

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Overview of the etiology, epidemiology, clinic, diagnostics and treatment of dry eye disease

Augustė Skačelytė<sup>1</sup>, Eglė Krasovskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

<sup>2</sup>Karoliniškių poliklinika, Lazdynų sveikatos priežiūros centras, Vilnius, Lietuva

### Abstract

**Background.** Dry eye disease (DED) is a multifactorial disease of the ocular surface with loss of homeostasis of the tear film and ocular symptoms. DED has significant implications for public health and negatively impacts quality of life due to its adverse effects on mental and physical health, as well as its long-term economic burden.

**Aim:** To select and analyze the scientific literature about dry eye disease, its prevalence, etiology, clinical manifestations, diagnostic and treatment possibilities.

**Materials and methods.** The literature review was made after gathering publications from Pubmed and Google Scholar databases. The key words and their combinations used during the search: „dry eye disease”, „dry eye syndrome”, „prevalence”, „treatment”. 33 publications included in the article. Review period is 2015 – 2023.

**Results.** Although DED more commonly affects women and older individuals, in recent years, the condition has been increasingly prevalent among younger patients due to increased screen use and contact lenses wear. One of the essential pathogenetic mechanisms of the disease is hyperosmolarity at the ocular surface that initiates an inflammatory vicious cycle. Symptoms of this pathology include dryness, redness, pain, blurred vision, and foreign body sensation. Diagnosis of DED requires symptoms and at least one positive homeostasis marker result. First-line treatment includes patient education, modifying the local environment, incorporating omega-3 fatty acids into the diet, and use of artificial tears. **Conclusions.** DED is a common eye disease negatively impacting patients' quality of life. Accurate diagnosis and severity assessment are crucial to initiate treatment aimed at restoring ocular surface homeostasis.

**Keywords:** dry eye disease, dry eye syndrome, ocular surface disease.

# Sausų akių ligos etiologijos, epidemiologijos, klinikos, diagnostikos ir gydymo apžvalga

Augustė Skačelytė<sup>1</sup>, Eglė Krasovskienė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

<sup>2</sup>Karoliniškių poliklinika, Lazdynų sveikatos priežiūros centras, Vilnius, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Sausų akių liga (SAL) yra daugiaveiksnė akies paviršiaus liga, kuriai yra būdingas ašarų plėvelės homeostazės praradimas ir akių simptomai. SAL laikoma aktualia visuomenės sveikatos problema, kadangi suprastėjusi fizinė ir psichinė sveikatos būklė bei patiriama ilgalaikė ekonominė našta neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę.

**Tikslas.** Atrinkti bei išanalizuoti mokslinę literatūrą apie sausų akių ligą, jos paplitimą, etiologiją, kliniką, diagnostikos ir gydymo galimybes.

**Tyrimo metodai.** Tyrimo metodas - literatūros apžvalga. Publikacijų ieškota „Pubmed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse. Paieškai pasirinktos šių raktinių žodžių kombinacijos: „sausų akių sindromas“, „sausų akių liga“, „paplitimas“, „gydymas“. Į apžvalgą buvo įtraukti 33 straipsniai, publikuoti 2015-2023 metais.

**Rezultatai.** Nors SAL dažniau serga moterys bei vyresnio amžiaus žmonės, pastaruoju metu liga vis dažniau pasireiškia jaunesniems pacientams dėl dažnesnio kompiuterinės įrangos naudojimo bei kontaktinių lęšių nešiojimo. Vienas esminių ligos patogenetinių mechanizmų yra ašarų plėvelės hiperosmoliariškumas, užvedantis ydingą SAL uždegimo ciklą. Simptomai, leidžiantys įtarti šią patologiją – akių sausumas, paraudimas, skausmas, neryškus matymas bei svetimkūnio pojūtis akyje. Esant SAL simptomams, ligai diagnozuoti reikalingas bent vienas teigiamas akies homeostazės tyrimo rezultatas. Pirmo pasirinkimo gydymas yra paciento mokymas apie ligą, ligą provokuojančių aplinkos veiksnių vengimas, omega-3 riebalų rūgščių įtraukimas į dietą bei reguliarius dirbtinių ašarų naudojimas.

**Išvados.** SAL yra plačiai paplitusi akies paviršiaus liga, daranti neigiamą poveikį pacientų gyvenimo kokybei. Todėl svarbu tiksliai nustatyti ligos diagnozę bei jos sunkumą ir pradėti į homeostazės atkūrimą orientuotą gydymą.

