

Diquafosol Tetrasodium: Tatalaksana Terkini untuk *Dry Eye Disease* (DED)?

Ferdy Iskandar

Rumah Sakit Pondok Indah – Puri Indah, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Keratokonjungtivitis sicca (*dry eye disease*/DED) adalah penyakit multifaktorial permukaan okuler yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata disertai gejala okuler. Diagnosis dan tatalaksana DED terbatas serta tidak memuaskan. Diquafosol tetrasodium "diquafosol" merupakan agonis reseptor P2Y₂ yang dapat digunakan untuk mengobati DED dengan cara merehidrasi permukaan okuler.

Kata kunci: DED, diquafosol tetrasodium, *dry eye disease*, keratokonjungtivitis sicca

ABSTRACT

Keratoconjunctivitis sicca (*dry eye disease*/DED) is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by loss of tear film homeostasis accompanied by ocular symptoms. Diagnosis and treatment of DED is limited, and the result is not promising. Diquafosol tetrasodium "diquafosol" is a P2Y₂ receptor agonist that can be used for DED treatment by rehydrating the ocular surface. **Ferdy Iskandar. Diquafosol Tetrasodium: Latest Treatment for Dry Eye Disease (DED)?**

Keywords: DED, diquafosol tetrasodium, *dry eye disease*, keratoconjunctivitis sicca

PENDAHULUAN

Keratokonjungtivitis sicca (*dry eye disease*/DED) diderita oleh ratusan juta orang di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab tersering pasien datang ke dokter mata.¹⁻³ DED adalah penyakit simtomatik, ditandai oleh siklus berulang (*vicious cycle*) ketidakstabilan lapisan air mata dan hiperosmolaritas.¹⁻³ DED umumnya menyebabkan gejala sensasi benda asing pada mata, mata kering, iritasi, gatal, dan sensitif terhadap cahaya. Hal ini berdampak pada kehidupan dan fungsi pasien sehari-hari, dan berkaitan dengan rasa nyeri yang signifikan, berkurangnya vitalitas, kesehatan umum yang buruk, dan seringkali depresi.¹⁻³

Definisi dan Klasifikasi

DED adalah penyakit multifaktorial permukaan okuler yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata disertai gejala okuler; etiologinya adalah ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, inflamasi dan kerusakan permukaan okuler, serta kelainan neurosensori.¹⁻⁴

DED dapat dibedakan dari penyakit permukaan okuler lain dengan pertanyaan

triage dan tes tambahan (**Gambar 1**).⁵ Pasien simtomatik tanpa tanda-tanda klinis tidak termasuk kelompok DED, tetapi dibedakan menjadi penyakit permukaan okuler pra-klinis atau nyeri neuropatik (*non-ocular surface disease*). Sebaliknya, pasien asimtomatik yang menunjukkan tanda dibedakan menjadi pasien dengan sensitivitas kornea buruk, atau yang menunjukkan tanda prodromal yang mungkin berisiko DED bermanifestasi seiring waktu atau provokasi, misalnya setelah menjalani operasi mata atau pemasangan lensa kontak. Pasien tanpa tanda atau gejala yang dapat diklasifikasikan, dikategorikan sebagai normal.¹

Klasifikasi etiologis DED adalah *aqueous deficient dry eye* (ADDE) dan *evaporative dry eye* (EDE). ADDE dikaitkan dengan kondisi yang memengaruhi fungsi kelenjar lakrimal, sedangkan EDE terkait dengan kelopak mata (misalnya disfungsi kelenjar Meibom dan yang terkait kedipan) dan yang terkait dengan permukaan okuler (seperti yang terkait dengan musin dan lensa kontak).^{2,5}

Dalam klasifikasi DED, bukti terbaru⁵

mendukung skema berdasarkan patofisiologi, yaitu ADDE dan EDE sebagai kontinum, sehingga masing-masing unsur perlu dipertimbangkan dalam diagnosis dan terapi. Pendekatan ini tidak dimaksudkan untuk mengesampingkan penilaian klinis tapi untuk membantu mengarahkan terapi klinis dan penelitian masa depan.¹

