

Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu
Teza de doctorat
(Rezumat)

Corelația între semne și simptome în
diagnosticul clinic al sindromului de
ochi uscat

Conducător științific:
Profesor Univ. Dr. Adriana Stănilă

Doctorand:
Cristina-Ioana Trihenea

2019

CUPRINS

CUPRINS.....	4
PREFAȚĂ.....	6
I. PARTEA GENERALĂ	7
1. Introducere. Motivația alegerii temei.....	7
2. Filmul lacrimal.....	9
2.1 Componentele filmului lacrimal.....	10
2.2 Metabolismul filmului lacrimal	11
2.3 Factori care influențează homeostazia filmului lacrimal	12
3. Sindromul de ochi uscat.....	15
3.1 Definiție	15
3.2 Epidemiologie.....	16
3.3 Fiziopatologia sindromului de ochi uscat	17
3.4 Clasificarea sindromului de ochi uscat	19
3.5 Metode diagnostice în sindromul de ochi uscat.....	25
4. Diagnosticul diferențial al sindromului de ochi uscat.....	44
II. PARTEA PERSONALĂ	45
1. Obiectivele temei de cercetare	45
2. Simptomatologia: primul pas in diagnosticul sindromului de ochi uscat	46
2.1 Introducere.....	46
2.2 Materiale și metode	47
2.3 Rezultate și discuții.....	48
2.4 Concluzii parțiale.....	88
3. Corelația dintre testele diagnostice și simptomatologie în sindromul de ochi uscat	88
3.1 Introducere	88

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

3.2	Materiale și metode.....	89
3.3	Rezultate și discuții.....	90
3.4	Concluzii parțiale.....	101
4.	Analiza cluster a relației dintre semne și simptome în sindromul de ochi uscat	102
4.1	Introducere.....	102
4.2	Materiale și metode	103
4.3	Rezultate și discuții.....	107
4.4	Concluzii parțiale.....	112
5.	Rolul determinării sensibilității la contrast la pacienții cu sindrom de ochi uscat.....	112
5.1	Introducere.....	112
5.2	Materiale și metode	113
5.3	Rezultate și discuții.....	117
5.4	Concluzii parțiale.....	121
6.	Discuții generale și concluzii finale.....	122
7.	Perspectivă pe care le deschide tema de cercetare.....	126
	Bibliografie	127
	ANEXE.....	133
	Articole publicate <i>in extenso</i> ca rezultat al cercetării doctorale și participări la congrese.....	133

INTRODUCERE

Termenul latin “keratoconjunctivită sicca” se referea la sindromul de ochi uscat și la inflamația corneei și a conjunctivei, fiind introdus de Henrik SC Sjogren, oftalmolog suedez, în anul 1950 și apoi reintrodus de Andrew De Roeth ca “sindrom de ochi uscat”. Histologic, sindromul de ochi uscat a fost definit ca o reducere a stratului apos al filmului lacrimal. În 1995, definiția a fost modificată cu includerea afecțiunilor oculare și generale ce reduc producția de lacrimi și/sau cresc evaporarea lacrimilor. Sindromul de ochi uscat a fost definit drept o afecțiune a filmului lacrimal cauzată de deficitul lacrimal sau de evaporarea excesivă a lacrimilor, care afectează suprafața interpalpebrală și este însoțită de simptome de disconfort. (1,2, 3, 4)

În 2007, International Dry Eye Workshop (TFOS DEWS I) a reformulat definiția originală și a clasificat sindromul de ochi uscat ca fiind “o afecțiune multifactorială a filmului lacrimal și a suprafeței oculare având consecințe simptome precum disconfortul ocular, alterarea acuității vizuale și instabilitatea filmului lacrimal cu potențiala afectare a suprafeței oculare. Este însoțit de creșterea osmolarității filmului lacrimal și de inflamația subacută a suprafeței oculare.” Scopul acestui raport a fost de a formula o definiție și o clasificare a sindromului de ochi uscat bazată pe etiologie, mecanism și stadiul bolii. (3)

Raportul TFOS DEWS II din anul 2017 a redefinit sindromul de ochi uscat ca fiind o afecțiune multifactorială a suprafeței oculare caracterizată prin pierderea homeostaziei filmului lacrimal și însoțită de simptome oculare, în care instabilitatea filmului lacrimal, hiperosmolaritatea, inflamația și afectarea suprafeței oculare și anomaliile neurosenzoriale joacă un rol etiologic. Includerea factorului etiologic în definiție vine să accentueze multitudinea de cauze care duc la apariția și agravarea sindromului de ochi uscat. Fiecare definiție a stimulat cercetătorii și ne-a adus mai aproape de înțelegerea sindromului de ochi uscat. (4)

Epidemiologia acestui sindrom continuă să fie diferită de la studiu la studiu, în ciuda definiției standardizate. Acest lucru este datorat faptului că studiile folosesc diferite criterii de diagnostic și teste diagnostice diferite. Prevalența sindromului de ochi uscat bazată pe semne și/sau simptome este variabilă, deoarece semnele și simptomele pozitive variază între studii.(3,4)

Provocarea în sindromul de ochi uscat este să se contureze un set de teste și criterii diagnostice uzuale care să poată să definească complet această afecțiune.