**Raktažodžiai:** sausų akių liga, sausų akių sindromas, akies paviršiaus liga.

## 1. Įvadas

Sausų akių liga (SAL), kitaip dar vadinama sausuoju keratokonjunktyvitu, yra viena iš labiausiai paplitusių akių ligų, kuria serga milijonai žmonių visame pasaulyje [1]. Remiantis Ašarų plėvelės ir akies paviršiaus draugijos (angl. Tear film and ocular surface society, TFOS) išleistomis gairėmis, SAL yra daugiaveiksnė akies paviršiaus liga, kuriai yra būdingas ašarų plėvelės homeostazės praradimas ir akių simptomai. 2017 metais atnaujintame ligos apibrėžime ašarų plėvelės nestabilumas ir hiperosmoliariškumas, akies paviršiaus uždegimas bei neurosensoriniai sutrikimai išskiriami kaip svarbūs ligos etiologiniai veiksniai [2].

SAL laikoma aktualia visuomenės sveikatos problema, kadangi neigiamai veikia žmonių gyvenimo kokybę. Su šia liga susidūrę žmonės išsako skundus dėl patiriamo skausmo ir diskomforto, sutrikusios regos, suprastėjusios fizinės sveikatos būklės bei ilgalaikės ekonominės naštos. Taip pat stebimas neigiamas poveikis ir psichinei sveikatos būklei [3]. Yra duomenų, kad depresija ir nerimo sutrikimas labiau paplitęs tarp žmonių, sergančių SAL [4]. Visgi, kadangi ligos pasireiškimas ir simptomai stipriai varijuoja, dalis žmonių, sergančių šia liga, lieka nediagnozuoti ir negydomi [5].

Šio straipsnio tikslas - atrinkti bei išanalizuoti mokslinę literatūrą apie sausų akių ligą, jos paplitimą, etiologiją, kliniką, diagnostiką ir gydymo galimybes.

## 2. Tyrimo metodika

Tyrimo metodas - literatūros apžvalga. Publikacijų ieškota „Pubmed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse. Paieškai pasirinktos šių raktinių žodžių kombinacijos: „sausų akių

sindromas“, „sausų akių liga“, „paplitimas“, „gydymas“. Į apžvalgą buvo įtraukta 33 straipsniai anglų kalba, publikuoti 2015-2023 metais.

## 3. Tyrimo rezultatai

### 3.1. Epidemiologija

SAL paplitimas bendrojoje populiacijoje skiriasi priklausomai nuo taikomų diagnostinių kriterijų ir svyruoja nuo 5 iki 50 proc. Liga dažnesnė moterų tarpe dėl moteriškų hormonų poveikio ašarų ir meibomo liaukoms bei akies paviršiui [1]. K. Farrand ir bendraautorų atliktas tyrimas parodė, kad liga pasireiškia 4,5 proc. vyrų, tuo tarpu tarp moterų paplitimas siekia 8,8 proc. [6]. Taip pat liga dažnėja su amžiumi [1]. SAS paplitimas tarp jaunesnių, 18-35 metų žmonių, yra apie 2,7 proc., o tarp vyresnio amžiaus žmonių (>75 metų) liga pasireiškia 18,6 proc. [6]. Visgi, naujausi duomenys rodo, kad dėl dažnesnio kompiuterinės įrangos naudojimo bei aplinkos sąlygų pasikeitimo dažniau stebimi simptomai ir jaunesnio amžiaus žmonėms [7,8]. J. Vehof ir bendraatoriai atliktame tyrime nustatė, kad tarp 20-30 metų amžiaus žmonių, net 5 proc. moterų ir 3 proc. vyrų jautė dažnus ar nuolatinius sausų akių simptomus. Tai taip pat gali būti susiję su kontaktinių lęšių naudojimu, kuris yra ypač didelis rizikos veiksnys jaunesnio amžiaus kategorijose [9].

