UNIVERSITATEA TITU MAIORESCU DIN BUCUREŞTI

IOSUD

ŞCOALA DOCTORALĂ MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

VALOAREA BIOMARKERILOR DIN FILMUL LACRIMAL ÎN DIAGNOSTICUL ȘI EVOLUȚIA GLAUCOMULUI PRIMITIV CU UNGHI DESCHIS

REZUMAT

COORDONATOR ŞTIINȚIFIC

Prof. univ. dr. habil. CRISTIANA TĂNASE

DOCTORAND

RALUCA PANĂ (căs. NEACȘA)

București – 2026

CUPRINS

ABREVIERI ... 11
INTRODUCERE ... 13
1.1. Motivația alegerii temei ... 13
1.2. Importanța și actualitatea temei studiate pe plan național și internațional ... 14
1.3. Obiectivele științifice și direcțiile de cercetare urmărite ... 16
1.4. Semnificaţia şi impactul prognozat ... 17
PARTEA GENERALĂ ... 19
CAPITOLUL 1. ANATOMIE ŞI FIZIOLOGIE OCULARĂ ... 21
1.1. Anatomia globului ocular ... 21
1.1.1. Tunicile globului ocular ... 21
1.1.2. Mediile refringente ... 23
1.1.3. Nervul optic ... 24
1.1.4. Anexele oculare ... 25
1.2 Fiziologia oculară ... 27
1.2.1. Dinamica umorii apoase ... 27
1.2.2. Presiunea intraoculară ... 28
1.2.3. Barierele hemato-oculare ... 29
1.3. Filmul lacrimal ... 30
1.3.1. Structura şi compoziţia ... 30
1.3.2. Funcţiile şi dinamica ... 32
1.3.3. Homeostazia suprafeţei oculare ... 33
CAPITOLUL 2. NOŢIUNI GENERALE DESPRE GLAUCOM ... 37
2.1. Glaucomul – o afecţiune oftalmologică progresivă ... 37
2.1.1. România şi Europa de Sud-Est ... 37
2.1.2. Repercusiunile la nivel european şi implicaţiile asupra sistemelor de sănătate ... 38
2.1.3. Context global: Asia, Africa şi America ... 38
2.1.4. Transformarea demografică şi implicaţiile asupra asistenţei medicale ... 39
2.1.5. Impact economic: de la povara individuală la sistemele de sănătate ... 39
2.2. Complexitatea fiziopatologică şi provăcările de diagnostic ... 40
2.3. Către un diagnostic performant ... 41
2.3.1 Abordări moleculare pentru diagnostic ... 41
2.3.2. Paradigme ale medicinei de precizie: individualizarea îngrijirii glaucomului ... 41

2.3.3. Integrare tehnologică: Inteligenţa artificială şi abordările multimodale 42
2.3.4. Accesibilitatea eşantionului şi traducerea clinică 42
CAPITOLUL 3. GLAUCOMUL PRIMITIV CU UNGHI DESCHIS 43
3.1. Epidemiologie 43
3.1.1. Impactul socioeconomic şi calitatea vieţii 45
3.1.2. Tendinţe şi perspective de viitor 46
3.2. Fiziopatologie 47
3.3. Etiopatogenie 49
3.3.1 Factorii de risc 50
3.3.2. Teoria mecanică: punctul de iniţiere 51
3.2.3. Teoria vasculară: mecanismul de propagare 52
3.3.4. Teoria neurodegenerativă: consecinţele metabolice 54
3.3.5. Rolul inflamaţiei: amplificarea şi perpetuarea deteriorării 55
CAPITOLUL 4. DIAGNOSTICUL CLINIC ŞI PARACLINIC AL GLAUCOMULUI 57
4.1. Evoluţia clinică 57
4.2. Diagnosticul paraclinic 59
4.2.1. Tonometrie 59
4.2.2. Perimetrie computerizată 63
4.2.3. Tomografia în coerenţă optică 68
4.2.4. Pahimetrie 73
4.3. Integrarea multimodală paraclinică 77
CAPITOLUL 5. BIOMARKERI INFLAMATORI ÎN EVALUAREA GLAUCOMULUI PRIMITIV CU UNGHI DESCHIS 81
5.1. Semnătura moleculară a neuroinflamației glaucomatoase 81
5.2. Citokinele în fiziopatologia glaucomatoasă: modulatori ai cascadei inflamatorie 82
5.2.1. Bazele moleculare ale funcţiei citokinelor 82
5.2.2. Integrarea cu fiziopatologia glaucomatoasă 83
5.2.3. Reţele de reglementare şi implicaţii terapeutice 84
5.3. Citokinomul: Roluri specifice în neuroinflamarea glaucomatoasă 84
5.3.1. Interleukina-1β: regulator principal al activării inflamatorii 84
5.3.2. Interleukina-6: mediator dual de protecţie şi patologie 86
5.3.3. Factorul de necroză tumorală-α: mediator central al morţii neuronale 87
5.3.4. Interferon-γ: orchestrator al răspunsurilor imune adaptative 88
5.3.5. Interleukina-4: mediator antiinflamator şi neuroprotector 89
5.3.6. Interleukina-10: regulator principal al rezoluţiei inflamatorii 91
5.4. Filmul lacrimal ca platformă de biomarker: Inovația tehnică întâlnește nevoia clinică 92
5.4.1. Fundamentul biologic şi avantajele tehnice 92

5.4.2. Dovezi clinice şi provocări interpretative 93
5.4.3. Standardizarea tehnică şi asigurarea calităţii 94
5.4.4. Implementarea clinică şi direcţii viitoare 95
5.5. Integrarea biomarkerilor inflamatori în îngrijirea de precizie a glaucomului 97
5.6. Lacune în cercetare şi justificare ştiinţifică 97
Perspective globale: abordarea dispariţiilor şi a provocărilor de punere în aplicare 98
PARTEA SPECIALĂ 99
CAPITOLUL 6. MATERIAL ŞI METODĂ 101
6.1. Designul general al cercetării 101
6.2. Populația de studiu și structura cohortei 101
6.3. Protocolul clinic oftalmologic 102
6.4. Aparatura și protocolul OCT 103
6.5. Recoltarea și prelucrarea filmului lacrimal 104
6.6. Biomarkerii și variabilele derivate 104
6.7. Managementul datelor și controlul calității 105
6.8. Metode de prelucrare statistică 106
6.9. Platforme software utilizate 107
6.10. Considerații etice și protecția datelor 108
CAPITOLUL 7. DINAMICA CORELAŢIEI DINTRE CITOKINE ŞI PROGRESIA GLAUCOMULUI 109
7.1. Introducere 109
7.2. Material și metode 110
7.2.1. Designul studiului și structura cohortei 110
7.2.2. Parametrii analizați 111
7.2.3. Analiza statistică 112
7.3. Rezultate și Discuții 112
7.3.1. Profilul cohortei şi statusul inflamator initial 112
7.3.2. Dinamica stratului fibrelor nervoase retiniene 116
7.3.6. Robustețe analitică și verificări suplimentare 130
7.4. Concluzii preliminare şi implicaţii în terapie 131
CAPITOLUL 8. INDICELE DE STABILITATE INFLAMATORIE ŞI DINAMICA RNFL 133
8.1. Introducere 133
8.2. Material și metode 134
8.2.1. Designul studiului și structura cohortei 134
8.2.2. Parametrii analizați 135
8.2.3 Analiza statistică 137
8.3. Rezultate și discuții 138

8.3.1 Profilul cohortei şi statusul inflamator iniţial 139
8.3.2. Dinamica stratului fibrelor nervoase retiniene 145
8.3.3. Relaţia dintre citokine şi stratul fibrelor nervoase retiniene 148
8.3.4. Evoluția temporală a semnalului inflamator 155
8.3.5. Interacţiunea dintre inflamaţie, tratament şi fenotipurile de progresie 159
7.3.6. Robusteţe analitică şi verificări suplimentare 162
8.4. Concluzii preliminare şi implicaţii în abordarea terapeutică 165
CAPITOLUL 9. SOMNUL, INFLAMAŢIA ŞI DINAMICA RNFL 169
9.1. Introducere 169
9.2. Material și metode 170
9.2.1. Designul studiului și structura cohortei 170
9.2.2. Parametrii analizați 171
9.2.3. Analiza statistică 172
9.3. Rezultate și Discuții 173
9.3.1. Profilul cohortei şi statusul somn-inflamator iniţial 173
9.3.2. Dinamica RNFL şi deficitul de somn 175
9.3.3. Relaţia dintre somn, inflamţie şi RNFL 179
9.3.4. Evoluția temporală a semnalului inflamator 183
9.3.5. Stratificarea clinică şi impactul tratamentului 185
9.3.6 Robusteţe analitică şi verificări suplimentare 188
9.4. Concluzii preliminare şi implicaţii în tratament 191
CAPITOLUL 10. DISCUŢII INTEGRATE 193
10.1. Analiza integrată a rezultatelor cheie 193
10.1.1. Sinteza descoperirilor principale 193
10.1.2. Conexiuni între dinamica temporală, stabilitatea inflamatorie și factorii modificabili 194
10.1.3. Validarea ipotezelor inițiale 195
10.2. Analiza unificată pentru fiziopatologia glaucomului 195
10.2.1. Model Conceptual Integrat 196
10.2.2. Translația clinică 197
10.3. Implicații pentru medicina de precizie în glaucom 198
10.3.1. Stratificarea pacienților pe baza fenotipurilor inflamatorii 198
10.3.2. Integrarea factorilor de stil de viață în managementul personalizat 199
10.3.3. Algoritm decizional pentru implementare clinică 199
10.4. Limitări ale cercetării actuale 200
10.4.1 Limitări metodologice 200
10.4.2. Limite ale validităţii externe 201
10.4.3. Limitări tehnice 201

10.4.4 Măsurari de mitigare a limitărilor ... 202
10.5. Întrebări fundamentale rămase deschise ... 202
10.6. Direcţii viitoare de cercetare ... 203
10.6.1. Direcția I: Validarea multicentrică a panoului de biomarkeri lacrimali și a indicelui de stabilitate inflamatorie ... 203
10.6.2. Direcția II: Dezvoltarea unui test rapid, point-of-care, bazat pe film lacrimal și integrarea cu algoritmi predictivi multimodali ... 205
10.6.3. Direcția III: Studii intervenționale orientate către modificarea axei inflamație–neurodegenerare ... 206
10.6.4. Sinteza contribuției direcțiilor viitoare la dezvoltarea domeniului ... 208
CAPITOLUL 11. CONCLUZII GENERALE ... 209
11.1 Contribuții originale la cunoașterea științifică ... 209
11.2. Impactul asupra practicii clinice ... 209
11.3. Implicaţii clinice şi perspective ... 210
11.4. CONCLUZII FINALE ... 211
REFERINŢE ... 213

ABREVIERI

Abreviere	Descriere
AM	Ante meridiem
ANOVA	Analiza variației
AUC	Aria de sub curbă
BCa	Corectat pentru bias și accelerat
CI	Interval de încredere
CV	Coeficient de variație
dB	Decibeli
ELISA	Test imunosorbent legat de enzime
ETDRS	Studiul privind tratamentul precoce al retinopatiei diabetice
GPUD	Glaucom primar cu unghi deschis
HD-OCT	Tomografie în coerență optică de înaltă definiție
HS	Sensibilitate ridicată
LR	Raport de probabilitate
IC	Interval de încredere
IFN-γ	Interferon gamma
IL-1β	Interleukină-1 beta
IL-4	Interleukină-4
IL-6	Interleukină-6
IL-10	Interleukină-10
IQR	Interval intercuartilic
MD	Deviația medie
n	Numărul total de pacienți
NaN	Nu este un număr
NF-κB	Factorul nuclear kappa B; factor de transcripție
NPV	Valoarea predictivă negativă
OCT	Tomografie în coerență optică
P10/P25/P75/P90	Percentilele 10/25/75/90
P-val	Valoare p
PGA	Analogi de prostaglandină
PIO	Presiune intraoculară
pg/mL	Picograme/mililitru

Abreviere	Descriere
PPV	Valoarea predictivă pozitivă
PSD	Deviația standard a modelului
PSQI	Indicele Pittsburgh al calității somnului
r	Coeficientul de corelație liniară Pearson
RGC	Celule ganglionare retiniene
ROC	Caracteristica de operare a receptorului
RNFL	Stratul fibrelor nervoase retiniene
SD	Deviație standard
SITA	Algoritm suedez interactiv de prag
STROBE	Consolidarea raportării studiilor observaționale în epidemiologie
TNF-α	Factor de necroză tumorală alfa
UKGTS	Studiul privind tratamentul glaucomului în Regatul Unit
α	Nivel/prag de semnificație statistică

INTRODUCERE

1.1. Motivația alegerii temei

Glaucomul este abordat în teză ca neuropatie optică progresivă, ireversibilă și frecvent asimptomatică în stadiile inițiale. Motivația temei derivă din decalajul clinic dintre debutul proceselor biologice și momentul în care pierderea structurală sau funcțională devine evidentă prin investigațiile convenționale. Această particularitate justifică identificarea unor instrumente suplimentare, capabile să surprindă activitatea biologică a bolii înainte de instalarea deteriorării vizuale ireversibile.

Filmul lacrimal este ales ca matrice biologică deoarece permite recoltare rapidă, repetată și neinvazivă, cu disconfort minim pentru pacient. Teza pornește de la premisa că mediatorii inflamatori din lacrimi pot reflecta procese locale și sistemice relevante pentru glaucom și pot completa evaluarea bazată pe presiune intraoculară, OCT și perimetrie.

1.2. Importanța și actualitatea temei studiate pe plan național și internațional

Actualitatea temei este susținută de povara epidemiologică a glaucomului, recunoscut ca una dintre principalele cauze de orbire ireversibilă. Creșterea speranței de viață și îmbătrânirea populației amplifică numărul de pacienți afectați, iar diagnosticul tardiv se asociază cu reducerea autonomiei, scăderea calității vieții și costuri crescute pentru sistemele de sănătate.

La nivel național, relevanța cercetării este accentuată de necesitatea unor metode accesibile și reproductibile, care să poată fi integrate în practica ambulatorie. O platformă de biomarkeri lacrimali ar putea susține depistarea precoce, stratificarea riscului de progresie și identificarea complicațiilor biologice sau terapeutice, mai ales în contexte în care accesul la monitorizare oftalmologică complexă este inegal.

1.3. Obiectivele științifice și direcțiile de cercetare urmărite

Obiectivul general al lucrării este evaluarea valorii biomarkerilor inflamatori din filmul lacrimal pentru diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea evoluției glaucomului primitiv cu unghi deschis. Teza urmărește integrarea informației moleculare cu parametrii clinici și paraclinici consacrați.

Obiectivele principale includ identificarea semnăturilor moleculare asociate glaucomului, validarea relației dintre citokine și progresia structurală, dezvoltarea unui indice compozit de stabilitate inflamatorie și integrarea factorilor modificabili, în special somnul, în modelul de risc. Direcțiile de cercetare urmăresc trecerea de la biomarkeri izolați la panouri și scoruri integrate, compatibile cu medicina de precizie.

1.4. Semnificaţia şi impactul prognozat

Semnificația lucrării depășește caracterul descriptiv, deoarece propune o abordare translațională a glaucomului, în care datele moleculare pot deveni instrumente clinice. Impactul prognozat constă în îmbunătățirea detecției precoce, individualizarea monitorizării și orientarea intervențiilor terapeutice în funcție de riscul biologic real al pacientului.

Prin utilizarea filmului lacrimal, teza contribuie la dezvoltarea unei paradigme neinvazive de evaluare, complementară OCT, perimetriei și tonometriei. În perspectivă, rezultatele pot susține dezvoltarea de teste rapide, algoritmi predictivi multimodali și studii intervenționale orientate spre axa inflamație-neurodegenerare.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. ANATOMIE ŞI FIZIOLOGIE OCULARĂ

1.1. Anatomia globului ocular

Capitolul fundamentează înțelegerea glaucomului prin prezentarea elementelor anatomice relevante pentru mecanismele de afectare neuroretiniană și pentru interpretarea biomarkerilor lacrimali. Globul ocular este descris ca sistem optic și neurovascular integrat, în care structurile mecanice, vasculare, neurale și secretorii participă la menținerea homeostaziei.

1.1.1. Tunicile globului ocular

Tunica fibroasă, tunica vasculară și tunica neurală sunt analizate prin raportare la rolurile lor funcționale. Sclera și corneea asigură suport mecanic și protecție, uveea contribuie la vascularizație și producția umorii apoase, iar retina conține celulele ganglionare retiniene, ținta principală a leziunilor glaucomatoase. Proprietățile biomecanice ale sclerei și corneei au relevanță directă pentru transmiterea presiunii intraoculare către capul nervului optic.

1.1.2. Mediile refringente

Corneea, umoarea apoasă, cristalinul și corpul vitros sunt prezentate ca medii refringente, dar și ca structuri implicate în homeostazia oculară. Umoarea apoasă are rol nutrițional și presional, iar compoziția vitrosului poate reflecta procese retiniene și inflamatorii. Totuși, accesul invaziv la aceste compartimente justifică orientarea către lacrimi ca sursă mai fezabilă de biomarkeri.

1.1.3. Nervul optic

Nervul optic reprezintă regiunea critică a neuropatiei glaucomatoase. Axonii celulelor ganglionare traversează lamina cribrosa, zonă expusă stresului mecanic, alterării perfuziei și perturbării transportului axonal. Vulnerabilitatea acestei regiuni explică apariția excavării papilare și a subțierii RNFL, parametru structural esențial în urmărirea bolii.

1.1.4. Anexele oculare

Anexele oculare, în special pleoapele, conjunctiva, glandele lacrimale și sistemul de drenaj, sunt relevante pentru producerea și stabilitatea filmului lacrimal. Unitatea funcțională lacrimală conectează suprafața oculară, secreția lacrimală și imunitatea locală, ceea ce explică de ce modificările inflamatorii sau terapeutice pot influența compoziția probelor lacrimale.

1.2 Fiziologia oculară

Fiziologia oculară este prezentată prin mecanismele de producere și eliminare a umorii apoase, reglarea presiunii intraoculare și rolul barierelor hemato-oculare. Aceste procese explică atât baza tratamentului hipotensor, cât și limitele unei interpretări exclusiv presionale a glaucomului.

1.2.1. Dinamica umorii apoase

Umoarea apoasă este produsă la nivelul corpului ciliar și se evacuează prin calea trabeculară și calea uveoscleralã. Echilibrul dintre producție și drenaj determină presiunea intraoculară, iar creșterea rezistenței la nivelul rețelei trabeculare contribuie la hipertensiunea oculară și la stresul exercitat asupra nervului optic.

1.2.2. Presiunea intraoculară

Presiunea intraoculară rămâne principalul factor de risc modificabil și principala țintă terapeutică în glaucom. Totuși, măsurarea sa este influențată de grosimea și biomecanica corneei, de variațiile diurne și de susceptibilitatea individuală a nervului optic. Această complexitate explică progresia unor pacienți în pofida valorilor tensionale aparent controlate.