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

Preocupările la nivel mondial legate de sindromul de ochi uscat sunt numeroase, iar inițiativa rapoartelor TFOS DEWS este foarte importantă, pentru că acest sindrom afectează peste 30 de milioane de oameni doar în Statele Unite ale Americii și cel puțin 344 milioane la nivel mondial. (4)

În practica mea de oftalmolog clinician, sindromul de ochi uscat este una din cele mai frecvente afecțiuni ale suprafeței oculare. De cele mai multe ori este asociat altor afecțiuni oculare și generale și are o simptomatologie variabilă. Sensibilitatea și specificitatea testelor diagnostice în această afecțiune sunt dependente de grupa de vârstă, criteriile de includere în această afecțiune și gradul de severitate.

Diagnosticul și managementul sindromului de ochi uscat rămâne încă o provocare pentru medicul oftalmolog, existând numeroase întrebări fără răspunsuri complete: există o corelație obiectivă între simptome și testele diagnostice? Testele diagnostice oferă suficiente informații pentru un diagnostic corect? Este ochiul uscat o cauză a scăderii vederii? Există o legătură între valorile sensibilității la contrast și stadiul sindromului de ochi uscat? Tratamentul cu substituenți de lacrimi poate arăta o îmbunătățire a sensibilității la contrast la acești pacienți? Este sindromul de ochi uscat o afecțiune curabilă?

Nu există un consens universal acceptat sau un “gold standard” în diagnosticul sindromului de ochi uscat; majoritatea testelor diagnostice sunt slab standardizate, lucru care face dificilă compararea studiilor dintre autori diferiți. Faptul că unele dintre aceste teste au o fiziopatologie încă neelucidată complet și simptomatologia sindromului de ochi uscat poate interfera cu simptomatologia altor afecțiuni oculare, poate duce la greșeli diagnostice. Atunci când sensibilitatea oculară este redusă datorită bolii avansate și testele folosite sunt departe de a fi perfecte și corelațiile între ele sunt sărace. (3,4) Toate aceste afirmații sunt o bună motivație a alegerii temei mele de cercetare.

Studiul va selecta combinația de teste diagnostice cu acuratețea cea mai bună, minim-invazive, obiective și aplicabile clinic. Simptomatologia va fi standardizată cu ajutorul chestionarului OSDI. Testarea sensibilității la contrast se va face în vederea formulării unui diagnostic corect și complet putând aduce informații valoroase pentru diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni.

PARTEA GENERALĂ

Partea generală a lucrării este alcătuită din capitolele 1-4 și prezintă aspecte teoretice de actualitate legate de definiția sindromului de ochi uscat, fiziopatologie, anatomie, epidemiologie, metodele de diagnostic actuale dar și diagnosticul diferențial al acestei afecțiuni. Partea generală a lucrării s-a dorit a fi o sinteză a literaturii, care a urmărit să parcurgă și să analizeze literatura publicată din domeniul diagnosticului sindromului de ochi uscat și să creeze cadrul unei perspective, dar și să identifice studii, care să susțină tematica aleasă.

PARTEA PERSONALĂ

Partea personală a lucrării este constituită din capitolele 1-7. Lotul de studiu este cuprins din 104 subiecți, care au fost grupați și introduși în diferite grupe de studiu pe parcursul cercetării, în funcție de obiectivele urmărite. Lotul martor este alcătuit din 11 subiecți. Din lotul de studiu fac parte pacienți cu sindrom de ochi uscat, 100 dintre aceștia cu sindrom de ochi uscat evaporativ și 4 dintre ei cu sindrom de ochi uscat prin deficiența apoasă (asociat sindromului Sjögren). Criteriile de includere în studiu cât și metodologia vor fi detaliate la fiecare capitol în parte. Examinarea pacienților a fost făcută de același investigator.

Capitolul 1 al părții personale este intitulat "Obiectivele temei de cercetare" și enumeră subiectele ce doresc a fi atinse de-a lungul cercetării:

- unul dintre obiectivele cercetării noastre este de a evalua corect și complet simptomatologia sindromului de ochi uscat, care este de cele mai multe ori nesistematizată și necorelată cu testele clinice. Gravitatea simptomelor poate face o subclasificare a acestei afecțiuni.
- în urma acestui studiu ne propunem să aflăm rolul chestionarului OSDI în evaluarea simptomatologiei și să aflăm avantajele și dezavantajele aplicației pe telefonul mobil a acestui chestionar.
- evidențierea rolului semnelor și simptomelor vis-a-vis de încadrarea sindromului de ochi uscat în grade de severitate.
- pe baza chestionarului OSDI în varianta extinsă, ne propunem să aflăm care sunt simptomele cele mai frecvent experimentate de pacienții din lotul de studiu, care sunt factorii

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

de mediu care influențează cel mai mult simptomatologia, dar și modul în care simptomatologia are efect asupra activităților cotidiene.

