

(28)

Dysfunkcja gruczołów Meiboma – przegląd piśmiennictwa

Meibomian gland dysfunction – review

Anna Nowińska¹, Edward Wylęgała¹, Dorota Tarnawska^{1,2}, Dominika Janiszewska¹,
Dariusz Dobrowolski^{1,3}

¹ Oddział Okulistyczny Okręgowego Szpitala Kolejowego w Katowicach
Ordynator: prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

² Zakład Biofizyki i Fizyki Molekularnej Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Ziolo

³ Oddział Okulistyczny Szpitala Św. Barbary w Sosnowcu
Ordynator: dr n. med. Dariusz Dobrowolski

Streszczenie:	Dysfunkcja gruczołów Meiboma występuje powszechnie, według danych piśmiennictwa dotyka 39–50% populacji. Pomimo to dotychczas nie został opisany naturalny przebieg choroby, a przede wszystkim niejasna jest granica między stanem fizjologicznym a chorobą, ponadto brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych i jasnych schematów leczenia. Celem pracy jest zestawienie dotychczasowej wiedzy na temat anatomii gruczołów Meiboma oraz epidemiologii dysfunkcji gruczołów Meiboma, a także przedstawienie aktualnej definicji, klasyfikacji i dostępnych metod diagnostycznych. Ponadto w artykule podniesiono problem współistnienia dysfunkcji gruczołów Meiboma z zespołem suchego oka oraz chorobami skóry, w tym łojotokowymi schorzeniami skóry, a także trądzikiem różowatym. Autorzy pracy przedstawiają również wytyczne dotyczące postępowania leczniczego.
Słowa kluczowe:	dysfunkcja gruczołów Meiboma, zapalenie brzegów powiek, zespół suchego oka.
Summary:	Meibomian gland dysfunction is a common ocular disorder affecting from 39 to 50% of population. Despite that, so far a pathophysiology path of the disease remains unknown, moreover there is no distinct border between physiology and the disease. There has been no clear diagnostic criteria. The purpose of this review was to combine a current knowledge of Meibomian gland anatomy, Meibomian gland dysfunction epidemiology, as well as presenting current definition, nomenclature, classification and diagnostic criteria. The importance of diagnosis associated with conditions such as aqueous tear deficiency, seborrheic dermatitis, and rosacea is emphasized. The available treatment methods are discussed.
Key words:	Meibomian gland dysfunction, blepharitis, dry eye syndrome.

W ostatnich kilku latach w literaturze światowej zwrócono uwagę na problem występowania przewlekłego zapalenia brzegów powiek, a w szczególności dysfunkcji gruczołów Meiboma. Przez wiele lat schorzenie to było traktowane jedynie jako defekt kosmetyczny, a objawy niejednokrotnie bagatelizowane w praktyce klinicznej.

Zmianę podejścia do przewlekłych schorzeń zapalnych brzegów powiek zapoczątkował raport American Academy of Ophthalmology „Preferred Practice Pattern – Blepharitis” z 2008 r. podsumowujący dotychczasową wiedzę nt. tego zagadnienia z zaznaczeniem poziomu wiarygodności dotychczas opublikowanych doniesień naukowych (1).

W 2009 r. podczas konferencji ARVO „The Association for Research in Vision and Ophthalmology” odbyły się warsztaty dotyczące dysfunkcji gruczołów Meiboma („International Workshop on Meibomian glands Dysfunction”) organizowane przez „Ocular Surface and Tear Film Society”. Podczas sesji panel ekspertów pod przewodnictwem Davida Sullivana z Uniwersytetu Harvarda omawiał aktualny stan wiedzy oraz problematykę związaną z epidemiologią, definicją, klasyfikacją oraz postępowaniem z przypadkami dysfunkcji gruczołów Meiboma (2).

