

# Zespół Suchego Oka – patofizjologia choroby, czynniki ryzyka i objawy



Foto: archiwum Autorki



Foto: archiwum Autora



Foto: archiwum Autora

Lic. WERONIKA WYTRACZ<sup>1</sup>, dr n. med. PATRYK MŁYNIUK<sup>2</sup>, prof. dr hab. n. med. BARTŁOMIEJ J. KAŁUŻNY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koło Naukowe Optometrii Oculus, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra Chorób Oczu, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

## Wstęp

Zespół suchego oka (ZSO) stanowi coraz większy problem zdrowia publicznego. Jest to stan, w którym dochodzi do niewystarczającego nawilżenia powierzchni oka, co powoduje suchość, zmęczenie i zaburzenia widzenia, które pogarszają jakość życia. W konsekwencji może prowadzić nawet do uszkodzenia rogówki i spojówki [1]. Rozpowszechnienie i obciążenie tą chorobą stale rośnie w szybkim tempie [2]. Badania wskazują, że nawet 20% dorosłych w wieku 45 lat i więcej doświadcza objawów suchego oka [3]. Częstość występowania na całym świecie waha się od 5% do 34% [4]. Zaburzenia powierzchni oka zostały stwierdzone u 63% polskich pacjentów zgłaszających się do lekarzy okulistów [5]. W Niemczech co czwarty pacjent zgłaszający się do okulisty zgłasza objawy suchości [3]. W USA stwierdzono, że schorzenie to występuje u 5–30% populacji osób w wieku 50 lat lub starszych [6]. Co więcej, dane sugerują, że zespół suchego oka (ang. Dry Eye Syndrome, DES) występuje częściej niż cukrzyca (~8% populacji USA) [7], rak (~3% populacji USA) [8] i choroby serca (~7% populacji USA) [9].

W USA Zespół suchego oka został zdiagnozowany wśród 16,4 miliona osób, które stanowią około 6,8% dorosłej populacji. Nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu/ryzyku wystąpienia zespołu suchego oka (ang. Dry Eye Disease, DED) w zależności od rasy, wykształcenia lub regionu objętego spisem powszechnym w USA. Ryzyko rozpoznania DED było jednak wyższe wśród osób w wieku 45–54 lat i ≥75 lat w porównaniu z osobami w wieku 18–34 lata, co dowodzi, że wzrasta wraz z wiekiem. Grupa ze zdiagnozowanym DED była starsza – 72% uczestników miało 50 lat lub więcej, w porównaniu do 45% w grupie bez DED. Co więcej, częstość występowania jest wyższa wśród kobiet (67,7%; 11,1 mln) w porównaniu z mężczyznami (32,3%; 5,3 mln). Dodatkowo 2,5% uczestników (co odpowiada około 6 milionów osób w populacji USA) zgłosiło, że doświadczyło objawów DED, ale nie zostało ono oficjalnie zdiagnozowane [10].

## Film łzowy

Film łzowy jest unikalną, nieporównywalną i ulotną emulsją zawierającą swoiste mikroelementy i substancje przeciwzapalne, przeciwniektynne oraz immunologiczne. Odpowiada za zapewnienie swoistej homeostazy powierzchni oka oraz wpływa na fizjologiczne właściwości neurosensoryczne nabłonka rogówki, oraz stabilność optyczną układu wzrokowego. Kluczowym elementem tego specyficznego składu jest frakcja wodno-mucynowa, zwłaszcza mucyny produkowane przez nabłonek spojówki i rogówki [5].

Obecnie obowiązuje dwufazowy model filmu łzowego:

- faza lipidowa (niepolarne i polarne lipidy) 42 nm – zmniejsza napięcie powierzchniowe;
- faza wodno-mucynowa 2-6 um – lipokaina, lizozym, laktoferyna – ok. 80% mucyn filmu łzowego, glikokaliks – mucyny związane z nabłonkiem rogówki.

Dynamika wodnej składowej filmu łzowego (płyn o charakterze nienewtonowskim) jest elementem krytycznym dla prawidłowej zwilżalności powierzchni oka, a o jej parametrach decyduje obecność stabilnej warstwy lipidowej. Film łzowy (emulsja) pomiędzy mrugnięciami charakteryzuje się wysoką lepkością, która zapewnia stabilność i integralność, a także prawidłowe pokrycie powierzchni oka. Podczas mrugnięć lepkość jest niska, a przerwanie filmu łzowego obniża tarcie między powiekami a powierzchnią oka. Najnowsze badania skupiają się głównie na zagadnieniach związanych z zaburzeniami filmu łzowego oraz polepszeniem właściwości substytutów filmu łzowego (osmokorekcja, osmoprotekcja, cytoprotekcja). Zwraca się szczególną uwagę na takie parametry jak: lubrykacja, siły tarcia i kąt zwilżalności. Kąt zwilżania cieczy postępującej po powierzchni ciała stałego jest inny niż kąt zwilżania cieczy cofającej się na tej powierzchni (zjawisko histerezy). Parametr ten opisuje zdolność zwilżania danego materiału i nie jest prostym wynikiem jego charakterystyki, ale złożoną wypadkową współzależności powierzchni oraz zastosowanego substytutu filmu łzowego [5].

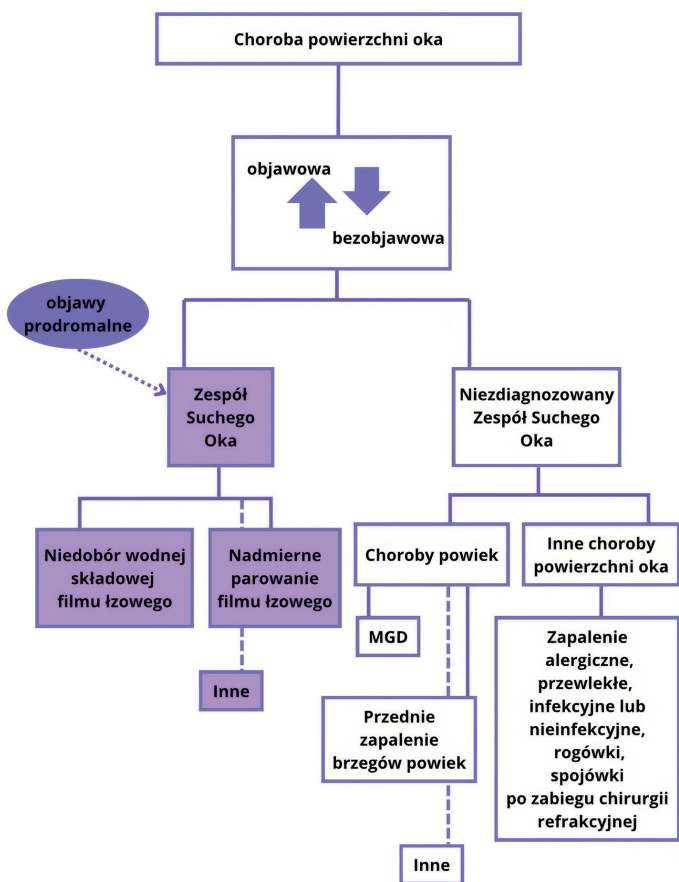
## Zespół Suchego Oka i jego klasyfikacja