Epidemiologi

Prevalensi DED dengan atau tanpa gejala berkisar 5-35%.²⁻⁴ DED jika didiagnosis hanya berdasarkan tanda saja memiliki prevalensi lebih tinggi dan lebih variatif, mencapai hingga 75% di sebagian populasi.¹ Wanita lebih sering mengidap DED dibandingkan pria. Jenis kelamin wanita merupakan faktor risiko signifikan DED; dikaitkan dengan efek hormon steroid (androgen dan estrogen), hormon hipotalamus-hipofisis, glukokortikoid, insulin, *insulin-like growth factor 1* dan hormon tiroid.¹ Androgen sangat penting dalam regulasi permukaan okuler dan adneksa, dan defisiensi androgen merupakan faktor predisposisi untuk disfungsi kelenjar lakrimal, sehingga meningkatkan faktor risiko disfungsi kelenjar Meibom (*Meibomian gland dysfunction*/MGD)

Alamat Korespondensi email: iskandar.ferdy@gmail.com



yang berhubungan dengan berkembangnya ADDE dan EDE. Berbeda dengan androgen, peran estrogen pada permukaan okuler belum terdefiniskan dengan baik.²

Patofisiologi

Mekanisme inti DED adalah hiperosmolaritas air mata yang diinduksi penguapan, yang merupakan ciri khas penyakit ini. Keadaan ini merusak permukaan okuler secara langsung dan memulai peradangan. Siklus peristiwa ini yang digambarkan sebagai *vicious cycle of DED* (Gambar 2).¹

Pada ADDE, hiperosmolaritas air mata terjadi karena sekresi lakrimal berkurang dalam kondisi penguapan normal. Pada EDE, hiperosmolaritas air mata disebabkan oleh penguapan berlebihan lapisan air mata pada kondisi kelenjar air mata berfungsi normal. Karena osmolaritas air mata adalah fungsi dari penguapan air mata baik di ADDE maupun EDE, semua bentuk DED bersifat evaporatif. Dengan kata lain, EDE lebih akurat dianggap sebagai kondisi hiperevaporatif. Kedua kondisi ini dapat terjadi secara bersamaan. ADDE berkaitan dengan sindrom Sjögren atau kondisi inflamasi sistemik lainnya, sedangkan EDE terutama dikaitkan dengan disfungsi kelenjar Meibom (*Meibomian gland dysfunction/MGD*).^{1,2}

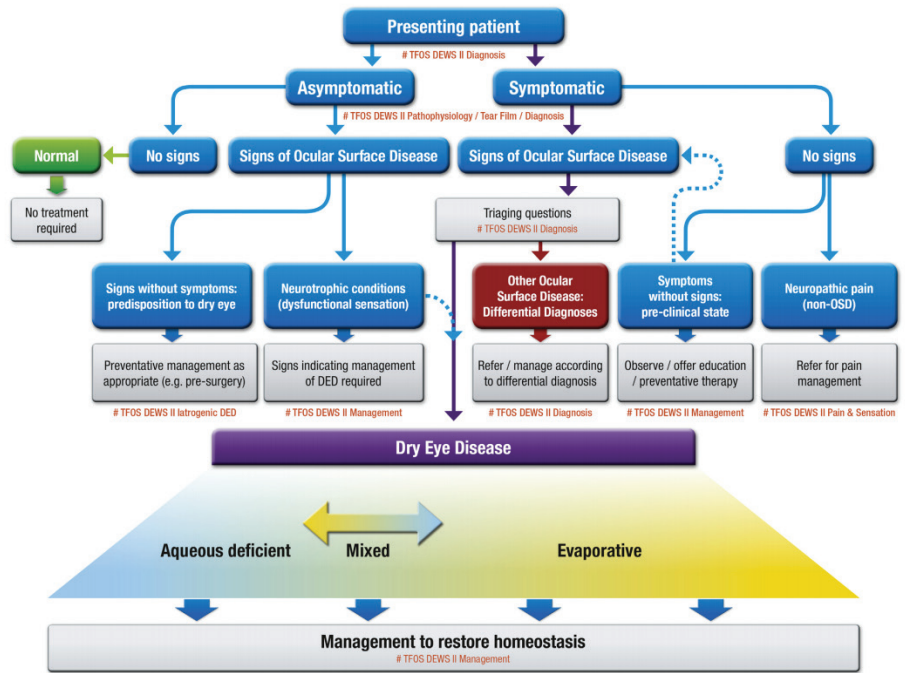
Hiperosmolaritas air mata dianggap sebagai pemicu kaskade sinyal di dalam permukaan sel epitel, yang memicu pelepasan mediator inflamasi dan protease.¹ Mediator tersebut bersama dengan hiperosmolaritas air mata dipahami sebagai penyebab hilangnya sel goblet dan sel epitel serta kerusakan glikokaliks epitel. Mediator inflamasi dari sel-T aktif terbawa ke permukaan okuler, memperberat kerusakan, menghasilkan epiteliopati pungata khas DED dan instabilitas lapisan air mata yang mengakibatkan *tear film breakup* lebih cepat. *Breakup* ini memperburuk dan menggandakan hiperosmolaritas air mata dan melengkapi *vicious cycle* yang menyebabkan kerusakan permukaan okuler.¹ Seluruh hal ini dianggap menyebabkan penyakit ini bersifat berkelanjutan.

