Kvaliteta suznog filma u kroničnih shizofrenih bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima

Bakija, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:936456

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Bakija

Kvaliteta suznog filma u kroničnih shizofrenih bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Bakija

Kvaliteta suznog filma u kroničnih shizofrenih bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ i pri Zavodu za očne bolesti KB „Dubrava“ u Zagrebu.

Mentor: prof. dr. sc. Igor Filipčić, dr. med., spec. psihijatar

Komentor: doc. dr. sc. Snježana Kaštelan, dr. med., spec. oftalmolog

Iskreno zahvaljujem svojim mentorima prof. dr. sc. Igoru Filipčiću i doc. dr. sc. Snježani Kaštelan na uloženom vremenu, trudu te stručnim i znanstvenim savjetima, a osobito na poticaju te nesebičnoj i prijateljskoj podršci prilikom izrade ovog rada.

Disertaciju posvećujem svojim roditeljima kojima zahvaljujem na svemu što su me u životu naučili.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Shizofrenija 1

1.1.1. Epidemiologija shizofrenije 3

1.1.2. Etiologija shizofrenije 4

1.1.3. Klasifikacija i kliničke slike shizofrenije 5

1.1.4. Tijek shizofrenije 13

1.1.5. Liječenje shizofrenije 13

1.1.6. Biopsihosocijalni pristup shizofreniji 14

1.2. Antipsihotici 14

1.2.1. Klozapin 17

1.2.2. Olanzapin 17

1.2.3. Kvetiapin 18

1.3. Suzni aparat 19

1.4. Suzni film 20

1.4.1. Struktura suznog filma 21

1.4.2. Stabilnost i disfunkcija suznog filma 22

1.5. Sindrom suhog oka 23

1.5.1. Klasifikacija suhog oka 24

1.5.2. Epidemiologija suhog oka 25

1.5.3. Etiologija i čimbenici rizika 26

1.5.4. Simptomi suhog oka 28

1.5.5. Dijagnostički postupci 29

1.5.6. Liječenje suhog oka 32

1.5.7. Komplikacije neliječenog suhog oka 34

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA 36

3. CILJEVI ISTRŽIVANJA 37

3.1. Opći cilj istraživanja 37

3.2. Specifični ciljevi istraživanja 37

4. ISPITANICI I METODE 38

4.1. Ispitanici 38

4.1.1. Ispitivana skupina 38

4.1.2. Kontrolna skupina 39

4.1.3. Etička načela 40

4.2. Metode istraživanja 41

4.2.1. Upitnik Indeks bolesti očne površine (OSDI upitnik) 41

4.2.2. Schirmerov test I 43

4.2.3. Test vremena pucanja suznog filma (TBUT test) 44

4.2.4. Fluoresceinski test 46

4.3. Statistička analiza podataka 48

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA 49

5.1. Uzorak istraživanja 49

5.2. Deskriptivna obilježja mjerenih varijabli 52

5.3. Razlike u subjektivnim simptomima ovisno o korištenju antipsihotika 54

5.4. Razlike u objektivnim mjerenjima ovisno o korištenju antipsihotika 59

5.5. Povezanost duljine uzimanja antipsihotika i disfunkcije suznog filma 68

5.6. Ostali dobiveni rezultati 69

6. RASPRAVA 77

6.1. Uzorak istraživanja 79

6.2. Razlike u subjektivnim simptomima ovisno o korištenju antipsihotika 81

6.3. Razlike u objektivnim mjerenjima ovisno o korištenju antipsihotika 84

6.4. Povezanost duljine uzimanja antipsihotika i disfunkcije suznog filma 86

6.5. Ostali dobiveni rezultati 88

7. ZAKLJUČCI 91

8. SAŽETAK 92

9. ABSTRACT 93

10. POPIS LITERATURE 94

11. ŽIVOTOPIS 112

Popis oznaka i kratica

APA	American Psychiatry Association
BAP	Bipolarni afektivni poremećaj
CATIE	Clinical Antypsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CYP P 450	Enzim citokrom P 450
CCLRU	Cornea and Contact Lens Research Unit
DED	Dry Eye Disease
DES	Dry Eye Sindrome
DEQ 5	Dry Eye Questionnaire 5
DEWS	Dry Eye Workshop
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
DTS	Dysfunctional Tear Syndrome
EPS	Ekstrapiramidni sindrom
HIV	Human Imunodeficiency Virus
5 HT	Serotoninski receptor
IDEEL	Impact of Dry Eye Living Questionnaire
LIPCOF	Lid Parallel Conjuctival Folds
LLT	Lipid Layer Thickness
MARTA	Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics
MGD	Meibomian Gland Dysfunction
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti

NET	National Eye Institute
NIMH	National Institute of Mental Health
OSDI	Ocular Surface Disease Indeks
PBBT	Post-Blink Blur Time
PTSP	Posttraumatski stresni poremećaj
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TBUT	Tear Break-Up Time test
TDDE	Tear Deficient Dry Eye
IBI	Interblink Interval
OPI	Ocular Protection Index

1. UVOD

Shizofrenija kao paradigma prave duševne bolesti i danas predstavlja najveći izazov u psihijatriji. Bolesnici koji obole od shizofrenije su većinom mladi ljudi kod kojih bolest postepeno poremeti većinu životnih aktivnosti te često zahtijeva dugotrajno, a većinom i doživotno liječenje te uzimanje lijekova (1-4). Psihijatrijski bolesnici, a osobito oboljeli od shizofrenije imaju 15-20 godina kraći životni vijek od ostale populacije (5-10). Također imaju dokazano niz somatskih komorbiditeta i multimorbiditeta (11-15). Oni su jednim dijelom povezani uz dugotrajno uzimanje psihofarmakoterapije kao i s činjenicom da shizofreni bolesnici zbog prirode svoje bolesti često zanemaruju i zapostavljaju svoje tjelesno zdravlje (16-19). Jedan od somatskih organa i sustava kojemu se ne poklanja gotovo nikakva pažnja pri brizi za shizofrene bolesnike je organ vida odnosno oko. Dokazano je da mnogi somatski kronični bolesnici koji uzimaju trajnu terapiju za svoju bolest (dijabetes, glaukom, hipertenzija i dr.) mogu imati smetnje vezane za oči koje odgovaraju smetnjama u okviru sindroma suhog oka i koje mogu izuzetno narušavati kvalitetu života (20-23). Ovaj rad će pokušati dokazati da se isto događa i kod bolesnika sa shizofrenijom koji dugotrajno uzimaju lijekove za svoju psihičku bolest.

1.1. Shizofrenija

Sve do sredine 20. stoljeća klinički entitet koji se danas naziva shizofrenija nije bio prepoznat kao zaseban u odnosu na melankoliju i psihičke poremećaje uzrokovane oštećenjem moždanog tkiva. Shizofreniju je prvi opisao njemački psihijatar Emil Kraepelin (1856-1926.). On je 1896. godine naziv „*dementia praecox*“ primijenjivao za skupinu bolesti koje počinju u adolescenciji i dovode do prijevremenog propadanja ličnosti (24). Taj naziv temelji se na ranom početku bolesti i tendenciji razaranja ličnosti obzirom da je uočio kako ona počinje u mlađoj životnoj dobi za razliku od demencije, a zajedničko im je da obje imaju mentalnu deterioraciju kao osnovnu karakteristiku (24,25). Naziv shizofrenija uveo je 1911. švicarski psihijatar Eugen Bleuler (1857-1939.) koji je smatrao da se kod shizofrenije manje radi o sindromu koji karakterizira demencija, a više je riječ o „rascjepu između afekta i misaonog sadržaja“ (26). Naime uvedeni termin shizofrenija dolazi iz grčkog jezika, gdje *shizo* znači cijepam, a *fren* znači razum, duša. Bolest oštećuje različite razine psihičkih funkcija kao što su kognicija, afekt, ponašanje, raspoloženje i motivacija (26,27).

Shizofrenija kao paradigma psihičke bolesti oduvijek predstavlja izazov, počevši od shvaćanja same definicije pa do načina liječenja (1,2). Radi složene etiologije, shizofrenija se smatra poremećajem i pojam bolest danas se puno manje upotrebljava i koristi. Nakon što su prihvaćena osnovna saznanja i mjerila u definiranju i shvaćanju shizofrenije, neki suvremenici smatraju stigmatizirajućim njen naziv i ključne simptome koji ju obilježavaju (1-4,28). Ovakva pretpostavka osobito se odnosi na dijagnostiku i liječenje mlađih bolesnika te su negativne posljedice nakon što se dijagnosticira ovaj poremećaj najčešće vezane s nedostatnim liječenjem i suradljivošću upravo zbog stigme (28). Stoga se danas poduzima niz inicijativa i akcija kako bi se umanjila stigma i time poboljšalo liječenje. S druge pak strane, neuzimanje terapije glavni je prediktor za učestale relapse. Liječenje čine složenim i rezidualni simptomi, nedostatan uvid u bolest i terapijske intervencije, komorbiditeti s drugim psihičkim i tjelesnim bolestima, loš transfer bolesnika s osobljem i drugim bolesnicima te članovima obitelji (1-4). Danas postoje velike mogućnosti liječenja i psihosocijalnih intervencija od prvenstveno primjene farmakoterapije i nefarmakoloških postupaka liječenja do psihosocijalnih metoda liječenja i rehabilitacije (29-35). Unatoč tome, jedan dio oboljelih nema povoljnu prognozu i ishod liječenja. Rezidualni simptomi i deficit kognitivnog funkcioniranja usko su povezani s nedostatnim socijalnim funkcioniranjem koji oboljelog sve više udaljavaju od stvarnih zbivanja i onemogućavaju ravnopravno participiranje sa zdravom populacijom (36). Shizofrenija se danas tumači kao spektar srodnih stanja koja se međusobno razlikuju po tijeku, ishodu i intenzitetu, te veliki broj autora smatra da ona nije jedan i jedinstven entitet (1-4,37-39). Kod većine oboljelih ona je dugotrajan ili doživotan poremećaj koji karakteriziraju izmjene razdoblja akutizacije s periodima remisije (40,41). S obzirom na oscilacije broja i intenziteta simptoma, stanja remisije mogu biti potpuna ili djelomična (42). Pojavnost shizofrenije danas se objašnjava modelom stres-dijateze koja objašnjava da osoba ima predispoziciju za razvoj shizofrenije, a u slučaju stresa razvije se slika poremećaja (38-41). Unatoč tome i velikim naporima koji se ulažu u istraživanje nastanka ovog složenog poremećaja, etiopatogeneza shizofrenije i dalje je nerazjašnjena i pridaje joj se velika pozornost liječnika i znanstvenika kako bi se pronašao uzrok nastanka. Danas je najviše zastupljen komplementarni pristup u razumijevanju i liječenju shizofrenije, a koji se temelji na dva osnovna pravca, biologijskom i psihodinamskom (42-46).

Shizofrenija je ozbiljna i teška duševna bolest najčešće kroničnog tijeka koja se javlja s relativno visokom učestalošću od oko 1% u općoj populaciji i koja uzrokuje progresivno

propadanje te veliki dizabilitet osobe koja oboli. Kod većine oboljelih to je dugotrajan i većinom doživotni poremećaj koji zahtjeva i doživotno liječenje. Bolest obično započinje u ranoj adolescenciji, no može se javiti i u zreloj ili starijoj životnoj dobi koja se u literaturi spominje kao shizofrenija s kasnim početkom, npr. nakon 45 godine života (47). Kod ove bolesti vrlo je važno što ranije uočiti znakove i simptome bolesti i što ranije započeti liječenje. Liječenje shizofrenije je kompleksno, a temelj čini uporaba antipsihotika uz koje su važne i gotovo nedjeljive psihoterapijske i psihosocijalne intervencije. Iako su unazad 40-50 godina dostupni visoko učinkoviti antipsihotici, ipak 50% bolesnika oboljelih od shizofrenije koji su podvrgnuti uobičajenom načinu liječenja, doživi relaps odnosno ponovnu pojavu nove epizode bolesti unutar godine dana (48). Uz lijekove potrebno je uključivanje bolesnika i u psihoterapijski tretman kao i druge psihosocijalne intervencije kako bi se postigao što bolji oporavak bolesnika i spriječila pojava nove epizode bolesti.

1.1.1. Epidemiologija shizofrenije

Shizofrenija je poremećaj s relativno visokom incidencijom i kroničnim tijekom. Stopa incidencije u Hrvatskoj je konstantna, iznosi 21 na 100 000 ljudi i podjednaka je u muškaraca i žena (49,50). Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu iznosi 0,6 do 17 na 1000, većinom između 3 i 10 na 1000 ljudi tijekom jednogodišnjeg razdoblja, a u Hrvatskoj iznosi 3,94/1000 (51). Prosječan životni rizik razbolijevanja od shizofrenije iznosi 1%. Većina shizofrenih bolesnika oboli u razdoblju od 20. do 39. godine života. U odnosu na opću populaciju prosječan životni vijek kraći je za oko 15-20 godina u oboljelih od shizofrenije (10). Stopa suicida shizofrenih bolesnika kreće se od 10-15% (52,53).

Epidemiološki podaci pokazuju da je shizofrenija češća u shizofrenih srodnika i da je posebno česta u jednojajčanih blizanaca. Međutim, ni kod njih nije pojavljivanje poremećaja stopostotno, što isključuje mogućnost da je samo genetski determinirana. Kod shizofrenih bolesnika s pozitivnim hereditetom tijek poremećaja daleko je maligniji i kod takvih bolesnika poremećaj počinje ranije nego kod onih koji nemaju hereditarno opterećenje (49,50).

Prevalencija shizofrenije u općoj populaciji tijekom života iznosi od 0,6-1,5%. Stopa incidencije procjenjuje se 1 na 10 000 godišnje (50). U Hrvatskoj ima oko 19 000 shizofrenih bolesnika, a stopa pojavnosti je oko 0,4%. Odnos muškaraca i žena je 1:1 (54). Češća je u nižim socioekonomskim klasama. Češće se bolest pojavljuje u zimi i rano proljeće, što se povezuje s mogućom virusnom etiologijom oboljenja (50,51).

1.1.2. Etiologija shizofrenije

Uzrok nastanka shizofrenije je još uvijek veliki izazov za suvremenu psihijatriju i nije utvrđen, ali postoje brojne hipoteze koje zahtijevaju daljnja istraživanja. Unatoč velikom broju dosadašnjih istraživanja još se ne zna točna etiopatogeneza ove bolesti. Velika je dilema je li shizofrenija neurorazvojni ili neurodegenerativni poremećaj. Najvjerojatnije shizofrenija nije jedinstvena bolest već skupina različitih poremećaja pa je stoga i njezina etiopatogeneza složena i posljedica interakcije između specifične vulnerabilnosti i različitih stresogenih zbivanja (1-4,55-59). Danas se zna da cijeli niz raznorodnih čimbenika igra ulogu kako u razvoju predispozicije ili sklonosti za bolest tako i u samom ispoljavanju i trajanju bolesti. Danas se misli da je u većini slučajeva nastanak i pojava bolesti prouzročena složenom interakcijom nasljednih i okolinskih čimbenika. Nijedna teorija ne objašnjava u potpunosti nastanak bolesti.

Danas govorimo o tzv. modelu stresne dijateze kojim se pokušava objasniti nastanak shizofrenije, a koji obuhvaća nekoliko mogućih faktora (60):

- *Genetska uvjetovanost* nastanka shizofrenije bazira se na poligenskoj teoriji. Najčešće spominjani kromosomi vjerojatno odgovorni za javljanje bolesti su autosomi: 5, 11, 18 i kratki krak 19, te spolni X kromosom.
- *Biološko-neurotransmitorska uvjetovanost*. Dopamin je glavni neurotransmitor koji se povezuje sa shizofrenim oboljenjem. Dokazana je pojačana aktivnost dopaminskog sustava u mezolimbičkom dijelu mozga i smanjena dopaminska aktivnost u prefrontalnom i frontalnom korteksu kod shizofrenih bolesnika. Povećanje dopaminske aktivnosti u mezolimbičkom sustavu se povezuje s nastankom pozitivnih simptoma bolesti (halucinacije i sumanutosti), dok se hipofunkcija dopamina u prefrontalnom i frontalnom korteksu povezuje s nastankom negativnih simptoma

bolesti. Kako u mozgu promjene i poremećaj jednog neurotransmitorskog sustava neizbježno prate i promjene u drugim neurotransmitorskim sustavima zbog međusobnog regulacijskog djelovanja, treba očekivati da će i oni biti promijenjeni. Tako serotonin prati promjene dopamina, ali u obrnutom smislu. Dokazano je smanjenje serotonina u mezolimbičkom sustavu i pojačana funkcija i aktivnost serotonina u prefrontalnom i frontalnom korteksu.

- *Virusna uvjetovanost* u prilog koje govori sezonalitet i pronađena antivirusna protutijela sporih virusa.
- *Psihosocijalna i okolinska uvjetovanost* podrazumijeva obiteljske čimbenike, neodgovarajuće izražavanje i općenito neodgovarajuće odnose između roditelja i djeteta, posebice majke.
- *Psihodinamsko tumačenje* nastanka shizofrenije težište stavlja na duboku regresiju na najranije obrasce razvoja, one od prve do treće godine života pri čemu dolazi do raspada ega i povlačenja iz objektnog svijeta. Sva se psihička energija usmjerava na samoga sebe uz korištenje primitivnih obrana. Sve to može biti posljedica neodgovarajućih odnosa s majkom u najranijoj razvojnoj fazi (61-64).

1.1.3. Klasifikacija i kliničke slike shizofrenije

Temelj klasifikacijama u današnjem smislu postavio je Emil Kraepelin. Klasifikacija bolesti i poremećaja potrebna je kako bismo te kategorije učinili jednoznačnima i jedinstvenima te kako bi se stručnjaci što bolje i praktičnije sporazumijevali.

Najznačajnije su dvije klasifikacije: Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB) i njezin sastavni dio Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Klinički opisi i dijagnostičke smjernice, Deseta revizija (MKB-10) i Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM) (65,66).

U kliničkom radu i istraživanjima najčešće se upotrebljava DSM klasifikacija. Od 1. siječnja 1995. godine u Hrvatskoj je službeno stupila na snagu 10. revizija MKB-10 klasifikacije i primjenjuje se i danas. U pripremi je MKB-11 čije se objavljivanje tek očekuje.

Što se tiče kliničke slike i simptoma u shizofreniji, Bleuler je uveo koncept primarnih i sekundarnih simptoma (26). Četiri primarna simptoma (4 A simptoma) su: poremećene asocijacije (kao formalni poremećaj mišljenja), autistično ponašanje, abnormalni afektivitet i ambivalencija. Sve ostale simptome, uključujući sumanutosti i halucinacije, svrstao je u sekundarne simptome. Shizofrenijom se bavio i njemački psihijatar Kurt Schneider (1887-1967.) koji je definirao tzv. simptome prvog reda za shizofreniju: ozvučenje misli, glasovi koji razgovaraju o bolesniku u trećem licu i komentiraju njegovo ponašanje, fenomen nametanja i oduzimanja misli, druge osobe mogu čitati bolesnikove misli i cenestetske halucinacije što su doživljavanja kao da netko dodiruje, premješta, oštećuje bolesnikove unutarnje organe (1-4, 24-25).

Simptomi shizofrenije mogu se podijeliti još i na pozitivne, negativne, afektivne i kognitivne.

Pozitivni simptomi odraz su suviška ili iskrivljenosti normalnih aktivnosti i funkcija (66-68). U pozitivne simptome ubrajamo: sumanute ideje, halucinacije, poremećeno mišljenje i dezorganizirano ponašanje. **Sumanute ideje** su pogrešna vjerovanja koja nemaju svoju potvrdu u stvarnosti; to su lažna uvjerenja, zablude nastale na nerealnoj osnovi, nepristupačne su logičkoj korekciji. Bolesnik čvrsto vjeruje u sumanutu misao. One mogu biti primarne i sekundarne, te u odnosu na afekt sintimne i katatimne. Najčešće su ideje odnosa i interpretacije, progonstvene sumanutosti (persekutorne), sumanute ideje ljubomore, religiozne sumanutosti, ideje kontrole, propasti i krivnje te nihilističke ideje. **Halucinacije** su vrlo česte u shizofreniji i predstavljaju obmane osjetila kod kojih ne postoji stvarni podražaj. Mogu biti osnovne i složene, a pojavljuju se pri očuvanoj (shizofrenija) i pri poremećenoj svijesti (delirij, sumračno stanje). Halucinacije mogu biti refleksne, funkcionalne, negativne, a s obzirom na osjet slušne (podvrsta su imperativne), vidne (koje mogu biti ekstrakampine, autoskopske, mikrohalucinacije), njušne, okusne, taktilne, eidetičke, cenestetičke i vestibularne. **Poremećaji mišljenja** dijele se na formalne i sadržajne. Formalni poremećaji mišljenja su: inhibirano mišljenje, usporeno, okolišno, viskozno i stereotipno, te ubrzano mišljenje, bijeg misli, inkoherentno, disocirano mišljenje i blok misli. Disocirano mišljenje je ustvari poremećaj asocijacija u mišljenju i dijeli se na nekoliko stupnjeva. Ovaj poremećaj mišljenja patognomoničan je za shizofreniju. U sadržajne poremećaje mišljenja ubrajaju se sumanutosti, prisilne i precijenjene misli. Poremećaji psihomotorike se manifestiraju kao poremećaji govora, pokreta i radnji. Poremećaji govora su: afazija, disfazija, alogija, mutizam,

logoreja, bradilalija, koprolalija, palilalija, eholalija i dislalija. Poremećaji pokreta su: apraksija, akatizija, akinezija, bradikinezija, hipo i hiperkinezija, negativizam i manirizam. Katatoni znakovi i simptomi pojavljuju se specifično u shizofreniji i to su: katapleksija, katalepsija, voštana savitljivost, stupor i katatono uzbuđenje. U poremećaje radnji ubrajaju se: impulzivne, automatske, reaktivne, prisilne i nagonske radnje (1-4,66-68).

Negativni (deficitarni) simptomi shizofrenije determiniraju funkcioniranje bolesnika i ishod poremećaja, a u svojoj kliničkoj prezentaciji manje su dramatični nego pozitivni simptomi. Negativni simptomi u primarnom obliku su specifični za shizofreniju, dok pozitivne simptome osim u shizofreniji nalazimo u bipolarnom afektivnom poremećaju, shizoafektivnom poremećaju, psihotičnoj depresiji i demenciji (70). Među shizofrenim bolesnicima oko 20% ima značajne primarne negativne simptome, a to su: zaravnjeni afekt (smanjen opseg i intenzitet emocionalne ekspresije te smanjenje mimike, modulacije osjećaja i komunikativnih gesta), emocionalno povlačenje, osiromašen raport, pasivnost, apatija, socijalno povlačenje, teškoće apstraktnog mišljenja, gubitak spontaniteta, stereotipno razmišljanje, alogija (poremećaj u komunikaciji koji se manifestira kao reducirana fluentnost i produktivnost misli i govora), avolicija (reducirano smisleno, k cilju usmjereno ponašanje, nedostatak motivacije), anhedonija (nedostatak zadovoljstva), poremećaj pažnje (66-68). Ovi simptomi navedeni su među karakterističnim simptomima (kriterij A) u DSM-IV kriterijima za shizofreniju. Sekundarni negativni simptomi mogu biti odraz pozitivnih simptoma (pa su s njima i vremenski povezani), mogu biti nuspojava antipsihotika ili odraz institucionalizacije, odnosno socijalne izolacije nametnute stigmom shizofrenog poremećaja (70-73).

Afektivni dio ličnosti kod shizofrenih bolesnika izrazito je promijenjen: bolesnik je povučen u odnosu na svoju okolinu, nije svjestan osjećaja drugih ljudi oko sebe, svoje osjećaje ne može izraziti ili pokazati, izbjegava kontakt očima, izraz lica mu je bez ikakva osjećaja ili zanimanja tako da se doima kao da je „prazan“.

Kognitivna disfunkcionalnost često je prisutna u oboljelih od shizofrenije (74). Ti se deficiti povezuju s disfunkcijom prefrontalnog korteksa, senzornog i asocijativnog korteksa, motoričkog korteksa i bazalnih ganglija. Poremećaj kognitivnih funkcija rano se primjećuje kod obolijevanja, inicijalno se doima blagog stupnja, a intenzitet mu je uglavnom stabilan tijekom poremećaja, iako se može pogoršavati (75). Neovisan je o pozitivnim simptomima, a traje i nakon nestanka akutnih simptoma poremećaja. Češće je povezan sa negativnim

simptomima (76). Najkonzistentniji nalaz kognitivnog deficita su smetnje učenja, pamćenja i pažnje te oštećenja izvršnog funkcioniranja, vizuospacijalnih sposobnosti i jezika. Danas se stručnjaci na polju kognicije slažu s mišljenjem Bleulera i Kraepelina da je kognitivni deficit primarno obilježje shizofrenije. Neurokognitivni testovi pokazuju da samo 30% oboljelih ima zadovoljavajuće kognitivno funkcioniranje. Drži se da je jedini simptom shizofrenije koji ima veću pojavnost od prethodno navedenog, nedostatak uvida u poremećaj, a koji se donekle i sam može smatrati znakom kognitivne disfunkcije. Poremećaj kognitivnog funkcioniranja nije nužno povezan s primarnim poremećajem inteligencije (77). U odnosu na liječenje antipsihoticima, brojne studije jasno pokazuju da antipsihotici ili nemaju utjecaja na kognitivne funkcije (većina bazičnih antipsihotika) ili uzrokuju poboljšanje kognitivnog funkcioniranja, većinom novi antipsihotici (78). Drži se da je kognitivni deficit značajan prediktor poremećaja funkcioniranja oboljelih od shizofrenije. Oni su često nesposobni za samostalan život, otežano socijalno funkcioniraju, slabije se zapošljavaju, manje vode računa o vlastitom zdravlju, higijeni i izgledu.

MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti

Da bi se postavila dijagnoza shizofrenije prema kriterijima MKB-10, potrebno je da su navedeni simptomi prisutni u periodu jedan mjesec ili dulje; minimalno je potreban jedan vrlo jasan simptom (a dva ili više ako su manje jasni) iz grupa simptoma od a) do d), ili simptomi iz najmanje dviju grupa, od e) do h).

Kriterij „i" odnosi se samo za jednostavnu (ili simplex) shizofreniju s potrebnim trajanjem od godine dana (65).

Jedan simptom od a) do d):

a) jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli

b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje

c) halucinatorni glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili međusobno razgovaraju o njemu ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela

d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao primjerice o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima)

ili dva simptoma od e) do h):

e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene prolaznim ili poluuobličenim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima

f) prekidi misli ili ubacivanje u tok misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor ili neologizme

g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizami stupor

h) „negativni" simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptične terapije

i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva.

U MKB-10 klasifikaciji shizofrenija je podijeljena na sljedeće tipove (65):

F 20.0 Paranoidna shizofrenija

F 20.1 Hebefrena shizofrenija

F 20.2 Katatona shizofrenija

F 20.3 Nediferencirana shizofrenija

F 20.4 Postshizofrena depresija

F 20.5 Rezidualna shizofrenija

F 20.6 Shizofrenija simpleks

F 20.8 Ostala shizofrenija

F 20.9 Shizofrenija, nespecificirana

Paranoidnu shizofreniju obilježava prisutnost sumanutih ideja i slušnih halucinacija, a kognitivne funkcije i osjećaji su relativno očuvani. Još se javljaju i anksioznost, srdžba, suzdržanost i svadljivost, afektivna zaravnjenost. Od sumanutih sadržaja najčešće su prisutne ideje praćenja i proganjanja, ideje odnosa, veličine. Još se javljaju i religiozne, somatizacijske sumanutosti i patološke ljubomore. Slušne halucinacije su u vidu glasova koji mogu biti pogrdni, neprijateljski. Česti su agresivni ispadi i suicidalnost potaknuti imperativnim halucinacijama. Ovaj oblik shizofrenije najčešće se javlja pod kraj drugog i početkom trećeg desetljeća života. Prognoza je daleko bolja u odnosu na druge tipove shizofrenije (1-4).

Hebefrena shizofrenija još se naziva i dezorganizirani tip shizofrenije. Ovo je najteži oblik shizofrenije. Karakteristika ovog oblika shizofrenije je besmisleno i djetinjasto ponašanje, smijuljenje i smijeh bez prave afektivne pratnje, a sve uz bizarne i maniririrane kretnje. Dugoročno je prognoza lošija od drugih oblika shizofrenije. Ovaj oblik shizofrenije najbliži je Kraepelinovom pojmu *dementia praecox*. Počinje u vrijeme puberteta ili rane adolescencije, a prognoza je loša zbog progredirajućeg tijeka i propadanja ličnosti. Dezintegracija ličnosti daleko brže nastupa nego u drugim oblicima shizofrenije (1-4).

Katatonu shizofreniju obilježavaju psihomotorne smetnje u vidu usporenosti, zakočenosti i nepokretnosti (katatoni stupor) ili sasvim suprotno, pojačana motorička aktivnost (katatoni nemir). Izraženi su mutizam, negativizam, neobični voljni pokreti, eholalija i ehopraksija. Tijek je intermitentan uz dobre remisije, a prognoza povoljna. Počinje naglo s navršenom punoljetnosti i razvija se u smjeru katatonog stupora ili pak posve suprotnog, katatonog nemira. Osobito je upečatljiv u katatonom stuporu fenomen psihičkog jastuka kada bolesnik gornjim dijelom prsnog koša ne dodiruje krevet-katalepsija. Istovremeno je svijest nepomućena i oboljeli dobro registriraju zbivanja u okolini mada se čini suprotno. Izlazak iz stupora može biti iznenadan ali i postepen. U katatonom nemiru oboljeli je neobuzdan, galami, viče i govori nepovezano. Može se razodjenuti i dalje neprimjereno ponašati ili čak napasti nekoga u svojoj okolini. Ne spava, odbija hranu i tekućinu te tako može ugroziti tjelesno zdravlje (1-4).

Shizofrenija simplex je neproduktivna forma shizofrenije. Počinje postupno i nastavlja kroničnim tijekom što znači da nema jasnih faza akutizacije, a niti remisije. Počinje u adolescentnoj dobi, simptomi se razvijaju postupno, osoba se izolira od drugih, povlači u sebe, zapušta svoj izgled, nema zanimanja za suprotni spol, djeluje ravnodušno, teško je razgraničiti ovo ponašanje od shizoidnog. Produktivni simptomi poput iluzija i halucinacija su vrlo oskudni. S vremenom bolesnik sve više socijalno propada, ne radi, ne druži se, živi u siromaštvu, satima samo sjedi ili leži i to mu ne smeta (1-4).

Rezidualnu shizofreniju karakterizira nepostojanje upadljivih simptoma poput halucinacija, sumanutih ideja, dezorganiziranog ponašanja, a dogodila se barem jedna epizoda shizofrenije. Više su prisutni negativni simptomi poput tuposti, bezvoljnosti, siromaštvo govora i čudno ponašanje. Tijek poremećaja je takav da postoje faze potpunog povlačenja simptoma koje se izmjenjuju sa fazama rezidualnih simptoma (1-4).

Paranoidna shizofrenija (F20.0) najčešći je tip shizofrenije u većem dijelu svijeta.

Klasifikacija Američke psihijatrijske udruge (DSM-IV)

U Sjedinjenim Američkim Državama, Američka psihijatrijska udruga (engl. American Psychiatry Association, APA) priredila je i izdala, još davne 1952. godine, Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-I). Nakon toga je izašlo još šest izdanja. Najnovije izdanje ove klasifikacije (DSM-5) objavljeno je u svibnju 2013. godine, a pred kraj 2014 godine objavljen je i prijevod na hrvatski jezik (66).