Definicja ZSO opracowana przez DEWS II z 2017 roku brzmi następująco: „Zespół suchego oka to wieloczynnikowa choroba powierzchni oka charakteryzująca się utratą homeostazy filmu łzowego, której towarzyszą objawy oczne, w których rolę etiologiczną odgrywiają niestabilność filmu łzowego i hiperosmolarność, stan zapalny i uszkodzenie powierzchni oka oraz nieprawidłowości neurosensoryczne” [13]. Jest to dolegliwość o charakterze cyklicznym. Klinicznie zespół suchego oka dzieli się na dwa podtypy: spowodowany nadmiernym parowaniem filmu łzowego (ang. *Evaporative Dry Eye*, EDE) i drugi występujący wskutek niedoboru wodnej składowej filmu łzowego (ang. *Aqueous-Deficient Dry Eye*, ADDE). Ponad 80% przypadków suchego oka stanowi postać związaną z nadmiernym parowaniem [5]. Podkreśla się, że jedna postać suchego oka może wchodzić w interakcję z drugą i zaostrzać zespół suchego oka [4,11], elementem łączącym jest utrata filmu łzowego, co jest główną cechą zespołu suchego oka.

Prawidłowa budowa filmu łzowego zapewnia odpowiedni stopień nawilżenia powierzchni oka, pełni funkcję ochronną oraz odżywczą. Nieprawidłowości w budowie jednej z dwóch warstw filmu łzowego mogą przyczynić się do powstania zespołu suchego oka. DES charakteryzuje się niedoborem ilości i/lub jakości łez. Zaburzenia widzenia to składowa definicja ZSO, obok dyskomfortu, niestabilności filmu łzowego, zmian neurosensoryczności i specyficznego stanu zapalnego na powierzchni oka. Zmiany grubości filmu łzowego przekładają się na zmiany mocy łamiącej układu optycznego oka. Uważa się, że na 0,1 mm zmiany grubości filmu łzowego przypada 0,5 D w kierunku „+” lub „-”. Skutkiem aberracji jest brak ostrego, punktowego obrazu [12].

Skonstruowano trzyczęściowy system klasyfikacji. Pierwsza część ma charakter idiopatyczny i ilustruje wiele przyczyn suchości oka. Druga ma charakter mechaniczny i pokazuje, w jaki sposób każda przyczyna suchego oka może współdziałać. Trzecia to schemat oparty na zaawansowaniu choroby suchego oka, która zapewni racjonalną podstawę terapii [11].

Opracowaną klasyfikację etiopatogenetyczną przedstawiono na rycinie 1. W raporcie NEI/Industry Dry Eye Workshop z 1995 r., DEWS uznało termin „suche oko” za synonim terminu „suche zapalenie rogówki i spojówki” (łac. *Keratoconjunctivitis Sicca*, KCS). Figura po lewej stronie (ryc. 1.) pokazuje wpływ czynników środowiskowych na ryzyko rozwoju suchego oka u danej osoby. Termin „środowisko” jest używany szeroko i obejmuje warunki fizjologiczne szczególne dla danej jednostki (środowisko wewnętrzne), a także warunki zewnętrzne, z którymi ma styczność (środowisko zewnętrzne) [11]. Ostatnie badania wykazały, że suche oko jest chorobą zapalną, która ma wiele cech wspólnych z chorobami autoimmunologicznymi [12].

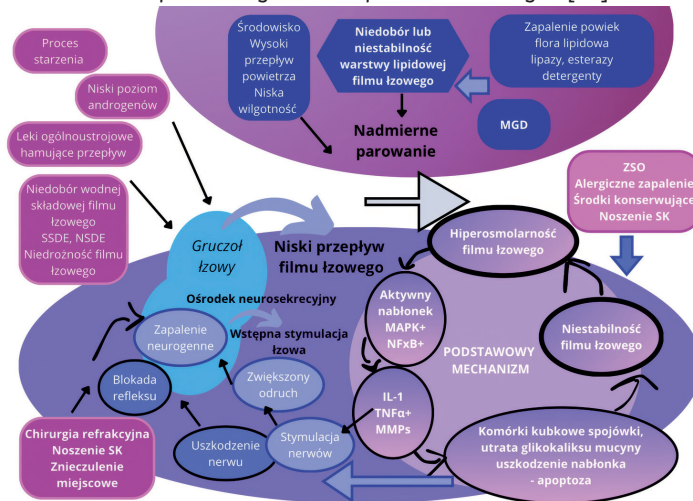


Ryc. 1. Główne przyczyny etiologiczne choroby suchego oka. MGD – Dysfunkcja gruczołów Meiboma (ang. Meibomian gland dysfunction) (źródło: opracowanie własne na podstawie [11])

ADDE, jak sama nazwa wskazuje, jest przede wszystkim spowodowane zaburzeniem wydzielania filmu łzowego, chociaż przyczyną może być również zaburzenie rozprządzenia łez przez spojówkę. ADDE ma dwie podstawowe formy: zespół suchego oka Sjögrena (ang. *Sjögren's Syndrome Dry Eye*, SSDE) i inny niż SSDE (ang. *Non-Sjögren's Syndrome Dry Eye*, NSDE). SSDE to egzokrynopatia, w której gruczoły łzowe i ślinowe,

a także inne narządy są atakowane przez chorobę autoimmunologiczną. Pierwotny zespół Sjögrena składa się z systemowej choroby autoimmunologicznej przy braku innej odrębnej choroby autoimmunizacyjnej. Wtórny zespół Sjögrena składa się z pierwotnych cech zespołu Sjögrena oraz towarzyszy innej chorobie autoimmunologicznej, najczęściej reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS). Non-SSDE jest formą ADDE wynikającą z dysfunkcji łez, w przypadku której wykluczono ogólnoustrojowe cechy autoimmunologiczne SSDE. Najczęściej objawia się on suchością oka związaną z wiekiem (ang. *age-related dry eye*, ARDE), która jest spowodowana niedoborem filmu łzowego i do której w przeszłości czasami stosowano termin KCS. Brak SSDE może również wynikać z niedrożności gruczołów łzowych na skutek bliznowaciejącego zapalenia spojówek, odruchowego zmniejszenia wydzielania na skutek bloku czuciowego lub motorycznego oraz stosowania leków ogólnoustrojowych, w tym leków przeciwhistaminowych, beta-blokerów, przeciwskurczowych i moczopędnych [11].