DIAGNOSIS

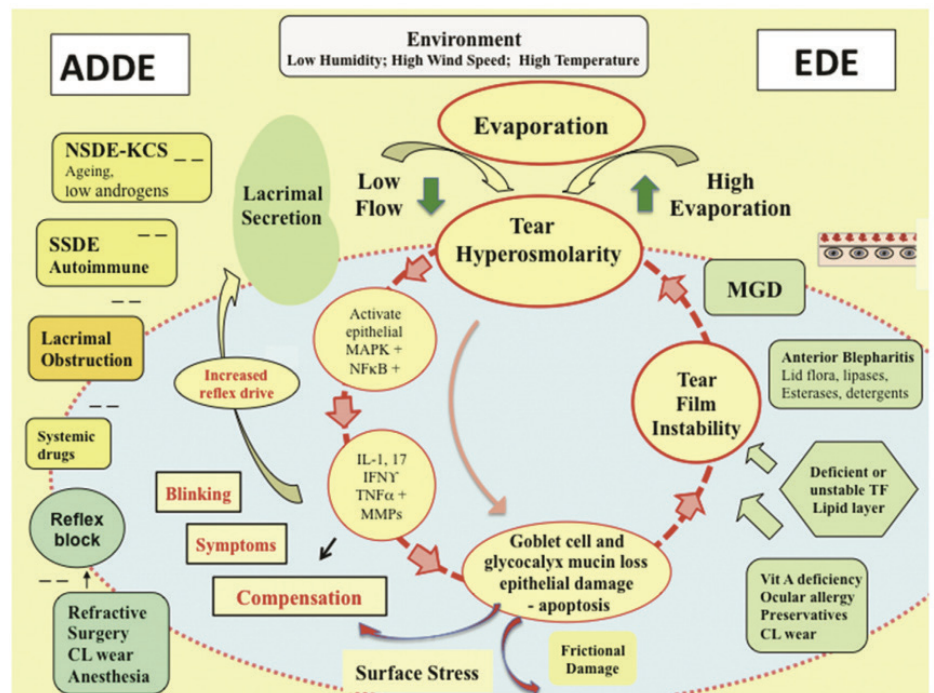
Tes yang direkomendasikan untuk diagnosis DED dan penilaian tingkat keparahannya dapat dilihat pada Gambar 3.¹ Penting untuk mengeksklusi kondisi menyerupai DED

dengan sejumlah pertanyaan triase (Gambar 3). Setelah itu, kuesioner mata kering 5 (*Dry Eye Questionnaire-5/DEQ-5*) atau *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* harus dilengkapi untuk menunjukkan apakah seseorang menderita DED; skor positif di bagian gejala pada salah satu kuesioner ini harus dilanjutkan dengan pemeriksaan tanda klinis DED. Adanya satu