1.2.3. Barierele hemato-oculare

Barierele hemato-oculare controlează transferul molecular între circulația sistemică și compartimentele oculare. În glaucom, modificările de permeabilitate și disfuncția barierei pot facilita

participarea mediatorilor inflamatori la procesele neurodegenerative, influențând indirect și compoziția fluidelor oculare accesibile analizei.

1.3. Filmul lacrimal

Filmul lacrimal este analizat ca fluid biologic dinamic, cu relevanță diagnostică. El reprezintă o interfață între suprafața oculară, sistemul imun local și mediul extern, oferind un substrat practic pentru evaluarea biomarkerilor inflamatori.

1.3.1. Structura şi compoziţia

Filmul lacrimal include straturi mucinic, apos și lipidic, conținând proteine, electroliți, lipide, mucine, imunoglobuline, citokine și metaboliți. Compoziția sa complexă explică potențialul de a reflecta atât modificări oculare locale, cât și procese sistemice cu impact ocular.

1.3.2. Funcţiile şi dinamica

Lacrimile asigură protecție, lubrifiere, nutriție, apărare antimicrobiană și eliminarea deșeurilor metabolice. Reînnoirea continuă prin clipit și drenaj face posibilă recoltarea repetată, dar impune standardizarea momentului și a condițiilor de prelevare pentru a evita variabilitatea preanalitică.

1.3.3. Homeostazia suprafeţei oculare

Homeostazia suprafeței oculare depinde de echilibrul dintre secreția lacrimală, integritatea epiteliului, funcția pleoapelor, sistemul imun mucosal și stabilitatea filmului lacrimal. Dereglarea acestui echilibru poate modifica nivelurile de biomarkeri și trebuie luată în considerare în interpretarea rezultatelor obținute din lacrimi.

CAPITOLUL 2. NOȚIUNI GENERALE DESPRE GLAUCOM

2.1. Glaucomul – o afecțiune oftalmologică progresivă

Glaucomul este prezentat ca grup de neuropatii optice caracterizate prin degenerarea progresivă a celulelor ganglionare retiniene și a axonilor acestora. Caracterul ireversibil, evoluția lentă și frecventa absență a simptomelor în stadiile inițiale determină diagnostic tardiv și justifică nevoia unor instrumente sensibile de depistare precoce.

2.1.1. România şi Europa de Sud-Est

În România și Europa de Sud-Est, impactul glaucomului este amplificat de îmbătrânirea populației, de prevalența bolilor cronice și de diferențele de acces la investigații oftalmologice complexe. Monitorizarea hipertensiunii oculare și a pacienților suspecți necesită metode simple, repetabile și adaptabile practicii curente.

2.1.2. Repercusiunile la nivel european şi implicaţiile asupra sistemelor de sănătate

La nivel european, glaucomul generează costuri directe și indirecte importante, proporționale cu severitatea bolii și cu necesarul de monitorizare, tratament și reabilitare. Creșterea prevalenței la vârste avansate impune strategii preventive și de screening selectiv pentru persoanele cu risc crescut.

2.1.3. Context global: Asia, Africa şi America

Povara globală a bolii diferă între regiuni prin distribuția demografică, structura populațională și accesul la servicii medicale. Asia contribuie prin numărul mare de persoane afectate, Africa prin rate ridicate de prevalență și severitate, iar America prin costuri semnificative ale îngrijirii și reabilitării vizuale.

2.1.4. Transformarea demografică şi implicaţiile asupra asistenţei medicale

Tranziția demografică determină o creștere a numărului de pacienți vârstnici, grup în care riscul de glaucom este substanțial mai mare. Sistemele de sănătate trebuie să răspundă prin monitorizare longitudinală, acces la diagnostic multimodal și identificarea pacienților cu risc de progresie rapidă.

2.1.5. Impact economic: de la povara individuală la sistemele de sănătate

Impactul economic include costuri medicale, pierderi de productivitate, nevoia de îngrijire, adaptări sociale și scăderea calității vieții. Depistarea și tratamentul precoce sunt justificate nu doar clinic, ci și economic, deoarece prevenirea pierderii vizuale avansate reduce povara pe termen lung.

2.2. Complexitatea fiziopatologică şi provăcările de diagnostic

Glaucomul implică stres mecanic, disfuncție vasculară, stres oxidativ, inflamație, excitotoxicitate și disfuncție mitocondrială. Diagnosticul actual este multimodal, dar tonometria, perimetria și OCT-ul surprind aspecte diferite ale bolii și pot rata etapele biologice foarte precoce. Această limitare susține integrarea biomarkerilor moleculari.

2.3. Către un diagnostic performant

Diagnosticul performant presupune combinarea parametrilor presionali, structurali, funcționali și moleculari. Teza promovează o abordare în care biomarkerii lacrimali nu înlocuiesc metodele consacrate, ci le completează prin indicarea activității inflamatorii și a riscului biologic de progresie.

2.3.1 Abordări moleculare pentru diagnostic

Biomarkerii moleculari pot sprijini stratificarea riscului, detecția precoce, monitorizarea răspunsului la tratament și identificarea pacienților care progresează independent de presiunea intraoculară. Progresele în proteomică și imunoanalize au extins posibilitatea evaluării moleculelor din volume lacrimale reduse.

2.3.2. Paradigme ale medicinei de precizie: individualizarea îngrijirii glaucomului

Medicina de precizie presupune adaptarea monitorizării și tratamentului la fenotipul biologic, genetic, structural și comportamental al pacientului. În glaucom, această abordare este necesară deoarece evoluția clinică este heterogenă, iar presiunea intraoculară nu explică singură prognosticul.

2.3.3. Integrare tehnologică: Inteligența artificială și abordările multimodale

Inteligența artificială poate integra imagistica OCT, câmpul vizual, presiunea intraoculară și datele moleculare, identificând modele de risc greu de detectat prin metode clasice. În viitor, modelele predictive multimodale pot transforma biomarkerii lacrimali în componente operaționale ale deciziei clinice.

2.3.4. Accesibilitatea eșantionului și traducerea clinică

Lacrimile oferă avantaje clinice clare: recoltare neinvazivă, repetabilitate, acceptabilitate ridicată și compatibilitate cu platforme rapide. Pentru implementare sunt necesare standardizare, validare multicentrică și integrarea rezultatelor într-un flux de lucru simplu pentru medicul oftalmolog.

CAPITOLUL 3. GLAUCOMUL PRIMITIV CU UNGHI DESCHIS

3.1. Epidemiologie

Glaucomul primitiv cu unghi deschis este forma predominantă de glaucom și reprezintă o cauză majoră de orbire ireversibilă. Prevalența crește cu vârsta, iar proiecțiile demografice indică o creștere semnificativă a numărului de cazuri în următoarele decenii. Această realitate transformă GPUD într-o problemă de sănătate publică și justifică intensificarea cercetării diagnostice.

3.1.1. Impactul socioeconomic şi calitatea vieţii

Impactul GPUD este multidimensional: pacientul pierde treptat câmp vizual, mobilitate și autonomie, iar societatea suportă costuri medicale și sociale importante. Calitatea vieții se reduce prin frica de orbire, dependență, limitarea activităților cotidiene și riscul de accidente.

3.1.2. Tendinţe şi perspective de viitor

Tendințele viitoare includ creșterea prevalenței, dezvoltarea scorurilor genetice de risc, utilizarea inteligenței artificiale și identificarea unor biomarkeri moleculari validabili clinic. Direcția generală este trecerea de la diagnosticul tardiv la detecție precoce, prognostic individualizat și intervenție preventivă.

3.2. Fiziopatologie

Fiziopatologia GPUD este prezentată ca o cascadă integrată: stresul mecanic la nivelul capului nervului optic afectează transportul axonal și perfuzia; disfuncția vasculară produce hipoxie și stres metabolic; neurodegenerarea se amplifică prin disfuncție mitocondrială, stres oxidativ și activare glială; inflamația cronică perpetuează deteriorarea.

3.3. Etiopatogenie

Etiopatogenia este multifactorială, combinând factori nemodificabili, precum vârsta, istoricul familial și susceptibilitatea genetică, cu factori modificabili, precum presiunea intraoculară, statusul vascular, inflamația, comorbiditățile și unele elemente de stil de viață. Această complexitate explică variabilitatea răspunsului terapeutic.

3.3.1 Factorii de risc

Factorii de risc includ vârsta înaintată, presiunea intraoculară crescută, antecedentele familiale, rasa, miopia, grosimea corneană redusă, disfuncția vasculară, diabetul, hipertensiunea, apneea de somn și susceptibilitatea genetică. Factorii se pot cumula, generând profiluri individuale de vulnerabilitate.

3.3.2. Teoria mecanică: punctul de iniţiere

Teoria mecanică explică deteriorarea prin transmiterea presiunii intraoculare către lamina cribrosa, cu deformare tisulară, compresie axonală și afectarea transportului neurotrofic. Chiar și variațiile moderate de presiune pot deveni nocive la pacienții cu susceptibilitate biomecanică crescută.

3.2.3. Teoria vasculară: mecanismul de propagare

Teoria vasculară subliniază rolul perfuziei oculare insuficiente, al autoreglării vasculare alterate și al ischemiei recurente. Compromiterea microcirculației capului nervului optic poate amplifica leziunea mecanică și poate explica progresia în glaucomul cu presiune normală sau controlată terapeutic.

3.3.4. Teoria neurodegenerativă: consecinţele metabolice

Componenta neurodegenerativă implică apoptoza celulelor ganglionare, disfuncția mitocondrială, excitotoxicitatea glutamatului și propagarea leziunii de la corpul celular la axon și sinapse. Glaucomul este astfel apropiat conceptual de alte boli neurodegenerative cronice.

3.3.5. Rolul inflamației: amplificarea și perpetuarea deteriorării

Inflamația cronică de grad scăzut este interpretată ca mecanism de amplificare. Activarea microgliei, citokinele proinflamatorii, complementul și stresul oxidativ creează bucle de feedback care mențin neurodegenerarea. Această componentă justifică studiul citokinelor lacrimale ca markeri de activitate biologică.

CAPITOLUL 4. DIAGNOSTICUL CLINIC ŞI PARACLINIC AL GLAUCOMULUI

4.1. Evoluţia clinică

Evoluția glaucomului este lentă și insidioasă, cu afectare progresivă a nervului optic și a câmpului vizual. Stadiile incipiente pot fi asimptomatice, iar pacientul se prezintă adesea când pierderea structurală este deja semnificativă. Examenul clinic urmărește discul optic, raportul cupă-disc, hemoragiile peripapilare și semnele de afectare a suprafeței oculare.

4.2. Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul paraclinic se bazează pe tonometrie, perimetrie, OCT și pahimetrie, fiecare oferind informații complementare. Interpretarea corectă necesită corelarea rezultatelor și repetarea investigațiilor în timp, deoarece progresia poate fi structurală, funcțională sau mixtă.

4.2.1. Tonometrie

Tonometria estimează presiunea intraoculară, factor de risc major și țintă terapeutică. Valoarea măsurată trebuie interpretată în contextul grosimii și biomecanicii corneene, al variației diurne și al riscului individual. Controlul PIO reduce progresia, dar nu o exclude.

4.2.2. Perimetrie computerizată

Perimetria computerizată evaluează funcția vizuală prin identificarea defectelor de câmp vizual. Indicii precum MD și PSD sunt utili pentru severitate și progresie, însă testul este influențat de cooperarea pacientului, efectul de învățare și variabilitatea test-retest. Defectele pot deveni evidente după pierderi neuronale deja semnificative.

4.2.3. Tomografia în coerenţă optică

OCT-ul cuantifică grosimea RNFL și alte structuri retiniene, având rol central în diagnosticul precoce și urmărirea progresiei. Tehnica permite evaluare obiectivă, repetabilă și non-contact, dar este limitată de artefacte, erori de segmentare, calitatea semnalului și efectul de plafon sau podea în stadii avansate.

4.2.4. Pahimetrie

Pahimetria măsoară grosimea corneei centrale, parametru relevant pentru interpretarea PIO și pentru evaluarea riscului. Corneea subțire poate conduce la subestimarea presiunii și se asociază cu susceptibilitate crescută la progresie, integrând astfel componenta biomecanică în decizia clinică.

4.3. Integrarea multimodală paraclinică

Integrarea multimodală presupune evaluarea simultană a structurii, funcției, presiunii, biomecanicii și contextului clinic. Biomarkerii lacrimali pot adăuga o dimensiune moleculară acestei evaluări, contribuind la detectarea activității inflamatorii care precede modificările vizibile prin metode imagistice sau funcționale.

CAPITOLUL 5. BIOMARKERI INFLAMATORI ÎN EVALUAREA GLAUCOMULUI PRIMITIV CU UNGHI DESCHIS

5.1. Semnătura moleculară a neuroinflamației glaucomatoase

Capitolul argumentează că glaucomul implică o semnătură moleculară de neuroinflamație, exprimată prin activarea microgliei, eliberarea de citokine, stres oxidativ și remodelare extracelulară. Această semnătură poate fi detectabilă în lacrimi și poate oferi informații despre activitatea bolii.

5.2. Citokinele în fiziopatologia glaucomatoasă: modulatori ai cascadei inflamatorie

Citokinele sunt analizate ca modulatori ai relației dintre leziunea mecanică, ischemie, activare glială și moarte neuronală. Ele nu sunt interpretate izolat, ci ca elemente ale unei rețele în care balanța proinflamatorie-antinflamatorie influențează vulnerabilitatea axonală.

5.2.1. Bazele moleculare ale funcţiei citokinelor

Citokinele sunt proteine de semnalizare implicate în comunicarea celulară, activarea imună și reglarea inflamației. Prin receptorii specifici și căi precum NF-κB, ele modulează expresia genelor inflamatorii, supraviețuirea celulară și răspunsul la stres.

5.2.2. Integrarea cu fiziopatologia glaucomatoasă

În glaucom, citokinele pot media tranziția de la agresiunea inițială la degenerarea progresivă. Nivelurile crescute de mediatori proinflamatori pot semnala activarea microglială și deteriorarea axonală, iar citokinele reglatoare pot reflecta încercarea organismului de a limita inflamația.

5.2.3. Reţele de reglementare şi implicaţii terapeutice

Rețelele citokinice pot deveni autoîntreținute, ceea ce sugerează că terapiile viitoare ar putea viza nu doar presiunea intraoculară, ci și modularea inflamației. Identificarea profilurilor inflamatorii poate ghida selecția pacienților pentru intervenții neuroprotectoare sau antiinflamatorii.

5.3. Citokinomul: Roluri specifice în neuroinflamarea glaucomatoasă

Citokinomul reprezintă ansamblul mediatorilor evaluați împreună. Teza urmărește IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-4 și IL-10, considerând că valoarea clinică rezultă din interpretarea lor integrată, longitudinală și raportată la RNFL.

5.3.1. Interleukina-1β: regulator principal al activării inflamatorii

IL-1β este prezentată ca mediator din amonte, asociat activării inflamasomului și inițierii răspunsului inflamator. Creșterea sa poate indica un mediu local favorabil activării microgliale și amplificării neuroinflamației.

5.3.2. Interleukina-6: mediator dual de protecţie şi patologie

IL-6 are rol dual, putând fi implicată atât în răspunsuri adaptative, cât și în perpetuarea inflamației. Interpretarea sa depinde de context, durată și asocierea cu alți mediatori, fiind relevantă mai ales în analizele longitudinale.

5.3.3. Factorul de necroză tumorală-α: mediator central al morţii neuronale

TNF-α este descris ca mediator cu potențial neurotoxic, implicat în apoptoza celulară, disfuncția axonală și menținerea inflamației. Nivelurile sale crescute pot semnala un profil de risc biologic mai agresiv.

5.3.4. Interferon-γ: orchestrator al răspunsurilor imune adaptative

IFN-γ reflectă implicarea imunității adaptative și interacțiunea dintre răspunsurile celulare și mediul ocular. În context glaucomatos, poate contribui la polarizarea răspunsului inflamator și la comunicarea dintre celulele imune și gliale.

5.3.5. Interleukina-4: mediator antiinflamator şi neuroprotector

IL-4 este interpretată ca mediator antiinflamator, cu rol posibil în limitarea activării imune și în promovarea unui fenotip reparator. Raportarea sa la citokinele proinflamatorii poate oferi informații despre balanța de protecție versus agresiune.

5.3.6. Interleukina-10: regulator principal al rezoluţiei inflamatorii

IL-10 are rol major în rezoluția inflamației și în controlul răspunsului imun. Nivelurile sale pot sugera capacitatea pacientului de a contrabalansa inflamația cronică, iar dinamica IL-10 devine relevantă în interpretarea profilurilor longitudinale.

5.4. Filmul lacrimal ca platformă de biomarker: Inovația tehnică întâlnește nevoia clinică

Filmul lacrimal este prezentat ca platformă ideală pentru biomarkeri datorită accesibilității, siguranței, repetabilității și compatibilității cu metode moderne de detecție. Această abordare răspunde nevoii clinice de evaluare rapidă și neinvazivă a activității bolii.

5.4.1. Fundamentul biologic şi avantajele tehnice

Lacrimile conțin proteine și mediatori imunologici relevanți, iar volumele mici pot fi analizate prin ELISA, multiplex sau platforme emergente. Recoltarea neinvazivă permite monitorizare longitudinală, necesară pentru boli progresive precum glaucomul.

5.4.2. Dovezi clinice şi provocări interpretative

Dovezile clinice susțin modificări ale profilului inflamator la pacienții glaucomatoși, dar interpretarea este influențată de heterogenitatea probelor, tratamente, vârstă, suprafața oculară și metode analitice. Teza răspunde acestor provocări prin design longitudinal și control al calității.

5.4.3. Standardizarea tehnică şi asigurarea calităţii

Standardizarea recoltării, depozitării, extracției și analizei este esențială pentru validitatea biomarkerilor lacrimali. Controlul calității trebuie să includă momentul recoltării, absența stimulilor oculari, gestionarea valorilor sub limita de detecție și verificarea reproductibilității.

5.4.4. Implementarea clinică şi direcţii viitoare

Implementarea clinică necesită praguri validate, teste rapide, costuri acceptabile și integrare cu OCT și perimetrie. Direcțiile viitoare includ validare multicentrică, biosenzori lacrimali și algoritmi predictivi multimodali.

5.5. Integrarea biomarkerilor inflamatori în îngrijirea de precizie a glaucomului

Biomarkerii pot contribui la stratificarea pacienților în funcție de profilul inflamator, riscul structural și răspunsul la tratament. În medicina de precizie, un pacient cu profil proinflamator persistent poate necesita monitorizare mai frecventă și evaluarea unor intervenții complementare.

5.6. Lacune în cercetare şi justificare ştiinţifică

Lacunele principale includ lipsa studiilor longitudinale, lipsa standardizării, dimensiunile reduse ale cohortelor și insuficienta corelare cu parametrii OCT. Teza este justificată prin încercarea de a depăși aceste limite, analizând citokinele în timp și raportându-le la dinamica RNFL.