Anatomia gruczołów Meiboma

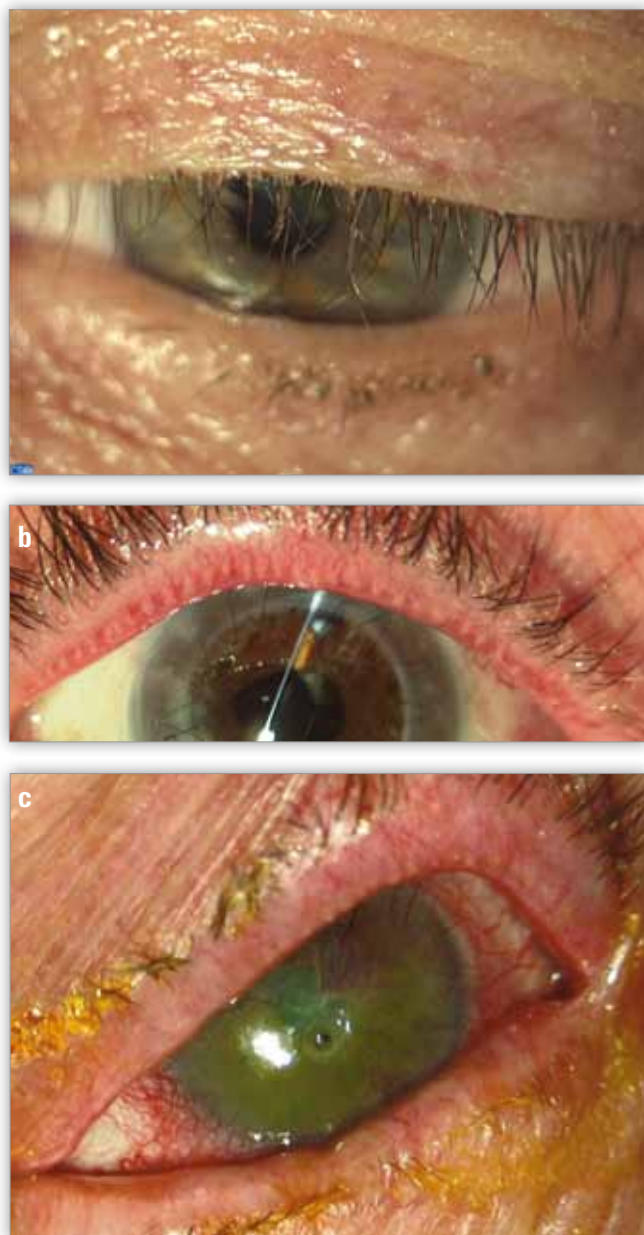
Gruczoły Meiboma są gruczołami tarczowymi, cewkowymi z jednym przewodem wyprowadzającym. Są to gruczoły holokrynowe, co oznacza, że cała komórka nabłonka gruczołowego tworzy wydzielinę. W obu powiekach liczba gruczołów Meiboma jest różna – w górnej jest ich ok. 30–40, w dolnej 20–30 (3).

Skład wydzieliny gruczołów Meiboma

Wydzielina tłuszczowa jest mieszaniną tłuszczów polarnych i niepolarnych, takich jak: fosfolipidy, estry wosku, estry cholesterolu, trójglicerydy, wolny cholesterol oraz wolne kwasy tłuszczowe (4-6). Dotychczas nie udało się określić dokładnego składu wydzieliny i ustalić proporcji poszczególnych tłuszczów, ponieważ duży wpływ na wyniki badań laboratoryjnych mają: metoda pobrania próbki z ujścia gruczołu, sposób przechowywania, zastosowana technika analityczna oraz interakcje między białkami a tłuszczami w badanej próbce.

Definicja dysfunkcji gruczołów Meiboma (ang. Meibomian gland dysfunction – MGD)

Dysfunkcja gruczołów Meiboma jest określona jako przewlekłe rozsiane zaburzenie (objawowe lub nieobjawowe), wy-



Ryc. 1. Przewlekłe przednie zapalenie brzegów powiek (pow. 16x), widoczne łuszcзки u podstawy rzęs – a.; postać prosta dysfunkcji gruczołów Meiboma (pow. 16x), widoczne przekrwienie brzegu powiekowego, zaciopowane ujścia gruczołów Meiboma, a także wydzielina u podstawy rzęs (płatki przeszczepu drażącego, szew ciągły, szwy pojedyncze) – b.; pemfigoid oczny bliznowaciejący – postać bliznowata dysfunkcji gruczołów Meiboma (pow. 10x), widoczne: pogrubienie, zniekształcenie oraz przekrwienie brzegu powiekowego, nieliczne gruczoły Meiboma zaciopowane gęstą wydzieliną, naskrzyk mieszany, neowaskularyzacja rogówkowa, centralna perforacja rogówki – c.