### 3.2. Ligos etiologija ir patogenezė

Prie SAL vystymosi gali prisidėti daugybė skirtingų faktorių, o dažnu atveju etiologija yra daugiaveiksnė [10]. Ligos išsivystymą gali lemti lokaliai akies ligos, sisteminės ligos, socio-dermografiniai veiksniai, aplinkos sąlygos ir jatrogeninės priežastys [10, 11]. Pagal savo patofiziologiją liga tradiciškai

skirstoma į du tipus: kuomet SAL išsivysto dėl sumažėjusios ašarų gamybos arba dėl padidėjusio jų išgaravimo. Daugeliui žmonių ši liga išsivysto dėl šių dviejų mechanizmų kombinacijos [2]. Sumažėjusi ašarų gamyba būdinga sergant autoimuniniu Sjogreno sindromu (pirminiu ar antriniu), ašarų liaukų ligomis, uždegimu ir (arba) disfunkcija, taip pat naudojant sisteminius vaistus (antihistamininius, dekongestantus, diuretikus, beta adrenoblokatorius ir kt.) [12]. Tuo tarpu su padidėjusiu ašarų išgaravimu dažnai yra susijusi Meibomo liaukos disfunkcija. Įprastai Meibomo liaukos išskiria lipidais turtingą sekretą - meibomą, kuris suformuoja apsauginę akies sluoksnį, dėl to mažėja ašarų išgaravimas [12, 13]. Kitos pagrindinės padidėjusio ašarų išgaravimo priežastys yra retas mirksėjimas, kuris gali atsirasti naudojant kompiuterinius prietaisus [14], vitamino A trūkumas [15] ir kontaktinių lęšių naudojimas [16], aplinkos veiksniai, pvz. karšta temperatūra, sausas oras [17].

Vienas esminių SAL patogenetinių mechanizmų yra ašarų plėvelės hiperosmoliariškumas, kurį gali sukelti anksčiau minėti išoriniai bei vidiniai veiksniai [18]. Ašarų plėvelės hiperosmoliariškumas sukelia signalo perdavimo grandinę, kurios metu išsiskiria uždegimą sukeliančios mediatoriai (TNF- $\alpha$ , interleukinas 1 ir 6, ir kt.) ir proteazės, kurie pažeidžia akies paviršių, skatina epitelio ir taurinių ląstelių apoptozę ir sukelia uždegimą. Dėl šių priežasčių sumažėjęs ašarų plėvelės stabilumas skatina ašarų hiperosmoliariškumo padidėjimą ir taip užsiveda ydingas SAL uždegiminis ratas [17].

### 3.3. Klinika

SAL simptomų stiprumas varijuoja nuo labai lengvų iki sunkių, varginančių. Liga gali pasireikšti akių sausumu, deginimu, paraudimu, niežuliu, skausmu, jautrumu šviesai bei svetimkūnio pojūčiu. Taip pat gali atsirasti išskyros iš akių, akių nuovargis ar net ašarojimas. Dėl nestabilios ašarų plėvelės gali pasireikšti neryškus matymas, dažniausiai susilpnėjantis ar išnykstantis pamirksėjus [12, 19]. Dėl ligos išsivystę regėjimo sutrikimai gali apsunkinti kasdienes paciento veiklas, įskaitant skaitymą, sportavimą, darbą kompiuteriu ir vairavimą [3]. Multicentrinio randomizuoto klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad vyresnis amžius nėra asocijuojamas su sunkesniais sausų akių simptomais [20]. Remiantis Švedijoje ir Jungtinėse Amerikos valstijose atliktais tyrimais, simptomų pasireiškimui įtaką gali daryti skirtingi metų laikai. Pastebima, kad žiemos sezonas yra susijęs su labiau išreikštais SAL simptomais. [21, 22].

Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad ryšys tarp paciento išsakomų simptomų ir objektyvių klinikinių duomenų yra mažas ir nepastovus [19, 23]. Išsakomi didesni paciento skundai kartu su matomais mažesniais kliniškais akies paviršiaus pokyčiais yra būdingi vyresnio amžiaus pacientams, taip pat sergant Sjogreno sindromu ir pasireiškiant transplantanto prieš šeiminingą ligai [24]. Ši simptomų ir objektyvių klinikinių radinių neatitikimą paaiškina dėl persituojančios neuronų stimuliacijos kylančio neuropatinio skausmo koncepcija. Taip pat gali išsivystyti priešinga būklė, kai dėl lėtinio ragenos nervų pažeidimo gali sumažėti ragenos jautrumas ir, esant net ir stipriam akies paviršiaus pažeidimui, paciento jaučiami simptomai gali išlikti nežymūs [19]. Akies jautrumo sumažėjimą gali lemti lėtinis skausmo

sindromas, atopinės ligos, osteoartritas, depresija bei vartojami antidepresantai ar antihistamininiai vaistai [24].

