



Kuru Göz Hastalığının Tanısında İnvazif Olmayan Gözyaşı Kırılma Zamanı İdeal Eşik Değeri ve Diğer Kuru Göz Testleri ile Korelasyonu

Determination of the Non-Invasive Tear Break-Up Time Cut-Off Point for Diagnosis of Dry Eye Disease and Its Correlation with Other Dry Eye Tests

✉ Ece Yalçındağ¹, ✉ Ziya Akıngöl², ✉ Elif Bağatur Vurgun³, ✉ Semra Akkaya Turhan⁴, ✉ Ayşe Ebru Toker⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kandıra Ecz. M. Kazım Dinç Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Amerikan Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Kuru göz hastalığında (KGH) ilk ve ortalama invazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı (non-invazif, Nİ, sırasıyla NİGKZ-i ve NİGKZ-ort) için ideal eşik değerlerini belirlemek ve bu parametrelerin diğer testlerle olan korelasyonunu değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif analiz, 46 kuru göz hastası ve 35 sağlıklı kontrolden oluşan bir popülasyonda gerçekleştirildi. Tüm olgular Oküler Yüzey Hastalık İndeksi anketi ile değerlendirildi. NİGKZ ölçümleri ve meibografi görüntüleri Sirius topografi cihazı kullanılarak elde edildi. Konvansiyonel tanı testleri olan Schirmer-I testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), oküler yüzey boyanma skoru (OYB), Marx çizgisi skoru ve kapak silici epitelyopati (KSE) derecesi değerlendirildi.

Bulgular: KGH tanısı için NİGKZ-i ve NİGKZ-ort eşik değerleri sırasıyla 10,7 saniye ve 12,2 saniye olarak belirlendi; bu değerler için eğri altında kalan alan (EAA) değerleri sırasıyla 0,93 (%95 güven aralığı [GA]: 0,889-0,992) ve 0,92 (%95 GA: 0,872-0,985) idi. Evaporatif ve mikst tip KGH alt gruplarının ayrırtıcı tanısı için ise NİGKZ-ort için eşik

değeri 7,2 saniye olarak bulundu (EAA: 0,63; %95 GA: 0,512-0,743). NİGKZ-ort; GKZ ($p<0,001$, $r=0,905$) ve Schirmer-I testi ($p<0,001$, $r=0,403$) ile pozitif korelasyon gösterirken, OYB ($p<0,001$, $r=-0,700$), meibomian bez kaybı ($p<0,001$, $r=-0,601$), KSE derecesi ($p<0,001$, $r=-0,597$) ve Marx çizgisi skoru ($p<0,001$, $r=-0,539$) ile negatif korelasyon gösterdi.

Sonuç: NİGKZ, KGH'de yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, invazif olmayan bir tanı aracıdır ve diğer oküler yüzey ve meibomian bez fonksiyon testleriyle korelasyon göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnvazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı (NİGKZ), kuru göz hastalığı, eşik değer

Abstract

Objectives: To determine optimal cut-off values for first and average non-invasive tear break-up time (NIBUT-f and NIBUT-av, respectively) in dry eye disease (DED), as well as evaluate their correlation with other tests.

Materials and Methods: This retrospective study included 46 patients with DED and 35 healthy controls. All subjects were assessed using the Ocular Surface Disease Index questionnaire. NIBUT measurements and meibography images were obtained using the Sirius topography device. The conventional diagnostic tests Schirmer-I, tear break-up time (TBUT), ocular surface staining (OSS), Marx line score, and lid wiper epitheliopathy (LWE) grade were performed.

Results: The cut-off values of NIBUT-f and NIBUT-av for DED diagnosis were identified as 10.7 and 12.2 seconds, respectively. The area under the curve (AUC) was 0.93 (95% confidence interval [CI]: 0.889–0.992) for NIBUT-f and 0.92 (95% CI: 0.872–0.985) for NIBUT-av. For the differentiation between evaporative and mixed DED subtypes, the NIBUT-av cut-off value was 7.2 seconds, with an AUC of 0.63 (95% CI: 0.512–0.743). NIBUT-av showed a positive correlation with TBUT ($p<0.001$, $r=0.905$) and Schirmer-I ($p<0.001$, $r=0.403$) but a negative correlation with OSS ($p<0.001$, $r=-0.700$), meibomian gland loss ($p<0.001$, $r=-0.601$), LWE grade ($p<0.001$, $r=-0.597$), and Marx line score ($p<0.001$, $r=-0.539$).

Cite this article as: Yalçındağ E, Akıngöl Z, Bağatur Vurgun E, Akkaya Turhan S, Toker E. Determination of the Non-Invasive Tear Break-Up Time Cut-Off Point for Diagnosis of Dry Eye Disease and Its Correlation with Other Dry Eye Tests. Turk J Ophthalmol. 2026;56:148-157

Bu çalışma, Türk Oftalmoloji Derneği 55. Ulusal Kongresi'nde sunulmuştur (04.11.2021, Antalya).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ece Yalçındağ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: eceyalcindag@gmail.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0775-8960

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2025

Revizyon Talebi/Revision Requested: 05.03.2026

Son Revizyon Alınma/Last Revision Received: 25.04.2026

Kabul Tarihi/Accepted: 05.05.2026

Yayın Tarihi/Publication Date: 24.06.2026

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2026.99690



Telif Hakkı © 2026 Yazar(lar). Türk Oftalmoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Bu, Creative Commons Atıf-GayriTicari-TürevleriYaratılamaz 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı kapsamında açık erişimli bir makaledir.

Abstract

Conclusion: NIBUT is a highly sensitive and specific non-invasive diagnostic tool for DED that correlates with other ocular surface and meibomian gland function tests.

