บทความปริทัศน์

Review Article

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อโรคตาแห้ง

Immune Responses to Dry Eye Diseases

ผุสดี แผ่นสุวรรณ์★ วรรณฉัตร ใจยะสัน★ ดาราวรรณ เพ็ชร์ช้าง★ รสสุคนธ์ คชรัตน์★★
Pussadee Paensuwan★ Wanachat Chaiyasan★ Darawan Pejchang★ Rossukon Khotcharrat★★

★ภาควิชาทัศนมาตรศาสตร์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000
★Department of Optometry, Faculty of Allied Health Science, Naresuean University, Pitsanulok, 65000
★★ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000
★★Department of Opthalmology, Faculty of Medicine, Naresuan University, Pitsanulok, 65000

Corresponding author E-mail address: rossukonsr@nu.ac.th

บทคัดย่อ

โรคตาแห้งคือโรคของผิวลูกตาส่วนหน้าสูญเสียสมดุลของฟิล์มน้ำตา เกิดจากการผลิตน้ำตาไม่เพียงพอ หรือน้ำตาที่ผลิตมีคุณภาพไม่ดี ทำให้ฟิล์มน้ำตามีการระเหยเร็วมาก ส่งผลให้น้ำตามีความเข้มข้นสูง เมื่อผิวลูกตาสัมผัสกับน้ำตาที่มีความเข้มข้นสูง กระตุ้นให้ผิวลูกตาเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งแบบไม่จำเพาะและแบบจำเพาะ โดยมีการตอบสนองแบบอักเสบเป็นกลไกสำคัญ ส่งผลให้เซลล์หลั่งสารอักเสบต่างๆ ออกมาในน้ำตา เป็นผลให้มีการทำลายผิวลูกตาส่วนหน้า และมีอาการผิดปกติทางตาตามมา ชนิดและปริมาณของสารอักเสบต่างๆ ในน้ำตานำมาเป็นเครื่องหมายทางชีวภาพในการวินิจฉัยความรุนแรงของโรคได้ รักษาโดยการใช้น้ำตาเทียมและยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ

คำสำคัญ: โรคตาแห้ง น้ำตามีความเข้มข้นสูง การตอบสนองแบบอักเสบ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน
พุทธชินราชเวชสาร 2561;35(2):267-77.

Abstract

Dry eye disease is an ocular surface disease characterized by losing of homeostasis of the tear film. The etiology is caused by an inadequate tear production or quality deficiency of tear film resulting in rapidly tear film evaporation. It is accompanied by hyperosmolarity of the tear film. The exposure of the ocular surface to the hyperosmolar tear film activates both of innate and adaptive immune system. Inflammatory response represents a major mechanism leading to the secretion of inflammatory mediators in tear, following by the impairment of the ocular surface with abnormal ocular symptoms. Biochemical tear components including inflammatory mediators are evaluated as a diagnostic biomarker of dry eye disease severity. The treatment consists of artificial tear and anti-inflammatory drugs.

Keywords: dry eye disease, hyperosmolarity of tear film, anti-inflammatory response, immune responses
Buddhachinaraj Med J 2018;35(2):-267-77.

บทนำ

โรคตาแห้ง (dry eye disease หรือ keratitis sicca) เป็นโรคของผิวลูกตาส่วนหน้า (ocular surface) พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป เกิดจากฟิล์มน้ำตาที่ฉาบเคลือบผิวลูกตาส่วนหน้า มีปริมาณหรือคุณภาพไม่เพียงพอหล่อลื่นผิวลูกตาส่วนหน้า ประมาณการณ์ว่าหนึ่งในสามของประชากรทั่วโลกมีภาวะโรคตาแห้งและพบได้มากขึ้นในประชากรกลุ่มวัยกลางคนจนถึงวัยสูงอายุ[1] ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีภาระทางเศรษฐกิจในการจัดการโรคตาแห้งสูงถึง 5,500 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี และต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคตาแห้งสูงถึง 3,800 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี [2] ส่วนประเทศไทยพบว่ามีประชากรที่เป็นโรคตาแห้งสูงถึงร้อยละ 34 และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี [3] พบผู้ป่วยโรคตาแห้งมากถึง 1 ใน 5 ของผู้ป่วยโรคตาทั้งหมดที่มาพบจักษุแพทย์ แสดงว่าโรคตาแห้งเป็นปัญหาที่เข้ามารบกวนประชากรมากขึ้น โรคตาแห้งเป็นโรคในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเองที่ผิวลูกตาส่วนหน้า และเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องอาศัยระยะเวลาในการรักษา[4] โดยกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพโรคตาแห้งที่ผิวลูกตาส่วนหน้าเกิดจากกระบวนการอักเสบ [5] ผลิตน้ำตาออกมาในปริมาณที่น้อย และน้ำตามีการระเหยมาก ฟิล์มน้ำตาที่ผลิตออกมา มีความเข้มข้นสูงมาก ก่อให้เกิดการระคายเคืองการอักเสบที่ผิวลูกตาส่วนหน้า ตาแดง และรบกวนการมองเห็นได้