EDE wynika z nadmiernej utraty filmu łzowego z odsoniętej powierzchni oka przy prawidłowej funkcji wydzielniczej łez. Jego przyczyny zostały opisane jako zewnętrzne i wewnętrzne, ale czasami trudno jednoznacznie rozgraniczyć te dwie kategorie. Wewnętrzny EDE polega na bezpośredniej regulacji utraty parowania filmu łzowego, na które wpływa na przykład niedobór tłuszczu produkowanych przez gruczoły Meiboma, słaba spójność i ruch powiek, mała częstotliwość mrugania oraz działanie leków, takich jak retinoidy podawane ogólnoustrojowo. Zewnętrzny EDE obejmuje te etiologie, które zwiększają parowanie w wyniku patologicznego wpływu na powierzchnię oka. Przyczyny obejmują niedobór witaminy A, działanie toksycznych środków stosowanych miejscowo, takich jak konserwanty, noszenie soczewek kontaktowych i alergiczne choroby powierzchni oka, które obejmują zapalenie spojówek i czasami zapalenie rogówki w odpowiedzi na alergen [11].



Ryc. 2. Podstawowy mechanizm powstawania suchego oka [źródło: opracowanie własne na podstawie [11]]

Najważniejszym aspektem jest znalezienie czynnika etiologicznego i przywrócenie homeostazy filmu łzowego [11,13]. W etiopatogenezie rolę odgrywają także zaburzenia neurosensoryczne (przyczyniające się do powszechnej niezgodności objawów) [13].

### Mechanizm powstawania suchego oka

Suchość oka spowodowana jest zaburzeniem jednostki funkcji łzowej (ang. *lacrimal function unit*, LFU), zintegrowanego układu obejmującego gruczoły łzowe, powierzchnię oka i powiekę oraz łączące je nerwy czuciowe i ruchowe. Ta jednostka funkcjonalna odgrywa rolę regulacyjną w wydzielaniu filmu łzowego i tworzeniu głównych składników filmu łzowego, reaguje na wpływy środowiskowe, endokrynologiczne i kory mózgowej, aby utrzymać prawidłową fizjologię powierzchni oka. Jego ogólną funkcją jest zachowanie integralności filmu łzowego, przejrzystości rogówki i jakości obrazu padającego na siatkówkę. Chociaż choroba lub uszkodzenie dowolnego składnika LFU, jak widać na załączonej rycinie 2., prowadzi

do zespołu suchego oka, podstawowe mechanizmy suchego oka wynikają z hiperosmolarności filmu łzowego i niestabilności filmu łzowego [11].

Hiperosmolarność filmu łzowego jest centralnym mechanizmem powodującym zapalenie, uszkodzenie powierzchni oka i uciążliwe objawy, takiej jak ból i dyskomfort, a także zapoczątkowanie zdarzeń kompensacyjnych w suchym oku. Nadmierna osmolarność filmu łzowego powstaje w wyniku odparowania wody z odsoniętej powierzchni oka, w sytuacjach niskiego przepływu filmu łzowego i/lub w wyniku nadmiernego parowania (ryc. 2.). Hiperosmolarność powoduje uszkodzenie nabłonka powierzchniowego, aktywując kaskadę stanów zapalnych i uwalnianie mediatorów stanu zapalnego do filmu łzowego. Uszkodzenie nabłonka obejmuje śmierć komórek w wyniku apoptozy, utratę komórek kubkowych spojówki i zmniejszenie wydzielania śluzu, co prowadzi do niestabilności filmu łzowego. Ta niestabilność jak widać na załączonej rycinie 2. nasila hiperosmolarność powierzchni oka, tworząc w ten sposób cykliczność zdarzeń. Niestabilność filmu łzowego może również zostać zapoczątkowana bez wcześniejszego wystąpienia hiperosmolarności filmu łzowego na skutek kilku przyczyn, w tym kseroftalmii (suchość spojówki i rogówki), alergicznego zapalenia spojówek, stosowania miejscowo kropli z środkami konserwującymi, noszenia soczewek kontaktowych [11].

Uszkodzenie nabłonka spowodowane suchym okiem stymuluje zakończenia nerwowe rogówki, prowadząc do objawów dyskomfortu, wzmożonego mrugania i potencjalnie odruchowego wydzielania warstwy wodnej filmu łzowego. Zmiana prawidłowego składu filmu łzowego i mucyn na powierzchni oka poprzez podwyższoną osmolarność filmu łzowego przyczynia się do wystąpienia objawów poprzez zwiększenie oporu tarcia pomiędzy powiekami a gałką oczną. Uważa się, że w początkowej fazie suchego oka podrażnienie oczu powoduje odruchową stymulację gruczołu łzowego. Jednak z biegiem czasu stan zapalny towarzyszący przewlekłej dysfunkcji wydzielniczej i zmniejszeniu czucia rogówkowego ostatecznie zaburza reakcję odruchową i skutkuje jeszcze większą niestabilnością filmu łzowego [11].

### Jatrogenne suche oko

Leki miejscowe i ogólnoustrojowe, soczewki kontaktowe, operacje okulistyczne i zabiegi niechirurgiczne mogą powodować DED. Konserwanty, takie jak chlorek benzalkoniowy, zawarte w preparatach okulistycznych mogą zaostrzać DED poprzez działanie toksyczne i prozapalne. Leki podawane ogólnoustrojowo mogą powodować zmniejszenie wytwarzania łez, zmianę bodźców sensorycznych i odruchowe wydzielanie łez. Soczewki kontaktowe i związane z nimi środki konserwujące zawarte w płynach pielęgnacyjnych mogą wywoływać DED. Operacje refrakcyjne i operacje rogówki mogą powodować lub nasilać DED w wyniku przecięcia nerwów rogówkowych, lub stosowania pooperacyjnych leków miejscowych. Kosmetyczne i funkcjonalne operacje powiek, zastrzyki z toksyny botulinowej, a nawet operacja zaćmy, wraz z miejscowymi lekami po zabiegu, mogą powodować DED [13].

Częstość występowania i rozpowszechnienie choroby suchego oka po operacji zaćmy nie powinna być zlekceważona. Zaobserwowano, że nasilenie objawów suchego oka osiągnięte jest do siedmiu dni po operacji zaćmy i może utrzymywać się przez miesiące, znacząco wpływając na jakość życia pacjentów. Osoby operowane skarżą się na dyskomfort w oku i objawy suchego oka, w tym uczucie ciała obcego, podrażnienie oka, przejściowe niewyraźne widzenie, sporadyczny ból, nietolerancję na wiatr i wrażliwość na światło. Ponadto badania wykazały, że pacjenci ze zdiagnozowaną wcześniej chorobą suchego oka (DED) zgłaszają pogorszenie objawów po fakoemulsyfikacji bez powikłań [14].