Keywords: Non-invasive tear break-up time (NIBUT), dry eye disease, cut-off value

Giriş

Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Kuru Göz Çalıştayı II (TFOS DEWS II), kuru göz hastalığını (KGH), gözyaşı filmi homeostazisinin bozulmasıyla karakterize olan ve oküler semptomların eşlik ettiği, oküler yüzeyin çok faktörlü bir bozukluğu olarak tanımlamaktadır. Etiyolojisinde gözyaşı filmi instabilitesi ve hiperosmolaritesi, oküler yüzey enflamasyonu ve hasarı ile nörosensöryel bozukluklar yer almaktadır.¹ KGH'nin tahmini global prevalansı %5 ile %50 arasında değişmekte olup, bu durum farklı popülasyonlardaki varyasyonları yansıtmaktadır.² KGH giderek tipik erişkin yaş grubunun ötesine geçerek daha genç bireyleri de etkilemektedir ve önümüzdeki yıllarda yaygın etkisinin artması beklenmektedir.³ TFOS DEWS II tanı algoritmasına göre, ilk triyaj soruları ve risk faktörlerinin kapsamlı bir analizi, KGH'yi doğrulamaya yönelik spesifik tanı testlerinin uygulanmasından önce gelir.⁴ Tanı testleri, semptomların değerlendirilmesinin yanı sıra homeostazis belirteçlerinin ölçümünü de kapsar. Bu belirteçler kesin tanının konmasında kritik öneme sahiptir. Bu amaçla, gözyaşı filmi homeostazisini değerlendirmek için gözyaşı filmi osmolaritesi, oküler yüzey boyanması (OYB) ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) kullanılmaktadır. Tarama anketleriyle birlikte bu testlerin herhangi birinde pozitif bir bulgu elde edilmesi, KGH tanısının kesinleşmesini sağlar.⁴

GKZ, tam bir göz kırpması ile gözyaşı filmindeki ilk bozulma arasındaki süre olarak tanımlanır.⁴ GKZ'yi değerlendirmek için kullanılan ilk yöntem (floresin kullanılarak) yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmış ve klinik pratikte yerleşik hale gelmiştir.⁵ Bu teknikte, sodyum floresin boyası gözyaşı filmine damlatılır ve bozulmalar kobalt mavisi ışık altında bir biyomikroskop kullanılarak tespit edilir. Geleneksel olarak normal ve stabil olmayan gözyaşı filmi arasındaki eşik değer 10 saniye olarak kabul edilmektedir.⁵ Ancak, floresin gözyaşı filmi stabilitesini doğal olarak değiştirir ve ölçüm değişkenliği büyük ölçüde uygulayıcının tekniğine bağlıdır. Bu durum GKZ protokolünün güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir.^{6,7,8}

Dolayısıyla, invazif olmayan (non-invaziv) gözyaşı kırılma zamanı (NİGKZ) ölçüm yöntemleri, geleneksel GKZ'ye kıyasla tercih edilen yöntem olarak ortaya çıkmıştır ve GKZ'nin kullanılması yalnızca NİGKZ'nin uygulanabilir veya erişilebilir olmadığı durumlarda önerilmektedir.⁹ NİGKZ, tam bir göz kırpmasının tamamlanmasından, gözyaşı filmine yansıtılan bir desenin (ızgara ve Placido diski gibi) yansımadaki ilk bozulmaya kadar geçen süredir.^{10,11}

Aydınlatılmış bir ızgara deseninin yansıması değerlendirilirken 10 saniyelik bir NİGKZ eşik değerinin KGH'nin göstergesi olduğu öne sürülmüştür.¹¹ Ancak, otomatik ölçüm sistemleri aracılığıyla elde edilen eşik değerler konusundaki çalışmalarda farklı bulgular elde edilmiş olup, bazı çalışmalarda daha kısa^{12,13} ve diğerlerinde daha uzun^{14,15,16} süreler bildirilmiştir. Ek olarak, videokeratografi sistemlerinden oluşan modern cihazlar, ilk ve ortalama NİGKZ değerlerini elde etmek için videoları analiz etmektedir.^{17,18} Bu gelişmelere rağmen, literatürde en uygun cihaz, referans değeri veya uygun eşik değeri konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Bu nedenle, çalışmamızda temel amacımız, KGH tanısı alan hastalarda hem ilk hem de ortalama NİGKZ (sırasıyla NİGKZ-i ve NİGKZ-ort) için optimal eşik değerlerini belirlemek ve bu hastalarda invaziv ve invazif olmayan tanı testleri arasındaki korelasyonu değerlendirmektir. Ayrıca, KGH hastalarının ve sağlıklı kontrollerin sonuçlarını Schirmer-I, GKZ, OYB, Marx çizgisi skoru, kapak silici epitelyopati (KSE) evresi ve meibografi gibi geleneksel tanı testlerini kullanarak karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayıyla (tarih: 15.11.2024; protokol kodu: 09.2024.1296) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği'ne kuru göz şikayetleri ile başvuran 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın dışlama kriterleri aktif bir oküler enfeksiyon veya alerji varlığı, kontakt lens kullanımı ve son 3 ay içinde oküler cerrahi öyküsü olarak belirlendi.

Testler arası etkileşimi en aza indirmek amacıyla tüm muayeneler, önceden tanımlanmış ve sabit sıralı bir klinik protokole göre gerçekleştirildi. NİGKZ ve meibografi görüntüleme de dahil olmak üzere invazif olmayan değerlendirmeler, Schirmer-I, GKZ ve OYB gibi invazif işlemlerden önce yapıldı. Bu retrospektif çalışmaya yalnızca klinik muayeneleri tek bir göz hekimi (E.Y.) tarafından yapılan hastalar dahil edildi. Tüm Sirius topografi ölçümleri, aynı eğitimli teknisyen tarafından aynı cihaz ve standardize edilmiş protokol kullanılarak rutin olarak elde edildi ve veriler bu çalışmanın amaçları doğrultusunda retrospektif

olarak incelendi. Analize her hastanın sadece bir gözü dahil edildi. Her iki gözün de dahil edilme kriterlerini karşılaması durumunda, daha şiddetli klinik bulguları olan göz seçildi.

KGH İçin Tanı Testleri

Tüm hastalara, 3 bölüm halinde toplam 12 sorudan oluşan Oküler Yüzeysel Hastalık İndeksi (OYHİ) anketinin Türkçe versiyonu uygulandı.¹⁹ OYHİ skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{OYHİ} = (\text{yanıtlanan tüm soruların toplam puanı} \times 25) / \text{yanıtlanan toplam soru sayısı}$$

NİGKZ ölçümleri, Placido diski prensibiyle çalışan Sirius topografi cihazı (Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçüm sırasında, cihazın komutları doğrultusunda hastalardan iki kez göz kırpmaları ve gözlerini mümkün olduğunca uzun süre açık tutmaları istendi. NİGKZ-i ve NİGKZ-ort değerleri cihazın yazılımı tarafından otomatik olarak kaydedildi. Ölçümler her bir göz için üç kez tekrarlandı ve üç değerlerin ortalaması hesaplandı.

Meibomian bezleri değerlendirmek için, alt ve üst göz kapaklarının eversiyonunu takiben Sirius topografi cihazının Phoenix Meibography Imaging modülü kullanılarak görüntüler elde edildi. Tarsal konjonktiva ve meibomian bezlerin sınırları manuel olarak çizildikten sonra, yazılım bez kaybı yüzdesini hesapladı. Meibomian bez kaybı alanı şu şekilde evrelendirildi: evre 0 kayıp yok, evre 1 %25'e kadar kayıp, evre 2 %26-50 kayıp, evre 3 %51-74 kayıp ve evre 4 %75 veya daha fazla kayıp anlamına gelmektedir.