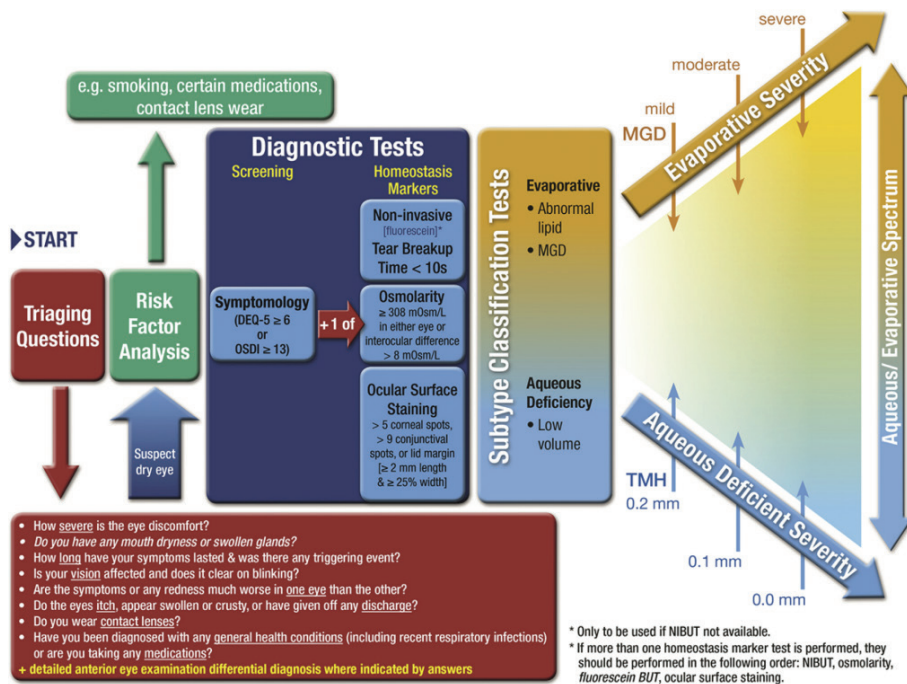
dari tiga tanda spesifik: berkurangnya *non-invasive breakup time*; peningkatan atau perbedaan besar osmolaritas interokuler; atau pewarnaan permukaan okuler (kornea, konjungtiva, atau tepi kelopak) di salah satu mata dianggap mewakili homeostasis terganggu, dan memastikan diagnosis DED. Bila tidak semua tes bisa dilakukan, DED



Gambar 1. Skema klasifikasi *Dry Eye Disease* (DED)⁵



Gambar 2. Patofisiologi *Dry Eye Disease* (DED)¹



Gambar 3. Rekomendasi pendekatan diagnostik untuk Dry Eye Disease (DED)¹

Tabel. Rekomendasi manajemen dan tatalaksana bertahap Dry Eye Disease (DED)¹

<p>Tahap 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Edukasi mengenai kondisi, manajemen, tatalaksana, dan prognosis Modifikasi lingkungan lokal Edukasi mengenai kemungkinan modifikasi diet (termasuk suplemen asam lemak esensial) Identifikasi dan kemungkinan modifikasi/eliminasi obat sistemik dan topikal yang menyebabkan keluhan Berbagai tipe pelumas mata (bila terdapat disfungsi kelenjar Meibom/MGD, pertimbangkan suplemen yang mengandung lemak) Berbagai tipe hygiene kelopak mata dan kompres hangat
<p>Tahap 2:</p> <p>Bila pilihan di atas tidak adekuat, pertimbangkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pelumas mata tanpa pengawet untuk meminimalisasi toksisitas terkait pengawet Pengobatan tea tree oil untuk Demodex (bila ada) Konservasi air mata <ul style="list-style-type: none"> Oklusi punkta Kacamata/goggle ruang lembap Pengobatan overnight (seperti salep atau alat pengatur kelembaban) Pemanasan fisik dan ekspresi kelenjar meibom di kantor (termasuk terapi dengan bantuan alat, seperti LipiFlow) Terapi cahaya intens berdenyut di kantor untuk MGD Obat-obatan untuk mengobati DED: <ul style="list-style-type: none"> Antibiotik topikal atau kombinasi antibiotik/steroid dioleskan di tepi kelopak untuk blefaritis anterior (bila ada) Kortikosteroid topikal (durasi terbatas) Sekretagog topikal <ul style="list-style-type: none"> Obat imunomodulator non-glukokortikoid topikal (seperti siklosporin) Obat LFA-1 antagonis topikal Antibiotik makrolida atau tetrasiklin oral
<p>Tahap 3:</p> <p>Bila pilihan di atas tidak adekuat, pertimbangkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sekretagog oral Tetes serum mata autolog/alogenik Pilihan kontak lensa terapeutik Lensa perban lunak Lensa sklera rigid
<p>Tahap 4:</p> <p>Bila pilihan di atas tidak adekuat, pertimbangkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kortikosteroid topikal untuk durasi yang lebih lama Cangkok membran amniotik Operasi oklusi punkta Pendekatan operatif lainnya (misalnya tarsoraf, transplantasi kelenjar saliva)