Prema dijagnostičkim kriterijima DSM-IV klasifikacije, dijagnoza shizofrenije se može postaviti ako bolesnik ima dva ili više od sljedećih simptoma: sumanutosti, halucinacije, smeten govor, smeteno ili katatono ponašanje, negativni simptomi, od kojih svaki zauzima značajni dio vremena tijekom jednomjesečnog perioda (ili kraće, ako je uspješno liječen). Trajni znakovi poremećaja traju barem šest mjeseci, koje razdoblje uključuje i najmanje mjesec dana simptoma iz prvo navedenog kriterija. Također to razdoblje može obuhvatiti i prodromalne ili rezidualne simptome (66).

DSM-IV klasifikacija dijeli shizofreniju na sljedeće tipove (66):

F 20.0x paranoidni tip

F 20.1x dezorganizirani tip (koji odgovara u MKB klasifikaciji hebefrenom tipu)

F 20.2x katatoni tip

F 20.3x nediferencirani tip

F 20.5x rezidualni tip

Nova klasifikacija po DSM-V ne dijeli shizofreniju na podtipove nego se različiti tipovi shizofrenije mogu uokviriti unutar skupine "Spektar shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja." Ovo poglavlje uključuje sve poremećaje povezane s shizofrenijom, a to su: shizotipni poremećaj ličnosti, deluzijski poremećaj, kratki psihotični poremećaj, shizofrenija, shizofreniformni, shizoafektivni poremećaj. Prema DSM-V klasifikaciji, za dijagnozu shizofrenije moraju postojati dva ili više simptoma navedenih u nastavku, koji se značajno pojavljuju unazad više od 6 mjeseci. Barem jedan od njih mora biti od prvih 3: zablude, halucinacije, neorganiziran govor, vrlo neorganizirano ili katatono ponašanje (motorička nepokretnost) i negativni simptomi: povezani su s promjenama emocionalnih iskustava i ponašanja. Negativne simptome je teže prepoznati jer se mogu miješati s depresijom ili drugim poremećajima. U okviru ovih simptoma pojavljuju se: neizražavanje nikakvih emocija na licu ili u glasu, kao da je osoba robot, smanjenje sposobnosti da se osjeti zadovoljstvo, poteškoće u pokretanju i održavanju određenih zadataka (nedostatak motivacije), vlreo malo mogu razgovarati, zanemaruju osnovnu osobnu njegu, možda će trebati pomoć za obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Podudarajući se s poremećajem, postoje problemi na razini funkcioniranja na jednom ili više mjesta gdje se pojedinac razvija: rad, studije, odnosi s drugima, osobna briga itd.

1.1.4. Tijek shizofrenije

Klinički tijek shizofrenije može se podijeliti na premorbidni period, prodromalni period, akutnu psihotičnu epizodu te kasnije faze remisije i ponovnog relapsa bolesti. Brojne studije o tijeku i ishodu shizofrenije upućuju na to da tijek bolesti može biti različit (41). Tako neki bolesnici imaju egzarcebacije i remisije dok drugi ostaju kronično bolesni. Kod nekih bolesnika bolest pokazuje više ili manje stabilan tijek dok je kod drugih vidno napredujuće pogoršanje popraćeno velikim dizabilitetom. Potpuna remisija tj. povratak na premorbidno funkcioniranje čini se da nije česta pojava kod oboljelih od shizofrenije. Od onih koji ostanu bolesni, neki imaju relativno stabilan tijek, dok kod drugih vidimo napredujuće pogoršanje praćeno velikom nesposobnošću (42). U početku bolesti mogu biti upadljivi negativni simptomi koji se javljaju poglavito kao prodromalni simptomi, a kasnije se javljaju i pozitivni simptomi. Čimbenici koji su povezani s boljim ishodom bolesti su: dobra premorbidna prilagodba, akutni početak, kasniji početak, ženski spol, precipitirajući događaji, pridruženi poremećaji raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnog stadija, dobro međuepizodno funkcioniranje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturnih moždanih abnormalnosti, obiteljska anamneza poremećaja raspoloženja bez anamneze shizofrenije (1-4). Rano započeto liječenje jedan je od osnovnih čimbenika bolje prognoze. Stoga je vrlo važno rano uočavanje bolesti, odnosno prepoznavanje premorbidne i prodromalne faze.

1.1.5. Liječenje bolesnika oboljelih od shizofrenije

Današnji pristup liječenju bolesnika oboljelih od shizofrenije je cjelovit, integrativni i sveobuhvatni te podrazumijeva kombinaciju raznih postupaka. Osim primjene psihofarmakoterapije tj. lijekova (antipsihotici) kao temelja liječenja, u procesu liječenja su neophodni psihosocijalni i psihoterapijski postupci liječenja (79-80).

Oboljeli od shizofrenije liječe se biologijskom terapijom (lijekovima, elektrokonvulzivnom terapijom, neuromodulatornom terapijom, neuroregenerativnom terapijom) te socioterapijskim i psihoterapijskim metodama i postupcima liječenja. Izbor psihofarmakološke terapije, psihoterapije i psihosocijalnih intervencija vrši se na temelju procjene kliničkog stanja bolesnika i raspoloživih mogućnosti liječenja (33-35). Organizacija psihijatrijske službe kod nas još uvijek počiva na bolničkoj psihijatriji s nedovoljno

razvijenom izvanbolničkom psihijatrijskom skrbi. Organizacija po tipu psihijatrije u zajednici nije dostatno razvijena. Terapijske smjernice Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju, Hrvatskog liječničkog zbora (79), predstavljaju sintezu nekoliko svjetskih publiciranih smjernica (29-35) i literature koja o tome govori (80-88). Terapijske smjernice za liječenje oboljelih od shizofrenije predstavljaju pomoć psihijatru u odabiru optimalne terapijske strategije.

1.1.6. Psihobiosocijalni pristup shizofreniji

Danas se sve više prihvaća i njeguje jedan cjeloviti, sveobuhvatni ili integrativni pristup liječenja bolesnika oboljelih od shizofrenije. Smatra se da svi mentalni poremećaji, pa tako i shizofrenija, odražavaju kompleksnost interakcija između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika vezano za nastanak, početak, tijek i ishod bolesti (89). Procjenjujući i uvažavajući utjecaj psiholoških, socijalnih i bioloških čimbenika lakše ćemo razumjeti složenost određenog stanja, i objasniti pacijentu zbog čega mu trebaju lijekovi, psihoterapija i psihosocijalni postupci ili sve zajedno. Jedan od glavnih ciljeva liječenja kod shizofrenije je sprječavanje recidiva bolesti zbog čega nam je važno poznavanje protektivnih čimbenika koji mogu pridonijeti održanju stanja zdravlja i rizičnih čimbenika, koji mogu utjecati na pojavu recidiva i pogoršanje zdravlja (89).

1.2.Antipsihotici

Antipsihotici su otkriveni prilikom istraživanja lijekova koji primarno nemaju psihijatrijsku indikaciju. U postupku traženja novih antihistaminika i antiemetika iz opioidnog analgetika petidina razvijen je haloperidol. J. Delay i P. Deniker su 1952. godine u Francuskoj otkrili klorpromazin koji je otvorio put za razvoj brojnih drugih antipsihotika. Temelj liječenja shizofrenije je primjena antipsihotika (90-94). Drži se da u svijetu postoji više od 60 antipsihotika koji su u kliničkoj primjeni. U njihovom djelovanju razlikujemo rane i kasne učinke. Rani učinci odvijaju se putem blokade neurotransmitorskih receptora, dok su kasni posljedica promjene u ekspresiji gena koja dovodi do neuronske regeneracije. Antipsihotici se međusobno razlikuju prema intenzitetu blokade dopaminskih i drugih receptora, brzini

disocijacije s receptora i prema afinitetu spram drugih sustava: serotoninski, histaminski, kolinergički, gabaergički i ostali (93). Pojedini tipovi receptora razlikuju se prema afinitetu za dopamin. Najveći afinitet imaju D3 (nanomolarne koncentracije), zatim D5 i D4 (submikromolarne koncentracije) i zatim D1 i D2 (mikromolarne koncentracije) receptori. Svi antipsihotici su antagonisti dopaminskih D2 receptora sukladno teoriji o povećanom otpuštanju dopamina u subkortikalnim područjima i strijatumu tj. da je pojačana dopaminska aktivnost odgovorna za nastanak najvećeg broja psihotičnih simptoma i agresije (95-96). Učinkovitost antipsihotika mjeri se prema okupiranosti dopaminskih receptora. Antipsihotik nije učinkovit ako nije okupirano više od 50% D2 receptora. S druge pak strane, prevelika okupiranost D2 receptora rezultirati će nastankom nuspojava. Drži se da je 65% zauzetost antipsihotikom D2 receptora u strijatumu optimalna jer će tada najviše doći do izražaja učinkovitost antipsihotika, a mogućnost razvoja nuspojava je mala. Ako je ona veća od 78%, to će rezultirati ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) koje su vrlo neugodne za pacijenta i utječu na suradljivost i kvalitetu daljnjeg liječenja. Okupiranost receptora veća od 80% ne dovodi i do veće učinkovitosti antipsihotika. Takva okupiranost dovodi do razvoja niza nuspojava radi povećanog izlučivanja acetilkolina u interneuronima strijatuma koji aktivacijom muskarinskih M1 receptora dovode do EPS-a. Inače, aktivnost tih kolinergičkih interneurona inhibirana je dopaminom putem D2 receptora (95). U izbjegavanju i ublažavanju EPS nuspojava tri su načina: 1. sniženje doze antipsihotika; 2. primjena blokatora M1 receptora–biperiden (Akineton) i 3. promjena antipsihotika odnosno zamjena aktualnog antipsihotika s antipsihotikom koji je slabiji D2 blokator ili M1 antagonist (97). Osobito je važno da okupiranost D2 receptora u području hipofize ne prelazi 72%, jer tada dolazi do porasta prolaktina u plazmi i posljedičnih nuspojava. U svom djelovanju antipsihotici se natječu s endogenim dopaminom za mjesta na dopaminskim receptorima. Atipični antipsihotici imaju konstantu disocijacije s D2 receptora manju od endogenog dopamina, što je vrlo bitno jer antipsihotici koji se kraće vrijeme nalaze na D2 receptoru omogućuju djelovanje i endogenog dopamina te na taj način oponašaju fiziološko funkcioniranje dopaminskih neurona. Zbog brze disocijacije imaju manje ekstrapiramidnih nuspojava i hiperprolaktinemije kao nuspojave (97-98). U načinu djelovanja na simptome shizofrenije, osim učinka na D2 receptore, afinitet antipsihotika na ostale receptorske sustave pokazao se vrlo značajan. Farmakokinetika antipsihotika ima vrlo veliku važnost za njihov način djelovanja. Ovisno o poluvremenu eliminacije lijeka, ovisi i dužina njegovog djelovanja, a o

vremenu postizanja ravnotežne koncentracije ovisi brzina učinka i pojava neželjenih reakcija. Kao glavni uzrok farmakokinetskih razlika antipsihotika smatra se njihovo metaboliziranje putem enzima citokroma P450 (CYP). Poznato je oko 10 skupina ovih enzima koji su smješteni u 28 hepatocitima. Velike su razlike u aktivnosti enzima citokroma među pojedinim osobama. Prevelikim induciranjem enzima gubi se učinkovitost lijeka, a povećanom inhibicijom enzima povećava se mogućnost nastanka nuspojava pa sve do razine toksičnosti antipsihotika. Aktivnost sustava enzima citokroma P450 ovisi i o spolu. Kod žena je slabija aktivnost enzima CYP 1A2, što je najvjerojatnije posljedica metaboliziranja estrogena tim putem. Jako je važno obratiti pozornost na to da li je pacijent pušač jer pušenje inducira ove enzime. Tako će kod nepušača biti potrebna dvostruko manja dnevna doza antipsihotika u odnosu na pušača (99-101). Recentna randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana, nezavisna i multicentrična, 18-mjesečna CATIE (Clinical Antypsychotic Trials of Intervention Effectiveness) studija sponzorirana od NIMH (National Institute of Mental Health) ukazala je na terapijske prednosti novih antipsihotika (102). Moderna psihijatrija danas raspolaže velikim brojem antipsihotika koji su unaprijedili liječenje oboljelih od shizofrenije. Svakodnevno se služimo podjelom antipsihotika na klasične ili konvencionalne antipsihotike i na atipične antipsihotike („noviji antipsihotici“, „novi antipsihotici“, „antipsihotici druge i treće generacije“). Klasični antipsihotici pokazuju 20-30 puta veći afinitet za D2 nego za D3 receptore, dok novi antipsihotici imaju 2-3 puta veći afinitet za D3 nego za D2 receptore (103). Dostupnost novih antipsihotika pozicionirala ih je kao prvu liniju izbora u liječenju prve psihotične epizode, kao i shizofrenije te općenito u liječenju psihotičnih poremećaja. Tome pridonosi i njihova učinkovitost na negativne i kognitivne simptome te daleko poštedniji profil u odnosu na nuspojave (104). Kada se uspoređuje njihova blokada dopaminskih i serotoninskih receptora, blokiranje serotoninskih receptora jače je izraženo od blokiranja dopaminskih receptora. Važna je i selektivnost za određena područja u mozgu. Tako novi antipsihotici znatno jače blokiraju dopaminske neurone u A10 regiji koji pripadaju mezokortikolimbičkom sustavu za koji se pretpostavlja da je odgovoran za nastajanje shizofrenije, a znatno manje blokiraju A9 skupinu neurona u strijatumu što je odgovorno za nastajanje ekstrapiramidnih nuspojava (105). Novi antipsihotici imaju afinitet i za noradrenergičke, acetilkolinske, histaminske, dopaminske i druge podtipove receptora, a brza disocijacija novih antipsihotika s D2 receptora omogućava fiziološku transmisiju dopamina i time povoljniji profil nuspojava (106-110).

1.2.1. Klozapin

Klozapin je prvi antipsihotik druge generacije antipsihotika. Derivat je dibenzepina koji je otkriven 1958. godine (111,112). Tijekom 70-tih godina ulazi u kliničku primjenu da bi zatim ubrzo bio povučen radi potencijalno opasne nuspojave agranulocitoze (113,114). Devedesetih godina ponovno je vraćen u upotrebu. Jedinstven je prema svojoj učinkovitosti na rezistentne oblike shizofrenije te u prevenciji suicida (115). Pokazuje veliki afinitet za serotoninske 5-HT2A, histaminske H1, kolinergičke M1, dopaminske D4, alfa-1adrenergičke i serotoninske 5-HT1C receptore. Pokazuje umjereni afinitet za alfa-2 adrenergičke, serotoninske 5-HT3 i dopaminske D1 receptore, te mali afinitet za D2 i D3 receptore (115). Ima učinak na pozitivne i negativne simptome bez izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Manja učestalost ekstrapiramidnih nuspojava objašnjava se 10 puta većim afinitetom za D4 nego za D2 receptore. U terapijskim dozama on blokira 80-90 % D2 receptora u limbičkom sustavu, a samo 40-50 % receptora u strijatumu. Odmah nakon primjene djeluje sedativno i anksiolitički, a nakon tjedan-dva dolazi do izražaja njegovo antipsihotično djelovanje. Vrlo je učinkovit u otklanjanju hostilnosti i agresivnog ponašanja. Zbog širokog spektra djelovanja na neurotransmitorske receptore, klozapin se najčešće primjenjuje u monoterapiji (116). Klozapin je jedinstven jer je jedini „evidence based“ lijek za liječenje terapijski rezistentne shizofrenije (117-119). Uobičajni raspon doza je 300-450 mg/dan.

1.2.2. Olanzapin

Olanzapin je derivat tiobenzodiazepina. Pripada skupini MARTA (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics) antipsihotika jer ima širok farmakološki profil djelovanja. Na tržištu je od 1996. godine. Visokopotentni je antipsihotik s dobrim učinkom na pozitivne i negativne simptome te pokazuje anksiolitički i sedativni učinak (120). Pokazuje jači afinitet za 5-HT2A u odnosu na D2 receptore. Od svih antipsihotika, on pokazuje najveći afinitet za 5HT3 receptore što za posljedicu ima antiemetski učinak. Afinitet prema 5HT6 receptorima povezuje se s pozitivnim utjecajem na kognitivne funkcije (121). Olanzapin je lijek jako dobre podnošljivosti i velike sigurnosti primjene. Ima izrazito mali potencijal izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava (122). Česte nuspojave su pospanost, porast apetita i tjelesne mase. Najveći porast u tjelesnoj masi je u početku uzimanja antipsihotika. Moguće je i

povećanje koncentracije prolaktina, ali je ono blago i prolazno, što ga bitno razlikuje od klasičnih antipsihotika i risperidona iz skupine novih antipsihotika. Raspon doze olanzapina kreće se od 5-20 mg/dan (117). Unazad nekoliko godina, a zahvaljujući sve većoj dostupnosti, primjenjuje se dugodjelujući oblik olanzapina pod nazivom ZypAdhera. Riječ je o intramuskularnom pripravku koji se daje u glutealni mišić u periodima od 2-4 tjedna ovisno o dozi i stanju bolesnika (123). Raspoložive su doze od 210 mg, 300 mg i 405 mg. Bolesnici na ovoj terapiji zadržavaju dugo zadovoljavajuću remisiju, a profil nuspojava (metabolničke nuspojave) daleko je manji nego u oralnom obliku olanzapina.

1.2.3. Kvetiapin

Kvetiapin je antipsihotik iz skupine dibenzotazepina koji je po svojoj strukturi sličan klozapinu, ali pokazuje određene farmakološke razlike kao npr. da ima antikolinergički učinak. Pokazuje afinitet za 5HT2 i dopaminske D1 i D2 receptore (124). S obzirom da okupiranost D2 receptora ovim lijekom ne prelazi nikada granicu od 65% bez obzira na dozu lijeka, on nikada ne uzrokuje ekstrapiramidne simptome i znakove (125). Djeluje i na druge receptore te ima antiadrenergički i antihistaminski učinak. Metabolit kvetiapina N-desalkilkvetiapin ima učinak blokade noradrenalinskog transportera što pridonosi antidepresivnom učinku kvetiapina (126). Terapijska dnevna doza je u rasponu od 150-800 mg.

1.3. Suzni aparat

Suzni aparat sastoji se od sekretornog i ekskretornog dijela (127-130).

Sekretorni dio suznog aparata čine glavna suzna žlijezda, akcesorne suzne žlijezde i tarzalne žlijezde.

● Glavna suzna žlijezda (lat. *glandula lacrimalis*) ima dva dijela, veći, orbitalni (lat. *pars orbitalis*), i manji, palpebralni. (lat. *pars palpebralis*) koje odjeljuje lateralni produžetak aponeuroze mišića - podizača gornje vjeđe. Orbitalni dio suzne žlijezde veličine 5x10x20 mm nalazi se u plitkom udubljenju orbitalnog dijela čeone kosti. Palpebralni dio je smješten u gornjem lateralnom dijelu gornje vjeđe. Suzna žlijezda odgovorna je za refleksnu sekreciju suza i prazni se u gornji forniks kroz desetak nježnih izvodnih kanalića. Inervacija suzne žlijezde je vrlo složena, a nadziru je i refleksni i psihogeni mehanizmi.

● Akcesorne suzne žlijezde histološki su slične ili jednake glavnoj i nalaze se u spojnici. Osiguravaju bazalnu sekreciju suza, a njihovo lučenje je pod kontrolom simpatikusa. U stvaranju suznog filma, uz suzne žlijezde, sudjeluju i vrčaste stanice spojnice te žlijezde u rubovima vjeđa (Meibomove, Mollove i Zeissove žlijezde).

● Tarzalne žlijezde (lat. *glandulae tarsalis*) su smještene u unutarnjem rubu gornje i donje vjeđe. Uloga im je lučenje lipida (lipidne komponente suza). Životni vijek žlijezde je 4-5 mjeseci, a ako postoji njena disfunkcija smanjuje se i mijenja kvaliteta i kvantiteta suznog filma.

Ekskretorni dio suznog aparata čine suzno jezerce, suzne bradavice, suzne točkice, suzna vrećica i suzni kanal.

● Suzno jezerce (lat. *lacus lacrimalis*) je s gornje i donje strane omeđeno gornjom i donjom vjeđom, a lateralni rub pak čini polumjesečasti nabor spojnice (lat. *plica semilunaris conjunctivae*). Kod treptaja se rubovi vjeđa spajaju najprije u lateralnom dijelu, a na kraju u medijalnom očnom kutu, pa stoga i tok suza ide istim smjerom.

● Suzne bradavice (lat. *papila lacrimalis*), gornja i donja, se nalaze na stražnjem bridu medijalnog dijela ruba vjeđa, između otvora tarzalnih žlijezda i korjena trepavica, uronjene u suzno jezerce.

● Suzne točkice (lat. *puncta lacrimalis*), gornja i donja, nalaze se na vrhu odgovarajuće suzne bradavice. Okrenute su prema natrag i uronjene u suzno jezerce. Promjera su oko 0,3 mm. Okružene su prstenom čvrstog veziva, tako da su uvijek otvorene. Kad suzne točkice više nisu uronjene u suzno jezerce, nema odvođenja suza, pa se suze prelijevaju preko ruba vjeđa.
● Suzna vrećica (lat. *saccus lacrimalis*) je valjkastog oblika, dužine 12 do 15 mm. Leži u udubini na medijalnoj stijenci orbite, između prednjeg i stražnjeg suznog grebena. Gornji kraj vrećice čini svod suzne vrećice**.** Donji kraj vrećice ujedno je početak suznog kanala. Na stijenku suzne vrećice se pripaja manji broj vlakana orbikularnog mišića. Pri kontrakciji mišića ova vlakna povuku stijenku stvarajući u vrećici negativni tlak koji usisava suze.
● Suzni kanal (lat. *ductus nasolacrimalis*) se nastavlja na suznu vrećicu. Smješten je u istoimenom koštanom kanalu, koji se usmjerava prema dolje i natrag te se otvara u donji nosni hodnik. Donji otvor kanala pokriva zalistak sluznice (lat. *plica lacrimalis*), koji sprječava vraćanje sadržaja iz nosne šupljine u suzni kanal. Lakrimalna pumpa funkcionira tako da kada su vjeđe razdvojene suze ulaze u kanalikul, a kada se oči zatvore kanalikul se skrati i suzna vrećica se širi te gura suze pomoću mehanizma negativnog tlaka. Kod sljedećeg otvaranja vjeđa suzna vrećica kolabira, a pozitivni tlak tjera suze kroz suzni kanal u nos.

1.4. Suzni film

Suzni film je visokospecijalizirani i integralni dio površine oka. Suze su bistra, blago alkalna slankasta tekućina koja sadrži oko 0,5% bjelančevina, plazmu, Na-bikarbonat, Na-klorid i enzim lizozim. Normalna sekrecija suza iznosi 30 kapi tijekom 16 sati. Normalno refleksno vrijeme treptanja iznosi oko 0,1 do 0,2 sekunde. Sam refleks treptanja razvije se otprilike u šestom mjesecu života. Proizvodnja suza odvija se pod utjecajem vegetativnog živčanog sustava. Suze imaju višestruku ulogu: vlaže površinu rožnice i spojnice i sprječavaju njihovo isušivanje, ispiru površinu rožnice i spojnice otplavljujući sitna strana tijela te je čine skliskom tako da se vjeđe kreću bez trenja. Nadalje, opskrbljuju rožnicu kisikom i hranjivim tvarima, budući da zdrava rožnica nema vlastitu prokrvljenost. Stalni tok suza, skupa s imunoglobulinima i bakteriostatikom lizozimom, sprječava naseljavanje bakterija u spojničnoj vrećici (131).
Suze sadrže i mnoge druge tvari važne za metabolizam, normalnu funkciju i obnavljanje rožnice i spojnice uključujući epidermalni faktor rasta, beta-faktor transformacije rasta,

fibronektin, razne citokine, organske kiseline, vitamin A te imunoglobuline i lizozim (131). Prednja površina oka pokrivena je suznim filmom koji se sastoji od tri sloja:

- površni lipidni sloj kojeg luče žlijezde u rubovima vjeđa,
- srednji vodeni sloj kojeg luče suzne žlijezde i
- duboki mukozni sloj kojeg izlučuju vrčaste stanice spojnice.

Suzni film je bitan za glatkoću rožnice. Rožnični epitel ima mikrovile, zbog čega je suhi epitel fino hrapav, a suha rožnica izgleda mutno. Samo vlažan epitel stvara glatku optičku površinu pa je vlažna rožnica sjajna i prozirna. Bez urednog suznog filma nema ni uredne vidne funkcije oka. Treba naglasiti da na refrakciju oka utječe lom svjetla između zraka i suznog filma na rožnici, a ne samo lom svjetla između zraka i rožnice. Stoga i ne čudi da je pri disfunkciji suznoga filma vidna funkcija kompromitirana, što je i razlog uvrštavanja poremećaja vida među simptome suhoga oka (128).

1.4.1. Struktura suznog filma

Klasični opis strukture suznog filma opisuje ga kao trilaminarnu strukturu, koja se sastoji od gornjeg lipidnog, srednjeg vodenog te donjeg mucinskog sloja neposredno uz površinu oka (132). Istraživači su otkrili da je suzni film bitno složenije strukture od ove opisane, te da se sastoji od više slojeva i sučelja između njih (133). Nadalje, istraživanja su pokazala da se mucinske molekule nalaze dispergirane u cijelom vodenom dijelu suznog filma u gradijentu koji se smanjuje prema lipidnom sloju. Stoga je predložen model suznog filma u kojemu se mucinski i vodeni sloj ne smatraju potpuno odvojenim, već više kao faze u suznom filmu, sa više ili manje mucina (134).

Lipidni sloj suznog filma je tanak (100 nm), nalazi se na površini oka, a sastoji se od polarnih i nepolarnih lipida. Najveći dio lipidnog sloja suznog filma proizvode Zeisove, Mollove i Meibomove žlijezde koje se stimuliraju treptanjem. Hormonalna regulacija je od velike važnosti za regulaciju sekrecije Meibomovih žlijezda. Poznato je i da zbog više razine androgena u krvi muškarci imaju i jače lučenje Meibomovih žlijezda kao i da se starenjem broj aktivnih Meibomovih žlijezda smanjuje. Funkcija lipidnog sloja suznog filma je zaštita vodene komponente suznog filma od evaporacije i preljevanja preko ruba vjeđa, što ga čini najvažnijim slojem suznog filma (132).

Vodeni sloj suznog filma je najdeblji sloj suznog filma (oko 6,5 do 7,5 μm) i sadrži otopljene ione i proteine. Suzna žlijezda, Krauseove i Wolfringove suzne žlijezde odgovorne su za refleksnu sekreciju suza. Elektroliti (ioni natrija, kalija, magnezija, kalcija, klorida, bikarbonata i fosfata) u vodenom suznom filmu odgovorni su za osmolarnost suza. U suznom filmu nalaze se i proteini koji smanjuju površinsku napetost između suznog filma i rožnice, odgovorni su za transport metala, imaju antiinfektivnu ulogu te podržavaju osmotsku i pufersku regulaciju. Do sada je iz suza izolirano preko 60 različitih proteina. Osmolarnost suza je rezultat ukupne koncentracije svih otopljenih čestica u suzama te je, uz stabilnost suznog filma, jedini parametar koji je promjenjen u svim oblicima suhog oka. Deficit vodenog sloja suznog filma dovodi do pojave hiposekrecijskog oblika suhog oka (132).

Mukozni sloj suznog filma ima svojstvo viskoelastičnosti što mu omogućuje širenje površinom oka u svrhu prekrivanja nepravilnosti i oštećenja na površini oka te je od presudne važnosti u obrani oka od infekcije. Vrčaste stanice iz spojnice, Henelove kripte u forniksima i epitelne stanice spojnice koje sadrže ekskretorne vezikule luče sadržaj mukoznog sloja suznog filma. Mukus u suzama odgovoran je za podmazivanje površine oka koje omogućava klizanje vjeđa bez trenja, štiti epitelne površine te sudjeluje pri vlaženju površine oka. Sastoji se od bjelančevina koje tvore glikokalikus koji ima glavnu ulogu u osiguravanju vlaženja te smanjuje napetost na površini oka (132).

1.4.2. Stabilnost i disfunkcija suznog filma

Stabilnost suznog filma ovisi o kvaliteti i kvantiteti te o omjeru pojedinih komponenata suznog filma. Ima važnu ulogu u održavanju uredne funkcije suznog filma kao i u optičkoj kvaliteti vida (135). Disfunkcija suznog filma uzrokuje nepravilnu distribuciju suza na površini rožnice što ima za posljedicu pojavu sfernih aberacija. Poremećaji u lipidnom sloju te evaporacija vodene komponente dovode do destabilizacije suznog filma i izrazito utječu na smanjenje kvalitete optičkog sustava oka. Kod normalnog oka treptaj se dogodi prije nego dođe do destabilizacije suznog filma i taj interval između treptaja je otprilike 4 do 5 sekundi (136-139)

Disfunkcija suznog filma (suho oko) pojam je koji se odnosi na cijeli spektar disfunkcije površine oka s veoma različitim uzrocima (140). Najčešći simptomi disfunkcije suznoga filma

jesu pečenje očiju, iritacija te osjećaj pijeska. No, isto tako, većina pacijenata sa disfunkcijom suznoga filma žali se da im se vid brže zamuti nakon treptaja no ostalim osobama, što im otežava dulje čitanje, gledanje TV ili rad za računalom (stanja pri kojima se produljuje interval između treptaja). Razlog je tome brže nepravilno sušenje suznoga filma na površini oka. Suzni film je visokospecijalizirani dio površine oka, a količina suza varira i ovisi o evaporaciji suza. U jednoj minuti se izmjeni 16% količine suza. Temeljna proizvodnja suza je 1-2 um/min. Sama količina suza varira, pri čemu se 70-90% ukupne količine suza nalazi u suznom menisku, mali dio u forniksu, a ostatak pokriva otkriveni dio očne jabučice. Normalni pH suza kreće se od 7,14 do 7,82 i najniži je nakon buđenja (141).

1.5. Sindrom suhog oka

Sindrom suhog oka ili bolest suhog oka (*Dry Eye Disease*) među najučestalijim je dijagnozama u oftalmologiji. Sindrom suhog oka prepoznat je kao rastući javnozdravstveni problem i jedan od najčešćih razloga traženja oftalmološke intervencije (140). Za opis bolesti suhog oka (DED) koriste se različiti nazivi uključujući *keratoconjunctivitis sicca* i, u novije vrijeme, disfunkcionalni sindrom suza, što upućuje na to da naziv točnije odražava patofiziološke promjene. Definicija bolesti suhog oka koja uključuje etiologiju, patofiziologiju i simptome nedavno je poboljšana u svjetlu novih otkrića o ulozi hiperosmolarnosti suza i upali očne površine kod suhog oka te njegovu učinku na vidnu funkciju (140). Prema aktualnim spoznajama, suho oko može se definirati kao višečimbenična bolest suza i očne površine koja ima za posljedicu simptome nelagode, vidnih smetnji i nestabilnosti suznog filma uz moguće oštećenje očne površine. Popraćena je povećanom osmolarnošću suznog filma i upalom očne površine. U osoba sa sindromom suhog oka ne stvara se dovoljno suza ili su suze lošije kvalitete. Osobe sa sindromom suhog oka mogu osjetiti uporne simptome slične iritaciji, grebanju ili peckanju u očima, osjećaj stranog tijela, a također mogu primijetiti i promjene u jasnoći vida. Uznapredovali sindrom suhog oka može rezultirati oštećenjem prednje površine oka i dovesti do ozbiljnih promjena u vidnoj oštrini (141-143) .