Ocena wyników leczenia chirurgicznego jest istotna nie tylko pod względem ostrości wzroku, ale także standardu życia pacjentów. Uszkodzona powierzchnia oka może również niekorzystnie wpływać na planowanie przedoperacyjne, w tym obliczanie soczewki wewnątrzgałkowej (ang. *Intraocular Lens*, IOL), i prowadzić do wad refrakcji i pooperacyjnych aberracji wyższego rzędu, co przyczynia się do niesatysfakcjonującej poprawy

widzenia po operacji. Czynniki ryzyka przed-, śród- i pooperacyjne mogą zmieniać homeostazę powierzchni oka, powodując niestabilność filmu łzowego, hiperosmolarność i stan zapalny powierzchni oka. Należy zwrócić na nie szczególną uwagę, aby zmniejszyć częstość występowania pooperacyjnego ZSO i poprawić wyniki operacji zaćmy [14].

Zespół suchego oka jest najczęstszym powikłaniem po zabiegu laserowej korekcji wzroku. U niemalże wszystkich operowanych pacjentów rozwija się pewien stopień suchości w oku w okresie pooperacyjnym. Wykrycie przedoperacyjnego ZSO oraz dokładne badanie i leczenie w okresie przedoperacyjnym, a także kontynuowanie leczenia pooperacyjnego prowadzą do szybkiego gojenia, mniejszej liczby powikłań i poprawy efektów wizualnych [15].

Główną przyczyną suchego oka po laserowej korekcji wzroku jest tymczasowa dysfunkcja nerwów rogówki podczas zabiegu, co zmniejsza wrażliwość rogówki i wpływa na naturalny mechanizm produkcji filmu łzowego. Ten stan, znany jako neurotroficzne zapalenie rogówki, może prowadzić do takich objawów, jak suchość, podrażnienie, zaczerwienienie i zmęczenie. Kilka czynników może zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłego suchego oka po zabiegu LASIK (ang. *Laser-Assisted in situ Keratomileusis*), w tym istniejące wcześniej schorzenia suchego oka, wysoka krótkowzroczność, starszy wiek, okres pomenopauzalny, choroby autoimmunologiczne lub przyjmowanie leków, takich jak leki przeciwhistaminowe lub przeciwdepresyjne [15].

Badania wskazują, że do 95% pacjentów doświadcza pewnego stopnia objawów zespołu suchego oka bezpośrednio po zabiegu LASIK. Jednak u większości symptomy te znacznie zmniejszają się z czasem. Objawy suchego oka zgłasza nawet 60% pacjentów miesiąc po zabiegu LASIK. Suche oko po zabiegu LASIK zwykle osiąga szczyt w pierwszych kilku miesiącach po zabiegu, a następnie objawy zaczynają się poprawiać u zdecydowanej większości pacjentów po 6–12 miesiącach od zabiegu. Przewlekłe objawy zespołu suchego oka rok po zabiegu są stosunkowo rzadkie i dotyczą niewielkiego odsetka pacjentów [15].

Właściwa ocena filmu łzowego i powierzchni oka przed i po zabiegu, a także pogłębiona wiedza na temat mechanizmów patofizjologicznych, możliwości terapeutycznych i działań profilaktycznych przyczynia się do zaspokojenia potrzeb medycznych u pacjentów cierpiących na jatrogenne suche oko. Zarówno pooperacyjny rozwój DED, jak i zaostrzenie istniejącego DED, mogą prowadzić do zmniejszenia zadowolenia pacjenta i pogorszenia widzenia. W związku z tym DED należy diagnozować i leczyć przed operacją, aby zoptymalizować powierzchnię oka i zminimalizować związane z DED powikłania pooperacyjne [16].

### Suche oczy i urządzenia cyfrowe

Wiele osób zgłasza „zmęczenie i nadwyrężenie oczu” po długotrwałej pracy przy ekranie komputera, ponieważ jedną z głównych przyczyn zmęczenia oczu jest suchość, postawiona została hipoteza, że ten rodzaj pracy nasila wysuszenie powierzchni oka [17].

Powierzchnia oka jest zwykle pokryta filmem łzowym składającym się z dwóch warstw rozprzestrzeniających się przy każdym mrugnięciu oka. Zbadano kilka czynników wpływających na dynamikę łez u 104 zdrowych pracowników biurowych (45 mężczyzn i 59 kobiet; przedział wiekowy od 20 do 69 lat), z których blisko połowa korzystała z komputera średnio przez trzy godziny dziennie. U żadnego nie wystąpiło zmęczenie oczu. Częstość mrugania, mierzona w temperaturze 22,5°C i przy wilgotności 40%, wynosiła 22 ± 9 mrugnięć na minutę w swobodnych warunkach, 10 ± 6 mrugnięć na minutę, gdy badani czytali książkę na poziomie stołu oraz 7 ± 7 mrugnięć na minutę, podczas gdy badani przeglądali tekst na ekranie komputera. Powierzchnia oka, obliczona na podstawie pomiaru szerokości szpary powiekowej, wynosiła 2,2 ± 0,4 cm<sup>2</sup> w stanie rozluźnionej akomodacji, 1,2 ± 0,4 cm<sup>2</sup> podczas czytania i 2,3 ± 0,5 cm<sup>2</sup> podczas pracy przy ekranie komputera. Badani byli w stanie patrzeć w dół podczas czytania książki, częściowo niwelując skutki zmniejszonej częstotliwości mrugania, ale musieli mieć szeroko otwarte oczy, aby zobaczyć ekran komputera [17].

W celu oceny wpływu odstoniętej powierzchni oka na dynamikę łez zmierzono szybkość parowania łez. Zwiększała się ona wraz ze wzrostem odstoniętej powierzchni oka, a szybkość wzrostu była większa w przypadku większych powierzchni. Innymi słowy, szybkość parowania łez na centymetr kwadratowy również wzrastała wraz z powierzchnią oka, co sugeruje, że wzrost parowania wynikał nie tylko ze zwiększenia odstoniętej powierzchni oka, ale także z niestabilności jakościowej filmu łzowego występującego na większej powierzchni gałki ocznej. Jest to prawdopodobnie następstwem rozrzedzenia warstwy mucynowej i lipidowej.

Wyniki te wskazują, że korzystanie z ekranów cyfrowych wiąże się ze zmniejszoną częstotliwością mrugania i zwiększoną szybkością parowania łez, co może przyczyniać się do suchości oczu. Dodatkowo szerokość szpary powiekowej, a co za tym idzie odstoniętą powierzchnię oka, można zmniejszyć, umieszczając monitor na niższej wysokości, z ekranem odchylonym do góry [17].