MGD – Meibomian gland dysfunction; DED – dry eye disease

masih bisa didiagnosis berdasarkan hasil positif untuk salah satu *marker*; hasil *marker* homeostasis negatif membutuhkan rujukan untuk konfirmasi.¹

Setelah DED dikonfirmasi berdasarkan satu skor gejala positif dan satu atau lebih hasil positif *marker* homeostasis, tes klasifikasi subtype lebih lanjut seperti meibografi, interferometri lipid, dan pengukuran volume air mata harus dilakukan untuk menentukan: 1) spektrum DED di antara ADDE dan EDE, dan 2) derajat keparahan DED untuk menentukan penatalaksanaan.

TATALAKSANA

Tatalaksana DED cukup rumit karena etiologinya yang multifaktorial. Menentukan faktor penyebab utama DED sangat penting untuk tatalaksana yang tepat. Tujuan akhir tatalaksana DED adalah untuk mengembalikan homeostasis permukaan okuler dan lapisan air mata dengan memutus *vicious cycle* penyakit.¹

Algoritma (Tabel.) bukan pendekatan sekuensial linear yang kaku, melainkan sebagai alat pemandu inisiasi pengobatan dengan intervensi yang paling mungkin bermanfaat bagi sebagian besar pasien DED dan berlanjut ke pengobatan lebih spesifik untuk aspek tertentu DED. Jika pasien tidak mengalami perbaikan pada tingkat manajemen tertentu atau dengan derajat keluhan lebih parah, direkomendasikan untuk naik ke tingkat manajemen yang lebih tinggi, dan terapi sebelumnya dapat ditambah dengan terapi baru.

Penggunaan rutin dari air mata buatan atau pelumas mata dilaporkan meningkatkan sedikit waktu *tear breakup* (rerata 1,4 detik, dengan *baseline* 4,7 detik) dan mengurangi kerusakan kornea yang diukur dengan pewarnaan *rose Bengal* (median skor *rose Bengal* 4,4 hingga 2,4 setelah satu bulan terapi).^{6,7}

Tetes mata mengandung *hypromellose* merupakan produk yang paling umum digunakan, tetapi hanya memberikan rasa nyaman sementara, sehingga membutuhkan penggunaan yang lebih sering. Produk yang lebih kental (seperti yang mengandung karbomer atau polivinil alkohol) dapat digunakan lebih jarang tapi mungkin kurang ditoleransi. Salep mengandung parafin bisa



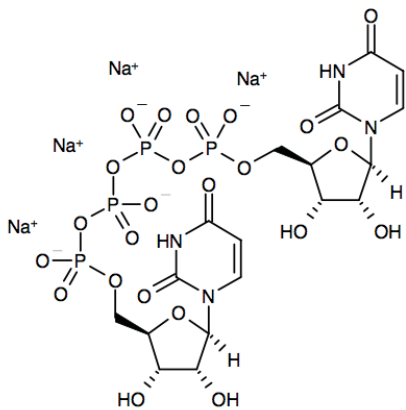
terasa tidak nyaman dan menyebabkan pandangan menjadi buram, lebih cocok digunakan pada malam hari.⁸