Pojam „*suho oko"* prvi je upotrijebio švedski oftalmolog Henrik S.C. Sjögren. On je bio prvi koji je istaknuo kliničku trijadu suhog oka, suhih ustiju i bolova u zglobovima u svojem radu iz 1933. *Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca* (144,145).

Od toga vremena, definicija suhog oka (disfunkcije suznog filma) prošla je mnoge promjene. Zbog složenosti etiologije, dijagnostike i mogućnosti liječenja, još uvijek ne postoji općeprihvaćena definicija suhog oka. Dapače, i sam klinički pojam *suho oko* danas se sve više napušta, pošto ne uzima u obzir da etiologija smetnji koje se pod tim pojmom podrazumijevaju nije samo u deficitu *količine* suza. Od Sjögrena na ovamo naglasak se sve više premješta sa deficita *količine* suza kao uzroka bolesti, na *disfunkciju* suznog filma kao glavnog razloga bolesti. 2003. godine skupina od 17 eksperata oformila je Delphi panel grupu u cilju preispitivanja tematike suhoga oka (145). Preporuka te skupine bila je da se ovo stanje nazove *Dysfunctional Tear Syndrome (DTS)*.

Radna skupina za suho oko (DEWS) 2007. godine je predlažila novu definiciju suhoga oka, koja je trenutačno najprihvaćenija (142):

„Suho oko je multifaktorijalna bolest suza i površine oka koja rezultira simptomima neudobnosti, poremećaja vida te nestabilnosti suznog filma, s mogućim oštećenjem površine oka. Popraćena je povišenom osmolarnošću suznog filma te upalom površine oka."

1.5.1. Klasifikacija suhog oka

Suho oko je stanje koje ima za posljedicu suhoću očne spojnice i rožnice uzrokovanu smanjenjem funkcije suznih žlijezda u proizvodnji suza ili povećanim hlapljenjem suza. Na temelju ovih osnovnih patoloških procesa bolest suhog oka može se klasificirati kao nedostatak suza ili hiposekrecijsko suho oko, što uključuje Sjögrenov sindrom i ne-Sjögrenov nedostatak suza te evaporacijsko ili hiperevaporacijsko suho oko (140-145). Ova klasifikacija često zanemaruje osobe s istodobnom pojavom hiperevaporacije i hiposekrecije.

Pojam „suho oko s nedostatkom suza" podrazumijeva stanje uzrokovano lakrimalno acinusnim razaranjem ili disfunkcijom uz smanjenu lakrimalnu sekreciju i volumen suza. Posljedica toga je hiperosmolarnost suza budući da voda hlapi iz smanjenog vodenastog sloja suznog filma. Hiperosmolarnost suznog filma uzrokuje hiperosmolarnost epitelnih stanica očne površine što pokreče kaskadu upalnih događaja (140,143).

Postoje dvije glavne grupe suhog oka s nedostatkom vodenastog sloja: suho oko povezano sa Sjögrenovim sindromom i suho oko s ne-Sjögrenovim sindromom. Sjögrenov sindrom je autoimuna bolest u kojoj su suzne žlijezde i žlijezde slinovnice kao i drugi organi zahvaćeni autoimunim procesom, a može se podijeliti u dvije podskupine: primarni i sekundarni Sjögrenov sindrom. Obratno, ne-Sjögrenov sindrom je oblik suhog oka s nedostatkom suza zbog lakrimalne disfunkcije u kojemu je isključeno sustavno autoimuno obilježje Sjögrenovog sindroma. Najčešći je oblik suho oko povezano s dobi (144,145).

Evaporacijsko suho oko može biti posljedica nedostatka lipida koje proizvode Meibomove žlijezde, slabe usklađenosti i dinamike očnih kapaka, niske učestalosti treptaja i učinaka primjene nekih lijekova. Ekstrinzičko evaporacijsko suho oko obuhvaća one uzroke koji povećavaju hlapljenje uključujući pomankanje vitamina A, djelovanje toksičnih topičkih agensa kao što su konzervansi (bezalkonijev klorid) i topičku anesteziju. Osobe koje nose kontaktne leće često imaju simptome suhog oka. Bolesti očne površine, uključujući alergijske bolesti oka, mogu dodatno dovesti do destabilizacije suznog filma (140-146).

1996. godine NEI/Industry Workshop on Dry Eye podijelio je suho oko u dvije glavne kategorije:

1. suho oko uslijed deficita suza (*tear-deficient dry eye*, TDDE). McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin - ***hiposekrecijsko* s**uho oko (147).
2. evaporacijsko suho oko (*evaporative dry eye*, EDE), iako se ove dvije grupe u simptomima i znacima u potpunosti ne isključuju (147). Pošto se evaporacija suza događa i u normalnim fiziološkim uvjetima, McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin - ***hiperevaporacijsko*** suho oko (147).

1.5.2. Epidemiologija suhog oka

Prevalencija simptoma suhog oka povećava se s dobi i javlja se kod otprilike 5% do 30% populacije ovisno o kriterijima kojima se definira te razlikama u definiranju ispitivane populacije (148-155). Smatra se da sindrom suhog oka pogađa 10% odraslih u dobi od 30–60 godina i 15% odraslih starijih od 65 godina te je češći kod žena (155).

Epidemiologija sindroma suhog oka je ograničena zbog različitih definicija u studijama koje su se provodile. Osim starosne dobi, čimbenici rizika za razvoj suhog oka uključuju rasu ili

etničku pripadnost pri čemu je veća incidencija uočena u ispitanika kineskog, hispanskog i azijskog podrijetla, onih podrijetlom s pacifičkih otoka te u ispitanika ženskog spola gdje žene prijavljuju suho oko dva puta češće od muškaraca. Žene su osobito podložne simptomima suhog oka, naročito one koje primaju estrogensku nadomjesnu terapiju (148). Prevalencija suhog oka viša je u osoba s blefaritisom, disfunkcijom Meibomovih žlijezda i promjenama spojnice, u prisutstvu sustavnih stanja uključujući artritis, osteoporozu i poremećaje štitnjače, te nakon operacija rožnice, mrežnice ili onkoloških kirurških zahvata na oku (154-155).

1.5.3. Etiologija i čimbenici rizika suhog oka

Za zdravlje očne površine bitna je učinkovita proizvodnja, lučenje i eliminacija suza, odnosno stabilnost suznog filma. Tradicionalno se smatralo da se suzni film sastoji od tri različita sloja: tankog vanjskog lipidnog sloja koji izlučuju Meibomove žlijezde; unutrašnjeg mukoznog sloja koji izlučuju vrčaste stanice očne spojnice; i složenog srednjeg vodenastog sloja koji izlučuju glavna i pomoćna suzna žlijezda, a sadržava širok niz rastopljenih tvari. Novija koncepcija opisuje suzni film kao dinamičan mucinski gel čija se gustoća smanjuje prema vanjskom sloju. Suzni film održava strukturu i funkcioniranje rožnice pod fiziološkim uvjetima u pojedinaca s normalnom anatomijom oka. Suzni film održava optički ujednačenu površinu, podmazuje i hrani očno tkivo, ispire stanični otpad i strana tijela te također štiti od bakterijskih infekcija (156-158).

U čimbenike rizika za nastanak suhog oka ubrajamo ženski spol, stariju životnu dob, postmenopauznu estrogenu terapiju, korištenje računala, nošenje kontaktnih leća, prehranu siromašnu omega-3 masnim kiselinama ili visok omjer omega-6 u odnosu na omega-3 masne kiseline, refrakcijske kirurške zahvate, pomanjkanje vitamina A, terapiju zračenjem, presađivanje koštane srži, hepatitis C i određene vrste sustavnih lijekova i lijekova za oči, uključujući antihistaminike. Pomanjkanje vitamina A dobro je poznat čimbenik rizika za suho oko, a može biti posljedica nedovoljnog unosa uslijed nutritivne deficijencije povezane s alkoholom, operacije želuca, malapsorpcije, poremećaja u uzimanju hrane i veganske prehrane. Ostali čimbenici rizika uključuju šećernu bolest, infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) i humanim T-staničnim limfotropnim virusom tipa I, bolesti vezivnog tkiva, sustavnu kemoterapiju karcinoma i lijekove kao što su izotretinoin,

antidepresivi, anksiolitici, beta blokatori i diuretici. Međutim, i dalje nema opsežnog istraživanja ovih čimbenika. Dobiveni su različiti i proturječni rezultati kad je riječ o vezi između suhog oka i nekih čimbenika, uključujući alkohol, pušenje cigareta, kofein, akni i stanje menopauze. Isto tako, rijetki su podaci o riziku od suhog oka prilikom uporabe oralnih kontracepcijskih sredstava i tijekom trudnoće (151,155,159-161).

Razvoj sindroma suhog oka može imati mnoge uzroke kao što su:

- *Dob*. Suho oko je dio prirodnog procesa starenja. Većina ljudi starijih od 65 godina osjeti neke simptome suhog oka.
- *Spol*. Kod žena je vjerojatnije da će razviti sindrom suhog oka zbog promjena uzrokovanih hormonima, upotrebom oralnih kontraceptiva ili u vrijeme menopauze.
- *Određeni lijekovi*, kao što su antihistaminici, dekongestivi, antihipertenzivi i antidepresivi, mogu smanjiti količinu suza.
- *Neke bolesti*. Osobe s reumatoidnim artritisom, dijebetesom i problemima štitnjače vjerojatnije će imati simptome suhog oka. Također, problem s upalom vjeđa (blefaritis), upala površine oka, entropij ili ektropij mogu potaknuti razvoj sindroma suhog oka.
- *Refraktivne operacije* također mogu uzrokovati smanjenu produkciju suza i suhe oči.
- *Vanjski uvjeti*, poput izloženosti dimu, vjetru i suhim klimatskim uvjetima mogu povećati isparavanje suza rezultirajući simptomima suhog oka.
- *Neredovito treptanje*, kao kod dugog gledanja u računalni ili TV ekran, može također doprinijeti isušivanju očiju.

Dugotrajno nošenje kontaktnih leća također može potaknuti razvoj suhog oka. Naime, nosioci kontaktnih leća često osjećaju probleme vezane uz suho oko koji često uključuju hiperevaporaciju suza, upalu očne površine te smanjenu sposobnost suznih žlijezda da proizvedu suze dobre kvalitete uz povećanu osmolarnost. Kada govorimo o samoj duljini nošenja kontaktnih leća treba naglasiti da se nosioci kontaktnih leća često ne pridržavaju preporuka o nošenju. Suho oko je najčešći razlog prestanka nošenja kontaktnih leća jer zadovoljavajuće nošenje kontaktnih leća podrazumijeva kvalitetni suzni film (159,160).

1.5.4. Simptomi suhog oka

Često se pretpostavlja da su simptomi suhog oka glavno obilježje te bolesti, no oni nažalost ne odgovaraju uvijek rezultatima dijagnostičkih testova osim u teškim slučajevima. Simptomi koje ispitanici opisuju isti su kao oni koji postoje kod drugih poremećaja očne površine poput osjećaja zrnaca, pijeska ili stranog tijela u očima i vidnih smetnji. Problemi s vidom vrlo su česti među ispitanicima sa suhim okom i obično se opisuju kao zamagljeni vid koji se privremeno razbistri nakon treptanja (146). Te kratkotrajne promjene, koje nastaju kao posljedica poremećenog suznog filma mogu dovesti do izrazitog smanjenja kontrastnog senzitiviteta i oštrine vida, što utječe na produktivnost na radnom mjestu i kvalitetu života povezanu s vidom (146,161).

Osobe i pacijenti sa sindromom suhog oka prezentiraju različite simptome koji uključuju osjećaj boli, suhoću, osjećaj zrnatosti, svrbež, crvenilo, pečenje, osjećaj stranog tijela, osjetljivost na svijetlo. Kako simptomi traju i pogoršavaju se vremenom, sindrom suhog oka pokazuje negativan utjecaj na kvalitetu života općenito kao i kvalitetu života povezanu s vidom (154).

Hallek i sur. na Sveučilištu u Illinoisu u Chicagu razvili su četiri domene simptoma kao alat za opsežnu kliničku evaluaciju sindroma suhog oka i njegovog utjecaja. Simptomi su klasificirani u dvije glavne domene, *osjetni* (čulni) i *reaktivni*, i dalje su podijeljeni u četiri dimenzije: osjetni su podijeljeni u *perzistirajuće* simptome i *intenzivne* simptome, a reaktivni su podijeljeni u *smetnje aktivnosti* i *afektivne smetnje*.

U nekoliko studija koje su istraživale ove simptome, autori su našli da je trajanje simptoma, a ne njihov intenzitet, u korelaciji s afektivnim smetnjama odnosno raspoloženjem osobe. Kako se pokazalo da je sindrom suhog oka u korelaciji s anksioznošću i depresijom, zaključili su da postoji potreba za dodavanjem afektivne komponente u standardizirane upitnike za suho oko kao što je i OSDI upitnik (162-164).

Autori su također našli da je bez obzira na kliničke znakove, većina pacijenta navodila manji intenzitet simptoma primajući manje agresivnu terapiju. Svakako je ustanovljeno da postoji nedovoljna korelacija između objektivnih znakova i subjektivnih simptoma suhog oka (165-166). Tradicionalna terapija sindroma suhog oka nadomješta i čuva suze bez korekcije osnovnog procesa bolesti. Rezultat studije je zaključak da kliničari trebaju objektivno

procijeniti tip i ozbiljnost sindroma suhog oka kako bi efikasno i učinkovito razumjeli patofiziologiju bolesti.

1.5.5. Dijagnostički postupci

Sindrom suhog oka može biti dijagnosticiran detaljnim pregledom i testiranjem. Testiranje se provodi s posebnim naglaskom na procjenu kvantitete i kvalitete proizvedenih suza (142). Dijagnoza bolesti očne površine temelji se na pacijentovim simptomima i anamnezi koja bi trebala uključivati pitanja o korištenim topičkim i sustavnim lijekovima te mogućoj izloženosti čimbenicima pogoršanja bolesti. Trenutačno dostupni dijagnostički testovi i vanjska ispitivanja također su neophodni za svakog liječnika kako bi donio odluku o najprikladnijem liječenju (130). Upitnici o simptomima omogućuju brzo i učinkovito prikupljanje relevantnih podataka i mogu olakšati dijagnozu poremećaja očne površine. Upitnici i rezultati indeksa suhog oka mogu biti korisni za otkrivanje prisutnosti suhog oka i procjenu učinka terapijskog liječenja. Dostupno je nekoliko upitnika, a najčešći je Indeks bolesti očne površine (OSDI) (164). Međutim, još ne postoji standardizirani upitnik o bolesti suhog oka koji bi bio univerzalno prihvaćen. Nakon pribavljanja pacijentove anamneze i provedbe upitnika neophodno je kliničko ispitivanje prednjeg segmenta i objektivni testovi kako bi se potvrdila dijagnoza suhog oka (143,167).

Objektivno testiranje

Objektivni testovi za suho oko mogu se podijeliti na testove koji ispituju suze i one koji ispituju integritet očne površine. Ovi prvi mogu se dalje podijeliti na testove koji ispituju količinu, kvalitetu ili funkcionalna svojstva suza.

Kvaliteta suza

Neki autori smatraju da je utvrđivanje osmolarnosti suza značajno u dijagnozi suhog oka, no ono zahtijeva stručnu tehničku podršku, a njegova je provedba i danas ograničena na specijalizirane laboratorije (168). Pojava novih dostupnijih osmometara proširila je njihovu primjenu u svakodnevnoj praksi (169). Najčešći test za utvrđivanje kvalitete suznog filma danas u uporabi je vrijeme raspada suza (TBUT) koji je opisan kasnije u ovom radu.

Količina suza

Najšire korištena tehnika za procjenu količine suza je Schirmerov test 1 koji se provodi bez anestezije. U ovom se testu traka od filtar-papira veličine 5 x 35 mm koja je presavinuta 5 mm od kraja postavlja ispod donjeg očnog kapka na temporalnoj strani. Traka se drži na tom mjestu 5 minuta, a zatim se mjeri dužina navlažene trake. Rezultat u kojem je navlaženo manje od 5 mm pokazuje pomanjkanje vodenastog sloja suza. Umetanje trake 5 minuta može uzrokovati nelagodu uz refleksno lučenje suza. Zbog toga neki liječnici alternativno drže papir ispod kapka 2 minute ili primjenjuju topički anestetik prije postavljanja trake (Schirmerov test II) (156,170). Još jedna neinvazivna metoda u uporabi je mjerenje visine suznog meniska na donjem očnom kapku pri čemu se visina manja od 0,2 mm povezuje s pomanjkanjem suza (171).

Boje i bojila očne površine

Fluorescein je koristan u procjenjivanju suhog oka gdje se njegovom primjenom može utvrditi integritet epitela rožnice i očne spojnice. Normalni epitel se ne boji, no kad nema mukoznog sloja, boja prodire i boji epitel. Preporučuje se procjena nakon 2 minute jer preuranjeni pregled površine može potcijeniti stupanj oštećenja (143,156).

Lisamin zelena još je jedna boja koja se koristi za procjenu prednjeg segmenta i bojenje mrtvih ili degeneriranih stanica i izaziva manje iritacije u usporedbi s Bengalskim crvenilom. Gradiranje bojenja očne površine nakon primjene vitalnih boja središnja je komponenta dijagnoze suhog oka (172).

Fluorescein se također koristi za klasične testove stabilnosti suznog filma. Fluorescein se nanosi na donji forniks, a pacijent je prvo zamoljen da nekoliko puta trepne i zatim izbjegava treptanje. Širok snop svjetlosti procjepne svjetiljke s kobaltno plavim filtrom koristi se za skeniranje suznog filma. Prisustvo crnih mrlja ili crtica ukazuje na pojavu suhih mjesta u suznom filmu (173). Vrijeme raspada suznog filma (TBUT) je interval između treptaja i pojave prvog nasumce distribuiranog suhog mjesta. TBUT od manje od 10 sekunda smatra se abnormalnim (156,173).

Dodatni testovi

Pacijenti koji boluju od keratokonjunktivitisa sicca često imaju manju brzinu treptanja kapaka, što je posljedica smanjene osjetljivosti rožnice uslijed upale očne površine. Međutim,

smanjena osjetljivost rožnice primijećena je i nakon refraktivne operacije kao i kod normalnog starenja (174). Indeks zaštite oka (OPI) osmišljen je u nastojanju da se omogući kombinirano mjerenje nestabilnosti suznog filma i intervala između treptaja (IBI). On se izračunava tako da se 60 podijeli sa brojem treptaja očnih kapaka u 1 minuti pri čemu je normalan IBI između 10 i 12 sekunda. Dijeljenjem vrijednosti TBUT-a s IBI-jem dobiva se vrijednost OPI-ja. Vrijednosti OPI-ja manje od 1 upućuju na to da se suzni film destabilizira između treptaja. (175).

Dodatni korisni testovi uključuju citološki otisak očne spojnice (za procjenu vrčastih stanica), uzimanje uzoraka za citološku analizu četkicom (za analizu moguće upale očne površine) i mjerenje količina lizozima i laktoferina u suzama. Smanjenje koncentracije ovih dvaju glavnih suznih proteina koje luče suzne žlijezde u suznom filmu ukazuje na disfunkciju suzne žlijezde (176).

Tehnologije u nastanku

Novija istraživanja nastoje otkriti i razviti nove dijagnostičke tehnologije koje će se pokazati perspektivnima kad je riječ o unaprjeđivanju naše sposobnosti istraživanja, nadziranja i dijagnosticiranja bolesti suhog oka u budućnosti. Postoji osobito zanimanje za neinvazivne ili minimalno invazivne tehnologije, to jest različite instrumente koji mogu otkriti optičke promjene u konzistenciji suznog filma bez dodirivanja oka te se mogu prilagoditi za svakodnevnu kliničku primjenu. Istraživači neprekidno nastoje razviti i poboljšati tehnologije koje omogućuju otkrivanje promjena u suzama na očnoj površini uz istodobno najmanje moguće ometanje dinamike suznog filma tijekom uzimanja uzorka (177).

Ostale dijagnostičke metode

Ostale dijagnostičke metode za procjenu suznog filma su: Schirmerov test, PBBT (*Post-Blink Blur Time*, period vremena u kojem dolazi do promjene najbolje korigirane linije vidne oštrine nakon otvaranja oka), test grananja suza, evaporometrija, mjerenje osmolarnosti suza, meibometrija te primjena ručne svjetiljke za procjenu debljine lipidnog sloja suza.

1.5.6. Liječenje suhog oka

Liječenje sindroma suhog oka ima za cilj vratiti ili zadržati normalnu količinu suza u oku, umanjiti suhoću i s time povezanu neugodu te održati zdravlje oka.

Najvažniji ciljevi liječenja poremećaja očne površine uključuju ublažavanje simptoma, poboljšanje oštrine vida i kvalitete života, obnovu očne površine i suznog filma te ispravljanje osnovnih defekata. Mogućnosti liječenja obuhvaćaju promjene higijene i načina života, primjenu umjetnih suza ili autolognog seruma, terapiju protupalnim lijekovima kao i fizičke i kirurške postupke za povećanje zadržavanja suza. Liječenje treba prilagoditi kako bi uključivalo pacijentov odgovor te mora održavati ravnotežu između djelotvornosti, sigurnosti i pacijentove udobnosti (143,155).

Najjednostavniji i učinkovit način ublažavanja simptoma suhog oka je promjena načina života. Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju dugo izlaganje računalima, televiziji i čitanju, što je povezano sa smanjenom brzinom treptanja pa prema tome i povećanom evaporacijom. Preporučuje se primjena umjetnih suza i kratke stanke tijekom tih aktivnosti. Ovlaživanje zraka u domu i na radnom mjestu također bi moglo ublažiti neželjene učinke. Isto se tako savjetuje izbjegavanje vrućeg i vjetrovitog okoliša te okoliša niske vlažnosti i velikih visina kao i smoga i dima (156,178).

Higijena očnih kapaka, tople komprese i po potrebi topički antibiotici nužni su za liječenje kroničnog blefaritisa i disfunkcije Meibomovih žlijezda, što se može povezati s disfunkcijom suza. Ove mjere smanjuju bakterijski izazvane promjene u lipidnoj komponenti suznog filma, što pak sa svoje strane smanjuje evaporacijski gubitak suza (178).

Pokazalo se da viši prehrambeni unos omega-3 masnih kiselina s nižim prehrambenim omjerom omega-6 u odnosu na omega-3 masne kiseline kao i korištenje nadomjestaka koji sadržavaju linolnu i gama-linolensku kiselinu smanjuju rizik povezan sa simptomima suhog oka (179,180).

Nadomjesci suza nude samo privremeno olakšanje simptoma suhog oka i obično sadržavaju konzervanse koji mogu nadražiti oko i dodatno pogoršati simptome. Stoga pacijentima koji zahtijevaju nadomjestke suza više od 4 puta na dan treba propisati proizvode bez konzervansa. Umjetne suze ne mogu zamijeniti citokine i čimbenike rasta koji su sadržani u normalnim suzama, a proizvode ih normalno funkcionirajuće suzne žlijezde, pa stoga nemaju izravan protuupalni učinak (156,178).

Imajući na umu da je upala ključna komponenta patogeneze suhog oka, istražena je učinkovitost nekih protuupalnih agensa za liječenje suhog oka. Ovaj oblik terapije može se koristiti za pacijente s bolešću rožnice koji imaju perzistentne simptome unatoč obilatoj uporabi umjetnih suza. Najšire primjenjivani protuupalni agensi su topički kortikosteroidi, tetraciklini, ciklosporin A te u nekim slučajevima u pacijenata sa Sjögrenovim sindromom pilokarpin. Prije primjene ovih lijekova treba procijeniti moguće nuspojave s obzirom na njihovu potencijalnu korist (156,178).

Autologni serum je tekuća komponenta pune krvi koja ostaje nakon grušanja i sadržava fibronektin, vitamin A, citokine, čimbenike rasta i protuupalne tvari. Brojna istraživanja potvrdila su korist od 20%-tne otopine pokazujući ublažavanje simptoma, poboljšanje rezultata TBUT testa i vrijednosti bojenja Bengalskim crvenilom u pacijenata s bolešću suhog oka. No treba napomenuti da bi ovu vrstu liječenja trebalo rezervirati samo za reguliranje teških slučajeva (181).

Punktalni čepovi ublažavaju simptome suhog oka u pacijenata sa Sjögrenovim sindromom, vlaknastim keratitisom, kroničnim Stevens-Johnsonovim sindromom, trahomom, neurotrofičnom i dijabetičkom keratopatijom, keratitisom sicca i u pacijenata sa suhim okom nakon refrakcijske operacije. Opstrukcija ili upale suznih kanalića ili vodova kao i aktivni blefaritis kontraindikacija su njihove primjene. Trajna kirurška punktalna okluzija alternativa je korištenju punktalnih čepova (182).

Naočale za zadržavanje vlage štite oči od isušujućeg učinka okoliša i povećavaju periokularnu vlažnost (183). Hidrofilne zavojne kontaktne leće mogu se razmotriti za zaštitu površine rožnice ili ublažavanje bola ili kao pomoć u reepitelizaciji rožnice. Leće djeluju kao spremnik za trajnu hidraciju, služe kao barijera koja štiti traumatiziranu rožnicu i osiguravaju razdvajajući učinak za zacjeljivanje rožnice (184).

Kirurški postupci prikladni za liječenje teškog oblika suhog oka uključuju postupke na kapcima (trajno punktalno zatvaranje obično kauterom i tarzorafija) i postupke na očnoj spojnici (transplantacija očne spojnice, transplantacija amniotičke membrane, slobodni spojnični presadak i zamjena matičnih stanica).

Ukratko, preporuke Radionice o suhom oku utemeljene na težini bolesti sastoje se od četiriju razina liječenja (156,178).

1. razina (osjećaj suhoće, žarenje). Edukacija i promjene u okolišu/prehrani; uklanjanje iritirajućih sustavnih lijekova; primjena umjetnih suza s konzervansima, gelova i masti; i terapija kapaka.
2. razina (svrbež, bol, fotofobija). Primjena umjetnih suza bez konzervansa; protuupalni agensi (topički kortikosteroidi, topički ciklosporin A, topičke ili sustavne omega-3 masne kiseline); tetraciklini (za upalu i oticanje Meibomovih žlijezda ili rozaceju); punktalni čepovi (nakon što je upala stavljena pod nadzor); sekretogogi (pilokarpin); i naočale s komorom za zadržavanje vlage.
3. razina (crvene oči, osjećaj stranog tijela, bol, zamagljeni vid). Primjena autolognog seruma ili seruma iz pupčane vrpce; propisivanje kontaktnih leća; ili trajna punktalna okluzija.
4. razina (blefarospazam, rizik od perforacije rožnice). Propisivanje sustavnih protuupalnih agensa i kirurški zahvat (operacija kapaka, tarzorafija, presađivanje mukozne membrane, transpozicija voda žlijezde slinovnice, transplantacija amniotičke membrane).

Glavni ciljevi terapije kod disfunkcije suznog filma su rehidracija, lubrikacija i sprječavanje evaporacije suza. ***Rehidracija*** je potrebna kod hiposekrecijskog suhog oka te kod disfunkcije lipidne komponente suznog filma. ***Lubrikacija*** je potrebna kod disfunkcije lipidne komponente komponente suznog filma te kad postoji povećano trenje površine oka zbog drugih uzroka. ***Sprječavanje pojačanog isparavanja*** suza potrebno je kod disfunkcije vodene i lipidne komponente suznog filma, kod hiperevoporativnog oka te kod prisustva nefizioloških uvjeta života i rada.

1.5.7. Komplikacije neliječenog suhog oka

S obzirom da suze štite očnu površinu od infekcije, u teškim slučajevima neliječenja sindroma suhog oka može doći do upale koja može oštetiti očnu spojnicu i rožnicu uz povećan rizik od infekcije dubljih dijelova oka. Srećom, većina slučajeva upale očne spojnice povezane sa suhim okom je blaga i ne treba specifično liječenje. Ako upala ipak postane teška i kronična, potrebno je uputiti osobu oftalmologu, te se pravovremena i odgovarajuća terapija mora primijeniti prije oštećenja površine rožnice koja dovodi do ulceracije ili stvaranja ožiljaka.

Ove komplikacije mogu proizvesti teže simptome kao što su ekstremna osjetljivost na svjetlo, bol, crvenilo očiju i oštećenje vida (156,185).

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Dugotrajno uzimanje antipsihotika u kroničnih shizofrenih bolesnika dovodi do oštećenja kvalitete suznog filma i s time povezane disfunkcije suznog filma te do mogućnosti pojave simptoma koji se javljaju u sklopu sindroma suhog oka.

Osnovne hipoteze postavljene temeljem istraživačkih problema su slijedeće:

1. Pretpostavljamo da postoji razlika u subjektivnim simptomima disfunkcije suznog filma ovisno o tome uzimaju li osobe antipsihotike ili ne i da su svi subjektivni simptomi izraženiji kod ispitanika koji uzimaju antipsihotike u odnosu na one koji ih ne uzimaju.

2. Pretpostavljamo da postoji razlika u objektivnim mjerenjima disfunkcije suznog filma ovisno o tome uzimaju li osobe antipsihotike ili ne i da su sva objektivna mjerenja i pokazatelji izraženiji kod ispitanika koji uzimaju antipsihotike u odnosu na one koji ih ne uzimaju.

3. Pretpostavljamo da se duljinom uzimanja antipsihotika, mijenjaju subjektivni i objektivni pokazatelji disfunkcije suznog filma, pri čemu vrijednosti nekih objektivnih mjera rastu, a nekih padaju, ovisno o tome mjere li njegovu funkcionalnost ili nefunkcionalnost.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Opći cilj istraživanja

Opći cilj istraživanja je ispitati kvalitetu suznog filma i s time povezanu disfunkciju suznog filma u populaciji kroničnih shizofrenih bolesnika koji su pet ili više godina na dugotrajnoj terapiji jednim od tri odabrana antipsihotika (klozapin, olanzapin i kvetiapin).

3.2. Specifični ciljevi istraživanja

U skladu s općim ciljem istraživanja definirani su specifični ciljevi istraživanja kojima bi se ustvrdilo postoji li potreba za inicijalnim oftalmološkim pregledom te terapijskim intervencijama (preventivnim davanjem umjetnih suza) kod planiranog dugotrajnog liječenja antipsihoticima.

Temeljem navedenog općeg i specifičnih ciljeva formirana su tri konkretna istraživačka problema i njima pripadajuće hipoteze.

1. Postoji li razlika u subjektivnim simptomima disfunkcije suznog filma kako ih ispitanik osjeća ovisno o tome koristi li ispitanik antipsihotike ili ne.

2. Postoji li razlika u objektivnim pokazateljima i mjerenjima disfunkcije suznog filma ovisno o tome koristi li ispitanik antipsihotike ili ne.

3. Postoji li povezanost između dugotrajnog uzimanja antipsihotika i disfunkcije suznog filma.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 160 ispitanika, 80 ispitivane skupine i 80 kontrolne skupine (ukupno 320 očiju). Veličina uzorka je određena statističkim G Power 3 testom (186). Veličina učinka koju smo dobili s uzorkom koji smo postavili je 0,6 (0,5 je srednja pa je ovo malo iznad toga). Uz vjerojatnost pogreške od 0,05 i snagu testa 0,95 dobili smo veličinu uzorka od 148 ispitanika (74 po skupini) što smo zaokružili na 160 ispitanika uz napomenu da je uzorak još dvostruko veći jer se ispituju posebno svako oko odnosno oba oka kod svakog ispitanika.