### 3.4. Diagnostika

SAL diagnozė nustatoma remiantis išsamia anamneze ir objektyviu ištyrimu [12]. Diagnostikoje yra pasitelkiami validuoti klausimynai, leidžiantys tiksliai ir kiekybiškai įvertinti paciento simptomus. Tarptautinis sausų akių komitetas (angl. International Dry Eye Workshop) sutarė klinikinėje praktikoje naudoti akių paviršiaus ligų klausimyną (OSDI), vertinantį simptomų dažnumą, aplinkos veiksnius ir su regėjimu susijusių gyvenimo kokybę arba trumpą sausų akių klausimyną-5 (DEQ-5), pasižymintį patikimumu. Klausimynas naudingas stebint ir vertinant ligos progresavimą, atsaką į gydymą bei yra naudojamas kaip atrankos priemonė - jei pildant klausimynus surenkamas pakankamas balų skaičius (OSDI  $\geq$  13 ar DEQ-5  $\geq$  6), rekomenduojama atlikti detalesnę diagnostinį ištyrimą [25].

Esant SAL simptomams, ligai diagnozuoti reikalingas bent vienas teigiamas akies homeostazės tyrimo rezultatas. Tiriant ašarų plėvelės trūkio laiką (angl. tear break-up time, TBUT), teigiamu, t.y. patologiniu rezultatu laikoma plėvelės suirimas per mažiau nei 10 sekundžių. Nustačius padidėjusį ašarų hiperosmoliariškumą ( $\geq$ 308 mOsm/L bet kurioje akyje arba esant  $>$ 8 mOsm skirtumui tarp akių) ar padidėjusį akių paviršiaus dažymąsi (išryškėjus  $>$ 5 ragenos,  $>$ 9 junginės dėmių ar kai voko kraštas nusidažo  $\geq$ 2mm ilgio ir  $\geq$ 25 proc. pločio), taip pat nustatoma sutrikusi akies homeostazė. Norint nustatyti vyraujančią SAL tipą, reikalinga atlikti papildomus tyrimus. Padidėjusio ašarų

išgaravimo tipą padeda nustatyti meibomografija bei interferometrija. Sumažėjusiai ašarų gamybai vertinti pasitelkiamas Širmerio testas (ašarų sekrecijos tyrimas) ar, alternatyviai, meniskometrija [25]. Nors visi anksčiau minimi tyrimai yra objektyvūs, rezultatų interpretavimas priklauso nuo subjektyvaus egzaminuotojo sprendimo. Tikimasi, kad dirbtinis intelektas (angl. Artificial Intelligence, AI), analizuodamas simptomus, rizikos veiksnius bei objektyvių tyrimų rezultatus, ateityje padės dar tiksliau nustatyti ligą ir jos sunkumo laipsnį. Dar daugiau, integruodamas medicininių įrašų duomenis bei didelės apimties tyrimų rezultatus galės optimizuoti SAS diagnostikos ir gydymo protokolus. [26].

Ligos patogenezėje dalyvaujantys uždegiminiai mediatoriai, pvz., TNF-alfa, CX3CL1, IL-1, IL-6, IL-8/CXCL8, epiderminis augimo faktorius (EGF) ir kt., gali būti pasitelkiami diagnostikoje kaip ligos biomarkeriai [27, 28, 29]. Sergantiems SAL specifiniai citokinai aptinkami ašarose, o jų kiekis gali koreliuoti su pacientų patiriamu skausmu ir klinikiniais radiniais [28]. Visgi, norint įtraukti biomarkerių žymenis į klinikinę praktiką, pasitelkus tinkamai koordinuotus, didelio masto tyrimus, reikalinga nustatyti tikslias ribines vertes ligos diagnostikoje. Taip pat turi būti nustatytos ašarų surinkimo, mėginių laikymo ir analizės procedūrų taisyklės [28, 29].