W celu zrozumienia dolegliwości oczu wynikających z częstej pracy w środowisku biurowym konieczne jest połączenie pojęć z zakresu okulistyki, jak też higieny narządu wzroku i bezpieczeństwa pracy. Nie bez znaczenia jest ergonomiczne stanowisko, w którym wykonujemy pracę przez dłuższy okres. Zmiany w przedrogówkowym filmie łzowym (ang. the precorneal tear film, PTF) prowadzą do dolegliwości oczu, które mogą być spowodowane: (1) czynnikami termicznymi (niska wilgotność względna, wysoka temperatura pokojowa); (2) wymagającą treścią zadania (uwaga zmniejsza mruganie i poszerza odstoniętą powierzchnię oka); oraz (3) cechy indywidualne (na przykład zmiany filmu łzowego, anomalie w mruganiu, dysfunkcje gruczołów i używanie soczewek kontaktowych). Te czynniki i warunki mogą stopniowo zwiększać parowanie wody i przyspieszać rozrzedzenie PTF, co powoduje suchość i tworzenie się wyschniętych plam na rogówce, a następnie prawdopodobnie zmiany nabłonkowe rogówki i spojówki oraz dolegliwości oczu. Inną możliwą przyczyną dolegliwości oczu są niektóre drażniące związki chemiczne, a także mieszaniny utleniające powstające w reakcjach pomiędzy ozonem i nienasyconymi związkami organicznymi (alkenami). Efekt może być spotęgowany przez niską wilgotność względną [18]. Spadek temperatury o 1°C (w zakresie 22–26°C) w budynkach administracji publicznej korelowała z 19% spadkiem średniej wartości w nasileniu dolegliwości oczu (suchość, swędzenie, podrażnienie).

Ponadto należy pamiętać o czynnikach środowiskowych, które wpływają na stan filmu łzowego, oprócz temperatury i wilgotności powietrza, należy do nich również siła wiatru. Z kolei za utrzymanie prawidłowego nawilżenia odpowiedzialna jest regulacja hormonalna (estrogeny i androgeny) [12,19].

### Soczewki kontaktowe a ZSO

Pacjenci noszący soczewki kontaktowe cierpią na objawy suchego oka 12 razy częściej niż osoby bez wady wzroku i 5 razy częściej niż osoby noszące okulary. Obecność soczewki kontaktowej na powierzchni oka wpływa na integralność filmu łzowego i dzieli go na dwie warstwy: film łzowy przedsoczewkowy (ang. *pre-lens tear film*, PLTF) i film łzowy zasoczewkowy (ang. *post-lens tear film*, POLTF). Znajdujący się pomiędzy nimi materiał soczewki zakłóca interakcję pomiędzy warstwą mucynową i zewnętrznymi warstwami filmu łzowego, powodując jego destabilizację. Grubość POLTF wpływa na transport tlenu do rogówki i zapewnia komfort podczas przesuwania się soczewki względem gałki ocznej. Ścieńczenie POLTF związane z zespołem suchego oka lub ciągłym 24-godzinny noszeniem soczewek kontaktowych może powodować gromadzenie się zanieczyszczeń i zwiększać ryzyko infekcji, stanów zapalnych i uszkodzeń mechanicznych. Badania wykazały także, że stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać osmolarność filmu łzowego [12].

Badania ankietowe pokazują, że blisko 50% użytkowników soczewek kontaktowych uskarża się na dyskomfort i uczucie suchości oczu [19]. W sześciu ośrodkach klinicznych w Ameryce Północnej zostały wypełnione kwestionariusze dotyczące suchego oka, jeden dla osób nienoszących so-

czewek kontaktowych (kwestionariusz suchego oka) i drugi dla osób używających soczewki kontaktowe (kwestionariusz suchego oka z soczewkami kontaktowymi). Obydwa kwestionariusze zawierały skale służące do pomiaru rozpowszechnienia dolegliwości, częstości występowania, dobowego nasilenia i uciążliwości dziewięciu objawów na powierzchni oka. W kwestionariuszach pytano także, w jakim stopniu objawy te wpływają na codzienne czynności, a także zawierały pytania dotyczące korzystania z komputera, przyjmowania leków i alergii. Kwestionariusze suchego oka wypełniło 1054 pacjentów. Najczęstszym objawem ocznym był dyskomfort – 64% osób nienoszących soczewki kontaktowe i 79% osób noszących soczewki kontaktowe zgłaszało ten objaw przynajmniej rzadko. Nasilenie wielu objawów zwiększało się w ciągu dnia, przy czym według doniesień symptomy takie jak dyskomfort, suchość i zmiany widzenia były bardziej intensywne wieczorem. 22% osób nienoszących soczewek kontaktowych i 15% osób noszących soczewki kontaktowe, u których zdiagnozowano suchość oka (większość w stopniu łagodnym lub umiarkowanym) zgłaszało objawy z większą częstotliwością niż osoby, u których nie zdiagnozowano zespołu suchego oka. Intensywność wielu objawów ocznych wzrastała pod koniec dnia, co sugeruje, że w etiologii objawów istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe [21].

Kolejne badanie przeprowadzono na grupie 16 862 weteranów Ameryki Północnej, wśród których u 2056 osób zidentyfikowano przypadek suchego oka. W tabeli 1. zebrane zostały czynniki ryzyka zespołu suchego oka [6]. U 12% mężczyzn i 22% kobiet rozpoznano DES, przy czym płeć żeńska wiązała się z 2,4 raza większym ryzykiem w porównaniu z płcią męską. Kobiety są bardziej podatne na zespół suchego oka niż mężczyźni, częściowo ze względu na zmiany hormonalne, takie jak menopauza (tab. 1.). Co więcej, stwierdzono, że ryzyko DES zwiększa kilka schorzeń, w tym zespół stresu pourazowego, depresja, choroby tarczycy i bezdech senny (analizy skorygowano ze względu na płeć i wiek). Stosowanie kilku leków ogólnoustrojowych, w tym leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwłękowych i leków przeciw łagodnemu rozrostowi gruczołu krokowego również wiązało się ze zwiększonym ryzykiem DES [6]. Niektóre osoby po przeszczepie szpiku kostnego mogą doświadczać zespołu suchego oka jako skutku ubocznego leczenia. Hormonalny dysbalans i niedobór witaminy A może wpływać na zdrowie oczu i wydzielanie filmu łzowego, co pokazuje tabela 1.

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek</li> <li>płeć żeńska</li> <li>pomenopauzalna terapia hormonalna</li> <li>leki przeciwhistaminowe</li> <li>kolagenoza</li> <li>chirurgia refrakcyjna rogówki</li> <li>promieniowanie</li> <li>transplantacja szpiku kostnego</li> <li>wirusowe zapalenie wątroby typu C</li> <li>niedobór witaminy A</li> <li>niedostateczny poziom androgenów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki takie jak leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki moczopędne, beta-blokery</li> <li>izotretynoina</li> <li>cukrzyca</li> <li>chemioterapia systemowa</li> <li>operacja zaćmy</li> <li>keratoplastyka</li> <li>niska wilgotność powietrza</li> <li>sarkoidoza</li> <li>niewydolność jajników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>palenie</li> <li>latynoskie pochodzenie</li> <li>spożywanie alkoholu</li> <li>menopauza</li> <li>iniekcje toksyny botulinowej</li> <li>trądzik</li> <li>artretyzm</li> <li>doustne środki antykoncepcyjne</li> <li>ciąża</li> </ul>

Tab. 1. Czynniki ryzyka choroby suchego oka [4]