Fig. 1. The photograph of patient's eye with chronic anterior blepharitis (16 x), crust at the base of the cilia – a.; the photograph of patient's eye with simple meibomian gland dysfunction (16 x), eyelid vascularization, Meibomian gland orifices obstruction, crust at the base of eyelashes, corneal graft, continuous and interrupted sutures –b.; the photograph of patient's eye with ocular pemphigoid, cicatricial meibomian gland dysfunction (10 x), thickening, deformation and eyelid vascularization, few Meibomian gland orifices plugged with thick deposits, conjunctival injection, corneal neovascularization, central corneal perforation – c.

wołane pierwotnie w wyniku zaciopowania ujść gruczołów lub/ i zaburzenia ilościowe lub jakościowe wydzieliny gruczołów Meiboma (1,2).

Epidemiologia

Częstość występowania dysfunkcji gruczołów Meiboma określana jest w granicach 39–50% – w zależności od publikacji (3,7-9).

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na powiązanie występowania dysfunkcji gruczołów Meiboma z zespołem suchego oka (ZSO) oraz chorobami dermatologicznymi. Szacuje się, że u ok. 50% pacjentów MGD występuje łącznie z ZSO. W badaniu populacyjnym z 1982 r. autorzy określili, że zakres współwystępowania MGD i ZSO zamyka się w granicach 25–40% (10). W nowszych badaniach, przykładowo z 2006 r., podawano, że odsetek ten wynosi 63,6% (11). Uważa się, że w patogenezie ZSO powstającego na tle MGD rolę odgrywają zmniejszone stężenie fosfolipidów w filmie łzowym oraz nadmierne parowanie fazy wodnej filmu łzowego (12-16).

Choroby skóry, szczególnie dotyczące gruczołów łojowych, w znacznym odsetku współwystępują z dysfunkcją gruczołów Meiboma. Szacuje się, że ok. 74% pacjentów z MGD choruje na łojotokowe zapalenie skóry, a u 51% pacjentów MGD współistnieje z trądzikiem różowatym (10). Zaburzenia funkcji gruczołów Meiboma stwierdza się dodatkowo u pacjentów z chorobą rybiej łuski (ichthyosis) oraz łuszczycą (17,18).

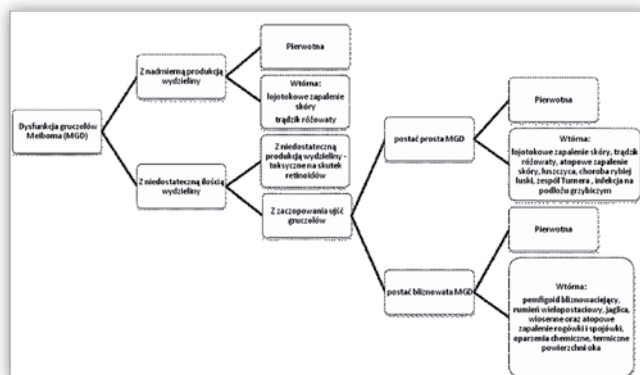
Podział MGD

Dysfunkcja gruczołów Meiboma jest częścią większej grupy zaburzeń określanych jako przewlekłe zapalenie brzegów powiek, które według klasyfikacji JP. McCulleya i wsp. z 1982 r. podzielono następnie na zapalenie przednie – gronkowcowe i łojotokowe, oraz tylne – będące synonimem dysfunkcji gruczołów Meiboma (10) (ryc. 1a, b, c).

Według klasyfikacji Foulksa i Brona z 2003 r. dysfunkcję gruczołów Meiboma podzielono na dwie główne grupy (2):

- z nadmierną produkcją wydzieliny – łojotokowe,
- z niedostateczną podażą wydzieliny gruczołów Meiboma, która jest wynikiem niedostatecznej produkcji gruczołów lub zaciopowania ich ujść.

Zaburzenia zakwalifikowane do obu ww. grup mogą być pierwotne lub wtórne do chorób okulistycznych, dermatologicznych lub ogólnych (ryc. 2).