### 3.5. Gydymas

SAL yra lėtinė liga, kuriai reikalingas ilgalaikis gydymas, padedantis atkurti ir palaikyti akių paviršiaus homeostazę. 2017 metais TFOS draugijos išleistos gairės rekomenduoja gydant SAL taikyti pakopinės terapijos metodą. Pradėti patariama nuo paprastų, mažos rizikos ir plačiai

prieinamų gydymo metodų: paciento mokymo apie ligą, ligą provokuojančių aplinkos veiksnių vengimo, vokų higienos ir šiltų kompresų, akis sausinti galinčių vaistų korekcijos [30]. Vienas iš svarbiausių SAL gydymo metodų yra reguliarus dirbtinių ašarų naudojimas. Rekomenduojama rinktis sudėtinės formulės dirbtines ašaras, kadangi jos yra veiksmingesnės už vienkomponenčius preparatus. Jei nustatoma, jog SAL išsivystė dėl padidėjusio ašarų išgaravimo, siūloma naudoti dirbtines ašaras, kurių sudėtyje yra lipidų [31]. Nustačius SAL, rekomenduojama mitybos racioną papildyti omega-3 riebalų rūgštimis [30]. Visgi, remiantis 2022 metais atliktos meta-analizės duomenimis, omega-3 riebalų rūgščių papildai sušvelnina jaučiamus simptomus, tačiau nėra stebimas aki-vaizdus objektyvių požymių pagerėjimas [32].

Jei pirmos eilės terapija nepadeda, rekomenduojami antros pakopos gydymo būdai: akių geliai, tepalai ir dirbtinės ašaros be konservantų, vietiniai priešuždegiminiai vaistai (antibiotikai, trumpo poveikio kortikosteroidai, ciklosporino emulsija, lifitegrastas), peroraliniai antibiotikai (makrolidas ar tetraciklinas), taip pat laikina taškinė okliuzija, skirta blokuoti ašarų nutekėjimo angas apatiniame voke ar intensyvios šviesos pulsine terapija, skirta meibomo liaukų disfunkcijai gydyti [30]. Esant didelei rizikai išsivystyti sunkios eigos SAL, gydymą priešuždegiminiais vaistais, t.y. kortikosteroidais ir/ar ciklosporino emulsija, galima pradėti nedelsiant [33].

Tik negavus teigiamo gydymo efekto, siūloma trečios ar ketvirtos eilės terapija. Tuo atveju rekomenduojama autologinis/alogeninis serumas, peroraliniai sekretagogai, ilgalaikis vietinių gliukokortikoidų vartojimas, gydomieji kontaktiniai lęšiai, skirti akies drėgmės

palaikymui ar chirurginiai gydymo metodai (amniono mem-branos persodinimas, ašarų taškelių užvėrimas, tarsorafija) [30].

Svarbu, kad gydantis specialistas paskirtų tinkamiausią gydymo metodą bei trukmę, atsižvelgdamas į individualias paciento ligos priežastis, sunkumą bei objektyvių tyrimų rezultatus.

#### 4. Išvados

SAL yra daugiaveiksni liga, dažniau paplitusi tarp moterų bei vyresnio amžiaus žmonių, tačiau dėl koreguojamų rizikos veiksnių liga vis dažniau pasireiškia jaunesniems pacientams. Sergančiuosius SAL vargina akių sausumas, paraudimas, nuovargis, skausmas, neryškus matymas bei svetimkūnio pojūtis akyje. Liga skirstoma į du pagrindinius tipus: kai SAL išsivysto dėl sumažėjusios ašarų gamybos arba dėl padidėjusio jų išgaravimo. Diagnostika remiasi išsamia anamneze bei objektyviais akių homeostazės tyrimais. Kadangi vienas esminių ligos patogenetinių mechanizmų yra ašarų plėvelės hiperosmoliariškumas, ilgalaikis pakopinis gydymas yra nukreiptas į akių paviršiaus homeostazės atkūrimą ir palaikymą. Gydymą pradėti patariama nuo paprastų ir plačiai prieinamų gydymo būdų, o nesant gydymo efekto - pereiti prie sudėtingesnių gydymo metodų.

#### Literatūros šaltiniai

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):334-365.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, et al. TFOS DEWS II Definition

and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):276-283.

3. Guo OD LW, Akpek E. The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci.* 2020 Nov 3;50(SI-2):1611-1615.

4. Basiliou A, Xu CY, Malvankar-Mehta MS. Dry eye disease and psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Jul;32(4):1872-1889.

5. Yamanishi R, Uchino M, Kawashima M, Uchino Y, Yokoi N, Tsubota K. Characteristics of Individuals with Dry Eye Symptoms Without Clinical Diagnosis: Analysis of a Web-Based Survey. *J Clin Med.* 2019 May 21;8(5):721.

6. Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Ophthalmol.* 2017 Oct;182:90-98.

