

บทความพิเศษ

เรตินอโนพาตี้ออฟปริแมทท์วอร์รี่

พรสวัสดิ์ นันทวัน*
พรทิพย์ ไตรศรีงษ์ทัศนาศ*

Nantawan P, Tritruengtassana P. Retinopathy of prematurity. Chula Med J 1991 Mar; 35 (3) : 127-131

Over the last decade major advances have been made in the understanding of the pathogenesis of retinopathy of prematurity (ROP). The increased survival of very small premature infants has led to the resurgence of this potentially blindness disease. ROP appears to be a multifactorial disease, the prevention of which is probably impossible even now. In addition to oxygen, there are a number of significant risk factors, such as birth weight and gestational age, sepsis, blood transfusion, phototherapy, hypoxia and hypothermia. Current data suggest that the level of antioxidants in the immature retina is relatively low and therefore oxygen radicals which accumulate in the preterm baby's retina play an important role in the pathogenesis of ROP. The treatment of the disease depends on international classification. Treatment modalities such as vitamin E, cryotherapy and vitrectomy are being tried as a means of therapy.

Reprint request : Nantawan P, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 14, 1990.

ROP เป็นโรคที่มีความผิดปกติของการเจริญของร่างแหเส้นเลือดฝอย (capillary network) บนจอประสาทตาของทารกที่คลอดก่อนกำหนด ความผิดปกตินี้รวมถึงการขยายตัวของเส้นเลือด (vascular congestion, dilatation), ความคดเคี้ยว, (turtuosity) การเชื่อมต่อของเส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำ (artereovenous shunting) และมีการเจริญของ fibrovascular เข้าไปใน vitreous cavity ในรายที่เป็นมากจะมีจอประสาทตาลอก ซึ่งจะทำให้มีตาบอดตามมา⁽⁴⁾

History และ Prevalence of ROP

ค.ศ. 1942 รายงานครั้งแรกโดย Terry เรียกชื่อ Retrolental fibroplasia⁽¹⁾

ค.ศ. 1951 ใช้ชื่อ retinopathy of prematurity (ROP) และพบว่าออกซิเจนจำนวนมากเกินไป มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด ROP⁽³⁾

ช่วง 1960s มีการจำกัดการใช้ออกซิเจนในทารกที่คลอดก่อนกำหนดและพบว่า อัตราการตาย และการเกิด cerebral palsy เพิ่มขึ้น ต่อมาจึงมีการใช้ออกซิเจนมากขึ้น ซึ่งทำให้อัตราการเกิด ROP เพิ่มขึ้นตามไปด้วย⁽¹⁾

ช่วง 15 ปีที่ผ่านมาพบอัตราการเกิด ROP เพิ่มขึ้นเนื่องจากอัตราการรอดชีวิตของทารกที่คลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้นและมีการใช้เครื่องตรวจจอประสาทตา (Indirect ophthalmoscope) ซึ่งมีประโยชน์ในการตรวจพบและติดตามระยะเริ่มแรกของ ROP⁽¹⁾

ในปัจจุบัน U.S.A. มีทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ประมาณ 40,000 คนต่อปี และพบว่า 8,000 คน มี ROP ในรูปแบบใดแบบหนึ่ง โดย 2,100 คน อยู่ใน cicatricial stage และ 500 คน จะมีตาบอดหรือสายตาคิดปกติอย่างมากและตลอดไป⁽⁴⁾

พยาธิกำเนิดของโรค (Spindle cell pathogenesis)⁽⁵⁾

เมื่อตัวอ่อน (embryo) อายุ 4 เดือน เส้นเลือดของจอประสาทตาเริ่มเจริญจาก spindle cells ซึ่งเป็นส่วนของ mesenchymal tissue จะเจริญถึง nasal ora serrata เมื่ออายุ 36 สัปดาห์ และ temporal ora serrata เมื่ออายุ 40 สัปดาห์ และระหว่างการเจริญเติบโต photoreceptors จะสร้างและหลั่ง interstitial retinal binding protein (IRBP) เมื่อตัวอ่อน (embryo) อายุ 28 สัปดาห์ จะมี IRBP จำนวนมากพอที่จะเป็นตัวพา vitamin E ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในการกำจัด oxygen radicals ในภาวะปกติ mesenchymal vascular precursor เจริญเป็น spindle cells ซึ่งเจริญต่อไปเป็น capillary endothelial cells แต่ในทารกที่คลอดก่อน

