



Güncel Kuru Göz Yönetim ve Tedavisi

Current Management and Treatment of Dry Eye Disease

© Cem Şimşek, © Murat Doğru, © Takashi Kojima, © Kazuo Tsubota

Keio Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokyo, Japonya

Öz

Kuru göz hastalığının patofizyolojisinin ve etiyolojik sebeplerinin daha iyi anlaşılmasına başlanmasıyla birlikte hastalığın yönetim ve tedavi şekli de değişim göstermektedir. Tedavi yaklaşımı hem klinisyenler ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Son yayınlanan Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı II raporu ile bu farklıların bir nebze olsun azaltılması hedeflenmiştir. Bu raporda evaporatif ve/veya aköz yetmezlik ayrımının iyi yapılarak basamaklı tedavi algoritmasının uygulanması üzerinde durulmuştur. Bu algoritma içinde birinci basamak geleneksel tedavi yöntemi olan suni göz yaşı damlalarından son basamak cerrahi uygulamalara kadar değişen tedavi şekilleri yer almıştır. Bu tedavi algoritması ile amaçlanan; oküler yüzeyde homeostasisin yeniden sağlanması, enflamasyon kısır döngüsünün kırılması ve oküler yüzey konforunun uzun süre korunabilmesinin sağlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, kuru göz tedavisi, göz yaşı filmi kırılma zamanı

Abstract

A better understanding of the pathophysiology and etiology of dry eye disease leads to more efficient management and treatment of the disease process. However, there is substantial variation among both clinicians and countries in terms of dry eye treatment modalities. The latest 2017 International Dry Eye Workshop II report aimed to reduce these differences and emphasized the use of a stepped care algorithm. The algorithm includes treatment forms ranging from artificial tear drops, the primary conventional treatment method, to the latest surgical applications. The aims of the algorithm are to restore homeostasis in the ocular surface, break the vicious cycle of inflammation, and ensure long-term ocular surface comfort.

Keywords: Dry eye, treatment of dry eye, tear film breakup time

Giriş

Kuru göz hastalığı (KGH) dünya çapında yüz milyonlarca insanı etkilemektedir. 2017 Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı II (DEWS II) raporuna göre, kuru göz “göz yaşı filminde homeostazın kaybıyla karakterize ve oküler semptomların eşlik ettiği oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır ve etiyolojide göz yaşı filminde instabilite ve hiperosmolarite, oküler yüzey enflamasyonu ve hasarı ve nörosensöriyel bozukluklar rol oynar”.¹ Klinik olarak şiddetli tipik kuru göz hastalığı, günlük aktivitelerin kısıtlanması, şiddetli ağrı ve genel sağlığın bozulması gibi belirtilerle kendini gösterir.^{2,3,4}

Özellikle, “multifaktöriyel hastalık” terimi, KGH'nin çok sayıda karmaşık süreçten kaynaklanan çeşitli bulgu ve semptomları içeren kompleks bir fonksiyonel bozukluk olduğunu belirtmektedir. “Oküler yüzey” terimi, göz yaşı filmi, lakrimal bezler, meibom bezleri, kornea, konjonktiva ve göz kapaklarını

kapsar. Homeostazın bozulması, KGH'deki birçok semptomla eşlik eden göz yaşı filmi ve oküler yüzey bozukluklarını işaret eder. Fizyopatolojik süreçte katkıda bulunan ana mekanizmalar olan göz yaşı filmi instabilitesi, hiperosmolarite, enflamasyon ve hasar, KGH'de meydana gelen kısır döngünün tetikleyicileri olarak kabul edilmektedir. Ek olarak, DEWS II nihai özetinde, nöral tutulum ve nörosensöriyel bozuklukların KGH patofizyolojisinde önemli rol oynadığı kapsamlı bir şekilde vurgulanmıştır.⁵