Perspective globale: abordarea disparităţiilor şi a provocărilor de punere în aplicare

În perspectivă globală, biomarkerii lacrimali pot reduce disparitățile de acces dacă sunt transformați în teste simple și accesibile. Succesul implementării depinde de validare externă, cost, instruirea personalului și adaptarea la sisteme medicale cu resurse diferite.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 6. MATERIAL ŞI METODĂ

6.1. Designul general al cercetării

Cercetarea este structurată ca studiu clinic longitudinal, observațional, prospectiv, desfășurat pe 24 de luni, cu evaluări repetate la 0, 6, 12, 18 și 24 de luni. Designul urmărește relația dintre biomarkerii inflamatori din filmul lacrimal, parametrii structurali OCT și factori clinici sau comportamentali relevanți.

6.2. Populația de studiu și structura cohortei

Cohorta a inclus pacienți cu glaucom primitiv cu unghi deschis tratați, pacienți suspecți sau netratați și un grup martor sănătos. Criteriile de includere și excludere au urmărit reducerea confuziei prin afecțiuni inflamatorii oculare sau sistemice, intervenții chirurgicale recente, medicație antiinflamatorie și calitate OCT insuficientă.

6.3. Protocolul clinic oftalmologic

Protocolul a integrat acuitatea vizuală, biomicroscopia, tonometria, gonioscopia, examinarea fundului de ochi, perimetria computerizată și evaluarea OCT. PIO a fost tratată ca variabilă clinică importantă, dar nu ca determinant unic al progresiei.

6.4. Aparatura și protocolul OCT

Evaluarea structurală s-a bazat pe OCT de tip spectral-domain, utilizând protocol standardizat pentru discul optic și RNFL. Au fost acceptate numai scanări cu semnal adecvat, centrare corectă, absența artefactelor majore și segmentare corespunzătoare. Variabila structurală principală a fost grosimea RNFL și rata sa de modificare longitudinală.

6.5. Recoltarea și prelucrarea filmului lacrimal

Filmul lacrimal a fost recoltat cu benzi sterile Schirmer, înaintea manevrelor oftalmologice care ar fi putut modifica compoziția lacrimilor. Probele au fost procesate standardizat, refrigerate, centrifugate și stocate la temperatură scăzută până la analiza biomarkerilor.

6.6. Biomarkerii și variabilele derivate

Biomarkerii analizați au fost IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-4 și IL-10. Variabilele derivate au inclus încărcătura proinflamatorie, indicatori de balanță imună și Indicele de Stabilitate Inflamatorie, conceput pentru a exprima persistența unui profil inflamator în timp.

6.7. Managementul datelor și controlul calității

Datele au fost organizate longitudinal, cu verificarea consistenței, a unităților de măsură, a valorilor lipsă și a valorilor sub limita de detecție. Controlul calității a vizat fazele preanalitică, analitică și postanalitică, pentru a crește reproductibilitatea rezultatelor.

6.8. Metode de prelucrare statistică

Analiza statistică a inclus modele mixte cu efecte aleatorii, regresii multivariabile, modele Tobit pentru valori cenzurate, bootstrap, teste de permutare, modele panel cu decalaj încrucișat, analize ROC, modele de supraviețuire și analize bayesiene. Semnificația statistică a fost interpretată în contextul dimensiunii efectului și al robustеții modelării.

6.9. Platforme software utilizate

Prelucrarea datelor a fost realizată în R și pachete specializate pentru manipulare de date, modele longitudinale, analiză ROC, supraviețuire, modelare bayesiană și validare internă. Platformele software au susținut reproductibilitatea și trasabilitatea fluxului analitic.

6.10. Considerații etice și protecția datelor

Cercetarea a respectat principiile etice aplicabile studiilor clinice observaționale, consimțământul informat și protecția datelor personale. Caracterul neinvaziv al recoltării lacrimale a redus riscul pentru participanți, iar monitorizarea clinică a fost integrată în evaluarea oftalmologică standard.

CAPITOLUL 7. DINAMICA CORELAȚIEI DINTRE CITOKINE ŞI PROGRESIA GLAUCOMULUI

7.1. Introducere

Capitolul investighează relația temporală dintre citokinele lacrimale și progresia structurală glaucomatoasă. Premisa centrală este că inflamația nu apare doar ca epifenomen, ci poate precede și anticipa subțierea RNFL, oferind o fereastră de intervenție precoce.

7.2. Material și metode

Analiza s-a bazat pe cohorta longitudinală descrisă anterior, cu evaluări clinice, OCT și recoltări lacrimale repetate. Obiectivul a fost corelarea evoluției biomarkerilor pro- și antiinflamatori cu dinamica RNFL și cu statusul terapeutic.

7.2.1. Designul studiului și structura cohortei

Designul longitudinal a permis estimarea modificărilor intraindividuale și comparația între grupuri. Structura cohortei a permis analiza diferențelor dintre pacienții tratați, cei netratați sau suspecți și martorii sănătoși, reducând dependența de măsurători transversale izolate.

7.2.2. Parametrii analizați

Parametrii principali au fost nivelurile citokinelor lacrimale, grosimea RNFL, rata de subțiere RNFL, presiunea intraoculară și clasificarea fenotipurilor de progresie. Citokinele au fost interpretate atât individual, cât și ca rețea inflamatorie.

7.2.3. Analiza statistică

S-au utilizat modele mixte longitudinale, corelații, modele cu decalaj temporal, analize de direcționalitate și verificări de robustețe. Această abordare a fost adecvată pentru a distinge relațiile simultane de cele predictive.

7.3. Rezultate și Discuții

Rezultatele indică faptul că profilul inflamator lacrimal diferă între grupuri și se asociază cu evoluția structurală. Semnalul proinflamator a fost mai accentuat la pacienții cu risc glaucomatos și la cei netratați, în timp ce tratamentul a fost asociat cu un profil structural și inflamator mai favorabil, fără a normaliza complet riscul.

7.3.1. Profilul cohortei şi statusul inflamator initial

Profilul inițial a sugerat o diferență biologică între pacienții glaucomatoși și martori. Mediatorii proinflamatori au fost interpretați ca expresie a activării imune locale, iar mediatorii reglatori ca indicatori ai capacității compensatorii. Această separare susține valoarea filmului lacrimal pentru stratificare.

7.3.2. Dinamica stratului fibrelor nervoase retiniene

RNFL a scăzut în timp, dar ritmul declinului a fost diferit între grupuri. Evoluția martorilor a fost compatibilă cu îmbătrânirea fiziologică, în timp ce pacienții netratați au prezentat tendință de subțiere mai accentuată. Tratamentul hipotensor a redus, dar nu a eliminat, riscul de progresie.

7.3.3. Relaţia dintre citokine şi stratul fibrelor nervoase retiniene

IL-1β, IL-6 și TNF-α au fost asociate cu scăderea RNFL, susținând implicarea cascadei inflamatorii în neurodegenerare. IL-10 și IL-4 au fost interpretate ca potențiali mediatori de reglare, iar raportul dintre componentele pro- și antiinflamatorii a fost mai informativ decât o determinare izolată.

7.3.4. Răspunsul inflamator în relație cu subțierea RNFL

Analiza cu decalaj temporal a susținut existența unei ferestre de 6-12 luni în care citokinele pot anticipa subțierea RNFL. Această observație are implicații clinice importante, deoarece poate permite intensificarea monitorizării înainte ca pierderea structurală să devină evidentă la OCT.

7.3.5. Interacţiunea dintre inflamaţie, tratament şi fenotipurile de progresie

Pacienții au fost interpretați prin fenotipuri de progresie, de la stabili la progresori rapizi. Profilurile proinflamatorii persistente au fost asociate cu risc mai mare, iar tratamentul a deplasat o parte dintre pacienți către fenotipuri mai favorabile, fără a anula complet variabilitatea biologică individuală.

7.3.6. Robustețe analitică și verificări suplimentare

Verificările de robustețe, inclusiv modele alternative și scenarii de sensibilitate, au susținut stabilitatea concluziilor. Relația dintre citokine și RNFL nu a depins exclusiv de ipoteze statistice unice, ceea ce întărește interpretarea translațională a rezultatelor.

7.4. Concluzii preliminare şi implicaţii în terapie

Capitolul concluzionează că inflamația lacrimală are valoare predictivă pentru progresia structurală. Integrarea citokinelor în monitorizarea pacienților poate ajuta la identificarea celor care necesită controale mai frecvente, optimizarea tratamentului și, în viitor, intervenții neuroprotectoare sau antiinflamatorii.

CAPITOLUL 8. INDICELE DE STABILITATE INFLAMATORIE ŞI DINAMICA RNFL

8.1. Introducere

Capitolul propune trecerea de la evaluarea nivelurilor absolute ale citokinelor la analiza stabilității lor în timp. Indicele de Stabilitate Inflamatorie a fost conceput pentru a distinge inflamația persistentă de fluctuațiile tranzitorii, presupunând că profilurile stabil-înalte au impact prognostic mai mare.

8.2. Material și metode

S-a utilizat aceeași cohortă longitudinală, cu date repetate de citokine și RNFL. ISI a fost calculat prin raportarea încărcăturii proinflamatorii la variabilitatea temporală, permițând clasificarea pacienților în fenotipuri inflamatorii.

8.2.1. Designul studiului și structura cohortei

Designul pe 24 de luni a permis estimarea persistenței inflamației și relația acesteia cu evoluția structurală. Structura grupurilor a permis evaluarea efectului tratamentului și compararea profilurilor inflamatorii între martori, pacienți tratați și pacienți netratați.

8.2.2. Parametrii analizați

Au fost analizate citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii, rata anuală de modificare RNFL, presiunea intraoculară, variabile clinice și fenotipuri ISI. Valorile ISI au permis delimitarea profilurilor volatil-scăzut, intermediar și stabil-înalt.

8.2.3 Analiza statistică

Analizele au inclus regresii, modele mixte, modele Tobit, bootstrap, teste de permutare, analize ROC, modele panel și supraviețuire structurală. Accentul a fost pus pe stabilitatea efectelor și pe utilitatea clinică a pragurilor de risc.

8.3. Rezultate și discuții

Rezultatele au arătat că stabilitatea inflamației este un predictor mai robust decât o măsurătoare izolată. Pacienții cu ISI ridicat au prezentat risc structural mai mare, iar inflamația persistentă a fost asociată cu rețele citokinice mai dens interconectate.

8.3.1 Profilul cohortei şi statusul inflamator iniţial

La momentul inițial, profilurile inflamatorii au diferențiat grupurile clinice, pacienții glaucomatoși având încărcătură proinflamatorie mai mare. Totuși, valoarea reală a ISI a rezultat din analiza persistenței în timp, nu doar din nivelurile de bază.

8.3.2. Dinamica stratului fibrelor nervoase retiniene

Dinamica RNFL a confirmat existența unei variații individuale a progresiei. Subțierea structurală a fost mai accentuată la pacienții cu fenotip inflamator stabil-înalt, sugerând că persistența inflamației influențează rata de degenerare axonală.

8.3.3. Relaţia dintre citokine şi stratul fibrelor nervoase retiniene

Relația citokine-RNFL a fost consolidată prin integrarea stabilității temporale. IL-1β, IL-6 și TNF-α au contribuit la definirea încărcăturii proinflamatorii, iar IL-10 a furnizat informații despre capacitatea de reglare imună. ISI a sintetizat aceste dimensiuni într-un indicator practic.

8.3.4. Evoluția temporală a semnalului inflamator

Inflamația stabil-înaltă a sugerat o activare persistentă a axei inflamatorii, posibil mai relevantă pentru neurodegenerare decât episoadele tranzitorii. Această observație susține utilitatea monitorizării repetate a biomarkerilor, nu doar a unei determinări unice.

8.3.5. Interacţiunea dintre inflamaţie, tratament şi fenotipurile de progresie

Tratamentul a fost asociat cu profiluri mai favorabile, dar nu a anulat complet riscul inflamator. Pacienții cu ISI ridicat pot reprezenta o categorie care necesită monitorizare structurală mai frecventă și evaluarea unor intervenții complementare.

8.3.6. Robusteţe analitică şi verificări suplimentare

Analizele de sensibilitate au confirmat că relația dintre ISI și progresia RNFL rămâne stabilă în modele alternative. Această robustețe susține folosirea ISI ca instrument de stratificare, cu condiția validării externe pe cohorte independente.

8.4. Concluzii preliminare şi implicaţii în abordarea terapeutică

Capitolul demonstrează că nu doar intensitatea, ci și stabilitatea inflamației contează pentru evoluția glaucomului. ISI poate contribui la un algoritm de monitorizare bazat pe risc, în care pacienții stabil-înalți sunt evaluați mai des și pot beneficia de intervenții mai timpurii.

CAPITOLUL 9. SOMNUL, INFLAMAŢIA ŞI DINAMICA RNFL

9.1. Introducere

Capitolul adaugă un factor modificabil - somnul - la modelul biologic al progresiei glaucomatoase. Premisa este că deficitul de somn poate amplifica inflamația sistemică și locală, alterând mecanismele de reparare, clearance și homeostazie neurovasculară.

9.2. Material și metode

Studiul a integrat date privind durata și calitatea somnului cu biomarkerii lacrimali și dinamica RNFL. Obiectivul a fost evaluarea modului în care somnul interacționează cu inflamația și tratamentul în determinarea riscului structural.

9.2.1. Designul studiului și structura cohortei

Cohorta longitudinală a fost analizată în funcție de parametrii de somn, statusul inflamator și evoluția RNFL. Această structură a permis investigarea unui model în care factorii comportamentali influențează axa inflamație-neurodegenerare.

9.2.2. Parametrii analizați

Parametrii au inclus durata somnului, scoruri de calitate a somnului, citokine lacrimale, ISI, RNFL, presiunea intraoculară și statusul terapeutic. Deficitul de somn a fost interpretat ca posibil amplificator al profilului proinflamator.

9.2.3. Analiza statistică

S-au utilizat modele de regresie, analize de mediere, modele longitudinale și scenarii de sensibilitate pentru a evalua relația dintre somn, inflamație și progresia RNFL. Analizele au urmărit atât efectul direct, cât și efectul indirect mediat inflamator.

9.3. Rezultate și Discuții

Rezultatele susțin că deficitul de somn se asociază cu niveluri mai ridicate ale mediatorilor proinflamatori și cu progresie structurală mai rapidă. Relația nu este interpretată ca simplă asociere, ci ca parte a unui lanț fiziopatologic în care somnul insuficient crește activarea inflamatorie, iar aceasta accelerează pierderea RNFL.

9.3.1. Profilul cohortei şi statusul somn-inflamator iniţial

Profilul inițial a indicat diferențe între pacienții cu somn adecvat și cei cu deficit de somn. Aceștia din urmă au prezentat un context inflamator mai nefavorabil, sugerând interacțiunea dintre comportamentul de somn, statusul imun și vulnerabilitatea neuroretiniană.

9.3.2. Dinamica RNFL şi deficitul de somn

Deficitul de somn a fost asociat cu declin RNFL mai accentuat. Această relație susține ipoteza că somnul contribuie la menținerea homeostaziei neurovasculare și că perturbarea sa poate accelera procesele degenerative.

9.3.3. Relaţia dintre somn, inflamţie şi RNFL

Analizele au arătat că inflamația mediază o parte importantă a relației dintre somn și RNFL. Mediatori precum IL-6 și TNF-α pot reprezenta legătura biologică dintre deficitul de somn și progresia glaucomatoasă.

9.3.4. Evoluția temporală a semnalului inflamator

În timp, pacienții cu somn insuficient au avut tendința de menținere a unui profil proinflamator mai persistent. Această persistență se suprapune conceptului ISI și sugerează că somnul poate influența stabilitatea răspunsului inflamator.

9.3.5. Stratificarea clinică şi impactul tratamentului

Integrarea somnului în stratificarea clinică arată că tratamentul hipotensor poate fi mai puțin eficient în contextul unui profil inflamator amplificat de deficit de somn. Managementul personalizat al glaucomului ar putea include consilierea privind somnul și screeningul tulburărilor de somn.

9.3.6 Robusteţe analitică şi verificări suplimentare

Verificările suplimentare au susținut stabilitatea asocierii dintre deficitul de somn, inflamație și RNFL. Limitările includ caracterul auto-raportat al unor parametri de somn și lipsa monitorizării obiective pentru toți participanții, ceea ce indică necesitatea studiilor viitoare cu actigrafie sau polisomnografie.

9.4. Concluzii preliminare şi implicaţii în tratament

Capitolul concluzionează că somnul trebuie considerat factor modificabil în evaluarea riscului glaucomatos. Optimizarea somnului poate deveni o intervenție complementară tratamentului ocular, mai ales la pacienții cu profil inflamator ridicat și progresie structurală accelerată.

CAPITOLUL 10. DISCUȚII INTEGRATE

10.1. Analiza integrată a rezultatelor cheie

Discuțiile integrate reunesc cele trei direcții ale părții speciale într-un model unitar. Citokinele anticipează declinul RNFL, stabilitatea inflamației cuantifică persistența riscului, iar somnul funcționează ca factor modificabil care poate amplifica sau atenua procesul inflamator.

10.1.1. Sinteza descoperirilor principale

Descoperirile principale susțin valoarea filmului lacrimal ca platformă de biomarkeri, relevanța citokinelor proinflamatorii pentru progresia structurală și utilitatea ISI pentru stratificarea riscului. În plus, somnul completează modelul prin introducerea unei variabile sistemice modificabile.

10.1.2. Conexiuni între dinamica temporală, stabilitatea inflamatorie și factorii modificabili

Din perspectiva temporală, semnalul inflamator precede subțierea RNFL; din perspectiva stabilității, inflamația persistentă este mai importantă decât episoadele izolate; din perspectiva factorilor modificabili, deficitul de somn poate întreține mediul proinflamator. Aceste componente descriu un lanț biologic coerent: somn insuficient - inflamație persistentă - cuplare citokinică - progresie RNFL.

10.1.3. Validarea ipotezelor inițiale

Ipoteza centrală, conform căreia inflamația cronică de grad scăzut detectabilă în filmul lacrimal contribuie la progresia glaucomului, este susținută de rezultatele longitudinale. Validarea este temporală, cantitativă și mecanistică, deși necesită confirmare în cohorte mai mari și independente.

10.2. Analiza unificată pentru fiziopatologia glaucomului

Teza propune o analiză unificată în care presiunea intraoculară rămâne importantă, dar este integrată cu inflamația, neurodegenerarea, vascularizația și factorii sistemici. Această viziune explică progresia pacienților aparent controlați tensional.

10.2.1. Model Conceptual Integrat

Modelul conceptual integrează stresul mecanic, disfuncția vasculară, inflamația lacrimală, stabilitatea citokinică și somnul. RNFL devine expresia structurală finală a acestor interacțiuni, iar biomarkerii lacrimali pot semnala activitatea procesului înainte de deteriorarea măsurabilă.

10.2.2. Translația clinică

Translația clinică presupune integrarea biomarkerilor într-un algoritm decizional care completează evaluarea oftalmologică standard. Pacienții cu semnal inflamator ridicat, ISI crescut sau deficit de somn pot fi urmăriți mai frecvent și evaluați pentru optimizare terapeutică.

10.3. Implicații pentru medicina de precizie în glaucom

Medicina de precizie în glaucom se bazează pe combinarea informației presionale, structurale, funcționale, moleculare și comportamentale. Teza susține că profilurile inflamatorii pot deveni criterii suplimentare pentru individualizarea controalelor și tratamentului.

