Smernice za odkrivanje in zdravljenje suhega očesa

Guidelines for diagnosing and treatment of dry eye

Petra Schollmayer, Aleksandra Kraut

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grabovičeva 46, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:
asist. Petra Schollmayer, dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični cente Ljubljana, Grablovičeva 46, 1515 Ljubljana

Ključne besede:
suho oko, keratokonjunktivitis sika, solzni film, vnetje očesne površine

Key words:
dry eye, keratoconjunctivitis sicca, tear film, ocular surface inflammation

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2010; 79: I-27–33

Prispelo: 5. maj 2009,
Sprejeto: 4. sept. 2009

Izvleček

Suho oko ali keratokonjunktivitis sika (KCS) je posledica disfunkcije solznega filma, ki ima za posledico hiperosmolarnost solz in vnetje očesne površine. Prevalenca je med 5–35 % v različnih starostnih skupinah. Etiopatogenetsko razlikujemo med hiposekrecijskim in evaporativnim suhim očesom. Diagnostični postopek poleg natančne anamneze zajema različne diagostične teste: TBUT (tear break-up time), diagnostično barvanje, Schirmerjev test, ekspresijo Meibomovih žlez in preiskavo občutljivosti roženice. Priporočeno je izvajanje testov v navedenem zaporedju. Nove smernice priporočajo delitev KCS glede na znake in simptome na štiri stopnje obolenja, ki ga tudi stopenjsko zdravimo. Z novimi spoznanji o patogenezi je zdravljenje vse bolj usmerjeno s podpornega lubrikantnega v protivnetno zdravljenje.

Abstract

Dry eye or keratoconjunctivitis sicca (KCS) is recognized as a disturbance of the lacrimal functional unit, resulting in tear film hyperosmolarity and ocular surface inflammation. Due to different definitions of dry eye the prevalence ranges from 5 % to over 35 % at various ages. The ethiopatogenetic classes of dry eye are aqueous tear-deficient dry eye and evaporative dry eye. The diagnosis can be made by thorough medical history and different diagnostic tests: tear break-up time test, ocular surface dye staining, Schirmer's test, expression of Meibomian glands, and corneal sensitivity test. These tests should be performed in this sequence. Recently published guidelines propose a severity classification based on clinical signs and symptoms, with treatment recommendations according to severity level. Due to new knowledge about the role of inflammation in pathogenesis of dry eye the treatment is directed from lubricant to anti-inflammatory therapy.

Uvod

Po novejši opredelitvi je suho oko multifaktorska bolezen solz in očesne površine, ki se kaže s simptomi neugodja, motnjami vida in nestabilnim solznim filmom, kar lahko vodi v okvare na površini očesa. Spremlja ga povečana osmolarnost solznega filma in vnetje očesne površine.[1]

Epidemiološke raziskave kažejo, da je prevalenca suhega očesa med 5–35 % pri različni starosti.[2,3] Velik razpon podatkov o prevalenci je posledica različnih diagnostičnih meril za definicijo suhega očesa. Prevalenca je višja v azijski populaciji [3], pri starejših[4] in pri ženskah. [5] Pomembni dejavniki tveganja in s suhim očesom povezana stanja so bolezni vezivnega tkiva kot artritis, Sjögrenov sindrom, bolezni očesne površine (herpetični keratitis, sindrom Stevens Johnson, očesni pemfigoid, kemične poškodbe), zdravljenje z estrogeni, pomanjkanje vitamina A, refraktivna kirurgija, prehrana z nizko vsebnostjo omega 3 maščobnih kislin, obsevanje, presaditev kostnega mozga, hepatitis C in sistemsko zdravljenje z antihistaminiki.[2-14]

Za normalno obnavljanje solznega filma je potrebno nemoteno delovanje sekrecijskih žlez, celotne očesne površine in vek ter senzornega, motoričnega in avtonomnega

živčevja, ki delujejo kot funkcionalna enota.[15] Disfunkcija katerega koli elementa te funkcionalne enote vodi v nestabilnost solznega filma s pojavom lokalizirane ali difuzne hiperosmolarnosti solz, okvar epitela roženice in veznice ter reaktivnega vnetnega odgovora na površini očesa.