Ryc. 2. Podział dysfunkcji gruczołów Meiboma wg. Foulksa i Brona (2).
Fig. 2. Foulks and Bron classification system for meibomian gland disease.

Dysfunkcja gruczołów Meiboma o podłożu łojotokowym występuje we wszystkich przypadkach łojotokowego zapalenia skóry (10), a także może towarzyszyć trądzikowi różowatemu.

Dysfunkcja na tle niedostatecznej produkcji wydzieliny przez część wydzielniczą gruczołów jest niezwykle rzadka. Udowodniono, że w warunkach laboratoryjnych za tego typu niewydolność odpowiedzialne jest toksyczne uszkodzenie gruczołów pod wpływem retinoidów. Taki model uszkodzenia odtworzono na przykładzie badań na modelu zwierzęcym (19, 20). Może to mieć kliniczne znaczenie w przypadku pacjentów z ciężkimi odmianami trądziku, którzy są leczeni preparatami retinoidów.

Najczęściej spotykanym rodzajem dysfunkcji gruczołów Meiboma jest forma z niedrożnością ujść gruczołów, która może przybierać dwie postaci: prostą oraz bliznowatą (ryc. 1b, c).

Postać prosta może być pierwotna lub wtórna do chorób takich jak: łojotokowe zapalenie skóry, trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, choroba rybiej łuski, zespół Turnera lub infekcja na podłożu grzybiczym. Patogeneza choroby polega na zacopowaniu ujść gruczołów zrogowaciałymi komórkami nabłonkowymi, nieprawidłową gęstą wydzieliną gruczołową (21,22). Zacopowanie powoduje przewlekłą stazę, poszerzenie przewodu wyprowadzającego. Konsekwencją przewlekłej niedrożności gruczołów jest metaplasja nabłonka gruczołowego w nabłonek płaskonabłonkowy, a ostatecznie zanik gruczołów Meiboma.

W przypadku postaci bliznowatej dochodzi do morfologicznych zmian spojówki, tarczki oraz przemieszczenia ujść gruczołów w kierunku załamka spojówki. W postaci prostej lokalizacja ujść gruczołów nie ulega zmianie. Postać bliznowata może być wtórna do chorób takich jak: pemfigoid bliznowaciejący, rumień wielopostaciowy, jaglica, wiosenne oraz atopowe zapalenie rogówki i spojówki, oparzenia chemiczne lub termiczne powierzchni oka. W postaci bliznowatej dochodzi do obnażenia przewodów gruczołowych, przesunięcia ujść w kierunku wewnętrznej powierzchni tarczki powiekowej, bliznowacenia oraz pogrubienia brzegu powiekowego (23,24).

Objawy MGD

Objawy dysfunkcji gruczołów Meiboma są niespecyficzne. Brakuje jednoznacznych kryteriów podmiotowych, które pozwoliłyby na postawienie rozpoznania. Zazwyczaj pacjenci skarżą się na przewlekłe uczucie zadrażnienia i zmęczenia oczu, dyskomfortu, przejściowego pogorszenia ostrości wzroku, potrzebę częstego mrugania, zaczerwienienie oczu, a więc objawy występujące również w ZSO. Wraz z postępem procesu chorobowego objawy mogą być związane ze stwierdzanymi punktowatymi ubytkami nabłonka rogówki, głównie przy brzegu powiekowym, obwodowymi naciekami istoty właściwej rogówki, owrzodzeniem rogówki czy bliznowaceniem brzegu powiekowego (1,2). W przebiegu choroby mogą rozwinąć się jęczmień wewnętrzny czy gradówka.

Metody diagnostyczne MDG

Dotychczas brakuje specyficznego testu, który pozwoliłby na jednoznaczne rozpoznanie dysfunkcji gruczołów Meiboma. Metody badania obejmują metody stosowane powszechnie w codziennej praktyce klinicznej, a także testy zarezerwowane do badań doświadczalnych.

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa stwierdzono, że diagnostyka MGD opiera się na zestawie wyników, na które składają się:

- www. zgłaszane objawy subiektywne,
- ocena brzegu powiekowego (nieregularność, poszerzenie naczyń, zacopowanie gruczołów, przesunięcie granicy między skórą a spojówką),
- obecność punktowatych erozji nabłonka rogówki o różnym nasileniu,
- czas przerwania filmu łzowego (BUT),
- test Schirmera,
- analiza wydzieliny z gruczołów Meiboma (2,25-29).