- identificarea relației dintre simptomele oculare și testele clinice diagnostice în sindromul de ochi uscat.
- găsirea unei combinații optime de teste diagnostice care să fie cât mai minim-invazive, dar în același timp să ofere informațiile necesare în vederea unui diagnostic complet și corect.
- compararea rezultatelor studiului nostru cu cele din literatura de specialitate recentă.
- interpretarea rolului măsurării sensibilității la contrast la pacienții cu sindrom de ochi uscat.
- determinarea rolului timpului de rupere al filmului lacrimal în diagnosticul și evaluarea sindromului de ochi uscat.

Capitolul 2 este intitulat "Simptomatologia: primul pas în diagnosticul sindromului de ochi uscat". Scopul acestui studiu a fost de a pune în evidență frecvența simptomelor oculare, dar și efectul acestora asupra activităților cotidiene la cei 75 de pacienți cu sindrom de ochi uscat evaporativ, cu ajutorul chestionarului OSDI completat în varianta clasică. După completarea chestionarului OSDI, pacienții au trecut printr-o evaluare oftalmologică completă. Testele diagnostice pentru sindromul de ochi uscat au fost realizate de același examinator în următoarea ordine: testul Schirmer I, timpul de rupere al filmului lacrimal cu fluoresceină, stainingul cornean și conjunctival cu fluoresceină și lissamine green. Criteriile de includere în studiu au fost : pacienți cu teste pozitive de ochi uscat (test Schirmer I < sau egal de 10 mm, timpul de rupere al filmului lacrimal < sau egal de 5 secunde și scorul OSDI > sau egal de 11 puncte), cu sau fără alte boli generale sau oculare, cu vârste cuprinse între 18 și 85 de ani. Vârsta medie la lotul de studiu a fost de 60 de ani (M=61.87, SD=11.70), scorul mediu al chestionarului OSDI fiind de M=60.17, SD=12.901. Simptomul cel mai frecvent întâlnit la pacienți a fost senzația de nisip în ochi, în timp ce aerul condiționat a contribuit cel mai mult la agravarea simptomatologiei sindromului de ochi uscat.

Capitolul 3 "Corelația dintre testele diagnostice și simptomatologie în sindromul de ochi uscat" a urmărit efectuarea testelor pentru sindromul de ochi uscat dar și măsurarea sensibilității la contrast la cei 32 de pacienți din lotul de studiu. Corelații negative s-au observat între scorul OSDI și timpul de rupere al filmului lacrimal, testul Schirmer I și sensibilitatea la contrast, iar corelații pozitive s-au observat între OSDI și schema Oxford.

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

Dintre aceste corelații doar cele între OSDI și timpul de rupere al filmului lacrimal și sensibilitatea la contrast au fost semnificative statistic.

Capitolul 4 intitulat "Analiza cluster a relației dintre semne și simptome în sindromul de ochi uscat" a urmărit realizarea unei analize asupra relației între simptome (evaluate cu ajutorul chestionarului OSDI) și semnele clinice (evaluate prin testele clinice pentru sindromul de ochi uscat testul Schirmer I, timpul de rupere al filmului lacrimal, stainingul suprafeței oculare) folosind analiza cluster. Dintre cei 47 de pacienți înrolați în studiu 32 dintre aceștia au făcut parte din lotul de studiu iar 15 din lotul martor. A existat la toate testele efectuate o diferență semnificativ statistică între lotul de studiu și lotul martor (scorul OSDI 47.03 ± 19.86 vs. 8.53 ± 3.72 , timpul de rupere al filmului lacrimal 3.86 ± 1.43 vs. 17.83 ± 1.87 , testul Schirmer I 4.47 ± 3.25 vs. 20.37 ± 2.79 , schema Oxford 0.88 ± 0.87 vs. 0 ± 0.86). Analiza cluster, în contextual lotului studiat, a estimat următoarea importanță discriminativă ierarhică a rezultatelor testelor: timpul de rupere al filmului lacrimal (100%), testul Schirmer I (67%), scorul OSDI (29%), schema Oxford (12%). Instabilitatea filmului lacrimal este un punct comun pentru toate tipurile de sindrom de ochi uscat și evaluarea lui poate fi crucială atunci când nu există staining al suprafeței oculare și volumul filmului lacrimal este normal sau chiar abundent.

Capitolul 5 "Rolul determinării sensibilității la contrast la pacienții cu sindrom de ochi uscat". Scopul acestui studiu prospectiv observațional a fost de a evalua sensibilitatea la contrast a pacienților folosind optotipul LCD Chart Projector (CC-100 Series 2015). Sensibilitatea la contrast a fost determinată la 42 de ochi (21 de pacienți) cu sindrom de ochi uscat și 22 de ochi (11 voluntari) subiecți sănătoși, cu o acuitate vizuală cu cea mai bună corecție de 20/20. S-a realizat măsurarea sensibilității la contrast la 4 nivele de contrast folosind 9 frecvențe spațiale. Analiza cu testul Mann-Whitney U a arătat diferențe semnificative (sensibilitate la contrast scăzută) între lotul de studiu și lotul martor de la frecvențele spațiale 4.24 cpd ($P=0.042 < 0.05$) la frecvențele spațiale 24 cpd ($P=0.000 < 0.05$).