Etiopatogenetsko delimo suho oko po klasični mehanistični teoriji na hiposekrecijsko in evaporativno suho oko.[1,16] Vzrok prvega je manjše izločanje solz, bodisi zaradi Sjögrenovega sindroma ali zaradi manjšega delovanja solzne žleze, ki ni povezano s Sjögrenovim sindromom (starostno, obolenje solzne žleze, sistemsko zdravljenje in drugi). Vzrok evaporativne oblike je največkrat disfunkcija Meibomovih žlez, lahko pa tudi nošnja kontaktnih leč, ekspozicija, alergija, topično zdravljenje in drugo. Čeprav je ta klasifikacija klinično pomembna, se vse bolj uveljavlja mnenje, da sta za večino primerov suhega očesa odgovorna oba mehanizma.[17] Za načrtovanje zdravljenja je zato pomembnejša ocena stopnje KCS.[1,18]

Diagnostični postopek

Anamneza

Temeljita anamneza je ključnega pomena za diagnostiko suhega očesa in subjektivne težave dostikrat ne korelirajo s stopnjo KCS.[19] Bolezen je kronična, dostikrat bolniki ne znajo dobro opisati težav, potrebno jim je postaviti ciljana vprašanja. Bolniki navajajo utrujene, pekoče, rdeče oči, občutek tujka, zbadanje, fotofobijo, občasno ali stalno moten vid, vlecljiv izcedek, slabo prenašanje kontaktnih leč. Značilno je poslabšanje težav pri bližinskem delu, delu z računalnikom ter zadrževanju v suhih, klimatiziranih prostorih ter na mrazu in vetru. Izrazitejše težave zvečer so značilne za hiposekrekcijsko obliko suhega očesa, medtem ko so pri evaporativnem očesu simptomi izrazitejši zjutraj.[20] Pomembni so podatki o predhodnih boleznih očesne površine (npr. herpetični keratitis), poškodbah (kemične), kirurških posegih (LASIK), spremljajočih sistemskih boleznih (Sjögrenov sindrom, revmatoidni artritis in druge sistemske vnetne bolezni, rozacea, luskavica) ter o uporabi lokalnega in sistemskega zdravljenja (antihistaminiki, antidepresivi).

Klinični pregled

Pri makroskopskem pregledu smo pozorni na kožne spremembe obraza in vek, položaj vek (ektropij, entropij, nepopolno zapiranje vek), morebitno proptozo, omejeno bulbomotoriko. Vedno pregledamo sklepe rok. S špranjsko svetilko pregledamo robove vek in Meibomove žleze, pri čemer smo pozorni na znake vnetja vek (eritem, teleangiektazije, abnormne depozite na robovih vek, zaprta izvodila, metaplazijo Meibomovih žlez), solzne punktume, solzni meniskus (višino meniskusa, penasti izcedek, mucinske nitke), veznico (gube, hiperemijo, brazgotine, zarastline, folikle/papile) ter roženico (epitelne okvare, filamente, ulceracije, brazgotine, neovaskularizacijo, panus).

Diagnostični testi

Pri vsakem preiskovancu s sumom ali potrjenim KCS je potrebno napraviti naslednje diagnostične teste: TBUT (tear break-up time), diagnostično barvanje, Schirmerjev test, ekspresijo Meibomovih žlez in preiskavo občutljivost roženice. Testi so navedeni v zaporedju, ki ga priporoča mednarodna delovna skupina za suho oko (International Dry Eye Work Shop, DEWS) 2007.[21]

TBUT (tear break-up time)

TBUT je kazalec nestabilnosti solznega filma, ki je značilen za vse oblike suhega očesa. S suhim ali rahlo vlažnim fluoresceinskim lističem obarvamo solzni film. Preiskovancu naročimo, da nekajkrat pomežikne in se nato zazre v daljavo. TBUT je interval, po katerem se pojavi prvo suho mesto na roženici.

Mejna vrednost je 10 sekund.[22] Če je TBUT krajši od 3–5 sekund, so težave najverjetneje posledica suhega očesa.[23] Test je enostaven in dostopen, pomanjkljivost pa je slaba ponovljivost.

Diagnostično barvanje

V oftalmologiji se za diagnostično barvanje očesne površine najpogosteje uporablja fluorescein, ki barva medcelične prostore in stromo in zato prikaže okvare epitela roženice in veznice.[24] Uporablja se tudi Rose Bengal in Lissamine green B, ki imata podobne lastnosti barvanja, vendar je Rose Bengal bolj neprijeten ter toksičen za očesno površino. Za KCS zaradi manjšega izločanja solz je značilno barvanje interpalpebralne očesne površine, medtem ko je barvanje v spodnjem delu značilno za stafilokokni blefaritis.

