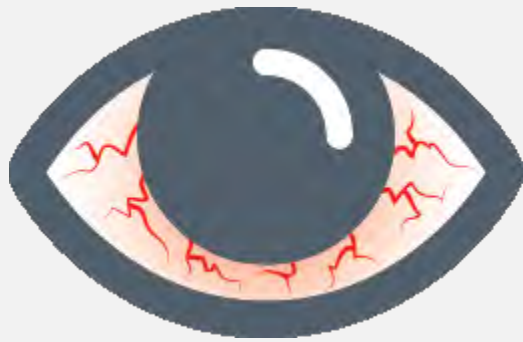


SINDROMUL DE OCHI USCAT



Conf. Dr. Carmen TIUTIUCA
Dr. Laura BEZMAN



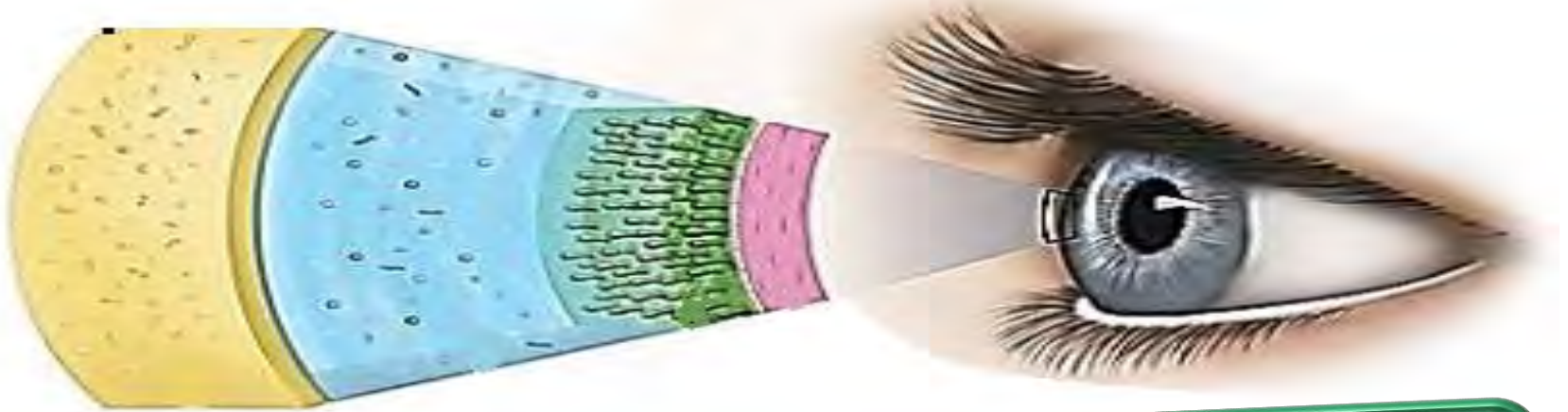
INTRODUCERE



- Sindromul de ochi uscat este o afecțiune multifactorială determinată de instabilitatea filmului lacrimal, consecința unei cantități insuficiente de lacrimi sau a unei calități inadecvate a acestuia, ce conduce la creșterea evaporării.
- Se însoțește frecvent de creșterea osmolarității filmului lacrimal și inflamația suprafeței oculare.
- Reprezintă o problemă frecvent întâlnită în practica oftalmologică, fiind una din cele mai răspândite boli oculare din lume.
- Afectează adesea calitatea vieții pacienților prin discomfortul pe care îl produce sau scăderea abilităților vizuale pentru anumite activități, cum ar fi cititul, condusul, munca la computer

FILMUL LACRIMAL

- O componentă esențială a suprafeței oculare este filmul lacrimal. Acesta este format, de la exterior spre interior, din următoarele 3 straturi:



Stratul lipidic- superficial

Rolul său constă în
prevenția evaporării
stratului apos aflat
dedesubt.



Stratul apos – mijlociu
Este cel mai consistent
dintre straturile
filmului lacrimal, are
rol esențial în
menținerea stabilității
și în îndepărtarea
particulelor de praf și
a debriurilor celulare



Stratul mucos – profund

Asigură repartiția
uniformă a straturilor
supraicente pe
suprafața oculară și
reduce tensiunea
superficială dintre
stratul lipidic și cel
apos, contribuind
astfel la stabilitatea
filmului lacrimal

FACTORI ETIOLOGICI

În funcție de mecanismul etiopatogenic implicat, cauzele sindromul de ochi uscat se împart în 3 categorii principale:



I. SCĂDEREA SECREȚIEI LACRIMALE (Keratoconjunctivita Sicca)

- Îmbătănire
- Diabetul zaharat
- Afecțiuni tiroidiene
- Deficitul de vitamina A
- Boli autoimune:
 - *Sindromul Sjogren*
 - *Artrita reumatoidă*
 - *Lupusul Eritematos Sistemic*
 - *Sclerodermia*
- Medicamente:
 - *Antihistaminice*
 - *Antidepresive*
 - *Terapie de substituție hormonală*
- Chirurgia laser
- Afecțiuni ale glandelor lacrimale determinate de inflamații și radiații



II. EVAPORAREA CRESCUTĂ A FILMULUI LACRIMAL

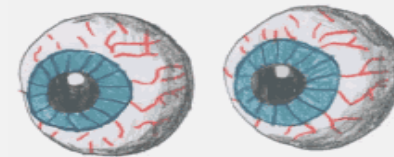
- Afecțiuni ale pleopelor:
 - ectropion
 - lagofalmia
- Condiții de mediu:
 - vânt
 - fum
 - umiditate scăzută
- Intervalul crescut între clipiri :
 - cititul
 - condusul
 - utilizarea computerului



III. DEZECHILIBRU ÎN COMPOZIȚIA FILMULUI LACRIMAL

- Blocarea glandelor meibomiene - afectează stratul lipidic al filmului lacrimal. S-a constatat că această afecțiune este mai frecvent întâlnită la pacienții cu :
 - blefarită
 - rozacee
 - afecțiuni dermatologice

FIZIOPATOLOGIE



- În cadrul sindromului de ochi uscat sunt implicate două mecanisme principale: **hiperosmolaritatea și inflamația**. Hiperosmolaritatea lacrimală duce la deteriorarea epiteliului corneean și conjunctival. Această deteriorare este produsă de apoptoza celulelor caliciforme și epiteliale. Celulele caliciforme contribuie la secreția de mucină, fiind astfel un factor major implicat în dezvoltarea bolii. Inflamația determinată de activarea arcului reflex neurogen de la nivelul corneei, determină eliberarea de citokine, chemokine și metaloproteinaze proinflamatorii care duc la înmulțirea celulelor T autoreactive, fapt ce contribuie la infiltrarea suprafeței oculare și a glandei lacrimale. Rezultatul este un cerc vicios întreținut de inflamație și hiperosmolaritate.
- Studiile efectuate pe profilul proteomic al suprafeței oculare folosind testul ELISA au relevat o scădere a **lactoferinei și a factorului de creștere epidermal** la ochii uscați în cadrul sindromului Sjogren. S-a dovedit că **aquaporina-5**, o proteină găsită în celulele acinare ale glandei lacrimale, este crescută în cazul pacienților cu sindrom Sjogren, indicând o posibilă scurgere a unor astfel de proteine în filmul lacrimal, datorită infiltrării limfocitice a glandei lacrimale. În cadrul aceluiași studiu, a fost investigat nivelul **acidului sialic**, o componentă a mucinei din stratul profund mucos, și a fost evidențiată o valoare mai scăzută la pacienții cu sindrom de ochi uscat comparativ cu grupul de control, indicând o schimbare cantitativă și calitativă a glicoproteinelor din filmul lacrimal.
- **Interleukina 1 alfa și beta** au un nivel mai crescut la persoanele cu disfuncție de glande meibomiene și la cei cu sindrom Sjogren, indicând astfel o creștere a activității proteazelor pe suprafața oculară, în principal în epiteliul conjunctival.
- **Studiile recente au demonstrat ca sindromul de ochi uscat este o boală inflamatorie care are multe caracteristici în comun cu bolile autoimune.**

SEMNE SI SIMPTOME

- Simptomatologia sindromul de ochi uscat este foarte variată, de la un simplu discomfort ocular potențat de factorii favorizanți de mediu până la o durere oculară acută determinată de leziunile corneene.
- Simptomele sindromului de ochi uscat sunt:
 - **☉ Senzație oculară de :**
 - corp străin;
 - usturime – ameliorată de închiderea pleoapelor;
 - arsură;
 - uscăciune;
 - **☉ Vedere încețoșată, în special spre sfârșitul zilei;**
 - **☉ Prurit;**
 - **☉ Hiperlăcrimare reflexă – poate să apară la debutul bolii;**
 - **☉ Dificultate la deschiderea pleoapelor dimineața;**
 - **☉ Sensibilitate la lumină, fum, aer condiționat sau vânt;**
 - **☉ Disconfort la purtarea lentilelor de contact.**