คำจำกัดความของโรคตาแห้ง

โรคตาแห้ง มีคำจำกัดความครั้งแรกโดย National Eye Institute (NEI)/Industry Dry Eye Workshop ในปี ค.ศ.1995 ดังนี้ “ตาแห้ง คือ กลุ่มอาการความผิดปกติของชั้นฟิล์มน้ำตาที่เกิดจากภาวะบกพร่องน้ำตา หรือการมีภาวะของการระเหยน้ำตาที่มากจนเกินไป เป็นสาเหตุให้เกิดการทำลายผิวลูกตาส่วนหน้า และมีความไม่สบายตาต่าง ๆ ตามมา” ต่อมาในปีค.ศ. 2007 กลุ่ม Tear Film and Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop (TFOS DEWS) ได้จัดให้โรคตาแห้งเป็นโรคของน้ำตาและผิวลูกตาส่วนหน้า และให้คำจำกัดความของโรคตาแห้งเพิ่มเติม ดังนี้ “ตาแห้ง คือ โรคของน้ำตาและผิวลูกตาส่วนหน้าที่มีสาเหตุจากหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactorial disease) เป็นผลให้เกิดความไม่สบายตา รบกวนการมองเห็น ฟิล์มน้ำตาไม่เสถียร ก่อให้เกิดการทำลายผิวลูกตาส่วนหน้าจากฟิล์มน้ำตาที่มีความเข้มข้นสูงขึ้น และการอักเสบของผิวลูกตาส่วนหน้า”[6] อย่างไรก็ตาม หลังจากที่มีงานวิจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับโรคตาแห้งเพิ่มขึ้น จึงทำให้มีความรู้ความเข้าใจในโรคตาแห้งมากยิ่งขึ้น ในปีค.ศ. 2017 TFOS DEWS II ให้คำจำกัดความของโรคตาแห้งเพิ่มเติม ดังนี้ “โรคตาแห้ง คือโรคของผิวลูกตาส่วนหน้าที่มีสาเหตุได้จากหลายปัจจัยร่วมกัน เป็นผลให้เกิดการสูญเสียสมดุลของฟิล์มน้ำตา (tear film homeostasis) และ

มีอาการต่างๆ ทางตาตามมา จากการที่ฟิล์มน้ำตาไม่เสถียร ฟิล์มน้ำตามีความเข้มข้นสูง ความผิดปกติของเซลล์ประสาทรับความรู้สึก การอักเสบและการทำลายผิวลูกตาส่วนหน้า" [7]

ประเภทของโรคตาแห้ง

ในปีค.ศ. 2007 TFOS DEWS ได้จำแนกประเภทของโรคตาแห้งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) โรคตาแห้งที่เกิดจากน้ำตามีการระเหยมากกว่าปกติ (evaporative dry eye, EDE) สาเหตุเกิดจากการทำงานของต่อมไมโบเมียน (meibomian gland) บกพร่อง เป็นผลให้คุณภาพและปริมาณของไขมัน (lipid) ที่สร้างขึ้นแย่ลง ส่งผลต่อความสามารถของชั้นไขมันในฟิล์มน้ำตาที่ควบคุมการระเหยของน้ำตา และ 2) โรคตาแห้ง ที่เกิดจากระบบการผลิตน้ำตาบกพร่องทำให้มีปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอ (aqueous tear-deficient dry eye, ADDE) โดย ADDE ยังแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตนเองโชวเกรน (Sjögren syndrome) และโรคตาแห้งในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตนเองโชวเกรน (non-Sjögren syndrome)[6] โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตนเองโชวเกรน เกิดจากหน่วยการทำงานของน้ำตาบกพร่อง ไม่สามารถผลิตน้ำตาได้ตามปกติ พบมากขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ[8] แต่โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตนเองโชวเกรน ผู้ป่วยมักมีอาการตาแห้งปานกลางถึงรุนแรง เป็นผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (autoimmune response) ทำให้เกิดการอักเสบและทำลายเนื้อเยื่อในต่อมน้ำตา[4] ในปีค.ศ. 2017 TFOS DEWS ได้จำแนกโรคตาแห้งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่แสดงอาการโรคตาแห้ง และกลุ่มที่แสดงอาการโรคตาแห้ง โดยพิจารณาจากอาการแสดงที่พบจากผู้ป่วย ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับการวินิจฉัยและการรักษา[9]

ปัจจัยการเกิดโรคตาแห้ง

โรคตาแห้ง เป็นโรคทางตาที่เกิดกับผิวลูกตาส่วนหน้า อันประกอบด้วยขอบเปลือกตา ต่อมน้ำตา ชั้นฟิล์มน้ำตา เนื้อเยื่อบุผิวของกระจกตาและเยื่อบุตาขาว มีปัจจัยของการเกิดโรคได้จากหลายสาเหตุ จากรายงานของ TFOS DEWS ในปีค.ศ. 2017 พบว่าอายุ เพศ และฮอร์โมนเพศ เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคตาแห้ง[10] อุบัติการณ์การพบโรคตาแห้งเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ[8] และเพศหญิงมีแนวโน้มในการเป็นโรคตาแห้งสูงมากกว่าเพศชาย[11] โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเภทโรคตาแห้งในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตนเองโชวเกรน[12] และมีความเสี่ยงมากขึ้นในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause)[10] ในระหว่างการมีรอบเดือน อาจพบการเปลี่ยนแปลงกระจกตา อาทิ ความหนา หรือความโค้งของกระจกตาได้ [13] ดังนั้นการมีลักษณะทางสัณฐานวิทยาของโครงสร้างผิวลูกตาที่แตกต่างกันระหว่างเพศและอายุ จึงมีความสัมพันธ์กับความเสถียรของฟิล์มน้ำตาและสุขภาพของผิวลูกตาส่วนหน้า

ฮอร์โมนเพศ เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคตาแห้ง เนื่องจากพบตัวรับฮอร์โมนเพศ (sex steroid receptor) มากมายที่บริเวณเนื้อเยื่อผิวลูกตาส่วนหน้า ได้แก่ ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน เอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน โดยเฉพาะที่บริเวณกระจกตาและเยื่อบุตาขาว[14] ฮอร์โมนแอนโดรเจนเป็นฮอร์โมนเพศหลักฮอร์โมนหนึ่ง ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคตาแห้ง พบว่าระดับฮอร์โมนแอนโดรเจนต่ำในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือนและหญิงมีครรภ์ ที่มีภาวะตาแห้งที่มีสาเหตุจากการทำงานของต่อมสร้างน้ำตาบกพร่อง[15] และยังพบภาวะบกพร่องฮอร์โมนแอนโดรเจนในกลุ่มผู้ป่วยหญิงโรคตาแห้งที่มีภาวะภูมิคุ้มกันทำลายตนเองโชวเกรน[16] สัมพันธ์กับการพบภาวะการทำงานบกพร่องของต่อมไมโบเมียน แสดงว่าฮอร์โมนแอนโดรเจนมีความเกี่ยวข้องกับความเสถียรของฟิล์มน้ำตาจากการควบคุมการทำงานของต่อมน้ำตาและต่อมไมโบเมียน[17] ตรงกับการศึกษาที่พบว่าการทำงานของต่อมไมโบเมียนถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนเพศต่างๆ[18] ยิ่งไปกว่านั้น การมีสารอักเสบต่างๆ ในน้ำตาและต่อมน้ำตา อาทิ interleukin-1beta (IL-1β), IL-6 และ tumor necrosis factor (TNF-α) เพิ่มขึ้น ยังรบกวนการทำงานของฮอร์โมนแอนโดรเจนอีกด้วย[19] เป็นผลให้ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนลดลงและฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มขึ้น[15] ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การตอบสนองแบบอักเสบที่เนื้อเยื่อตามากยิ่งขึ้น เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถกระตุ้นกระบวนการหลั่ง IL-1β, IL-6 และTNF-α ได้[20] แสดงให้เห็นว่าโรคตาแห้ง

มีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนเพศและสมดุลฮอร์โมนเพศที่เปลี่ยนแปลงไป

ในปัจจุบันมนุษย์มีพฤติกรรมการใช้ชีวิตเปลี่ยนไป มีการนำเอาอุปกรณ์เทคโนโลยีใหม่ๆ มาใช้เพื่ออำนวยความสะดวกในด้านต่างๆ มากขึ้น อาทิ คอมพิวเตอร์ อุปกรณ์โทรศัพท์มือถือแบบสมาร์ทโฟน (smart phone) หรือ อุปกรณ์แท็บเล็ต (tablet) เป็นต้น การจ้องหรือทำงานผ่านหน้าจออุปกรณ์เหล่านี้เป็นติดต่อกันเป็นระยะเวลาหลายชั่วโมง รวมทั้งการทำงานห้องแอร์หรือห้องปลอดเชื้อ (clean room) ซึ่งเป็นสถานที่ที่มีอากาศแห้งมากเป็นเวลานาน เป็นต้น ล้วนเป็นปัจจัยที่ทำให้อัตราผู้ป่วยโรคตาแห้งเพิ่มสูงมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้โรคตาแห้งยังอาจพบเป็นอาการแทรกซ้อนได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การติดเชื้อที่ตา ผู้ที่มีปัญหาจากการแพ้ผลิตภัณฑ์ทางตาต่าง ๆ และกลุ่มคนที่สวมใส่คอนแทคเลนส์เป็นระยะเวลานาน หรือทำเลสิกอีกด้วย[21]

ฟิล์มน้ำตา (tear film)

ฟิล์มน้ำตา คือ สารคัดหลั่งที่สร้างขึ้นเพื่อฉาบเคลือบผิวลูกตาส่วนหน้า ลักษณะเป็นแผ่นน้ำตาที่มีความหนาประมาณ 7 ไมโครเมตร ฟิล์มน้ำตาที่เสถียรช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวตาส่วนหน้า ช่วยหักเหแสงเข้าสู่ดวงตา ปกป้องดวงตาจากสิ่งแปลกปลอมภายนอก และชะล้างสิ่งสกปรกต่าง ๆ ออกจากดวงตา เดิมคิดว่าฟิล์มน้ำตาประกอบด้วย 3 ชั้นหลัก คือ 1) ชั้นไขมัน (lipid layer) เป็นชั้นนอกสุดของฟิล์มน้ำตา ถูกสร้างจากต่อมไมโบเมียน มีไขมัน คือ ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) เป็นองค์ประกอบหลัก ทำหน้าที่ในการเพิ่มความเสถียรให้กับน้ำตา ลดการระเหยของน้ำตาในชั้นสารน้ำที่มากเกินไป และเพิ่มแรงตึงผิวทำให้น้ำตากระจายทั่วผิวลูกตา 2) ชั้นสารน้ำ (aqueous layer) ประกอบด้วยน้ำ แร่ธาตุ โปรตีน ไลโซไซม์ (lysozyme) อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) เป็นชั้นของน้ำตาที่สร้างจากต่อมน้ำตาเป็นหลัก ทำหน้าที่ช่วยกำจัดจุลชีพต่างๆ ผ่านกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะ เพิ่มออกซิเจนให้กับกระจกตา และปรับระดับแร่ธาตุต่างๆ ในน้ำตาให้เหมาะสม และ 3) ชั้นเมือก (mucous layer) เป็นชั้นในสุดของฟิล์มน้ำตา ที่ติดกับเยื่อบุตาขาวและกระจกตา สร้างจากเซลล์ก๊อบเล็ท (goblet cell) ที่อยู่ใต้เยื่อบุตาขาว ประกอบด้วย เมือก (mucin) โปรตีน และแร่ธาตุต่างๆ ทำหน้าที่ช่วยดักจับจุลชีพไม่ให้เกาะติดผิวตา และเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับดวงตา[22] แต่เมื่อมีการศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างของฟิล์มน้ำตามากขึ้น พบว่าไม่สามารถแยกความแตกต่างขององค์ประกอบภายในชั้นสารน้ำและชั้นเมือกออกจากกันได้อย่างชัดเจน[23] ดังนั้นในปี ค.ศ.2017 TFOS DEWS ได้ข้อสรุปโครงสร้างของฟิล์มน้ำตาว่าประกอบด้วย 2 ชั้น คือ ชั้นไขมัน (tear film lipid layer, TFLL) และชั้นเจล (mucoaqueous layer)[24] มีรายละเอียดดังนี้