กำหนดจะมี IRBP น้อยทำให้มี vitamin E น้อยด้วย ทำให้เมื่อได้รับออกซิเจนทั้งออกซิเจนและ oxygen radicals จะเป็นตัวทำให้ mesenchymal vascular precursor เปลี่ยนเป็น gap-junction-linked spindle cells ซึ่งจะมีการสร้างและหลั่ง angiogenic factors ทำให้มีการสร้างเส้นเลือดใหม่หน้าจอประสาทตา (preretinal neovascularization)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค⁽⁵⁾

1. Immaturity มี immature photoreceptors ซึ่งไม่หลัง IRBP ทำให้ระดับของ vitamin E ในจอประสาทตาค่าไม่สามารถป้องกันการเกิด gap junction ของ spindle cells ทำให้มีการสร้างและหลั่ง angiogenic factors จาก spindle cell
2. ออกซิเจน ทำให้มีการสร้าง gap junction ของ spindle cells
3. Shift in oxygen dissociation curve by adult hemoglobin ฮีโมโกลบินของผู้ใหญ่ ปลปล่อยออกซิเจนจำนวนมากกว่า ฮีโมโกลบินของทารกในครรภ์ทำให้ออกซิเจนมีมากกว่าปกติในจอประสาทตาของทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่ได้รับเลือด
4. การติดเชื้อ (Sepsis) Macrophages จะปลปล่อย oxygen radicals จำนวนมากขณะที่กำจัดแบคทีเรีย ทำให้ antioxidant system ของทารกคลอดก่อนกำหนดไม่สามารถกำจัด oxygen radicals ได้ ทำให้เกิด gap junction ของ spindle cells
5. ความเข้มของแสง (High light intensity) แสงทำลาย photoreceptors ทำให้มีการลดการใช้ ออกซิเจน ของ immature photoreceptor precursors และลด ฉนวนป้องกันการซึมผ่านของออกซิเจนในจอประสาทตา
6. การขาดออกซิเจน (Hypoxia) และ อุณหภูมิต่ำลง (Hypothermia) เช่น asphyxia ทำให้เกิดการขาดออกซิเจนหรือการเคลื่อนย้ายทารกหลังคลอดทำให้เกิด อุณหภูมิต่ำลงของร่างกาย ทั้ง 2 กรณีทำให้เกิด irreversible gap junction formation

การแบ่งกลุ่มในระยะฉับพลันของโรค (International classification of acute stages of ROP)⁽¹⁾

ตำแหน่งของโรค (Location) แบ่งเป็น 3 zones (I,II,III)

Zone I - บริเวณ posterior pole เป็นวงกลมรอบ optic nerve รัศมี 30° หรือเป็นระยะทาง 2 เท่าจาก disc ถึง macula

Zone II - จากขอบของ zone I เป็นวงกลมรัศมีถึง nasal ora serrata ทางด้าน temporal ใกล้บริเวณ equator

Zone III - บริเวณเส้นที่เหลื่อมอยู่หน้าต่อ zone II

ขอบเขตของโรค (Extent) นับตามตำแหน่งของนาฬิกา (number of clock-hours involved)

ระยะของโรค (Staging)

Stage 1. Demarcation line เส้นบางสีขาวราบแบ่งจอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือดทางด้านหน้ากับจอประสาทตาที่มีเส้นเลือดทางด้านหลัง

Stage 2. Ridge เส้นของ stage 1 เจริญขึ้นมีความกว้างและหนา อาจเปลี่ยนเป็นสีชมพู พบกลุ่มของเส้นเลือดใหม่เล็ก ๆ วางบนจอประสาทตาทางด้านหลังต่อ ridge

Stage 3. Ridge with extraretinal fibrovascular proliferation พบ extraretinal fibrovascular proliferation tissue ทางด้านหลังต่อ ridge แบ่งเป็น 3 กลุ่ม : น้อย ปานกลาง และมาก