Bu invazif olmayan testlerin ardından, 35 mm'ye kadar işaretlenmiş Whatman 41 filtre kağıdı şeridi kullanılarak anestezişiz Schirmer-I testi yapıldı. Refleks gözyaşı aktivitesini önlemek için kağıdın yuvarlatılmış ucu, korneaya temas etmeyecek şekilde göz kapağının temporal ve orta üçte birlik kısımlarının birleşim yerindeki konjonktival kese içine yerleştirildi. Her iki göz eşzamanlı olarak değerlendirildi ve 5 dakika sonra filtre kağıdının ıslanan kısmının uzunluğu ölçüldü.

Bir floresein kağıdı bir damla salin ile ıslatılıp fazla sıvıyı uzaklaştırmak için silkelendikten sonra oküler yüzeyi boyamak amacıyla alt bulber konjonktivaya nazik bir

şekilde uygulandı. Ardından gözyaşı filmi, kobalt mavisi filtreli bir biyomikroskop kullanılarak değerlendirildi. Hastalara birkaç kez göz kırpmaları ve ardından gözlerini mümkün olduğunca uzun süre açık tutmaları talimatı verildi. GKZ, gözyaşı filminde bozulmanın ilk görüldüğü an olarak kaydedildi.

OYB, floresein uygulamasını takiben bir biyomikroskopta kobalt mavisi filtre kullanılarak yapıldı. Nazal konjonktiva, temporal konjonktiva ve korneanın boyanması, Oxford evrelendirme şemasına göre değerlendirildi.²⁰

KSE'nin değerlendirilmesi için konjonktival keseye %2 floresein ve %1 lissamin yeşili karışımı uygulandı ve üst ve alt göz kapağı kenarları incelendi. Lezyonlar, Korb ve ark.²¹ tarafından tanımlandığı gibi, boyanmanın genişliği ve yüksekliğine bağlı olarak 0-3 arası bir ölçekte evrelendirildi.

Floresein ve lissamin yeşili boyaması sırasında, alt göz kapağının mukokütanöz bileşkesi biyomikroskop altında incelendi ve Marx çizgisi skoru (Yamaguchi skoru olarak da bilinmektedir) hesaplandı.²² Mukokütanöz bileşke ile meibomian bez orifisleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere alt göz kapağı üç hayali bölüme ayrıldı. Herhangi bir kesişme yoksa 0, Marx çizgisi belirli noktalarda bez orifislerine ulaşıyorsa 1, Marx çizgisi tüm bez orifisleriyle kesişiyorsa 2 ve Marx çizgisi bez orifislerinin anterioruna uzanıyorsa 3 puan verildi. İç, orta ve dış bölümlerden alınan puanlar toplanarak nihai skor hesaplandı.

KGH Tanısı ve Sınıflandırması

KGH tanısı OYHİ ≥ 13 ve buna ek olarak en az bir pozitif homeostazis belirtici (GKZ < 10 s veya OYB pozitifliği) olması ile konuldu. KGH tanısı alan hastalar daha sonra aköz yetmezlikli, evaporatif ve mikst tip olmak üzere üç alt tipe ayrıldı. Tanı algoritması ve KGH alt grup sınıflandırmaları [Tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

NİGKZ-ort değerlerinde KGH grubu ($7,7 \pm 3,4$ s, $n=46$) ile kontrol grubu ($15,1 \pm 2,9$ s, $n=35$) arasında gözlemlenen farka dayanarak, G*Power yazılımıyla post-hoc güç analizi yapıldı. Hesaplanan etki boyutu büyüktü (Cohen $d=2,42$). Bu etki büyüklüğü ile post-hoc analiz, $\alpha=0,05$ 'te 1,00 istatistiksel güç sağladı.

Tablo 1. KGH alt grup sınıflandırması

Aköz yetmezlikli	Evaporatif	Mikst
Schirmer-I testi < 10 mm F-GKZ < 10 s	Meibomian bez kaybı \geq evre 1 KSE \geq evre 1 Marx çizgisi skoru ≥ 1	Her iki grubun kriterleri
KGH: Kuru göz hastalığı, F-GKZ: Floresein gözyaşı kırılma zamanı, KSE: Kapak silici epitelyopati		

Bu çalışmadaki tüm veriler SPSS v20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Hasta özellikleri için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı ve veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Veri dağılımının normalliğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler parametrik testler kullanılarak analiz edilirken, normal dağılıma uymayan değişkenler parametrik olmayan testler kullanılarak analiz edildi. Evaporatif ve mikst tip KGH için sürekli değişkenleri karşılaştırmak amacıyla bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. KGH tanısı için NİGKZ-i ve NİGKZ-ort'un optimal eşik değerlerini belirlemek amacıyla alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi yapıldı ve duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan (EAA) hesaplandı. ROC analizleri için optimal eşik değerler, en iyi duyarlılık ve özgüllüğü bir arada sağlayan noktayı tanımlayan Youden indeksi ($J = \text{duyarlılık} + \text{özgüllük} - 1$) maksimize edilerek seçildi. NİGKZ-ort ile diğer KGH tanı testleri arasındaki korelasyonlar Spearman sıralı korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız ilişkileri daha ileri değerlendirmek için, bağımlı değişken olarak NİGKZ-ort ve bağımsız değişkenler olarak GKZ, Schirmer-I testi, OYB skoru, Marx çizgisi skoru, KSE evresi ve meibomian bez kaybı alınarak çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması $47,2 \pm 15,5$ yıl (aralık 18-85 yıl) olan 83 kişi dahil edildi. Bunların 54'ü (%65,1) kadın ve 29'u (%34,9) erkekti. Bunlardan 48 hastaya (%57,8) KGH tanısı kondu ve 35'i (%42,2) kontrol grubunda yer aldı. KGH grubundaki hastaların 35'i (%72,9) kadın, 13'ü (%27,1) erkekti. Kontrol grubundaki bireylerin ise 19'u (%54,3) kadın ve 16'sı (%45,7) erkekti. KGH tanısı alanların 2'si (%4) aköz yetmezlikli KGH, 23'ü (%48) evaporatif KGH ve 23'ü (%48) mikst tip KGH olarak sınıflandırıldı. Aköz

yetmezlikli KGH'si olan iki hasta, bu alt grup için örneklem boyutunun küçük olması nedeniyle daha ileri analizlere dahil edilmedi. Bu nedenle, analize dahil edilen nihai kohort 81 kişiden (46'sı KGH'li ve 35'i kontrol) oluşmuştur.