Capitolul 6 "Discuții generale și concluzii finale" :

Evaluarea simptomatologiei are un rol important atât în screeningul, diagnosticul cât și în urmărirea eficienței tratamentului sindromului de ochi uscat.

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

Chestionarul OSDI, atât în varianta clasică cât și sub formă de aplicație pe telefonul mobil, este foarte util în evaluarea simptomatologiei pacienților cu sindrom de ochi uscat. Varianta clasică a chestionarului, unde pacientul completează și examinatorul calculează scorul final, are avantajul că răspunsurile pacientului sunt detaliate iar datele colectate pot fi analizate statistic.

Varianta chestionarului aplicație, unde examinatorul adresează întrebările pacientului și bifează răspunsurile furnizate de acesta, aplicația generând automat scorul OSDI, este un mod rapid de evaluare a simptomatologiei. Dezavantajul poate consta în faptul că avem doar un scor final, nu și răspunsurile detaliate, analiza statistică a răspunsurilor detaliate fiind imposibilă. Aplicația OSDI generează un scor rapid, în timp ce varianta clasică prin calcularea scorului pot apărea erori de calcul.

Bateria de teste diagnostice, utilizate în practica clinică pentru diagnosticul sindromului de ochi uscat, trebuie să fie alcătuită din teste neinvazive dar în același timp necostisitoare, aplicabile clinic și capabile să îndrume clinicianul spre un diagnostic corect și complet.

În aceste studii au fost alese testele care au acoperit toate aspectele clinice ale sindromului de ochi uscat: chestionarul OSDI a fost utilizat pentru evaluarea simptomatologiei, sensibilitatea la contrast a pus în evidență modificările subtile ale calității vederii la acești pacienți, timpul de rupere al filmului lacrimal a evidențiat stabilitatea filmului lacrimal, testul Schirmer I a măsurat cantitatea lacrimilor și cu ajutorul coloranților speciale și a schemei Oxford am evidențiat modificările de diferite grade ale suprafeței oculare.

Rezultatele obținute în studiile noastre au fost comparate cu datele din literatura de specialitate. În urma acestei comparații, am putut observa atât diferențe cât și asemănări. O comparație completă nu este posibilă deoarece fiecare studiu este conceput diferit, începând de la criteriile de includere în studiu, testele diagnostice folosite și intervalele biologice de referință luate în considerare.

Capitolul 7 ”Perspective pe care le deschide tema de cercetare”:

Acest studiu ne îndrumă să abordăm mult mai complex diagnosticul sindromului de ochi uscat. Aspectul subiectiv legat de simptomatologia pacienților cu sindrom de ochi uscat are o importanță deosebită dar și aspectele obiective, reprezentate de testele clinice, sunt cele care îndrumă clinicianul spre un tratament adecvat.

Noutatea acestui studiu mai constă și în utilizarea sensibilității la contrast în rutina de diagnostic al sindromului de ochi uscat. Măsurarea sensibilității la contrast s-a dovedit utilă mai ales la pacienții care acuză fluctuații ale vederii care nu pot fi evaluate prin metodele de măsurare a acuității vizuale convenționale.

În urma studiilor efectuate atât pe loturi diferite de pacienți, cât și pe aceleași loturi, se poate concluziona că testele clinice care corelează cu simptomatologia sunt testele de elecție în sindromul de ochi uscat. Dintre toate testele clinice efectuate, timpul de rupere al filmului lacrimal și sensibilitatea la contrast au corelat negativ și semnificativ statistic cu chestionarul OSDI. Pe lângă examenul oftalmologic complet, la pacienții cu sindrom de ochi uscat este recomandat să se efectueze evaluare simptomatologiei prin chestionarul OSDI, să se măsoare timpul de rupere al filmului lacrimal și sensibilitatea la contrast.

Utilizarea unui set omogen de teste diagnostice poate fi util deoarece doar așa o comparație completă între studiile clinice poate fi posibilă.

Cuvinte cheie: sindrom de ochi uscat, timpul de rupere al filmului lacrimal, sensibilitatea la contrast, simptome, corelație.