SEMNE SI SIMPTOME

- Simptomele nu se corelează mereu cu semnele obiective și de aceea uneori pot fi subevaluate, cu toate că pacientul poate prezenta un real discomfort ocular și calitatea vieții îi poate fi afectată.
- Există pacienți cu discomfort considerabil care nu au semne clinice semnificative și pacienți care au doar simptome ușoare dar prezintă forme severe de sindrom de ochi uscați și complicații oculare care le pot pune în pericol vederea.
- Printre semnele obiective tipice în sindromul de ochi uscat se întâlnesc hiperemia conjunctivală și eroziunile epiteliale punctate – keratita punctată superficială.
- Într-un procent mai mic de cazuri, examenul biomicroscopic pune în evidență pliuri conjunctivale temporale paralele cu marginea liberă a pleoapei, reducerea meniscului lacrimal inferior și semne de disfuncție a glandelor meibomiene cu marginile pleoapelor hipertrofiate și hiperemice.

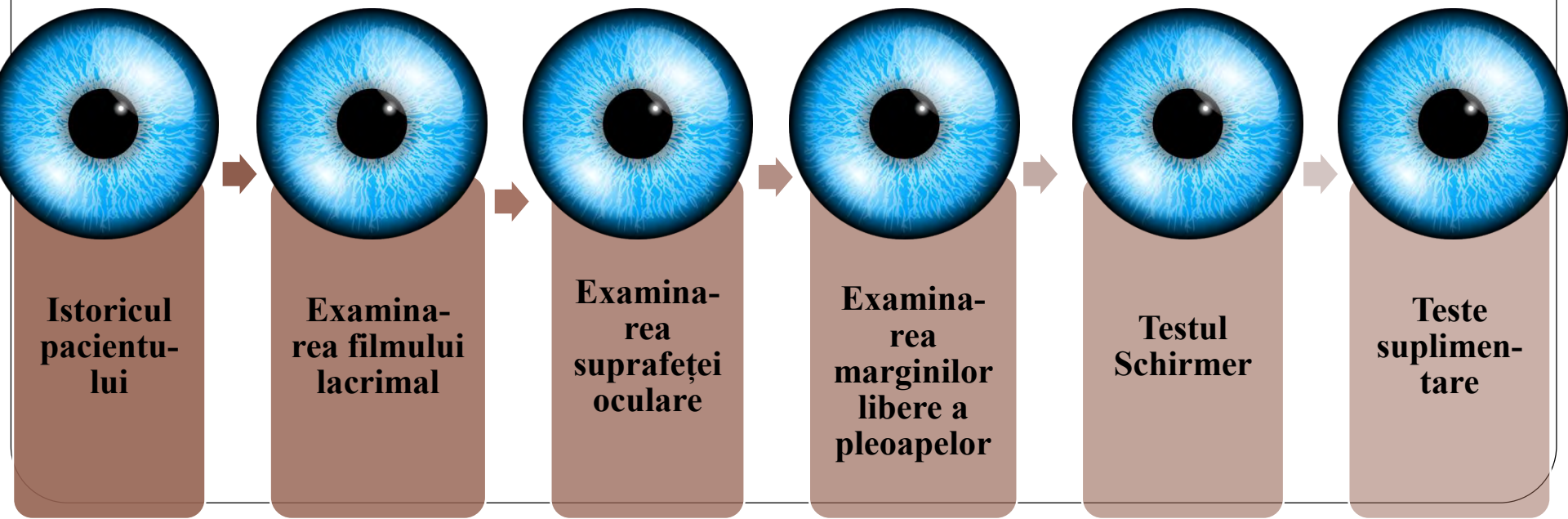
Gradele severității sindromul de ochi uscat	1	2	3	4
Discomfort, severitate, frecvență	-discomfort ușor și episodic -apare sub influența factorilor de mediu	-episoade moderate sau cronice de discomfort - +/- factori de mediu	-discomfort frecvent, sever sau constant -fără factori de mediu	-discomfort sever și constant
Simptome vizuale	oboseală ușoară sau absentă	deranjante și/ sau episoade de activitate limitată ocazionale	deranjante, cronice și/sau episoade de activitate limitată constante	constante și/sau posibilă dizabilitate
Hiperemie conjunctivală	absentă până la ușoară	absentă până la ușoară	+/-	+/++
Colorația corneei (severitate/localizare)	absentă până la ușoară	variabilă	centrală, marcată	N/A
Cornee/ semne de afectare	absente până la ușoare	↓ menisc lacrimal	keratită filamentoasă, secreții mucoase	keratită filamentoasă, secreții mucoase -ulcerații
Marginea pleoapei/ glande meibomiene	MGD - prezență variabilă	MGD - prezență variabilă	MGD - frecventă	Trichiazis Keratinizare Simblefaron
Timpul de rupere al filmului lacrimal (secunde)	variabil	≥ 10	≥ 5	Imediat
Scorul Schirmer (măsurarea secreției lacrimale – mm/5 minute)	variabil	≥ 10	≥ 5	≥ 2