Patofizyolojik sınıflandırmaya göre KGH, aköz yetmezlik kuru göz (AKG) ve evaporatif kuru göz (EKG) olmak üzere iki tiptir ve bu sınıflandırma sıklıkla tanı koymak ve tedavi modalitesini belirlemek için kullanılmaktadır.⁶ Bu derlemede, kuru göz hastalığının yönetim ve tedavi seçenekleri incelenmiştir. DEWS II ve Asya Kuru Göz Derneği (ADES) raporları, bu derlemenin temelini oluşturmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Doğru, Keio Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokyo, Japonya

Tel.: 81-3-5363-2012 E-posta: muratodooru2005@yahoo.co.jp ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-9700-6633

Geliş Tarihi/Received: 13.10.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.11.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

DEWS II ve ADES raporlarında kuru gözün saptanma ve tanı kriterlerine göre geliştirilen yeni bir tedavi stratejisi tartışılmıştır. Bu yeni yayımlanan raporlarda etiyolojik kökene daha fazla önem verilmesi gerektiği vurgulanmıştır.⁷ Gözyaşı filminin sağlıklı bir oküler yüzey için gerekliliğinin belirlenmesi ve gözyaşı filmi instabilitesinin kuru gözde bir anahtar faktör olarak tanımlanması dikkatleri gözyaşı filmi tabakası stabilizasyonuna çekerek, Gözyaşı Filmi Merkezli Tedavi adı verilen yeni bir stratejinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.⁸ Bu derleme, DEWS II ve ADES raporlarında yer alan kuru göz tedavisindeki önemli yenilikleri vurgulamaktadır. KGH'nin büyük oranda gözyaşı yetmezliğine bağlı olduğuna inanılmış ve bu nedenle, yapay gözyaşları ve punktum tıkaçları ile gözyaşı replasmanı yoluyla tedavi edilmiştir.^{9,10,11,12,13} Medikal teknolojiye son gelişmeler ve KGH'nin patofizyolojisi, risk faktörleri ve etiyolojisi hakkında daha çok bilgi sahibi olmamız, zaman içinde tedavi stratejilerinin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Tablo 1'de KGH'nin yönetiminde kullanılan tedavi yöntemleri detaylı olarak gösterilmektedir. İlk TFOS DEWS II Yönetim ve Tedavi Raporu'nun¹⁴ yayımlanmasından sonraki yıllarda, meibom bezi disfonksiyonunun (MGD) KGH'nin semptom ve belirtilerine önemli katkısı olduğu giderek daha iyi anlaşılmıştır.¹⁵

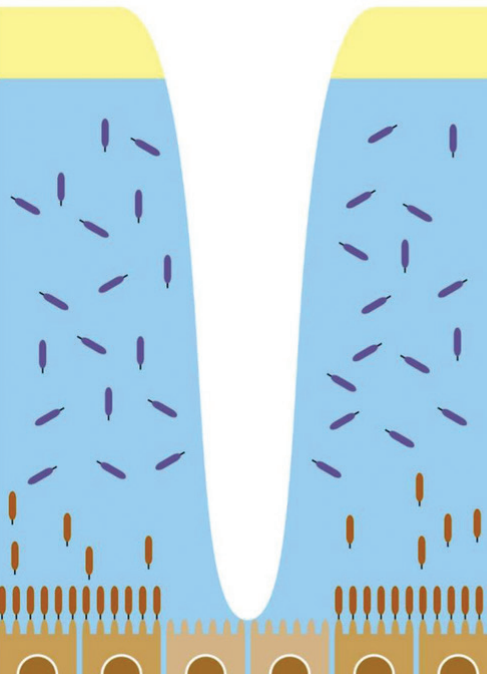
KGH'nin yönetimi, hastalığın birçok mekanizma ile ilişkili multifaktöriyel etiyolojisi nedeniyle oldukça karmaşıktır.¹⁶ Bu