Analiza jakościowa i ilościowa wydzieliny „meibum score” może być przeprowadzana z zastosowaniem kilku skal, przykładowo wg Brona i wsp. z 1991 r. (25), Mathersa i wsp. z 1991 r. (27), Pflugfeldera i wsp. z 1998 r. (28) czy Shimazaki i wsp. z 1998 r. (29). W każdej z tych skal za prawidłową uznaje się wydzielinę płynną, przejrzystą. Kolejne wartości liczbowe odnoszą się do wydzieliny płynnej, ale mętnej, następnie wydzieliny mętnej – zawierającej stałe cząsteczki, oraz ostatecznie wydzieliny gęstej – przypominającej pastę do zębów.

Bardziej zaawansowane techniki oceny funkcji gruczołów Meiboma obejmują: meibografię, meibometrię, interferometrię oraz ewaporometrię.

Meibografia

Meibografia jest metodą służącą ocenie liczby gruczołów Meiboma oraz ich morfologii. Tradycyjna metoda jest inwazyjna i wymaga zastosowania kontaktowego źródła światła, pozwalającego na uzyskanie transiluminacji (30-33). Z tego powodu badaniu poddawano najczęściej środkową część dolnej powieki i jej ocenę uznawano za referencyjną. W 2008 r. wprowadzono nową, bezdotykową metodę meibografii, pozwalającą na analizę morfologii gruczołów obu powiek – dolnej i górnej (34). Za pomocą meibografii dokonuje się oceny utraty gruczołów Meiboma, stosuje się skalę „meiboscore” oceniającą utratę gruczołów: poniżej $\frac{1}{3}$ – stopień 1., między $\frac{1}{3}$ a $\frac{2}{3}$ – stopień 2. oraz powyżej $\frac{2}{3}$ – stopień 3.

Meibometria

Meibometria jest techniką, która umożliwia ocenę wydzieliny gruczołów Meiboma uzyskiwanej na podstawie odcisnięcia plastikowej taśmy z określoną siłą i przez określony czas (z reguły kilka sekund) od środkowej części powieki dolnej (35,36). Badanie jest szczególnie cenne w odróżnianiu MGD od niedoboru części wodnej filmu łzowego.

Interferometria

Pozwala na pośrednią analizę grubości warstwy lipidowej filmu łzowego z wykorzystaniem zjawiska interferencji fali świetlnej na granicy powietrze–faza tłuszczowa–faza wodna (37,38).

Ewaporometria

Polega na ocenie stopnia parowania z powierzchni oka w zestandardyzowanych warunkach temperatury i wilgotności. Pozwala na pośrednią ocenę funkcji gruczołów Meiboma w aspekcie produkcji fazy lipidowej filmu łzowego, zapobiegającej nadmiernemu parowaniu z powierzchni oka (39).

Wytyczne dotyczące postępowania w MGD

Według danych przedstawionych podczas warsztatów „Meibomian gland Workshop” stwierdzono niedostateczną liczbę wiarygodnych, randomizowanych badań dotyczących postępowania w MGD.

Higiena brzegów powiek, masaż, ciepłe kompresy

Powyżej wymienione metody mają na celu postępowanie objawowe, prowadzące do złagodzenia dolegliwości odczuwanych przez pacjenta. Warunkiem skuteczności tych metod jest regularność ich stosowania. Po zaprzestaniu leczenia należy liczyć się z możliwością nawrotu dolegliwości (1,2,40).

Rola higieny brzegów powiek do tej pory nierzadko deprecjonowana, obecnie jest traktowana jako podstawa leczenia dysfunkcji gruczołów Meiboma (41).