Penggunaan kortokosteroid dibatasi karena potensi efek samping (peningkatan tekanan bola mata, pembentukan katarak).⁹ Barber, dkk.¹⁰ melaporkan tetes mata siklosporin 0,1% dua kali sehari selama 6-12 bulan, sebagian besar pasien melaporkan perbaikan gejala pada tiga bulan pertama. Efek samping ditemukan pada 22% pasien, tersering adalah rasa terbakar, rasa tersengat, dan hiperemi konjungtiva.

Suplementasi asam lemak tak jenuh (omega-3 dan omega-6) dapat meningkatkan fungsi kelenjar lakrimal dan Meibom. Suplementasi ini meningkatkan skor gejala OSDI, mengurangi rasa terbakar mata, dan mengurangi respons inflamasi pada permukaan okuler, tetapi tidak berpengaruh terhadap volume lapisan air mata atau stabilitas permukaan okuler.¹¹

Diquafosol Tetrasodium ("Diquafosol")

Diquafosol tetrasodium ("diquafosol") adalah agonis reseptor P2Y2 analog nukleotid uridin generasi kedua. Diquafosol telah disetujui oleh badan pengawas di Jepang dan Korea.^{2,12}



Gambar 4. Struktur diquafosol tetrasodium¹²

Reseptor P2Y2 merupakan subtype utama reseptor purinergik yang terletak di permukaan okuler. Bukti langsung adanya reseptor P2Y2 dalam jaringan okuler adalah adanya lokalisasi reseptor P2Y2 dalam epitel goblet konjungtiva, sel serosa, sel asinar kelenjar Meibom, dan sel epitel duktus dari *Rhesus macaque* oleh hibridisasi non-isotopik in situ.¹³

Diquafosol menstimulasi sekresi cairan dari sel epitel konjungtiva dan sekresi musin dari sel goblet konjungtiva secara langsung pada permukaan okuler dan juga stimulasi lipid dengan cara berinteraksi dengan P2Y2 reseptor untuk meningkatkan stabilitas lapisan air mata.^{3,4,12,14,15} Pengikatan diquafosol tetrasodium ke reseptor P2Y2 meningkatkan kalsium intraseluler dan mengaktifkan transportasi ion klorida, mendorong transportasi cairan melintasi lapisan epitelial.¹²

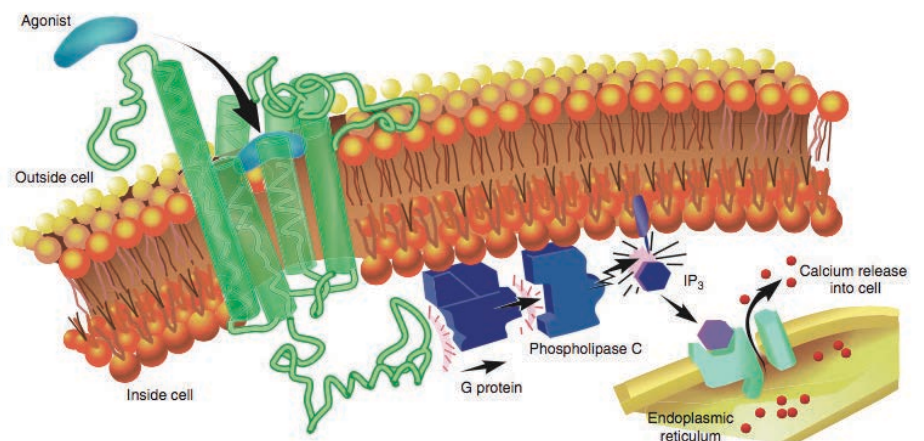
Untuk mengobati DED, diquafosol tetrasodium diberikan sebagai tetes mata yang tidak diawetkan, steril, sebanyak empat hingga enam kali sehari.^{12,16} Kamiya, dkk.⁴ melaporkan bahwa diquafosol tetrasodium efektif tidak hanya untuk perbaikan gejala secara objektif seperti *breakup time* (BUT), skor fluoresein, dan skor rose Bengal, tetapi juga untuk gejala subjektif seperti sensasi mata kering, nyeri, dan sensasi benda asing, yang mana sodium hialuronat memiliki peran terbatas dalam perbaikan gejala ini. Diquafosol tetrasodium mengaktifkan reseptor P2Y2 di permukaan okuler dan permukaan kelopak mata bagian dalam, meningkatkan proses alami sekresi air mata. Stimulasi sekresi air mata dengan diquafosol menyebabkan pelepasan garam, air, musin, dan komponen lain dari lapisan air mata, menyebabkan hidrasi permukaan okuler. Pemberian diquafosol juga meningkatkan tinggi meniskus air mata (*tear meniscus height/TMH*) pre-lensa secara signifikan. Diharapkan pemberian diquafosol memiliki potensi untuk meningkatkan volume air mata pada permukaan okuler di bawah