### Cechy kliniczne ZSO

Subiektywne objawy choroby suchego oka są często niespecyficzne. Należą do nich:

1. Zaczerwienienie
2. Pieczenie
3. Kłucie
4. Uczucie ciała obcego
5. Świąd
6. Świątłowstręt [4]

Mniej lub bardziej wyraźne zaczerwienienie spojówek i uszkodzenie powierzchni oka z punktowymi nadżerkami nabłonka (powierzchnowe punktowe zapalenie rogówki) są typowe dla suchego oka. Charakterystyczne są także skroniowe fałdy spojówkowe równoległe do brzegu powieki. Dolny menisk łzowy ulega natomiast zmniejszeniu. Ponadto często występują oznaki dysfunkcji gruczołów Meiboma (tab. 2.) z pogrubionymi brzegami powiek i teleangiektazjami. Ujścia gruczołów Meiboma są zatkane mętną, ziarnistą lub stałą wydzieliną, którą można uwidocznic jedynie poprzez wywarcie znacznego nacisku na dolną powiekę. Jeśli dysfunkcja gruczołów Meiboma jest związana ze stanem zapalnym, występuje zapalenie brzegów powiek lub zapalenie gruczołów Meiboma [4]. Objawy są zróżnicowane od swędzenia, podrażnienia, zmęczenia oczu i zapalenia oka do potencjalnych powikłań, do których zalicza się uszkodzenia rogówki, spojówki, a nawet utratę wzroku [12].

Poziom nasilenia suchego oka	1	2	3	4
Dyskomfort, nasilenie i częstotliwość	łagodny i/lub epizodyczny, występuje w sytuacjach stresowych	umiarkowany, epizodycznie lub przewlekłe, możliwy podczas stresu	ciężki, często lub stale	bardzo ciężki, silny i/lub powodujący uciążliwość, stale
Objawy wzrokowe	brak lub epizodyczne, lekkie zmęczenie	irytujące i/lub ograniczające aktywność, epizodyczne	irytujące i/lub ograniczające aktywność, epizodyczne, przewlekłe i/lub ciągle	stale i/lub wpływające na uciążliwość
Barwienie rogówki (nasilenie i lokalizacja)	brak lub umiarkowane	zmiennie	zabarwienie centralnie	ciężkie, punktowe erozje
Objawy rogówkowe/łzowe	brak lub do umiarkowanych	łagodne zmniejszenia, obniżona wysokość menisku łzowego	włókniste zapalenie rogówki, śluzowata wydzielina, niedostatek łez	włókniste zapalenie rogówki, śluzowata wydzielina, niedostatek łez, owrzodzenie
Powieki / gruczoły Meiboma	MGD występuje okresowo	MGD występuje okresowo	MGD występuje często	trichiaza (nieprawidłowości wzrostu rzęs), keratynizacja nabłonka rogówki, symblepharon (przyrośnięcie powiek do gałki ocznej)
Czas przerwania filmu łzowego [s]	zmienny	≤ 10	≤ 5	nagły
Test Schirmera (ilość wydzielanych łez) [mm/5 minut]	zmienny	≤ 10	≤ 5	≤ 2

Tab. 2. Klasyfikacja suchego oka na podstawie nasilenia dolegliwości i objawów klinicznych [11]

Uszkodzenie nabłonka spowodowane suchym okiem stymuluje zakończenia nerwowe rogówki, prowadząc do objawu dyskomfortu, wzmożonego mrugania i odruchowego wydzielania filmu łzowego [11].

Zmiana prawidłowego składu łez i mucyny na powierzchni oka, spowodowana podwyższoną osmolarnością łez, przyczynia się do wystąpienia objawów poprzez zwiększenie oporu tarcia między powiekami a gałką oczną. W początkowej fazie suchego oka podrażnienie oczu powoduje odruchową stymulację gruczołu łzowego. W miarę upływu czasu stan zapalny towarzyszący przewlekłej dysfunkcji gruczołów wydzielniczych oraz zmniejszenie czucia rogówkowego prowadzą ostatecznie do zaburzenia reakcji odruchowej i powodują jeszcze większą niestabilność filmu łzowego. Bez względu na to, który indywidualny czynnik lub grupa czynników inicjuje proces chorobowy, powszechnym zjawiskiem jest hiperosmolarność filmu łzowego oraz jego niestabilność, co prowadzi do uszkodzenia powierzchni oka. W większości przypadków zespołu suchego oka obserwuje się zarówno niedobór filmu łzowego, jak i zwiększoną utratę filmu łzowego poprzez parowanie, przy czym oba te zjawiska są powiązane po-

wszechnymi mechanizmami patogenetycznymi. Doświadczeni klinicyści coraz bardziej opierają swoje decyzje dotyczące terapii i procesu leczenia, głównie na ocenie nasilenia zespołu suchego oka [11].

W późnych stadiach lub w ciężkich postaciach choroby mogą wystąpić blizny spojówkowe, lub powikłania rogówkowe. Oprócz nitkowatego zapalenia rogówki przebieg choroby mogą komplikować także utrzymujące się ubytki nabłonka, owrzodzenia, a nawet perforacje rogówki. Ciężkie powikłania choroby suchego oka są rzadkie i obserwuje się je w kontekście pierwotnego lub wtórnego zespołu Sjögrena, choroby przeszczepu przeciw gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GVHD), rybiej łuski, zespołu Stevensa-Johnsona i kseroftalmii. Mogą skutkować nawet ślepotą funkcjonalną [4].

Niestety subiektywne i obiektywne wyniki kliniczne nie zawsze są ze sobą powiązane. Są pacjenci odczuwający znaczny dyskomfort, którzy nie mają znaczących objawów klinicznych, a także pacjenci z ciężką suchością oka i powikłaniami ocznymi zagrażającymi widzeniu, u których oznaki są jedynie łagodne [4].

Podsumowując, zaburzenia powierzchni oka, potocznie „suche oko” objawia się zazwyczaj jako odczuwanie piasku pod powiekami, obecności ciała obcego, suchości, pieczenia, a także zaczerwienienie oczu lub paradoksalnie nadmierne łzawienie (tzw. „płaczące suche oko”) [12].

## Ból w ZSO

Ból w ZSO spowodowany jest hiperosmolarnością łez, utratą zdolności do lubrykacji, wyłukiwaniem mediatorów stanu zapalnego i czynników neurosensorycznych. Ból dzielimy na nocycyptywny i neuropatyczny. Ból nocycyptywny pojawia się w reakcji na uszkodzenie tkanek. Konsekwencją tego jest ból neuropatyczny uszkodzenia wewnątrz somatosensorycznego układu nerwowego i jest wskazywany jako patologiczny lub ból bez wartości biologicznej [19].