1) ชั้นไขมัน ประกอบด้วยกลุ่มสารไขมัน (meibum) เป็นชนิดไขมันไม่มีขั้ว (nonpolar lipid) ประมาณร้อยละ 70 ได้แก่ คลอเรสเตอรอล ไตรกลีเซอรอล กรดไขมันอิสระ และไข และเป็นไขมันมีขั้ว (polar lipid) ได้แก่ ไกลโคลิปิด และฟอสโฟลิปิด ถูกสร้างจากต่อมไมโบเมียน ซึ่งเป็นต่อมไขมันที่อยู่ใต้ชั้นทาร์ซัล (tarsal plate) ของเปลือกตา[18] ด้านนอกของชั้นไขมันเป็นไขมันชนิดไม่มีขั้ว จึงไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) ช่วยลดการระเหยของน้ำตา ทำให้น้ำตาคงความเสถียรไว้ได้ หากฟิล์มน้ำตาสูญเสียชั้นนี้ไป ส่งผลให้น้ำตาระเหยเร็วมากขึ้น 10 – 20 เท่า[25] ในขณะที่ชั้นด้านในของชั้นไขมัน ประกอบด้วยกลุ่มไขมันมีขั้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งฟอสโฟลิปิด ช่วยในการเชื่อมชั้นไขมันกับชั้นเจล และยังเกี่ยวข้องกับการแผ่กระจายของฟิล์มน้ำตาให้ทั่วผิวตา

2) ชั้นเจล คือ ชั้นด้านในของฟิล์มน้ำตา ประกอบด้วยการรวมกันของชั้นสารน้ำและชั้นเมือก มีลักษณะคล้ายเจล โดยมีชั้นเมือกอยู่ด้านในสุดติดกับชั้นไกลโคแคลิกซ์ ของเนื้อเยื่อบุผิวของกระจกตา ประกอบด้วยสารในกลุ่มมิวซิน (mucin) ซึ่งถูกสร้างโดยเซลล์ก๊อบเล็ทในเยื่อบุตาขาว โปรตีน และแร่ธาตุต่างๆ ที่ถูกสร้างและหลั่งจากต่อมน้ำตา อาทิ สาร epidermal growth factor (EGF) และ hepatocyte growth factor (HGF) ช่วยรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อบุผิวของกระจกตา เอนไซม์ไลโซไซม์ แลคโตเฟอริน (lactoferrin) และอิมมูโนโกลบูลิน ชนิด A (IgA) ช่วยดักจับจุลชีพต่างๆ ยับยั้งไม่ให้จุลชีพการเกาะติดที่ผิวตา ป้องกันการติดเชื้อที่ดวงตา ซึ่งมีความเกี่ยวข้องในกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด[24]

การธำรงสมดุลของฟิล์มน้ำตาและผิวลูกตาส่วนหน้า (Homeostasis of tear film and ocular surface)

การธำรงสมดุลของฟิล์มน้ำตาที่เคลือบผิวลูกตาส่วนหน้า คือ การรักษาสมดุลระหว่างการสร้างน้ำตาและการสูญเสียน้ำตา อาศัยการควบคุมของหน่วยการทำงานของน้ำตา (lacrimal functional unit, LFU) ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างผิวลูกตาส่วนหน้า (กระจกตา เยื่อบุตาขาว เปลือกตา) โครงสร้างตาในการสร้างน้ำตา (ต่อมน้ำตา ต่อมไมโบเมียน ต่อมก๊อบเล็ท) และระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง เพื่อร่วมกันทำงานในการสร้างน้ำตาแบบอัติโนวัติ (reflex tear) ออกมาเคลือบผิวลูกตา ทำให้ผิวลูกตาเรียบ ไม่ระคายเคืองตา ฟิล์มน้ำตาเสถียร ตลอดจนช่วยปกป้องผิวลูกตาส่วนหน้าจากการบุกรุกของสิ่งแปลกปลอม และสารต่างๆ ที่เป็นองค์ประกอบในน้ำตา เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงความสมดุลของสิ่งแวดล้อมภายนอกผิวลูกตา (ocular surface microenvironment) หรือการสูญเสียการทำงานของ LFU อาจรบกวนความเสถียรของฟิล์มน้ำตา เป็นผลให้เกิดโรคที่ผิวลูกตาต่าง ๆ ตามมาได้ [26, 27]

การสูญเสียภาวะสมดุลของฟิล์มน้ำตา โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของฟิล์มน้ำตาเป็นกลไกหลักของการเกิดพยาธิสภาพโรคตาแห้ง การที่มีการสร้างน้ำตาลดลง หรือน้ำตามีการระเหยเร็วมากเกินไป ส่งผลให้ฟิล์มน้ำตามีค่าออสโมลาริตี้หรือความเข้มข้นสูง (hyperosmolarity) ขึ้น[28] เมื่อผิวลูกตาสัมผัสกับน้ำตาที่มีค่าออสโมลาริตี้สูง ส่งผลกระทบต่อการไหลเวียนน้ำตาที่ลดลง ฟิล์มน้ำตามีความหนาลดลง กระตุ้นการตอบสนองแบบอักเสบ และการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของผิวลูกตา เป็นผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อผิวลูกตาตามมา[29] สามารถนำค่าออสโมลาริตี้ของน้ำตามาใช้ในการวัดระดับความรุนแรงของโรคตาแห้งได้ กล่าวคือ ค่าออสโมลาริตี้ของน้ำตาในคนปกติ คือ 302 ± 8 mOsm/L โรคตาแห้งระดับอ่อนถึงปานกลาง คือ 315 ± 10 mOsm/L โรคตาแห้งระดับรุนแรง คือ 336 ± 022 mOsm/L โดยค่าออสโมลาริตี้ที่เป็นจุดวิกฤตของการเป็นโรคตาแห้งในระยะเริ่มต้น คือ 308 mOsm/L[30] นอกจากนี้อัตราการผลิตน้ำตาเพื่อชดเชยน้ำตาที่ผิวลูกตาที่ระเหยไป (tear turnover rate, TTR) ในผู้ป่วยโรคตาแห้งมีระดับต่ำกว่าคนปกติ และในผู้ป่วยโรคตาแห้งชนิด ADDE มีค่า TTR ต่ำกว่าผู้ป่วยโรคตาแห้งชนิด DDE อีกด้วย เป็นผลให้มีปริมาตรน้ำตาลดลง[31] ฟิล์มน้ำตาจึงมีความหนา (tear film thickness) ลดลง เป็นผลให้ชั้นลิปิดในฟิล์มน้ำตามีคุณภาพและความเสถียรที่แย่ลง น้ำตาระเหยเร็วมากขึ้น ความเข้มข้นของสารในน้ำตาเพิ่มสูงขึ้น[30] นอกจากนี้การดำรงชีวิตในสภาพแวดล้อมที่มีความชื้นต่ำหรือมีลมพัดตลอดเวลา อาจส่งผลต่อสมดุลของฟิล์มน้ำตา เนื่องจากมีการระเหยของน้ำตาที่เร็วมากยิ่งขึ้น[32]