Schirmerjev test

S tem testom lahko ocenimo izločanje solz, zato je poveden pri hiposekrcijski obliki suhega očesa. Prvič je bil opisan že leta 1903 in je dobro standardiziran.[19] Schirmerjeve lističe vstavimo med srednjo in lateralno tretjino spodnjih forniksov, preiskovanec naj ima med testom zaprte oči. Merimo dolžino ovlaženih lističev po 5 minutah. Tets lahko izvedemo brez (Schirmer 1) ali z anestetikom (Schirmer 2 ali test bazalne sekrecije). Schirmerjev test z anestetikom je bolj variabilen od Schirmerjevega testa 1.[14] Danes je priporočena mejna vrednost pri obeh načinih testiranja 5 mm v 5 minutah.[14,21] Normalne vrednosti so nad 10 mm v 5 minutah, medtem ko so vrednosti med 5 in 10 mm mejne.[14,23]

Ekspresija Meibomovih žlez

To je test disfunkcije Meibomovih žlez. Ekspresijo žlez povzročimo tako, da rahlo pritisnemo na rob veke vzdolž celotne zgornje in spodnje veke. Delež odprtih žlez je normalno 75 % ali večji. Ocenjujemo kakovost izločka, ki je normalno tekoč in prozoren, abnormen je gostejši in turbiden ter pri izraziti disfunkciji Meibomovih žlez zelo gost ("tooth paste like").

Preiskava občutljivosti roženice

Preiskava občutljivosti roženice je nepogrešljiv test pri enostranskem KCS, saj je zmanjšana občutljivost očesne površine najpogostejši vzrok enostrankega suhega očesa. Zaradi zmanjšega eferentnega signala z očesne površine se izloča manj solz ter so okrnjeni trofični mehanizmi in s tem celjenje.

Drugi testi

Pri nas sta v klinični uporabi še impresijska citologija in LIPCOF (Lid Parallel Conjunctival Folds), pri katerem je merilo za suho oko število in višina veznič-nih gubic temporalne bulbarne veznice. V raziskovalne namene se uporabljajo številni drugi testi, kot so analiza proteinov v solznem filmu, optična koherentna tomografija (OCT), konfokalna mikroskopija in drugi. (Tabela 1)

Zdravljenje

Tradicionalno zdravljenje KCS zajema predvsem uporabo nadomestkov solz. Danes se zdravljenje s podpornega lubrikantnega zdravljenja usmerja v protivnetno zdravljenje. Kolikor je mogoče, je potrebno seveda odpraviti vzroke suhega očesa. Bolnika je potrebno predvsem podučiti o naravi bolezni, o realističnih pričakovanjih in samem zdravljenju. Suhega očesa se ne da ozdraviti, z zdravljenjem bolezen lahko omilimo, napravimo bolniku znosno življenje in izboljšamo izid bolezni.

Izobraževanje in modifikacija dejavnikov okolja

Bolniku odsvetujemo zadrževanje v suhih, klimatiziranih in zakajenih prostorih. Svetujemo redne premore pri delu z računalnikom, katerega zaslon naj bo pod ravnijo oči, saj je zaradi zmanjšanje očesne reže tako manjše izhlapevanje solz.

Posvetujemo se glede nujnosti topičnega ali sistemskega zdravljenja, ki lahko prispeva k nastanku oziroma poslabšanju težav suhega očesa.

Nadomestki solz

Lubrikanti, zavajajoče poimenovani "umetne solze", so še vedno poglavitno zdravljenja suhega očesa. So vodne raztopine, ki vsebujejo polimere, ki podaljšajo zadrževanje tekočine na površini očesa. Nekateri

Tabela 1: Stopnje suhega očesa.

Stopnja suhega očesa	1	2	3	4a
Nelagodje, izrazitost, pogostost	Blago in/ali občasno, pojavi se v neugodnih okoliščinah	Zmerno, občasno ali kronično; ob neugodnih okoliščinah ali brez njih	Izrazito, pogosto ali stalno ob odsotnih neugodnih okoliščinah	Izrazito, lahko onesposobi dejavnosti ter je stalno
Motnje vida	Odsotne ali blage občasne	Moteče, lahko občasno zmanjšana aktivnost	Moteče, kronične, lahko stalno zmanjšana aktivnost	Stalne, lahko onemogočijo aktivnost
Hiperemija veznice	Odsotna ali blaga	Odsotna ali blaga	+/–	+/++
Barvanje veznice	Odsotno ali blago	Spremenljivo	Zmerno do izrazito	Izrazito
Barvanje roženice (izrazitost/lokacija)	Odsotno ali blago	Spremenljivo	Izrazito centralno	Izraziti pikčasti defekti
Znaki na roženici/ solznem filmu	Odsotni ali blagi	Blag debris, ↓ meniskus	Filamentni keratitis, mucinski skupki, ↑ solzni debris	Filamentni keratitis, mucinski skupki, ↑ solzni debris, ulkus
Veke/Meibomove žleze	MGD lahko prisotna	MGD lahko prisotna	Pogosto	Trihijaza, keratinizacija, simblefaron
TBUT (sekunde)	Spremenljivo	≤ 10	≤ 5	Takojšnji
Schirmerjev test (mm/5minut)	Spremenljivo	≤ 10	≤ 5	≤ 2