Ból związany z mechaniczną, chemiczną i termiczną stymulacją powierzchni oka odbywa się za pośrednictwem obwodowych aksonów neuronów zwoju trójdzielonego unerwiających rogówkę i spojówkę, podczas gdy termoreceptory zimna wykrywają wilgoć i odruchowo utrzymują podstawową produkcję łez i szybkość mrugania. W zrębce rogówki aksony tworzą podnabłonkowy układ nerwowy, którego wznoszące się gałęzie przecinają się i ostatecznie rozszerzają w powierzchniowych warstwach nabłonka. Nerwy czuciowe funkcjonalnie odnoszą się do polimodalnych neuronów nocycyptywnych, czystych neuronów mechaniczno-nocycyptorowych i neuronów termoreceptorowych zimna [19].

Ból nocycyptywny (odnoszący się do percepcji lub odczuwania bólu) pojawia się w odpowiedzi na rzeczywiste lub zagrażające uszkodzenie tkanek, natomiast ból neuropatyczny powstaje w wyniku uszkodzenia w obrębie somatosensorycznego układu nerwowego. Nocycyptory polimodalne reagują na bodźce chemiczne, mechaniczne i termiczne oraz są uwrażliwione przez mediatory stanu zapalnego. Mechanoreceptory reagują na siły mechaniczne. Termoreceptory zimna w sposób ciągły wysyłają impulsy nerwowe o normalnej temperaturze powierzchni oka, reagując na ogrzewanie lub ochłodzenie oraz na wzrost osmolarności, prawdopodobnie przyczyniając się do odruchowej kontroli wytwarzania łez i mrugania [13].

Kanały przejściowego potencjału receptorowego (ang. *Transient Receptor Potential*, TRP) przekazują sygnały chemicznego działania drażniącego i zmiany temperatury z powierzchni oka do mózgu. Choroba suchego oka (DED) to wieloczynnikowe zaburzenie, w którym oczy reagują na słabe bodźce nietypowymi wrażeniami, takimi jak suchość, zamglenie, obecność ciała obcego, dyskomfort, podrażnienie i ból. Powszechnie za jeden z głównych objawów DED uważa się niedobór filmu łzowego, który jest spowodowany deficytem wydzielania łez. Badania pokazują, że zmiany termiczne na powierzchni oka aktywują neurony i mogą wpływać na wilgotność powierzchni oka. Istnieje coraz więcej dowodów na dysfunkcję kanałów TRP (tj. TRPV1 i TRPM8) w patofizjologii DED [22].

W rodzinie TRP TRPM8 jest receptorem wrażliwym na zimno (termoreceptorem zimna), o progu ~25°C, zlokalizowanym na zakończeniach nerwowych gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego. Receptory TRPM8 wydają się być najpierw aktywowane na powierzchni oka po odparowaniu filmu łzowego. Receptor jest bardzo wrażliwy na dynamiczną redukcję temperatury, jest także stymulowany przez czynniki chłodzące, takie jak mentol i icylina. Te wrażliwe na zimno termoreceptory oczne są jedynymi receptorami TRP, które wykazują toniczną, spontaniczną aktywność. Wyładowanie tych doprowadzających włókien nerwowych może regulować podstawowe wydzielanie łez poprzez monitorowanie wilgotności oka [22].

Główny gruczoł łzowy jest regulowany przez autonomiczne unerwienie współczulne i przywspółczulne, które z kolei jest regulowane przez odruchowe wpływy neuronów czuciowych zaopatrujących powierzchnię oka. Niewiele wiadomo na temat neuronalnej kontroli dodatkowych gruczołów łzowych. Jak dotąd tylko jedno badanie wykazało rolę nerwów czuciowych lub autonomicznych, lub ich neuroprzekazników w regulacji gruczołów Meiboma [13]. Chociaż aktywacja neuronów czuciowych w rogówce szczyra powoduje wydzielanie komórek kubkowych, typ nerwów odprowadzających zaangażowany w ten odruch pozostaje do ustalenia. Zapalenie powoduje uczulenie receptorów wielomodalnych i mechanicznych oraz hamuje aktywność termoreceptorów zimna. Jednak najbardziej widoczne zaburzenia nerwów dotyczą termoreceptorów zimna, co sugeruje, że uszkodzenie nerwów wywołane suchością dominuje nad stanem zapalnym [13]. Stopień łagodny do ciężkiego zespołu suchego oka wiąże się z bólem oraz ograniczeniem wykonywania codziennych czynności i obniżonej witalności, dlatego jest to ważny aspekt suchego oka [3].

### Wpływ Zespołu suchego oka na jakość życia

Zespół suchego oka jest znacznie bardziej powszechny, niż wcześniej sądzono [23]. Zmiany stylu życia, jak również zanieczyszczenia środowiska, bądź klimatyzacja mogą być czynnikami wpływającymi na częstość zgłaszanych problemów z suchym okiem. Dodatkowo, zmiana sposobu pracy na bardziej zorientowany na ekrany cyfrowe może zwiększyć obciążenie oczu i doprowadzić do większej ilości przypadków. Schorzenie to występuje częściej w starszym wieku, a przewidywania dotyczące dłuższej średniej długości życia w krajach rozwiniętych powodują jeszcze większe obciążenie społeczeństwa chorobą suchego oka [19]. Zespół suchego oka ma znaczące konsekwencje ekonomiczne, zarówno pod względem bezpośrednich kosztów medycznych związanych z częstszym korzystaniem z opieki zdrowotnej (np. leków i wizyt lekarskich), jak i kosztów pośrednich (np. utraconego czasu pracy, opuszczania zajęć szkolnych, obniżonej produktywności, a także problemami związanymi z wypoczynkiem i zmniejszoną jakością życia) [23, 24]. Suche oko stanowi ważne wyzwanie terapeutyczne dla pacjentów, lekarzy i organizacji świadczących opiekę zdrowotną [23].

W jednym z badań ocenie poddano wpływ zespołu suchego oka na kilka powszechnych czynności życia codziennego. Warto wspomnieć, że w przypadku aktywności związanej z prowadzeniem pojazdów różnice pomiędzy osobami z DES i bez DES różniły się istotnie jedynie wśród kobiet. Badanie wykazało istotne powiązania pomiędzy obecnością DES a problemami z czytaniem, wykonywaniem pracy zawodowej, obsługą komputera, oglądaniem telewizji oraz prowadzeniem pojazdu w ciągu dnia i nocą [20].

Suche oko upośledza widzenie funkcjonalne, szczególnie podczas czytania, pracy przy komputerze lub podczas prowadzenia pojazdu. Szybkość czytania jest znacznie zmniejszona i koreluje z ciężkością choroby. Pacjenci z DED (134,9 ± 4,95 słów na minutę) wykazywali wolniejsze tempo czytania niż osoby z grupy kontrolnej (158,3 ± 8,40 słów na minutę). Wręcz ze wzrostem nasilenia DED prędkość czytania spadała, odpowiednio 141,0 ± 7,96 słów na minutę, 136,8 ± 7,15 słów na minutę i 127,0 ± 9,63 słów na minutę w zespole suchego oka o stopniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim [25].