MGD – disfuncție de glande meibomiene, - - absent , + - ușor , ++ - moderat , N/A – nu se poate aplica

DIAGNOSTIC

- Testele de diagnostic sunt esențiale pentru diagnosticul diferențial al ochiului uscat cu conjunctivitele alergice și infecțioase, deoarece au un tablou clinic foarte asemănător, dar tratamentul acestor afecțiuni este foarte diferit. În cazul în care diagnosticul clinic este incorect și se administrează medicamente antialergice sau antibiotice epiteliotoxice, ochiul uscat se poate agrava. Aceste teste permit încadrarea pacienților într-unul din cele două subgrupuri de conduită terapeutică: tratament pentru hiperevaporarea filmului lacrimal sau pentru deficitul cantitativ de lacrimi.

Algoritm de diagnostic



I. Istoricul pacientului se realizează cu ajutorul unui chestionar orientat către : simptomele pacientului, factorii de mediu predispozanți, bolile sistemice asociate și medicația administrată anterior.

II. Examinarea filmului lacrimal

● **Grosimea meniscului filmului lacrimal** poate fi determinată :

- subiectiv, în timpul examinării la lampa cu fantă și poate oferi indicii despre prezența ochiului uscat hiposecretor;
- obiectiv, folosind tomografia de coerență optică.

● **Stabilitatea filmului lacrimal**

1. Timpul de rupere al filmului lacrimal – este o metodă frecvent utilizată în practica clinică, care se realizează cu ajutorul fluoresceinei și a lămpii cu fantă cu filtru albastru de cobalt.

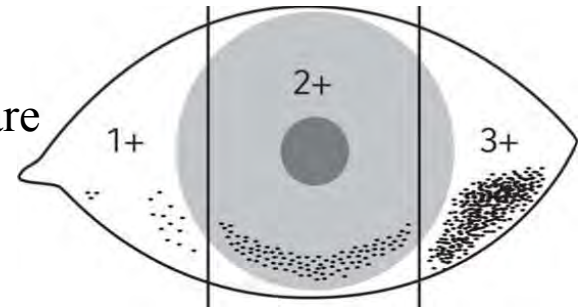
2. Metodele non-invazive pentru evaluarea timpului de rupere a filmului includ interferometria TFLL, xeroscopul și tearscopul Keeler. Acestea sunt superioare metodelor tradiționale, deoarece filmul lacrimal nu este perturbat de fluoresceină.

3. Analiza topografică corneană utilizează conturul corneei pentru a furniza informații despre regularitatea suprafeței acesteia și măsoară stabilitatea lacrimal la pacienții cu disfuncție lacrimală, dar poate oferi un singur rezultat. Instrumente precum Oculus Keratograph 5M și LipiView II pot oferi măsurători obiective și sunt considerate superioare în diagnosticul stabilității filmului lacrimal.

III. Examinarea suprafeței oculare se realizează cu ajutorul lămpii cu fantă și a coloranților. În practica oftalmologică se utilizează ca și coloranți de diagnostic: fluoresceina, roz bengal și verde lisamin.

Sunt disponibili mai mulți indicatori pentru evaluarea colorației, cum ar fi indexul van Bijsterveld, scala de clasificare Oxford și schema CLEK .

Evaluarea semicantitativă a colorației suprafeței oculare se realizează cu **ajutor indicelui Van Bijsterveld**, care împarte suprafața oculară în trei regiuni: corneea, conjunctiva nazală și conjunctiva temporală. Fiecare zonă este notată pentru severitate pe o scară de la 0 la 3. Suma celor trei zone oferă scorul general. Valorile mai mari de 3,5 sunt considerate patologice



Tot în cadrul examinării suprafeței oculare se analizează și conjunctiva, în special pliurile conjunctivale temporale paralele cu marginea liberă a pleoapei. Acestea apar secundar fricțiunii excesive dintre conjunctivă și pleopă și sunt considerate un indicator important al ochiului uscat, cu o sensibilitate de 84,9% și o specificitate de până la 90%.