BIBLIOGRAFIE

1. Maxillofacial Department, New Cross Hospital, Sjögren's Before Sjögren: Did Henrik Sjögren (1899–1986) Really Discover Sjögren's Disease? *Journal of Maxillofacial Oral Surgery* 2012 Sep; 11(3): 373–374.
2. Shimazaki J. Definition and diagnostic criteria of dry eye disease: historical overview and future directions *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:DES7–DES12. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23475>.
3. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;5(2):75–92.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15:276–283
5. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1946;66:291–308.
6. Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf* 2008;6:79–86.
7. Kunnen CM, Brown SH, Lazon de la Jara P, Holden BA, Blanksby SJ, Mitchell TW, et al. Influence of meibomian gland expression methods on human lipid analysis results. *Ocul Surf* 2016;14:49–55.
8. Brown SH, Kunnen CM, Duchoslav E, Dolla NK, Kelso MJ, Papas EB, et al. A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7417–7424.
9. Schuett BS, Millar TJ. An investigation of the likely role of (O-acyl) omega-hydroxy fatty acids in meibomian lipid films using (O-oleyl) omega-hydroxy palmitic acid as a model. *Exp Eye Res* 2013;115:57–64.
10. Lam SM, Tong L, Yong SS, Li B, Chaurasia SS, Shui G, et al. Meibum lipid composition in Asians with dry eye disease. *PLoS One* 2011;6:e24339.
11. Moore JE, Vasey GT, Dartt DA, McGilligan VE, Atkinson SD, Grills C, et al. Effect of tear hyperosmolarity and signs of clinical ocular surface pathology upon conjunctival goblet cell function in the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6174–6180.
12. Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, Li DQ, Carvajal ME, Price-Schiavi SA, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1316–1326
13. Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013;32:1211–1218.
14. Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Exp Eye Res* 2010;90:655–663.
15. Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003;231:1–49.
16. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004;29:357–368.
17. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1988–1993
18. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol* 2011;152:933–940
19. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511–538.
20. Labbé A., Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C., Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea* 2012;31(9):994-4.
21. Baudouin C., Renard Jp., Nordmann Jp, Denis P, Lachkar Y, Sellen E., et al, prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension *Eur J. Ophthalmol* 2012 Jun 11.
22. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000; 77(1):40-6.
23. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, Nichols KK, Caffery B, Simpson T, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001; 20(6):610-618.
24. Alzahrani Y, Colorado LH, Pritchard N, Efron N, Longitudinal changes in Langerhans cell density in the

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

- cornea and conjunctiva in contact lens induced dry eye. *Optom. Vis Sci* 2016.
25. Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fakagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12):8811-8817.
 26. 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 (2007)," *Ocular Surface*, vol. 5, no. 2, pp. 75–92, 2007.
 27. Reza Dana, John L. Bradley, Annie Guerin, Irina Pivneva, Ipek özer Stillman, Amber M. Evans, Debra A. Schaumberg. Estimated Prevalence and Incidence of Dry Eye Disease Based on Coding Analysis of a Large, All-age United States Health Care System. *American Journal of Ophthalmology*. June 2019 Volume 202, Pages 47-54. June 2019
 28. 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 Jul;15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20
 29. 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 Jul;15(3):438-510.
 30. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792 e1–798 e1.
 31. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309–4315.
 32. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6125–6130.
 33. Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheumatol Oxf* 2016;55:1548–1555.
 34. Priyanka Chhadva, Raquel Goldhardt, Anat Galor. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology*. 2017 Nov; 124(11 Suppl): S20–S26.
 35. Yokoi N, Kato H, Sakai R, Georgiev GA, Kinoshita S. Investigation of the difference in clinical manifestations in different patterns of tear film breakup. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1978.
 36. 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 Jul;15(3):539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20.
 37. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007 Sep-Oct;15(5):389-93.
 38. Rhett M. Schiffman, MD, MS; Murray Dale Christianson, MD, FRCSC; Gordon Jacobsen, MS; et al Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-621.
 39. Finis D, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine. *Ophthalmologie*. 2014 Nov;111(11):1050-6.
 40. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al (2000) Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 118:615–621.
 41. Bradley E. Dougherty; Jason J. Nichols; Kelly K. Nichols. Rasch Analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* November 2011, Vol.52, 8630-8635. doi:10.1167/iovs.11-8027
 42. Atsushi Shiraishi; Yuri Sakane. Assessment of Dry Eye Symptoms: Current Trends and Issues of Dry Eye Questionnaires in Japan. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* November 2018, Vol.59, DES23-DES28. doi:10.1167/iovs.18-24570
 43. Fan Lu, Aizhu Tao, Yinu Hu, Weiwei Tao, Ping Lu. Evaluation of Reliability and Validity of Three Common Dry Eye Questionnaires in Chinese. *Hindawi Journal of Ophthalmology* Volume 2018, Article ID 2401213, 6 pages, <https://doi.org/10.1155/2018/2401213>
 44. Ünlü C, Guney E, Sezgin Akçay BI, Akcalı G, Erdogan G, Bayramlar H. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. 10 August 2012 Volume 2012:6 Pages 1303-1306.
 45. Francisco Amparo, Debra A. Schaumberg, Reza Dana, Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology* Volume 122, Number 7, July 2015.
 46. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL, ; Dry Eye Investigation Study G.. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye.