Z kolei obniżenie jakości życia w codziennych czynnościach i sposobach spędzania wolnego czasu zgłasza 60% pacjentów – porównywalne z pogorszeniem jakości życia zgłaszanym w przypadku dławicy piersio-

wej. A 38% pacjentów skarży się na obniżoną wydajność w pracy [4, 25]. Choroba suchego oka jest istotnie powiązana z zaburzeniami lękowymi. Przewlekły dyskomfort odczuwany przez pacjentów jest jedną z głównych przyczyn zaburzeń psychosomatycznych, w tym stanów depresyjnych. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów leczonych przewlekle [5]. W dużym, przekrojowym badaniu populacyjnym, które miało miejsce w Szanghaju, stwierdzono wyraźną depresję u 13,7% pacjentów z zespołem suchego oka w porównaniu z 8,6% w grupie kontrolnej [4, 26].

### Podsumowanie

Zespół suchego oka jest przewlekłym schorzeniem, które znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich standard życia. Może to być spowodowane nadmiernym parowaniem filmu łzowego lub skutkiem niedoboru wodnej składowej filmu łzowego. Hiperosmolarność filmu łzowego jest kluczowym czynnikiem patofizjologicznym w ZSO prowadzącym do dysfunkcji powierzchni oka oraz wywołującego odpowiedź zapalną. Objawy takie jak dyskomfort, wzmożone mruganie, suchość i podrażnienie oczu są wynikiem uszkodzenia nabłonka i zaburzenia składu filmu łzowego. Jątrogenne suche oko może być wywołane przez różnorodne czynniki, w tym leki miejscowe i ogólnoustrojowe, soczewki kontaktowe oraz operacje okulistyczne. W szczególności, operacje zaćmy mogą znacznie nasilać objawy ZSO, które mogą utrzymywać się przez miesiące po zabiegu. Choroba ta nie tylko upośledza widzenie funkcjonalne, ale również jest powiązana z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi, co dodatkowo obniża jakość życia pacjentów. Leczenie suchego oka obejmuje wieloczynnikową strategię, od nawilżających kropli po bardziej zaawansowane interwencje medyczne, które mają na celu przywrócenie stabilności filmu łzowego i zmniejszenie objawów zapalnych, niemniej jest to skomplikowany i zawiły proces.

### Piśmiennictwo

1. M. Uchino, D.A. Schaumberg. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013; 51–57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660735/>
2. E.C. O'Neil, M. Henderson, M. Massaro-Giordano, V.Y. Bunya. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 166–178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883442/>
3. H. Brewitt, F. Sistani. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11587143/>
4. E. M. Messmer. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 71–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4335585/>
5. Pod red. A. M. Ambroziak. Position of the Polish Group of Experts Ocular Surface Academy. *Library Ophthalmology* 2017. <https://www.journalsmedeu.pl/index.php/ophthathrapy/article/view/709/656>
6. A. Galor, W. Feuer, D.J. Lee, H. Florez, D. Carter, B. Pouyeh, W.J. Prunty, V.L. Perez. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Syndrome in a United States Veterans Affairs Population. *Am J Ophthalmol* 2011; 377–384. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113967/>
7. *National Diabetes Statistics.* 2011. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#allages>
8. L. Ries, D. Melbert, M. Krapcho. *SEER Cancer Statistics Review 1975–2005.* [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/)
9. J. Neyr, J.P. Craig, E.K. Akpek TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf* 2017; 269–275. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012417301209?via%3Dihub>
10. K.F. Farrand, M. Fridman, I.Ö. Stillman, D.A. Schaumberg. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *American Journal of Ophthalmology* 2017; 90–98. <https://europepmc.org/article/MED/28705660>
11. M.A. Lemp, M.D., G.N. Foulks, M.D., F.A.C.S. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf.* 2007; 75–92. <https://www.tearfilm.org/pdfs/OM%20-%20Definition%20&%20Classification.pdf>
12. E. Dybata, I. Dybata-Przygodzka, A. Aghadi, I. Cuber, E. Białowąs, M. Mazurek. Dry eye syndrome - vicious circle mechanism of disease. *Journal of Education, Health and Sport* 2023. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41778>
13. J.D. Nelson, J.P. Craig, E.K. Akpek TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf* 2017; 269–275. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012417301209?via%3Dihub>
14. R. Mencucci, R. Vignapiano, P. Rubino, E. Favuzza, E. Cantero, P. Aragona, M. Rolando. Iatrogenic Dry Eye Disease: Dealing with the Conundrum of Post-Cataract Discomfort. A.P.I.C.A.S.S.O. Board Narrative Review. *Ophthalmol Ther.* 2021; 211–223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8079532/>
15. R. M. Shtein. Post-LASIK dry eye. *Expert Rev Ophthalmol.* 2011; 575–582. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235707/>
16. J.P. Winebrake, B.S., O.J. Drinkwater, B.S., B.A., A. R. Brissette, M.D., M.S.C., C.E. Starr, M.D. The TFOS Dry Eye Workshop II: Key Updates. *EyeNet Magazine* 2017. <https://www.aaopt.org/eyenet/article/the-tfos-dry-eye-workshop-ii>
17. K. Tsubota, K. Nakamori. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med.* 1993. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199302253280817>
18. P. Wolkoff, J.K. Nojgaard, P. Troiano, B. Piccoli. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med.* 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740860/>
19. J.D. Nelson, J.P. Craig, D.T. Azar. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017; 802–812. <https://www.tearfilm.org/public/TFOSDEWSII-Executive.pdf>
20. B. Miljanović, R. Dana, D.A. Sullivan, D.A. Schaumberg. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 409–415. <https://europepmc.org/article/MED/17317388>
21. C.G. Begley, R.L. Chalmers, G.L. Mitchell, K.K. Nichols, B. Caffery, T. Simpson, R. DuToit, J. Portello, L. Davis. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11473162/>
22. J.M. Yang, E.T. Wei, S.J. Kim, K.C. Yoon. TRPM8 Channels and Dry Eye. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316058/>
23. M.D. Dalzell. Dry eye: prevalence, utilization, and economic implications. *Manag Care* 2003; 9–13. <https://europepmc.org/article/med/14723108>
24. V.D. Patel, J.H. Watanabe, J.A. Strauss, A.T. Dubey. Work productivity loss in patients with dry eye disease: an online survey. *Curr Med Res Opin* 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21417803/>
25. W.H. Ridder, Y. Zhang, J.F. Huang. Evaluation of reading speed and contrast sensitivity in dry eye disease. *Optom Vis Sci* 2013. [https://journals.lww.com/optvissci/abstract/2013/01000/evaluation\\_of\\_reading\\_speed\\_and\\_contrast.9.aspx](https://journals.lww.com/optvissci/abstract/2013/01000/evaluation_of_reading_speed_and_contrast.9.aspx)
26. M. Li, L. Gong, W.J. Chapin, M. Zhu. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients - PubMed (nih.gov)