Clasificarea lui Hüh a pliurilor conjunctivale

Gradul 0 – fără pliuri permanente conjunctivale

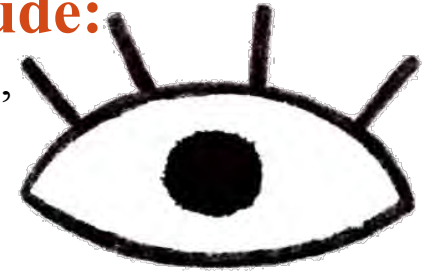
Gradul 1 – un singur pliu, de dimensiuni reduse

Gradul 2 – multiple pliuri conjunctivale cu dimensiunea egală cu cea a meniscului lacrimal

Gradul 3 – multiple pliuri conjunctivale cu dimensiunea mai mare ca a meniscului lacrimal

IV. Examinarea marginilor libere a pleoapelor include:

Rata de clipire - Rata normală în timp este extrem de variabilă, $15,5 \pm 13,7$ clipiri/ minut. În timpul lecturii și utilizării computerului este redusă semnificativ, până la $5,3 \pm 4,5$ clipiri / minut, ceea ce favorizează evaporarea lichidului lacrimal.



Ocluzia palpebrală - Incongruența pleoapelor (de exemplu, ectropion, entropion) sau ocluzia palpebrală incompletă (de exemplu, paralizia nervului facial) poate perturba integritatea filmului lacrimal pe suprafața oculară și trebuie corectată chirurgical.

Examinarea detaliată a marginii libere a pleoapelor evidențiază inflamații sau orice disfuncții ale glandelor meibomiene cu tulburări hiperevaporative asociate. Genele, marginea pleoapelor și orificiile glandei meibomiene sunt examinate folosind lampa cu fantă.

V. Testul Schirmer

Implică introducerea unei benzi de hârtie de filtru în fornixul inferior. Testul Schirmer I măsoară secreția totală lacrimală dar există și o variantă care permite măsurarea secreției bazale. Aceasta implică aplicarea anestezicului topic înainte de introducerea benzii.



Utilitatea administrării de anestezice în combinație cu testul Schirmer este controversată deoarece utilizarea anestezicului a fost implicată în întreruperea joncțiunilor celulare, care poate crește colorarea suprafeței oculare ceea ce duce la concluzii eronate în timpul evaluării integrității suprafeței. Astfel, dacă dorim să folosim anestezic topic este recomandat să efectuăm testul Schirmer după evaluarea suprafeței oculare.

VI. Teste de diagnostic suplimentare

● Măsurarea osmolarității filmului lacrimal

- ✓ Dispozitive care utilizează impedanța Osmometrul TearLab, I-Pen
- ✓ Osmometria sub presiune de vapori Modelul Wescor 5520
- ✓ Osmometria sub presiune de congelare a fost standardul de aur

● Acuitatea vizuală funcțională

Sistemul funcțional de măsurare a acuității vizuale SSC-350 implică instilarea topică de anestezic și menținerea ochilor deschisi, fără a clipi pentru 30 de secunde. S-a constatat că pacienții cu sindrom de ochi uscat au o acuitate vizuală funcțională scăzută, care se poate îmbunătăți sub tratament. În consecință, se consideră că dispozitivul este util în diagnosticul acestei afecțiuni și în evaluarea eficacității tratamentului.

● Meibomiografia

Meibomiografia cu infraroșu este cea mai comună tehnologie folosită atât în tehnici de contact cât și fără contact, cu toate acestea sunt disponibile tehnologii mai recente, inclusiv meibomiografie confocală cu laser și meibomiografie tomografică în coerență optică. Metoda nu poate stabili diagnosticul acestei afecțiuni, însă este un instrument clinic util care poate consolida diagnosticul sindromul de ochi uscat evaporativ.

● **Turnoverul lacrimilor**

Scăderea turnoverului lacrimilor determină inflamația suprafeței oculare și este corelată cu simptomele sindromului de ochi uscat. Clearance-ul lacrimal fiziologic adecvat depinde de integritatea sistemului lacrimal și este utilizat pentru a evidenția iritația suprafeței oculare, severitatea bolii, disfuncția de glande meibomiene și scăderea sensibilității suprafeței oculare. Indicele funcției lacrimogene și testul de eliminare a fluoresceinei măsoară clearance-ul lacrimal prin instilare de fluoresceină și aplicarea unei benzi de testare în fornixul conjunctival inferior.

Fluorofotometria este standardul de aur pentru măsurarea turnoverului lacrimal și a volumului secreției lacrimale. Cu toate acestea, este costisitor și necesită o expertiză specială, ceea ce limitează utilizarea acesteia în scopuri de cercetare. Raportul internațional DEWS prezintă evaluarea ratei turnoverului lacrimal prin fluorofotometrie ca fiind una dintre investigațiile suplimentare a filmului lacrimal care poate fi folosită pentru a diagnostica și monitoriza sindromul de ochi uscat și a evidențiat necesitatea dezvoltării unor metode mai ieftine, mai scurte și mai simple.