Stage 4. Partial retinal detachment เกิดจาก exudative หรือ traction หรือ ทั้ง 2 อย่าง แบ่งเป็น
A. จอประสาทตาลอกนอกตำแหน่งของ fovea
B. จอประสาทตาลอกรวมถึงตำแหน่งของ fovea

Stage 5. Total retinal detachment ลักษณะเป็น รูปกรวย มี 4 แบบ แยกโดย Ultrasonography

1. ด้านหน้าเปิด ด้านหลังเปิด
2. ด้านหน้าแคบ ด้านหลังแคบ
3. ด้านหน้าเปิด ด้านหลังแคบ
4. ด้านหน้าแคบ ด้านหลังเปิด

ไม่ว่าจะเป็นระยะใดของ ROP ถ้ามีการขยายตัวของเส้นเลือดบนจอประสาทตา และคดเคี้ยว, วัณลูกตาขุ่น และ/หรือ มีเลือดออก, การขยายตัวของเส้นเลือดของม่านตาและรูม่านตาไม่มีปฏิกิริยาต่อแสง เรียกว่ามี Plus disease ซึ่งเป็น aggressive disease แต่ถ้าพบ Plus disease ใน zone I หรือหลังของ zone-II ถือว่ามีความก้าวหน้าของโรคอย่างรวดเร็ว เรียกว่า Rush disease

Grades of retinopathy of prematurity in the cicatricial phase⁽⁶⁾

Grade I. ก้อนเนื้อขนาดเล็กอยู่บริเวณริมของจอประสาทตา โดยไม่พบจอประสาทตาลอก

Grade II. ก้อนเนื้อขนาดใหญ่กว่าอยู่บริเวณ ริมของจอประสาทตา มีจอประสาทตาลอกในบางพื้นที่ และเห็นลักษณะเส้นเลือดถูกดึงจาก disc ไปยังก้อนเนื้อมักพบทางด้าน temporal

Grade III. ก้อนเนื้อขนาดใหญ่ที่สุดบริเวณริมของจอประสาทตา ร่วมกับมีรอยนูนของจอประสาทตา (retinal fold) ขยายไปถึงตำแหน่งของ disc

Grade IV. ก้อนเนื้ออยู่หลังเลนส์ปิดบางส่วนของรูม่านตา

Grade V. ก้อนเนื้ออยู่หลังเลนส์ปิดคลุมรูม่านตาทั้งหมด

ROP⁽³⁾ ส่วนใหญ่คือประมาณ 85% ของตาจะมี regression โดยตรวจพบเส้นเลือดของจอประสาทตาที่ mature เจริญข้าม ridge ปัญหาตามมาที่พบใน regressed ROP คือ myopia, strabismus, amblyopia, anisometropia, glaucoma, cataract และ จอประสาทตาลอก เพราะฉะนั้นจึงต้องการการตรวจติดตามในระยะยาว

พยาธิวิทยา (Pathology)⁽⁷⁾

Demarcation line เส้นบางสีขาวราบแบ่ง จอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือดจากจอประสาทตาที่มีเส้นเลือด ลักษณะทาง histology คือ functioning arteriovenous collaterals

Regression พบ เส้นเลือดฝอยเจริญเข้าไปในจอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือด

Cicatrization พบทั้งความผิดปกติของเส้นเลือดในระยะ proliferative และแผลเป็นในส่วนของจอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือด

เวลาและวิธีการตรวจ (Timing & Mode of examination)

เวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจค้นหาโรค ROP ยังมีการโต้เถียงในกลุ่มของกุมารแพทย์และจักษุแพทย์ The American Academy of Pediatrics แนะนำการตรวจร่างกายครั้งแรกในวันที่จะกลับบ้าน, หรือในช่วงอายุ 7-9 สัปดาห์⁽³⁾ ในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอัตราการเสี่ยงสูง (อายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์, น้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2,000 กรัม และได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน) ควรตรวจซ้ำทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าจะกลับบ้าน และนัดตรวจทุกเดือนจนกว่าจะมีการเจริญของเส้นเลือด ถึง temporal serrata แต่ถ้าพบ

จอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือดในตำแหน่ง zone I หรือ II หรือพบ ROP ควรตรวจพบทุก 1 สัปดาห์ หรือบ่อยกว่านี้⁽¹⁾ ก่อนตรวจ 30 นาที ต้องขยายม่านตาด้วย 2.5% phenylephrine และ 1% cyclopentolate โดยหยดซ้ำทุก 10 นาทีและกด Inferior lacrimal punctum นาน 10 วินาที เพื่อป้องกันพิษของ cyclopentolate ต่อระบบประสาทส่วนกลาง และลดผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของ phenylephrine แล้วตรวจด้วยเครื่องตรวจจอประสาทตา⁽¹⁾ (Indirect ophthalmoscope)

การรักษา

1. Vitamin E จากการศึกษาทางคลินิก พบว่า vitamin E อาจลดความรุนแรงของโรค และต้องการการศึกษาต่อไปถึงระดับยาที่เหมาะสม ถ้าระดับของยาในเลือดมากกว่า 3.5 mg% อาจจะทำให้เกิด necrotizing enterocolitis, ติดเชื้อและตายได้⁽³⁾

2. การจี้ด้วยความเย็น (Cryotherapy)

2.1 การศึกษาทางคลินิก⁽²⁾

จาก Multicenter Trial of Cryotherapy for ROP ของ Cryotherapy for ROP Cooperative Group จาก 23 centers ใน U.S.A. ซึ่งเริ่มต้นเมื่อมกราคม 1986 ถึง มกราคม 1988 ศึกษาว่าการใช้ การจี้ด้วยความเย็น มีผลดีและปลอดภัยในการป้องกันผลข้างเคียงที่ร้ายแรงของ ROP หรือไม่ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำมาก (น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,251 gms) ที่ตรวจพบ Threshold severity of ROP คือ มี stage 3 ใน zone I หรือ II ร่วมกับ Plus disease ที่มีขอบเขตของโรคตั้งแต่ 5 ชั่วโมงนาฬิกา หรือมากกว่าที่ติดต่อกัน หรือ 8 ชั่วโมงนาฬิกาหลาย ๆ แห่งรวมกันทั้งหมด 279 คน โดยเริ่มมีการตรวจตา เมื่ออายุ 4-6 สัปดาห์ แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่ม control eyes และกลุ่มที่รับการรักษาด้วยการจี้ด้วยความเย็นรอบบริเวณจอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือดหน้าต่อขอบของ ridge ผลไม่น่าพึงพอใจ (unfavorable outcome) คือ

1. จอประสาทตาลอกทางด้านหลัง
2. มีรอยนูนบนจอประสาทตาด้านหลัง ปกติมักจะรวมถึงตำแหน่งของ macula
3. มีเนื้อเยื่อหลังเลนส์ซึ่งบังทำให้มองไม่เห็นจอประสาทตา

3 เดือนหลังการรักษาพบว่า กลุ่ม control eyes มีผลไม่น่าพึงพอใจ 51.4% ซึ่งเทียบในกลุ่มที่ได้รับการจี้ด้วยความเย็น พบเพียง 31.1% และเมื่อติดตามผล 12 เดือนหลัง

การรักษา พบว่าในกลุ่มที่ได้การจี้ด้วยความเย็นสามารถลดผลไม่น่าพึงพอใจได้ดีกว่ากลุ่ม control eyes โดยเฉพาะกลุ่มที่ตรวจพบ ROP stage 3 plus ใน zone I มีผลไม่น่าพึงพอใจ (94%) ในกลุ่ม control eyes และ 78% ในกลุ่มที่ได้รับการจี้ด้วยความเย็นจึงแนะนำว่าควรใช้การจี้ด้วยความเย็นรักษาทั้ง 2 ตาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2.2 ผลที่พบได้ภายหลังการจี้ด้วยความเย็น⁽¹⁾

24 ชั่วโมง หลังการรักษาพบเส้นเลือดโป่ง (engorge) น้อยลง และรูม่านตาเริ่มมีปฏิกิริยาต่อแสง เมื่อ 1-2 สัปดาห์ หลังการรักษา neovascular ridge จะยุบลงมีการเจริญของเส้นเลือดที่ปกติแทรกกระหว่าง cryoscars และเมื่อ 2 สัปดาห์ต่อมา cryoscars จะมีสีคล้ำจอประสาทตาทั่ว ๆ ไปดูปกติ