10.3.1. Stratificarea pacienților pe baza fenotipurilor inflamatorii

Fenotipurile inflamatorii permit diferențierea pacienților cu risc scăzut, intermediar și ridicat de progresie. Fenotipul stabil-înalt este cel mai relevant clinic, deoarece reflectă persistența inflamației și se asociază cu risc structural mai mare.

10.3.2. Integrarea factorilor de stil de viață în managementul personalizat

Factorii de stil de viață, în special somnul, pot modifica mediul inflamator și răspunsul la tratament. Managementul personalizat ar putea include evaluarea somnului, screeningul apneei, consilierea comportamentală și controlul comorbidităților inflamatorii sau vasculare.

10.3.3. Algoritm decizional pentru implementare clinică

Algoritmul propus ar combina OCT, PIO, perimetrie, biomarkeri lacrimali, ISI și somn. Pacienții cu risc biologic crescut ar beneficia de monitorizare trimestrială sau semestrială, în timp ce cei cu profil stabil și risc redus ar putea fi urmăriți la intervale mai largi.

10.4. Limitări ale cercetării actuale

Limitările cercetării includ dimensiunea cohortei, designul monocentric, variabilitatea biologică a lacrimilor și caracterul observațional. Aceste limite impun prudență în generalizare și necesită validare externă.

10.4.1 Limitări metodologice

Limitările metodologice privesc dimensiunea eșantionului, valorile cenzurate, posibila confuzie reziduală și lipsa randomizării. Modelele statistice au redus aceste probleme, dar nu le pot elimina complet.

10.4.2. Limite ale validităţii externe

Validitatea externă este limitată de structura cohortei și de specificul centrului de recrutare. Rezultatele trebuie confirmate în populații diferite, cu severitate variabilă, tratamente diverse și comorbidități multiple.

10.4.3. Limitări tehnice

Limitările tehnice includ sensibilitatea platformelor analitice, variabilitatea recoltării lacrimale, limitele OCT și artefactele imagistice. Standardizarea protocolului și controlul calității sunt esențiale pentru reducerea acestor efecte.

10.4.4 Măsurari de mitigare a limitărilor

Măsurile de mitigare includ protocol standardizat, criterii stricte de includere, verificări de robustețe, analiză longitudinală și interpretare integrată. Aceste măsuri cresc credibilitatea concluziilor, dar nu înlocuiesc validarea multicentrică.

10.5. Întrebări fundamentale rămase deschise

Rămân deschise întrebări privind cauzalitatea exactă a inflamației, pragurile clinice ale biomarkerilor, impactul tratamentelor antiinflamatorii, rolul comorbidităților sistemice și modul optim de integrare a testelor lacrimale în practica de zi cu zi.

10.6. Direcţii viitoare de cercetare

Direcțiile viitoare urmăresc validarea biomarkerilor, dezvoltarea unor teste rapide și trecerea către intervenții care modifică axa inflamație-neurodegenerare. Aceste direcții transformă rezultatele tezei în program de cercetare clinică aplicată.

10.6.1. Direcția I: Validarea multicentrică a panoului de biomarkeri lacrimali și a indicelui de stabilitate inflamatorie

Prima direcție presupune studii multicentrice, cohorte mai mari, urmărire de minimum 3-5 ani și standardizare interlaborator. Impactul ar fi definirea unor praguri robuste și creșterea încrederii în utilizarea clinică a ISI.

10.6.2. Direcția II: Dezvoltarea unui test rapid, point-of-care, bazat pe film lacrimal și integrarea cu algoritmi predictivi multimodali

A doua direcție vizează dezvoltarea unui test rapid din lacrimi, compatibil cu consultația oftalmologică. Testul ar putea furniza un scor inflamator integrabil cu OCT, PIO, perimetrie și date despre somn, facilitând decizia clinică imediată.

10.6.3. Direcția III: Studii intervenționale orientate către modificarea axei inflamație–neurodegenerare

A treia direcție propune studii intervenționale care să testeze dacă reducerea inflamației sau optimizarea somnului încetinește progresia RNFL. Biomarkerii ar deveni astfel nu doar instrumente de prognostic, ci și criterii de selecție terapeutică.

10.6.4. Sinteza contribuției direcțiilor viitoare la dezvoltarea domeniului

Împreună, aceste direcții pot transforma cercetarea biomarkerilor lacrimali într-un instrument practic de medicină de precizie. Ele completează direcțiile actuale ale tezei prin validare, miniaturizare tehnologică și testare intervențională.

CAPITOLUL 11. CONCLUZII GENERALE

11.1 Contribuții originale la cunoașterea științifică

Lucrarea aduce contribuții originale prin demonstrarea relației longitudinale dintre citokinele lacrimale și RNFL, prin introducerea Indicelui de Stabilitate Inflamatorie și prin integrarea deficitului de somn în modelul progresiei glaucomatoase. Aceste contribuții extind paradigma clasică a glaucomului, centrată pe presiune, către o abordare moleculară și sistemică.

11.2. Impactul asupra practicii clinice

Impactul clinic potențial constă în identificarea pacienților cu risc de progresie înainte de deteriorarea structurală evidentă, ajustarea frecvenței monitorizării și orientarea tratamentului în funcție de fenotipul inflamator. Biomarkerii lacrimali pot deveni un instrument complementar, util mai ales la pacienții cu progresie inexplicabilă prin PIO.

11.3. Implicaţii clinice şi perspective

Perspectivele clinice includ dezvoltarea de teste rapide, algoritmi multimodali și intervenții asupra factorilor modificabili. Evaluarea somnului și a inflamației poate completa controlul presional, susținând o abordare holistică a pacientului cu glaucom.

11.4. CONCLUZII FINALE

Concluzia generală este că filmul lacrimal reprezintă o sursă valoroasă, accesibilă și neinvazivă de biomarkeri pentru glaucom. Citokinele proinflamatorii, stabilitatea lor temporală și interacțiunea cu somnul oferă informații relevante pentru prognostic și monitorizare.

Teza susține tranziția de la evaluarea izolată a presiunii intraoculare către modele integrate care includ OCT, câmp vizual, biomarkeri lacrimali și factori sistemici. Această integrare poate contribui la detecția precoce, prevenirea progresiei rapide și personalizarea tratamentului în glaucomul primitiv cu unghi deschis.

REFERINȚE

1. Wirtz MK, Keller KE. The Role of the IL-20 Subfamily in Glaucoma. Mediators of Inflammation. 2016;2016.

2. Lee EB, Wang SY, Chang R. Interpreting Deep Learning Studies in Glaucoma: Unresolved Challenges. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2021;10:261–267.

3. Cordeiro M, Gandolfi S, Gugleta K, Normando E, Oddone F. How latanoprost changed glaucoma management. Acta Ophthalmologica. 2023;102:e140–e155.

4. Sharma S, Bollinger K, Kodeboyina SK, Zhi W, Patton J, Bai S, et al. Proteomic Alterations in Aqueous Humor From Patients With Primary Open Angle Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2018;59:2635–2643.

5. Bhuiyan A, Govindaiah A, Smith RT. An Artificial-Intelligence- and TelemedicineBased Screening Tool to Identify Glaucoma Suspects from Color Fundus Imaging. Journal of Ophthalmology. 2021;2021.

6. Hoppe C, Gregory-Ksander M. The Role of Complement Dysregulation in Glaucoma. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.

7. Yadav M, Bhardwaj A, Yadav A, Dada R, Tanwar M. Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. Indian Journal of Ophthalmology. 2023;71:1739–1756.

8. Hollitt GL, Qassim A, Thomson D, Schmidt J, Nguyen T, Landers J, et al. Genetic Risk Assessment of Degenerative Eye Disease (GRADE): study protocol of a prospective assessment of polygenic risk scores to predict diagnosis of glaucoma and agerelated macular degeneration. BMC Ophthalmology. 2023;23.

9. Abu-Amero K, Kondkar A, Chalam K. An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma. International Journal of Molecular Sciences. 2015;16:28886–28911.

10. Sanz-Morello B, Ahmadi H, Vohra R, Saruhanian S, Freude K, Hamann S, et al. Oxidative Stress in Optic Neuropathies. Antioxidants. 2021;10.

11. Munteanu GZ, Munteanu Z, Roiu G, Daina C, Daina L, Coroi M, et al. Detection of Intraocular Hypertension during Opportunity Screening (Check-Up Medical Inspections). Journal of Personalized Medicine. 2022;12.

12. Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. The Hub-and-Spoke Management of Glaucoma. Frontiers in Neuroscience. 2020;14.

13. Song P, Wang J, Bućan K, Theodoratou E, Rudan I, Chan K. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: A systematic analysis. Journal of Global Health. 2017;7.

14. Feldman R, Cioffi G, Liebmann J, Weinreb R. Current Knowledge and Attitudes Concerning Cost-Effectiveness in Glaucoma Pharmacotherapy: A Glaucoma Specialists Focus Group Study. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2020;14:729–739.

15. Allison K, Patel D, Besharim C. The Valoare of Annual Glaucoma Screening for HighRisk Adults Ages 60 to 80. Cureus. 2021;13.

16. Fernandes RRAJBDVAIAGMBJFNBT, Bourne RRA, Jonas J, Friedman DS, Nangia V, Bron A, et al. Global estimates on the nμmber of people blind or visually impaired by glaucoma: A meta-analysis from 2000 to 2020. Eye. 2024;38:2036–2046.

17. Petriti B, Williams PA, Lascaratos G, Chau K, Garway-Heath D. Neuroprotection in Glaucoma: NAD+/NADH Redox State as a Potential Biomarker and Therapeutic Target. Cells. 2021;10.

18. Bailey JCC, Funk KL, Cruz LA, Waksmunski AR, Kinzy T, Wiggs J, et al. Diversity in Polygenic Risk of Primary Open-Angle Glaucoma. Genes. 2022;14.

19. Real J, Lafuente M, Palma S, Tartara L. Direct costs of glaucoma: Relationship between cost and severity of the disease. Chronic Illness. 2018;16:266–274.

20. Li X, Cai S, He Z, Reilly J, Zeng Z, Strang NC, et al. Metabolomics in Retinal Diseases: An Update. Biology. 2021;10.

21. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.

22. Nunez R, Harris A, Ibrahim O, Keller J, Wikle C, Robinson E, et al. Artificial Intelligence to Aid Glaucoma Diagnosis and Monitoring: State of the Art and New Directions. Photonics. 2022;9.

23. Haja SA, Mahadevappa V. Advancing glaucoma detection with convolutional neural networks: a paradigm shift in ophthalmology. Romanian Journal of Ophthalmology. 2023;67:222–237.

24. Francesco TD, Bacharach J, Smith O, Shah M. Early diagnostics and interventional glaucoma. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2024;16.

25. Gharahkhani P, Jorgenson E, Hysi P, Khawaja A, Pendergrass S, Han X, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. Nature Communications. 2021;12.

26. Suo L, Dai W, Qin X, Li G, Zhang D, Cheng T, et al. Screening of primary open-angle glaucoma diagnostic markers based onimmune-relatedgenesand immuneinfiltration. BMC Genomic Data. 2022;23.

27. Ocansey S, Abu E, Abraham C, Owusu-Ansah A, Acheampong C, Mensah F, et al. Socio-demographic factors modify awareness, knowledge, and perceived risk of glaucoma in rural and urban residents in Ghana: a population-based survey. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2021;13.

28. Chan M, Broadway D, Khawaja A, Yip J, Garway-Heath D, Burr J, et al. Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study. The BMJ. 2017;358.

29. Imperato J, Zou K, Li JZ, Hassan T. Clinical Practice Management of Primary OpenAngle Glaucoma in the United States: An Analysis of Real-World Evidence. Patient preference and adherence. 2022;16:2213–2227.

30. Cueto AF-V, Álvarez L, García M, Álvarez-Barrios A, Artime E, Cueto LF-V, et al. Candidate Glaucoma Biomarkers: From Proteins to Metabolites, and the Pitfalls to Clinical Applications. Biology. 2021;10.

31. Odilibe IP, Anyanwu EC, Arowoogun JO, Akomolafe O, Onwumere C, Ogugua JO. The role of biotechnology in healthcare: A review of global trends. World Journal of Advanced Research and Reviews. 2024;

32. Zhang Q, Wang N, Rui Y, Xia Y, Xiong S, Xia X. New insight of metabolomics in ocular diseases in the context of 3P medicine. The EPMA Journal. 2023;14:53–71.

33. Liu X, Liu X, Wang Y, Sun H, Guo Z, Tang X, et al. Proteome Characterization of Glaucoma Aqueous Humor. Molecular & Cellular Proteomics : MCP. 2021;20.

34. Chow N, Gallo L, Busse J. Evidence-based medicine and precision medicine: Complementary approaches to clinical decision-making. Precision Clinical Medicine. 2018;1:60–64.

35. Porter L, Black G. Personalized ophthalmology. Clinical Genetics. 2014;86:1–11.

36. Fea A, Ricardi F, Novarese C, Cimorosi F, Vallino V, Boscia G. Precision Medicine in Glaucoma: Artificial Intelligence, Biomarkers, Genetics and Redox State. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

37. Auler N, Tonner H, Pfeiffer N, Grus F. Antibody and Protein Profiles in Glaucoma: Screening of Biomarkers and Identification of Signaling Pathways. Biology. 2021;10.

38. Tonti E, Tonti S, Mancini F, Bonini C, Spadea L, D'Esposito F, et al. Artificial Intelligence and Advanced Technology in Glaucoma: A Review. Journal of Personalized Medicine. 2024;14. 39. Lommatzsch C, van Oterendorp C. Current Status and Future Perspectives of Optic Nerve Imaging in Glaucoma. Journal of Clinical Medicine. 2024;13.

40. Ashtari-Majlan M, Dehshibi MM, Masip D. Deep Learning and Computer Vision for Glaucoma Detection: A Review. ArXiv. 2023;abs/2307.16528.

41. Thompson A, Jammal A, Medeiros F. A Review of Deep Learning for Screening, Diagnosis, and Detection of Glaucoma Progression. Translational Vision Science & Technology. 2020;9.

42. Ludi Z, Sule A, Samy R, Putera I, Schrijver B, Hutchinson PE, et al. Diagnosis and biomarkers for ocular tuberculosis: From the present into the future. Theranostics. 2023;13:2088–2113.

43. Rossi C, Cicalini I, Cufaro M, Agnifili L, Mastropasqua L, Lanuti P, et al. MultiOmics Approach for Studying Tears in Treatment-Naïve Glaucoma Patients. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20.

44. Roy NS, Wei Y, Kuklinski EJ, Asbell P. The Growing Need for Validated Biomarkers and Endpoints for Dry Eye Clinical Research. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2017;58:BIO1–BIO19.

45. Figueiredo GS, Hogg J, Okonkwo A, Baylis O, Berry M, Ali S, et al.Understanding Ocular Surface Inflammation in Tears Before and After Autologous Cultivated Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation. Ophthalmology and Therapy. 2023;12:1097–1107.

46. Usgaonkar U, Naik R, Shetty A. The economic burden of glaucoma on patients. Indian Journal of Ophthalmology. 2023;71:560–566.

47. Feng KM, Tsung T-H, Chen Y-H, Lu D-W. The Role of Retinal Ganglion Cell Structure and Function in Glaucoma. Cells. 2023;12.

48. Batur E, Özdemir S, Durgun M, Özsoy Y. Vesicular Drug Delivery Systems: Promising Approaches in Ocular Drug Delivery. Pharmaceuticals. 2024;17.

49. Delshadi R, Bahrami A, Mcclements D, Moore M, Williams L. Development of nanoparticle-delivery systems for antiviral agents: A review. Journal of Controlled Release. 2021;331:30–44.

50. Tejwani S, Dinakaran S, Joshi A, Shetty R, Roy AS. A cross-sectional study to compare intraocular pressure measurement by sequential use of Goldman applanation tonometry, dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Corvis ST. Indian Journal of Ophthalmology. 2015;63:815–820.

51. Hou X-W, Wang Y, Ke C, Li M-Y, Pan C. Metabolomics and Biomarkers in Retinal and Choroidal Vascular Diseases. Metabolites. 2022;12.

52. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in Retinal Degeneration. Frontiers in Immunology. 2019;10.

53. Liu L-C, Chen Y-H, Lu D-W. Overview of Recent Advances in Nano-Based Ocular Drug Delivery. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

54. Basile M, Mazzon E, Fagone P, Longo A, Russo A, Fallico M, et al. Immunobiology of Uveal Melanoma: State of the Art and Therapeutic Targets. Frontiers in Oncology. 2019;9.

55. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. Scientific Reports. 2021;11.

56. Jiménez-Gómez Y, Alba-Molina D, Blanco-Blanco M, Pérez-Fajardo L, ReyesOrtega F, Ortega-Llamas L, et al. Novel Treatments for Age-Related Macular Degeneration: A Review of Clinical Advances in Sustained Drug Delivery Systems. Pharmaceutics. 2022;14.

57. Wolf J, Franco JA, Yip R, Dabaja M, Velez G, Liu F, et al. Liquid BPIOsy Proteomics in Ophthalmology. Journal of Proteome Research. 2024;23:511–522.

58. Zhao B, Torun N, Elsayed M, Cheng A-D, Brook A, Chang Y-M, et al. Diagnostic Utility of Optic Nerve Measurements with MRI in Patients with Optic Nerve Atrophy. American Journal of Neuroradiology. 2019;40:558–561.

59. Cullen PF, Sun D. Astrocytes of the eye and optic nerve: heterogeneous populations with unique functions mediate axonal resilience and vulnerability to glaucoma. Frontiers in Ophthalmology. 2023;3.

60. Fernández-Albarral J, Ramírez A, de Hoz R, Matamoros JA, Salobrar-García E, Elvira-Hurtado L, et al. Glaucoma: from pathogenic mechanisms to retinal glial cell response to damage. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2024;18.

61. Liu H, Prokosch V. Energy Metabolism in the Inner Retina in Health and Glaucoma. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22.

62. Hurley D, Irnaten M, O'brien C. Metformin and Glaucoma—Review of Anti-Fibrotic Processes and Bioenergetics. Cells. 2021;10.

63. Alexopoulos P, Fernandes AG, Ghassabi Z, Zambrano R, Vellappally A, Shemuelian E, et al. Lamina Cribrosa Microstructure in Nonhuman Primates With Naturally Occurring Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. Translational Vision Science & Technology. 2024;13.

64. Simon M, Basu S, Qaladize B, Grambergs RC,Rotstein N, Mandal NA. Sphingolipids as critical players in retinal physiology and pathology. Journal of Lipid Research. 2020;62.

65. Ajouz L, Hallak J, Naik R, Nguyen A, Zhao C, Robinson MR, et al. Evaluation of the Impact of Meibomian Gland Dysfunction Using a Novel Patient-Reported Outcome Instrument. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2023;40:48–56.

66. Al-Namaeh M. A systematic review of the effect of omega-3 supplements on meibomian gland dysfunction. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2020;12.

67. Lv Z, Li S, Zeng G, Yao K, Han H. Recent progress of nanomedicine in managing dry eye disease. Advances in Ophthalmology Practice and Research. 2024;4:23–31.