● **Compoziția filmului lacrimal**

1. Stratul lipidic - spectroscopia cu infraroșu și spectroscopia RMN H1 pot fi utilizate pentru a descoperi detaliile compoziționale și structurale ale secreției meibomiene. Modificările profilului lipidic meibomian pot fi utilizate ca marker pentru disfuncția de glande meibomiene cu o precizie de 93%, deci un marker de diagnostic promițător pentru sindromul de ochi uscat



2. Biomarkerii filmului lacrimal - Găsirea biomarkerilor potriviți reprezintă o provocare pentru sindromul de ochi uscat, iar etiologia multifactorială a bolii creează un obstacol în căutarea unui singur parametru. Există dovezi foarte puternice și valide referitoare la faptul că inflamația constituie un pilon important în fiziopatologia acestei boli.

Mai multe studii au analizat profilul proteic în lacrimile pacienților cu ochi uscați și s-au constatat diferențe între anumite proteine la pacienții cu sindrom de ochi uscat și la cei din grupurile de control. **Proteinele S100A8 și S100A9** sunt implicate în hiperproliferarea epidermică, și pot fi de asemenea asociate cu hiperkeratinizarea epiteliului ductal meibomian care se găsește de obicei la pacienții cu disfuncție de glande meibomiene.

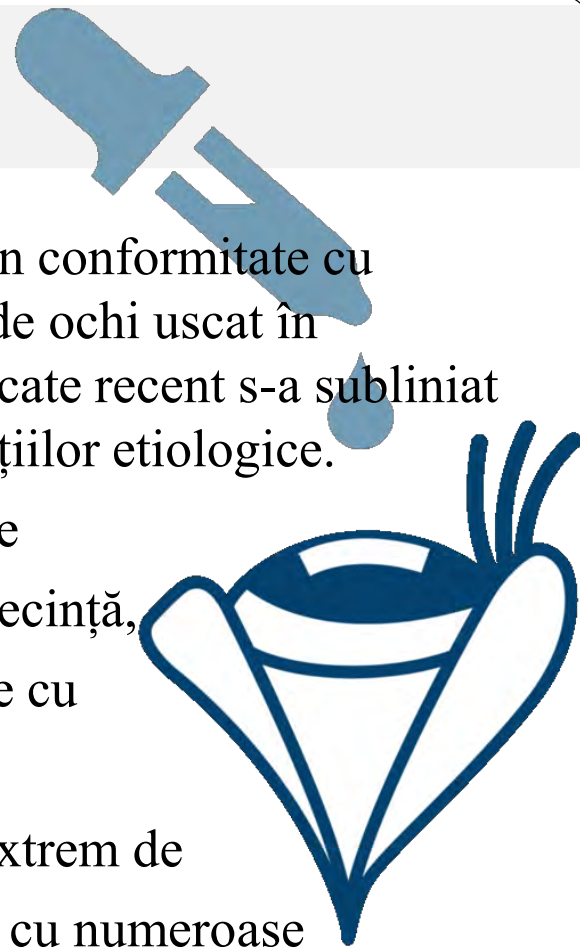
În cadrul unui alt studiu s-au evidențiat niveluri crescute de **IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α și IFN- γ** în lacrimile pacienților cu ochi uscați de 2 până la 2,5 ori mai mari, comparativ cu subiecții din grupurile de control.

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt enzime care se găsesc la cantități ridicate în cazurile de inflamație oculară; s-a constatat faptul că nivelul **MMP-9** este asociat cu scăderea acuității vizuale. Testul InflammADry detectează MMP-9 în filmul lacrimal.

Un alt studiu a analizat receptorul de chemokină C-C de tip 5 (CCR5) și liganzii săi de pe suprafața oculară. Astfel, supraexprimarea documentată a **CCR5** în lacrimi și în celulele epiteliale conjunctivale susține ipoteza inflamației mediate de Th-1, care joacă un rol în patologia ochiului uscat.