kontak lensa, yang dapat menjadi pilihan pengobatan untuk mata kering terkait dengan kontak lensa.¹⁷

Berbagai penelitian pemberian diquafosol pada DED menunjukkan hasil positif. Tauber, dkk.² melaporkan perbaikan bermakna ($p < 0,05$) skor Schirmer di minggu ke-6 pada subjek yang diberi 2% diquafosol dibandingkan plasebo. Sebanyak 21% subjek yang diberi 2% diquafosol merasakan hilangnya sensasi benda asing dibandingkan plasebo (15%) walaupun tidak berbeda bermakna ($p = 0,193$). Diquafosol mengurangi tingkat *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler, apoptosis, dan inflamasi yang semua meningkat pada kondisi DED.¹⁵ Jang, dkk.¹⁴ melaporkan 3% diquafosol dan 0,05% siklosporin A efektif mengobati DED setelah operasi katarak; diquafosol lebih efektif meningkatkan sekresi air mata, sedangkan siklosporin A lebih efektif meningkatkan aberasi optik.

Mun, dkk.¹⁸ melaporkan pemberian 3% diquafosol memperbaiki 78,6% gejala DED, *tear film breakup time* (TFBUT) sebanyak 65,7%, dan pewarnaan kornea-konjungtiva sebanyak 62,8% pada pasien DED tipe TFBUT. Dibandingkan sebelum pengobatan, TFBUT meningkat bermakna setelah pengobatan, dan gejala DED serta skor pewarnaan kornea-konjungtiva menurun bermakna. Efek samping sensasi menyengat dan kemosis konjungtiva hanya dirasakan pada 4,3% pasien.

Mori, dkk.¹⁹ melaporkan pemberian 3% diquafosol pada DED persisten pasca-tindakan



Gambar 5. Reseptor P2Y2 pada membran sel. Agonis mengaktifkan kaskade protein G mengakibatkan pelepasan kalsium ke dalam sel¹²
IP3: Inositol-1,4,5-triphosphate



laser *in situ* keratomileusis (LASIK) sebanyak 6 kali per hari selama 12 minggu meningkatkan secara bermakna hasil pewarnaan fluorescein dan *green lissamine*, walaupun *best-corrected visual acuity* (BCVA) dan sekresi air mata tidak berubah. Gejala mata lelah, kering, tidak nyaman, kesulitan membaca membaik setelah pemberian diquafosol.

Efek samping tersering diquafosol adalah perasaan terbakar dan menyengat saat pemberian, nyeri mata, yang juga dirasakan pada pemberian sodium hialuronat.^{3,12} Nakamura, dkk.²⁰ melaporkan dari 655 subjek yang mendapat pengobatan diquafosol, 155

subjek (23,7%) mengalami efek samping, yaitu iritasi (44 kasus; 6,7%), air mata berlebih (31 kasus; 4,7%), injeksi konjungtiva (24 kasus; 3,7%), nyeri mata (18 kasus; 2,7%), mata gatal (16 kasus; 2,4%), sensasi adanya benda asing (14 kasus; 2,1%), dan mata tidak nyaman (7 kasus; 1,1%). Mayoritas efek samping adalah ringan, dan menghilang jika penggunaan diquafosol dihentikan.