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดของตาต่อโรคตาแห้ง

ระบบภูมิคุ้มกันของผิวลูกตาส่วนหน้า เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่มีรูปแบบการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคต่าง ๆ ที่มีประสิทธิภาพและมีความเป็นเอกลักษณ์ (unique immunity) ผ่านสิ่งกีดขวางระดับเยื่อเมือก (mucous barrier) ซึ่งเป็นบริเวณที่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอกโดยตรง จึงง่ายต่อการได้รับสิ่งแปลกปลอมหรือติดเชื้อจากจุลชีพก่อโรคต่างๆ ดังนั้นผิวลูกตาส่วนหน้า จัดเป็นด่านแรกของระบบภูมิคุ้มกันของตาที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันเยื่อเมือก (mucosal immunity)[33] ระบบภูมิคุ้มกันที่พบได้ตามโครงสร้างต่าง ๆ ของผิวลูกตาส่วนหน้า ได้แก่ ระบบภูมิคุ้มกันทางกายภาพ (physical immunity) อาทิ เปลือกตา ขนตา การกระพริบตา ชั้นเยื่อเมือก และชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตา ระบบภูมิคุ้มกันที่มีแต่กำเนิด (innate immunity) อาทิ น้ำตา จุลชีพประจำถิ่นที่ตา และการต้านการอักเสบ เป็นต้น และระบบภูมิคุ้มแบบปรับได้ (adaptive immunity) อาทิ การสร้างอิมมูโนโกลบูลินเอ (IgA) ในฟิล์มน้ำตา เป็นต้น[34, 35]

ระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด เป็นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีการตอบสนองต่อแอนติเจนแบบไม่จำเพาะ (nonspecific immunity) การจดจำแอนติเจนมีจำกัดและไม่มีความหลากหลาย กล่าวคือ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันนี้มี pattern recognition receptor (PPR) เช่น Toll-like receptor (TLR) ที่สามารถจดจำได้เฉพาะส่วนโครงสร้างทั่วๆ ไปที่แอนติเจนต่างๆ มีร่วมกัน อาทิ pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) และ damage-associated molecular

patterns (DAMPs) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เซลล์ที่ผิวลูกตาเกิดการตอบสนองต่อเชื้อที่มีความแตกต่างกันได้ เนื่องจากความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในการแยกการตอบสนองต่อจุลชีพก่อโรคออกจากจุลชีพประจำถิ่นที่ตาได้ [36] มีรายงานพบว่าองค์ประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบ คือ ลิโพโพลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide, LPS) สามารถกระตุ้นการทำงานของ TLR ของเซลล์ชั้นเนื้อเยื่อบุผิวกระจกตา (corneal epithelium) ได้ เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นหลั่งสารอักเสบต่าง ๆ ออกมา และมีการตอบสนองมากยิ่งขึ้นเมื่อมีภาวะตาแห้งร่วมด้วย[37]

การเปลี่ยนแปลงความสมดุลของสิ่งแวดล้อมภายนอกผิวลูกตา อาทิ ค่าออสโมติกของน้ำตามีระดับเปลี่ยนไป (osmotic stress) และการมีภาวะผิวลูกตาแห้ง (desiccating)[38] กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ในชั้นเนื้อเยื่อบุผิว (epithelium) ของกระจกตาและเยื่อบุตาขาว เช่น การตอบสนองแบบการอักเสบ (inflammation) ของเซลล์ในชั้นเนื้อเยื่อบุผิวของกระจกตา เกิดการหลั่งสารตัวกลางอักเสบ (inflammatory mediators) ต่าง ๆ ออกมาในน้ำตาเพิ่มมากขึ้น[39] เป็นผลให้ฟิล์มน้ำตามีความเข้มข้นสูงขึ้น เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อผิวลูกตา เกิดการอักเสบ ระคายเคือง กระจกตาเป็นแผลและไม่เรียบ[40] ผลของการเป็นโรคตาแห้งอาจมีความรุนแรงถึงขั้นทำให้เกิดแผลที่กระจกตา (corneal ulceration) ลดความสามารถในการมองเห็น และในบางกรณีอาจสูญเสียการมองเห็นได้[38-40] น้ำตาของผู้ป่วยโรคตาแห้งมีองค์ประกอบของโปรตีนและสารอักเสบต่าง ๆ ที่แตกต่างไปจากน้ำตาของคนปกติ กล่าวคือ โปรตีนบางชนิดที่เป็นเอนไซม์ เช่น matrix metalloproteinase (MMP) สารไซโทไคน์และคีโมไคน์ที่เกี่ยวกับการตอบสนองแบบอักเสบ เช่น interleukin-1beta (IL-1β), IL-6, IL-8, IL-17 และ tumor necrosis factor (TNF)-α เป็นต้น ถูกหลั่งออกมาในน้ำตามากกว่าคนปกติ[41-43] อีกทั้งปริมาณที่พบยังสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคอีกด้วย[42, 44, 45] สารที่ถูกหลั่งออกมาเหล่านี้ ถูกนำมาประยุกต์ใช้ตรวจวิเคราะห์หาความรุนแรงและการวินิจฉัยโรคตาแห้งได้ [29, 46]