MGD = disfunkcija Meibomovih žlez; TBUT = "tear break up-time
Povzeto iz člankov Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome, A Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006;25:90–97, in The 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS).
4[a] Bolnik mora imeti simptome znake IN

novejši nadomestki solz vsebujejo tudi elektrolite in se s tem približajo sestavi pravih solza.[25, 26] Lubrikanti predvsem lajšajo simptome. Možno je tudi, da znižajo osmolarnost solz in odstranjujejo vnetne dejavnike in s tem zmanjšajo vnetje očesne površine. Za razliko od solz ne vsebujejo citokinov in rastnih faktorjev ter jih morda celo spirajo.[26]

Zmanjšan obrat solz pri suhem očesu poveča dovzetnost očesne površine za toksični učinek konzervansov, predvsem benzalkonijevega klorida, zato svetujemo uporabo umetnih solz brez konzervansov, če se uporabljajo več kot štirikrat dnevno.[27]

Avtologni serum

Avtologni serum je tekoča komponenta bolnikove lastne krvi in vsebuje številne rastne faktorje, vitamine, imunoglobuline in proteine.[28] Serum bolje kot komercialni farmacevtski lubrikanti pospešuje proliferacijo epitelnih celic[26] ter zmanjšuje simptome[29] in znake suhega očesa.[30] Uspeh zdravljenje KCS je v določeni meri pripisati protivnetni dejavnosti, saj serum zavira vnetne citokine in metaloproteinaze. V literaturi najdemo zelo različne podatke o učinkovitosti zdravljenja s serumom, kar je posledica različne tvorbe in hranjenja seruma ter različnih protokolov zdravljenja.

Protivnetno zdravljenje

Protivnetno zdravljenje zavira različne vnetne mediatorje in zmanjšuje simptome in znake KCS.[31] Protivnetno zdravljenje suhega očesa zajema predvsem kortikosteroide, ciklosporin A in tetracikline. Protivnetno učinkujejo tudi omega 3 maščobne kisline.[32] Kortikosteroide se uporablja navadno v obliki topičnega zdravljenja. Uporabi se lahko nekonzerviran 1 % metilprednizolon (2–3-krat dnevno 2 tedna), 0,5 % loteprednol (4-krat dnevno 2–4 tedne) in 0,1 % fluorometolon (4-krat dnevno 2–4 tedne), previdnost pa je potrebna pri dolgotrajni uporabi zaradi stranskih učinkov, kot

Tabela 2: Smernice za zdravljenje glede na stopnjo bolezni.

Stopnja suhega očesa	
1	Poučitev in modifikacija dejavnikov okolja/prehrane; odprava škodljive sistemske zdravljenje; umetne solze/geli/mazila; zdravljenja vek.
2	Če ukrepi 1. stopnje ne zadostujejo, dodatno: protivnetna zdravljenja, tetraciklini (za meibomitis, rozaceo); čepki; sekretagogi; zaščitna očala.
3	Če ukrepi 2. stopnje ne zadostujejo, dodatno: serum; kontaktne leče; permanentna okluzija punktumov.
4	Če ukrepi 3. stopnje ne zadostujejo, dodatno: sistemsko protivnetno zdravljenje; kirurško zdravljenje (kirurgija vek, tarzorafija, transplantacija ustne sluznice, amnijske membrane, žleze slinavke).