4.1.1. Ispitivana skupina

Uzorak ispitanika ispitivane skupine je bio prigodni: 80 ispitanika (160 očiju) oba spola koji boluju i liječe se od shizofrenije, u dobi od 25 do 55 godina te uzimaju jedan od tri odabrana antipsihotika (klozapin, olanzapin, kvetiapin) u vremenskom periodu od pet ili više godina, a nalaze se u stabilnoj fazi bolesti odnosno remisiji.

Dijagnoza shizofrenije (F20) je bila postavljena prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) i to od strane specijalista psihijatara koji liječe bolesnike od osnovne bolesti. Kako se radi o bolesnicima koji se dulje vrijeme liječe od shizofrenije (pet ili više godina) dijagnoza je kod svih bolesnika bila verificirana od strane dva ili čak i više specijalista psihijatara prema dostupnoj medicinskoj dokumentaciji.

Pacijenti su bili na monoterapiji jednim od tri izabrana antipsihotika i to najmanje zadnjih pet godina, a neki i dulje, kako bi se vidio dugoročni učinak na suzni film. Odabrane antipsihotike pacijenti su uzimali u srednjim propisanim terapijskim dozama i to za olanzapin od 10 do 20 mg dnevno, klozapin od 100 do 400 mg dnevno te kvetiapin od 400 do 800 mg dnevno. Kriterij za isključivanje je bio korištenje drugih antipsihotika ili antidepresiva. Uzimanje anksiolitika i hipnotika je bilo dozvoljeno obzirom na vrlo učestalo korištenje tih lijekova kod psihijatrijskih bolesnika, ali se nastojalo i njih svesti na najmanju mjeru.

Isključujući kriteriji za istraživanje su bili još i korištenje lijekova za somatsko stanje ili bolest (dijabetes, hipertenzija, bolesti štitnjače, alergije) koji bi mogli biti uzrokom disfunkcije suznog filma (antidijabetici, antihipertenzivi, antidepresivi, lijekovi za štitnjaču, antihistaminici, antiepileptici, lijekovi za glaukom i oralni kontraceptivi), te pacijenti pušači jer je dokazano da pretjerano pušenje može utjecati na proizvodnju suza (187-190). Pacijenti nisu smjeli imati u anamnezi podatke o zlouporabi alkohola, a osobito ne konzumacija alkohola na dan ispitivanja jer je dokazano da admisija alkohola utječe nepovoljno na suzni film (191). Pacijentice koje su u menopauzi nisu bile uključene u istraživanje zbog mogućeg utjecaja hormonalnog disbalansa na kvalitetu suznog filma (192). Pacijenti kojima je zbog psihičke bolesti oduzeta poslovna sposobnost te imaju imenovanog zakonskog skrbnika ili zastupnika također nisu bili uključeni u ispitivanje iz etičkih razloga. Isključujući kriterij su bili i trauma očiju, akutna infekcija, glaukom, operacija očiju u zadnjih godinu dana i nosioci kontaktnih leća.

Svi pacijenti ispitivane skupine su samo na peroralnoj terapiji jednim od tri odabrana antipsihotika. Pacijenti koji su na dugodjelujućem obliku olanzapina (ZypAdheri) koji se primijenjuje intramuskularno svaka 2-4 tjedna, također nisu bili uključeni u istraživanje, već samo oni na peroralnoj terapiji budući da se ostala dva antipsihotika (klozapin i kvetiapin) uzimaju samo u peroralnom obliku. Za ovo istraživanje su odabrana upravo ova tri navedena i opisana antipsihotika, tzv.„-pini“ (klozapin, olanzapin i kvetiapin) zato što su najsličniji po svojoj kemijskoj strukturi, mehanizmu djelovanja i receptorskom profilu te stoga čine homogenu skupinu najsličnijih lijekova s antipsihotičnim učinkom u širokoj paleti današnjih novih antipsihotika. Nismo imali podskupine u grupi shizofrenih bolesnika osim što smo nastojali da podjednak broj ispitanika bude na svakom antipsihotiku.

4.1.2. Kontrolna skupina

Kontrolnu skupinu je činilo 80 psihički zdravih ispitanika (ukupno 160 očiju) koji ne uzimaju antipsihotike i koji su došli na pregled u oftalmološku ordinaciju, u dobi između 25 i 55 godina, podjednako zastupljeni po spolu.
Ispitanici kontrolne skupine također nisu imali stanja ili bolesti (hipertenzija, dijabetes, depresija, bolesti štitnjače, alergije) niti uzimali lijekove koji bi mogli utjecati na proizvodnju

suza te kvalitetu i disfunkciju suznog filma (antidijabetici, antihipertenzivi, antidepresivi, antiepileptici, lijekovi za štitnjaču, antihistaminici, lijekovi za glaukom, oralni kontraceptivi). Svi ispitanici kontrolne skupine su također bili nepušači te bez podataka o zlouporabi ili konzumaciji alkohola. Žene kontrolne skupine uključene u ispitivanje nisu bile u menopauzi niti su smjele uzimati hormonalnu nadomjesnu terapiju niti oralne kontraceptive. Također su i kod kontrolne skupine ispitanika dodatni isključujući kriterij bili trauma očiju, akutna infekcija, glaukom, operacija očiju u zadnjih godinu dana i nosioci kontaktnih leća.

Kako bismo mogli biti što sigurniji da su dobivene razlike rezultat korištenih lijekova, skupine smo pokušali izjednačiti po što više relevantnih obilježja (dob, spol).

S obzirom na stroge kriterije uključivanja u istraživanje kao i isključujuće kriterije, skupljanje ispitanika za uzorak je trajalo dulji vremenski period od očekivanog. Istraživanje se provodilo u periodu od rujna 2015. godine do ožujka 2019.godine.

4.1.3. Etička načela

Način dobivanja i zaštita svih podataka poštuje etička načela, hrvatske zakone i međunarodne konvencije. Prema etičkim uzusima istraživanje se provodilo na dobrovoljnoj bazi i svi ispitanici su prije uključivanja u istraživanje bili detaljno upoznati sa svrhom i postupkom istraživanja te su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje. Za svakog ispitanika postoji potpisana izjava suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju. Također svaki ispitanik je imao mogućnost i pravo u bilo kojem dijelu istraživanja i bez objašnjenja povući svoj pristanak odnosno odustati od sudjelovanja. Provođenje istraživanja su odobrila Etička povjerenstva Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“ i KB Dubrava. Sve primijenjene metode su za ispitanike bile potpuno bezbolne i bezopasne. Kod Testa vremena pucanja suznog filma i kod Testa fluoresceinom u oko se kapa 1 kap fluoresceina koji oboji oko u žuto, ali bez ikakvih nelagoda za ispitanika niti škodljivosti za zdravlje. Identitet ispitanika je bio zaštićen šifrom za svakog ispitanika koja se sastoji od inicijala te godine rođenja ispitanika. Uvid u njihove podatke imali su samo istraživač i mentori.

4.2. Metode ispitivanja

Pri provedbi istraživanja koristila se standardna oprema specijalističke oftalmološke ordinacije. Dio istraživanja provodio se u Psihijatrijskoj bolnici ”Sveti Ivan”, a dio pri Zavodu za očne bolesti KB Dubrava.

Za ispitivanje kvalitete suznog filma koristile su se metode koje uključuju subjektivnu procjenu i objektivne testove tj. mjerenja. Procjena subjektivnih simptoma suhoće očiju ispitanika se radila pomoću upitnika Indeks bolesti očne površine (engl. *Ocular Surface Disease Index*, OSDI) u kojemu ispitanik odgovara ispitivaču na 12 pitanja o subjektivnim simptomima. (vidi Prilog 1.)

Objektivna mjerenja su uključivala tri testa: Schirmerov test I, Test vremena pucanja suznog filma (engl. *Tear Break-up Time test*, TBUT) i Test bojenja fluoresceinom.

4.2.1. Upitnik Indeks bolesti očne površine

Upitnik Indeks bolesti očne površine (engl. *Ocular Surface Disease Index*, OSDI) sastoji se od 12 pitanja kojima se nastoji procijeniti učestalost subjektivnih smetnji koje se javljaju u sklopu bolesti površine oka. Na svako pitanje pacijent odgovara zaokruživanjem broja na skali od 0 do 4 koji predstavlja učestalost pojedinog simptoma u proteklih tjedan dana. 0 označava da pacijent uopće nije imao pojedini simptom u proteklih tjedan dana, dok 4 označava da je pojedini simptom bio stalno prisutan u proteklih tjedan dana. Konačni rezultat upitnika Indeksa bolesti očne površine dobiva se prema formuli: Nx5/12, gdje N označava zbroj učestalosti javljanja pojedinih simptoma u proteklih tjedan dana. Normalne vrijednosti rezultata upitnika su one od 0 do 12,00. Blagim oblikom suhog oka smatra se vrijednost upitnika od 13,00 do 22,00; srednje teškim oblikom ili umjerenim smatra se vrijednost od 23,00 do 32,00. Vrijednost OSDI upitnika veća od 33,00 smatra se teškim oblikom suhog oka. Osim toga OSDI upitnik je podijeljen u tri dijela kako se vidi u tablici, gdje se prvi dio odnosno prvih pet pitanja odnosi na subjektivne simptome suhog oka (A), drugi dio odnosno sljedeća četiri pitanja se odnose na vidnu funkciju (B) i treći dio odnosno tri zadnja pitanja se odnose na utjecaje okoliša (C).

INDEKS BOLESTI OČNE POVRŠINE (Ocular Surface Disease Index – OSDI)

Pitajte klijenta sljedećih 12 pitanja i zaokružite broj u kućici koji najbolje odgovara svakom odgovoru. Zatim ispunite kućice A, B, C, D i E prema uputama koje su navedene uz svaku od njih.

Jeste li imali neki od sljedećih simptoma u posljednjih tjedan dana?	Stalno	Većinu vremena	Pola vremena	Povremeno	Nikada
1. Oči osjetljive na svjetlo?	4	3	2	1	0
2. Osjećaj kao da je pijesak u očima?	4	3	2	1	0
3. Bolne oči?	4	3	2	1	0
4. Zamagljen vid?	4	3	2	1	0
5. Slabovidnost?	4	3	2	1	0
Zbroj ocjena za odgovore od 1 do 5					(A)

Jesu li Vas problemi s očima spriječili u obavljanju nekih od sljedećih aktivnosti u posljednjih tjedan dana?	Stalno	Većinu vremena	Polovicu vremena	Povremeno	Nikada	N/A
6. Citanje?	4	3	2	1	0	N/A
7. Vožnja noću?	4	3	2	1	0	N/A
8. Rad na računalu ili bankomatu?	4	3	2	1	0	N/A
9. Gledanje TV?	4	3	2	1	0	N/A
Zbroj ocjena za odgovore od 6 do 9					(B)	

N/A – nije primjenjivo

Jeste li imali osjećaj neugode u očima u nekoj od sljedećih situacija u posljednjih tjedan dana?	Stalno	Većinu vremena	Polovicu vremena	Povremeno	Nikada	N/A
10. Vjetar?	4	3	2	1	0	N/A
11. Mjesta ili područja s niskom vlagom (vrlo suha)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Klimatizirani prostori?	4	3	2	1	0	N/A
Zbroj ocjena za odgovore od 10 do 12					(C)	

Zbrojite sume A, B i C kako biste dobili D (D = zbroj ocjena za sva odgovorena pitanja)	(D)

Ukupni broj odgovorenih pitanja (odgovori N/A se ne uzimaju u obzir)	(E)

Prilog 1. Upitnik Indeks bolesti očne površine

4.2.2. Schirmerov test I

Najšire korištena tehnika za procjenu količine suza je Schirmerov test I koji se provodi bez anestezije. Schirmer je 1903. godine objavio svoju metodu mjerenja sekrecije suza kod pacijenata kojima su bile odstranjene suzne vrećice. Od tada Schirmerov test postaje jedan od najprimjenjivanijih testova pri sumnji na suho oko i najraširenije korištena tehnika za procjenu količine suza. Schirmerov test I određuje količinu sekrecije suza tj. količinu vodene komponente suza (170).

U ovom se testu traka od filter papira duga 35 mm i široka 5 mm, koja je presavinuta od kraja 5 mm, postavlja ispod donjeg očnog kapka na temporalnoj strani. Traka se drži na tom mjestu 5 minuta, a zatim se mjeri dužina navlažene trake. Navlaženost filter papira odnosno trake od 10-20 mm ukazuje na urednu sekreciju suza. Vrijednosti manje od 5 mm ukazuju na hiposekreciju i poremećaj vodene komponente suznog filma odnosno suho oko.

Tradicionalni postupak koji smo i mi koristili u istraživanju za provedbu Schirmerovog testa I je slijedeći:

1. Oko se nježno osuši staničevinom preko zatvorenih vjeđa.
2. Filter papir se na označenom kraju zavrne pod donji forniks na granici između srednje i vanjske trećine donje vjeđe.
3. Pacijenta se zamoli da drži oči otvorene te da trepće samo po potrebi.
4. Nakon 5 minuta filter papir se izvadi, te se izmjeri navlaženi dio.

Rezultati Schirmerovog testa I se interpretiraju na slijedeći način: više od 10 mm navlaženog filter papira smatra se urednim nalazom, navlaženost filter papira od 5-9 mm je granični nalaz odnosno srednja vrijednost, dok je vrijednost manja od 5 mm patološka odnosno upućuje na hiposekreciju suza.

Umetanje trake 5 minuta može stvarati nelagodu uz refleksno lučenje suza. Zbog toga se nekad alternativno drži papir ispod kapka 2 minute ili primjenjuje topički anestetik prije postavljanja trake (Schirmerov test II).

Pri provedbi Schirmerovog testa I bez lokalne anestezije aktivira se refleksna lakrimacija, koja može biti i do 100 puta veća od bazalne. Razlog korištenja topikalne anestezije je u pokušaju da se bazalna sekrecija suza izmjeri odvojeno od refleksne – lokalnom anestezijom se nastojalo izmjeriti samo bazalnu sekreciju (170). Problem je nastao kada se ustanovilo da

se i usprkos primjeni lokalne anestezije i dalje javlja refleksna lakrimacija (193-194). Stoga ne čudi da je Norn predložio da se Schirmerov test ne provodi sa lokalnom anestezijom, pošto se ionako određeni udio refleksne sekrecije ne može izbjeći (195,196). Radna grupa National Eye Institute/Industry Workshop preporučuje da se Schirmerov test provodi bez anestezije, jer se time dobija bolji uvid u sposobnost suznih žlijezda da secerniraju suze (194)

4.2.3. Test vremena pucanja suznog filma

Test vremena pucanja suznog filma (engl. *Tear Break-up Time Test*, TBUT) ispituje kvalitetu odnosno stabilnost prekornealnog suznog filma.

Prekornealni suzni film ne ostaje stabilnim unedogled. Ako se onemogući treptanje, nakon 15 do 40 sekundi pojavljuju se suhe zone na rožnici (197). Do tog trenutka suzni se film stanji za oko 10% putem evaporacije. Pregled pucanja suznog filma prije slijedećeg treptaja najčešći je način procjene stabilnosti suznog filma (198).
Test se izvodi tako da se ispitivanoj osobi u donji forniks odnosno spojničnu vrećicu svakog oka ukapa 1%-tna standardna otopina fluoresceina, pri čemu je dovoljna samo jedna kap. Eventualni višak tekućine se odstrani. Ispitanika se uputi da učini najmanje 3-5 punih treptaja. Uključi se kobalt plavo svjetlo na biomikroskopu uz žuti filter te promatrana osoba još jednom trepne, a zatim otvori oči i drži ih otvorene. Sekunde se počinju brojiti od trenutka kada otvori oči pa do trenutka kada se pojave tamne mrlje u fluoresceinom obojenom suznom filmu. Mjerenje se ponovi 3 puta za svako oko. Ako se mjerenja razlikuju, treba ih ponavljati sve dok mjerenja ne daju tri iste ili slične vrijednosti. Ako se vrijednosti i dalje značajno razlikuju, TBUT se opisuje kao nepouzdan (199-203).

Dakle na biomikroskopu se uz kobaltnu svjetlost mjeri vrijeme koje protekne od treptaja do pojave tamnih mrlja odnosno pucanja prekornealnog suznog filma kod otvorenog oka ispitanika. Jedinica mjerenja u testu su sekunde. Kod normalnog odnosno urednog suznog filma do pucanja dolazi nakon 10 sekundi. Kraće vrijeme ukazuje na nestabilnost suznog filma uzrokovanu poremećajem lipidne ili mucinozne komponente suznog filma.

U ovome istraživanju korišten je slijedeći postupak provedbe TBUT testa:
1. Ukapati 1%-tnu standardnu dijagnostičku otopinu fluoresceina - neka samo jedna kap slobodno padne iz bočice u donji forniks svakog oka.

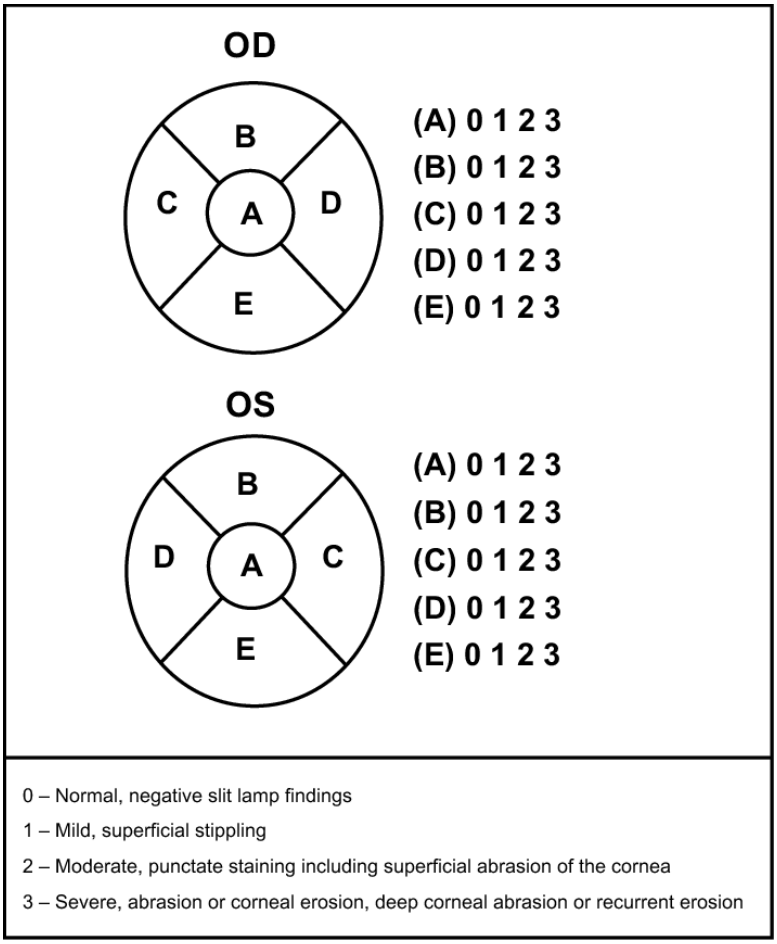
2. Obrisati ev. suvišak tekućine sa oba zatvorena oka.
3. Reći pacijentu da učini nekoliko (najmanje 3-5) punih treptaja. Vrlo je važno da se TBUT ne provede odmah nakon ukapavanja fluoresceina.
4. Reći pacijentu da drži oči otvorene prilikom testiranja koliko je god više moguće onako kako ih drži i inače (ne neprirodno jako otvorene niti jedva otvorene).
5. Pri pregledu na biomikroskopu uključiti standardno kobalt plavo svjetlo, reći pacijentu da još jednom trepne, da otvori oči kako ih i inače drži otvorenima, te da više ne trepće. Početi brojati sekunde od trenutka kada pacijent otvori oči, pa do trenutka kada se pojave tamne mrlje u fluoresceinom obojanom suznom filmu.
Zaustaviti brojanje: broj sekundi od otvaranja oka do pojave tamnih mrlja je TBUT. Relevantni nalaz tipično je pojava multiplih i difuzno razbacanih tamnih pukotina u suznom filmu. Ako se vide izolirane pukotine u suznom filmu uvijek na istom mjestu, najvjerojatnije se radi o lokalnoj nepravilnosti površine rožnice. Takav nalaz se ne može interpretirati kao vrijednost TBUT-a.
6. Ponoviti mjerenje barem tri puta za svako oko. Ako se vrijednosti razlikuju (svako sljedeće mjerenje daje kraću ili dulju vrijednost TBUT-a), trfeba nastaviti testiranje dok se ne dobiju tri iste ili slične vrijednosti.
7. Ako se vrijednosti TBUT-a i dalje značajno razlikuju između više ponovljenih mjerenja, nalaz ne interpretirati kao TBUT, već ga opisati kao „TBUT nepouzdan“.
8. U slučaju značajne asimetrije nalaza TBUT-a između očiju, ev. patološke vrijednosti ne opisivati kao nestabilni suzni film. Takav nalaz najvjerojatnije je posljedica nekog unilateralnog sekundarnog uzroka (npr. ožiljak površine oka, bakterijska ili virusna infekcija).
Rezultati TBUT testa se vrednuju tako da vrijeme mjereno u sekundama, od otvaranja oka ispitanika do pojave tamnih mrlja na suznom filmu, manje od 10 sekundi se smatra patološkim, dok se vrijednosti od 10 i više sekundi smatraju normalnim vrijednostima TBUT testa.

4.2.4. Fluoresceinski test

Fluorescein je koristan u procjenjivanju suhog oka pri čemu njegovom primjenom možemo utvrditi integritet epitela rožnice i očne spojnice. Natrij-fluorescein je u vodi topiva boja koja može biti ekscitirana svjetlom valne duljine blizu ultraljubičastoj. Koristi se u oftalmologiji već više od 100 godina, od kada je objavljena njegova primjena od strane Strauba (204).

Da bi se zamijetilo fluoresceiranje nakupljene boje, treba pričekati nekoliko minuta. Preporučuje se procjena 2 minute nakon primjene i kapanja fluoresceina jer preuranjeni pregled površine oka može podcijeniti stupanj oštećenja. Fluorescein ne boji zdrave, mrtve ili degenerirane stanice, već boji prekide u intercelularnim vezama (205). Međutim, Wilson i suradnici (206) u svojem su istraživanju pokazali da fluorescein ipak boji i same epitelne stanice. Pitanje očito ostaje otvoreno. Normalni epitel se ne boji, no kad nema mukoznog sloja, boja prodire i boji epitel.

Pozitivan nalaz bojanja fluoresceinom nije patognomoničan za disfunkciju suznog filma, no distribucija fluorescein pozitivnih zona jest, tipično na dnu rožnice i u vjeđnom rasporku. Fluoresceinskim testom procjenjuje se cjelovitost epitela rožnice i spojnice. Nakon kapanja fluoresceinske otopine u spojničnu vrećicu na biomikroskopu se pomoću kobaltnog svjetla gleda prednja površina oka i integritet epitela. Područje oštećenog epitela boji se žuto-zeleno. Rezultate fluoresceinskog testa smo kvantificirati tako da se oko podijeli u pet polja, centralno (A) i četiri kvadranta oko centralnog polja (B, C, D, E) te se prema tablici evidentira i kvantificira broj kvadranata odnosno polja u kojima se pojavi oštećenje epitela u obliku mrlja kao i njihov intenzitet. (vidi Prilog 2.)



Prilog 2. Kvantificiranje mrlja na površini oka kod fluoresceinskog testa

4.3. Statistička obrada podataka

Podaci dobiveni istraživanjem pohranili su se u bazu podataka SPSS (Statistical Package for Social Sciences) te su se obrađivali pomoću navedenog statističkog programa (186). Izračunali su se deskriptivni statistički parametri (aritmetička sredina, standardna devijacija i/ili ekvivalentni neparametrijski pokazatelji). Razlike između grupa i efekt pojedinih nezavisnih varijabli na zavisne varijable kao i povezanost među varijablama ispitali su se pomoću neparametrijske statistike radi oblika distribucija koje odstupaju od normalne raspodjele. Sva obrada podataka opisana je u dijelu s rezultatima koji slijedi. Rezultati su prikazani tablično i grafički.

5. REZULTATI

Temeljem osnovnog cilja istraživanja da se utvrdi kvaliteta suznog filma te postojanje povezanosti dugotrajnog uzimanja antipsihotika u kroničnih shizofrenih bolesnika i smanjenja kvalitete suznog filma odnosno disfunkcije suznog filma, rezultati istraživanja su podijeljeni prema osnovnim postavljanim problemima.

Prije pregleda glavnih rezultata istraživanja opisati ćemo uzorak sudionika istraživanja te prikazati deskriptivna obilježja mjerenih varijabli.

5.1. Uzorak istraživanja

U istraživanju su sudjelovale dvije skupine ispitanika. Ispitivana skupina su ispitanici koji boluju od shizofrenije te pet ili više godina kontinuirano uzimaju jedan od tri odabrana antipsihotika (klozapin, olanzapin, kvetiapin), tzv. „pini“ koji su najsličniji po svojoj strukturi, mehanizmu djelovanja i receptorskom profilu. Pri tome postoje isključujući kriteriji: ne smiju uzimati neke druge lijekove koji mogu uzrokovati disfunkciju suznog filma (antidijabetici, antihipertenzivi, antidepresivi, antihistaminici, antiepileptici, kontraceptivi, lijekovi za štitnjaču, lijekovi za alergiju). Također se nisu smjeli uključiti bolesnici kojima je oduzeta poslovna sposobnosti i imaju zakonskog skrbnika odnosno staratelja radi etičkih razloga.

U Tablici 1. prikazani su svi sudionici istraživanja iz ispitivane skupine temeljem njihovih osnovnih obilježja. Rezultati u Tablici 1. donose informaciju da je u ispitivanom uzorku shizofrenih ispitanika bilo 40 (50%) žena i 40 (50%) muškaraca. Većinom (66,3%) su srednjoškolskog obrazovanja, dok 27,5% ima višu školu. Visoko obrazovanih ispitanika sa završenim fakultetom je 2,5%, dok 3,8% ispitanika ispitivane skupine imaju završenu samo osnovnu školu. Što se tiče zaposlenja jedna trećina uzorka su zaposleni ispitanici, dok ostali ne rade. Od toga je 50,0% nezaposlenih, 12,5% radno nesposobnih i 3,8% umirovljenika. Sudionici ispitivane skupine u podjednakom postotku koriste jedan od tri antipsihotika: klozapin, olanzapin ili kvetiapin. Pregled prema spolu i lijeku donosi informaciju da je uzorak ravnomjerno raspoređen i da imamo ukupno 13 muških i 13 ženskih sudionika istraživanja

koji uzimaju olanzapin, 12 ženskih i 13 muških koji uzimaju klozapin te 15 ženskih i 14 muških sudionika istraživanja koji koriste antipsihotik kvetiapin.

Tablica 1. Uzorak shizofrenih bolesnika (ispitivana skupina)

VARIJABLA	RAZINA VARIJABLE	N	%
SPOL	muško	40	50,0
	žensko	40	50,0
OBRAZOVANJE	osnovna škola	3	3,8
	srednja škola	53	66,3
	viša škola	22	27,5
	visoka škola (fakultet)	2	2,5
ZAPOSLENJE	nezaposlen	40	50,0
	zaposlen	27	33,8
	umirovljenik	3	3,8
	radno nesposoban	10	12,5
KORIŠTENI ANTIPSIHOTIK	olanzapin	26	32,5
	klozapin	25	31,3
	kvetiapin	29	36,3

LEGENDA:
N – broj
% – postotak

Pregled rezultata prema dobi i dužini uzimanja psihofarmakoterapije pokazuje da su sudionici u uzorku u dobi od 25 do 53 godine s aritmetičkom sredinom dobi od M = 40,3 (medijan C = 41, mod D = 41) te da tu terapiju uzimaju od 60 do 120 i više mjeseci s aritmetičkom sredinom uzimanja terapije od M = 83,6 mjeseci (medijan C = 84, mod D = 96).

Druga skupina sudionika bila je kontrolna skupina koju su sačinjavali zdravi ispitanici koji dolaze na oftalmološki pregled i ne uzimaju antipsihotike. Također nisu smjeti imati druge tjelesne bolesti ili stanja niti uzimati lijekove koji mogu uzrokovati disfunkciju suznog filma kao i kod ispitivane skupine shizofrenih bolesnika. Kako bismo mogli biti što sigurniji u dobivene nalaze skupine smo pokušali izjednačiti po što više relevantnih obilježja, a u Tablici 2. su prikazani svi sudionici istraživanja iz kontrolne skupine temeljem njihovih osnovnih obilježja.

Tablica 2. Uzorak zdravih ispitanika (kontrolna skupina)

VARIJABLA	RAZINA VARIJABLE	N	%
SPOL	muško	40	50,0
	žensko	40	50,0
OBRAZOVANJE	osnovna škola	0	0,0
	srednja škola	24	30,0
	viša škola	30	37,5
	visoka škola (fakultet)	26	32,5
ZAPOSLENJE	nezaposlen	6	7,5
	zaposlen	72	90,0
	umirovljenik	1	1,3
	radno nesposoban	1	1,3

LEGENDA:
N – broj
% – postotak

Rezultati u Tablici 2. donose informaciju da je u kontrolnom uzorku ispitanika bilo 40 (50%) žena i 40 (50%) muškaraca. Podjednako su zastupljeni oni srednjoškolskog obrazovanja (30,0%), oni s višom školom (37,5%) i oni sa visokom školom (32,5%). Što se tiče zaposlenja 90% uzorka su zaposleni ispitanici, dok ostali ne rade. Od toga je 7,5% nezaposlenih te po 1,3% radno nesposobnih i umirovljenika.

Pregled rezultata prema dobi pokazuje da su sudionici u uzorku u dobi od 24 do 55 godine s aritmetičkom sredinom dobi od M = 43,1 (medijan C = 45, mod D = 53).

Gornji rezultati pokazuju da imamo potpuno jednaki broj ženskih i muških sudionika u obje skupine, a što se tiče analize po dobi ispitanika, Mann Whitney U test za testiranje razlike između dvije nezavisne skupine ($Z = -2,52$; $p > 0,01$) pokazuje da nema statistički značajne razlike u dobi sudionika istraživanja ovisno o skupini.

5.2. Deskriptivna obilježja mjerenih varijabli

U Tablici 3. nalaze se srednje vrijednosti, pripadajuća raspršenja i normaliteti distribucija zavisnih varijabli.

Obzirom na sve navedene rezultate i odstupanje svih varijabli od normalne raspodjele u daljnjoj će se obradi podataka koristiti neparametrijska statistika. Rezultati su za ove potrebe promatrani na cjelokupnom uzorku ispitanika te stoga neće biti analizirani na ovom mjestu. Sve daljnje analize zasebnih rezultata radit će se u narednim poglavljima uzimajući u obzir skupinu kojoj sudionik istraživanja pripada te će zajedno s rezultatima na ukupnom uzorku ispitanika biti prikazani i grafički.