nedenle, hekimler kuru göz tanısı koyarken, KGH ve/veya diğer oküler yüzey hastalıklarına neden olan AKG veya EKG gibi alta yatan etiyolojiyi net olarak belirlemeli ve tedaviyi buna göre düzenlemelidirler.^{17,18} Ayrıca, hafif belirtilere rağmen ağır semptomları olan hastaların ayırıcı tanısında nöropatik ağrı ve semptomların eşlik ettiği nörotrofik keratopati mutlaka akılda bulundurulmalıdır.¹⁹ Sonuç olarak, KGH'nin altında yatan ana nedenlerin belirlenmesi hastalığın doğru yönetimi için kritik öneme sahiptir.

KGH tedavisinin esas hedefi, hastalığın kısır döngüsünü kırarak oküler yüzey ve gözyaşı filminin homeostazını düzeltmektir.²⁰ Kısa süreli tedavilere ek olarak, kronik hastalık sürecinde ortaya çıkabilecek sekelleri dikkate alarak aynı zamanda uzun süreli tedavi planlamak gereklidir. DEWS II raporunda önerilen ardışık tedavi algoritması katı bir şekilde değil, hastaya sağlayacağı yarara göre uygulanmalıdır. KGH hastalarının çoğunda genel amaç, yararlı olma olasılığı en yüksek olan tedaviler ile başlamak ve patofizyolojiyi hedef alan daha ileri ve spesifik tedavileri kullanmak olmalıdır.

Yönetim algoritmaları, hastalık evresine göre bir dizi tedavi önermek üzere yapılandırılmıştır, ancak KGH'de durum karmaşıktır çünkü genellikle hastalık şiddeti ve doğası hastadan hastaya farklılık gösterir.²¹ Tedavi algoritmalarına dayalı tedavi planlaması hastalık şiddetine göre yapılır. Ancak, KGH'de

GFOT (Gözyaşı Film Odaklı Tedavi)

Tedavinin hedefi		Topikal göz tedavisi
	Lipid tabakası	
	Sıcak kompres ve göz kapağı temizliği Düşük doz göz merhemi Belirli tip reçetesiz ürünler * Diquafosol sodyum	
	Aköz / Mukoza tabakası	Aköz bileşen
		Sekretuvar müsin
	Epitel	Membran ilişkili müsinler
Epitel hücreleri (Goblet hücresi)		
Oküler yüzey enflamasyonu		

*Diquafosol sodyum, lipid ve sıvı sekresyonu yoluyla lipid tabakasının yayılmasını kolaylaştırarak gözyaşı lipid tabakasının fonksiyonunu artırabilir

**Rebamipid, anti-enflamatuar etkisi ile kuru gözde oküler yüzey enflamasyonunu baskılayabilir

Dry Eye Society

Şekil 1. Kuru göz hastalığı için yeni geliştirilen bir tedavi stratejisi: "gözyaşı filmi odaklı tedavi" (Dry Eye Society Japonya'nın izni ile kullanılmıştır)