Tablo 2, KGH hastalarının ve kontrol grubunun özelliklerini göstermektedir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, KGH hastalarında NİGKZ-ort, NİGKZ-i, GKZ ve Schirmer-I değerleri anlamlı derecede düşükken OYB skoru, KSE evresi, Marx çizgisi skoru ve meibomian bez kaybı evresi anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$).

Tablo 3'te, KGH hastalarının alt grup analizinin sonuçları, özellikle evaporatif ve mikst tip KGH karşılaştırılarak sunulmuştur. Evaporatif KGH grubunda NİGKZ-ort, GKZ ve Schirmer-I testi değerleri anlamlı derecede yüksek ve OYB skorları, Marx çizgisi skorları ve KSE evreleri ise belirgin şekilde düşüktü.

KGH Tanısı İçin NİGKZ-i ve NİGKZ-ort Eşik Değerleri

ROC eğrisi analizi sonucunda KGH tanısı için eşik değerler NİGKZ-i için 10,7 saniye ve NİGKZ-ort için 12,2 saniye olarak belirlendi. EAA değeri NİGKZ-i için 0,93 (%95 güven aralığı [GA]: 0,889-0,992) ve NİGKZ-ort için 0,92 (%95 GA: 0,872-0,985) bulundu (**Şekil 1**). Bu eşik değerlerde, her iki parametre için duyarlılık %89 (%95 GA: %79,7-%96,6) ve özgüllük %88 (%95 GA: %74,0-%95,5) idi. Genel KGH tespiti için seçilen çalışma noktalarında, Youden indeksi NİGKZ-i ve NİGKZ-ort için 0,77 ($0,89 + 0,88 - 1$) olarak hesaplandı. Ayrıca, evaporatif ve mikst KGH alt tiplerini ayırt etmek için ROC analizi yapıldığında, NİGKZ-ort için eşik değer 7,2 saniye; duyarlılık, özgüllük ve EAA sırasıyla %56 (%95 GA: %36,8-%74,4), %58 (%95 GA: %40,9-%72,0) ve 0,63 (%95 GA: 0,512-0,743) bulundu (**Şekil 2**). KGH alt grup ROC analizinde, seçilen eşik değerdeki Youden indeksi 0,14 ($0,56 + 0,58 - 1$) idi. Bu değer ayırt edici performansın sınırlı olduğunu göstermektedir.

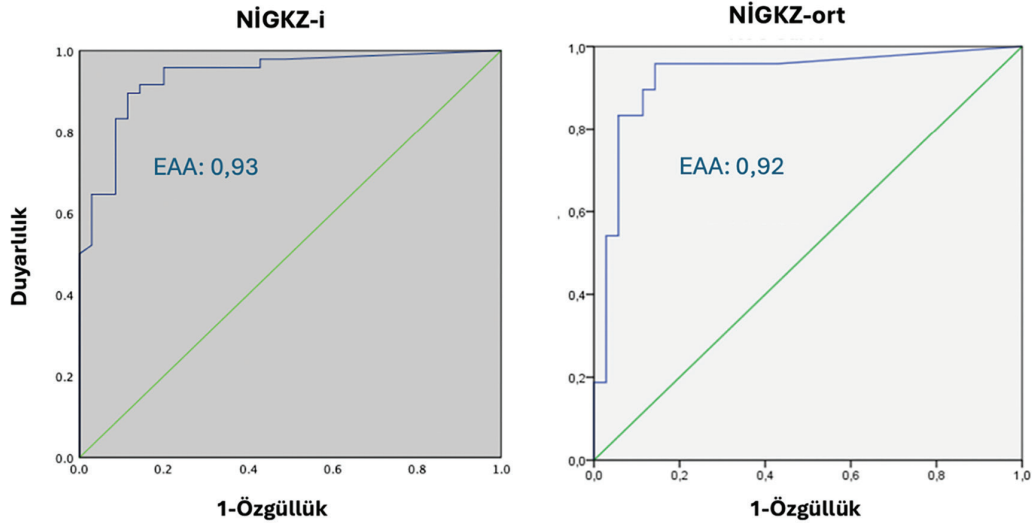
Tablo 2. KGH ve kontrol gruplarının test sonuçları

	KGH grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=35)	p
NİGKZ-ort (s)	7,7 \pm 3,4 (2,7-17)	15,1 \pm 2,9 (5,1-17)	<0,001
NİGKZ-i (s)	5,9 \pm 3,7 (1,1-17)	14,6 \pm 3,4 (4,7-17)	<0,001
GKZ (s)	6,2 \pm 2,6 (1-14)	12,2 \pm 2,6 (5-16)	<0,001
Schirmer-I (mm)	9,8 \pm 5,4 (1-21)	15,3 \pm 4,7 (6,5-26)	<0,001
OYB skoru	0,91 \pm 0,98 (0-5)	0,02 \pm 0,16 (0-1)	<0,001
Marx çizgisi skoru	3,9 \pm 2,7 (0-9)	1,3 \pm 1,7 (0-6)	<0,001
KSE evresi	0,66 \pm 0,78 (0-3)	0,04 \pm 0,18 (0-1)	<0,001
Meibomian bez kaybı evresi	1,6 \pm 0,67 (0-4)	0,8 \pm 0,65 (0-3)	<0,001

Veriler ortalama \pm standart sapma (aralık) olarak sunulmuştur. KGH: Kuru göz hastalığı, NİGKZ-ort: Ortalama invazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı, NİGKZ-i: İlk invazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYB: Oküler yüzey boyanması, KSE: Kapak silici epitelyopati

Tablo 3. KGH alt grup analizi			
	Evaporatif (n=23)	Mikst (n=23)	P
NİGKZ-ort (s)	8,5±4,2 (2,4-17)	6,5±3,4 (2,2-17)	0,015
NİGKZ-i (s)	6,3±4,9 (1,1-17)	5,1±3,7 (1,1-17)	0,698
GKZ (s)	7,2±2,7 (3-14)	5,1±2,5 (1-10)	0,003
Schirmer-I (mm)	14,8±4,3 (10-25)	4,9±2,2 (1-9)	<0,001
OYB skoru	0,5±0,6 (0-3)	1,3±1,1 (0-5)	<0,001
Marx çizgisi skoru	3,2±2,5 (0-9)	5,0±2,4 (1-9)	0,028
KSE evresi	0,3±0,5 (0-2)	1±0,8 (0-3)	<0,001
Meibomian bez kaybı alanı (%)	29,7±12,7 (8,7-66,5)	33,5±13,2 (14,5-69,4)	0,796