Tablica 3. Deskriptivna obilježja mjerenih varijabli

VARIJABLA	M	SD	Z	C	D	S	K	min	max
OSDI total	22,0	15,95	0,1**	22,9	25,0	0,85	0,75	0,0	80,0
OSDI kat	2,3	1,21	0,2**	2,0	1,0	0,15	-1,55	1,0	4,0
Schirmer D mm	11,8	4,44	0,1**	12,0	12,0	0,64	1,39	1,0	28,0
Schirmer D kat	2,5	0,57	0,4**	3,0	3,0	-0,77	-0,41	1,0	3,0
Schirmer L mm	12,2	4,24	0,1**	12,0	15,0	0,39	0,85	1,0	29,0
Schirmer L kat	2,6	0,54	0,4**	3,0	3,0	-0,92	-0,23	1,0	3,0
TBUT D s	10,5	3,07	0,1**	10,0	9,0	-0,38	-0,55	3,0	16,0
TBUT D kat	1,6	0,49	0,4**	2,0	2,0	-0,36	-1,90	1,0	2,0
TBUT L s	10,5	3,10	0,1**	11,0	9,0	-0,28	-0,80	3,0	16,0
TBUT L kat	1,6	0,50	0,4**	2,0	2,0	-0,20	-1,98	1,0	2,0
Flor D broj	2,8	4,40	0,3**	0,0	0,0	1,52	1,19	0,0	15,0
Flor L broj	2,9	4,44	0,3**	0,0	0,0	1,43	0,91	0,0	15,0
Flor D kat	1,6	0,49	0,4**	2,0	2,0	-0,41	-1,85	1,0	2,0
Flor L kat	1,6	0,49	0,4**	2,0	2,0	-0,41	-1,85	1,0	2,0
Terapija m	41,8	43,31	0,3**	30,0	0,0	0,19	-1,74	60,0	120,0
OSDI 1	4,9	3,77	0,1**	4,0	4,0	0,87	0,24	0,0	16,0
OSDI 2	3,2	2,51	0,2**	3,0	1,0	0,88	0,83	0,0	13,0
OSDI 3	2,1	1,97	0,2**	2,0	0,0	0,98	1,17	0,0	10,0

LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer D kat – Schirmerov test za desno oko – kategorizacija
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L kat – Schirmerov test za lijevo oko – kategorizacija
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT D kat – TBUT za desno oko – kategorizacija
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L kat – TBUT za lijevo oko – kategorizacija
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
Flor D kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – desno oko
Flor L kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – lijevo oko
Terapija m – vrijeme uzimanja terapije u mjesecima
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
M – aritmetička sredina
SD – standardna devijacija
Z – Komogorov Smirnov Z pri testiranju normaliteta distribucije
** – statistički značajno uz 1% rizika
C – centralna vrijednost
D – dominantna vrijednost
S – Skewness
K – Kurtosis
min – najmanji rezultat
max – najveći rezultat

5.3. Razlike u subjektivnim simptomima ovisno o korištenju antipsihotika

Prvim problemom istraživanja željeli smo provjeriti postoji li razlika u subjektivnim simptomima kako ih ispitanik osjeća (OSDI) ovisno o tome koristi li ispitanik antipsihotike ili ne. Drugim riječima zanimalo nas je postoji li razlika u rezultatu OSDI upitnika ovisno o skupini ispitanika. Analize su napravljene na ukupno pet varijabli: ukupnom rezultatu na OSDI upitniku, rezultatu na prvom dijelu OSDI upitnika (simptomi), rezultatu na drugom dijelu upitnika (vidna funkcija), rezultatu na trećem dijelu upitnika (utjecaj okoliša) i kategorizirani rezultati na ukupnom OSDI upitniku gdje 1 znači normalno (rezultat od 0-12), 2 blago (13-22), 3 umjereno (23-32) i 4 ozbiljno (33-100) oštećenje suznog filma.

Rezultati su obrađeni neparametijskim Mann Whitney U testom i prikazani u Tablici 4.

Tablica 4. Rezultati testiranja razlike u subjektivnim simptomima ovisno o skupini ispitanika

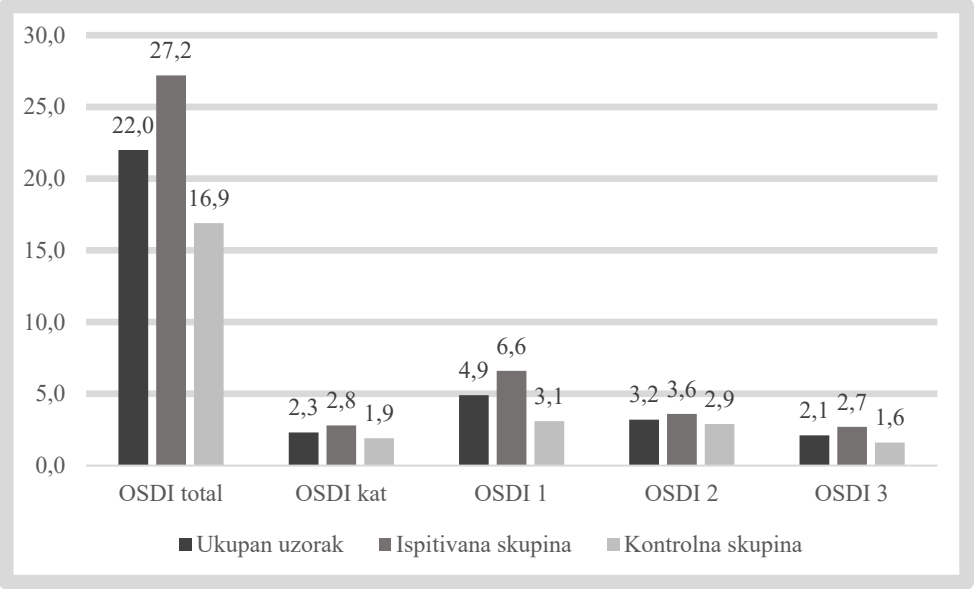
		Ispitivana skupina			Kontrolna skupina		
VARIJABLA	Z	M	C	D	M	C	D
OSDI total	-5,15**	27,2	25,0	25,0	16,9	9,9	4,2
OSDI kat	-4,50**	2,8	3,0	4,0	1,9	1,0	1,0
OSDI 1	-6,58**	6,6	6,0	4,0	3,1	2,0	1,0
OSDI 2	-2,33*	3,6	4,0	4,0	2,9	2,0	1,0
OSDI 3	-4,38**	2,7	3,0	3,0	1,6	1,0	0,0

LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
Z – Mann Whitney U test pri testiranju razlike između dvije skupine
** – statistički značajno uz 1% rizika
* – statistički značajno uz 5% rizika
M – aritmetička sredina
C – centralna vrijednost
D – dominantna vrijednost

Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika u svim subjektivnim mjerama između ispitivane i kontrolne skupine. Rezultati pokazuju da kod svih varijabli viši prosječni rezultat postižu sudionici ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu. Što se tiče ukupnog rezultata na OSDI upitniku ($Z = -5,15$; $p < 0,01$) ispitivana skupina postiže

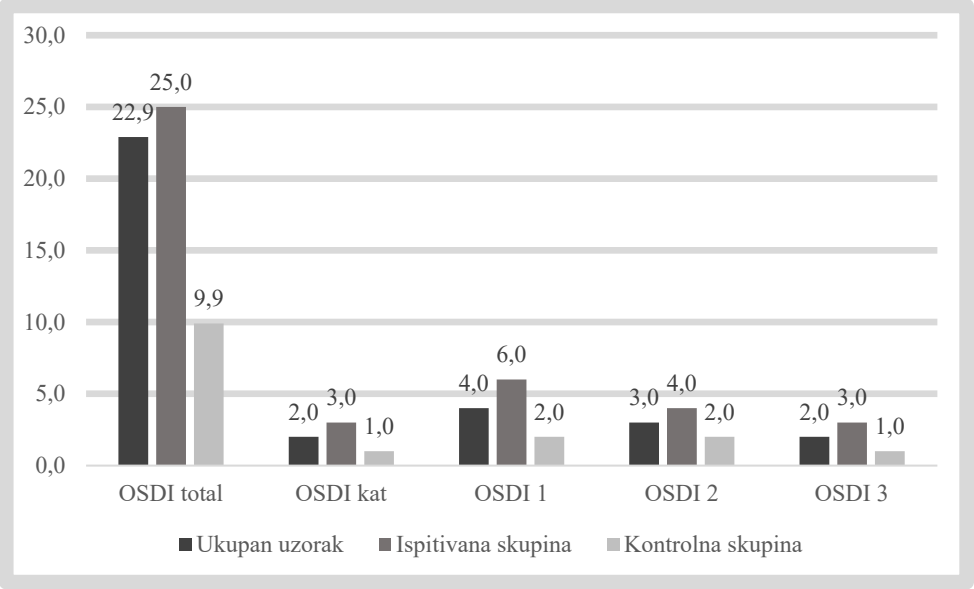
srednju vrijednost oko 25 (M = 27,2; C = 25,0 i D = 25.0), a kontrolna značajno nižu (M = 16,9; C = 9,9 i D = 4,2). Kategorizirani OSDI rezultat (Z = -4,50; p < 0,01) je blizu 3 kod ispitivane skupine (M = 2,8; C = 3,0 i D = 4,0) i manji od 2 kod kontrolne (M = 1,9; C = 1,0 i D = 1,0). Vezano uz pojedine dijelove OSDI upitnika, na simptomima (Z = -6,58; p < 0,01) ispitivana skupina postiže vrijednost oko 6 (M = 6,6; C = 6,0 i D = 4,0), a kontrolna znatno niži (M = 3,1; C = 2,1 i D = 1,0). Kod mjere vidne funkcije (Z = -2,33; p < 0,05) ispitivana skupina dostiže rezultat oko 4 (M = 3,6; C = 4,0 i D = 4,0), a kontrolna manje od 3 (M = 2,9; C = 2,0 i D = 2,0). Pri mjerenju utjecaja okoliša (Z = -4,38; p < 0,01) ispitivana skupina ima prosječni rezultat oko 3 (M = 2,7; C = 3,0 i D = 3,0), a kontrolna blizu 1 (M = 1,6; C = 1,0 i D = 0,0).

Rezultati su zornije prikazani na Slici 1., Slici 2. i Slici 3.



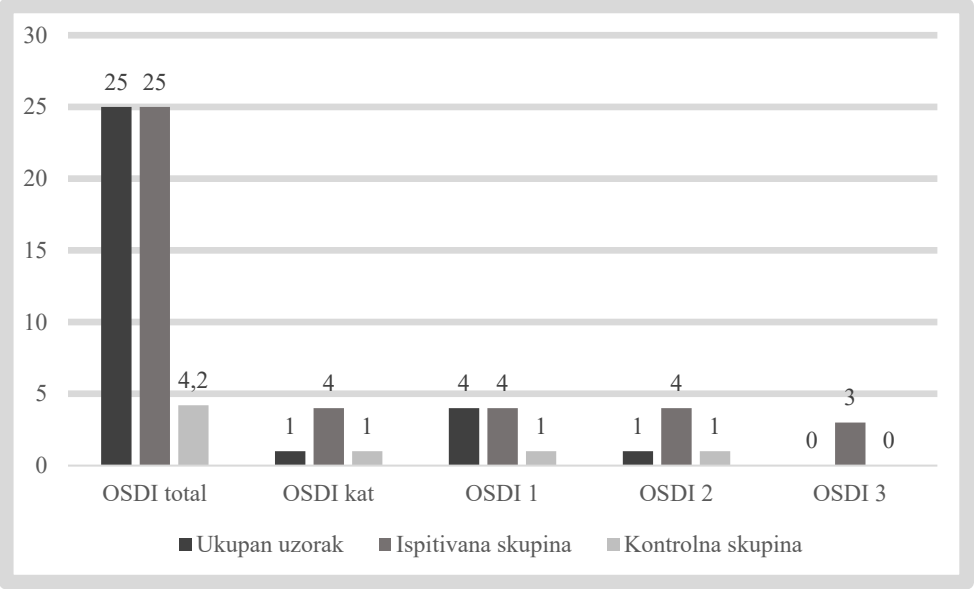
LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša

Slika 1. Aritmetičke sredine rezultata subjektivnih pokazatelja disfunkcije suznog filma na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini



LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša

Slika 2. Centralne vrijednosti rezultata subjektivnih pokazatelja disfunkcije suznog filma na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini



LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša

Slika 3. Dominantne vrijednosti rezultata subjektivnih pokazatelja disfunkcije suznog filma na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini

Ovime smo potvrdili našu hipotezu da su kod ispitivane skupine shizofrenih bolesnika koja koristi dugotrajno antipsihotike svi pokazatelji subjektivnih simptoma izraženiji nego kod kontrolne skupine.

5.4. Razlika u objektivnim mjerenjima ovisno o uzimanju antipsihotika

Drugim problemom istraživanja željeli smo provjeriti postoji li razlika u objektivnim mjerenjima ovisno o tome koristi li ispitanik antipsihotike ili ne. Drugim riječima zanimalo nas je postoji li razlika u rezultatima na objektivnim pokazateljima ovisno o skupini sudionika istraživanja. Analize su napravljene na ukupno dvanaest varijabli odnosno na po četiri mjere na tri različita testa: Schirmerov test I, TBUT test i Fluoresceinski test. Četiri mjere Schirmerovog testa i po dvije mjere ostala dva testa obrađene su Mann Whitney U testom i prikazane u Tablici 5., a po dvije mjere TBUT testa i Fluoresceinskog testa hi kvadrat testom i prikazane su u Tablici 6.

Tablica 5. Rezultati testiranja razlike u objektivnim mjerenjima ovisno o skupini ispitanika (Mann Whitney U test)

		Ispitivana skupina			Kontrolna skupina		
VARIJABLA	Z	M	C	D	M	C	D
Schirmer D mm	-5,85**	9,9	10,0	9,0	13,8	14,0	15,0
Schirmer D kat	-4,38**	2,4	2,0	2,0	2,7	3,0	3,0
Schirmer L mm	-5,12**	10,6	10,0	8,0	13,8	15,0	15,0
Schirmer L kat	-3,01**	2,5	3,0	3,0	2,7	3,0	3,0
TBUT D s	-5,18**	9,3	9,0	9,0	11,6	13,0	14,0
TBUT L s	-5,21**	9,4	9,0	8,0	11,7	13,0	13,0
Flor D broj	-6,17**	4,9	4,0	0,0	0,8	0,0	0,0
Flor L broj	-6,23**	5,1	4,0	0,0	0,8	0,0	0,0

LEGENDA:
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer D kat – Schirmerov test za desno oko – kategorizacija
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L kat – Schirmerov test za lijevo oko – kategorizacija
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
Z – Mann Whitney U test pri testiranju razlike između dvije skupine
** – statistički značajno uz 1% rizika
* – statistički značajno uz 5% rizika
M – aritmetička sredina
C – centralna vrijednost
D – dominantna vrijednost

Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika u svim objektivnim mjerama između ispitivane i kontrolne skupine. Rezultati pokazuju da kod svih varijabli nepovoljniji (niži odnosno viši, ovisno o mjeri) prosječni rezultat odnosno veći udio patološkog rezultata postižu sudionici ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu.

Tablica 6. Rezultati testiranja razlike u objektivnim simptomima ovisno o skupini ispitanika (hi kvadrat test)

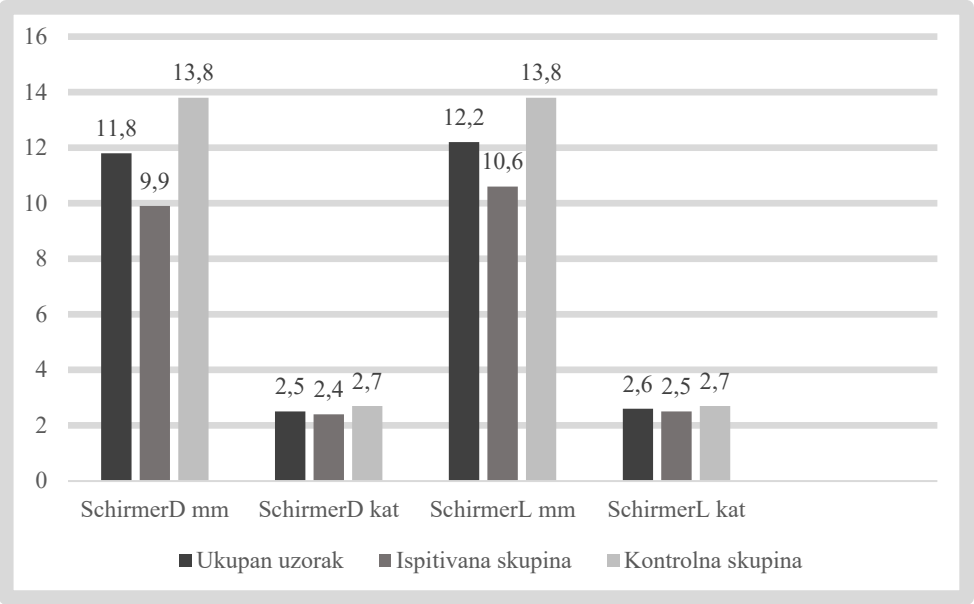
		Ispitivana skupina		Kontrolna skupina	
VARIJABLA	χ^2	patološki %	normalni %	patološki %	normalni %
TBUT D kat	23,21**	60,0	40,0	22,5	77,5
TBUT L kat	14,55**	60,0	40,0	30,0	70,0
Flor D kat	33,75**	62,5	37,5	17,5	82,5
Flor L kat	33,75**	62,5	37,5	17,5	82,5

LEGENDA:
TBUT D kat – TBUT za desno oko – kategorizacija
TBUT L kat – TBUT za lijevo oko – kategorizacija
Flor D kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – desno oko
Flor L kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – lijevo oko
χ^2 – vrijednost hi kvadrat testa pri testiranju razlike u frekvencijama
** – statistički značajno uz 1% rizika
* – statistički značajno uz 5% rizika

Što se tiče rezultata na Schirmerovom testu I za desno oko u milimetrima ($Z = -5,85$; $p < 0,01$) ispitivana skupina postiže srednju vrijednost oko 10 (M = 9,9; C = 10,0 i D = 9,0), a kontrolna značajno višu (M = 13,8; C = 14,0 i D = 15,0). Kategorizirani rezultat na Schirmerovom testu za desno oko ($Z = -4,38$; $p < 0,01$) je blizu 2 kod ispitivane skupine (M = 2,4; C = 2,0 i D = 2,0) i oko 3 kod kontrolne (M = 2,7; C = 3,0 i D = 3,0). Vezano uz lijevo oko, dobivaju se slični rezultati pa tako na Schirmerovom testu za lijevo oko u milimetrima ($Z = -5,12$; $p < 0,01$) ispitivana skupina postiže srednju vrijednost oko 10 (M =10,6; C = 10,0 i D = 8,0), a kontrolna značajno višu (M = 13,8; C = 15,0 i D = 15,0). Kategorizirani rezultat na Schirmerovom testu za lijevo oko ($Z = -3,01$; $p < 0,01$) je niži kod ispitivane skupine (M = 2,5; C = 3,0 i D = 3,0) nego kod kontrolne (M = 2,7; C = 3,0 i D = 3,0). Rezultati na Tear Break Up Time testu za desno oko ($Z = -5,18$; $p < 0,01$) pokazuju da ispitivana skupina postiže vrijednost oko 9 (M = 9,3; C = 9,0 i D = 9,0), a kontrolna znatno viši (M = 11,6; C = 13,0 i D = 14,0). Slično je i kod lijevog oka ($Z = -5,21$; $p < 0,01$) gdje ispitivana skupina postiže vrijednost oko 9 (M = 9,4; C = 9,0 i D = 8,0), a kontrolna znatno viši (M = 11,7; C =

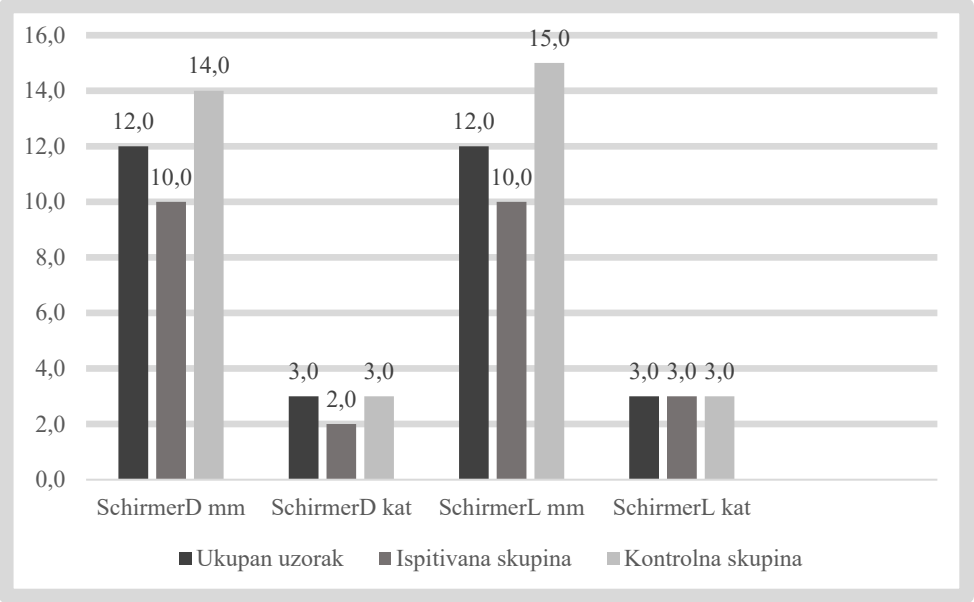
13,0 i D = 13,0). Fluoresceinski test pokazuje da je ukupni broj kvadranata u kojima se pojavljuju mrlje za desno oko (Z = -6,17; p < 0,01) znatno veći kod ispitivane skupine (M = 4,9; C = 4,0 i D = 0,0) u odnosu na kontrolnu (M = 0,8; C = 0,0 i D = 0,0), a isto se vidi i za lijevo oko (Z = -6,23; p < 0,01).

Dobivene razlike su još uočljivije na slikama 4. do 9.



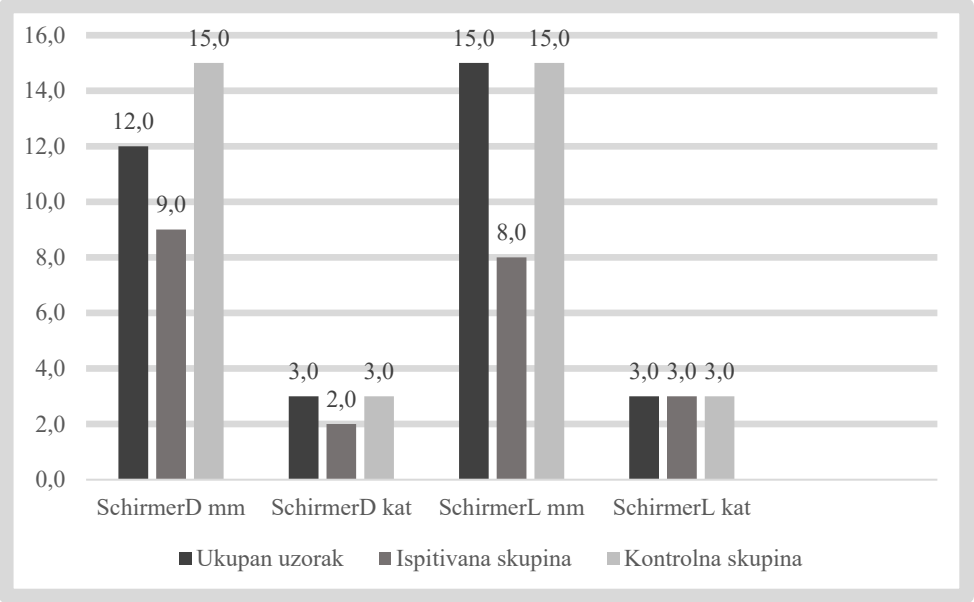
LEGENDA:
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer D kat – Schirmerov test za desno oko – kategorizacija
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L kat – Schirmerov test za lijevo oko – kategorizacija

Slika 4. Aritmetičke sredine rezultata Schirmerovog testa na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini



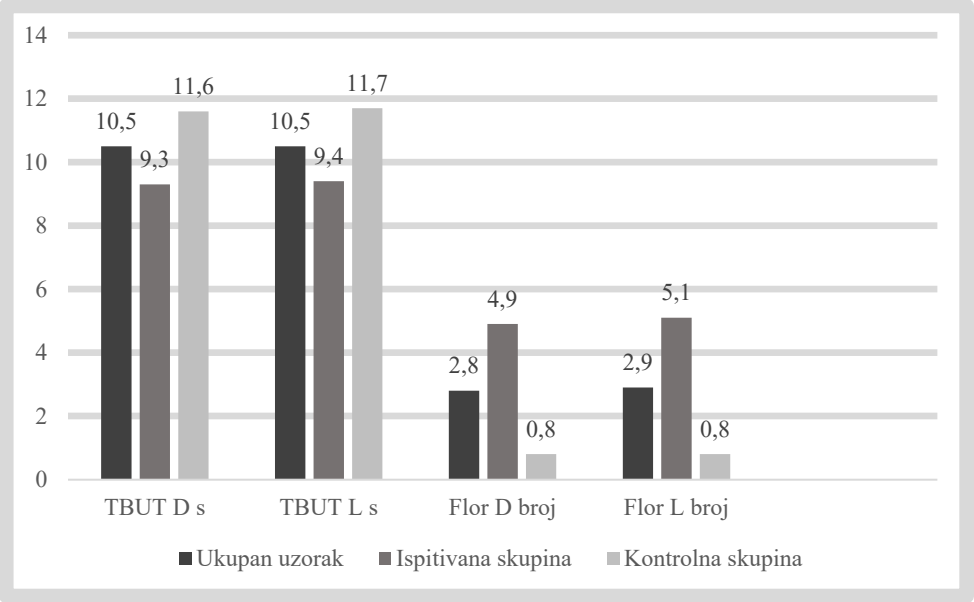
LEGENDA:
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer D kat – Schirmerov test za desno oko – kategorizacija
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L kat – Schirmerov test za lijevo oko – kategorizacija

Slika 5. Centralne vrijednosti rezultata Schirmerovog testa na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini



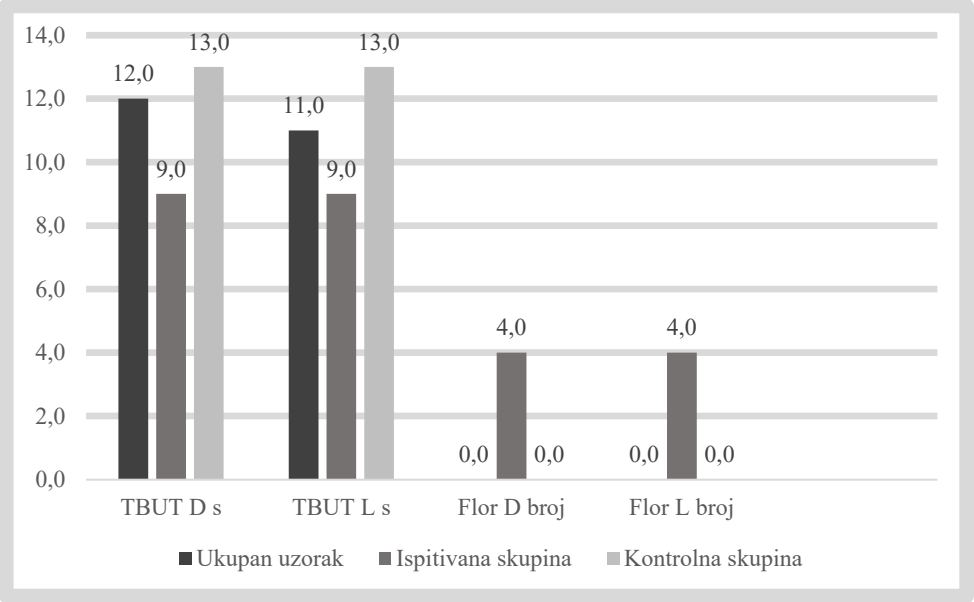
LEGENDA:
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer D kat – Schirmerov test za desno oko – kategorizacija
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L kat – Schirmerov test za lijevo oko – kategorizacija

Slika 6. Dominantne vrijednosti rezultata Schirmerovog testa na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini



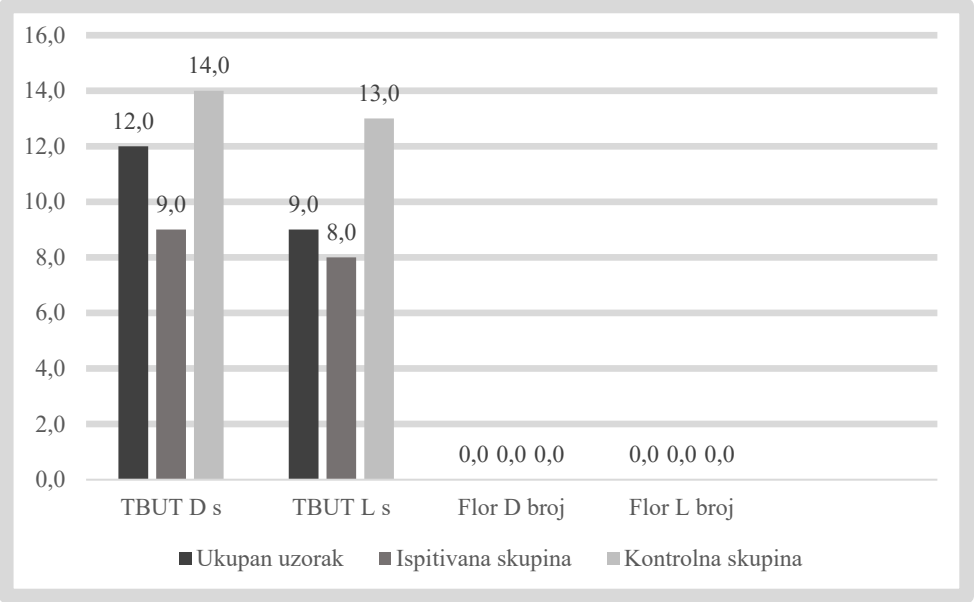
LEGENDA:
TBUT D kat – TBUT za desno oko – kategorizacija
TBUT L kat – TBUT za lijevo oko – kategorizacija
Flor D kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – desno oko
Flor L kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – lijevo oko

Slika 7. Aritmetičke sredine rezultata TBUT i Fluoresceinskog testa na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini



LEGENDA:
TBUT D kat – TBUT za desno oko – kategorizacija
TBUT L kat – TBUT za lijevo oko – kategorizacija
Flor D kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – desno oko
Flor L kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – lijevo oko

Slika 8. Centralne vrijednosti rezultata TBUT i Fluoresceinskog testa na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini

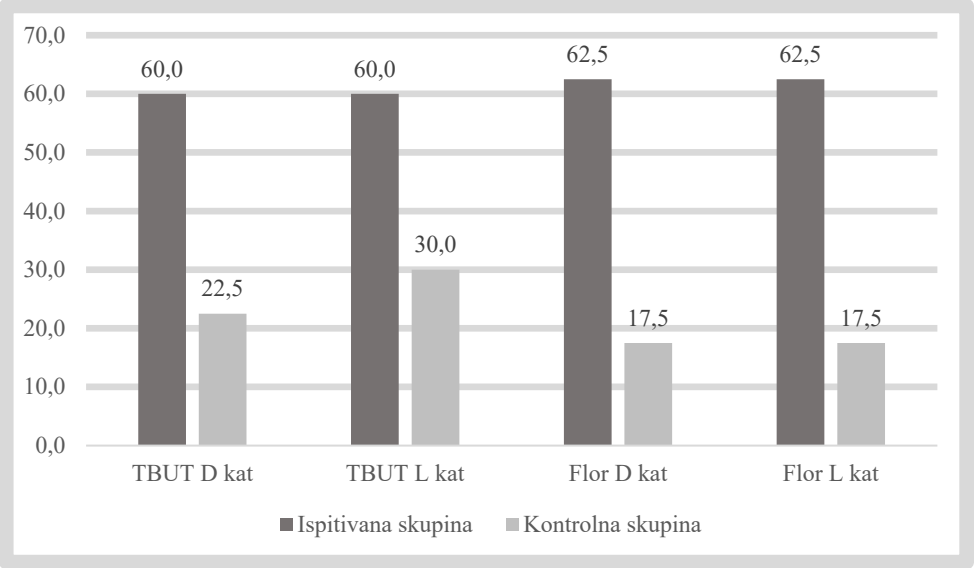


LEGENDA:
TBUT D kat – TBUT za desno oko – kategorizacija
TBUT L kat – TBUT za lijevo oko – kategorizacija
Flor D kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – desno oko
Flor L kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – lijevo oko

Slika 9. Dominantne vrijednosti rezultata TBUT i Fluoresceinskog testa na ukupnom uzorku sudionika istraživanja te ispitivanoj i kontrolnoj skupini

U Tablici 6. na temelju hi kvadrat testa možemo vidjeti da su svi hi kvadrat testovi značajni odnosno da postoji razlika u postotku patoloških rezultata u odnosu na normalne između dvije skupine ispitanika. Kod Tear Break-Up Time testa kategorizirani rezultati za desno oko (χ^2 = 23,21, df = 1, p > 0,01) pokazuju da ispitivana skupina ima 60%, a kontrolna 22,5% patoloških odgovora. Kod lijevog oka (χ^2 = 14,55; df = 1, p > 0,01) ispitivana skupina također ima 60% patoloških odgovora, a kontrolna svega 30%. Fluoresceinski test kategoriziranih rezultata za desno oko pokazuje da je ukupni broj kvadranata u kojima se pojavljuju mrlje, za desno i lijevo oko (χ^2 = 33,75; df = 1, p > 0,01) u 62,5% patološki kod ispitivane skupine i svega u 17,5% ispitanika kontrolne skupine.