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

- Cornea 2002;21:664–670.
47. Chalmers RL , Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010 Apr;33(2):55-60. doi: 10.1016/j.clae.2009.12.010. Epub 2010 Jan 25.
 48. Abetz L, Rajagopalan K, Mertzanis P, Begley C, Barnes R, Chalmers R; Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Dec 8;9:111.
 49. Joseph R, Grubbs Jr, Sue Tolleson-Rinehart, Kyle Huynh, Richard M. Davis. A Review of Quality of Life Measures in Dry Eye Questionnaires . *Cornea*. 2014 February ; 33(2): 215–218.
 50. Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T, Ohashi Y, Ohashi Y. Development and validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score questionnaire. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Oct;131(10):1331-8.
 51. Shizuka Koh. Mechanisms of Visual Disturbance in Dry Eye. August 2016. *Cornea* 35 Suppl 1:1
 52. Koh S, Maeda N, Ikeda C, Asonuma S, Ogawa M, Hiraoka T, Oshika T, Nishida K.. The Effect of Ocular Surface Regularity on Contrast Sensitivity and Straylight in Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(5):2647-2651.
 53. Minako Kaido; Miki Uchino; Norihiko Yokoi; Yuichi Uchino; Murat Dogru; Motoko Kawashima; Aoi Komuro; Yukiko Sonomura; Hiroaki Kato; Shigeru Kinoshita; Kazuo Tsubota. Dry-Eye Screening by Using a Functional Visual Acuity Measurement System: The Osaka Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* May 2014, Vol.55, 3275-3281.
 54. Eiki Goto MD, Yukiko Yagi, Yukihiro Matsumoto, Kazuo Tsubota. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 133, Issue 2, February 2002, Pages 181-186. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)01365-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01365-4). (acc August 2019)
 55. Yoshiyuki Ichihashi, Takeshi Ide, Minako Kaido, Reiko Ishida, Shin Hatou, and Kazuo Tsubota. Short break-up time type dry eye has potential ocular surface abnormalities. *Taiwan J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun; 5(2): 68–71. Published online 2015 May 4.
 56. Tsubota K . Short Tear Film Breakup Time-Type Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES64-DES70.
 57. Koh S, Tung C, Aquavella J, Yadav R, Zavislan J, Yoon G. Simultaneous measurement of tear film dynamics using wavefront sensor and optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3441–3448.
 58. Yoshiyuki Ichihashi, Takeshi Ide, Minako Kaido, Reiko Ishida, Shin Hatou, Kazuo Tsubota , Short break-up time type dry eye has potential ocular surface abnormalities. *Taiwan Journal of Ophthalmology* Volume 5, Issue 2, June 2015, Pages 68-71.
 59. Tai-Yuan Su ; Zi-Yuan Liu ; Duan-Yu Chen , Tear Film Break-Up Time Measurement Using Deep Convolutional Neural Networks for Screening Dry Eye Disease. *IEEE Sensors Journal* (Volume: 18 , Issue: 16 , Aug.15, 15 2018)
 60. Jennifer K.Mooi, Michael T.M.Wang, JoevyLim, Andreas Müller, Jennifer P.Craig. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Contact Lens and Anterior Eye*, Volume 40, Issue 3, June 2017, Pages 170-174.
 61. Jennifer P Craig, Iqbal Singh, Alan Tomlinson, Philip B Morgan, Nathan Efron . The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye* volume 14, pages635–641 (1 Iulie 2000)
 62. Morgan PB, Tullo AB, Efron N. Infrared thermography of the tear film in dry eye. *Eye* 1995; 9:615-8.
 63. Tan JH, Ng EYK, Rajendra Acharya U, Chee C. Infrared thermography on ocular surface temperature: a review. *Infrared Phys Technol* 2009; 52:97-108.
 64. Kamao T., Yamahuchi M, Kawasaki S, Mizoue S., Shiraishi A, Ohashi Y., Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:782-91.
 65. Li W, Graham AD, Selvin S, Lin MC. Ocular surface cooling corresponds to tear film thinning and breakup. *Optom Vis Sci* 2015; 92. E248-e56.
 66. Tan LL, Sanjay S, Morgan PB . Screening for dry eye disease using infrared ocular thermography. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016 Dec;39(6):442-449. doi: 10.1016/j.clae.2016.08.004. Epub 2016 Aug 24.
 67. Abusharha AA, Pearce EI. The effect of low humidity on the human tear film. *Cornea* 2013; 32:429-34.
 68. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ și colaboratorii TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul. Surf* 2017; 15: 366-403.
 69. Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R. Effect of ambient temperature on the human tear film. *Eye Contact Lens* 2015.
 70. Wojtowicz JC, McCulley JP, Assessment and impact of the time of day on aqueous tear evaporation in normal subjects. *Eye Contact Lens* 2009; 35:117-9
 71. Tomlinson A, Cedarstaff TH. Tear evaporation from the human eye: the effects of contact lens wear. *J Br Contact Lens Assoc* 1982; 5:141-4. 6-7.