Veriler ortalama ± standart sapma (aralık) olarak sunulmuştur. KGH: Kuru göz hastalığı, NİGKZ-ort: Ortalama invazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı, NİGKZ-i: İlk invazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYB: Oküler yüzey boyanması, KSE: Kapak silici epitelyopati



Şekil 1. Kuru göz hastalarında ilk ve ortalama invazif olmayan kırılma zamanları (NİGKZ-i ve NİGKZ-ort) için alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizi
EAA: Eğri altında kalan alan

NİGKZ'nin Diğer Kuru Göz Tanı Testleri ile Korelasyonu

Şekil 3, NİGKZ-ort ile diğer KGH tanı testleri arasındaki korelasyonları göstermektedir. NİGKZ ve GKZ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve çok güçlü bir pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0,905$, %95 GA: 0,843-0,940, $p<0,001$). NİGKZ ayrıca Schirmer-I testi değerleri ile orta düzeyde bir pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,403$, %95 GA: 0,202-0,575, $p<0,001$). Buna karşılık NİGKZ ile OYB skoru ($r=-0,700$, %95 GA: -0,809 ila -0,553, $p<0,001$), meibomian bez kaybı ($r=-0,601$, %95 GA: -0,733 ila -0,434, $p<0,001$), KSE evresi ($r=-0,597$, %95 GA: -0,730 ila -0,425, $p<0,001$) ve Marx çizgisi skoru ($r=-0,539$, %95 GA: -0,690 ila -0,359, $p<0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bulundu.

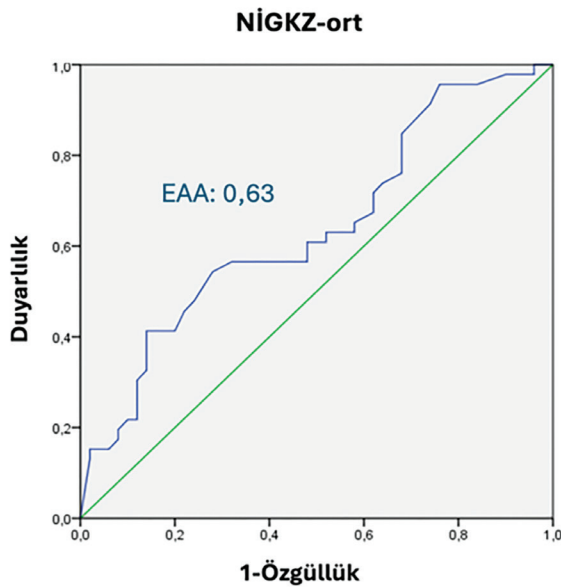
NİGKZ-ort'un bağımsız öngörü unsurlarını belirlemek amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı. Genel model istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($R^2=0,795$, $p<0,001$). Değerlendirilen parametreler arasında GKZ, NİGKZ-ort'un tek bağımsız öngörü unsuruydu ($\beta=0,907$, $p<0,001$). Schirmer-I testi, OYB skoru, Marx çizgisi skoru, KSE evresi ve meibomian bez kaybı da dahil olmak üzere diğer değişkenler, NİGKZ-ort ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmada, KGH tanısı ve alt grup ayrımı için optimal NİGKZ-i ve NİGKZ-ort eşik değerlerinin yanı sıra bu invazif olmayan ölçümlerin geleneksel klinik tanı yöntemleriyle korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Tablo 4. NİGKZ-ort ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi			
Değişken	β (standardize katsayı)	Standart hata	p
GKZ (s)	0,907	0,085	<0,001
Schirmer-I (mm)	-0,041	0,058	0,488
OYB skoru	-0,732	0,584	0,215
Marx çizgisi skoru	-0,079	0,136	0,568
KSE evresi	0,174	0,777	0,825
Meibomian bez kaybı	-0,842	0,446	0,063

NİGKZ-ort: Ortalama invazif olmayan gözyaşı kırılma zamanı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYB: Oküler yüzey boyanması, KSE: Kapak silici epitelopati



Şekil 2. Evaporatif kuru göz hastalarında ortalama invazif olmayan kırılma zamanı (NİGKZ-ort) için alıcı işletim karakteristiği eğrisi (ROC) analizi

EAA: Eğri altında kalan alan

Literatürdeki çeşitli çalışmalar farklı cihazlar arasındaki NİGKZ ölçümlerini karşılaştırmış olsa da,^{23,24,25} biz otomatik değerlendirme için Sirius topografi sistemini kullandık. Genel olarak KGH tanısında NİGKZ eşik değerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesine rağmen, evaporatif ve mikst alt tipleri birbirinden ayırt etme yeteneğinin sınırlı olduğunu bulduk.