Na slici 10. su prikazani dobiveni postotci.



LEGENDA:
TBUT D kat – TBUT za desno oko – kategorizacija
TBUT L kat – TBUT za lijevo oko – kategorizacija
Flor D kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – desno oko
Flor L kat – Fluoresceinski test – kategorizacija – lijevo oko

Slika 10. Udio patoloških rezultata TBUT i Fluoresceinskog testa na ispitivanoj i kontrolnoj skupini

Ovime smo potvrdili našu hipotezu da će kod ispitivane skupine shizofrenih bolesnika svi objektivni pokazatelji i mjerenja biti izraženiji nego kod kontrolne skupine.

Posebno smo željeli usporediti subjektivne i objektivne pokazatelje disfunkcije suznog filma između onih koji uzimaju antipsihotike kao i zdravih kontrola te možemo reći da rezultati pokazuju da osobe koje uzimaju antipsihotike imaju značajno izraženije sve subjektivne kao i sve objektivne pokazatelje disfunkcije suznog filma.

5.5. Povezanost duljine uzimanja antipsihotika i disfunkcije suznog filma

Trećim problemom istraživanja željeli smo provjeriti postoji li povezanost s vremenom uzimanja antipsihotika i disfunkcijom suznog filma. Drugim riječima zanimalo nas je postoji li povezanost između duljine uzimanja antipsihotika i rezultata na mjerama disfunkcije suznog filma. Kako bismo to provjerili, na skupini ispitanika koja uzima antipsihotike smo izračunali povezanost između duljine uzimanja antipsihotika i različitih mjera disfunkcije suznog filma upotrebom Spearmanovog koeficijenta korelacije. Rezultati su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7. Spearmanovi koeficijenti korelacije različitih mjera disfunkcije suznog filma i duljine uzimanja terapije antipsihotika u mjesecima

VARIJABLA	r
OSDI total	0,57**
Schirmer D mm	-0,45**
Schirmer L mm	-0,42**
TBUT D s	-0,45**
TBUT L s	-0,46**
Flor D broj	0,46**
Flor L broj	0,44**
OSDI 1	0,51**
OSDI 2	0,43**
OSDI 3	0,47**

LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
r – koeficijent korelacije
** – statistički značajno uz 1% rizika

Dobiveni koeficijenti korelacije pokazuju da su sve prikazane mjere statistički značajno povezane s duljinom korištenja antipsihotika u očekivanom smjeru. Korelacije s rezultatima na Schirmerovom testu i TBUT pretrazi su negativne, odnosno s povećanjem dužine uzimanja terapije pada rezultat na Schirmerovom testu za desno ($r = -0,45$; $p < 0,01$) i lijevo oko ($r = -0,42$; $p < 0,01$) te rezultat na Tear Break-Up Time testu za lijevo ($r = -0,45$; $p < 0,01$) i desno oko ($r = -0,46$; $p < 0,01$). Kod Fluoresceinskog testa i subjektivnih pokazatelja također postoje pozitivne korelacije pa tako s porastom dužine uzimanja antipsihotika dolazi do porasta Fluoresceinskog testa za lijevo ($r = 0,46$; $p < 0,01$) i desno ($r = 0,44$; $p < 0,01$) oko, ukupnom rezultatu na OSDI upitniku ($r = 0,57$; $p < 0,01$), simptomima tj. prvom dijelu OSDI upitnika ($r = 0,51$; $p < 0,01$), vidnoj funkciji odnosno drugom dijelu OSDI upitnika ($r = 0,43$; $p < 0,01$) te utjecajima okoliša odnosno trećem dijelu OSDI upitnika ($r = 0,47$; $p < 0,01$).

5.6. Ostali dobiveni rezultati

Osim odgovora na postavljene probleme istraživanja, provjerili smo i neke druge veze među varijablama. Prvo što nas je zanimalo bilo je postoji li povezanost između rezultata na mjerama disfunkcije suznog filma i dobi ispitanika (Tablica 8).

Rezultati u Tablici 8. donose informacije da postoji blaga, no pozitivna povezanost između dobi i svih subjektivnih mjera te Fluoreceinskog testa oštećenosti suznog filma te blaga no negativna mjera na Schirmerovom testu i TBUT testu na ukupnom uzorku te kod ispitivane skupine. Na kontrolnoj skupini su dobiveni isti smjerovi no znatno veće korelacije. Moguće je da su ovakvi rezultati dobiveni jer se gubi povezanost dobi i mjera oštećenosti suznog filma kod ispitivane skupine shizofrenih bolesnika. Naime ti ispitanici su korisnici lijekova koji djeluju na suzni film, oni ga oštećuju i time nestaju razlike među ispitanicima koje bi u kvaliteti suznog filma postojale radi njihovih razlika u dobi.

Tablica 8. Spearmanovi koeficijenti korelacije različitih mjera disfunkcije suznog filma i dobi ispitanika

VARIJABLA	ru	re	rk
OSDI total	0,28**	0,25*	0,52**
Schirmer D mm	-0,25**	-0,26*	-0,44**
Schirmer L mm	-0,29**	-0,28*	-0,44**
TBUT D s	-0,26**	-0,29*	-0,46**
TBUT L s	-0,30**	-0,32**	-0,52**
Flor D broj	0,17*	0,19	0,50**
Flor L broj	0,17*	0,20	0,57**
OSDI 1	0,24**	0,26*	0,45**
OSDI 2	0,34**	0,28*	0,42**
OSDI 3	0,22**	0,15	0,52**

LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
ru – koeficijent korelacije na ukupnom uzorku ispitanika
re – koeficijent korelacije na ispitivanoj skupini
rk – koeficijent korelacije na kontrolnoj skupini
** – statistički značajno uz 1% rizika
* – statistički značajno uz 5% rizika

Što se tiče stručne spreme, očekivano nisu dobivene značajne korelacije između stručne spreme ispitanika i objektivnih te subjektivnih pokazatelja disfunkcije suznog filma (Tablica 9.).

Tablica 9. Spearmanovi koeficijenti korelacije različitih mjera disfunkcije suznog filma i stručne spreme ispitanika

VARIJABLA	re
OSDI total	-0,11
Schirmer D mm	0,20
Schirmer L mm	0,17
TBUT D s	0,19
TBUT L s	0,17
Flor D broj	-0,19
Flor L broj	-0,21
OSDI 1	-0,08
OSDI 2	-0,05
OSDI 3	-0,19

LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
re – koeficijent korelacije na ispitivanoj skupini
** – statistički značajno uz 1% rizika
* – statistički značajno uz 5% rizika

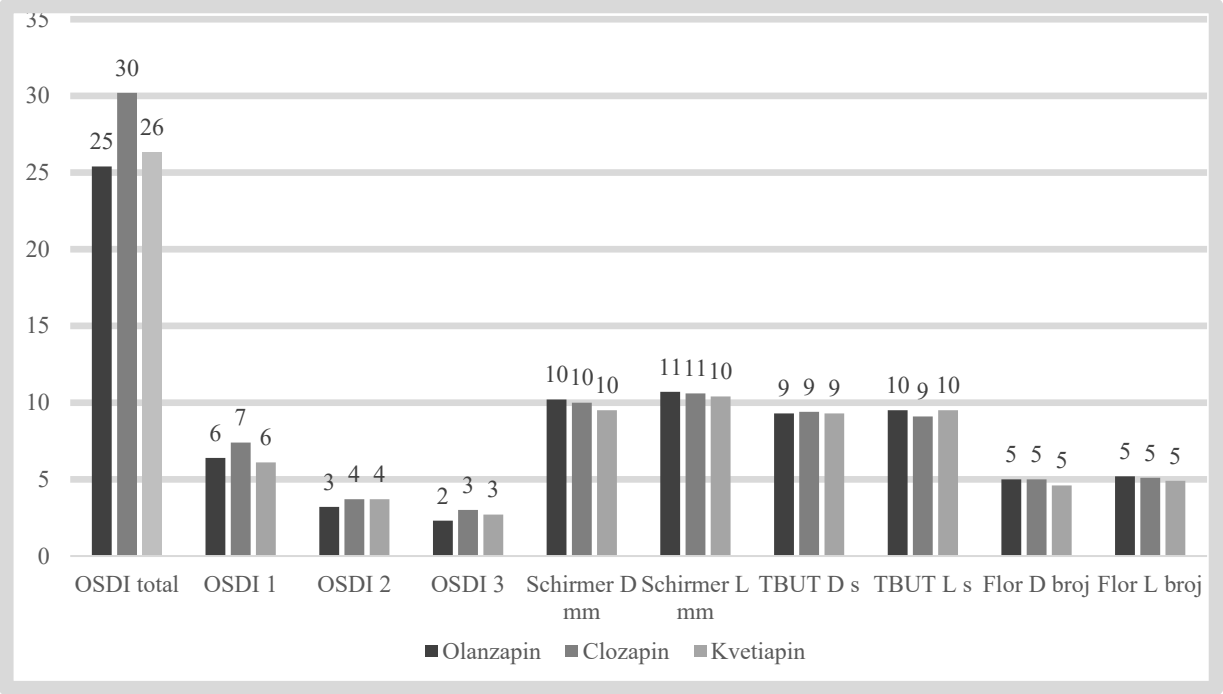
Dodatno nas je zanimalo postoje li razlike u različitim subjektivnim i objektivnim pokazateljima oštećenosti kvalitete suznog filma ovisno o antipsihotiku kojeg sudionici ispitivane skupine koriste. Rezultati u Tablici 10. donose očekivane rezultate da nema statistički značajnih razlika u mjerama disfunkcije suznog filma ovisno o antipsihotiku kojeg sudionici istraživanja koriste.

Tablica 10. Rezultati testiranja razlike u objektivnim mjerenjima ovisno o skupini ispitanika (Mann Whitney U test)

		olanzapin			klozapin			kvetiapin		
VARIJABLA	H	M	C	D	M	C	D	M	C	D
OSDI total	2,83	25,4	24,0	25,0	30,2	31,3	12,5	26,3	27,1	12,5
OSDI 1	2,81	6,4	5,5	6,0	7,4	7,0	7,0	6,1	6,0	4,0
OSDI 2	2,49	3,2	2,0	1,0	3,7	4,0	5,0	3,7	4,0	4,0
OSDI 3	2,94	2,3	1,5	1,0	3,0	3,0	3,0	2,7	3,0	3,0
Schirmer D mm	1,06	10,2	10,0	9,0	10,0	10,0	9,0	9,5	9,0	8,0
Schirmer L mm	0,32	10,7	11,0	9,0	10,6	11,0	8,0	10,4	10,0	8,0
TBUT D s	0,00	9,3	9,0	9,0	9,4	9,0	9,0	9,3	9,0	9,0
TBUT L s	0,34	9,5	9,0	9,0	9,1	9,0	8,0	9,5	9,0	8,0
Flor D broj	0,03	5,0	2,0	0,0	5,0	4,0	0,0	4,6	4,0	0,0
Flor L broj	0,02	5,2	3,5	0,0	5,1	4,0	0,0	4,9	4,0	0,0

LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI kat – Rezultat OSDI upitnika prema kategorizaciji pitanja
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
M – aritmetička sredina
C – centralna vrijednost
D – dominantna vrijednost
H – Kruskal Walis H pri testiranju razlike između tri skupine

Isto je prikazano i na grafičkom prikazu koji slijedi (Slika 11.).



LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama

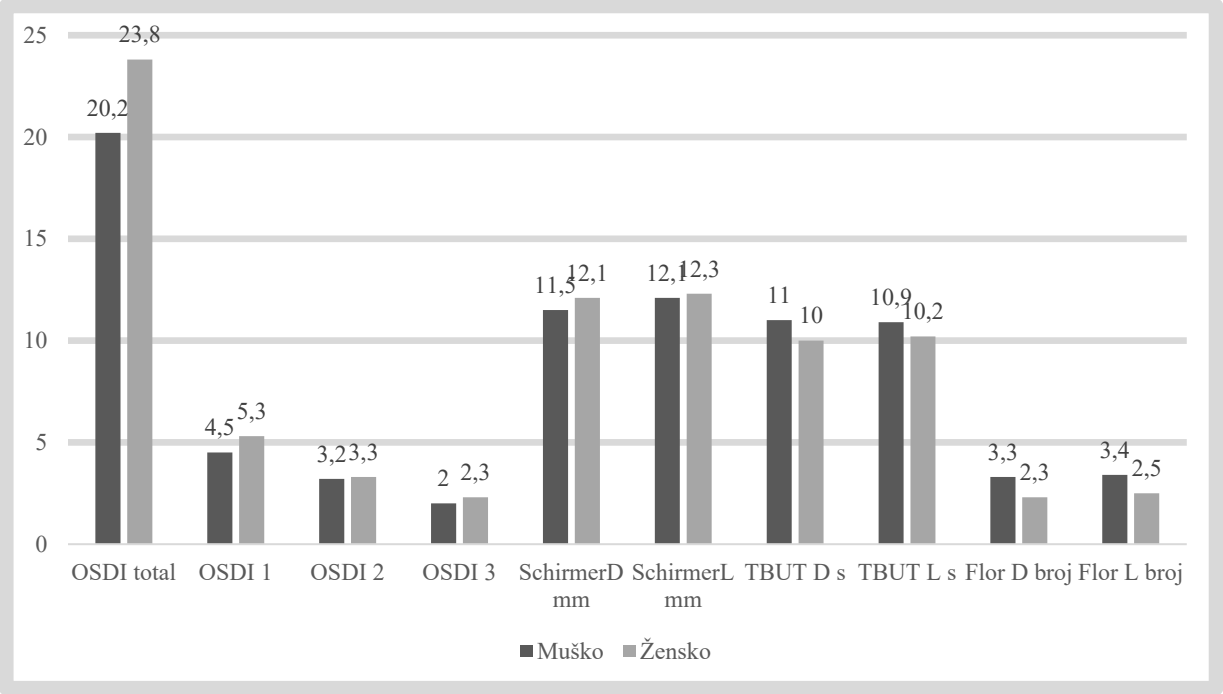
Slika 11. Aritmetičke sredine rezultata svih mjera kvalitete suznog filma ovisno o lijeku koji se primjenjuje

I naposljetku smo provjerili i postoje li razlike u mjerenim varijablama ovisno o spolu ispitanika te rezultati za sve objektivne i subjektivne pokazatelje donose informaciju da razlika nema (Tablica 11. i Slika 12.).

Tablica 11. Rezultati testiranja razlike u subjektivnim i objektivnim simptomima ovisno o spolu ispitanika (Mann Whitney U test)

		Muško			Žensko		
VARIJABLA	Z	M	C	D	M	C	D
OSDI total	-1,41	20,2	19,8	8,3	23,8	24,0	25,0
OSDI 1	-1,80	4,5	3,0	2,0	5,3	4,0	4,0
OSDI 2	-0,09	3,2	3,0	4,0	3,3	3,0	2,0
OSDI 3	-0,35	2,0	1,5	3,0	2,3	2,0	0,0
Schirmer D mm	-0,79	11,5	11,0	8,0	12,1	12,0	12,0
Schirmer L mm	-0,41	12,1	12,0	8,0	12,3	12,0	12,0
TBUT D s	-1,80	11,0	11,0	9,0	10,0	10,0	9,0
TBUT L s	-1,25	10,9	11,0	8,0	10,2	9,5	9,0
Flor D broj	-0,52	3,3	0,0	0,0	2,3	0,0	0,0
Flor L broj	-0,48	3,4	0,0	0,0	2,5	0,0	0,0

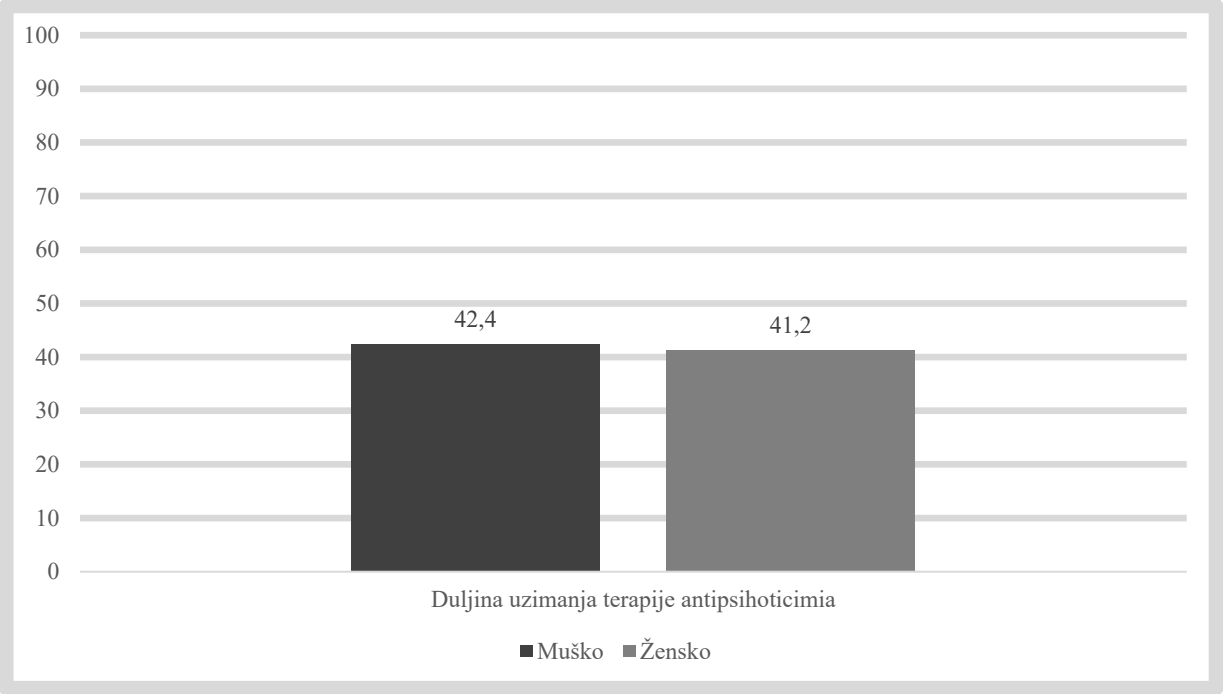
LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko
Z - Mann Whitney U test pri testiranju razlike između dvije skupine
** – statistički značajno uz 1% rizika
* – statistički značajno uz 5% rizika
M – aritmetička sredina
C – centralna vrijednost
D – dominantna vrijednost



LEGENDA:
OSDI total – Ukupni rezultat na OSDI upitniku
OSDI 1 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na simptome
OSDI 2 – Dio OSDI upitnika koji se donosi na vidnu funkciju
OSDI 3 – Dio OSDI upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša
Schirmer D mm – Schirmerov test za desno oko – rezultat mjerenja u milimetrima
Schirmer L mm – Schirmerov test za lijevo oko – rezultat mjerenja u milimetrima
TBUT D s – TBUT za desno oko – rezultat mjerenja u sekundama
TBUT L s – TBUT za lijevo oko – rezultat mjerenja u sekundama
Flor D broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – desno oko
Flor L broj – Fluoresceinski test – broj kvadranata s mrljama – lijevo oko

Slika 12. Aritmetičke sredine rezultata svih mjera kvalitete suznog filma ovisno o spolu ispitanika

Kako bismo bili sigurni u relevantnost uzorka ispitanika provjerili smo Mann Whitney U testom razlikuju li se muški i ženski sudionici ispitivane skupine po duljini uzimanja terapije i rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike ($Z = 0,26$; $p > 0,05$), a srednje vrijednosti prikazane su na slici 13.



Slika 13. Aritmetičke sredine rezultata duljine uzimanja terapije antipsihoticima ovisno o spolu ispitanika

6. RASPRAVA

U ovom presječnom opservacijskom istraživanju cilj je bio ispitati utjecaj dugotrajnog uzimanja antipsihotika na kvalitetu suznog filma u bolesnika koji se liječe od shizofrenije i uzimaju antipsihotik pet ili više godina. Shizofrenija kao kronična bolest zahtjeva najčešće doživotno liječenje i uzimanje lijekova (2-4). U stručnoj i znanstvenoj literaturi dokazano je da mnogi lijekovi za kronična somatska stanja i bolesti koji se uzimaju dugotrajno, oštećuju suzni film te dovode do njegove disfunkcije (207-212). Među njima su antidijabetici, antihipertenzivi, antiepileptici, hormonski nadomjesci, antihistaminici, antiparkinsonici i antidepresivi.

U literaturi postoje istraživanja koja povezuju uzimanje i nekih psihofarmaka, prvenstveno antidepresiva, s oštećenjem i disfunkcijom suznog filma (207,213,214). Također i za neke stabilizatore raspoloženja kao što su litij karbonat i natrijev valproat dokazan je isti štetni učinak (215,216). Međutim istraživanja o utjecaju antipsihotika na kvalitetu suznog filma su izuzetno rijetka. Prema dostupnoj literaturi postoji studija objavljena 2016. godine o nuspojavama klozapina na očnu površinu u koju je bilo uključeno 30 bolesnika i koja je pokazala da klozapin može inducirati simptome suhog oka (217). Osim te studije postoji još samo nekoliko prikaza slučajeva (*case report*) u kojima se navodi sumnja na povezanost nekih antipsihotika (klorpromazin, olanzapin i aripriprazol) s toksičnim djelovanjem na površinu oka (218-220).

Ovo ispitivanje je potaknuto upravo činjenicom da takvih istraživanja do sada nema, niti kod nas niti u svijetu, iako postoji niz istraživanja i dokaza o utjecaju dugotrajnog liječenja lijekovima za somatske bolesti kao i antidepresiva na simptome suhog oka i disfunkciju suznog filma (207-218). Zbog svega navedenog ovim smo istraživanjem pokušali dokazati da antipsihotici također djeluju na suzni film i dovode do njegovog oštećenja i nestabilnosti odnosno disfunkcije s obzirom da se uzimaju dugotrajno i predstavljaju kroničnu terapiju.

Razloga zašto nema istraživanja o utjecaju antipsihotika na suzni film je vjerojatno više, a s nekima smo se i mi suočili tijekom provedbe istraživanja. Najzahtjevnije i najteže je bilo naći bolesnike koji zadovoljavaju sve kriterije osobito jer su isključujući kriteriji kao npr. nepušenje, vrlo strogi, a osobito za shizofrene bolesnike koji su u velikom postotku

„strastveni" pušači (99-101,221). Također postoji i problem suradljivosti odnosno postizanja dugotrajne remisije i kontinuiranog uzimanja terapije što je kod populacije bolesnika sa shizofrenijom nažalost rjeđe prisutno. Međutim novi atipični antipsihotici u koje pripadaju i naša tri izabrana lijeka (klozapin, olanzapin i kvetiapin), postepeno mijenjaju kliničku sliku bolesnika te dovode do bolje suradljivosti i dulje remisije što sve povoljno djeluje na tijek i prognozu bolesti (104). Isključujući kriterij poput neuzimanja lijekova za liječenje somatskih bolesti i stanja je također bio zahtjevan s obzirom da bolesnici sa shizofrenijom često imaju tjelesne komorbiditete koji zahtijevaju terapiju (5,7-9,17). Iz navedenih razloga je i prikupljanje uzorka ispitivane skupine bolesnika sa shizofrenijom bio dugotrajan proces kako bi bili zadovoljeni svi traženi kriteriji.

Za naše istraživanje odlučili smo se za tri antipsihotika iz skupine novih atipičnih antipsihotika (klozapin, olanzapin i kvetiapin) koji su najsličniji po svojoj strukturi, receptorskom profilu i mehanizmu djelovanja. Time smo dobili homogenu skupinu u širokoj paleti novih antipsihotika. Nastojali smo također da podjednak broj ispitanika koristi svaki od navedenih antipsihotika. Nismo se odlučili za uključivanje i drugih novih atipičnih antipsihotika (risperidon, ziprasidon, aripirazol) jer bi time skupina lijekova bila previše heterogena što bi moglo utjecati na dobivene rezultate. Također nismo ispitivali samo jedan antipsihotik, jer bi tada postupak uključivanja dovoljnog broja bolesnika za istraživanje bio još dugotrajniji i zahtjevniji.

U literaturi postoje istraživanja koje su povezale sindrom suhog oka i pojedine psihijatrijske poremećaje osobito depresiju i anksioznost. Neka su dokazala da se sindrom suhog oka često javlja kod pacijenata s depresivnim i anksioznim poremećajima (222,223), dok su druga dokazala pojavu depresivnih simptoma i povećan rizik za pojavu psihičkih simptoma i poremećaja kod bolesnika sa sindromom suhog oka (224). Dakle kod bolesnika sa suhim okom se mogu kao posljedica javiti depresija i anksioznost, ili njihovi simptomi, ali također one predstavljaju i rizične faktore za pojavu simptoma suhog oka čime se stvara zatvoreni krug povezanosti tih stanja. Također se u literaturi mogu naći istraživanja o pojavi suhog oka kod bolesnika s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP) (225-227). Studija iz 2012. godine dokazala je utjecaj litijevog karbonata i natrijevog valproata na češću pojavnost simptoma suhog oka u bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (BAP) koji uzimaju te lijekove (228). Istraživanja o uzročnoj povezanosti psihotičnih simptoma te psihotičnih

poremećaja i shizofrenije sa sindromom suhog oka nema jer takve simptome koji uključuju dublje psihičke dekompenzacije nije za očekivati kod bolesnika sa sindromom suhog oka. Međutim, također nema i nedostaju istraživanja o utjecaju antipsihotika i lijekova za shizofreniju i druge psihotične poremećaje na suzni film i pojavu simptoma suhog oka što se može očekivati s obzirom na dugotrajno uzimanje takve terapije kao i zbog njihovog antikolinergičkog i antidopaminskog djelovanja.

Disfunkcija suznog filma dovodi do simptoma suhog oka koji uključuju bolnost, peckanje, svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, zamagljen vid. Suho oko sa svojim simptomima danas predstavlja veliki javnozdravstveni problem s visokom učestalošću pojavnosti (140). Kao takav remeti svakodnevne aktivnosti te izuzetno narušava kvalitetu života osoba koje imaju navedene smetnje (156,158). Kod shizofrenih bolesnika je zbog prirode same bolesti i njezinog tijeka također znatno narušena kvaliteta života i svakodnevno funkcioniranje (229-232) i smanjen je očekivani životni vijek (11-13). Stoga će kod shizofrenih bolesnika, potencijalni simptomi suhog oka dodatno pogoršavati već narušenu kvalitetu života.

6.1. Uzorak istraživanja

U naše istraživanje je bilo uključeno 160 ispitanika, 80 bolesnika sa shizofrenijom i 80 zdravih kontrola. Kako bi bili što sigurniji u dobivene rezultate nastojali smo izjednačiti skupine po što više obilježja, tako da je bio jednaki broj muških i ženskih ispitanika u obje skupine (po 40 svakih, odnosno 50% muških ispitanika i 50% ženskih u svakoj skupini). Također su ispitanici u obje skupine bili izjednačeni po dobi (srednja dob kod shizofrenih bolesnika 40,3 godina i srednja dob kod zdravih kontrola 43,1 godina) bez statistički značajne razlike. Međutim prema stručnoj spremi, obrazovanju i zaposlenju su postojale razlike gdje je među shizofrenim ispitanicima značajno manji broj visokoobrazovnih sa završenim fakultetom (samo 2,5%), dok je najveći broj onih sa srednješkolskim obrazovanjem (66,3%). Samo trećina odnosno 33,8% ispitanika sa shizofrenijom je zaposlena, dok kod zdravih kontrola 32,5% ispitanika ima završen fakultet, a čak 90% ih je zaposleno. Ove razlike mogu utjecati na dobivene rezultate ako uzmemo u obzir činjenicu da u današnje vrijeme zaposlene osobe dosta radnog vremena provode za računalima i radom uz kompjuter što se također

smatra rizikom za suho oko. Nismo razmatrali koju vrstu posla ispitanici obavljaju odnosno koliko vremena provode na poslu, kao niti koliko slobodnog vremena provode za računalom, jer to nije bio jedan od ciljeva istraživanja. Međutim možemo dodatno prokomentirati da je 50% ispitanika sa shizofrenijom nezaposleno, a takvi bolesnici zbog manjka drugih aktivnosti i socijalnih kontakta puno svog slobodnog vremena provode uz ekran računala. U uzorku shizofrenih bolesnika bilo je 10 ispitanika koji su proglašeni radno nesposobnim dakle imaju rješenje o radnoj nesposobnosti i čekaju invalidsku mirovinu, ali nije ima oduzeta poslovna sposobnost. Shizofrene bolesnike kojima je oduzeta poslovna sposobnost i imaju imenovanog zakonskog skrbnika odnosno zastupnika nismo uključivali u istraživanje iz etičkih razloga. Za njih bi pristanak za sudjelovanje trebao potpisati zakonski zastupnik odnosno skrbnik i nismo sigurni do koje mjere bi razumijeli provedbu istraživanja.

U studiji o klozapinu, Ceylan i sur. (217) nisu komentirali dob ispitanika nego su samo izjednačili skupine po demografskim obilježjima. Također nisu gledali obrazovanje niti zaposlenje ispitanika. Druge studije rađene na antidepresivima također nisu uključivale navedene parametre obrazovanja niti zaposlenja ispitanika.

Što se tiče uzorka ispitivane skupine bolesnika sa shizofrenijom, jedno od ograničenja njihovog uključivanja i ispitivanja je otežano objektiviziranje određenih parametara zbog same prirode osnovne bolesti tj. shizofrenije od koje se ispitanici liječe. Kriteriji za uključivanje kao i isključujući kriteriji su vrlo strogi, pri čemu za neke parametre ne možemo sa 100%-tnom sigurnošću znati odgovaraju li traženim kriterijima. Većina podataka koji su dostupni iz medicinske dokumentacije (općeniti podaci o bolesniku, postavljena dijagnoza, vrijeme liječenja, lijekovi koji su propisani, period uzimanja pojedinog lijeka) mogu se objektivno potvrditi kao i aktualno stanje bolesnika odnosno stanje remisije što se utvrđuje kliničkim pregledom i procjenom stručnog ispitivača. Međutim dio podataka nije moguće na taj način dobiti u najobjektivnijoj formi (nije ih moguće izmjeriti niti su dokumentirani) kao što su podaci o pušenju i podaci o pridržavanju točno propisanog uzimanja terapije poznavajući karakteristike same bolesti. No isto se izbjeglo na nabolji mogući način upravo time što su bolesnici morali biti u stanju dobre remisije, suradljivi te time pouzdaniji u davanju podataka. Također smo nastojali dobiti što pouzdanije podatke i odgovore na subjektivnom (OSDI) upitniku na način da je sve sudionike u istraživanju testirao samo jedan isti ispitivač postavljajući pitanja iz upitnika uz sva potrebna i tražena objašnjenja. Ispitivač je

za sve bolesnike sa shizofrenijom bila poznata „osoba od povjerenja" kojoj lakše iznose svoje teškoće.