Povzeto po The 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS), modificirano po smernicah International Task Force Guidelines for Dry Eye.

so zviševanje očesnega tlaka in nevarnost nastanka katarakte. Priporoča se uporaba t. i. "mehkih kortikosteroidov", kot sta loteprednol in fluorometolon. Izjemoma je pri bolnikih s sistemskimi vnetnimi boleznimi, kot npr. Sjögrenov sindrom, indicirano pulzno sistemsko kortikosteroidno zdravljenje ali imunosupresivno zdravljenje (ciklosporin A, metotreksat, infliksimab). Ciklosporin zavira aktiviranje celic T in sintezo vnetnih faktorjev (IL-2). 0,05 % ciklosporin A je odobren je s strani FDA. Pri nas se uporablja lekarniško pripravljena 1 % ali 2 % oljna raztopina ali 0,1 % suspenzija v umetnih solzah, ki jo bolniki lažje prenašajo kot oljno raztopino.

Tetraciklini in njihovi derivati (doksiciklin, minociklin) se tradicionalno uporabljajo kot antibiotiki, pri boleznih očesne površine pa so indicirani zaradi številnih protivnetnih lastnosti, kot je zmanjšanje tvorbe in aktiviranja vnetnih citokinov, metaloproteinaz, kolagenaz in fosfolipaz.[26] Zavirajo tudi tvorbo bakterijskih lipaz, tako na tetracikline občutljivih kot tudi odpornih stafilokokov, kar je pomembno pri zdravljenju disfunkcije Meibomovih žlez. Sistemski minociklin in doksiciklin zavirata angiogenezo roženice v živalskih modelih.[33] Svetuje se sistemska raba vsaj nekaj tednov, odmerek je lahko po nekajdnevnem uvodnem le po eno tableto dnevno.

V zadnjem času se vse bolj priporoča uživanje omega-3 maščobnih kislin, ki se nahajajo v ribjem olju in lanenih semenih ter zavirajo sintezo provnetnih lipidnih mediatorjev.

Zdravljenja suhega očesa z disfunkcijo Meibomovih žlez

Bolnikom svetujemo redno gretje vek, in sicer vsaj nekaj minut dvakrat dnevno. Pri izrazitih primerih je indicirano zdravljenje s tetraciklini in njihovimi derivati (minociklin, doksiciklin), pri katerih je pri zdravljenju blefaritisa in suhega očesa pomembno njihovo protivnetno delovanje. Pri zdravljenju kronične disfunkcije Meibomovih žlez so učinkoviti že nizki odmerki doksiciklina (20 mg dvakrat dnevno).[34] Ni še enotnih smernic o optimalnem odmerjanju. Nekateri priporočajo 50 ali 100 mg doksiciklina enkrat dnevno, drugi 50 mg dnevno 2 tedna, zatem 100 mg dnevno do skupno 3 mesecev.[35] V smernicah ameriške akademije 2008 se priporoča doksiciklin ali minociklin 100 mg dnevno do izboljšanja simptomov (2–4 tedne), zatem 50 mg dnevno.[36] Zdravljenje lahko prekinemo in ponovimo glede na izraženost blefaritisa in toleranco zdravljenje. Bolnike opozorimo na najpogostejše stranske učinke tetraciklinov: fotosenzitivnost kože ter gastrointestinalne težave, zato v času jemanja odsvetujemo izpostavljanje soncu ter priporočamo jemanje z veliko vode ali z manjšimi obroki, ki ne vsebujejo mlečnih proizvodov. Kontraindicirani so v nosečnosti in pri otrocih do 10. leta starosti zaradi sprememb zobne sklenine.[37] Bolnike s katero koli obliko blefaritisa podu-

čimo o toaleti vek, za katero se dobijo številni komercialni pripravki, ki jih bolj priporočamo kot čiščenje z mešanico otroškega šampona in vode.

Zapora solznih punktumov

Zapora solznih punktumov je indicirana pri simptomatskih bolnikih s Schirmerjevim testom (z anestezijo) manj kot 5 mm v 5 minutah in barvanjem očesne površine.[26] Zapora je lahko začasna (kolagenski čepki) ali stalna (silikonski čepki, termalna ali laserska kavterizacija punktumov), namesti se v punktume ali v solzne kanalčke. Najpogostejši zaplet je spontan izpad čepkov,[38] redkeje migracija globlje v kanalikulus ter kanalikulitis ali dakriocistitis.[39] V teh primerih je čepke potrebno kirurško odstraniti. Kontraindikacija za okluzijo punktumov je alergija na material, ektropij punktumov, obstoječa obstrukcija nosno-solznega kanala in okužbe. Zapora punktumov je kontraindicirana tudi pri klinično evidentnem vnetju očesne površine zaradi podaljšanega kontakta abnormnih solz, ki vsebujejo vnetne citokine, z očesno površino. Pred vstavitvijo čepkov se zato priporoča najprej zdraviti vnetje.[26]

Sekretagogi

To so sistemski holinergiki (pilokarpin in cevilemin), ki pospešujejo izločanje solz in sline in se uporabljajo pretežno pri Sjögrenovemu sindromu. Uporabo omejujejo številni stranski učinki: potenje, navzea in trebušni krči. Topični sekretagogi so trenutno v fazi raziskav.