68. Armstrong L, Collin J, Mostafa I, Queen R, Figueiredo F, Lako M. In the eye of the storm: SARSCoV2 infection and replication at the ocular surface? Stem Cells Translational Medicine. 2021;10:976–986.

69. Xiao B, Guo D, Liu R, Tu M, Chen Z, Zheng Y, et al. Obstruction of the Tear Drainage Altered Lacrimal Gland Structure and Function. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2023;64.

70. Asal M, Koçak G, Sarı V, Reçber T, Nemutlu E, Utine CA, et al. Development of lacrimal gland organoids from iPSC derived multizonal ocular cells. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2023;10.

71. Wu KY, Mina M, Carbonneau M, Marchand M, Tran S. Advancements in Wearable and Implantable Intraocular Pressure Biosensors for Ophthalmology: A Comprehensive Review. Micromachines. 2023;14.

72. Peral A, Martínez-Águila A, Pastrana C, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Carracedo G. Contact Lenses as Drug Delivery System for Glaucoma: A Review. Applied Sciences. 2020;10:5151.

73. Delle C, Wang X, Nedergaard M. The Ocular Glymphatic System—Current Understanding and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.

74. Stokkermans T, Reitinger JC, Tye G, Kao C, Ragupathy S, Wang H, et al.Accommodative Exercises to Lower Intraocular Pressure. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.

75. Han B, Song M, Li L, Sun X, Lei Y. The Application of Nitric Oxide for Ocular Hypertension Treatment. Molecules. 2021;26.

76. Brazuna R, Alonso RS, Salomão MQ, Fernandes B, Ambrósio R. Ocular Biomechanics and Glaucoma. Vision. 2023;7.

77. Aliancy J, Stamer WD, Wirostko B. A Review of Nitric Oxide for the Treatment of Glaucomatous Disease. Ophthalmology and Therapy. 2017;6:221–232.

78. Chan E, Yeh K, Moghimi S, Proudfoot J, Liu X, Zangwill L, et al. Changes in Corneal Biomechanics and Glaucomatous Visual Field Loss. Journal of Glaucoma. 2021;30:e246–e251.

79. Uchida T, Shimizu S, Yamagishi R, Tokuoka SM, Kita Y, Honjo M, et al. Mechanical stretch induces Ca2+ influx and extracellular release of PGE2 through Piezo1 activation in trabecular meshwork cells. Scientific Reports. 2021;11.

80. Ho M-L, Wang DJ, Hua J, Cao D. Neurofluids and the glymphatic system: anatomy, physiology, and imaging. The British Journal of Radiology. 2023;96.

81. Ojaimi YA,Blin T,Lamamy J, Gracia M, Pitiot A, Denevault-Sabourin C, et al. Therapeutic antibodies – natural and pathological barriers and strategies to overcome them. Pharmacology & Therapeutics. 2021;233:108022–108022.

82. Jiang S, Kametani M, Chen D. Adaptive Immunity: New Aspects of Pathogenesis Underlying Neurodegeneration in Glaucoma and Optic Neuropathy. Frontiers in Immunology. 2020;11.

83. Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Conde-Penedo A, GarcíaOtero X, Luzardo-Álvarez A, et al. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye: BPIOharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations. Pharmaceutics. 2020;12.

84. Nättinen J, Aapola U, Nukareddy P, Uusitalo H. Clinical Tear Fluid Proteomics— A Novel Tool in Glaucoma Research. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

85. Ozdalgic B, Gul M, Uygun Z, Atçeken N, Tasoglu S. Emerging Applications of Electrochemical Impedance Spectroscopy in Tear Film Analysis. Biosensors. 2022;12.

86. Król-Grzymała A, Sienkiewicz-Szłapka E, Fiedorowicz E, Rozmus D, Cieślińska A, Grzybowski A. Tear Biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's Diseases, and Multiple Sclerosis: Implications for Diagnosis (Systematic Review). International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

87. Jones G, Altman J, Ahmed S, Lee T, Zhi W, Sharma S, et al. Unraveling the Intraday VariationsintheTearFluidProteome. InvestigativeOphthalmology&VisualScience. 2024;65.

88. López-Contreras AK, Martínez-Ruíz MG, Olvera-Montaño C, Robles-Rivera RR, Arévalo-Simental DE, Castellanos-González JA, et al. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. Antioxidants. 2020;9.

89. de Souza HMR, Pereira TTP, de Sá H, Alves M, Garrett R, Canuto GAB. Critical Factors in Sample Collection and Preparation for Clinical Metabolomics of Underexplored Biological Specimens. Metabolites. 2024;14.

90. Lin Y, Zhang Y, Shi K, Wu H, Ou S. Advances in clinical examination of lacrimal gland. Frontiers in Medicine. 2023;10.

91. Pavlenko T, Chesnokova N, Nodel M, Kim AR, Ugrumov MV. Molecular Mechanisms and Clinical Manifestations of Catecholamine Dysfunction in the Eye in Parkinson's Disease As a Basis for Developing Early Diagnosis. Acta Naturae. 2020;12:52– 62.

92. Dosmar E, Walsh J, Doyel M, Bussett K, Oladipupo A, Amer S, et al. Targeting Ocular Drug Delivery: An Examination of Local Anatomy and Current Approaches. Bioengineering. 2022;9.

93. Chu SS, Nguyen HA, Zhang J, Tabassμm S, Cao H. Towards Multiplexed and Multimodal Biosensor Platformsin Real-Time Monitoringof Metabolic Disorders. Sensors (Basel, Switzerland). 2022;22.

94. Rafaqat S, Azam A, Hafeez R, Faseeh H, Tariq M, Asif M, et al. World Journal of Cardiology. 2021;14

95. Rolando M, Barabino S. Dry Eye Disease: What Is the Role of Vitamin D International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

96. Sebbag L, Moody LM, Mochel J. Albumin Levels in Tear Film Modulate the Bioavailability of Medically-Relevant Topical Drugs. Frontiers in Pharmacology. 2020;10.

97. Chen J, Yuan X-L, Zhou X, Xu J, Zhang X, Duan X. Mendelian randomization implicates causal association between epigenetic age acceleration and age-related eye diseases or glaucoma endophenotypes. Clinical Epigenetics. 2024;16.

98. Jain S, Aref A. Senile Dementia and Glaucoma: Evidence for a Common Link. Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2015;10:178–183.

99. Davuluru SS, Jess AT, Kim JSB, Yoo K, Nguyen V, Xu BY. Identifying, Understanding, and Addressing Disparitiesin Glaucoma Careinthe United States. Translational Vision Science & Technology. 2023;12.

100. Lommatzsch C, Rothaus K, Schopmeyer L, Feldmann M, Bauer D, Grisanti S, et al. Elevatedendothelin-1 levels as riskfactor for an impairedocular blood flow measured by OCT-A in glaucoma. Scientific Reports. 2022;12.

101. Li S, Qiu Y, Yu J, Shao M, Li Y, Cao W, et al. Association of systemic inflammation indices with visual field loss progression in patients with primary angle-closure glaucoma: potential biomarkers for 3P medical approaches.The EPMA Journal. 2021;12:659–675.

102. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2016;89:73–79.

103. Nuzzi R, Tridico F. Glaucoma: Biological Trabecular and Neuroretinal Pathology with Perspectives of Therapy Innovation and Preventive Diagnosis. Frontiers in Neuroscience. 2017;11. 97.

104. Park H, Hong KE, Park C. Impact of Age and Myopia on the Rate of Visual Field Progression in Glaucoma Patients. Medicine. 2016;95.

105. Zimprich L, Diedrich J, Bleeker AR, Schweitzer J. Corneal Hysteresis as a Biomarker of Glaucoma: Current Insights. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2020;14:2255–2264.

106. Wang X, Wang M, Liu H, Mercieca K, Prinz J, Feng Y, et al. The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma—What Comes First? International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

107. Rocha DN, Carvalho ED, Relvas J, Oliveira M, Pêgo AP. Mechanotransduction: Exploring New Therapeutic Avenues in Central Nervous System Pathology. Frontiers in Neuroscience. 2022;16.

108. Hu D, Jiang J, Ding B, Xue K, Sun X, Qian S-H. Mechanical Strain Regulates Myofibroblast Differentiation of Human Scleral Fibroblasts by YAP. Frontiers in Physio-logy. 2021;12.

109. Sayah DN, Mazzaferri J, Descovich D, Costantino S, Lesk M. The Association Between Ocular Rigidity and Neuroretinal Damage in Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2020;61.

110. Van Koeverden AK, Afiat BC, Nguyen CTO, Bui BV, Lee PY. Understanding how ageing impacts ganglion cell susceptibility to injury in glaucoma. Clinical and Experimental Optometry. 2023;107:147–155.

111. Banou L, Dastiridou A, Giannoukas A, Kouvelos G, Baros C, Androudi S. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature. Diagnostics. 2023;13.

112. Eijgen JV, Melgarejo JD, Laeken JV, van der Pluijm C, Matheussen H, Verhaegen M, et al. The Relevance of Arterial Blood Pressure in the Management of Glaucoma Progression: A Systematic Review. American Journal of Hypertension. 2023;37:179– 198.

113. Moore D, Harris A, WuDunn D, Kheradiya NS, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2008;2:849–861.

114. Loo J, Wang Z, Chong RS. Caveolin-1 in vascular health and glaucoma: A critical vascular regulator and potential therapeutic target. Frontiers in Medicine. 2023;10.

115. Vernazza S, Tirendi S, Bassi A, Traverso C, Saccà S. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. Journal of Clinical Medicine. 2020;9.

116. Iomdina E, Tikhomirova NK, Bessmertny AM, Serebryakova M, Baksheeva VE, Zalevsky A, et al. Alterations in proteome of human sclera associated with primary open-angle glaucoma involve proteins participating in regulation of the extracellular matrix. Molecular Vision. 2020;26:623–640.

117. Liu K, Wu P, Chen B, Cai Y, Yuan R, Zou J. Implicating Causal Brain Magnetic Resonance Imaging in Glaucoma Using Mendelian Randomization. Frontiers in Medicine. 2022;9.

118. Murphy M, Conner I, Teng CY, Lawrence JD, Safiullah ZN, Wang B, et al. Retinal Structures and Visual Cortex Activity are Impaired Prior to Clinical Vision Loss in Glaucoma. Scientific Reports. 2016;6.

119. Passaro ML, Matarazzo F, Abbadessa G, Pezone A, Porcellini A, Tranfa F, et al. Glaucoma as a Tauopathy—Is It the Missing Piece in the Glaucoma Puzzle? Journal of Clinical Medicine. 2023;12.

120. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, Callaghan B, Doyle C, Willoughby C, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Glaucoma. Biomolecules. 2021;11.

121. Duarte J. Neuroinflammatory Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Glaucoma. Journal of Ophthalmology. 2021;2021.

122. Krishnan A, Kocab AJ, Zacks D, Marshak Rothstein A, Gregory-Ksander M. A small peptide antagonist of the Fas receptor inhibits neuroinflammation and prevents axon degeneration and retinal ganglion cell death in an inducible mouse model of glaucoma. Journal of Neuroinflammation. 2019;16.

123. Madeira M, Boia R, Santos P, Ambrósio A, Santiago AR. Contribution of Microglia Mediated Neuroinflammation to Retinal Degenerative Diseases. Mediators of Inflammation. 2015;2015.

124. Ma JY, Sze Y, Bian J, Lam TC. Critical role of mass spectrometry proteomics in tear biomarker discovery for multifactorial ocular diseases (Review). International Journal of Molecular Medicine. 2021;47.

125. Târcoveanu F, Leon F, Curteanu S, Chiselita D, Bogdănici C, Anton N. Classification Algorithms Used in Predicting Glaucoma Progression. Healthcare. 2022;10.

126. Geng W, Wang D, Han J. Trends in the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes with Different Degrees of Visual Field Defects. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.

127. Poostchi A, Kastner A, Konstantakopoulou E, Gazzard G, Jayaram H. Clinical risk stratification in glaucoma. Eye. 2023;37:3121–3127.

128. Lee A, Sung K, Shin J. Progression detection capabilities of circumpapillary and macular vessel density in advanced glaucomatous eyes. Scientific Reports. 2022;12.

129. Abe RY, Gracitelli CPB, Medeiros F. The Use of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography to Detect Glaucoma Progression. The Open Ophthalmology Journal. 2015;9:78–88.

130. Swaminathan U, Daigavane S. Unveiling the Potential: A Comprehensive Review of Artificial Intelligence Applications in Ophthalmology and Future Prospects. Cureus. 2024;16.

131. Patton GN, Lee HJ. Chemical Insights into Topical Agents in Intraocular Pressure Management: From Glaucoma EtPIOathology to Therapeutic Approaches. Pharmaceutics. 2024;16.

132. Yap TE, Donna P, Almonte MT, Cordeiro M. Real-Time Imaging of Retinal Ganglion Cell Apoptosis. Cells. 2018;7.

133. Awwad M, Nada O, Hamdi M, El-Shazly AA, Elwan S. Correlation Between Optical Coherence Tomography and Photopic Negative Response of Flash Electroretinography in Ganglion Cell Complex Assessment in Glaucoma Patients. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2022;16:893–904.

134. Lee GA, Kong GYX, Liu C-H. Visual fields in glaucoma: Where are we now? Clinical & Experimental Ophthalmology. 2023;51:162–169.

135. Christopher MA, Belghith A, Weinreb R, Bowd C, Goldbaμm M, Saunders L, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Features Identified by Unsupervised Machine Learning on Optical Coherence Tomography Scans Predict Glaucoma Progression. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2018;59:2748–2756.

136. Kourkoutas D, Triantafyllopoulos G, Georgiou I, Karamaounas A, Karamaounas N, Sotiropulos K, et al. Comparison of Diagnostic Ability Between Wide-Field SweptSource Optical Coherence Tomography Imaging Maps and Heidelberg Retina Tomograph 3 Optic Nerve Head Assessment to Discriminate Glaucomatous and Nonglaucomatous Eyes. Cureus. 2022;14.

137. Cheng C-Y, Thakur S, Dinh L, Lavanya R, Quek T, Liu Y. Use of artificial intelligence in forecasting glaucoma progression.Taiwan Journal of Ophthalmology. 2023;13:168–183.

138. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? Eye and Brain. 2020;12:33–44.

139. Al-Nosairy K, Hoffmann M, Bach M. Non-invasive electrophysiology in glaucoma, structure and function—a review. Eye. 2021;35:2374–2385.

140. Tsai Y-C, Lee H-P, Tsung T-H, Chen Y-H, Lu D-W. Unveiling Novel Structural Biomarkers for the Diagnosis of Glaucoma. Biomedicines. 2024;12.

141. Thompson A, Falconi A, Sappington RM. Deep learning and optical coherence tomography in glaucoma: Bridging the diagnostic gap on structural imaging. Frontiers in Ophthalmology. 2022;2.

142. Chen D, Anran E, Tan TF, Ramachandran R, Li F, Cheung C, et al. Applications of Artificial Intelligence and Deep Learning in Glaucoma. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2023;12:80–93.

143. Vinod K, Salim S. Addressing Glaucoma in Myopic Eyes: Diagnostic and Surgical Challenges. Bioengineering. 2023;10.

144. Dąbrowska A, Wilczyński B, Mastalerz J, Kucharczyk J, Kulbacka J, Szewczyk A, et al. The Impact of Liver Failure on the Immune System. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.

145. Bikomeye J, Beyer AM, Kwarteng J, Beyer K. Greenspace, Inflammation, Cardiovascular Health, and Cancer: A Review and Conceptual Framework for Greenspace in Cardio-Oncology Research. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19.

146. Kiers D, Koch R, Hamers LAC, Gerretsen J, Thijs EJM, Ede LV, et al. Characterization of a model of systemic inflammation in humans in vivo elicited by continuous infusion of endotoxin. Scientific Reports. 2017;7.

147. Yang S-M, Lv S, Zhang W, Cui Y. Microfluidic Point-of-Care (POC) Devices in Early Diagnosis: A Review of Opportunities and Challenges. Sensors (Basel, Switzerland). 2022;22.

148. Naik P, Singh S, Vishwakarma S, Kaur I, Dave V, Kumar A, et al. MultidrugResistant Pseudomonas aeruginosa Evokes Differential Inflammatory Responses in Human Microglial and Retinal Pigment Epithelial Cells. Microorganisms. 2020;8.

149. George DJD, Ge T, Krishnamurthy B, Kay T, Thomas H. Inflammation versus regulation: how interferon-gamma contributes to type 1 diabetes pathogenesis. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2023;11.

150. Markitantova Y, Simirskii V. Endogenous and Exogenous Regulation of Redox Homeostasis in Retinal Pigment Epitheliμm Cells: An Updated Antioxidant Perspective. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

151. Basavarajappa D, Gupta V, Chitranshi N, Viswanathan D, Gupta VB, Wall RV, et al. Anti-inflammatory Effects of Siponimod in a Mouse Model of Excitotoxicity-Induced Retinal Injury. Molecular Neurobiology. 2023;60:7222–7237.

152. Costa G, Ribeiro FF, Sebastião A, Muir E, Vaz S. Bridging the gap of axonal regeneration in the central nervous system: A state of the art review on central axonal regeneration. Frontiers in Neuroscience. 2022;16.

153. Wu P, Luo S, Zhou T, Wang R, Qiu X, Yuan P, et al. Possible Mechanisms Involved in the Cooccurrence of Oral Lichen Planus and Hashimoto's Thyroiditis. Mediators of Inflammation. 2020;2020.

154. Palevski D, Ben-David G, Weinberger Y, Daood RH, Fernández JA, Budnik I, et al. 3K3A-Activated Protein C Prevents Microglia Activation, Inhibits NLRP3 Inflammasome and Limits Ocular Inflammation. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

155. Chen D, Peng C, Ding X, Wu Y, Zeng C, Xu L, et al.Interleukin-4 promotes microglial polarization toward a neuroprotective phenotype after retinal ische-mia/reperfusion injury. Neural Regeneration Research. 2022;17:2755–2760.

156. Fiedorowicz E, Cieślińska A, Kuklo P, Grzybowski A. Protein Biomarkers in Glaucoma: A Review. Journal of Clinical Medicine. 2021;10.

157. Ko G, Yu F, Bayless K, Ko M. MicroRNA-150 (miR-150) and Diabetic Retinopathy: Is miR-150 Only a Biomarker or Does It Contribute to Disease Progression International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

158. Bell K, von Thun N, Teister J, Grus F. Modulation of the Immune System for the Treatment of Glaucoma. Current Neuropharmacology. 2017;16:942–958.

159. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. F1000Research. 2020;9.

160. Wong M, Huang P, Li W, Li Y, Zhang SS, Zhang C. T-Helper1/T-Helper2 Cytokine Imbalance in the Iris of Patients with Glaucoma. PLoS ONE. 2015;10.

161. Lazzara F, Amato R, Platania C, Conti F, Chou T-H, Porciatti V, et al.1α,25dihydroxyvitamin D3 protects retinal ganglion cells in glaucomatous mice. Journal of Neuroinflammation. 2021;18.

162. Nash D, Hughes M, Butcher L, Aicheler RJ, Smith P, Cullen T, et al. IL6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2022;33:4–19.

163. Chono I, Miyazaki D, Miyake H, Komatsu N, Ehara F, Nagase D, et al.High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. Scientific Reports. 2018;8.