7. Al-Mohtaseb Z, Schachter S, Shen Lee B, Garlich J, Trattler W. The Relationship Between Dry Eye Disease and Digital Screen Use. *Clin Ophthalmol.* 2021 Sep 10;15:3811-3820.

8. Barabino S. Is dry eye disease the same in young and old patients? A narrative review of the literature. *BMC Ophthalmol.* 2022 Feb 22;22(1):85.

9. Vehof J, Snieder H, Jansonius N, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in the Netherlands. *Ocul Surf.* 2021 Jan;19:83-93.

10. Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Aug 19;17(8):e0271267.

11. I Y Hasan ZA. Dry eye syndrome risk factors: A systemic review. *Saudi J Ophthalmol.* 2022 Feb 18;35(2):131-139.

12. Golden MI, Meyer JJ, Patel BC. Dry Eye Syndrome. 2023 Apr 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing.

13. Sheppard JD, Nichols KK. Dry Eye Disease Associated with Meibomian Gland Dysfunction: Focus on Tear Film Characteristics and the Therapeutic Landscape. *Ophthalmol Ther.* 2023 Jun;12(3):1397-1418.

14. Talens-Estarellles C, García-Marqués JV, Cerviño A, García-Lázaro S. Dry Eye-Related Risk Factors for Digital Eye Strain. *Eye Contact Lens.* 2022 Oct 1;48(10):410-415.

15. Chakraborty U, Chandra A. Bitot's spots, dry eyes, and night blindness indicate vitamin A deficiency. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):e2.

16. Altinbas E, Elibol A, Firatlı G, Ayhan C, Celebi ARC. Assessment of risk factors on eye dryness in young adults using visual display device in both contact lens wearers and non-wearers. *Int Ophthalmol.* 2023 Feb;43(2):441-450.

17. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):438-510.

18. Dunn JD, Karpecki PM, Meske ME, Reissman D. Evolving knowledge of the unmet needs in dry eye disease. *Am J Manag Care.* 2021 Mar;27(2 Suppl):S23-S32.

19. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, Kruse F, Liang L, Carreno-Galeano JT, Rolando M, et al. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(23):9271.

20. Zhao M, Yu Y, Ying GS, Asbell PA, Bunya VY; Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. Age Associations with Dry Eye Clinical Signs and Symptoms in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study. *Ophthalmol Sci.* 2023 Jan 12;3(2):100270.
21. van Setten G, Labetoulle M, Baudouin, C, Rolando M. Evidence of seasonality and effects of psychrometry in dry eye disease. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94:499-506.
22. Kumar N, Feuer W, Lanza NL, Galor A. Seasonal Variation in Dry Eye. *Ophthalmology.* 2015 Aug;122(8):1727-9.
23. Kyei S, Dzasimatu SK, Asiedu K, Ayerakwah PA. Association between dry eye symptoms and signs. *J Curr Ophthalmol.* 2018 Jun 28;30(4):321-325.
24. McMonnies CW. Why the symptoms and objective signs of dry eye disease may not correlate. *J Optom.* 2021 Jan-Mar;14(1):3-10.
25. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, et al.. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539-574.
26. Yang HK, Che SA, Hyon JY, Han SB. Integration of Artificial Intelligence into the Approach for Diagnosis and Monitoring of Dry Eye Disease. *Diagnostics (Basel).* 2022 Dec 14;12(12):3167.
27. Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, D'Souza S, Sinha-Roy A, Sethu S, Shetty R, Ghosh A. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Apr;71(4):1190-1202.
28. Suárez-Cortés T, Merino-Inda N, Benitez-Del-Castillo JM. Tear and ocular surface disease biomarkers: A diagnostic and clinical perspective for ocular allergies and dry eye disease. *Exp Eye Res.* 2022 Aug;221:109121.
29. Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, Versura P. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3111.
30. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):575-628.
31. Semp DA, Beeson D, Sheppard AL, Dutta D, Wolffsohn JS. Artificial Tears: A Systematic Review. *Clin Optom (Auckl).* 2023 Jan 10;15:9-27.
32. O'Byrne C, O'Keeffe M. Omega-3 fatty acids in the management of dry eye disease-An updated systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2022 Sep 22
33. Messmer EM, Ahmad S, Benitez Del Castillo JM, Mrukwa-Kominek E, Rolando M, Vitovska O, Baudouin C; a panel of European dry eye disease experts. Management of inflammation in dry eye disease: Recommendations from a European panel of experts. *Eur J Ophthalmol.* 2023 May;33(3):1294-1307.