Kontaktne leče

Kontaktne leče lahko zaščitijo epitel, zmanjšajo epitelopatijo, ohranjajo hidracijo roženice ter tudi pospešijo celjenje perzistentnih epitelnih okvar. Pri podaljšani nošnji je priporočljiva uporaba kontaktnih leč iz materiala z dobro propustnostjo kisika. Upoštevati moramo, da je predvsem ob sočasni uporabi kortikosteroidov in pri podaljšani nošnji leč večja možnost okužb.

Kirurško zdravljenje

Sem prištevamo kirurško korekcijo položaja vek (operacija entropija, ektropija, lagoftalmusa), tarzorafijo ter transpantacijo amnijske membrane ali ustne sluznice. Tarzorafija je lahko delna ali popolna in zmanjšuje izhlapevanje solz. Indicirana je predvsem pri nepopolnem zapiranju oči, pa tudi pri trajnih okvarah epitela, trofičnem ulkusu in trofični epitelopatiji. (Tabela 2)

Zaključek

Suho oko je eno od najpogostejših očesnih bolezni, zaradi staranja prebivalstva in načina življenja pa se pojavnost bolezni še povečuje. Nova spoznanja o patogenezi so pripeljala do učinkovitejših možnosti zdravljenja. S pravočasnim prepoznavanjem bolezni in primernim zdravljenjem bolniku izboljšamo izid bolezni in mu bistveno izboljšamo kakovost življenja.

Literatura

1. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 75–92.
2. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998; 105: 1114–9.
3. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. Ophthalmology 2003; 110: 1096–101.
4. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. Ophthalmology 1998; 105: 1114–9.
5. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol 2003; 136: 318–2635.
6. Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. Ocular Surf 2004; 2: 124–30.
7. Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 163–78.
8. Hovanesian JA, Shah SS, et al. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. J Cataract Refract Surg 2001; 27: 577–84.
9. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. Opthalmology 2001; 108: 1082–7.
10. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol 2001; 132: 1–7.

11. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. Am J Ophthalmol 2006; 141: 438–445.
12. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Cornea 2003; 22 Suppl 7: S19-S27.
13. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. Curr Opin Ophthalmol 2002; 13: 423–7.
14. American Academy of Ophthalmology. Dry eye syndrome-preferred practice patterns. American Academy of Ophthalmology; 2003.
15. Stern ME, Beuerman RW , Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea 1998; 17: 584–9.
16. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/ Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995; 2: 221–32.
17. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. Am J Ophthalmol 2008;146: 350–6. Epub 2008 Jul 2. Review.
18. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006; 25: 900–7.
19. Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. Eur J Ophthalmol 2005; 15: 660–7.
20. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Second edition. 2005.
21. Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 108–52.
22. 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.
23. Petriček I. Dry eye. Int J Clin Ophthal Vis Sci, 2008;
24. Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. Ophthalmology 1992; 99: 605–17.
25. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. Am J Ophthalmol 1989; 107: 348–55.
26. Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 163–78.
27. Adams J, Wilcox MJ, Trousdale MD, Chien DS, Shimizu RW. Morphologic and physiologic effects of artificial tear formulations on corneal epithelial derived cells. Cornea 1992; 11: 234–41.
28. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. Br J Ophthalmol 1999; 83: 390–5.
29. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. Br J Ophthalmol 2004; 88: 647–52.
30. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. J Refract Surg 2006; 22: 61–6.
31. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. Am J Ophthalmol 2008;146: 350–6. Epub 2008 Jul 2. Review.
32. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gammalinolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. Cornea 2003; 22: 97–101.
33. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. Cancer Res 1991; 51: 672–5.
34. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low--dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. Korean J Ophthalmol 2005; 19: 258–63.
35. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. Cornea 2003; 22: 545–8.
36. American Academy of Ophthalmology Cornea/ External Disease Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Blepharitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
37. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Update on General Medicine: Section 1, 2008–2009. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008:72.
38. Horwath-Winter J, Thaci A, Gruber A, Boldin I. Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. Am J Ophthalmol 2007; 144: 441–4.
39. Smart Plug Study Group. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. Ophthalmology 2006; 113: 1859 e1–6.