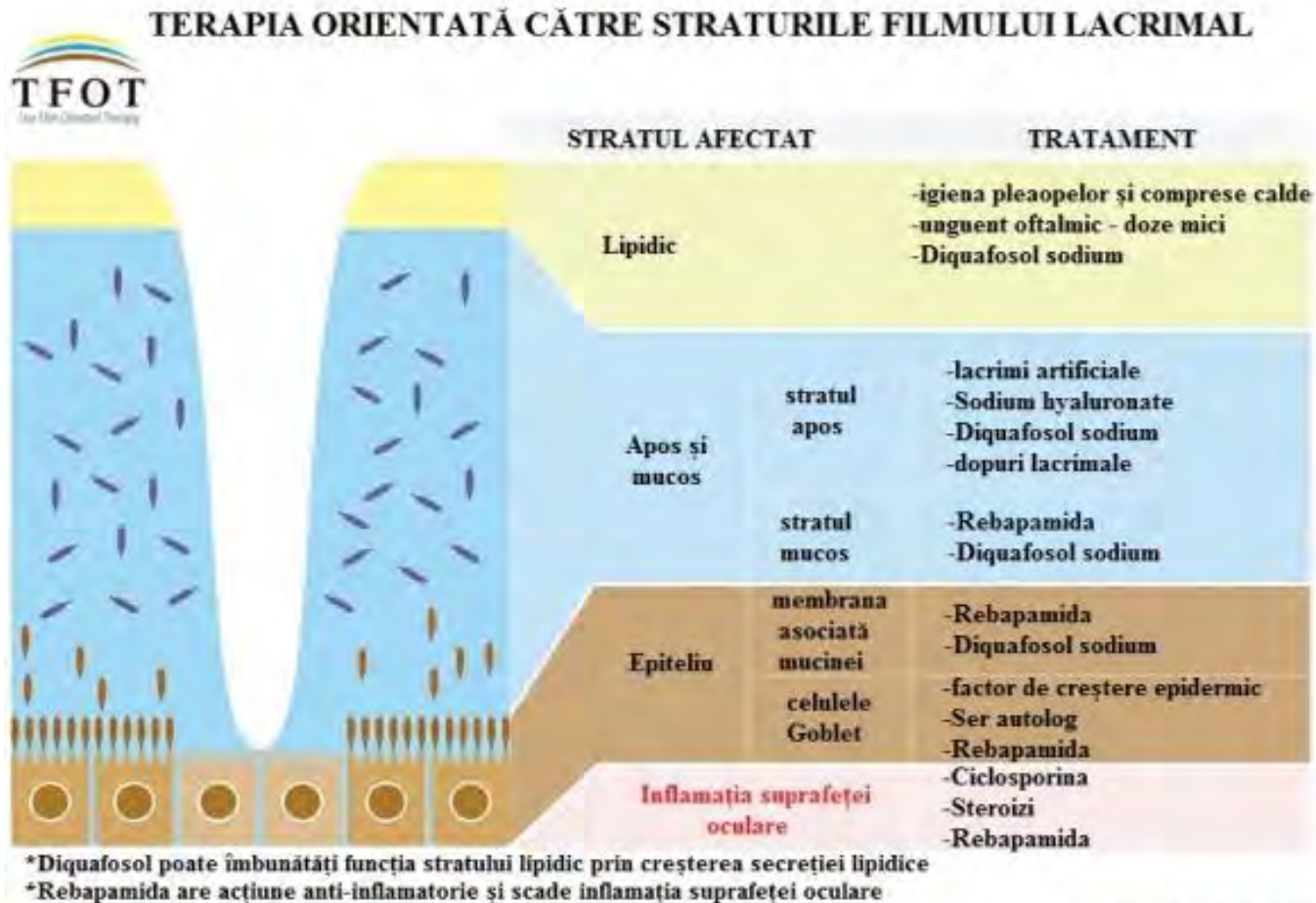
TRATAMENT

- O nouă strategie de tratament a fost dezvoltată în conformitate cu criteriile de identificare și diagnostic ale sindromului de ochi uscat în rapoartele DEWS II și ADES. În aceste rapoarte publicate recent s-a subliniat faptul că ar trebui să se acorde mai multă atenție variațiilor etiologice.
- Anterior s-a crezut că sindromul de ochi uscat se datorează în mare parte deficitului de lacrimă și, în consecință, a fost tratat prin suplimentarea cantitativă a lacrimilor, fie cu lacrimi artificiale fie prin ocluzia punctelor lacrimale.
- Managementul sindromului de ochi uscat este extrem de complicat datorită etiologiei sale multifactoriale asociată cu numeroase mecanisme fiziopatologice. Prin urmare, atunci când constată un diagnostic de ochi uscat, clinicianul ar trebui să stabilească clar etiologia care stă la baza afecțiunii, care sunt mecanismele care provoacă sindromul de ochi uscat și dacă pacientul prezintă și alte afecțiuni ale suprafeței oculare, pentru a prescrie un tratament adecvat. Scopul final al tratamentului vizează restabilirea homeostaziei suprafeței oculare și a filmului lacriamal prin ruperea cercului vicios al bolii.





Un protocol care vizează orientarea terapiei către stratul filmului lacrimal afectat a fost recunoscut de Asia Dry Eye. Protocolul recomandă ca stratul deficitar al filmului lacrimal să fie substituit și astfel problema de bază să fie abordată în mod direct.