Masaż polega na delikatnym masowaniu gruczołów palcem lub bawełnianym patyczkiem w kierunku ich ujść. Podstawą do zastosowania ogrzewania w przypadku MGD jest fakt, że w przypadku obniżenia temperatury poniżej 30° C wydzielina gruczołów Meiboma przybiera formę stałą (42). Dodatkowo stwierdzono, że temperatura topnienia wydzieliny jest różna dla oczu zdrowych oraz oczu z MGD i wynosi odpowiednio 32° C oraz 35° C (43). Nie można w pełni kontrolować temperatury tradycyjnych ciepłych kompresów. Poza tym udowodniono, że uzyskanie stałej temperatury ok. 40° C wymagałoby zmiany kompresów w odstępach dwuminutowych (44). Obecnie są dostępne gotowe urządzenia, które gwarantują stały wzrost temperatury do 40° C przez okres 10 minut. Efekt nagrzewania z zastosowaniem technologii wilgotnego ciepła pozwala na zwiększenie grubości warstwy tłuszczowej filmu łzowego, zmniejszenie parowania powierzchni oka, wydłużenie BUT oraz zmniejszenie dolegliwości subiektywnych pacjenta (45, 46).

Antybiotykoterapia miejscowa

Antybiotyki takie jak erytromycyna, bacytracyna, azytromycyna stosowane są z reguły przez kilka tygodni. Podkreśla się wyjątkową pozycję makrolidów, zwłaszcza azytromycyny, w leczeniu przewlekłym MGD w świetle wywieranego działania immunomodulującego i przeciwzapalnego azytromycyny (47-49).

W ostatnim półroczu opublikowano dwie niezależne prace nt. miejscowego zastosowania 1% roztworu azytromycyny przez cztery tygodnie. Autorzy obu prac stwierdzili zmniejszenie subiektywnych dolegliwości pacjenta, ograniczenie zaczerwienienia powiekowego oraz spojówki (50,51). Dodatkowo autorzy pracy (Opitz DL i Tyler KF) stwierdzili wydłużenie BUT, poprawę wyników testu Schirmera oraz wyników „Meibum score” (jakości wydzieliny gruczołów) (51).

Antybiotykoterapia doustna

Najczęściej leczenie prowadzone jest z zastosowaniem doksycykliny.

Udowodniono, że doksycyklina oprócz działania przeciwbakteryjnego wywołuje również następujące efekty:

- hamuje lipazy bakteryjne *S. epidermidis* i *S. ureus*,
- zmniejsza aktywność metaloproteina,
- hamuje syntezę IL-1, kolagenaz, NO,
- hamuje czynność limfocytów B (52).

Doksycyklina stosowana jest początkowo w dawce 100 mg dwa razy dziennie, następnie w dawce 100 mg/dobę. Okres stosowania leczenia jest różny – w zależności od publikacji – i wynosi od kilku tygodni do kilku miesięcy (1,53,54). Obiecujące wydaje się zastosowanie doksycykliny w niewielkich dawkach 2 x 20 mg na dobę (55). Alternatywnie, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do leczenia tetracyklinami, można zastosować antybiotyki z grupy makrolidów (56).

Miejscowo stosowane preparaty kortykosteroidów

Zastosowanie preparatów z kortykosteroidami powinno być ograniczone do przypadków z towarzyszącym stanem zapalnym powierzchni oka, z nastrzykiem spojówkowym czy obwodowymi naciekami istoty włściwej rogówki. Czas stosowania leków z tej grupy powinien być wyważony – między aktywnością stanu zapalnego powierzchni oka a wystąpieniem ewentualnych powikłań takich jak jaskra lub zaćma (1).

Kwasy omega 3

W randomizowanym badaniu z 2008 r. akcentowana jest rola kwasów omega 3 w prawidłowym funkcjonowaniu gruczołów Meiboma (57). Autorzy wykazali, że po 12 miesiącach stosowania 2 g preparatu kwasów omega 3 dziennie zmniejszyły się dolegliwości subiektywne pacjentów, poprawiła się jakość wydzieliny oceniana za pomocą „meibum score” oraz istotnie wydłużył się czas przerwania filmu łzowego.

Inne metody postępowania

Dodatkowe sposoby leczenia wymieniane w publikacjach i zawarte w wytycznych AAO obejmują: stosowanie preparatów sztucznych łez (preferowane są krople pozbawione konserwantów), inhibitorów kalcyneury (cyklosporyny 0,05%), a także analogów androgenów (w trakcie badań klinicznych fazy III) (1).