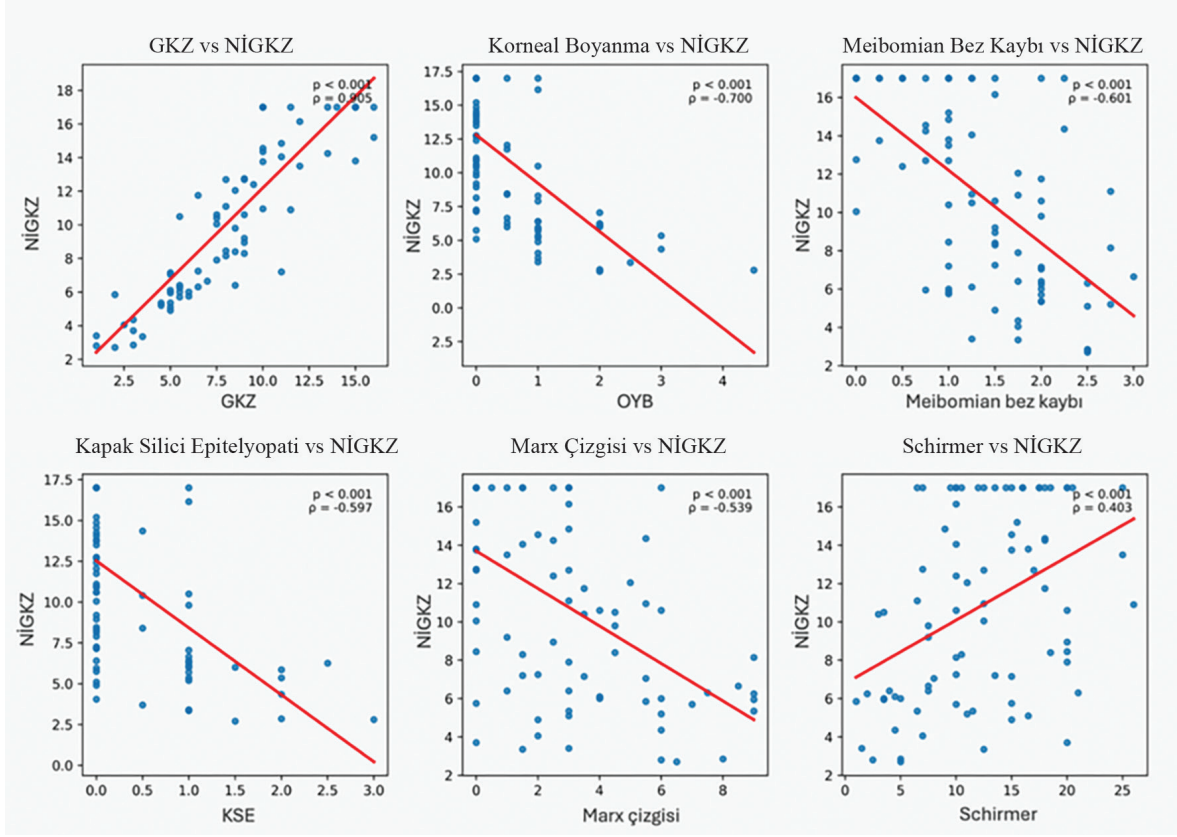
Literatürde bildirilen ilk NİGKZ ölçümü, Mengher ve ark.¹¹ tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, kornea üzerine dikdörtgen bir ızgara deseni yansıtan biyomikroskopa bağlı bir alet kullanmıştır. Günümüzde otomatik ölçümler çeşitli cihazlar kullanılarak yapılabilmektedir. Sirius topografi cihazı ile elde edilen NİGKZ ölçümlerine dayanarak, KGH tanısı için eşik değerleri NİGKZ-i için 10,7 saniye, NİGKZ-ort için 12,2

saniye ve bunlar için EAA değerlerini ise sırasıyla 0,93 ve 0,92 olarak belirledik. Ayrıca, evaporatif grubu spesifik olarak analiz ettik ve bu grup için eşik değeri 7,2 saniye ve EAA değeri 0,63 bulduk.

Kim ve ark.²³ Keratograph 5M kullanarak KGH alt tipleri için NİGKZ değerlerini, gözyaşı kırılma yerlerini ve kırılma paternlerini araştırmıştır. KGH tanısı için eşik değerleri NİGKZ-i için 4,84 saniye ve NİGKZ-ort için 8,62 saniye olarak belirlemişlerdir. Çalışmalarında, KGH tanısı için EAA değerleri sırasıyla 0,671 ve 0,640 olarak bildirilmiştir. Ancak aköz yetmezlikli tip ve evaporatif olmayan tip için ayrıca ROC analizi yapıldığında, EAA değerlerinde bir artış gözlemlenmiştir. Buna karşılık, bizim çalışmamızda sadece evaporatif tip değerlendirildiğinde EAA değeri azalmıştır.

Keratograph kullanan Hong ve ark.¹² tarafından yapılan bir çalışmada, NİGKZ eşik değeri 2,65 saniye ve EAA değeri 0,825 olarak bildirilmiştir. Ek olarak, Muhafız ve Demir¹⁷ tarafından kontakt lens kullanıcılarıyla yürütülen bir çalışmada, GKZ'nin 10 saniyeden kısa olması gözyaşı instabilitesinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Kontakt lens kullanımından önceki Sirius topografi ölçümlerine dayanarak, NİGKZ-i ve NİGKZ-ort için eşik değerler sırasıyla 8 saniye ve 12,65 saniye olarak tanımlanmıştır. Bu değerler bizim eşik değerlerimiz ile benzerdir. Ayrıca, EAA değerlerini sırasıyla 0,842 ve 0,810 olarak bildirmişlerdir.

KGH hastalarıyla yürütülen farklı bir çalışmada, aynı hastadan hem DR-1 hem de Keratograph 5M ile NİGKZ ölçümleri yapılmıştır. KGH tanısı için eşik değerler DR-1 ile 3,9 saniye bulunurken Keratograph 5M ile NİGKZ-i için 6,31 saniye ve NİGKZ-ort için 8,63 saniye bulunmuştur (EAA değerleri sırasıyla 0,725, 0,720 ve 0,748).²⁴ Zeri ve ark.²⁵ tarafından yapılan güncel bir çalışmada, farklı invazif olmayan cihazlarla elde edilen NİGKZ ölçümlerinin aynı hastada bile birbirinin yerine kullanılamayacağını gösterilmiş olması bu anlayışı daha da desteklemektedir. Yazarlar, ölçümler arasında güçlü korelasyonlar olmasına rağmen Placido disk konfigürasyonu, aydınlatma sistemleri ve analiz algoritmalarındaki varyasyonlar



Şekil 3. İnvazif olmayan kırılma zamanının (NİGKZ) diğer kuru göz tanı testleri ile korelasyonu
 GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYB: Oküler yüzey boyanması, KSE: Kapak silici epitelyopati

nedeniyle cihazlar arasında anlamlı farklar bulunduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, cihazlar arasındaki uyumun mutlaka eşdeğerlik anlamına gelmediğini ve mutlak NİGKZ değerlerinin (ve dolayısıyla tanısal eşik değerlerinin) doğası gereği cihaza bağımlı olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda Sirius topografi sistemi kullanılarak gözlemlenen eşik değerlerin nispeten daha yüksek olması, bu spesifik cihazın teknik özellikleri çerçevesinde yorumlanmalıdır. Bu nedenle sonuçlarımız, bir platformdan elde edilen NİGKZ eşiklerinin doğrudan diğerlerine uyarlanmaması gerektiğini vurgulayarak cihaza özgü eşik değerler kavramını desteklemektedir. Bu cihaza bağımlı sonuçlar, klinik genellenebilirlik açısından önemli bir kısıtlılık oluşturmakta ve cihaza özgü normatif veri tabanlarına veya ölçüm sistemleri genelinde standardizasyona olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Eşik değerler arasındaki farklar, ölçümlerin farklı cihazlarla yapılmış olmasına bağlanabilir. Bildiğimiz kadarıyla, KGH tanısı alan hastalarda Sirius topografi cihazı kullanarak NİGKZ eşik değerlerini belirleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır ve farklı cihazların

ölçümlerini karşılaştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Çalışmamızda evaporatif ve mikst tip KGH'yi karşılaştırdık ve mikst tip KGH grubunda NİGKZ-ort, GKZ ve Schirmer-I değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu, buna karşın OYB, Marx çizgisi skoru ve KSE evresi değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Ancak, NİGKZ-i ve meibomian bez kaybı açısından alt gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu nedenle, bulgularımızı alt grup analizi için NİGKZ-ort'un NİGKZ-i'den daha uygun bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Evaporatif ve mikst tip kuru göz hastaları arasında NİGKZ-ort değerlerinde anlamlı bir fark olmasına rağmen, ROC analizinde EAA değerinin nispeten düşük olması (0,63), NİGKZ-ort'un evaporatif ve mikst KGH alt tiplerini ayırt etme yeteneğinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir. Her iki alt tip de gözyaşı filmi instabilitesi ve dolayısıyla düşük NİGKZ değerleri ile karakterize edildiğinden, aralarında anlamlı miktarda örtüşme olması beklenebilir.