กลไกการเพิ่มความเข้มข้นฟิล์มน้ำตานั้น เกิดขึ้นหลังจากที่ชั้นเนื้อเยื่อบุผิวของกระจกตาสัมผัสกับฟิล์มน้ำตาที่ความเสถียรเปลี่ยนแปลง ทำให้เกิดการตอบสนองของเซลล์จากการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านวิถี mitogen-activated protein kinase (MAPK pathway), c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway และ p38 กระตุ้นการทำงานของ nuclear transcription factor (NF)-KB เป็นผลให้เซลล์หลั่งสารอักเสบต่าง ๆ ออกมาในน้ำตา[47, 48] โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-1β, IL-6 และ TNF-α ไซโทไคน์เหล่านี้สำคัญต่อกลไกการตอบสนองแบบอักเสบ และยังกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารในกลุ่ม MMP ก่อให้เกิดการทำลายชั้นเยื่อบุผิวของกระจกตา[47] IL-1β ยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งน้ำตา ทำให้การไหลเวียนน้ำตาถูกรบกวน[49] ยิ่งไปกว่านั้น พบว่าระดับของ IL-17 เพิ่มสูงขึ้นในน้ำตาของผู้ป่วยโรคตาแห้ง[50] ตรงกับการมีระดับของ IL-17 ที่ผิดปกติ ส่งผลต่อการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องการอักเสบต่างๆ อาจเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ $\delta\gamma$-T cell ในชั้นเนื้อเยื่อบุผิวลูกตาให้หลั่ง IL-17 ออกมาได้ แสดงให้เห็นว่า IL-17 อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการนำมาใช้ในการวินิจฉัยและรักษาโรคตาแห้งได้[50]

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปรับได้ของตาต่อโรคตาแห้ง

ระบบภูมิคุ้มกันแบบปรับได้ (adaptive immunity) เป็นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ทำงานเมื่อ innate immunity ล้มเหลว มีการปรับการตอบสนองโดยการสร้างตัวรับ (antigenic receptor) ให้จำเพาะต่อแอนติเจนใดแอนติเจนหนึ่ง (specific immunity) ทำให้สามารถตอบสนองต่อแอนติเจนได้หลากหลาย และการที่มีความจำต่อแอนติเจนนั้นๆ (immunogenic memory) ส่งผลให้หากได้รับแอนติเจนเดิมอีก ร่างกายมีการตอบสนองที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น[51]

สารอักเสบต่างๆ ที่ออกมาในน้ำตา กระตุ้นการทำงานของ antigen presenting cell (APC) ให้เคลื่อนตัวไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซท์ โดยเฉพาะอย่างลิมโฟไซท์ชนิด ที-เฮลเปอร์ (helper T cell/ $CD4^+$ T cell) ได้แก่ helper T cell 1 (T_H1) และ T_H17 cell ที่ต่อมน้ำเหลืองให้เคลื่อนตัวผ่านกระแสเลือดมายังเนื้อเยื่อของผิวลูกตา[52] ตรวจพบการสะสมของ $CD4^+$ T cell และมีการแสดงออกของ

ตัวรับบนผิวเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้ T cell เคลื่อนตัว เช่น intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 ในเซลล์เยื่อบุตาขาวและต่อมน้ำตาของผู้ป่วยโรคตาแห้ง จับกับ lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 ซึ่งเป็นตัวรับบนผิวเซลล์ของ T cell [27, 53] ยิ่งไปกว่านั้นยังพบการแสดงออกของ major histocompatibility complex class II (HLA-DR II) บนผิวเซลล์ของเยื่อบุตาขาว แสดงให้เห็นว่าเซลล์เยื่อบุผิวของเยื่อบุตาขาว (conjunctival epithelial cell) สามารถทำหน้าที่เป็น APC ให้กับ T cell ที่ตำแหน่งที่มีการอักเสบได้[27] เซลล์ T_H1 และเซลล์ T_H17 มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์เมื่อมีภาวะภูมิต้านทานตนเอง (cell-mediated autoimmunity)[54] การพบเซลล์ T_H1 และเซลล์ T_H17 ที่เยื่อบุตาขาวของผู้ป่วยโรคตาแห้ง แสดงว่าโรคตาแห้งมีความสัมพันธ์โรคภูมิต้านทานตนเอง ปริมาณของเซลล์ T_H1 เพิ่มสูงขึ้นในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายของผู้ป่วยโรคตาแห้งที่มีภาวะภูมิแพ้ตนเองโชวเกรน[55] การกระตุ้นการทำงานของเซลล์ T_H1 และเซลล์ T_H17 ทำให้เกิดการหลั่งอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (interferon- γ, IFN- γ) และ IL-17 ออกมาตามลำดับ กระตุ้นการหลั่งสารอักเสบต่างๆ ออกมากขึ้น ทั้งสารไซโทไคน์ คีโมไคน์ และ MMP เป็นต้น ส่งผลทำให้มีการทำลายเนื้อเนื่อผิวตามากยิ่งขึ้น เนื่องจากชั้นเนื้อเยื่อผิวของกระจกตาสูญเสียความสามารถในการกรองกั้น (corneal barrier) สารต่างๆ ไม่ให้เข้าดวงตา[56] IFN-g สามารถยับยั้งกระบวนการพัฒนา (differentiation) ของเซลล์ก๊อบเล็ท เป็นสาเหตุให้เซลล์ก๊อบเล็ทที่เยื่อบุตาขาวมีจำนวนลดลง ส่งผลต่อความเสถียรของฟิล์มน้ำตา[57] อีกทั้งยังพบอีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคตาแห้งที่ได้รับยาไซโคลสปอริน (cyclosporin) กดการทำงานของ T cell ยับยั้งการหลั่ง IL-2 ออกมา เป็นผลให้ผู้ป่วยโรคตาแห้งมีอาการดีขึ้น[53] แม้ว่ากลไกการทำงานของ T cell กับโรคตาแห้งยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากรายงานที่ผ่านมาทำให้ทราบว่าโรคตาแห้งมีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันแบบปรับได้ผ่านการทำงานของ T cell