Tablo 1. Kuru göz hastalığı için önerilen detaylı tedavi yöntemi

1. Gözyaşı yetmezliği tedavileri	2. Göz kapak bozuklukları için tedaviler	4. Cerrahi yaklaşımlar
1.1. Gözyaşı replasmanı yaklaşımları	2.1. Ön blefarit	4.1. Tarsorafi
1.1.1. Suni gözyaşları	2.1.1. Kapak hijyeni	4.2. Konjonktivoşalazinin cerrahi tedavisi
→ Aköz takviyesi	→ Bakteriyel aşırı kolonizasyon	4.2. Konjonktivoşalazinin cerrahi tedavisi
• Viskozite arttırıcı ajanlar	• Topikal antibiyotikler	4.4. Göz kapağı düzeltme ameliyatları
◦ Karboksimetil selüloz (CMC)	→ Demodeks enfestasyonu	4.4.1. Dermatoşalazis cerrahisi
◦ Hidroksipropil metilselüloz	• Çay ağacı yağı	4.4.2. Blefaropitoz (pitoz)
◦ Hiyalüronik asit (HA)	• İvermektin	4.4.3. Alt kapak blefaroplastisi
◦ CMC ve HA'nın kombinasyonu	2.2. Meibom bezi disfonksiyonu	4.5. Konjonktiva cerrahisi ve amniyotik membran greftleri
◦ Hidroksipropil-guar (HP-guar)	2.2.1. Oküler lubrikanlar	4.6. Mekanik gözyaşı rezervuarları
◦ HA ve HP-guar'ın kombinasyonu	2.2.2. Sıcak kompresler	4.7. Majör tükrük bezi transplantasyonu
◦ Hidroksipropil selüloz	→ Blephasteam	4.7.1. Parotis kanalı transpozisyonu
• Osmotik ajanlar	→ MGD Rx EyeBag	4.7.2. Mikrovasküler submandibular bez transplantasyonu
• Osmotik koruyucular	→ Eye Giene maske	4.8. Minör tükrük bezi transplantasyonu
• Antioksidanlar	→ Kızılötesi sıcak kompresyon cihazı	
• Prezervanlar	2.2.3. Fiziksel tedaviler	5. Diyet değişiklikleri
• İnaktif ajanlar	→ Ekstraksiyon	5.1. Genel hidrasyon durumu
◦ Tamponlar	→ LipiFlow	5.2. Esansiyel yağ asidi (ω -3 ve ω -6)
◦ Yardımcı maddeler	→ Yoğun atımlı ışık	5.3. Laktoferrin
◦ Elektrolitler	→ İntraduktal sondalama	5.4. Diğer besinsel öneriler (beta-karoten, E, C, B, B6, D vitaminleri, çinko ve bakır)
→ Lipid takviyesi	→ Debridman	
• Lipidlerin tipleri ve özellikleri	2.3. Göz kırma anomalileri ve oküler maruziyet	6. Yerel çevresel faktörler
1.1.2. Biyolojik yapay gözyaşı	2.3.1. Kornea maruziyeti tedavisi	6.1. Kronik topikal ilaçlar
→ Otolog serum	2.3.2. Entropion ve ektropion	6.2. Sistemik ilaçlar
• Klinik performans	2.3.3. Kontakt lensler	6.3. Göz kırma sıklığını arttırmak
• Komplikasyonlar ve sonuçlar	→ Terapötik yumuşak kontakt lensler (bandaj lensleri)	6.4. Kurutucu koşulların ve çevresel kirlenmelerin azaltılması
→ Yetişkin allojenik serum	→ Sert gas geçirgen skleral lensler	6.5. Kontakt lens kullanımı
→ Kordon kanı serumu		
1.1.3. Diğer ajanlar	3. Anti-enflamatuvar tedavi	7. Tamamlayıcı ilaçlar
→ Mukolitikler	3.1. Topikal glukokortikoidler	7.1. Bitkisel ve doğal ürünler
• TRPV1 reseptör antagonisti	3.2. Glukokortikoid olmayan immünomodülatörler	7.2. Bal
1.2. Gözyaşını korumaya yönelik yaklaşımlar	3.2.1. Siklosporin A	7.3. Süt
1.2.1. Punktum kapatılması	3.2.2. Takrolimus	7.4. Akupunktur
→ Tıkaç ile punktum kapatılması	3.2.3. Non steroid anti-enflamatuvar ilaçlar	
→ Cerrahi punktum kapatılması	3.2.4. Biyolojik tedaviler	
1.2.2. Nem koruyucu gözlükler ve nemlendiriciler	→ Rekombinant insan sinir büyüme faktörü	
1.3. Gözyaşını stimüle edici yaklaşımlar	→ Tümör nekrozis faktörü A ile uyarılan gen/protein-6	
1.3.1. Topikal sekretagoglar	→ İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra)	
→ Aköz sekretagoglar Diqafosol tetrasodyum	→ Anti-tümör nekrozis faktörü- α tedavisi	
→ Müsin sekretagoglar	→ Anti İnterlökin-17 (IL-17) tedavi	
1.3.2. Lipid stimülasyonu	3.2.5. Nöropeptitler (P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid, nöropeptid Y ve vazoaaktif intestinal peptid)	