Ancak mikst tipte klinik bulgular, aköz yetmezlik ve evaporatif mekanizmaların bir arada olması nedeniyle daha şiddetli bulunmuştur. Ayırt etme yeteneğinin sınırlı olması, muhtemelen KGH'nin heterojen doğasını, her iki grupta da baskın bir bileşen olarak meibomian bez disfonksiyonu olduğunu ve NİGKZ'nin temel olarak gözyaşı filmi stabilitesini ölçtüğünü ve dolayısıyla alt tipe özgü farklılıkları tespit edemeyebileceğini göstermektedir. Ayrıca, alt grup boyutunun nispeten küçük olması ve NİGKZ ölçümlerinin cihaza ve algoritmaya bağımlı doğası da bu zayıf performansa katkıda bulunmuş olabilir.

Lemp ve ark.²⁶ tarafından KGH hastalarında yapılan bir alt grup analizinde, evaporatif ve mikst tipler için Schirmer-I değerleri sırasıyla 16,3 mm ve 3,2 mm olarak bildirilirken, GKZ değerleri sırasıyla 4,4 saniye ve 3,2 saniye olarak bildirilmiştir. Ek olarak, mikst tipte korneal ve konjonktival boyanmanın evresi daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, evaporatif ve mikst tip gruplarının Schirmer-I değerleri sırasıyla 14,8 mm ve 4,9 mm; GKZ değerleri ise sırasıyla 7,2 saniye ve 5,1 saniye bulunmuştur. Başka bir çalışmada, evaporatif tipe kıyasla mikst tipte Schirmer-I ve GKZ değerlerinin daha düşük bulunmasının yanı sıra OYB skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²³ Bahsedilen çalışmalarda alt grup analizi için kullanılan tanı kriterleri farklılık gösterse de, elde edilen sonuçlar bulgularımızla tutarlıdır.

Evaporatif ve mikst tip KGH alt grupları arasında gözlemlenen farklılıklar, altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilir. Evaporatif KGH temel olarak meibomian bez disfonksiyonuna bağlı gözyaşı buharlaşmasının artmasıyla ilişkilidir. Aköz gözyaşı üretimi nispeten korunur ve Schirmer-I değerleri daha yüksek bulunabilir ve oküler yüzey hasarı daha az belirgin olabilir. Buna karşılık mikst tip KGH'de hem buharlaşma artmış hem de aköz gözyaşı üretimi yetersizdir. Bunun sonucunda gözyaşı filmi stabilitesinde artış, hiperosmolar stres ve daha şiddetli oküler yüzey tutulumu meydana gelir. OYB değerinin daha yüksek olması ile Marx çizgisi ve KSE skorları bunu yansıtmaktadır.²⁷

Çalışmamızda NİGKZ diğer KGH testleriyle karşılaştırılmış ve GKZ ve Schirmer-I sonuçları ile pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,905$, $p<0,001$ ve $r=0,403$, $p<0,001$). Ancak NİGKZ, OYB, meibomian bez kaybı, KSE evresi ve Marx çizgisi skoru ile negatif korelasyonlar göstermiştir (sırasıyla $r=-0,700$, $r=-0,601$, $r=-0,597$, $r=-0,539$; hepsi için $p<0,001$). Hong ve ark.¹² tarafından yapılan bir çalışmada, NİGKZ'nin GKZ ve Schirmer-I ile korele olduğu bildirilmiştir (sırasıyla $r=0,550$, $p<0,001$ ve $r=0,405$, $p<0,001$). Bu sonuçlar bulgularımız ile benzerdir. Ayrıca, Ozulken ve ark.¹⁵ Sirius topografi ile

ölçülen NİGKZ'nin GKZ ve Schirmer-I ile korele olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla $r=0,947$, $p<0,001$ ve $r=0,166$, $p=0,030$). Karakılıç ve Taşkiran Çömez²⁸ de NİGKZ ile GKZ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir ($r=0,473$, $p<0,001$).

Korelasyon analizine ek olarak, NİGKZ'nin bağımsız öngörü unsurlarını belirlemek için çok değişkenli bir regresyon modeli oluşturuldu. Tek değişkenli analizde çeşitli parametreler NİGKZ ile anlamlı korelasyonlar göstermesine rağmen, çok değişkenli modelde yalnızca GKZ'nin bağımsız bir öngörü unsuru olduğu bulundu. Bu bulgu, başta gözyaşı filmi instabilitesi olmak üzere KGH parametrelerinin ortak bir patofizyolojik temele sahip olmasıyla açıklanabilir. GKZ, gözyaşı filmi kırılmasının doğrudan bir ölçümüdür ve NİGKZ ölçümlerinin altında yatan temel mekanizmayı yansıtmaktadır. OYB, KSE, Marx çizgisi skoru ve meibomian bez kaybı gibi diğer parametreler ise sürecin daha ileri aşamalarındaki veya sekonder sonuçları temsil etmektedir. Bu nedenle, çok değişkenli analizde bağımsız bir ilişki olmaması, bir ilişki olmadığını göstermez, aksine bu değişkenler arasında biyolojik yolların örtüştüğüne işaret etmektedir. Bu sonuç, NİGKZ'nin gözyaşı filmi stabilitesinin invazif olmayan bir ölçümü olduğunu daha da desteklemektedir.