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

72. Purslow C, Wolffsohn JS, Santodomingo-Rubino J. The effect of contact lens wear on dynamic ocular surface temperature. *Cont Lens Anterior Eye* 2005; 28:29-36.
73. Ayaki M, Tachi N, Hashimoto Y, Kawashima M, Tsubota K, Negishi K Diurnal variation of human tear meniscus volume measured with tear strip meniscometry self-examination. *PLoS One*. 2019 Apr 23;14(4):e0215922.
74. Huang Y, Sheha H, Tseng SCG. Conjunctivochalasis Interferes with Tear Flow from Fornix to Tear Meniscus. *Ophthalmology*. 2013; 120:1681-1687.
75. Ibrahim OM, Dogru M, Ward SK, Matsumoto Y, Wakamatsu TH, Ishida K et al. The efficacy, sensitivity, and specificity of strip meniscometry in conjunction with tear function tests in the assessment of tear meniscus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:2194-8.
76. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol*. 2008 March; 2(1): 31-55.
77. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol* 2012; 5:478-81.
78. Nichols KK, Mitchell G, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23:272-85.
79. Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Cont Lens Anterior Eye* 2014; 37:257-61.
80. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5 minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea* 2010; 29:497-501.
81. Ety Bitton, Walter Wittich. Influence of eye position on the Schirmer tear test. *Contact Lens & Anterior Eye* 37 (2014) 257- 261.
82. Wright JC, Meger GE. A review of the Schirmer test for tear production. *Arch Ophthalmol* 1962;67(May):564-5. [25] Feldman F, Wood M. Evaluation of the Schirmer tear test. *Can J Ophthalmol* 1979;14:257-9.
83. Feldman F, Wood M. Evaluation of the Schirmer tear test. *Can J Ophthalmol* 1979;14:257-9.
84. Serruya G, Nogueira C, Hida Y. Schirmer test performed with open and closed eyes: variations in normal individuals. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(1):65-7.
85. Leão Gabbay Serruya L, Cruz Nogueira D, Yudi Hida R. Schirmer test performed with open and closed eyes: variations in normal individuals, *Arq. Bras. Oftalmol.* vol.72 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2009.
86. Karampatakis V, Karamitsos A, Skriapa A, Pasiadis G. Comparison between normal values of 2- and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea*. 2010 May;29(5):497-501.
87. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf* 2014; 12:S1-31.
88. Giacomo Savini, Pinita Prabhawasat, Takashi Kojima, Martin Grueterich, Edgar Espana, Eiki Goto. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol*. 2008 Mar; 2(1): 31-55.
89. P Hamrah, F Alipour, S Jiang, J-H Sohn, G N Foulks' Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye (Lond)*. 2011 Nov; 25(11): 1429-1434. Published online 2011 Aug 12. doi: 10.1038/eye.2011.184.
90. Anthony J Bron, Victoria E Evans, Janine A Clayton. Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* 22(7):640-50, November 2003.
91. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405e15.
92. Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, Pierce GE, Pensyl CD, Zadnik K, et al. Corneal scarring in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18:34e46.
93. Lemp MA. Report of the National eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221e32.
94. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10e4.
95. R Singh, A Joseph, T Umopathy, N L Tint, and H S Dua. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol*. 2005 Dec; 89(12): 1655-1659.
96. Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-232.
97. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Introduction report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):269-275.
98. Rhett M. Schiffman, MD, MS; Murray Dale Christianson, MD, FRCSC; Gordon Jacobsen, MS; et al Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-621.
99. Laurie Barber, Omid Khodai, Thomas Croley, Christopher Lievens et al, Dry eye symptoms and impact on vision-related function across International Task Force guidelines severity levels in the United States, *BMC*