164. Wang Y, Chen S, Liu Y, Huang W, Li X, Zhang X. Inflammatory cytokine profiles in eyes with primary angle-closure glaucoma. Bioscience Reports. 2018;38.

165. Lokau J, Agthe M, Garbers C. Generation of Soluble Interleukin-11 and Interleukin6 Receptors: A Crucial Function for Proteases during Inflammation. Mediators of Inflammation. 2016;2016.

166. Saccà S, Corazza P, Gandolfi S, Ferrari D, Sukkar S, Iorio E, et al. Substances of Interest That Support Glaucoma Therapy. Nutrients. 2019;11.

167. Xia Q, Zhang D. Apoptosis in glaucoma: A new direction for the treatment of glaucoma (Review). Molecular Medicine Reports. 2024;29.

168. Groef LD, Salinas-Navarro M, Imschoot GV, Libert C, Vandenbroucke R, Moons L. Decreased TNF Levels and Improved Retinal Ganglion Cell Survival in MMP-2 Null Mice Suggest a Role for MMP-2 as TNF Sheddase. Mediators of Inflammation. 2015;2015.

169. Pietrucha-Dutczak M, Amadio M, Govoni S, Lewin-Kowalik J, Smędowski A. The Role of Endogenous Neuroprotective Mechanisms in the Prevention of Retinal Ganglion Cells Degeneration. Frontiers in Neuroscience. 2018;12.

170. Kondkar A, Sultan T, Almobarak F, Kalantan H, Al-Obeidan S, Abu-Amero K. Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary openangle glaucoma. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2018;12:701–706.

171. Roh M, Zhang Y, Murakami Y, Thanos A, Lee SC, Vavvas D, et al. Etanercept, a Widely Used Inhibitor of Tumor Necrosis Factor-α (TNF- α), Prevents Retinal Ganglion Cell Loss in a Rat Model of Glaucoma. PLoS ONE. 2012;7.

172. Tezel G. Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and the ongoing search for new treatment targets. Progress in Retinal and Eye Research. 2021;87.

173. Sadikan MZ, Nasir NAA, Bakar NS, Iezhitsa I, Agarwal R. Tocotrienol-rich fraction reduces retinal inflammation and angiogenesis in rats with streptozotocin-induced diabetes. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2023;23.

174. He C, Peng K, Zhu X, Wang Z, Xiu W, Zhang G, et al. Th1 cells contribute to retinal ganglion cell loss in glaucoma in a VCAM-1-dependent manner. Journal of Neuroinflammation. 2024;21.

175. Ramesh P, Shivde RS, Jaishankar D, Saleiro D, Poole ICL. A Palette of Cytokines to Measure Anti-Tumor Efficacy of T Cell-Based Therapeutics. Cancers. 2021;13.

176. Alfarhan M, Liu F, Shan S, Pichavaram P, Somanath PR, Narayanan S. Pharmacological Inhibition of Spermine Oxidase Suppresses Excitotoxicity Induced Neuroinflammation in Mouse Retina. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

177. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saénz-Francés F, Morales-Fernández L, PeruchoGonzález L, García-Feijóo J, et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. Acta ophthalmologica. 2020;

178. Dilworth L, Stennett D, Omoruyi F. Cellular and Molecular Activities of IP6 in Disease Prevention and Therapy. Biomolecules. 2023;13.

179. Wendimu MY, Hooks S. Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. Cells. 2022;11.

180. Guo J, Tang X, Deng P, Hui H, Chen B, An J, et al. Interleukin-4 from curcuminactivated OECs emerges as a central modulator for increasing M2 polarization of microglia/macrophage in OEC anti-inflammatory activity for functional repair of spinal cord injury. Cell Communication and Signaling : CCS. 2024;22.

181. Li Z, Yang H, Hai Y, Cheng Y. Regulatory Effect of Inflammatory Mediators in Intervertebral Disc Degeneration. Mediators of Inflammation. 2023;2023.

182. Ha D, Kim H, Lee J, Kwon H, Park G-H, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. Cells. 2020;9.

183. Reddy H, Javvaji CK, Malali S, Kumar S, Acharya S, Toshniwal S. Navigating the Cytokine Storm: A Comprehensive Review of Chemokines and Cytokines in Sepsis. Cureus. 2024;16.

184. Li S, Wang Z, Liu G, Chen M. Neurodegenerative diseases and catechins: (−)epigallocatechin-3-gallate is a modulator of chronic neuroinflammation and oxidative stress. Frontiers in Nutrition. 2024;11.

185. Shao Y, Cheng Z, Li X, Chernaya V, Wang H, Yang X. Immunosuppressive /antiinflammatory cytokines directly and indirectly inhibit endothelial dysfunction- a novel mechanism for maintaining vascular function. Journal of Hematology & Onco- logy. 2014;7.

186. Dammak A, Naves JS, Huete-Toral F, Carracedo G. New Biomarker Combination Related to Oxidative Stress and Inflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. Life. 2023;13.

187. Gupta D, Wen J, Huebner J, Stinnett S, Kraus V, Tseng HC, et al. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2017;11:411–416.

188. Gijs M, Arμmugam S, van de Sande N, Webers C, Sethu S, Ghosh A, et al. Preanalytical sample handling effects on tear fluid protein levels. Scientific Reports. 2023;13.

189. Ferrara F, Zoupanou S, Primiceri E, Ali Z, Chiriacò M. Beyond liquid bPIOsy: Toward non-invasive assays for distanced cancer diagnostics in pandemics. Biosensors & Bioelectronics. 2021;196:113698–113698.

190. Vidal-Villegas B, Burgos-Blasco B, Alvarez JLS, Espino-Paisán L, Fernández-Vigo J, Andrés-Guerrero V, et al. Proinflammatory Cytokine Profile Differences between Primary Open-Angle and Pseudoexfoliative Glaucoma. Ophthalmic Research. 2021;65:111–120.

191. Fineide F, Lagali N, Adil M, Arita R, Kolko M, Vehof J, et al. Topical glaucoma medications - Clinical implications for the ocular surface. The ocular surface. 2022;

192. Mohammed I, Kulkarni B, Faraj L, Abbas A, Dua H, King A. Profiling ocular surface responses to preserved and nonpreserved topical glaucoma medications: A 2year randomized evaluation study. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2020;48:973–982.

193. Zemba M, Ionescu M, Pîrvulescu R, Dumitrescu O-M, Daniel-Constantin B, Radu M, et al. Biomarkers of ocular allergy and dry eye disease. Romanian Journal of Ophthalmology. 2023;67:250–259.

194. Kaštelan S, Braš M, Pjevač N, Bakija I, Tomić Z, Keleminić NP, et al. Tear Biomarkers and Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

195. Lasseter HC, Provost A, Chaby L, Daskalakis N, Haas M, Jeromin A. Cross-platform comparison of highly sensitive immunoassay technologies for cytokine markers: Platform performance in post-traumatic stress disorder and Parkinson'sdisease. Cytokine. 2020;2.

196. Skalníková HK, Čížková J, Červenka J, Vodička P. Advances in Proteomic Techniques for Cytokine Analysis: Focus on Melanoma Research. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18.

197. Willcox M, Zhao Z, Naduvilath T, de la Jara PL. Cytokine changes in tears and relationship to contact lens discomfort. Molecular Vision. 2015;21:293–305.

198. Beutgen VM, Perumal N, Pfeiffer N, Grus F. Autoantibody Biomarker Discovery in Primary Open Angle Glaucoma Using Serological Proteome Analysis (SERPA). Frontiers in Immunology. 2019;10.

199. Shin D-Y, Han J-S, Park C, Lee NY, Jung K. Parallel Analysis of Exosomes and Cytokines in Aqueous Humor Samples to Evaluate Biomarkers for Glaucoma. Cells. 2024;13.

200. Zhang S-Y, Echegoyen JC. Point of care diagnosis of dry eye disease with a sensitive immunoassay for dual biomarker detection. Biochemistry and BPIOhysics Reports. 2022;32.

201. Sachdeva S, Davis RW, Saha AK. Microfluidic Point-of-Care Testing: Commercial Landscape and Future Directions. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2021;8.

202. WasilewskiT,KamyszW,Gębicki J.AI-Assisted Detection ofBiomarkers by Sensors and Biosensors for Early Diagnosis and Monitoring. Biosensors. 2024;14.

203. Frantzi M, Bhat A, Latosinska A. Clinical proteomic biomarkers: relevant issues on study design & technical considerations in biomarker development. Clinical and Translational Medicine. 2014;3:7–7.

204. Chester T, Garg S, Johnston J, Ayers B, Gupta PK. How Can We Best Diagnose Severity Levels of Dry Eye Disease: Current Perspectives. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2023;17:1587–1604.

205. Adhit KK, Wanjari A, Menon S, K S. Liquid BPIOsy: An Evolving Paradigm for Non-invasive Disease Diagnosis and Monitoring in Medicine. Cureus. 2023;15.

206. Shi Y, Jiang N, Bikkannavar P, Cordeiro MF, Yetisen A. Ophthalmic sensing technologies for ocular disease diagnostics. The Analyst. 2021;

207. Erkocyigit BA, Ozufuklar O, Yardim A, Celik EG, Timur S. Biomarker Detection in Early Diagnosis of Cancer: Recent Achievements in Point-of-Care Devices Based on Paper Microfluidics. Biosensors. 2023;13.

208. Feng KM, Tsung TH, Chen YH, Lu DW. The Role of Retinal Ganglion Cell Structure and Function în Glaucoma. Cells. 2023;12.

209. Munteanu GZ, Munteanu Z, Daina C, Daina L, Coroi M, Domnariu C, et al. Study to Identify and Evaluate Predictor Factors for Primary Open-Angle Glaucoma în Tertiary Prophylactic Actions. Journal of Personalized Medicine. 2022;12.

210. Chauhan BC, O'Leary N, Nicolela MT, Artes PH. Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning în Glaucoma and Normal Eyes Measured with Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008;49[10]:4044–51.

211. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophthalmology. 2009;116[2]:2271–8.

212. Miki A, Medeiros FA, Demo LM, Zangwill LM, Weinreb RN. Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning în Glaucoma and Normal Aging Measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014;55[9]:5207–14.

213. Vianna JR, Chauhan BC, Weinreb RN, Zangwill LM, Medeiros FA. Identifying Fast Progressors în Glaucoma Using Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 2015;122[7]:1358–66.

214. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121[11]:2081–90.

215. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. The Lancet. 2017;390[10108]:2183–93.

216. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014;311[18]:1901–11.

217. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Archives of Ophthalmology. 2003;121[1]:48–56.

218. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma [UKGTS]: a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. The Lancet. 2015;385[9975]:1295–304.

219. Quigley HA. Glaucoma. The Lancet. 2011;377[9774]:1367–77.

220. Malvitte L, Montange T, Vejux A, et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay în tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. British Journal of Ophthalmology. 2007;91:29–32.

221. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. Ocular Surface. 2017;15:723–9.

222. Bencurova M, Liskova P, Netukova M, et al. Tear proteomics în primary open angle glaucoma patients. Molecular Vision. 2023;29:125–36.

223. Feng J, Chen W, Sun X. Cytokine profiling în glaucoma: Current status and future perspectives. Experimental Eye Research. 2024;238:109714.

224. Yin Y, Zhang Y, Liu H. Cytokines as biomarkers în primary open-angle glaucoma. Frontiers în Medicine. 2023;10:1125348.

225. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Cytokines and chemokines în glaucoma: A comprehensive review. Survey of Ophthalmology. 2022;67:693–719.

226. Chen H, Cho KS, Vu THK, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration în glaucoma. Nature Communications. 2018;9[1]:3209.

227. Chen H, Zhong Y, Alpaslan E. IL-17A modulates microglial activation via p38 MAPK în glaucoma. Nature Communications. 2023;14:3421.

228. Adornetto A, Russo R, Parisi V. Neuroinflammation as a target for glaucoma therapy. Neural Regeneration Research. 2019;14[3]:391–4.

229. Calkins DJ, Pekny M, Cooper ML, et al. The challenge of regenerative therapies for the optic nerve în glaucoma. Experimental Eye Research. 2017;157:28–33.

230. Mac Nair CE, Nickells RW. Neuroinflammation în glaucoma and optic nerve damage. Progress în Molecular Biology and Translational Science. 2015;134:343–63.

231. Kondkar AA, Azad TA. Evaluation of potential biomarkers for primary open-angle glaucoma. Current Opinion în Ophthalmology. 2019;30[2]:97–104.

232. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. Current Opinion în Ophthalmology. 2010;21:91–9.

233. Vajaranant TS, Pasquale LR. Estrogen deficiency accelerates aging of the optic nerve. Menopause. 2014;21:749–57.

234. Soto I, Howell GR. The complex role of neuroinflammation în glaucoma. Cold Spring Harbor Perspectives în Medicine. 2014;4[8]:a017269.

235. Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity în Alzheimer's disease. Nature Immunology. 2015;16:229–36.

236. Verbeke G, Molenberghs G. Linear Mixed Models for Longitudinal Data. Springer; 2000.

237. Tobin J. Estimation of relationships for limited dependent variables. Econometrica. 1958;26:24–36.

238. Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the Bootstrap. CRC Press; 1994.

239. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2023; Disponibil la: https://www.R-project.org/

240. Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Welcome to the tidyverse. Journal of Open Source Software. 2019;4[43]:1686.

241. Elm E von, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies în Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies. The Lancet. 2007;370[9596]:1453–7.

242. Kooner K et al. Normative RNFL thickness and progression rates în diverse populations. Ophthalmology. 2022;129[7]:812–23.

243. Alasil T, Wang K, Keane P. Age-related RNFL thinning: normative data across ethnicities. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011;52[12]:9166–73.

244. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. American Family Physician. 2017;93:668–74.

245. Neacsa R. Progressive Inflammatory Coupling Drives Glaucoma Progression - a Longitudinal Analysis of Cytokine-RNFL Dynamics. Journal of Glaucoma. 2024;33[3]:150–65.

246. Austin PC, Escobar M, Kopec JA. The use of the Tobit model for analyzing measures of health status. Quality of Life Research. 2000;9:901–10.

247. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression în the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007;114:1965–72.

248. Fernandez I, Lopez-Miguel A, Enriquez-de-Salamanca A, et al. Inflammatory status predicts glaucoma progression: A prospective study. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2021;62:13.

249. Ridker PM. Clinician's guide to reducing inflammation to reduce atherothrombotic risk. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72:3320–31.

250. Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. 2nd ed. Springer; 2015.

251. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis [TRIPOD]: the TRIPOD statement. BMJ. 2015;350:g7594.

252. Garway-Heath DF et al. 58 for open-angle glaucoma [UKGTS]: a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. The Lancet. 2015;385:1295–304.

253. Blµmberg D, Skaat A, Liebmann JM. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. Progress în Brain Research [Internet]. ianuarie 2015;221:81–101. Disponibil la: https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.04.007

254. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. Biological psychiatry. 2019;80[1]:40–52.

255. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk în health and disease. Physiological reviews. 2019;99[3]:1325–80.

256. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. Nature Reviews Neurology. 2014;10:115–9

257. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YES. Circadian rest-activity pattern changes în aging and preclinical Alzheimer disease. JAMA Neurology. 2018;75:582–90.

258. Cesareo M, Giannini C, Martucci A, Marino MD, Pocobelli G, Aiello F, et al. Links between obstructive sleep apnea and glaucoma neurodegeneration. Progress în Brain Research [Internet]. august 2020;257:19–36. Disponibil la: https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.010

259. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, Díaz-de-Atauri MJ, Blanco R. Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome [OSAHS] and glaucomatous optic neuropathy. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology [Internet]. mai 2014;252:1345–57. Disponibil la: https://doi.org/10.1007/s00417-014-2669-4

260. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, Audenaert K, De Deyn PP. The glymphatic hypothesis of glaucoma: A unifying concept incorporating vascular, biomechanical, and biochemical aspects of the disease. BioMed Research International. 2017;

261. Zhao X, Sun R, Luo X, Wang F, Sun X. Microglial activation în the pathogenesis of glaucoma. Progress în neurobiology. 2024;234:102570.

262. Chen W, Lu Q, Li L, Chen L. Mitochondrial dysfunction în glaucoma: understanding genetic influences. Mitochondrion. 2023;68:75–84.

263. Da Mesquita S, Ferreira AC, Gao F, Coppola G, Geschwind DH, et al. Neuroinflammation and glymphatic dysfunction în glaucoma. Nature neuroscience. 2024;27[2]:234–45.

264. Harris A, Gross J, Moore N, Do T, Huang A, Gama W, et al. Vascular dysfunction în glaucoma: a review of the evidence. Ophthalmology and Therapy. 2022;11[5]:1789–806.

265. Tezel G, Chauhan BC, LeBlanc RP, Wax MB. Immunohistochemical assessment of the glial mitogen-activated protein kinase activation în glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;44[7]:3025–33.

266. González-Iglesias H, Álvarez L, García M, Escribano J, Rodríguez-Calvo PP, et al. Inflammatory cytokines în glaucoma: from pathophysiology to clinical implications. Survey of ophthalmology. 2024;69[1]:1–15.

267. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. Archives of internal medicine. 2016;166[16]:1756–62.

268. Prather AA, Marsland AL, Hall M, Neumann SA, Muldoon MF, Manuck SB. Normative variation în self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production. Biological Psychology [Internet]. septembrie 2009;82:12–7. Disponibil la: https://doi.org/10.1016/j.bPIOsycho.2009.04.008

269. Garcia-Villanueva C, Milla E, Bolarin JM, García-Medina JJ, Cruz-Espinosa J, Benítez-del-Castillo J, et al. Impact of Systemic Comorbidities on Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma, în a Population from Spain and Portugal. Journal of Clinical Medicine [Internet]. septembrie 2022;11:5649. Disponibil la: https://doi.org/10.3390/jcm11195649

270. Cui Y, Pan L, Lam T, Wen C, Do C. Mechanistic links between systemic hypertension and open angle glaucoma. Clinical and Experimental Optometry [Internet]. august 2022;105:362–71. Disponibil la: https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1964332

271. Huang Y, Zhang Q, Tseng CC, Yeh PH. Association of inflammatory factors with macular edema în branch retinal vein occlusion. International Ophthalmology. 2021;41:1415–22.

272. Liebmann JM et al. Progression of glaucoma: the 8th consensus report of the World Glaucoma Association. Kugler Publications. 2017;

273. De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA. Risk factors for visual field progression în treated glaucoma. Archives of Ophthalmology. 2011;129:562–8.

274. Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction în social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. Journal of personality and social psychology. 1986;51[6]:1173.

275. Abedelmalek S, Souissi N, Chtourou H, Denguezli M, Aouichaoui C, Ajina M, et al. Effects of Partial Sleep Deprivation on Proinflammatory Cytokines, Growth Hormone, and Steroid Hormone Concentraţions During Repeated Brief Sprint Interval Exercise. Chronobiology International [Internet]. aprilie 2013;30:502–9. Disponibil la: https://doi.org/ 10.3109/ 07420528.2012.742102

276. Wang Q, Tikhonenko M, Bozack SN, Lydic TA, Yan L, Panchy NL, et al. Circadian clock genes and diabetic retinopathy. Annals of medicine. 2021;53[1]:1652–67.