DED merupakan penyakit kompleks dan menjadi beban signifikan bagi pasien, dengan efek pada fungsi visual, kehidupan sehari-hari, dan kualitas hidup. Belum didapatkan laporan tingkat rekurensi DED jika diquafosol

dihentikan, namun diquafosol diharapkan dapat menjadi jawaban untuk setiap pasien DED.

SIMPULAN

DED adalah kelainan permukaan okuler yang umum dijumpai, ditandai dengan gejala mata kering dan kerusakan permukaan okuler. Diagnosis DED bukan hal mudah, dan tatalaksana DED cukup rumit karena etiologinya yang multifaktorial. Diquafosol tetrasodium (“diquafosol”) merupakan analog agonis reseptor P2Y2 dapat digunakan dengan efek samping minimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II report executive summary, the ocular surface. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>
2. Lau OCF, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: A review. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:327-34.
3. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, Nichols KK, Yerxa BR, Schaberg AE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2004;23:784-92.
4. Kamiya K, Nakanishi M, Ishii R, Kobashi H, Igarashi A, Sato N, et al. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: A prospective, randomized, multicenter study. *Eye*. 2012;26:1363-8.
5. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocular Surf*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
6. Doughty MJ. Fluorescein-tear breakup time as an assessment of efficacy of tear replacement therapy in dry eye patients: A systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf*. 2014;12:100-11. doi:10.1016/j.jtos.2013.11.002.
7. Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: A systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:573-83. doi:10.1111/j.1475-1313.2009.00683.x
8. Prokopich LC, Bitton E, Caffery B, et al. Screening, diagnosis and management of dry eye disease: practical guidelines for Canadian optometrists. *Can J Optometry* 2015;76(suppl 1):4-26.
9. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: Focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):829-36.
10. Barber L, Pflugfelder S, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112:1790-4.
11. Zhu W, Wu Y, Li G, Wang J, Li X. Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2014;72:662-71. doi: 10.1111/nure.12145 pmid:25236365
12. Nichols KK, Yerxa B, Kellerman DJ. Diquafosol tetrasodium: A novel dry eye therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(1):47-54. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.13.1.47>
13. Cowlen MS, Zhang VZ, Warnock L, Moyer CF, Peterson WM, Yerxa BR. Localization of ocular P2Y2 receptor gene expression by in situ hybridization. *Exp Eye Res*. 2003;77(1):77-84.
14. Jang HL, In SS, Kyoung LK, Sam YY. Effectiveness and optical quality of topical 3.0% diquafosol versus 0.05% cyclosporine A in dry eye patients following cataract surgery. *J Ophthalmol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8150757>
15. Park JH, Moon SH, Kang DH, Um HJ, Kang SS, Kim JY, et al. Diquafosol sodium inhibits apoptosis and inflammation of corneal epithelial cells via activation of Erk1/2 and RSK: In vitro and in vivo dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:5108-15. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22925>
16. Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, Komura A, Kinoshita S. Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren’s syndrome. *Eye*. 2015;29:1204-12.
17. Nagahara Y, Koh S, Nishida K, Watanabe H. Prolonged increase in tear meniscus height by 3% diquafosol ophthalmic solution in eyes with contact lenses. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1029-31.
18. Mun Y, Kwon JW, & Oh JY. Therapeutic effects of 3% diquafosol ophthalmic solution in patients with short tear film break-up time-type dry eye disease. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:237. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0910-3>
19. Mori Y, Nejima R, Masuda A, Maruyama Y, Minami K, Miyata K, et al. Effect of diquafosol tetrasodium eye drop for persistent dry eye after laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2014;33(7), 659-662. doi:10.1097/ico.0000000000000136
20. Nakamura M, Imanaka T, Sakamoto A. Diquafosol ophthalmic solution for dry eye treatment. *Advances in Therapy*. 2012; 29(7), 579-589. doi:10.1007/s12325-012-0033-9