Raportul de management și terapie TFOS DEWS II prezintă o abordare treptată a sindromului de ochi uscat. Algoritmul terapeutic în funcție de gravitatea bolii poate fi rezumat în patru etape:

Prima etapă:

- igiena corespunzătoare a pleoapelor
- modificarea factorilor de mediu
- modificarea dietei, inclusiv prin suplimentarea orală cu acizi grași esențiali
- identificarea și modificarea sau eliminarea medicamentelor sistemice și topice nocive
- adăugarea de lubrifianți oculari de diferite tipuri - dacă este prezentă disfuncția de glande meibomiene pot fi adăugați aceia care conțin lipide
- comprese calde

Dacă tratamentele din prima etapă sunt insuficiente, este necesară **a doua etapă:**

- lacrimi artificiale fără conservanți - pentru a evita efectele toxice ale conservanților
- ocluzia punctelor lacrimale cu dopuri
- ochelari speciali pentru a menține umiditatea și temperatura
- aplicarea peste noapte de unguente
- eliminarea blocajelor din glandele meibomiene, folosind un dispozitiv Lipiflow
- terapie intensă cu lumină pulsată pentru disfuncția de glande meibomiene
- administrare topică de medicamente precum corticosteroizi, antibiotice, imunomodulatori (ciclosporină și tacrolimus), medicamente antagoniste LFA-1 (Lifitegrast) și antibiotice precum macrolide sau tetraciclina orale.

Dacă opțiunile de mai sus sunt nu oferă rezultate satisfăcătoare, se aplică metodele terapeutice din **a treia etapă**:

- secretagogi orali
- picături cu ser autolog sau alogenic
- lentile de contact rigide sau moi

Dacă există dovezi clinice ale unor complicații oculare mai severe asociate, clinicianul va trebui să ia în considerare tratamente suplimentare **în a patra etapă**, cum ar fi:

- aplicarea corticosteroidului local pentru o durată mai lungă de timp;
- grefe de membrană amniotică;
- ocluzie chirurgicală punctuală;
- alte operații chirurgicale - tarsorafie, transplantul de glande salivare.

În concluzie, abordarea terapeutică etiologică este direct proporțională cu rezultatele terapiei aplicate, astfel este esențial ca în fața unui caz de sindrom de ochi uscat să facem o examinare detaliată ce trebuie să vizeze în primul rând identificarea etiologică și stratul filmului lacrimal afectat.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. M. A. Lemp, C. Baudouin, J. Baum et al., "The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop," *Ocular Surface*, vol. 5, no. 2, pp. 75–92, 2007.
2. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:90–100.
3. 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.
4. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:161–166.
5. Werkmeister RM, Alex A, Kaya S, et al. Measurement of tear film thickness using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5578–5583.
6. Johnston PR, Rodriguez J, Lane KJ, Ousler G, Abelson MB. The interblink interval in normal and dry eye subjects. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:253–259.
7. Wise RJ, Sobel RK, Allen RC. Meibography: a review of techniques and technologies. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(4):349–356.
8. Borchman D, Yappert MC, Foulks GN. Changes in human meibum lipid with meibomian gland dysfunction using principal component analysis. *Exp Eye Res*. 2010;91(2):246–256.
9. Robb MA, McInnes PM, Califf RM. Biomarkers and surrogate endpoints: developing common terminology and definitions. *JAMA*. 2016;315(11):1107–1108.
10. Choi W, Li ZR, Oh HJ, Im SK, Lee SH, Park SH, You IC, Yoon KC. Expression of CCR5 and its ligands CCL3, -4, and -5 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye disease. *Curr Eye Res*. 2012;37(1):12–17.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

11. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) *Ocul Surf.* 2007;5:163–178
12. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JS. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33:83–87.
13. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:619–626.
14. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:90–100.
15. Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C. Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. *Eye Contact Lens.* 2011;37:312–315.
16. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW. Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. *Cornea.* 2010;29:781–788.
17. Finis D, Hayajneh J, Konig C, et al. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf.* 2014;12:146–154.
18. Dursun D, Ertan A, Bilezikci B, Akova YA, Pelit A. Ocular surface changes in keratoconjunctivitis sicca with silicone punctum plug occlusion. *Curr Eye Res.* 2003;26:263–269.
19. Sy A, O'Brien KS, Liu MP, Cuddapah PA, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Expert opinion in the management of aqueous Deficient Dry Eye Disease (DED) *BMC Ophthalmol.* 2015;15:133.
20. Şimşek, C., Dođru, M., Kojima, T., Tsubota, K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol.* 2018 Dec; 48(6): 309–313.

VĂ MULȚUMESC!