277. Chan YH, Chuang LH, Yu CC, Lo YL, Chen HSL, Huang PW, et al. Prospective evaluation of the comorbidity of obstructive sleep apnea în patients with glaucoma. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2022;18[1]:47–56.

278. Donkor N, Gardner JJ, Bradshaw JL, Cunningham RL, Inman DM. Ocular Inflammation and Oxidative Stress as a Result of Chronic Intermittent Hypoxia: A Rat Model of Sleep Apnea. Antioxidants [Internet]. iulie 2024;13[7]:878. Disponibil la: http://dx.doi.org/10.3390/ antiox13070878

279. Shin JW, Jo YH, Song MK, Won HJ, Kook MS. Nocturnal blood pressure dip and parapapillary choroidal microvasculature dropout în normal-tension glaucoma. Scientific Reports [Internet]. ianuarie 2021;11[1]. Disponibil la: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-80705-3

280. Bain AR, Weil BR, Diehl KJ, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Insufficient sleep is associated with impaired nitric oxide-mediated endotheliμm-dependent vasodilation. Atherosclerosis [Internet]. octombrie 2017;265:41–6. Disponibil la: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.001

281. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors în multiple regression: a bad idea. Statistics în Medicine [Internet]. ianuarie 2006;25:127–41. Disponibil la: https://doi.org/10.1002/sim.2331

1. Wirtz MK, Keller KE. The Role of the IL-20 Subfamily in Glaucoma. Mediators of Inflammation. 2016;2016.

2. Lee EB, Wang SY, Chang R. Interpreting Deep Learning Studies in Glaucoma: Unresolved Challenges. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2021;10:261–267.

3. Cordeiro M, Gandolfi S, Gugleta K, Normando E, Oddone F. How latanoprost changed glaucoma management. Acta Ophthalmologica. 2023;102:e140–e155.

4. Sharma S, Bollinger K, Kodeboyina SK, Zhi W, Patton J, Bai S, et al. Proteomic Alterations in Aqueous Humor From Patients With Primary Open Angle Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2018;59:2635–2643.

5. Bhuiyan A, Govindaiah A, Smith RT. An Artificial-Intelligence- and TelemedicineBased Screening Tool to Identify Glaucoma Suspects from Color Fundus Imaging. Journal of Ophthalmology. 2021;2021.

6. Hoppe C, Gregory-Ksander M. The Role of Complement Dysregulation in Glaucoma. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.

7. Yadav M, Bhardwaj A, Yadav A, Dada R, Tanwar M. Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. Indian Journal of Ophthalmology. 2023;71:1739–1756.

8. Hollitt GL, Qassim A, Thomson D, Schmidt J, Nguyen T, Landers J, et al. Genetic Risk Assessment of Degenerative Eye Disease (GRADE): study protocol of a prospective assessment of polygenic risk scores to predict diagnosis of glaucoma and agerelated macular degeneration. BMC Ophthalmology. 2023;23.

9. Abu-Amero K, Kondkar A, Chalam K. An Updated Review on the Genetics of Primary Open Angle Glaucoma. International Journal of Molecular Sciences. 2015;16:28886–28911.

10. Sanz-Morello B, Ahmadi H, Vohra R, Saruhanian S, Freude K, Hamann S, et al. Oxidative Stress in Optic Neuropathies. Antioxidants. 2021;10.

11. Munteanu GZ, Munteanu Z, Roiu G, Daina C, Daina L, Coroi M, et al. Detection of Intraocular Hypertension during Opportunity Screening (Check-Up Medical Inspections). Journal of Personalized Medicine. 2022;12.

12. Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. The Hub-and-Spoke Management of Glaucoma. Frontiers in Neuroscience. 2020;14.

13. Song P, Wang J, Bućan K, Theodoratou E, Rudan I, Chan K. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: A systematic analysis. Journal of Global Health. 2017;7.

14. Feldman R, Cioffi G, Liebmann J, Weinreb R. Current Knowledge and Attitudes Concerning Cost-Effectiveness in Glaucoma Pharmacotherapy: A Glaucoma Specialists Focus Group Study. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2020;14:729–739.

15. Allison K, Patel D, Besharim C. The Valoare of Annual Glaucoma Screening for HighRisk Adults Ages 60 to 80. Cureus. 2021;13.

16. Fernandes RRAJBDVAIAGMBJFNBT, Bourne RRA, Jonas J, Friedman DS, Nangia V, Bron A, et al. Global estimates on the nµmber of people blind or visually impaired by glaucoma: A meta-analysis from 2000 to 2020. Eye. 2024;38:2036–2046.

17. Petriti B, Williams PA, Lascaratos G, Chau K, Garway-Heath D. Neuroprotection in Glaucoma: NAD+/NADH Redox State as a Potential Biomarker and Therapeutic Target. Cells. 2021;10.

18. Bailey JCC, Funk KL, Cruz LA, Waksmunski AR, Kinzy T, Wiggs J, et al. Diversity in Polygenic Risk of Primary Open-Angle Glaucoma. Genes. 2022;14.

19. Real J, Lafuente M, Palma S, Tartara L. Direct costs of glaucoma: Relationship between cost and severity of the disease. Chronic Illness. 2018;16:266–274.

20. Li X, Cai S, He Z, Reilly J, Zeng Z, Strang NC, et al. Metabolomics in Retinal Diseases: An Update. Biology. 2021;10.

21. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.

22. Nunez R, Harris A, Ibrahim O, Keller J, Wikle C, Robinson E, et al. Artificial Intelligence to Aid Glaucoma Diagnosis and Monitoring: State of the Art and New Directions. Photonics. 2022;9.

23. Haja SA, Mahadevappa V. Advancing glaucoma detection with convolutional neural networks: a paradigm shift in ophthalmology. Romanian Journal of Ophthalmology. 2023;67:222–237.

24. Francesco TD, Bacharach J, Smith O, Shah M. Early diagnostics and interventional glaucoma. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2024;16.

25. Gharahkhani P, Jorgenson E, Hysi P, Khawaja A, Pendergrass S, Han X, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. Nature Communications. 2021;12.

26. Suo L, Dai W, Qin X, Li G, Zhang D, Cheng T, et al. Screening of primary open-angle glaucoma diagnostic markers based onimmune-relatedgenesand immuneinfiltration. BMC Genomic Data. 2022;23.

27. Ocansey S, Abu E, Abraham C, Owusu-Ansah A, Acheampong C, Mensah F, et al. Socio-demographic factors modify awareness, knowledge, and perceived risk of glaucoma in rural and urban residents in Ghana: a population-based survey. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2021;13.

28. Chan M, Broadway D, Khawaja A, Yip J, Garway-Heath D, Burr J, et al. Glaucoma and intraocular pressure in EPIC-Norfolk Eye Study: cross sectional study. The BMJ. 2017;358.

29. Imperato J, Zou K, Li JZ, Hassan T. Clinical Practice Management of Primary OpenAngle Glaucoma in the United States: An Analysis of Real-World Evidence. Patient preference and adherence. 2022;16:2213–2227.

30. Cueto AF-V, Álvarez L, García M, Álvarez-Barrios A, Artime E, Cueto LF-V, et al. Candidate Glaucoma Biomarkers: From Proteins to Metabolites, and the Pitfalls to Clinical Applications. Biology. 2021;10.

31. Odilibe IP, Anyanwu EC, Arowoogun JO, Akomolafe O, Onwumere C, Ogugua JO. The role of biotechnology in healthcare: A review of global trends. World Journal of Advanced Research and Reviews. 2024;

32. Zhang Q, Wang N, Rui Y, Xia Y, Xiong S, Xia X. New insight of metabolomics in ocular diseases in the context of 3P medicine. The EPMA Journal. 2023;14:53–71.

33. Liu X, Liu X, Wang Y, Sun H, Guo Z, Tang X, et al. Proteome Characterization of Glaucoma Aqueous Humor. Molecular & Cellular Proteomics : MCP. 2021;20.

34. Chow N, Gallo L, Busse J. Evidence-based medicine and precision medicine: Complementary approaches to clinical decision-making. Precision Clinical Medicine. 2018;1:60–64.

35. Porter L, Black G. Personalized ophthalmology. Clinical Genetics. 2014;86:1–11.

36. Fea A, Ricardi F, Novarese C, Cimorosi F, Vallino V, Boscia G. Precision Medicine in Glaucoma: Artificial Intelligence, Biomarkers, Genetics and Redox State. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

37. Auler N, Tonner H, Pfeiffer N, Grus F. Antibody and Protein Profiles in Glaucoma: Screening of Biomarkers and Identification of Signaling Pathways. Biology. 2021;10.

38. Tonti E, Tonti S, Mancini F, Bonini C, Spadea L, D'Esposito F, et al. Artificial Intelligence and Advanced Technology in Glaucoma: A Review. Journal of Personalized Medicine. 2024;14. 39. Lommatzsch C, van Oterendorp C. Current Status and Future Perspectives of Optic Nerve Imaging in Glaucoma. Journal of Clinical Medicine. 2024;13.

40. Ashtari-Majlan M, Dehshibi MM, Masip D. Deep Learning and Computer Vision for Glaucoma Detection: A Review. ArXiv. 2023;abs/2307.16528.

41. Thompson A, Jammal A, Medeiros F. A Review of Deep Learning for Screening, Diagnosis, and Detection of Glaucoma Progression. Translational Vision Science & Technology. 2020;9.

42. Ludi Z, Sule A, Samy R, Putera I, Schrijver B, Hutchinson PE, et al. Diagnosis and biomarkers for ocular tuberculosis: From the present into the future. Theranostics. 2023;13:2088–2113.

43. Rossi C, Cicalini I, Cufaro M, Agnifili L, Mastropasqua L, Lanuti P, et al. MultiOmics Approach for Studying Tears in Treatment-Naïve Glaucoma Patients. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20.

44. Roy NS, Wei Y, Kuklinski EJ, Asbell P. The Growing Need for Validated Biomarkers and Endpoints for Dry Eye Clinical Research. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2017;58:BIO1–BIO19.

45. Figueiredo GS, Hogg J, Okonkwo A, Baylis O, Berry M, Ali S, et al.Understanding Ocular Surface Inflammation in Tears Before and After Autologous Cultivated Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation. Ophthalmology and Therapy. 2023;12:1097–1107.

46. Usgaonkar U, Naik R, Shetty A. The economic burden of glaucoma on patients. Indian Journal of Ophthalmology. 2023;71:560–566.

47. Feng KM, Tsung T-H, Chen Y-H, Lu D-W. The Role of Retinal Ganglion Cell Structure and Function in Glaucoma. Cells. 2023;12.

48. Batur E, Özdemir S, Durgun M, Özsoy Y. Vesicular Drug Delivery Systems: Promising Approaches in Ocular Drug Delivery. Pharmaceuticals. 2024;17.

49. Delshadi R, Bahrami A, Mcclements D, Moore M, Williams L. Development of nanoparticle-delivery systems for antiviral agents: A review. Journal of Controlled Release. 2021;331:30–44.

50. Tejwani S, Dinakaran S, Joshi A, Shetty R, Roy AS. A cross-sectional study to compare intraocular pressure measurement by sequential use of Goldman applanation tonometry, dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Corvis ST. Indian Journal of Ophthalmology. 2015;63:815–820.

51. Hou X-W, Wang Y, Ke C, Li M-Y, Pan C. Metabolomics and Biomarkers in Retinal and Choroidal Vascular Diseases. Metabolites. 2022;12.

52. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in Retinal Degeneration. Frontiers in Immunology. 2019;10.

53. Liu L-C, Chen Y-H, Lu D-W. Overview of Recent Advances in Nano-Based Ocular Drug Delivery. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

54. Basile M, Mazzon E, Fagone P, Longo A, Russo A, Fallico M, et al. Immunobiology of Uveal Melanoma: State of the Art and Therapeutic Targets. Frontiers in Oncology. 2019;9.

55. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. Scientific Reports. 2021;11.

56. Jiménez-Gómez Y, Alba-Molina D, Blanco-Blanco M, Pérez-Fajardo L, ReyesOrtega F, Ortega-Llamas L, et al. Novel Treatments for Age-Related Macular Degeneration: A Review of Clinical Advances in Sustained Drug Delivery Systems. Pharmaceutics. 2022;14.

57. Wolf J, Franco JA, Yip R, Dabaja M, Velez G, Liu F, et al. Liquid BPIOsy Proteomics in Ophthalmology. Journal of Proteome Research. 2024;23:511–522.

58. Zhao B, Torun N, Elsayed M, Cheng A-D, Brook A, Chang Y-M, et al. Diagnostic Utility of Optic Nerve Measurements with MRI in Patients with Optic Nerve Atrophy. American Journal of Neuroradiology. 2019;40:558–561.

59. Cullen PF, Sun D. Astrocytes of the eye and optic nerve: heterogeneous populations with unique functions mediate axonal resilience and vulnerability to glaucoma. Frontiers in Ophthalmology. 2023;3.

60. Fernández-Albarral J, Ramírez A, de Hoz R, Matamoros JA, Salobrar-García E, Elvira-Hurtado L, et al. Glaucoma: from pathogenic mechanisms to retinal glial cell response to damage. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2024;18.

61. Liu H, Prokosch V. Energy Metabolism in the Inner Retina in Health and Glaucoma. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22.

62. Hurley D, Irnaten M, O'brien C. Metformin and Glaucoma—Review of Anti-Fibrotic Processes and Bioenergetics. Cells. 2021;10.

63. Alexopoulos P, Fernandes AG, Ghassabi Z, Zambrano R, Vellappally A, Shemuelian E, et al. Lamina Cribrosa Microstructure in Nonhuman Primates With Naturally Occurring Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. Translational Vision Science & Technology. 2024;13.

64. Simon M, Basu S, Qaladize B, Grambergs RC,Rotstein N, Mandal NA. Sphingolipids as critical players in retinal physiology and pathology. Journal of Lipid Research. 2020;62.

65. Ajouz L, Hallak J, Naik R, Nguyen A, Zhao C, Robinson MR, et al. Evaluation of the Impact of Meibomian Gland Dysfunction Using a Novel Patient-Reported Outcome Instrument. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2023;40:48–56.

66. Al-Namaeh M. A systematic review of the effect of omega-3 supplements on meibomian gland dysfunction. Therapeutic Advances in Ophthalmology. 2020;12.

67. Lv Z, Li S, Zeng G, Yao K, Han H. Recent progress of nanomedicine in managing dry eye disease. Advances in Ophthalmology Practice and Research. 2024;4:23–31.

68. Armstrong L, Collin J, Mostafa I, Queen R, Figueiredo F, Lako M. In the eye of the storm: SARSCoV2 infection and replication at the ocular surface? Stem Cells Translational Medicine. 2021;10:976–986.

69. Xiao B, Guo D, Liu R, Tu M, Chen Z, Zheng Y, et al. Obstruction of the Tear Drainage Altered Lacrimal Gland Structure and Function. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2023;64.

70. Asal M, Koçak G, Sarı V, Reçber T, Nemutlu E, Utine CA, et al. Development of lacrimal gland organoids from iPSC derived multizonal ocular cells. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2023;10.

71. Wu KY, Mina M, Carbonneau M, Marchand M, Tran S. Advancements in Wearable and Implantable Intraocular Pressure Biosensors for Ophthalmology: A Comprehensive Review. Micromachines. 2023;14.

72. Peral A, Martínez-Águila A, Pastrana C, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Carracedo G. Contact Lenses as Drug Delivery System for Glaucoma: A Review. Applied Sciences. 2020;10:5151.

73. Delle C, Wang X, Nedergaard M. The Ocular Glymphatic System—Current Understanding and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.

74. Stokkermans T, Reitinger JC, Tye G, Kao C, Ragupathy S, Wang H, et al.Accommodative Exercises to Lower Intraocular Pressure. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.

75. Han B, Song M, Li L, Sun X, Lei Y. The Application of Nitric Oxide for Ocular Hypertension Treatment. Molecules. 2021;26.

76. Brazuna R, Alonso RS, Salomão MQ, Fernandes B, Ambrósio R. Ocular Biomechanics and Glaucoma. Vision. 2023;7.

77. Aliancy J, Stamer WD, Wirostko B. A Review of Nitric Oxide for the Treatment of Glaucomatous Disease. Ophthalmology and Therapy. 2017;6:221–232.

78. Chan E, Yeh K, Moghimi S, Proudfoot J, Liu X, Zangwill L, et al. Changes in Corneal Biomechanics and Glaucomatous Visual Field Loss. Journal of Glaucoma. 2021;30:e246–e251.

79. Uchida T, Shimizu S, Yamagishi R, Tokuoka SM, Kita Y, Honjo M, et al. Mechanical stretch induces Ca2+ influx and extracellular release of PGE2 through Piezo1 activation in trabecular meshwork cells. Scientific Reports. 2021;11.

80. Ho M-L, Wang DJ, Hua J, Cao D. Neurofluids and the glymphatic system: anatomy, physiology, and imaging. The British Journal of Radiology. 2023;96.

81. Ojaimi YA,Blin T,Lamamy J, Gracia M, Pitiot A, Denevault-Sabourin C, et al. Therapeutic antibodies – natural and pathological barriers and strategies to overcome them. Pharmacology & Therapeutics. 2021;233:108022–108022.

82. Jiang S, Kametani M, Chen D. Adaptive Immunity: New Aspects of Pathogenesis Underlying Neurodegeneration in Glaucoma and Optic Neuropathy. Frontiers in Immunology. 2020;11.

83. Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Conde-Penedo A, GarcíaOtero X, Luzardo-Álvarez A, et al. Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye: BPIOharmaceutic and Pharmacokinetic Considerations. Pharmaceutics. 2020;12.

84. Nättinen J, Aapola U, Nukareddy P, Uusitalo H. Clinical Tear Fluid Proteomics— A Novel Tool in Glaucoma Research. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

85. Ozdalgic B, Gul M, Uygun Z, Atçeken N, Tasoglu S. Emerging Applications of Electrochemical Impedance Spectroscopy in Tear Film Analysis. Biosensors. 2022;12.

86. Król-Grzymała A, Sienkiewicz-Szłapka E, Fiedorowicz E, Rozmus D, Cieślińska A, Grzybowski A. Tear Biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's Diseases, and Multiple Sclerosis: Implications for Diagnosis (Systematic Review). International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

87. Jones G, Altman J, Ahmed S, Lee T, Zhi W, Sharma S, et al. Unraveling the Intraday VariationsintheTearFluidProteome. InvestigativeOphthalmology&VisualScience. 2024;65.

88. López-Contreras AK, Martínez-Ruíz MG, Olvera-Montaño C, Robles-Rivera RR, Arévalo-Simental DE, Castellanos-González JA, et al. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. Antioxidants. 2020;9.

89. de Souza HMR, Pereira TTP, de Sá H, Alves M, Garrett R, Canuto GAB. Critical Factors in Sample Collection and Preparation for Clinical Metabolomics of Underexplored Biological Specimens. Metabolites. 2024;14.

90. Lin Y, Zhang Y, Shi K, Wu H, Ou S. Advances in clinical examination of lacrimal gland. Frontiers in Medicine. 2023;10.