การรักษาโรคตาแห้ง

การรักษาโรคตาแห้ง มีวัตถุประสงค์ 2 ประการ คือ 1) การเพิ่มความชุ่มชื้นและเพิ่มความเสถียรของฟิล์มน้ำตา โดยการใช้น้ำตาเทียม (artificial tear) ที่มีคุณสมบัติเป็นสารละลายไอโซโทนิกหรือไฮโปโทนิกให้กับผู้ป่วยโรคตาแห้ง เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้น หล่อลื่นดวงตา และลดค่าออสโมลาร์ริตี้ของน้ำตา นอกจากนี้ ยังอาจมีการใส่สารเพิ่มความหนืดในน้ำตาเทียม เพื่อให้น้ำตาเกาะที่ผิวตาได้นานมากยิ่งขึ้น อีกทั้งยังเป็นเพิ่มความเสถียรให้กับฟิล์มน้ำตาอีกด้วย และ 2) การใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drugs) เช่น ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroid) และไซโคลสปอรินเอ (cyclosporin A) เป็นต้น[58] โดยยาไซโคลสปอรินเอ เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ในการรักษาโรคตาแห้ง[59] มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและยับยั้งการทำงานของ T cell ส่วนยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ เป็นยาต้านอักเสบที่มีฤทธิ์แรง มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคตาแห้ง สามารถลดการอักเสบและทำให้ผิวลูกตามีสุขภาพที่ดีขึ้น[58] การให้ยาในกลุ่มสเตอรอยด์เป็นเวลานาน ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงและมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราที่ตาได้ง่ายขึ้น มีค่าความดันลูกตาสูงขึ้น อาจนำไปสู่การเป็นโรคต้อหิน และต้อกระจกได้ การสำรวจข้อมูลของ Global Data พบว่าอัตราการเติบโตของตลาดยารักษาโรคตาแห้งจะเพิ่มขึ้น 2 เท่าจาก 2,200 ล้านดอลล่าร์สหรัฐ ในปี ค.ศ. 2014 เป็น 4,600 ล้านดอลล่าร์สหรัฐ ในปี ค.ศ. 2024[28] แสดงให้เห็นถึงความต้องการยารักษาอาการตาแห้งจากอัตราการเป็นโรคตาแห้งในประชากรที่มีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี ดังนั้นการหันมารักษาโรคตาแห้งด้วยยาในกลุ่มที่ไม่ใช่สารสเตอรอยด์ เริ่มมีความนิยมมากขึ้นในปัจจุบัน รวมทั้งการให้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เช่น กรดไขมันโอเมก้า-3 และวิตามินเอ ก็เป็นทางเลือกที่ดีในการบรรเทาอาการโรคตาแห้งและบำรุงดวงตา[5] กรดไขมันโอเมก้า-3 มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบได้ดี และสามารถเพิ่มความเสถียรในชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาได้[58] สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) มีฤทธิ์ในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) สามารถช่วยบำรุงสายตาได้[60] ช่วยลดความเสื่อมและการถูกทำลายของเนื้อเยื่อตาจากภาวะ oxidative stress ได้ สารในกลุ่ม flavonoids ถูกนำมาศึกษาวิจัย เพื่อผลิตเป็นอาหารเสริมหรือยาในการลดอาการเมื่อยล้าของดวงตา บำรุงสุขภาพสายตาในการมองเห็นให้ดีขึ้น รวมทั้งรักษาโรคทางตาบางชนิดและบรรเทาอาการ

ตาแห้งได้อีกด้วย[60] ยิ่งไปกว่านั้น การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคตาแห้ง สาเหตุ และการป้องกันตนเองจากโรคตาแห้งกับประชาชน ก็ช่วยให้ประชาชนมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

โรคตาแห้งในประเทศไทย

ในประเทศไทย พบว่ามีประชากรที่เป็นโรคตาแห้งในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 34 และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี โดยพบความชุกของโรคสูงขึ้น 2-3 เท่า เมื่อมีประชากรอายุมากขึ้นและมักเป็นกลุ่มประชากรเพศหญิง[3] แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของปัญหาโรคตาแห้งที่เข้ามามีส่วนรบกวนการดำรงชีวิตประจำวันของประชากรไทยมากขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการป้องกันและรักษาโรคตาแห้งในประเทศไทยกลับมีน้อยมาก เมื่อเทียบกับตลาดยารักษาโรคตาแห้งของโลกที่มีการขยายตัวอย่างรวดเร็ว โดยพบว่ามูลค่าทางการตลาดของยาและผลิตภัณฑ์ทางตามีแนวโน้มสูงขึ้นในต่างประเทศ รวมทั้งในประเทศไทยด้วย มีการประมาณการณ์ว่าในช่วงปี ค.ศ. 2012 ถึง ค.ศ. 2017 ประเทศไทยมีอัตราเติบโตของมูลค่าทางการตลาดของยาเฉลี่ยสะสมต่อปีประมาณ 4% โดยที่โรคตาแห้งและการระคายเคืองตายังคงเป็นปัญหาที่ยังพบได้สูง[36] ดังนั้นการศึกษาเพื่อหาสาเหตุหรือแนวทางในการรักษาจึงเป็นสิ่งสำคัญในการช่วยลดปัญหาการรบกวนการมองเห็นและสร้างเสริมคุณภาพชีวิตของประชากรไทยให้ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. Curr ophthalmol Rep 2013;1(2): 51-7.
2. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. Cornea 2011;30(4):379-87.
3. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. Cornea 2006;25 (10):1162-7.
4. Coursey TG, de Paiva CS. Managing Sjogren's Syndrome and non-Sjogren Syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy. Clin Ophthalmol 2014;8:1447-58.
5. Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, Messmer EM. Understanding Symptoms and Quality of Life in Patients With Dry Eye Syndrome. Ocular Surf 2016;14(3): 365-76.
6. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocular Surf 2007;5(2):75-92.
7. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Introduction. Ocular Surf 2017;15(3):269-75.
8. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. Cornea 1996;15(3):229-34.
9. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocular Surf 2017;15(3):276-83.
10. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. Ocular Surf 2017;15(3):284-333.
11. Schaumberg DA, Uchino M, Christen WG, Semba RD, Buring JE, Li JZ. Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management, and patient satisfaction. PloS One 2013;8(9):e76121.
12. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjogren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. Biol Sex Differ 2015;6:19.