Kod shizofrenih bolesnika je bilo važno da su na monoterapiji odabranim antipsihotikom, dok je potencijalno uzimanje anksiolitika i hipnotika koje je kod shizofrenih bolesnika često uz polipragmaziju, bilo svedeno na najmanju moguću mjeru s obzirom da su bolesnici morali biti u stanju stabilne i dobre remisije.

6.2. Razlike u subjektivnim simptomima ovisno o korištenju antipsihotika

Za procjenu subjektivnih simptoma od strane očiju koristili smo upitnik Indeksa očne površine (OSDI) i analizirali pet parametara: ukupan rezultat na OSDI upitniku, rezultat na prvom dijelu upitnika koji se odnosi na simptome, rezultat na drugom dijelu koji se odnosi na vidnu funkciju, rezultat na trećem dijelu upitnika koji se odnosi na utjecaje okoliša te kategorizirani rezultat na ukupnom OSDI upitniku gdje 1 znači normalan nalaz (vrijednosti od 0-12), 2 znači blago izraženi simptomi oštećenja suznog filma (vrijednosti od 13-22), 3 znači umjereno izraženi simptomi (vrijednosti od 23-32) i 4 znači ozbiljno izraženi simptomi oštećenja suznog filma (vrijednosti od 33-100).

Kod ispitivanja subjektivnih simptoma moguće je različito shvaćanje pitanja postavljenih u upitniku kao i njihova interpretacija, a kod shizofrenih bolesnika je još dodatno ispunjavanje upitnika vezano uz motivaciju, volju i koncentraciju što može utjecati na pouzdanost dobivenih podataka. Stoga smo nastojali izbjeći moguću raspršenost i neadekvatnost dobivenih odgovora tako da je za sve ispitanike upitnik provodio jedan isti ispitivač odnosno terapeut postavljajući pitanja ispitaniku uz potrebna dodatna pojašnjenja. Ispitanici su imali dovoljno vremena za davanje odgovora. Time smo dobili ujednačenost i bolju validnost rezultata upitnika odnosno pouzdanije odgovore koje možemo analizirati i s većom sigurnošću interpretirati. Opet je važno napomenuti da su shizofreni bolesnici bili u stanju vrlo dobre i stabilne remisije te su bili suradljivi. Pouzdanost dobivenih rezultata upitnika o subjektivnim simptomima se potvrdila i time što su u svih pet analiziranih parametara odnosno varijabli dobivene i pokazane statistički značajne razlike za obje skupine, osobito

kada uspoređujemo ukupni rezultat i kategorizirani rezultat OSDI-a. U slučaju da se upitnik ispuni na površan i nerazumljiv način, dobiveni rezultati bi mogli bili kontradiktorni što ovdje nije slučaj. Isto smatramo dosta važnim s obzirom na ispitivanu skupinu shizofrenih bolesnika te njihovo razumijevanje i osjećanje subjektivnih smetnji koje može biti potencirano ili obojeno psihičkim stanjem. Što se tiče dobivenog ukupnog rezultata na OSDI upitniku shizofreni bolesnici su postigli srednju vrijednost oko 25 (M = 27,2, C = 25,0 i D = 25,0), a ispitanici kontrolne skupine značajno nižu oko 9,9 (M = 16,9; C = 9,9 i D = 4,2). Kada kategoriziramo rezultate OSDI upitnika od 1-4, kod ispitivane skupine shizofrenih bolesnika je kategorizirani rezultat blizu 3 (M = 2,8; C = 3,0 i D = 4,0), što ukazuje da kod tih bolesnika postoji umjereno do ozbiljno i izraženije oštećenje suznog filma. Kod kontrolne skupine zdravih ispitanika ovaj kategorizirani rezultat je manji od 2 (M = 1,9; C = 1,0 i D = 1,0) što govori normalnom suznom filmu bez oštećenja ili blagom oštećenju suznog filma. Vezano za pojedine dijelove OSDI upitnika, na prvom dijelu o simptomima i trećem dijelu o utjecaju okolišnih faktora dobili smo statistički značajnu razliku uz 1% rizika, dok smo kod dijela koji ispituje vidnu funkciju isto dobili statističku razliku prema kontrolnoj skupini, ali manju s 5% rizika. Taj dio upitnika ispituje koliko smetnje od strane očiju ometaju ispitanika u svakodnevnim aktivnostima kao što su čitanje, vožnja noću, rad na kompjuteru i gledanje TV. Dobiveni rezultat možemo objasniti činjenicom da shizofreni bolesnici ponekad mogu krivo procjenjivati svoje sposobnosti te znaju imati manjkav ili neadekvatan uvid u iste.

Za ispitivanje subjektivnih simptoma disfunkcije suznog filma postoji više različitih upitnika kao što su OSDI upitnik, Scheinov upitnik, IDEEL upitnik (*Impact of Dry Eye Living Questionnaire*), DEQ 5 (*Dry Eye Questionnaire 5*), upitnici prilagođeni za razna istraživanja i razni drugi. Upitnik OSDI koji smo mi izabrali je najviše i najčešće korišten upitnik, kako u kliničkoj praksi tako i u istraživanjima (164,233). Bilo bi zanimljivo istražiti i usporediti razne subjektivne upitnike odnosno njihovo podudaranje s rezultatima objektivnih mjerenja osobito za primjenu kod psihijatrijskih bolesnika koja bi trebala biti što jednostavnija i olakšana, a opet da daje pouzdane i valjane podatke o simptomima. Time bi dobili upitnik odnosno test o subjektivnim simptomima koji bi bio dokazano najprihvaćeniji odnosno optimalan za primjenu kod shizofrenih i drugih psihijatrijskih bolesnika. Važno bi bilo da optimalan upitnik bude jednostavan i razumljiv čime bi se olakšala njegova primjena i podigla motivacija. Naime i kod psihički zdravih osoba postoji problem velikog razilaženja

subjektivnih i objektivnih rezultata mjerenja simptoma. Stoga i postoji veliki broj upitnika o subjektivnim smetnjama i simptomima kako bi se našao najoptimalniji.

Svakako se subjektivni testovi klinički uvijek moraju potvrditi objektivnim mjerenjima. U nekim studijama u kojima se ispitivala uloga anksioznih i depresivnih simptoma na suho oko, su ispitanike s depresivnim i anksioznim simptomima podijelili u skupine ovisno o rezultatu OSDI upitnika na simptomatske i asimptomatske, ali su objektivna mjerenja pokazala da je u skupini simptomatskih 85,7% imalo objektivne pokazatelje sindroma suhog oka, a u skupini asimptomatskih čak 82,1% je isto imalo simptome za dijagnozu suhog oka (234). Objektivna mjerenja suhog oka u koja su bili uključeni (TBUT test, Schirmerov test I, disfunkcija meibomovih žlijezda i flouresceinski test) nisu pokazala značajnu razliku između grupa što je bilo za očekivati obzirom na rezultate OSDI-a. Međutim psihološki testovi (skale za depresiju i anksioznost) su bili značajno lošiji u simptomatskoj grupi nego asimptomatskoj te su pokazali pozitivnu korelaciju sa rezultatima OSDI upitnika.

Kod bolesnika sa shizofrenijom psihološki faktor utjecaja na subjektivna mjerenja može biti još izraženiji nego kod bolesnika s depresijom i anksioznošću. Bolesnici sa shizofrenijom mogu u okviru simptoma osnovne bolesti imati teškoća s koncentracijom, voljom, motivacijom, uvidom ili procjenom, a također isto mogu i kod njih biti prisutni depresivni simptomi i simptomi pojačane anksioznosti što sve zajedno može utjecati na rezultate. Sve to naravno ovisi u kojoj fazi bolesti radimo mjerenja, pa bi veći utjecaj psihološkog faktora na rezultate subjektivnog testa koji su onda nepouzdani, bilo za očekivati u fazama pogoršanja psihičkog stanja, kod progresije psihotičnih simptoma, u paranoidnim stanjima ili dekompenzacijama psihičkog stanja psihotičnih bolesnika. Stoga je u našem istraživanju važan kriterij bio da shizofreni bolesnici budu u stanju dobre i stabilne remisije psihičke bolesti kako bi dobili što pouzdanije podatke za analizu i kako bi izbjegli utjecaj psihološkog faktora u toj mjeri da djeluje na rezultate.

6.3. Razlike u objektivnim mjerenjima ovisno o korištenju antipsihotika

Za usporedbu i procjenu objektivnih nalaza očne površine koristili smo tri testa i dvanaest varijabli odnosno po četiri mjere na sva tri različita testa. Tri objektivna testa i mjerenja su bila: Schirmerov test I, TBUT test vremena pucanja suznog filma ili stabilnosti suznog filma i Fluoresceinski test bojenja očne površine. Svaki test ima četiri varijable, odnosno po dvije za svako oko (desno i lijevo) gdje smo gledali dobiveni rezultat (u milimetrima za Schirmerov test, sekundama za TBUT test i broj kvadranata u kojima se pojavljuju mrlje u Fluoresceinskom testu) te kategorizacija za svaki rezultat i svako oko. Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika u svim objektivnim mjerama između shizofrenih bolesnika i kontrolne skupine. Rezultati pokazuju da kod svih dvanaest varijabli nepovoljniji prosječni rezultat (niži ili viši, ovisno o mjeri) odnosno veći udio patološkog rezultata postižu ispitanici sa shizofrenijom koji koriste antipsihotike.

Dobiveni rezultati na Schirmerovom testu I za desno oko u milimetrima ($Z = -5,85$; $p < 0,01$) pokazuju da ispitivana skupina postiže srednju vrijednost oko 10 (M = 9,9; C = 10,0 i D = 9,0), a kontrolna značajno višu (M = 13,8; C = 14,0 i D = 15,0). Kategorizirani rezultat na Schirmerovom testu za desno oko ($Z = -4,38$; $p < 0,01$) je blizu 2 kod ispitivane skupine (M = 2,4; C = 2,0 i D = 2,0) i oko 3 kod kontrolne (M = 2,7; C = 3,0 i D = 3,0). Kod mjerenja za lijevo oko, dobivaju se slični rezultati pa tako na Schirmerovom testu za lijevo oko u milimetrima ($Z = -5,12$; $p < 0,01$) ispitivana skupina postiže srednju vrijednost isto oko 10 (M =10,6; C = 10,0 i D = 8,0), a kontrolna značajno višu (M = 13,8; C = 15,0 i D = 15,0). Kategorizirani rezultat na Schirmerovom testu za lijevo oko ($Z = -3,01$; $p < 0,01$) je niži kod ispitivane skupine (M = 2,5; C = 3,0 i D = 3,0) nego kod kontrolne (M = 2,7; C = 3,0 i D = 3,0). Rezultati na Tear Break Up-Time testu za desno oko ($Z = -5,18$; $p < 0,01$) pokazuju kod ispitivane skupine vrijednost oko 9 (M = 9,3; C = 9,0 i D = 9,0), a kontrolna znatno višu (M = 11,6; C = 13,0 i D = 14,0). Slično je i kod lijevog oka ($Z = -5,21$; $p < 0,01$) gdje ispitivana skupina postiže vrijednost oko 9 (M = 9,4; C = 9,0 i D = 8,0), a kontrolna znatno viši (M = 11,7; C = 13,0 i D = 13,0). Fluoresceinski test pokazuje da je ukupni broj kvadranata u kojima se pojavljuju mrlje za desno oko ($Z = -6,17$; $p < 0,01$) znatno veći kod ispitivane skupine (M = 4,9; C = 4,0 i D = 0,0) u odnosu na kontrolnu (M = 0,8; C = 0,0 i D = 0,0), a isto se vidi i kod mjerenja za lijevo oko ($Z = -6,23$; $p < 0,01$).

Na temelju hi kvadrat testa dobili smo rezultat da postoji značajna razlika u postotku patoloških rezultata u odnosu na normalne nalaze između dvije skupine ispitanika. Kod Tear Break-Up Time testa kategorizirani rezultati za desno oko ($\chi^2 = 2321$; df = 1, $p > 0,01$) pokazuju da ispitivana skupina ima 60%, a kontrolna samo 22,5% patoloških odgovora. Kod lijevog oka ($\chi^2 = 14,55$; df = 1, $p > 0,01$) ispitivana skupina također ima 60% patoloških odgovora, a kontrolna svega 30%. Fluoresceinski test kategoriziranih rezultata za desno oko pokazuje da je ukupni broj kvadranata u kojima se pojavljuju mrlje, za desno i lijevo oko ($\chi^2 = 33,75$; df = 1, $p > 0,01$) u 62,5% patološki kod ispitivane skupine i svega u 17,5% ispitanika kontrolne skupine.

Kod svih objektivnih mjerenja bolesnici sa shizofrenijom moraju biti dostatno suradljivi kako ne bi imali eventualne nepredvidljive psihičke reakcije ili strahove kod umetanja trakice u oko prilikom izvođenja Schirmerovog testa ili kod ukapavanja kapi fluoresceina u oko kod Fluoresceinskog testa ili prilikom pregleda na biomikroskopu. Naravno da su nepredvidljive reakcije moguće kod svakog pregleda bilo kojega bolesnika, ali psihijatrijski bolesnici osobito sa shizofrenijom su osjetljiviji na takova stanja, mogu imati prikrivenu paranoju ili strahove. Za potrebe istraživanja stanjem stabilne remisije shizofrenih bolesnika te njihovom dobrom suradljivošću se rizik za takove rekacije može uvelike smanjiti i time iste izbjeći.

S obzirom da smo kao cilj istraživanja definirali utjecaj antipsihotika na suzni film, nastojali smo što je više moguće eliminirati, isključiti i smanjiti utjecaj svih drugih potencijalnih faktora te smo imali skupinu shizofrenih bolesnika koji su relativno fizički zdravi bez drugih somatskih stanja i komorbiditeta te koji ne uzimaju lijekove za hipertenziju, dijabetes i druge lijekove koji mogu utjecati nepovoljno na suzni film i njegovu stabilnost. Međutim u široj populaciji shizofrenih bolesnika su česti komorbiditeti i korištenje lijekova za somatske bolesti što sve još više povećava rizik za pojavu simptoma suhog oka.

Što se tiče psihijatrijskih lijekova u literaturi je najviše dokaza o antidepresivima koji se mogu smatrati faktorom rizika za pojavu simptoma suhog oka (213,214). Shizofreni bolesnici ranije su rijetko bili na terapiji antidepresivima što se čak smatralo „vitium artis" (stručna pogreška), smatrajući kako antidepresivi mogu inducirati pogoršanje psihoze kod tih bolesnika ili pojavu nove psihotične epizode bolesti. Novije spoznaje i istraživanja shizofrenije uključuju depresivne simptome kao sastavni dio kliničke slike te opravdavaju korištenje antidepresiva kod tih bolesnika. Međutim istovremenom upotrebom više raznih psihofarmaka i

polipragmazijom koja je također česta u shizofrenih bolesnika, dodatno se povećava rizik za razvoj simptoma suhog oka.

U literaturi je većina studija ispitivala utjecaj novih antidepresiva, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) ili SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) na površinu oka i većina je dokazala utjecaj lijekova na stabilnost suznog filma, ali još nije jasna točna interakcija lijeka s površinom oka. U studiji objavljenoj 2015. godine usporedili su dvije skupine novih antidepresiva, SSRI (escitalopram) i dualne ili noradrenergičke antidepresive (duloksetin, venlafaksin), te pokazali da iako SSRI antidepresivi nemaju antikolinergičke nuspojave (osim paroksetina), obje skupine utječu na stabilnost suznog filma, mjereći rezultate Schirmerovog testa. Također su dokazali da je isto neovisno o duljini uzimanja lijeka (235).

U literaturi do sada nema ispitivanja o utjecaju antipsihotika na površinu oka i stabilnost suznog filma izuzev jedne studije o utjecaju klozapina na uzorku od 30 bolesnika iz 2016. godine koja je pokazala da klozapin može inducirati simptome suhog oka što dalje može voditi do morfoloških promjena u kornealnim parametrima zbog njegove antikolinergičke i antidopaminske aktivnosti (217).

6.4. Povezanost duljine uzimanja antipsihotika i disfunkcije suznog filma

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da sve mjere disfunkcije suznog filma, kako subjektivne tako i objektivne, pokazuju povezanost s duljinom korištenja antipsihotika u očekivanom smjeru odnosno što bolesnik dulje vremena koristi određeni antipsihotik oštećenje suznog filma je izraženije. Dobiveni koeficijenti korelacije pokazuju da su sve prikazane mjere statistički značajno povezane s duljinom uzimanja antipsihotika u očekivanom smjeru. Korelacije s rezultatima na Schirmerovom testu i TBUT pretrazi su negativne, odnosno povećanjem dužine uzimanja terapije smanjuju se vrijednosti Schirmerovog testa za desno ($r = -0,45$; $p < 0,01$) i lijevo oko ($r = -0,42$; $p < 0,01$) te rezultat na Tear Break-Up Time testu za lijevo ($r = -0,45$; $p < 0,01$) i desno oko ($r = -0,46$; $p < 0,01$). Kod Fluoresceinskog testa postoje pozitivne korelacije pa tako s porastom duljine uzimanja

antipsihotika dolazi do porasta Fluoresceinskog testa za lijevo ($r = 0,46$; $p < 0,01$) i desno ($r = 0,44$; $p < 0,01$) oko. Kod subjektivnih simptoma smo također dobili pozitivne korelacije s duljinom uzimanja antipsihotika i to na ukupnom rezultatu na OSDI upitniku ($r = 0,57$; $p < 0,01$), simptomima tj. prvom dijelu OSDI upitnika ($r = 0,51$; $p < 0,01$), vidnoj funkciji odnosno drugom dijelu OSDI upitnika ($r = 0,43$; $p < 0,01$) te utjecajima okoliša odnosno trećem dijelu OSDI upitnika ($r = 0,47$; $p < 0,01$). Dakle, vrijednosti Schirmerovog testa i za desno i lijevo oko su pokazale da rezultat značajno pada što bolesnik dulje koristi antipsihotik u terapiji kroz period od pet do deset godina (60 do 120 mjeseci). Kod TBUT testa za oba oka rezultat također značajno pada što se dulje koristi antipsihotik. Na Fluoresceinskom testu postoji pozitivna korelacija sa duljinom uzimanja antipsihotika gdje dolazi do porasta rezultata Fluoresceinskog testa kod oba oka. Rezultati su i na subjektivnim mjerama tj. OSDI upitniku pokazali da dolazi do pozitivne korelacije s dužinom uzimanja antipsihotika kako na ukupnom rezultatu upitnika tako i na svakom od tri dijela upitnika koji se odnose na simptome, vidnu funkciju i utjecaje okolišnih faktora.

U našem istraživanju smo definirali vremenski period uzimanja terapije antipsihoticima od minimalno pet godina ili više tako da u uzorku imamo bolesnike koji terapiju uzimaju i do desetak godina. Smatrali smo da je za ovu skupinu bolesnika (kronični shizofreni bolesnici) kod kojih istražujemo suzni film bitna dugotrajnost uzimanja terapije jer kako je već navedeno oni ju moraju većinom uzimati doživotno. Stoga su ovi rezultati još značajniji i potvrđuju potrebu kontroliranja odnosno praćenja simptoma suhog oka te eventualno potrebu za oftalmološkim intervencijama.

U istraživanju koje je ispitivalo utjecaj antipsihotika (klozapina) na očnu površinu i dokazalo da klozapin može inducirati simptome suhog oka (217), a o kojoj smo već govorili u ranijem tekstu rasprave, što se tiče dužine uzimanja terapije, uključili su bolesnike koji su lijek uzimali prosječno 2,73 +/- 0.73 godine (period od 2-4 godine). Međutim nisu gledali ima li povezanosti s duljinom uzimanja lijeka i oštećenjem suznog filma. Period od 2-4 godine su isto definirali kao dugotrajno uzimanje lijeka (*long-term*), dok smo mi taj period dugotrajnog uzimanja lijeka proširili na pet godina obzirom da se kroz prvih pet godina definira tijek bolesti, toksičnost shizofrene psihoze i njezino kronificiranje. Svakako njihov rezultat pokazuje da i kraće uzimanje terapije klozapinom od dvije do četiri godina može dovesti do oštećenja suznog filma, dok je naše istraživanje to isto potvrdilo za cijelu grupu antipsihotika

tzv. „-pini” u kojoj je klozapin, olanzapin i kvatiapin za period od pet ili više godina, uz dodatni rezultat da duljim vremenom uzimanja terapije oštećenje postaje izraženije i rizik za disfunkciju suznog filma veći. U kontekstu svega navedenoga bilo bi također vrijedno istraživanje u kojemu bi se provodilo praćenje svih navedenih parametara i simptoma suhog oka odnosno disfunkcije suznog filma od samog početka uzimanja antipsihotika tj. terapije psihofarmacima.

Izuzev navedenog istraživanja o klozapinu, u literaturi je većina studija o djelovanju psihofarmaka na suzni film istraživala antidepresive. Tako su u studiji iz 2017. godine o utjecaju novih antidepresiva SSRI-a kao najpropisivanijih, na površinu oka i stabilnost suznog filma bili uključeni bolesnici sa depresivnim i anksioznim poremećajima koji uzimaju antidepresive unatrag minimalno dva mjeseca (236). Za takav period uzimanja lijeka ne možemo reći da se radi o dugotrajnoj terapiji i smatramo ga prekratkim osobito ako se zna da liječenje samo prve depresivne epizode traje minimalno šest mjeseci, a slijedećih epizoda i dulje. Kako je većina studija i istraživanja o antidepresivima uzimala kraći period korištenja lijeka od obično nekoliko mjeseci, možemo zaključiti da relativno i kratko vrijeme uzimanja terapije psihofarmacima može dovesti do oštećenja suznog filma iako je tada takovo oštećenje vjerojatno i moguće reverzibilno odnosno ne dovodi do kroničnih, trajnih i nepovratnih oštećenja.

6.5. Ostali dobiveni rezultati

Zanimljive rezultate smo dobili vezano uz dob ispitanika i njezinu povezanost s mjerenim varijablama. Poznata je činjenica da se starenjem i porastom životne dobi povećava rizik za razvoj simptoma sindroma suhog oka koji je češći u starijoj populaciji iznad 55 godina (155). U naše istraživanje nismo uključivali ispitanike starije od 55 godina upravo zbog tih razloga, ali i zbog žena u menopauzi te mogućeg korištenja hormonalnih nadomjestaka što je bio isključujući kriterij. Međutim iako nismo uključivali ispitanike starije od 55 godina, naši rezultati su pokazali da postoji blaga, pozitivna povezanost između dobi i svih subjektivnih mjera na OSDI upitniku te Fluoresceinskog testa, te blaga, negativna povezanost mjera na Schirmerovom testu i TBUT testu i to na ukupnom uzorku svih ispitanika kao i kod

shizofrenih bolesnika. Pozitivna ili negativna povezanost odnosi se na mjerenje, ovisno mjerimo li porast rezultata na OSDI upitniku i povećan broj kvadranata s mrljama u Fluoresceinskom testu ili mjerimo smanjenje milimetara ovlaženosti filter papira u Schirmerovom testu kao i smanjenje broja sekundi do pojave pucanja suznog filma nakon treptaja u TBUT testu. Kod kontrolne skupine zdravih ispitanika je također dobiveno isto odnosno ista tendencija na svim testovima, ali su znatno veće korelacije vezano uz dob. Razlika je dakle primijećena na ukupnom uzorku i ispitivanoj skupini shizofrenih bolesnika s jedne strane i kontrolnoj skupini zdravih s druge strane. Navedeno je zapravo kod kontrolne skupine zdravih ispitanika očekivano, da su s dobi sve mjere kvalitete suznog filma lošije što potvrđuje i literatura (158). Kod ispitivane skupine shizofrenih bolesnika je povezanost svih mjerenja s dobi manja, što bi se moglo objasniti uzimanjem lijekova koji djeluju na oštećenje suznog filma pa se očekivana razlika koja nastaje starenjem i koja se vidi kod kontrolne skupine, ovdje kod shizofrenih ne vidi uslijed lijekova koji vjerojatno na to djeluju.

Za neke varijable su rezultati pokazali da nema značajnijih razlika u mjerama kvalitete suznog filma. Što se tiče stručne spreme, očekivano nisu dobivene značajnije korelacije između stručne spreme ispitanika te subjektivnih i objektivnih pokazatelja oštećenosti suznog filma. Iako bi se obzirom na značajno višu stručnu spremu i značajno veću zaposlenost kontrolne skupine u odnosu na shizofrene bolesnike, a s time vezano rad uz računala i kompjutere, moglo očekivati razlike. Međutim već smo spominjali činjenicu da shizofreni bolesnici veliku većinu svog slobodnog vremena provode uz ekrane računala, a tu je i utjecaj uzimanih lijekova dovoljno velik da se nisu pokazale te razlike.

Također smo dobili da nema razlike u mjerenim testovima za kvalitetu suznog filma između tri ispitivana antipsihotika koje su ispitanici sa shizofrenijom uzimali što je bilo za očekivati. Otprilike podjednaki je broj ispitanika bio na svakome od tri ispitivana antipsihotika i to i muških i ženskih gdje nisu nađene razlike. Takav rezultat smo očekivali obzirom da se radi o homogenoj skupini najsličnijih antipsihotika po mehanizmu djelovanja zbog čega su isti i odabrani za istraživanje. Međutim iako je ukupni broj naših ispitanika na svim antipsihoticima činio relevantan uzorak, broj na pojedinom antipsihotiku koji je bio oko 13-15 ispitanika posebno muških i ženskih je ipak premali za donošenje pojedinačnih zaključaka, odnosno zaključaka o djelovanju svakog pojedinog antipsihotika na suzni film. Za ispitivanje utjecaja svakog pojedinog antipsihotika trebalo bi imati veći uzorak ispitanika na svakome

antipsihotiku. Isto tako bilo bi zanimljivo usporediti djelovanje pojedinih grupa u skupini novih atipičnih antipsihotika, kao i eventualno usporediti stare i nove antipsihotike odnosno njihov utjecaj na suzni film. To bi zahtjevalo svakako veći uzorak uz problem skupljanja dovoljnog broja pacijenata.

Naše istraživanje je bilo opservacijsko presječno, no smatramo da bi za buduća istraživanja i dobivanje još kvalitetnijih rezultata bilo dobro raditi prospektivno praćenje odnosno mjerenje svih parametara od samog početka uzimanja antipsihotika.

Analizirajući sve dobivene rezultate i donoseći zaključke iz istih, možemo reći da je ova disertacija još jedno istraživanje koje potiče integrativni, cjeloviti pristup shizofrenim bolesnicima te ističe važnost cjelokupnog zdravlja osoba oboljelih od shizofrenije. To je važno zbog mogućeg utjecaja somatskih smetnji na sam tijek bolesti i težinu simptoma, ali i zbog sigurnog utjecaja na njihovo svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života.

.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju dobivenih rezultata ovog istraživanja o kvaliteti suznog filma u kroničnih shizofrenih bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima moguće je donijeti slijedeće zaključke:

1. Prema rezultatima OSDI upitnika shizofreni bolesnici koji uzimaju antipsihotike pet ili više godina imaju značajno izraženije subjektivne smetnje suhog oka u odnosu na zdrave osobe koje ne uzimaju antipsihotike. Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika u svim subjektivnim pokazateljima odnosno simptomima, vidnoj funkciji i utjecaju okoliša između shizofrenih i zdravih ispitanika.

2. Objektivni testovi mjerenja disfunkcije suznog filma (Schirmerov test I, TBUT test pucanja suznog filma i Test bojenja fluoresceinom) pokazali su da shizofreni ispitanici koji uzimaju antipsihotike imaju statistički značajno izraženije oštećenje suznog filma u odnosu na zdrave ispitanike koji ne uzimaju antipsihotike.

3. Duljina vremena uzimanja antipsihotika je povezana s izraženijim oštećenjem suznog filma, što su pokazali i subjektivni i objektivni parametri. Rizik disfunkcije i oštećenja suznog filma povećava se duljinom korištenja antipsihotika, što je osobito značajno zbog često doživotnog trajanja liječenja bolesnika sa shizofrenijom.

4. U liječenju shizofrenih bolesnika osobito u slučaju potrebe dugotrajnog uzimanja antipsihotika trebalo bi planirati i oftalmološko praćenje uključujući procjene objektivnih i subjektivnih pokazatelja disfunkcije suznog filma te liječenje supstitucijskom terapijom u slučaju razvoja simptoma suhog oka.

8. SAŽETAK

Cilj: U ovom opservacijskom presječnom istraživanju cilj je bio ispitati kvalitetu suznog filma u kroničnih shizofrenih bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima te s time povezanu disfunkciju suznog filma.

Metode: U istraživanje je bilo uključeno 160 ispitanika, 80 shizofrenih bolesnika koji uzimaju jedan od tri antipsihotika (tzv. „-pini“) i 80 zdravih ispitanika kontrolne skupine. Svim ispitanicima učinjen je oftalmološki pregled koji je uključivao ispunjavanje upitnika o subjektivnim simptomima suhog oka (OSDI upitnik) te tri objektivna mjerenja: Schirmerov test mjerenja produkcije suza, Test mjerenja vremena pucanja suznog filma (TBUT test) i Test bojenja fluoresceinom.

Rezultati: Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika ($p < 0,01$) u svim subjektivnim mjerama na OSDI upitniku između dvije skupine. Kod svih varijabli vezanih za simptome, vidnu funkciju i utjecaje okoliša, viši prosječni rezultat postižu ispitanici sa shizofrenijom u odnosu na kontrolnu skupinu. Također smo dobili statistički značajnu razliku ($p < 0,01$) u svim objektivnim mjerama između ispitivane i kontrolne skupine. Spearmanov koeficijent korelacije pokazuje da su sve mjere disfunkcije suznog filma, statistički značajno ($p < 0,01$) povezane s duljinom korištenja antipsihotika.

Zaključak: Kod planiranog dugotrajnog uzimanja antipsihotika treba uzeti u obzir mogućnost pojave simptoma disfunkcije suznog filma te potrebe oftalmološkog pregleda i tretmana čime bi poboljšali kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje bolesnika sa shizofrenijom.

Ključne riječi: shizofrenija, antipsihotici, suzni film, disfunkcija suznog filma

9. ABSTRACT

Quality of tear film in chronic shizophrenic patients on long term antipsychotic therapy

Objectives: In this opservational cross-sectional study the objective was to prove that long-term use of antipsychotics in patients with schizophrenia causes damage to the quality of the tear film.

Methods: The study was conducted on a sample of 160 participants, 80 schizophrenic patients taking antipsychotics, and 80 healthy controls. All participants were undergo an ophthalmologic examination, consisting of filling the questionnaire on subjective symptoms (OSDI) and three objective tests: Schirmer test that measures tear production, TBUT – test measuring tear break-up time and fluorescein eye staining test.