Tablo 1. Devam

1.3.3. Oral sekretagoglar	3.3. Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen 1 antagonisti	
1.3.4. Nazal nöro-stimülasyon	3.3.1. Liftegrast	
1.3.5. Çeşitli gözyaşı stimülasyon yöntemleri	3.4. Sistemik ve topikal antibiyotiklerle enflamatuvar modülasyon	
	3.4.1. Tetrasiklin tedavisi	
	3.5. Makrolid tedavisi	

birçok faktörün bir arada bulunması nedeniyle, algoritma sistemine kesin surette bağlı kalmak her zaman yararlı değildir. Bu nedenle, hastalığın evresi için önerilen tedaviye yanıt vermeyen hastalarda veya şiddetli kuru göz hastalarında daha ileri bir evre için önerilen tedavi uygulanabilir veya önceki tedaviye devam edilirken bir sonraki evre için önerilen tedavi eklenebilir. Erken evrede evde kuru göz tedavisinin benimsendiği yaklaşımlarda, genellikle düşük riskli ve hastalar için kullanımı kolay reçetesiz lubrikanlar kullanılmalıdır, ancak ileri evre hastalarda ileri tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.^{10,21,22,23} Sonuç olarak, TFOS DEWS II yönetim ve tedavi raporu KGH tedavisinde basamaklı bir yaklaşım önermektedir. Hastalığın şiddetine göre yönetim ve terapötik algoritmanın uygulanması dört basamakta özetlenebilir.

İlk basamak, lokal ortamın değiştirilmesi, hasta eğitimi, diyet değişiklikler (oral esansiyel yağ asidi takviyesi dahil), neden olabilecek sistemik ve topikal ilaçların belirlenmesi ve olası modifikasyonu/kesilmesi, çeşitli türlerde oküler lubrikan ilaçların eklenmesi (MBH mevcutsa, lipid içeren takviyeler düşünülmelidir), kapak hijyeni ve sıcak kompreslerden oluşmaktadır.

İlk basamakta yer alan tedaviler yetersiz kalırsa ikinci basamağa geçmek gereklidir. İkinci basamak tedaviler arasında Demodex için çay ağacı yağı tedavisi, koruyucu içermeyen suni gözyaşları (koruyucuların toksik etkilerinden kaçınmak için), punktum tıkaçları, nem ve sıcaklığı korumak için nem hazneli gözlükler, gece krem uygulaması, meibom bezi tıkanıklıklarının açılması için termal pulsasyon cihazları (Lipiflow gibi), MGD için yoğun pulse ışık tedavisi ve kortikosteroidler, antibiyotikler, sekretagoglar, glukokortikoid olmayan immünmodülatörler (siklosporin ve takrolimus²⁴), LFA-1 antagonistleri (lifitegrast) gibi ilaçların topikal uygulaması, ve oral makrolid veya tetrasiklin antibiyotikler bulunmaktadır.

Yukarıdaki tedavi seçeneklerinin yetersiz kalması halinde, üçüncü basamak tedavide ek olarak oral sekretagoglar, otolog/allojenik serum göz damlaları, sert ve yumuşak kontakt lensler düşünülmelidir.