13. Guttridge NM. Changes in ocular and visual variables during the menstrual cycle. Ophthalmic Physiol Opt 1994;14(1): 38-48.
14. Schirra F, Suzuki T, Dickinson DP, Townsend DJ, Gipson IK, Sullivan DA. Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva. Cornea 2006;25(4):438-42.
15. Ahmed SA, Talal N. Sex hormones and the immune system--Part 2. Animal data. Baillieres Clin Rheumatol1990;4(1):13-31.
16. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, Berube R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient?.J Rheumatol 2003;30 (11):2413-9.
17. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. Ann N Y Acad Sci 2002;966:211-22.
18. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. Invest Ophthalmol Vis sci 2011;52(4):1922-9.
19. Blais Y, Sugimoto K, Carriere MC, Haagensen DE, Labrie F, Simard J. Interleukin-6 inhibits the potent stimulatory action of androgens, glucocorticoids and interleukin-1 alpha on apolipoprotein D and GCDFP-15 expression in human breast cancer cells. Intl J Cancer 1995; 62(6):732-7.
20. Carruba G, D'Agostino P, Miele M, Calabro M, Barbera C, Bella GD, et al. Estrogen regulates cytokine production and apoptosis in PMA-differentiated, macrophage-like U937 cells. J Cell Biochem 2003;90(1): 187-96.
21. Chu CA, Rosenfield M, Portello JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. Optom Vis Sci 2014;91(3):297-302.
22. Dilly PN. Structure and function of the tear film. Adv Exp Med Biol1994;350: 239-47.
23. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. Ocular Surf 2014;12(4):252-66.
24. Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. Ocular Surf 2017;15(3):366-403.
25. Maissa C, Guillon M. Tear film dynamics and lipid layer characteristics--effect of age and gender. Cont Lens Anterior Eye 2010;33(4):176-82.
26. Stern ME, Schaumburg CS, Dana R, Calonge M, Niederkorn JY, Pflugfelder SC. Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation. Mucosal immunol 2010;3(5):425-42.
27. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. Exp Eye Res 2004;78(3):409-16.
28. Gaffney EA, Tiffany JM, Yokoi N, Bron AJ. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. Prog Retin Eye Res 2010; 29(1):59-78.
29. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review

of the literature. Clin Ophthalmol 2015; 9:2039-47.

30. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocular Surf 2017;15(3):438-510.
31. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. Optom Vis Sci 2009; 86(11):1235-40.
32. Cho HA, Cheon JJ, Lee JS, Kim SY, Chang SS. Prevalence of dry eye syndrome after a three-year exposure to a clean room. Ann Occup Environ Med 2014;26:26.
33. Taylor AW. Ocular immune privilege. Eye (Lond) 2009;23(10):1885-9.
34. Pleyer U, Pohlmann D. [Anatomy and immunology of the eye]. Z Rheumatol 2017;76(8):656-63.
35. Knop E, Knop N. Anatomy and immunology of the ocular surface. Chem Immunol Allergy 2007;92:36-49.
36. Ueta M, Kinoshita S. Innate immunity of the ocular surface. Brain Res Bull 2010;81 (2-3):219-28.
37. Simmons KT, Xiao Y, Pflugfelder SC, de Paiva CS. Inflammatory Response to Lipopolysaccharide on the Ocular Surface in a Murine Dry Eye Model. Invest Ophthalmol Vis sci 2016;57(6):2443-51.
38. Ueta M, Kinoshita S. Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. Prog Retin Eye Res 2012; 31(6):551-75.
39. Pflugfelder SC, de Paiva CS, Li DQ, Stern ME. Epithelial-immune cell interaction in dry eye. Cornea. 2008;27 Suppl 1:S9-11.
40. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. Eye Contact lens. 2014;40(4):248-56.
41. Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. Mol Vis 2010;16:862-73.
42. Lee SY, Han SJ, Nam SM, Yoon SC, Ahn JM, Kim TI, et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjogren syndrome dry eye patients and non-Sjogren syndrome dry eye patients. Am J Ophthalmol 2013;156(2):247-53.e1.
43. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. Cornea 2011;30(12):1289-92.
44. Utine CA, Bicakcigil M, Yavuz S, Ciftci F. Tear osmolarity measurements in dry eye related to primary Sjogren's syndrome. Curr Eye Res 2011;36(8):683-90.
45. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. Am J Ophthalmol 2009;147(2):198-205.
46. Hagan S, Tomlinson A. Tear fluid biomarker profiling: a review of multiplex bead analysis. Ocular surf 2013;11(4):219-35.
47. Pflugfelder SC, de Paiva CS, Tong L, Luo L, Stern ME, Li DQ. Stress-activated protein kinase signaling pathways in dry eye and ocular surface disease. Ocular Surf 2005;3(4 Suppl):S154-7.
48. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. Exp Eye Res 2006;82(4):588-96.
49. Zoukhri D, Hodges RR, Byon D, Kublin CL. Role of proinflammatory cytokines in the

impaired lacrimation associated with autoimmune xerophthalmia. Invest Ophthalmol Visl Sci 2002;43(5):1429-36.

50. De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher JD, 3rd, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. Mucosal immunol 2009; 2(3):243-53.
51. Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. Ann Rev Anim Biosci 2014;2:259-83.
52. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol 2012; 130(1):90-100.
53. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43(8):2609-14.
54. Dardalhon V, Korn T, Kuchroo VK, Anderson AC. Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. J Autoimmun 2008;31(3):252-6.
55. Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK, Kogopoulou O, et al. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immuno-pathological lesion of Sjogren's syndrome. Clin Exp immunol 2002;128(3):562-8.
56. El Annan J, Chauhan SK, Ecoiffier T, Zhang Q, Saban DR, Dana R. Characterization of effector T cells in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(8):3802-7.
57. Ko BY, Xiao Y, Barbosa FL, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Goblet cell loss abrogates ocular surface immune tolerance. JCI insight 2018;3(3).
58. Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. Drugs Aging 2008;25(2):105-18.
59. Lemp MA. Management of dry eye disease. Am J Manag Care. 2008;14(3 Suppl): S88-101.
60. Kalt W, Hanneken A, Milbury P, Tremblay F. Recent research on polyphenolics in vision and eye health. J Agric Food Chem 2010;58(7):4001-7.