Results: We got significantly different results ($p < 0,01$) in all subjective simptoms in OSDI questionnaire between two groups. In all variables regarding symptoms, visible function and environmental impact, higher average score achieve schizophrenic patients than controls. Also, we got significantly different results ($p < 0,01$) in all objective tests between two groups. With Spearmann correlation coefficient we got data that all tear film dysfunction tests are significantly ($p < 0,01$) related with time duration of use of antipsyhotic drug.

Conclusions: In planning long-term use of antipsyhotics, it should be consider posibilities of dry eye symptoms and need for ophtalmological examination and treatment that we can act on improve quality of life and functioning of patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, antipsyhotics, tear film, tear film dysfunction

Ivana Bakija, 2021.

10. POPIS LITERATURE

1. Sadock BJ & Kaplan HI, eds. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical psychiatry, 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
2. Jakovljević M. Shizofrenija u teoriji i praksi. Zagreb: Pro Mente; 2011, str.18-20, 337-41.
3. Muačević V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 1995.
4. Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
5. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:425-48.
6. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2018;197:274-80.
7. Baxter AJ, Harris MG, Khatib Y, Brugha TS, Bien H, Bhui K. Reducing excess mortality due to chronic disease in people with severe mental illness: meta-review of health interventions. Br J Psychiatry. 2016;208(4):322-9.
8. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009;360(3):225-35.
9. Khan A, Schwartz K, Stern C, Redding N, Kolts RL, Brown WA et al. Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. J Clin Psychiatry. 2007;68(12):1828-33.
10. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka K, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009;374(9690):620-7.
11. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry. 2013;170(3):324-33.
12. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthoj BY, Nordentoft M, Lublin H, Fink-Jensen H, Lindhardt A, Mortensen PB. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. J Clin Psychiatry. 2010;71(2):103-8.
13. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants and

benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. Am J Psychiatry. 2016;173(6):600-6.

14. Isaac M, Filipčić I. What can be done to decrease early deaths in people with severe mental disorders? Curr Opin Psychiatry. 2019;32(5):373-4. doi:10.1097/YCO.0000000000000537.
15. Šimunović Filipčić I, Bajić Ž, Filipčić I. Effects of chronic physical illness on treatment outcomes among patients with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2019;32(5):451-60. doi:10.1097/YCO.0000000000000532.
16. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Grošić V, et al. Patterns of chronic physical multimorbidity in psychiatric and general population. J Psychosom Res. 2018;114:72-80. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.09.011
17. Filipčić I, Filipčić IŠ, Matić K, et al. Somatic comorbidities are independently associated with the poor health-related quality of life in psychiatric patients. Psychiatr Danub. 2016;28(3):284-92.
18. Šimunović Filipčić I, Filipčić I. Schizophrenia and Physical Comorbidity. Psychiatr Danub. 2018;30(Suppl 4):152-7.
19. Hannerz H, Borga P, Borritz M. Life expectances for individuals with psychiatric diagnoses. Publich Health. 2001;115:328-37.
20. Jaanus CD. Ocular side effects of selected systemic drugs. Optom Clin 1992;2:73-96.
21. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systematic medication and dry eye. Ocular Surf. 2011;9(4):212-226.
22. Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. Plast Reconstr Surg. 2013;131(1):151-167.
23. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye sindrome on vision-related quality of life. American Journal of Ophthalmology. 2007;143:409-15.
24. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Edinburgh: E & S Livingstone; 1919.
25. Berrios EG, Porter R. A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders. London: The Athlone Press; 1995. str. 280-91.
26. Bleuler M. The schizophrenias: Long-term patient and family studies. New Haved: Yale University Press; 1978.

27. Andreasen NC. Schizophrenia: a concept history. U: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ Jr, Geddes JR. New Oxford Textbook of Psychiatry. 2. izd. New York: Oxford University Press Inc; 2009. str. 521-6.
28. Thornicroft G, Kassam A. Public attitudes, stigma and discrimination against people with mental ilness. U Morgan C, McKenzie K, Fearon P. (ur): Society and Psychosis, Cambridge University Press, 2008; 179-98.
29. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Am J Psy. 1996(Suppl);154.
30. MCEvoy J, Scheifer PP, Frances A i sur. An Expert Consensus Guidline Series Treatment of Schizoprenia. J Clin Psychiatry. 1999(Suppl);60.
31. Anthony F, Lehman, Donald M., Steinwachs. Co-Investigators of the PORT Project Translating Research Into Practice. The Schizophrenia Patient Outcome Research. Team (PORT) Treatment Recommendations. Sch Bull. 1998;24:1-10.
32. McEvoy J, Weiden P, Smith TE, Carpenter D, Kahn D, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series Treatment of Schizophrenia. 1996.
33. Miler AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon MD, Shon SP, Rush AJ. The TAMP Schizophrenia Algorithms. J Clin Psychiatry. 1999;60:649-57.
34. Chiles JA, Miler AL, Crismon ML, Rush AJ, Krasnoff AS, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project: Development and Implementation of Schizophrenia Algorithm. Psychiatric Services. 1999;50:69-74.
35. Consensus statement on schizophrenia Standars in Care. Gardiner-Caldwell Communication Limited, 1996. Martin Dunitz Ltd London. 1999.
36. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Songu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatirnrs with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state resoning. Psychiatry Research. 2006;145:99-103.
37. Huxley AN, Rendal M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. J Ner Ment Dis. 2000:188(4):187-201.
38. Gispen-de Wied. Stress in schizophrenia: an integrative view. European Journal of Pharmacology. 2000;405:375-84.
39. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention. Can J Psychiatry. 2002;47:518-26.

40. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia, part III: speculation on the process that underlie schizophrenic symptoms and sings. Schizophr Bull. 1974;11:61-9.
41. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Synder KS et al. Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulneralility and stress. Schizophr Bull. 1992;18:387-425.
42. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort, Schizophr Bull. 1998;24:75-85.
43. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Prevention of Negative Symptom Psysiopathologies in First-Epizode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(6):634-40.
44. Gabbard GO. Psychodynamic psychiatry in clinical practice. The DSM-IV edition, 2nd eds, Washington DC: American Psychiatric Press Inc; 1997.
45. Freud S. On narcissm: an introduction (1914), in The standard Edition of the complete psychological works of Sigmund Freud, vol. 14. Translated and edited by Strachey J. London: Hogarth Press; 1961. Str. 181-7.
46. Freud S. The loss of reality in neurosis and psychosis (1924) in The standard Edition of the complete psychological works of Sigmund Freud, vol.19. Translated and edited by Strachey J. London; Hogarth Press: 1961. Str.181-7.
47. Sullivan HS. Schizophrenia as a Human Process. New York; WW Norton: 1962.
48. Herz MI, Liberman RP, Lieberman JA, Marder SR, McGlashan TH, Wyatt RJ, Wanf P. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. APA Practice Guidelines for the treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2000, APA, Washington; 2000.
49. Folnegović Z, Folnegović Šmalc V, Kulčar Ž. Incidence of schizophrenia in Croatia. Br J Psychiatry. 1990;156:363-5.
50. Folnegović Šmalc V, Folnegović Z. Epidemiologija duševnih bolesti. Medicus. 1998;7:15-9.
51. Silobrčić Radić M, Hrabak-Žerjavić V, Tomić B. Registar za psihoze Hrvatske. U: Hrabak-Žerjavić V, Silobrčić Radić M, urednici. Mentalne bolesti i poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2004. str.27-34.
52. Harkavy-Friedman JM & Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 1997;20(3):625-40.

53. Hass G. Suicidal behavior in schizophrenia U: Maris RW, Silverman MM, Canetto SS, urednici. Rewiev of Suicidology. New York: Guilford Press; 1997. str.206.
54. Aleman A, Kahn RS, Seiten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from metaanalysis. Arch Gen Psychiat. 2003;60:565-71.
55. Keshaven MS, Ganguli R. Biology of shizophrenia. U Pol R, Gershon S (ur): The Biological Basis of Psychiatric Treatment; Basel: 1990; str.1-33.
56. Keshaven Ms, Jindal RD. Neurobiology and etiology of primary schizophrenia: current status. Knjiga Sachedev PS, Keshaven MS. Secondary Schizophrenia, Cambridge: University Press, 2010. str.3-15.
57. Knight JG. Dopamine receptor stimulating autoantibodies: a possible cause of schizophrenia. Lancet. 1982:1073-5.
58. Lakhan SE, Vieria KF. Schizopfrenia pathophysiology: are we any closer to a complete model? Annals of General Psychiatry. 2009;8-12.
59. Walters JTR, O Donovan M, Owen MJ. The genetics of schizophrenia. U Gaebel W (ur): Schizophrenia: Current Science and Clinical Practice. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. Str.109-140.
60. Walker E, Di Forio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. Psychological Review. 1997;104:667-685.
61. Fromm-Reichman F. Principles of intensive psychotherapy. Chicago IL: University of Chicago Press; 1950.
62. Mahler M. On child psychosis and schizophrenia: autistic and symbiotic infantile psychoses. Psychoanal Study Child. 1952;77:286-305.
63. Grotstein JS. The psychoanalytic concept of schizophrenia, I: rerconciliation. Int J Psychoanal. 1977;58:427-52.
64. Warner R. Social factors as a basis for treatment. U Morgan C, McKenzie K, Fearon P (ur): Society and Psychosis, 163-78. Cambridge university Press; 2008.
65. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization, 1993.
66. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Temporary Revised IV ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.

67. Andreasen NC, Carpenter WR. Diagnosis and classification of schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19:199-214.
68. Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
69. Oyebode F: Sims' Symptoms in the Mind-An Introduction to Descriptive Psychopathology. Saunders, Elsevier; 2008.
70. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophr Bull. 985;11(3):471-86.
71. Andreasen NC. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. Schizophr Bull. 1985;11(3):380-9.
72. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2007;22:380-6.
73. Winograd-Gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiu-Karistianis N, Bradshaw JL, White OB. Negative symptoms: Arewiev of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson`s disease. Brain Res Bull. 2006;70:312-21.
74. Sharma T. Characterisation of cognitive impairment in schizophrenia. The Lancet Neurology. 2003; January Vol 2.
75. Sharma T, Harvey P. Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies. New York: Oxford University Press; 2000.
76. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O`Leary Ds, Andreasen NC. Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999;156:1342-8.
77. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. Intelligence Quotient and Neuropsychological Profiles in Patients with Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001;50:453-62.
78. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije - od neurobiologije do potpune reintegracije. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
79. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju (grupa autora). Priručnik za praćenje seminara "Terapijski algoritam shizofrenije". Zagreb: 1999.
80. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy.
81. Stahl SM. Psychopharmacology of Antypsychotics. London: Martin Dunitz; 2000.
82. Alanen YO, Lehtinen W, Rakkolainen V, Salokangas RKS, Syvalahti EKG. Integrated Approach to Schizophrenia. B J of Psychiatry. 1994:Vol.164(suppl)23.

83. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. Schizoph Bull. 1997;23:567-82.
84. Conley RR, Buchanan WR. Evaluation of Treatment Resistant Schizophrenia. Schizoph Bull 1997;23:663-674.
85. Kane JM. Schizophrenia. N Eng J Med. 1996;4:34-41.
86. Dixon LB, Lehman AF. Family Intervention for Schizophrenia. Schizoph Bull. 1995;21:4.
87. Scot JE, Dixon LB. Assertive community treatment and case managment for schizophrenia. Schizoph. Bull. 1995;21:657-68.
88. Lehman FA. Vocational Rehabilitation. Schizoph Bull. 1995;21:645-56.
89. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatru, Hrvatsko psihijatrijsko društvo (grupa autora). Smjernice za psihosocijalne postupke i psihoterapiju. Zagreb; 2017.
90. Stahl S. Antipsychotics. Neuroscience Educational Institute, USA. 2008, str.34.
91. Talbott JA, Harlesk E, Yudofsky SC et al. The American Psychiatry Press Textbook. Washington, DC: American Psychiatry Press Inc; 1988.
92. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. 2nd ed. New York, NY: Cambrige University Press; 2000.
93. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert concensus guideline series. Optimizing pharmacology treatment of psychotic disorders. J Clin Psychiatry. 2003;64(12):21-97.
94. Janicak PJ, Preskorn SH, Davis JM, Ayd FJJ. Principles and Practice od Psychopharmacotherapy, 3d Edition. Chicago: Williams and Wilkins; 2001.
95. Stiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy. London: Martin Dunitz Ltd; 1999.
96. Kaplan HI, Sadock BJ. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998, str.23.
97. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str.20-22, str.27.
98. McEvoy J. The clinical use of anticholinergic drugs as treatment for extrapyramidal side effects of neuroleptic drugs. J Clin Psychopharmacol. 1982;3:288-302.

99. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Mück-Seler D, et al. Smoking and schizophrenia. Psychiatr Danub. 2009;21(3):371-5.
100. Matthews AM, Wilson VB, Mitchell SH. The role of antipsychotics in smoking and smoking cessation. CNS Drugs. 2011;25(4):299-315.
101. Šagud M, Mihaljević Peleš A, Pivac N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. Curr Opin Psychiatry. 2019;32(5):402-8.
102. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophr Res. 2005;80(1):9-18.
103. Aran GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2000; 61(8):5-11.
104. Casey DE. Side effect profile of new antipsychotic agents. J Clin Psychiatry. 1996;57(11):40-5.
105. Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. J Clin Psychiatry. 1997;58(10):55-62.
106. Folnegović-Šmalc V, Jukić V, Kozumplik O, Uzun S, Mimica N. Side effects profile of atypical antipsychotic agents and comparision to conventional antipsyhotics. Soc psihijatrija. 2003;31;19-24.
107. Mimica N. Novi antipsihotici i sigurnost pri liječenju. Psychiatr Danub. 2003;5(1):533-6.
108. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse Effects of the Atypical Antipsyhotic. J Clin Psychiatry. 1998;59(suppl)12:17-22.
109. Waddington JL. New antypsyhotic drugs: preclinical evaluation and clinical profiles in the treatment of schizophrenia. In: Reveley MA, Deakin JFW (ed): The psychopharmacology of schizophrenia. London: Arnold; 2001.
110. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruchter VL. Atypical antipsyhotics agents: a critical review. Am J Health Syst Pharm. 2000;57(3):238-55.
111. Schmutz J, Eichenberger E. In Chronicles of drug discovery. ed. Bindra, JS & Hednicer, D. Chichester: John Wiley & Sons; 1982.
112. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. Hist Psychiatry. 2007 Mar;18(1):39-60. doi: 10.1177/0957154X07070335. PMID: 17580753.
113. Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. Lancet. 1975;306(7936):657.

114. Anderman B, Griffith RW. Clozapine-induced agranulocytosis: a situation report up to August 1976. Eur J Clin Pharmacol. 1977;11(3):199–201.
115. Taylor D, Paton C. The Maudsley prescribing guidelines. CRC press; 2009.
116. Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. Oxford University Press US; 2013.
117. Mortimer A, Singh P, Shepherd C, Puthiryackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010;4(1):49–55.
118. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia-the role of clozapine. Curr Med Res Opin. 1997;14(1):1–20.
119. Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, Horsdal HT, MacCabe JH, Gasse C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. The Lancet Psychiatry. 2016;3(4):358–66.
120. Stephenson CM, Pilowsky LS. Psychopharmacology of olanzapin. A review. Br J Psychiatry. 1999;38:52-8.
121. Liebermann JA, Saffermann AZ. Clinical profile of olanzapine: adverse reactions and agranulocytosis. Psychiatr Q. 1992;63(1):51-70.
122. Green B. Focus on olanzapine. Curr Med Res Opin. 1999;15(2):79-85.
123. Folnegović-Šmalc V, Henigsberg N, Makarić G, Mimica N, Uzun S, Vilibić M. Efficacy, tolerability and safety of intramuscular olanzapin. Psychiatr Danub. 2001;13:72-4.
124. Kasper S, Muller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications on schizophrenia - Exp opin Pharmacother 2000;1:783-801.
125. Tay JL, Li Z, Xu C, Zhou Z. A systematic review of the safety and efficacy of rapid titration of quetiapine running header: Rapid titration of Quetiapine. A systematic review. Psychiatry Res. 2019;281(11):255-7.
126. Hutton P, Taylor PJ, Mulligan L, Tully S, Moncrieff J. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal. Br J Psychiatry. 2015;206(5):360-70.
127. Tseng, K, Tsubota K. Important concepts of treating ocular surface and tear disorders. Am J Ophthalmol. 1997;124:825-35.

128. Petriček I. Utjecaj suznog filma na vidnu funkciju. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2011.
129. Kaštelan S. et al. Diagnostic Procedures and Management of Dry Eye, Review Article, Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Volume 2013, Article ID 309723, 6 pages.
130. Behrens A, Doyle JJ, Stern L et al., "Dysfunctional Tear Syndrome Study Group**.** Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations", Cornea, 2006; vol.25,no.8,pp.900-7.
131. Smith G. Pathology of the tear film, u Korb DR, Craig J, Doughty M et al. The tear film: structure, function and clinical examination. Oxford: Butterworth Heinemann; 2002, str.104-25.
132. Dilly PN. Structure and function of the tear film. Adv Exp Med Biol. 1994;350:239-247.
133. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. Invest Ophthalmol. 1966;5:264-76.
134. Kwok LS. Calculation and application of the anterior surface area of a human modern cornea. Theor Biol. 1984;108:295-313.
135. Liotet S, van Bijsterveld OP, Kogbe O et al. A new hipothesis on tear film stability. Ophthalmologica 1987; 195: 119-124.
136. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. Br J Ophthalmol. 1992;76:157-8.
137. Albarran C, Pons AM, Lorente A, et al. Influence of the tear film on optical quality of the eye . Cont Lens Anterior Eye. 1997;20:129-35.
138. Port MJA, Asaria TS. The assessment of tear volume. J Br Cont Lens Assoc. 1990;13:76-82.
139. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. Arch Ophthalmol. 1965;73:233-241.
140. Gulati S, Jain S. Ocular Pharmacology of Tear Film, Dry Eye, and Allergic Conjunctivitis. Handb Exp Pharmacol. 2017;242:97-118. doi:10.1007/164_2016_73
141. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71-82. doi:10.3238/arztebl.2015.0071

142. Dry Eye WorkShop. „The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)“, The Ocular Surface. 2007;5:93-107.
143. O'Brien PD, and Collum LM, Dry eye: diagnosis and current treatment strategies, Current Allergy and Asthma Report. 2004;4(4):314-19.
144. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. Translational Research the journal of laboratory and clinical medicine. 2006;148(6):281-8
145. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Annals of the Rheumatic Diseases.2002;61(6):554-8
146. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. American Journal of Ophthalmology. 2007;143(3):409-15.
147. McCulley JP, Shine WE, Aronowicz J et al. Presumed Hyposecretory/Hyperevaporative KCS: Tear Characteristics. Trans Am Ophthalmol Soc. 2003;101:141-154.
148. Schaumberg D.A. Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. American Journal of Ophthalmology. 2003;136(2):318-26.
149. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J. 1995;21:221-32.
150. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome, Advances in experimental medicine and biology. 2002;506:989-98.
151. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Archives of ophthalmology. 2000;118(9):1264-8.
152. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. Clinical Ophthalmology. 2009;3:405-12.
153. Clegg JP,. Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. Ophthalmic Epidemiology. 2006;13(4):263-74.
154. Shimmura S, Shimazaki S, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyle associated with dry eye. Cornea. 1999;18(4):408-11.

155. Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. Clinical Therapeutics. 2001;23(10):1672-82.
156. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. Canadian Journal of Ophthalmology. 2009;44(4):385-94.
157. Pflugfelder SC. Anti-inflammatory therapy of dry eye. Ocular Surface. 2003;1(1):31-6.
158. Latkany R. Dry eyes: etiology and management. Current Opinion of Ophthalmology. 2008;19(4):287-91.
159. Kaštelan S, Lukenda A, Salopek-Rabatić J, Pavan J, Gotovac M. Dry eye symptoms and signs in long-term contact lens wearers. Collegium Antropologicum. 2013;37(1):199-203.
160. Salopek-Rabatić J, Pavan J, Kaštelan S, Rabatić L. Glaucoma patients and contact lenses – how to fit – how to treat. Collegium Antropologicum. 2013;37(1):195-9.
161. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. American Journal Ophthalmology. 2002;133(2):181-6.
162. Labbe A, Wang YX, Jie Y, Baudouin C, Jonas JB, Xu L. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. Br J Ophthalmol. 2013;97: 1399-1403.
163. Wen W, Wu Y, Chen Y, Gong L, Li M, Chen X, Yan M, Xiao Z, Sun X. Dry eye disease in patients with depressive and anxiety disorders in Shanghai. Cornea. 2012;31(6):686-92.
164. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Indeks. Archives of Ophthalmology. 2000;118(5):615-21.
165. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. Cornea. 2004;23(8):762-70.
166. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patientreported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. Inv Ophth Vis Sci. 2003;44:4753-61.
167. Tavares FP, Fernandes RS, Bernardes TF, Bonfioli AA, Soares EJ. Dry eye disease. Seminars of Ophthalmology. 2010;25(3):84-93.
168. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, Wiederkehr DP, Doyle JJ, Katz LM, i sur. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. Ocular Surface. 2006;4(3):155-61.

169. Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab™ osmometer. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2012;250(8):1201-5.
170. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pastiadis G.Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. Cornea. 2010;29(5):497-501.
171. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S, Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. Archives of Ophthalmology. 2004;122(9):1265-9.
172. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003;22(7):640-50.
173. Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. Advances in experimental medicine and biology. 2002;506:1121-5.
174. Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. Cornea. 2010;29(2):133-40.
175. Ousler GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. Cornea. 2008;27(5):509-13.
176. Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, Kitajima Y, Kobayashi TK, Tsubota K. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. Diagnostic Cytopathology. 1997;17(6):456-60.
177. Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007), "Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocular Surface. 2007;5(2):108-52.
178. Management and Therapy Subcommittee of International Dry Eye Workshop (2007), "Management and therapy of dry eye disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of International Dry Eye Workshop. (2007)", Ocular Surface. 2007;5(2):163-78.
179. Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE , Schaumberg DE. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005;82(4):887-93.

180. Barabino S, Rolando M, Camicione P, Ravera G, Zanardi S, Giuffrida S, i sur. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. Cornea. 2003;22(2):97-101.
181. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, i sur. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. American Journal of Ophthalmology. 2005;139(2):242-6.
182. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes. Ocular Surface. 2004;2(4):2255-65.
183. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. Cornea. 1994;13(3):197-201.
184. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. American Journal of Ophthalmology. 2000;130(1):33-41.
185. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Archives of Ophthalmology. 2012;130(1):90-100.
186. Faul F, Erdfelder E, Lang A.G, Buchner A. G Power 3: A flexible statistical power analysis program for social, behavioral and biomedical sciences. Behavior Research Methods. 2007;39:175-191.
187. Thomas J, Jacob GP, Abraham L, Noushad B. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film. Australas Med J. 2012;5(4):221-6.
188. Altinors DD, Akça S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. Am J Ophthalmol. 2006;141(6):1016-21.
189. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers [published correction appears in Eye. 2008 Jul;22(7):983]. Eye (Lond). 2008;22(7):961-8.
190. Satici A, Bitiren M, Ozardali I, Vural H, Kilic A, Guzey M. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. Acta Ophthalmol Scand. 2003;81(6):583-7.
191. Kim JH, Nam Wh, et al. Oral alcohol administration disturbes tear film and ocular surface. Ophthalmology. 2012;119:965-71.
192. Ruprecht KW, Loch EG, Giere W. Feeling of sand in the eyes and hormonal contraceptives. Klin Monatsbl Augenheilkd 1976;168:198-204.

193. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969;82:10-14.
194. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. CLAO J 1995;23:221–32.
195. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. Am J Ophthalmol. 1966;62:47-60.
196. Jordan A, Baum J. Basic tear flow, does it exist? Ophthalmology. 1980;87:920-30.
197. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear fim break-up in normal eyes. Arch Ophthalmol. 1973;89(2):103-5.
198. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. U The Tear Film, structure, function and clinical examination, Butterworth-Heinemann; 2002.
199. Rengstorff RH. The precorneal tear film: break-up time and location in normal subjects. Am J Optom Physiol Optics. 1974;51:765-9.
200. Marquardt R, Stodmeister R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. U The Precorneal Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 57-63.
201. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea. 1998;17:38-56.
202. Andres S, Henriquez A, Garcia ML et al. Factors of the precorneal tear film break-up time (BUT) and tolerance of contact lenses. Int Cont Lens Clin. 1987;14(3):103-7.
203. Korb DR. The tear film- its role today and in the future. U The Tear Film, structure, function and clinical examination, Butterworth-Heinemann; 2002, str.136
204. Norn MS. Examination after vital staining. U Eternal Eye. Methods of Examination. Copenhagen: Scriptor; 1974, str.51-72.
205. Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. Ophthalmology. 1992;99(4):605-17.
206. Wilson G, Ren H, Laurent J. Corneal epithelial fluorescein staining. J Am Optom Assoc. 1995;66(7):435-41.
207. Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. Plast Reconstr Surg. 2013;131(1):159-67.

208. Kalkan Akcay E, Akcay M, Can GD, et al. The effect of antihypertensive therapy on dry eye disease. Cutan Ocul Toxicol. 2015;34(2):117-123.
209. Oshika T. Ocular adverse effects of neuropsychiatric agents. Incidence and management. Drug Saf. 1995;12(4):256-63. doi:10.2165/00002018-199512040-00005
210. Stahl GK, Auerbach DB, Augsburger JJ. Acute thioridazine retinopathy. Arch Ophthalmol. 1998;116:826-7.
211. Bond W.S, Yee GC. Ocular and cutaneous effects of chronic phenothiazine therapy. American Journal of Hospital Pharmacy. 1980;37:74-8.
212. Goldman MJ, Schultz-Ross RA. Adverse ocular effects of anticonvulsants. Psychosomatics. 1993;34:154-158.
213. Malone DA Jr, Camara EG, Krug JH Jr. Ophthalmological effects of psychotropic medications. Psychosomatics. 1992;33:271-7.
214. Mrugacz M, Ostrowska L, Lazarczyk-Kirejczyk J, Bryl A, Mrugazc G, Stefanska E, Szule A. Dry eye disease in patients treated with antidepressants. Klin Oczna. 2013;115(2):111-4.
215. Ben-Arych H, Naon H, Horovitz G, Szargel R, Gutman D. Salivary and lacrimal secretion in patinents on lithium therapy. J Psychiatr Res. 1984;18:299-308.
216. Frauenfelder FT, Frauenfelder FW, Jefferson JW. The effects of lithium on the human visual system. J Toxicol Cutan Ocul Toxicol. 1992;11:97-163.
217. Ceylan E, Ozer MD, Yilmaz YC, Kartal b, Yildiz ED, Cinici E, Aksu Ceylan N. The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. Cutan Ocul Toxicol. 2016 Mar;35(1):62-6.
218. Choy BN, Ng AL, Shum JW, Fan MC, Lai JS. A Case Report: Anti-Psychotic Agents Related Ocular Toxicity. Medicine (Baltimore). 2016;95(15):e3360.
219. Wong JK, Nortley R, Andrews T, D'Cruz D. Psychiatric manifestations of primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review. BMJ Case Rep. 2014;2014:bcr2012008038. Published 2014 May 23. doi:10.1136/bcr-2012-008038
220. Pelizza L, Bonacini F, Ferrari A. Psychiatric disorder as clinical presentation of primary Sjögren's syndrome: two case reports. Ann Gen Psychiatry. 2010;9:12. doi:10.1186/1744-59X-9-12
221. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. Am J Psychiatry. 1998;155(11):1490-501.

222. Wan KH, Chen LJ, Young AL. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. Eye (Lond). 2016;30(12):1558-67.
223. Hallak JA, Tibrewal S, Jain S. Depressive Symptoms in Patients With Dry Eye Disease: A Case-Control Study Using the Beck Depression Inventory. Cornea. 2015;34(12):1545-50.
224. Van der Vaart R, Weaver MA, Lefebvre C, Davis RM. The association between dry eye disease and depression and anxiety in a large population-based study. Am J Ophthalmol. 2015;159(3):470-4.
225. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, Perez VL. Depression, post-traumatic stress disorder and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. Am J Ophthalmol. 2012,154;2:340-8.
226. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, Prunty WJ, Perez VL. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Syndrome in a United States Veterans Affairs Population. AM J Ophthalmol. 2011;152(3):377-84.
227. Fernandez CA, Galor A, Arheart KL, et al. Dry eye syndrome, posttraumatic stress disorder, and depression in an older male veteran population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(5):3666-72.
228. Dibajnia P, Mohammadinia M, Moghadasin M, Amiri MA. Tear Film Break-up Time in Bipolar Disorder. Iran J Psychiatry. 2012;7(4):191-3.
229. Dziwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubzda A, Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. Ann Agric Environ Med. 2018;25(1):50-5. doi:10.5604/12321966.1233566
230. Morgades-Bamba CI, Fuster-Ruizdeapodaca MJ, Molero F. Internalized stigma and its impact on schizophrenia quality of life. Psychol Health Med. 2019;24(8):992-1004. doi:10.1080/13548506.2019.1612076
231. Rathee R, Luhrmann TM, Bhatia T, Deshpande SN. Cognitive insight and objective quality of life in people with schizophrenia and auditory hallucinations. Psychiatry Res. 2018;259:223-28. doi:10.1016/j.psychres.2017.09.032
232. Gomes E, Bastos T, Probst M, Ribeiro JC, Silva G, Corredeira R. Quality of life and physical activity levels in outpatients with schizophrenia. Braz J Psychiatry. 2016;38(2):157-160. doi:10.1590/1516-4446-2015-1709

233. Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(12):8630-5..
234. Szakáts I, Sebestyén M, Németh J, Birkás E, Purebl G. The Role of Health Anxiety and Depressive Symptoms in Dry Eye Disease. Curr Eye Res. 2016;41(8):1044-49.
235. Koçer E, Koçer A, Özsütçü M, Dursun AE, Krpnar İ. Dry Eye Related to Commonly Used New Antidepressants. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(4):411-13.
236. Acan D, Kurtgoz P. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on ocular surface. Clin Exp Optom. 2017;100(1):83-6.

11. ŽIVOTOPIS

Ivana Bakija rođena je 1969.g. u Dubrovniku. Osnovnu i srednju školu završila je u Zagrebu, a 1993.g. diplomirala na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon staža i stručnog ispita radila je kao konzultant u firmi „QA sistemi“ koja se bavila implementacijom sustava kvalitete prema ISO standardima te je završila Tečaj za interne auditore sustava kvalitete u Engleskoj u Bournemouthu.

Specijalizaciju iz psihijatrije započela je 1996. g. pri Općoj bolnici Dubrovnik, gdje je nakon završene specijalizacije nastavila raditi do 2011.g. kada dolazi u Zagreb i od tada radi u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“, sada kao voditelj Akutnog muškog odjela. Položila je subpecijalistički ispit iz socijalne psihijatrije te dobila i status subspecijaliste iz biologijske psihijatrije. Završila je doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ pri Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Član je niza stručnih društava pri Hrvatskom liječnikom zboru. Sudjelovala je kao stručni suradnik u trogodišnjem projektu Ministarstva socijalne skrbi i Caritasa zagrebačke nadbiskupije u nizu programa za beskućnike. Aktivno je sudjelovala na brojnim kongresima, konferencijama i stručnim skupovima u zemlji i inozemstvu. Objavila je kao autor ili koautor više od desetak znanstvenih radova u indeksiranim publikacijama. Predavač je na Sveučilištu u Dubrovniku gdje je nositelj dva kolegija na Dodiplomskom studiju Sestrinstvo i Diplomskom studiju Kliničko sestrinstvo.