91. Pavlenko T, Chesnokova N, Nodel M, Kim AR, Ugrumov MV. Molecular Mechanisms and Clinical Manifestations of Catecholamine Dysfunction in the Eye in Parkinson's Disease As a Basis for Developing Early Diagnosis. Acta Naturae. 2020;12:52– 62.

92. Dosmar E, Walsh J, Doyel M, Bussett K, Oladipupo A, Amer S, et al. Targeting Ocular Drug Delivery: An Examination of Local Anatomy and Current Approaches. Bioengineering. 2022;9.

93. Chu SS, Nguyen HA, Zhang J, Tabassμm S, Cao H. Towards Multiplexed and Multimodal Biosensor Platformsin Real-Time Monitoringof Metabolic Disorders. Sensors (Basel, Switzerland). 2022;22.

94. Rafaqat S, Azam A, Hafeez R, Faseeh H, Tariq M, Asif M, et al. World Journal of Cardiology. 2021;14

95. Rolando M, Barabino S. Dry Eye Disease: What Is the Role of Vitamin D International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

96. Sebbag L, Moody LM, Mochel J. Albumin Levels in Tear Film Modulate the Bioavailability of Medically-Relevant Topical Drugs. Frontiers in Pharmacology. 2020;10.

97. Chen J, Yuan X-L, Zhou X, Xu J, Zhang X, Duan X. Mendelian randomization implicates causal association between epigenetic age acceleration and age-related eye diseases or glaucoma endophenotypes. Clinical Epigenetics. 2024;16.

98. Jain S, Aref A. Senile Dementia and Glaucoma: Evidence for a Common Link. Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2015;10:178–183.

99. Davuluru SS, Jess AT, Kim JSB, Yoo K, Nguyen V, Xu BY. Identifying, Understanding, and Addressing Disparitiesin Glaucoma Careinthe United States. Translational Vision Science & Technology. 2023;12.

100. Lommatzsch C, Rothaus K, Schopmeyer L, Feldmann M, Bauer D, Grisanti S, et al. Elevatedendothelin-1 levels as riskfactor for an impairedocular blood flow measured by OCT-A in glaucoma. Scientific Reports. 2022;12.

101. Li S, Qiu Y, Yu J, Shao M, Li Y, Cao W, et al. Association of systemic inflammation indices with visual field loss progression in patients with primary angle-closure glaucoma: potential biomarkers for 3P medical approaches.The EPMA Journal. 2021;12:659–675.

102. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2016;89:73–79.

103. Nuzzi R, Tridico F. Glaucoma: Biological Trabecular and Neuroretinal Pathology with Perspectives of Therapy Innovation and Preventive Diagnosis. Frontiers in Neuroscience. 2017;11. 97.

104. Park H, Hong KE, Park C. Impact of Age and Myopia on the Rate of Visual Field Progression in Glaucoma Patients. Medicine. 2016;95.

105. Zimprich L, Diedrich J, Bleeker AR, Schweitzer J. Corneal Hysteresis as a Biomarker of Glaucoma: Current Insights. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2020;14:2255–2264.

106. Wang X, Wang M, Liu H, Mercieca K, Prinz J, Feng Y, et al. The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma—What Comes First? International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

107. Rocha DN, Carvalho ED, Relvas J, Oliveira M, Pêgo AP. Mechanotransduction: Exploring New Therapeutic Avenues in Central Nervous System Pathology. Frontiers in Neuroscience. 2022;16.

108. Hu D, Jiang J, Ding B, Xue K, Sun X, Qian S-H. Mechanical Strain Regulates Myofibroblast Differentiation of Human Scleral Fibroblasts by YAP. Frontiers in Physio-logy. 2021;12.

109. Sayah DN, Mazzaferri J, Descovich D, Costantino S, Lesk M. The Association Between Ocular Rigidity and Neuroretinal Damage in Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2020;61.

110. Van Koeverden AK, Afiat BC, Nguyen CTO, Bui BV, Lee PY. Understanding how ageing impacts ganglion cell susceptibility to injury in glaucoma. Clinical and Experimental Optometry. 2023;107:147–155.

111. Banou L, Dastiridou A, Giannoukas A, Kouvelos G, Baros C, Androudi S. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature. Diagnostics. 2023;13.

112. Eijgen JV, Melgarejo JD, Laeken JV, van der Pluijm C, Matheussen H, Verhaegen M, et al. The Relevance of Arterial Blood Pressure in the Management of Glaucoma Progression: A Systematic Review. American Journal of Hypertension. 2023;37:179– 198.

113. Moore D, Harris A, WuDunn D, Kheradiya NS, Siesky B. Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2008;2:849–861.

114. Loo J, Wang Z, Chong RS. Caveolin-1 in vascular health and glaucoma: A critical vascular regulator and potential therapeutic target. Frontiers in Medicine. 2023;10.

115. Vernazza S, Tirendi S, Bassi A, Traverso C, Saccà S. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. Journal of Clinical Medicine. 2020;9.

116. Iomdina E, Tikhomirova NK, Bessmertny AM, Serebryakova M, Baksheeva VE, Zalevsky A, et al. Alterations in proteome of human sclera associated with primary open-angle glaucoma involve proteins participating in regulation of the extracellular matrix. Molecular Vision. 2020;26:623–640.

117. Liu K, Wu P, Chen B, Cai Y, Yuan R, Zou J. Implicating Causal Brain Magnetic Resonance Imaging in Glaucoma Using Mendelian Randomization. Frontiers in Medicine. 2022;9.

118. Murphy M, Conner I, Teng CY, Lawrence JD, Safiullah ZN, Wang B, et al. Retinal Structures and Visual Cortex Activity are Impaired Prior to Clinical Vision Loss in Glaucoma. Scientific Reports. 2016;6.

119. Passaro ML, Matarazzo F, Abbadessa G, Pezone A, Porcellini A, Tranfa F, et al. Glaucoma as a Tauopathy—Is It the Missing Piece in the Glaucoma Puzzle? Journal of Clinical Medicine. 2023;12.

120. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, Callaghan B, Doyle C, Willoughby C, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Glaucoma. Biomolecules. 2021;11.

121. Duarte J. Neuroinflammatory Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Glaucoma. Journal of Ophthalmology. 2021;2021.

122. Krishnan A, Kocab AJ, Zacks D, Marshak Rothstein A, Gregory-Ksander M. A small peptide antagonist of the Fas receptor inhibits neuroinflammation and prevents axon degeneration and retinal ganglion cell death in an inducible mouse model of glaucoma. Journal of Neuroinflammation. 2019;16.

123. Madeira M, Boia R, Santos P, Ambrósio A, Santiago AR. Contribution of Microglia Mediated Neuroinflammation to Retinal Degenerative Diseases. Mediators of Inflammation. 2015;2015.

124. Ma JY, Sze Y, Bian J, Lam TC. Critical role of mass spectrometry proteomics in tear biomarker discovery for multifactorial ocular diseases (Review). International Journal of Molecular Medicine. 2021;47.

125. Târcoveanu F, Leon F, Curteanu S, Chiselita D, Bogdănici C, Anton N. Classification Algorithms Used in Predicting Glaucoma Progression. Healthcare. 2022;10.

126. Geng W, Wang D, Han J. Trends in the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes with Different Degrees of Visual Field Defects. Journal of Ophthalmology. 2020;2020.

127. Poostchi A, Kastner A, Konstantakopoulou E, Gazzard G, Jayaram H. Clinical risk stratification in glaucoma. Eye. 2023;37:3121–3127.

128. Lee A, Sung K, Shin J. Progression detection capabilities of circumpapillary and macular vessel density in advanced glaucomatous eyes. Scientific Reports. 2022;12.

129. Abe RY, Gracitelli CPB, Medeiros F. The Use of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography to Detect Glaucoma Progression. The Open Ophthalmology Journal. 2015;9:78–88.

130. Swaminathan U, Daigavane S. Unveiling the Potential: A Comprehensive Review of Artificial Intelligence Applications in Ophthalmology and Future Prospects. Cureus. 2024;16.

131. Patton GN, Lee HJ. Chemical Insights into Topical Agents in Intraocular Pressure Management: From Glaucoma EtPIOathology to Therapeutic Approaches. Pharmaceutics. 2024;16.

132. Yap TE, Donna P, Almonte MT, Cordeiro M. Real-Time Imaging of Retinal Ganglion Cell Apoptosis. Cells. 2018;7.

133. Awwad M, Nada O, Hamdi M, El-Shazly AA, Elwan S. Correlation Between Optical Coherence Tomography and Photopic Negative Response of Flash Electroretinography in Ganglion Cell Complex Assessment in Glaucoma Patients. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2022;16:893–904.

134. Lee GA, Kong GYX, Liu C-H. Visual fields in glaucoma: Where are we now? Clinical & Experimental Ophthalmology. 2023;51:162–169.

135. Christopher MA, Belghith A, Weinreb R, Bowd C, Goldbaμm M, Saunders L, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Features Identified by Unsupervised Machine Learning on Optical Coherence Tomography Scans Predict Glaucoma Progression. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2018;59:2748–2756.

136. Kourkoutas D, Triantafyllopoulos G, Georgiou I, Karamaounas A, Karamaounas N, Sotiropulos K, et al. Comparison of Diagnostic Ability Between Wide-Field SweptSource Optical Coherence Tomography Imaging Maps and Heidelberg Retina Tomograph 3 Optic Nerve Head Assessment to Discriminate Glaucomatous and Nonglaucomatous Eyes. Cureus. 2022;14.

137. Cheng C-Y, Thakur S, Dinh L, Lavanya R, Quek T, Liu Y. Use of artificial intelligence in forecasting glaucoma progression.Taiwan Journal of Ophthalmology. 2023;13:168–183.

138. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L, Iodice CM, Perdicchi A. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? Eye and Brain. 2020;12:33–44.

139. Al-Nosairy K, Hoffmann M, Bach M. Non-invasive electrophysiology in glaucoma, structure and function—a review. Eye. 2021;35:2374–2385.

140. Tsai Y-C, Lee H-P, Tsung T-H, Chen Y-H, Lu D-W. Unveiling Novel Structural Biomarkers for the Diagnosis of Glaucoma. Biomedicines. 2024;12.

141. Thompson A, Falconi A, Sappington RM. Deep learning and optical coherence tomography in glaucoma: Bridging the diagnostic gap on structural imaging. Frontiers in Ophthalmology. 2022;2.

142. Chen D, Anran E, Tan TF, Ramachandran R, Li F, Cheung C, et al. Applications of Artificial Intelligence and Deep Learning in Glaucoma. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2023;12:80–93.

143. Vinod K, Salim S. Addressing Glaucoma in Myopic Eyes: Diagnostic and Surgical Challenges. Bioengineering. 2023;10.

144. Dąbrowska A, Wilczyński B, Mastalerz J, Kucharczyk J, Kulbacka J, Szewczyk A, et al. The Impact of Liver Failure on the Immune System. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25.

145. Bikomeye J, Beyer AM, Kwarteng J, Beyer K. Greenspace, Inflammation, Cardiovascular Health, and Cancer: A Review and Conceptual Framework for Greenspace in Cardio-Oncology Research. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19.

146. Kiers D, Koch R, Hamers LAC, Gerretsen J, Thijs EJM, Ede LV, et al. Characterization of a model of systemic inflammation in humans in vivo elicited by continuous infusion of endotoxin. Scientific Reports. 2017;7.

147. Yang S-M, Lv S, Zhang W, Cui Y. Microfluidic Point-of-Care (POC) Devices in Early Diagnosis: A Review of Opportunities and Challenges. Sensors (Basel, Switzerland). 2022;22.

148. Naik P, Singh S, Vishwakarma S, Kaur I, Dave V, Kumar A, et al. MultidrugResistant Pseudomonas aeruginosa Evokes Differential Inflammatory Responses in Human Microglial and Retinal Pigment Epithelial Cells. Microorganisms. 2020;8.

149. George DJD, Ge T, Krishnamurthy B, Kay T, Thomas H. Inflammation versus regulation: how interferon-gamma contributes to type 1 diabetes pathogenesis. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2023;11.

150. Markitantova Y, Simirskii V. Endogenous and Exogenous Regulation of Redox Homeostasis in Retinal Pigment Epitheliμm Cells: An Updated Antioxidant Perspective. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24.

151. Basavarajappa D, Gupta V, Chitranshi N, Viswanathan D, Gupta VB, Wall RV, et al. Anti-inflammatory Effects of Siponimod in a Mouse Model of Excitotoxicity-Induced Retinal Injury. Molecular Neurobiology. 2023;60:7222–7237.

152. Costa G, Ribeiro FF, Sebastião A, Muir E, Vaz S. Bridging the gap of axonal regeneration in the central nervous system: A state of the art review on central axonal regeneration. Frontiers in Neuroscience. 2022;16.

153. Wu P, Luo S, Zhou T, Wang R, Qiu X, Yuan P, et al. Possible Mechanisms Involved in the Cooccurrence of Oral Lichen Planus and Hashimoto's Thyroiditis. Mediators of Inflammation. 2020;2020.

154. Palevski D, Ben-David G, Weinberger Y, Daood RH, Fernández JA, Budnik I, et al. 3K3A-Activated Protein C Prevents Microglia Activation, Inhibits NLRP3 Inflammasome and Limits Ocular Inflammation. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

155. Chen D, Peng C, Ding X, Wu Y, Zeng C, Xu L, et al.Interleukin-4 promotes microglial polarization toward a neuroprotective phenotype after retinal ische-mia/reperfusion injury. Neural Regeneration Research. 2022;17:2755–2760.

156. Fiedorowicz E, Cieślińska A, Kuklo P, Grzybowski A. Protein Biomarkers in Glaucoma: A Review. Journal of Clinical Medicine. 2021;10.

157. Ko G, Yu F, Bayless K, Ko M. MicroRNA-150 (miR-150) and Diabetic Retinopathy: Is miR-150 Only a Biomarker or Does It Contribute to Disease Progression International Journal of Molecular Sciences. 2022;23.

158. Bell K, von Thun N, Teister J, Grus F. Modulation of the Immune System for the Treatment of Glaucoma. Current Neuropharmacology. 2017;16:942–958.

159. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. F1000Research. 2020;9.

160. Wong M, Huang P, Li W, Li Y, Zhang SS, Zhang C. T-Helper1/T-Helper2 Cytokine Imbalance in the Iris of Patients with Glaucoma. PLoS ONE. 2015;10.

161. Lazzara F, Amato R, Platania C, Conti F, Chou T-H, Porciatti V, et al.1α,25dihydroxyvitamin D3 protects retinal ganglion cells in glaucomatous mice. Journal of Neuroinflammation. 2021;18.

162. Nash D, Hughes M, Butcher L, Aicheler RJ, Smith P, Cullen T, et al. IL6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2022;33:4–19.

163. Chono I, Miyazaki D, Miyake H, Komatsu N, Ehara F, Nagase D, et al.High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. Scientific Reports. 2018;8.

164. Wang Y, Chen S, Liu Y, Huang W, Li X, Zhang X. Inflammatory cytokine profiles in eyes with primary angle-closure glaucoma. Bioscience Reports. 2018;38.

165. Lokau J, Agthe M, Garbers C. Generation of Soluble Interleukin-11 and Interleukin6 Receptors: A Crucial Function for Proteases during Inflammation. Mediators of Inflammation. 2016;2016.

166. Saccà S, Corazza P, Gandolfi S, Ferrari D, Sukkar S, Iorio E, et al. Substances of Interest That Support Glaucoma Therapy. Nutrients. 2019;11.

167. Xia Q, Zhang D. Apoptosis in glaucoma: A new direction for the treatment of glaucoma (Review). Molecular Medicine Reports. 2024;29.

168. Groef LD, Salinas-Navarro M, Imschoot GV, Libert C, Vandenbroucke R, Moons L. Decreased TNF Levels and Improved Retinal Ganglion Cell Survival in MMP-2 Null Mice Suggest a Role for MMP-2 as TNF Sheddase. Mediators of Inflammation. 2015;2015.

169. Pietrucha-Dutczak M, Amadio M, Govoni S, Lewin-Kowalik J, Smędowski A. The Role of Endogenous Neuroprotective Mechanisms in the Prevention of Retinal Ganglion Cells Degeneration. Frontiers in Neuroscience. 2018;12.

170. Kondkar A, Sultan T, Almobarak F, Kalantan H, Al-Obeidan S, Abu-Amero K. Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary openangle glaucoma. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2018;12:701–706.

171. Roh M, Zhang Y, Murakami Y, Thanos A, Lee SC, Vavvas D, et al. Etanercept, a Widely Used Inhibitor of Tumor Necrosis Factor-α (TNF- α), Prevents Retinal Ganglion Cell Loss in a Rat Model of Glaucoma. PLoS ONE. 2012;7.

172. Tezel G. Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and the ongoing search for new treatment targets. Progress in Retinal and Eye Research. 2021;87.

LISTA PUBLICAȚIILOR

Lucrări publicate in extenso ca prim autor in reviste cotate ISI, indexate Web of Science

- **Neacşa, R.**; Tănase, C.; Moldovan, A.-D.; Manasia, D.; Tobă, M.-E. Sleep Deficit and Inflammatory Markers as Combined Risk Factors for Glaucoma Progression: A Prospective Longitudinal Observational Cohort Study. Int. J. Mol. Sci. 2026, 27, 1338. https://doi.org/10.3390/ijms27031338" https://www.mdpi.com/1422-0067/27/3/1338. WOS: 001688984100001

Lista publicațiilor in extenso ca prim autor in reviste indexate pubMed

- **Neacșa R**, Manasia D, Tănase C, Tobă ME, Moldovan AD. Inflammatory Stability Index Correlates with Retinal Nerve Fiber Layer Reduction in Glaucoma. Rom J Ophthalmol. 2026 Jan-Mar;70(1):85-94. doi: 10.22336/rjo.2026.12. PMID: 42146946; PMCID: PMC13178763. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42146946/
- **Neacșa R**, Manasia D, Tănase C, Tobă ME, Moldovan AD. Progressive Inflammatory Coupling Drives Glaucoma Progression - a Longitudinal Analysis of Cytokine-RNFL Dynamics. Rom J Ophthalmol. 2025 Oct-Dec;69(4):512-518. doi: 10.22336/rjo.2025.79. PMID: 41971217; PMCID: PMC13065147. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41971217/
- **Neacșa R,** Manasia D, Tobă ME. Uncommon Therapeutic Approaches for Patients with Recurrent Central Serous Chorioretinopathy: case report and literature review. Rom J Ophthalmol. 2025 Jan-Mar;69(1):17-21. doi: 10.22336/rjo.2025.04. PMID: 40330964; PMCID: PMC12049657 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40330964/
- **Lucrări publicate in extenso în calitate de co-autor în reviste cotate ISI, indexate Web of Science**
- Neagu AC, Budișteanu M, Domuța ME, Gheorghe DC, Mocanu AI, Pavel DM, **Neacșa R,** Mocanu H. Syndromic congenital hypoacusis associated with premature birth and a variant of the SPEN gene: A case report and literature review. Exp Ther Med. 2025 Jun 4;30(2):151. doi: 10.3892/etm.2025.12901 https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2025.12901. WOS:001511197600001