Kuru göz ile ilişkili daha ciddi komplikasyonlar geliştiğini işaret eden klinik kanıt varsa, hekim dördüncü basamakta yer alan daha uzun süre topikal kortikosteroid tedavisi, amniyotik membran greftleri, cerrahi punktum kapatılması ve diğer cerrahi yaklaşımlar (örneğin, tarsorafi, tükürük bezi nakli) gibi seçenekleri değerlendirmelidir.⁷

Özetle, kuru gözün tanı ve tedavisi zamanla değişmektedir. Hastalığa neden olan temel mekanizma halen tam olarak

bilinmemektedir. Bu nedenle, hastalığın tanı ve tedavisinde global bir konsensus oluşmamıştır. ADES ve TFOS tarafından düzenlenen toplantılarda etiyolojiye yönelik tedavinin önemi vurgulanmış ve ADES “Gözyaşı Film Tabakaları Odaklı Terapi” protokolünü benimsemiştir. ADES konsensusu, gözyaşı filminin eksik tabakasının uygun şekilde yerine konmasını ve altta yatan sorunun doğrudan ele alınmasını önermektedir (Şekil 1). Kuru göz tedavisini katı kurallar içinde sınıflandırmak ve sadece kanıta dayalı çalışmalara dayandırmak çok zor olduğundan, her hasta tek tek değerlendirilmeli ve tedavi hastaya özel şekilde planlanmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Cem Şimşek, Murat Doğru, Takashi Kojima, Konsept: Murat Doğru, Kazuo Tsubota, Dizayn: Takashi Kojima, Cem Şimşek, Kazuo Tsubota, Veri Toplama veya İşleme: Cem Şimşek, Murat Doğru, Analiz veya Yorumlama: Cem Şimşek, Murat Doğru, Literatür Arama: Cem Şimşek, Murat Doğru, Takashi Kojima, Yazan: Cem Şimşek, Murat Doğru.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15:276-283.
2. Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, Hyon JY. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7954-7958.
3. Li M, Gong L, Sun X, Chapin WJ. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res.* 2011;36:1-7.
4. Na KS, Han K, Park YG, Na C, Joo CK. Depression, Stress, Quality of Life, and Dry Eye Disease in Korean Women: A Population-Based Study. *Cornea.* 2015;34:733-738.
5. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolfssohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15:802-812.
6. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31:472-478.

7. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15:575-628.
8. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Liu Z; Asia Dry Eye Society. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocular Surf.* 2017;15:65-76.
9. Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:1581-1601.
10. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:325-334.
11. Goto E, Yagi Y, Kaido M, Matsumoto Y, Konomi K, Tsubota K. Improved functional visual acuity after punctal occlusion in dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:704-705.
12. Murube J, Paterson A, Murube E. Classification of artificial tears. I: Composition and properties. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:693-704.
13. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res.* 2004;78:399-407.
14. No authors listed. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:163-178.
15. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, Foulks GN. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1930-1937.
16. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15:539-574.
17. Williamson JF, Huynh K, Weaver MA, Davis RM. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. *Eye Contact Lens.* 2014;40:111-115.
18. Sy A, O'Brien KS, Liu MP, Cuddapah PA, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Expert opinion in the management of aqueous Deficient Dry Eye Disease (DED). *BMC Ophthalmol* 2015;15:133.
19. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, Dartt DA, Galor A, Hamrah P, Ivanusic JJ, Jacobs DS, McNamara NA, Rosenblatt MI, Stapleton F, Wolffsohn JS. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocular Surf.* 2017;15:404-437.
20. Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to dry eye diagnosis: evidence into practice. *Optom Vis Sci.* 2015;92:1189-1197.
21. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, Geerling G, Labetoulle M, Bonini S; ODISSEY European Consensus Group members. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1168-1176.
22. Tong L, Petznick A, Lee S, Tan J. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start? *Cornea.* 2012;31(Suppl 1):32-36.
23. Murube J, Murube A, Zhuo C. Classification of artificial tears. II: Additives and commercial formulas. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:705-715.
24. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, Namba K, Okamoto S, Shoji J, Takamura E, Hayashi K. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26:165-174.