Geleneksel olarak GKZ ölçümü, boya veya şerit uygulanarak invaziv olarak gerçekleştirilen subjektif bir yöntemdir. Teknolojideki ilerlemelerle birlikte, invazif olmayan ölçümler artık tarafsız ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. Gelecekte Sirius topografi ile yapılacak çalışmalarda, elde ettiğimiz yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip eşik değerler kullanılabilir. Bu değerlerin GKZ ile güçlü korelasyon göstermesi uygulanabilirliğini desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızda elde edilen NİGKZ ölçümleri Schirmer-I değerleri ile pozitif korelasyon gösterirken meibomian bez kaybı, OYB skoru, KSE evresi ve Marx çizgisi skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, KGH için objektif, invazif olmayan ve etkili bir tanı aracı olarak NİGKZ'nin potansiyelini göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları vardır. Retrospektif tasarımı nedeniyle, maskeleme yapılmamıştır. Ancak, klinik muayeneler ve cihaza dayalı ölçümler farklı bireyler tarafından bağımsız olarak gerçekleştirilmiş ve muayene eden klinisyen değerlendirme sırasında Sirius ölçüm sonuçlarından haberdar olmamıştır. Bu, potansiyel ölçüm yanlılığını azaltmış olabilir. Ek olarak, gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenlik prospektif olarak değerlendirilmemiştir ve bu nedenle bir dereceye kadar ölçüm değişkenliği olabileceğini kabul etmek gerekir. Ayrıca,

çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle, saf aköz yetmezlikli KGH'si olan sadece iki hasta tespit edilmiştir. Bu nedenle bu kategori için ayrı bir alt grup analizi yapılamamıştır. Sonuç olarak, KGH hastalarının aköz yetmezlikli alt grubunun dışlanması, bulgularımızın KGH'nin tüm alt tiplerine genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise gözyaşı osmolaritesinin ve başta gözyaşı MMP-9 olmak üzere enflamatuvar biyobelirteç testlerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Tanı yaklaşımımız TFOS DEWS II ilkelerine dayanmasına rağmen, bu tamamlayıcı ölçümlerin yapılmamış olması tanısız bütünlüğü azaltmış ve gözyaşı filmi homeostazisi ile oküler yüzey enflamatuvar durumunun karakterizasyonunu kısıtlamış olabilir. Sonuç olarak, sınırdaki bazı olgular veya enflamasyonun baskın olduğu KGH fenotipleri eksik tanınmış veya yanlış sınıflandırılmış olabilir.

Sonuç

NİGKZ'nin, çalışma popülasyonumuzda KGH tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. NİGKZ, oküler yüzey ve meibomian bez fonksiyonunu değerlendiren diğer testlerle iyi korelasyon gösteren, invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Ancak, KGH alt tipleri arasında ayırım yapmada tanısız performansının düşük olduğu görülmektedir. Çalışmanın retrospektif tasarımı, örneklem boyutunun nispeten küçük olması ve tek merkezli doğası nedeniyle bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Bu bulguları doğrulamak ve NİGKZ'nin KGH'yi alt gruplara ayırmadaki klinik faydasını daha iyi değerlendirmek için yapılacak daha büyük, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu retrospektif çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayıyla (tarih: 15.11.2024; protokol kodu: 09.2024.1296) ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Beyan

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Y., E.B.V., Konsept: S.A.T., A.E.T., Dizayn: S.A.T., A.E.T., Veri Toplama veya İşleme: E.Y., E.B.V., Analiz veya Yorumlama: E.Y., E.B.V., Z.A., Literatür Arama: E.Y., E.B.V., Z.A., Yazan: E.Y., E.B.V., Z.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15:276-283.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf.* 2017;15:334-365.
3. Stapleton F, Velez FG, Lau C, Wolffsohn JS. Dry eye disease in the young: a narrative review. *Ocul Surf.* 2024;31:11-20.
4. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15:539-574.
5. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1969;47:865-880.
6. Elliott M, Fandrich H, Simpson T, Fonn D. Analysis of the repeatability of tear break-up time measurement techniques on asymptomatic subjects before, during and after contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye.* 1998;21:98-103.
7. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23:272-285.
8. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res.* 1985;4:9-12.
9. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:108-152.
10. Brahim I, Lamard M, Benyoussef AA, Quellec G. Automation of dry eye disease quantitative assessment: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50:653-666.
11. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res.* 1985;4:1-7.
12. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, Wang W, Xu J. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea.* 2013;32:716-721.
13. Best N, Drury L, Wolffsohn JS. Clinical evaluation of the Oculus Keratograph. *Cont Lens Anterior Eye.* 2012;35:171-174.
14. Pauk SV, Petriček I, Tomić M, Bulum T, Jandroković S, Kalauz M, Masnec S, Jukić T. Manual interferometric device for routine non-invasive tear film break-up time assessment. *Semin Ophthalmol.* 2021;36:94-102.
15. Ozulken K, Aksoy Aydemir G, Tekin K, Mumcuoğlu T. Correlation of non-invasive tear break-up time with tear osmolarity and other invasive tear function tests. *Semin Ophthalmol.* 2020;35:78-85.
16. Wang MTM, Craig JP. Comparative evaluation of clinical methods of tear film stability assessment: a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:291-294.
17. Muhafiz E, Demir MS. Ability of non-invasive tear break-up time to determine tear instability in contact lens wearers. *Int Ophthalmol.* 2022;42:959-968.
18. Lee R, Yeo S, Aung HT, Tong L. Agreement of noninvasive tear break-up time measurement between Tomey RT-7000 Auto Refractor-Keratometer and Oculus Keratograph 5M. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1785-1790.
19. Irkec MT; Turkish OSDI Study Group. Reliability and validity of turkish translation of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) in

- dry eye syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48:408.
20. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22:640-650.
 21. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, Glonek T, Olson MC. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J*. 2002;28:211-216.
 22. Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y. Marx line: fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:669-675.
 23. Kim J, Kim JY, Seo KY, Kim TI, Chin HS, Jung JW. Location and pattern of non-invasive keratographic tear film break-up according to dry eye disease subtypes. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e1089-e1097.
 24. Itokawa T, Suzuki T, Koh S, Hori Y. Evaluating the differences between fluorescein tear break-up time and noninvasive measurement techniques. *Eye Contact Lens*. 2023;49:104-109.
 25. Zeri F, Rizzo GC, Ponzini E, Tavazzi S. Comparing automated and manual assessments of tear break-up time using different non-invasive devices and a fluorescein procedure. *Sci Rep*. 2024;14:2516.
 26. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea*. 2012;31:472-478.
 27. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:438-510. Erratum in: *Ocul Surf*. 2019;17:842.
 28. Karakılıç AV, Taşkıran Çömez A. Non-invasive assessment of dry eye patients: correlation of tear osmolarity, tear meniscus height and non-invasive tear break-up time with other tests. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2021;30:8-16.