Podsumowanie

Dysfunkcja gruczołów Meiboma pozostaje problemem klinicznym, który wymaga dalszego wyjaśnienia. Przede wszystkim niejasna jest granica między stanem fizjologicznym a chorobą, nie został także opisany naturalny przebieg choroby. W związku z powyższym czas wdrożenia leczenia oraz stosowane metody leczenia wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo:

1. American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic News and Educational Network. *Blepharitis Preferred Practice Pattern Guidelines*. Dostępne na stronie internetowej: www.aaopt.org/education/guidelines/ppp/blepharitis.cfm.
2. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ et al.: *The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction*. Executive Summary IOVS 2011, 52, 1922-1929.
3. Foulks GN, Bron AJ: *Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading*. Ocul Surf 2003, 1(3), 107-126.
4. Nichols KK, Ham BM, Nichols JJ, Ziegler C, Green-Church KB: *Identification of fatty acids and fatty acid amides in human meibomian gland secretions*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007, 48(1), 34-39.
5. Butovich IA: *Lipidomic analysis of human meibum using HPLC-MSn*. Methods Mol Biol 2009, 579, 221-246.

6. Butovich IA: *On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008, 49(9), 3779-3789.
7. Lemp MA, Nichols KK: *Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment*. Ocul Surf 2009, 7, S1-S14.
8. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR: *Prevalence of Meibomian gland dysfunction*. Optom Vis Sci 1990, 67(9), 710-712.
9. Ong BL, Larke JR: *Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations*. Ophthalmic Physiol Opt 1990, 10(2), 144-148.
10. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG: *Classification of chronic blepharitis*. Ophthalmology 1982, 89(10), 1173-1180.
11. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A: *Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand*. Cornea 2006, 25(10), 1162-1167.
12. Shine WE, McCulley JP: *Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality*. Arch Ophthalmol 1998, 116(7), 849-852.
13. Lemp MA: *Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*. CLAO J 1995, 21, 221-232.
14. Mathers WD: *Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye*. Ophthalmology 1993, 100, 347-351.
15. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K: *Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction*. Arch Ophthalmol 1995, 113, 1266-1270.
16. Lee SH, Tseng SC: *Rose Bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency*. Am J Ophthalmol 1997, 124, 736-750.
17. Horwath-Winter J, Flögel I, Ramschack-Schwarzer S, Hofer A, Kroisel PM: *Psoriasis and hypogonadism in chronic blepharokeratoconjunctivitis. A case report*. Ophthalmologie 2002, 99(5), 380-383.
18. Tabet R, Smadja J, Hoang-Xuan T: *KID syndrome: pathogenesis of ocular lesions*. J Fr Ophthalmol 2005, 28(5), 521-526.
19. Lambert RW, Smith RE: *Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland*. J Invest Dermatol 1989, 92(3), 321-325.
20. Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Plewig G: *Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on human sebaceous glands*. Arch Dermatol Res 1980, 269(3), 297-309.
21. Jester JV, Nicolaidis N, Smith RE: *Meibomian gland dysfunction. I. Keratin protein expression in normal human and rabbit meibomian glands*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989, 30(5), 927-935.
22. Ong BL, Hodson SA, Wigham T, Miller F, Larke JR: *Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids*. Curr Eye Res 1991, 10(12), 1113-1119.
23. Bernauer W, Broadway DC, Wright P: *Chronic progressive conjunctival cicatrization*. Eye 1993, 7, 371-378.
24. al-Rajhi AA, Hidayat A, Nasr A, al-Faran M: *The histopathology and the mechanism of entropion in patients with trachoma*. Ophthalmology 1993, 100(9), 1293-1296.
25. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR: *Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes*. Eye 1991, 5, 395-411.
26. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, Tomidokoro A, Amano S: *Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction*. Ophthalmology 2009, 116(11), 2058-2063.
27. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV: *Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis*. Cornea 1991, 10(4), 277-285.
28. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, Feuer W, Reis BL: *Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation*. Cornea 1998, 17(1), 38-56.
29. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K: *Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome*. Ophthalmology 1998, 105(8), 1485-1488.
30. Robin JB, Jester JV, Nobe J et al.: *In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction: a clinical study*. Ophthalmology 1985, 92, 1423-1426.
31. Mathers WD, Daley T, Verdick R: *Video imaging of the meibomian gland*. Arch Ophthalmol 1994, 112, 448-449.
32. Yokoi N, Komuro A, Yamada H et al.: *A newly developed video-meibography system featuring a newly designed probe*. Jpn J Ophthalmol 2007, 51, 53-56.
33. Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK: *An assessment of grading scales for meibography images*. Cornea 2005, 24, 382-388.
34. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S: *Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population*. Ophthalmology 2008, 15, 911-915.
35. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ: *Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry*. Arch Ophthalmol 1999, 117, 723-729.
36. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM et al.: *An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer*. Curr Eye Res 1993, 12, 247-254.
37. Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K: *Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer, by a colorimetric approach*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44(11), 4693-4697.
38. Korb DR, Baron DF, Herman JP et al.: *Tear film lipid layer thickness as a function of blinking*. Cornea 1994, 13, 354-359.
39. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K: *Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, 44(2), 533-539.
40. Key JE: *A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis*. CLAO J 1996, 22(3), 209-212.
41. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK: *The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction*. IOVS 2011, 52(4), 2050-2064.
42. Butovich IA, Arciniega JC, Wojtowicz JC: *Meibomian lipid films and the impact of temperature*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010, 51(11), 5508-5518.
43. Ong BL, Larke JR: *Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations*. Ophthalmic Physiol Opt 1990, 10(2), 144-148.
44. Olson MC, Korb DR, Greiner JV: *Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in*

- patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003, 29(2), 96-99.
45. Spiteri A, Mitra M, Menon G, Casini A, Adams D, Ricketts C, Hickling P, Fuller ET, Fuller JR: *Tear lipid layer thickness and ocular comfort with a novel device in dry eye patients with and without Sjögren's syndrome*. *J Fr Ophtalmol* 2007, 30(4), 357-364.
46. Mitra M, Menon GJ, Casini A, Hamada S, Adams D, Ricketts C, Fuller ET, Fuller JR: *Tear film lipid layer thickness and ocular comfort after meibomian therapy via latent heat with a novel device in normal subjects*. *Eye* 2005, 19(6), 657-660.
47. Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S, Saban DR, Dastjerdi MH, Dana R: *Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses*. *IOVS* 2011, 19, 52(5), 2525-2531.
48. Li QD, Zhou N, Zhang L, Ma P, Pflugfelder SC: *Suppressive Effects of Azithromycin on Zymosan-Induced Production of Proinflammatory Mediators by Human Corneal Epithelial Cells*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010, 11, 5623-5629.
49. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW: *Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations*. *Cornea* 2010 Jul, 29(7), 781-788.
50. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS, Pflugfelder SC: *Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis*. *Cornea* 2010, 29(8), 871-877.
51. Opitz DL, Tyler KF: *Efficacy of azithromycin 1% ophthalmic solution for treatment of ocular surface disease from posterior blepharitis*. *Clin Exp Optom* 2011, 94(2), 200-206.
52. Smith VA, Cook SD: *Doxycycline – a role in ocular surface repair*. *Br J Ophthalmol* 2004, 88, 619-625.
53. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P: *Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea*. *Am J Ophthalmol* 1993, 116(1), 88-92.
54. Zengin N, Tol H, Gündüz K, Okudan S, Balevi S, Endoğru H: *Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea*. *Cornea* 1995, 14(2), 144-146.
55. Yoo SE, Lee DC, Chang MH: *The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction*. *Korean J Ophthalmol* 2005, 19(4), 258-263.
56. Meisler DM, Raizman MB, Traboulsi EI: *Oral erythromycin treatment for childhood blepharokeratitis*. *J AAPOS* 2000, 4(6), 379-380.
57. Macsai MS: *The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis)*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008, 106, 336-356.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.07.2011 r. (1313)
Zakwalifikowano do druku 31.03.2012 r.

Adres do korespondencji/ Reprint requests to:

dr n. med. Anna Nowińska
Oddział Okulistyczny Okręgowego Szpitala Kolejowego
ul. Panewnicka 65
40-760 Katowice
e-mail: atrum2@gmail.com

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

www.pto.com.pl

e-mail: pto@pto.com.pl