



31

โรคจอประสาทตาผิดปกติในการเกิดก่อนกำหนด: ปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยป้องกันหลังการเกิด (Retinopathy of Prematurity: Postnatal Risk and Preventive Factors)

อนงค์นาถ ศิริทรัพย์

โรคจอประสาทตาผิดปกติในการเกิดก่อนกำหนด (Retinopathy of prematurity; ROP) เป็นภาวะที่ส่งผลให้เกิดความพิการทางสายตาในวัยเด็กและมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา¹ โดยภาคพื้นเอเชียพบทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะพิการทางสายตาประมาณครึ่งหนึ่งของทารกเกิดก่อนกำหนดทั่วโลก² ในปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักน้อยมากเพิ่มขึ้นเนื่องจากเทคโนโลยีการดูแลรักษาที่พัฒนาขึ้นทำให้อุบัติการณ์ของ ROP มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ดังนั้นหากป้องกันการเกิด ROP ได้ จะสามารถทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนดมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

การเจริญเติบโตปกติของหลอดเลือดจอประสาทตาในทารก

โรคนี้อักเกิดในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ โดยความรุนแรงของโรคจะเพิ่มขึ้นในทารกที่อายุครรภ์น้อยลง จอประสาทตาเริ่มพัฒนาตั้งแต่อยู่ในครรภ์ซึ่งมีระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำ โดยมีเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่อายุครรภ์ 12-21 สัปดาห์ การสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) จะเริ่มต้นเมื่ออายุครรภ์ 16-17 สัปดาห์ โดยเริ่มจากบริเวณ optic disc ระยะเวลาเป็นระยะที่มีความต้องการทางเมตาบอลิกเพื่อการพัฒนาของจอประสาทตาเกินกว่าออกซิเจนที่ได้รับจากหลอดเลือด choroidal ส่งผลให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนตามกลไกปกติ (physiologic hypoxia) ซึ่งจะกระตุ้นกระบวนการ angiogenesis ร่วมกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น insulin-like growth factor (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), erythropoietin (Epo) เพิ่มเติมจากปัจจัยอื่น ๆ ที่ได้รับจากมารดา เพื่อช่วยในการสร้างหลอดเลือดใหม่ โดยหลอดเลือดจอประสาทตาจะเจริญเติบโตไปถึง nasal ora serrata ที่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ และถึง temporal ora serrata ที่อายุครรภ์ 40 สัปดาห์³

พยาธิสภาพการเกิดโรค

การเกิดจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด สามารถแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 เริ่มต้นหลังทารกเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนสิ่งแวดล้อมจากครรภ์มารดาซึ่งเป็นบริเวณที่มีระดับออกซิเจนต่ำมาสู่สิ่งแวดล้อมที่มีระดับออกซิเจนสูงขึ้น ส่งผลให้การสร้างหลอดเลือดของจอประสาทตาหยุดชั่วคราว ส่วนระยะที่ 2 จะเริ่มต้นเมื่อทารกมีอายุเทียบเท่าอายุครรภ์ 32-34 สัปดาห์ ซึ่งจะมีการสร้างหลอดเลือดบริเวณจอประสาทตาใหม่ โดยเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของระดับ VEGF และ IGF-1 ทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดจอประสาทตาที่ผิดปกติ⁴

ในปัจจุบันสาเหตุของ ROP ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างสมบูรณ์ แต่มีความเกี่ยวข้องกับปัจจัยหลาย ๆ อย่าง โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีผลมากที่สุด คือ อายุครรภ์ น้ำหนักตัว และการได้รับออกซิเจนหลังเกิด ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น ภาวะติดเชื้อช่วงหลัง (Late-onset sepsis; LOS) การได้รับเลือด⁴

ถึงแม้ ROP ระดับรุนแรงจะสามารถรักษาได้ด้วยการยิงเลเซอร์ แต่การทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคถือเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดเช่นกัน ทั้งนี้หากเราสามารถป้องกันหรือปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงได้ จะช่วยให้อุบัติการณ์และความรุนแรงของ ROP ลดลงได้ โดยปัจจัยเสี่ยงหลักคือ อายุครรภ์ และน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นปัจจัยก่อนทารกเกิดอาจไม่สามารถแก้ไขได้ แต่ยังมีอีกหลายปัจจัยที่ควรเฝ้าระวัง ซึ่งปัจจัยที่จะกล่าวถึงในบทความนี้ ได้แก่

1. ออกซิเจน
2. สารในกลุ่ม antioxidant
3. ยาในกลุ่มต้านการอักเสบ
4. ภาวะโภชนาการหลังเกิด
5. คาเฟอีน (caffeine)
6. การให้เลือดและการให้ erythropoietin
7. สารในกลุ่ม angiogenic factor
8. ยา propranolol