2.3 ข้อควรระวังและการป้องกันผลแทรกซ้อน⁽¹⁾

- การจี้ความเย็นบน fibrovascular tissue หรือ กดลูกตาแรงทำให้เกิดเลือดออกในวุ้นลูกตา ซึ่งจะทำให้มีโอกาสเกิด posterior vitreoretinopathy เพิ่มขึ้น

- กดลูกตาแรง ทำให้มีการอุดตันของ central retinal artery ได้ หรือเกิดหัวใจเต้นช้า

2.4 ผลแทรกซ้อนในระยะหลัง⁽¹⁾

ส่วนใหญ่พบสายตาดีขึ้น และมีผลเป็นบริเวณริมของจอประสาทตาบ้าง

3. การผ่าตัดวุ้นลูกตาและจอประสาทตา⁽¹⁾ (Vitreoretinal surgery)

3.1 การรักษาจอประสาทตาลอก stage 4, stage 5 ด้วย vitrectomy มี 2 วิธี คือ closed-eye และ open-sky vitrectomy ร่วมกับ peeling of membranes, delamination technique และ internal tamponade ผล anatomic success 43% แต่มีสายตาดีขึ้นเพียง 19% และลักษณะจอประสาทตาลอกที่มีด้านหน้าเปิด ผลผ่าตัดดีกว่าด้านหน้าแคบ

3.2 การรักษาจอประสาทตาลอกด้วย scleral buckling procedure (SBP) ได้ผลดีในรายที่มี จอประสาทตาลอกที่มีรูฉีกขาด โดยการทำให้ SBP โดยเร็ว

ข้อสังเกตจากประสบการณ์ของคณะผู้เขียน

ทารกคลอดก่อนกำหนดทุกคนควรได้รับการตรวจร่างกายครั้งแรก โดยการขยายม่านตาให้ม่านตาขยายเต็มที่ และตรวจด้วยเครื่องตรวจจอประสาทตา (Indirect ophthalmoscope) ในวันที่จะกลับบ้านหรือในช่วงอายุ 7-9 สัปดาห์⁽³⁾ ถ้าไม่พบความผิดปกติควรนัดตรวจทุกเดือน จนกว่าจะมีการเจริญของเส้นเลือดถึง temporal serrata ส่วนในกลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอัตราความเสี่ยงสูง (อายุครรภ์

น้อยกว่า 36 สัปดาห์, น้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2,000 กรัม, และได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน) ควรตรวจซ้ำทุก 2 สัปดาห์ ถ้าพบจอประสาทตาที่ไม่มีเส้นเลือดในตำแหน่ง zone I หรือ II หรือพบ ROP stage 1 หรือ stage 2 ใน zone ใดก็ตาม หรือ stage 3 ใน zone 3 ควรตรวจทุก 1 สัปดาห์⁽¹⁾ ถ้าพบ ROP stage 3 ใน zone I หรือ II ร่วมกับ Plus disease ไม่ว่าจะมียอบเขตของโรคเท่าไร ก็ตาม ควรรักษาโดยการจี้ด้วยความเย็น (cryotherapy) ผลการรักษาทำให้หยุดความก้าวหน้าของโรค และมีการเจริญของเส้นเลือดที่ปกติ ถ้าพบ ROP stage 4 หรือ stage 5 ต้องทำการผ่าตัดวันลูกตาและจอประสาทตา (vitreoretinal surgery)

References

1. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity; *Surv Ophthalmol* 1988 Jul-Aug; 33(1): 1-16
2. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy of prematurity: three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990 Feb; 108(2): 195-204
3. Retina and vitreous 1989-1990, Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology, 1990. 28-30
4. Biglan AW, Cheng KP, Brown DR. Update on retinopathy of prematurity *Int Ophthalmol Clin* 1989 Spring; 29(1): 2-3
5. Frank L, Kretzer, Helen M, Hittner. Human Retinal Development : Relationship to the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity. *Retinopathy of Prematurity current and controversies*, 1986. 27-52
6. Pediatric ophthalmology and strabismus 1989-1990. Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology. 1990. 97-100
7. Yanoff M, Fine BS. Retinopathy of Prematurity ; *Ocular Pathology a Text and Atlas*. 3rd ed. Philadelphia : Halliday Lithograph Corp. 1989: 696-9