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

- Ophthalmology (2018) 18:260.
100. Sezen Karakus, Esen K. Akpek, Devika Agrawal, and Robert W. Massof Validation of an Objective Measure of Dry Eye Severity, *Transl Vis Sci Technol.* 2018 Sep; 7(5): 26.
 101. Ryutaro Yamanishi, Miki Uchino, Motoko Kawashima, Yuichi Uchino, Norihiko Yokoi and Kazuo Tsubota, Characteristics of Individuals with Dry Eye Symptoms without Clinical Diagnosis: Analysis of a Web-Based Survey, *J. Clin. Med.* 2019, 8,721
 102. Galor Anat, Moein Hamid-Reza, Lee Charity, Rodriguez Adriana, Felix R. Elizabeth, Sarantopoulos D MD, Konstantinos and Levitt C. Roy (2018). Review. Neuropathic Pain and Dry Eye. *Ocul. Surf* 2018 Jan; 16(1):31-44
 103. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GJ. (2004) The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea.*;23(8):762-770
 104. Kyei S, Dzasimatu SK, Asiedu K, Ayerakwah PA. Association between dry eye symptoms and signs. *J Curr Ophthalmol.* 2018 Jun 28;30(4):321-325.
 105. Mocan I. (2005) SPSS Introducere în analiza datelor (SPSS Introduction in data analysis), Ed. Univ. Lucian Blaga Sibiu;
 106. Maniu I. (2014) Tehnici de analiză a datelor: statistica (Data analysis techniques: Statistics), Ed. Univ. Lucian Blaga Sibiu;
 107. Bartlett J.D., Keith M.S., Sudharshan L, Snedecor S.J., (2015) Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 1719-1730
 108. Pult H, Purslow C, Murphy PJ. (2011) The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond).*;25(4):502–510
 109. Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. (2002) Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology*;109:1934– 1940
 110. Rolando M, Iester M, Macr'1 A, Calabria G. (1998) Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea*;17:376–379. 14
 111. Onwubiko S.N., Eze B.I. , Udeh N.N., Onwasigwe E.N., Umeh R.E. (2016) Dry eye disease: concordance between the diagnostic tests in African Eye Contact Lens, 42 (6) , pp. 395-400
 112. Asiedu K, Kyei S, Mensah S.N., Ocansey S., Abu L.S., Kyere E.A., (2016) Ocular surface disease index (OSDI) versus the standard patient evaluation of eye dryness (SPEED): a study of a nonclinical sample, *Cornea* 35 (2) 175–180
 113. Anat Galor, Hamid-Reza Moein, Charity Lee, Adriana Rodriguez, Elizabeth R. Felix, Konstantinos D. Sarantopoulos, MD and Roy C. Levitt, (2018) Review. Neuropathic Pain and Dry Eye. *Ocul Surf.* 2018 Jan; 16(1): 31–44.
 114. Kanski J, Bowling B. (2011) *Clinical Ophthalmology. A Systemic Approach.* 7th ed. Elsevier Saunders;
 115. Prokopich CL, Bitton E, Barbara Caffery B, Michaud L, Cunningham DN et al Screening, Diagnosis and management of dry eye disease: practical guidelines for Canadian optometrists. *Canadian Journal of Optometry Revue Canadienne d'Optométrie* Vol. 76, Suppl. 1 , 2014 ISSN 0045-5075.
 116. Mzumara T, Afonne J. Assessing the relationship between non-invasive tear break-up time and maximum blink interval values among young adults at Mzuzu University, *Clinical Optometry* 2018;10 87–91.
 117. Henderson R, Madden L. Dry-eye management. *Optom Pract.* 2013;14:137–146.
 118. Amparo F, Schaumberg DA, Reza D. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye, *American Academy of Ophthalmology*, July 2015 Volume 122, Issue 7, Pages 1498–1503.
 119. Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson SE, Perry HD, Asbell PA, Pflugfelder SC, Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index, *Arch Ophthalmol.* 2010 Jan;128(1):94-101.
 120. Dibajnia P, Mohammadinia M, Moghadasin M, Aghazade MA, Tear film break-up time in bipolar disorder, *Iran J Psychiatry.* 2012 Fall; 7(4): 191–193.
 121. Köksoy Vayısoğlu S, Öncü E, Dursun Ö, Dinç E. Investigation of dry eye symptoms in lecturers by ocular surface disease index. *Turk J Ophthalmol.* 2019;49(3):142–148.
 122. Charles W. Mcmonnies , Tear instability importance, mechanisms, validity and reliability of assessment, *J Optom.* 2018 Oct-Dec; 11(4): 203–210.
 123. Koh S, Ikeda C, Fujimoto H, et al. Regional differences in tear film stability and Meibomian glands in patients with aqueous-deficient dry eye. *Eye Cont Lens.* 2016;42:250---255.
 124. Lee KW, Kim JY, Chin HS, et al. Assessment of tear meniscus by strip meniscometry and eratography in patients with dry eye disease according to the presence of Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2017;36:189-195.
 125. Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 2012;31:1009–1013.
 126. Leonardi, A., Francisco, C. et al.: Advances in the science and management of dry eye disease. In:

Corelația între semne și simptome în diagnosticul clinic al sindromului de ochi uscat

- EuroTimes ESCRS (2016); 1, p. 4-5.
127. Pflugfelder SC, Stern M, Zhang S, Shojaei A. :LFA-1/ICAM-1 interaction as a therapeutic target in dry eye disease. In: J Ocul Pharmacol Ther. (2017); 33, p.5-12.
128. Perez, V.L., Pflugfelder, S.C., et al.: Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. In: Ocul Surf. (2016); 14, p. 07-215.
129. Koc, H., Kocak, I. et al: The Effects of Superior Temporal Small Corneal Incisions on Tear Level. In: American Journal of Ophthalmology & Visual Science (2016); 1(2), p. 26-30.
130. Mathews, P.M., Ramulu, P.Y. et al.: Functional impairment of reading in patients with dry eye. In: Br J Ophthalmol. (2017) Apr; 101(4), p.481-486.
131. Rolando, M., Lester, M. et al.: Low spatial- contrast sensitivity in dry eyes. In: Cornea. 17(4): 376-9, Jul 1998.
132. Van Setten GB. Osmokinetics: A new dynamic concept in dry eye disease. J Fr Ophtalmol. 2019 Mar;42(3):221-225.