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด ROP

1. ออกซิเจน

หลังจากค้นพบว่าการใช้ออกซิเจนเป็นปัจจัยสำคัญเกี่ยวกับ ROP ใน ค.ศ. 1951 จึงเริ่มมีการพัฒนาเครื่องวัดระดับออกซิเจนในเลือดผ่านทางผิวหนังในช่วง ค.ศ. 1960-1980 เพื่อศึกษาถึงระดับออกซิเจนในเลือดที่เหมาะสมสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด⁵ มีหลายการศึกษาที่พยายามเปรียบเทียบผลของทารกที่มีระดับออกซิเจนในเลือด

ต่ำและสูง โดยจะเน้นศึกษาเกี่ยวกับเป้าหมายของระดับออกซิเจนในเลือดของทารกเกิดก่อนกำหนด โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีเป้าหมายระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ และกลุ่มที่มีเป้าหมายระดับออกซิเจนในเลือดสูงกว่า ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มก็ยังมี ความแตกต่างกันในค่าของระดับออกซิเจนที่ใช้ในการวิจัย โดยกลุ่มที่มีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ จะมีระดับออกซิเจนที่ใช้ตั้งแต่ 70-96% ส่วนกลุ่มที่มีระดับออกซิเจนสูงกว่า จะมีระดับออกซิเจนที่ใช้ตั้งแต่ 88-100%⁶

Fang และคณะ⁶ ได้ทำ meta-analysis ใน ค.ศ. 2016 โดยรวบรวมการศึกษาจำนวน 15 ฉบับ พบว่า การรักษาระดับออกซิเจนในเลือดที่ระดับต่ำกว่าจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ได้ร้อยละ 14 (RR 0.86, 95%CI 0.77-0.97) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่รักษาระดับออกซิเจนในระดับต่ำกว่า จะลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ระดับรุนแรง หรือ ROP ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ได้ร้อยละ 42 (RR 0.58, 95% CI 0.46-0.74) ทั้งนี้เมื่อ วิเคราะห์เฉพาะ randomized controlled trial (RCT) จำนวน 4 ฉบับที่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีระดับออกซิเจน ในเลือด 85-89% และ 91-95% จะพบว่าเกือบสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ระดับรุนแรง (RR 0.72, 95% CI 0.51-1.00) อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มที่มีระดับออกซิเจนต่ำกว่า จะมีอัตราการตายเมื่อกลับบ้านเพิ่มขึ้นร้อยละ 17

นอกจากภาวะออกซิเจนในเลือดสูงและต่ำในทารกเกิดก่อนกำหนดจะมีผลต่อ ROP แล้ว ทารกที่มีการ ผันแปรของระดับออกซิเจนในเลือดก็มีความเสี่ยงที่จะเกิด ROP ได้เช่นกัน โดยมีรายงานว่าพบอุบัติการณ์ของ threshold ROP มากกว่ากลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีระดับออกซิเจนในเลือดคงที่ รวมไปถึงการที่มีการขาด ออกซิเจนเป็นพัก ๆ ในระยะที่ 1 ของการเกิด ROP อาจส่งผลที่เลวลงใน ระยะที่ 2 ของโรคได้⁷ ทั้งนี้อาจเกิดจาก ช่วงที่มีการขาดออกซิเจนเป็นพัก ๆ จะมีช่วงที่ออกซิเจนสูงขึ้นเพียงระยะเวลาสั้น ๆ อาจทำให้จอประสาทตามีช่วง ที่ขาดออกซิเจนนานกว่าปกติ จนกระตุ้น VEGF มากกว่าปกติ

จากหลักฐานข้างต้น ออกซิเจนจึงเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิด ROP โดยไม่ว่าภาวะออกซิเจนในเลือดสูงหรือ ต่ำ หรือการแกว่งของระดับออกซิเจนในเลือด ล้วนส่งผลต่อการเกิด ROP ได้ ถึงแม้จะยังไม่มียกระดับออกซิเจนที่เหมาะสมกับทารกเกิดก่อนกำหนด แต่การใช้ออกซิเจนอย่างเหมาะสมและระมัดระวัง จะช่วยป้องกันและลดความรุนแรง ของ ROP ได้

2. สารในกลุ่ม antioxidant

เนื่องจากการใช้ออกซิเจนจะส่งผลให้มีการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ซึ่งจะไปทำปฏิกิริยากับไขมัน เกิดกระบวนการ lipid peroxidation และทำลาย DNA ได้ ทั้งนี้จอประสาทตาเป็นบริเวณที่ไม่มีโตคอน เดรียจำนวนมาก มีการสร้างพลังงานมาก จึงเป็นบริเวณที่จะได้รับผลของ ROS และ oxidative damage ได้สูง⁵ โดยปกติ ROS จะถูกกระบวนการของร่างกายกำจัดออกไป แต่ในกรณีที่กระบวนการทำลายของร่างกายไม่เพียงพอ และ ROS มีปริมาณมากเกินไป อาจส่งผลให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจน และภาวะ reperfusion injury ตามหลัง จน ส่งผลต่อการเกิด ROP ได้ ดังนั้นการใช้ antioxidant อาจเป็นหนทางหนึ่งเพื่อช่วยป้องกันการเกิด ROP ซึ่งมีสารใน กลุ่ม antioxidant หลายตัวที่นำมาศึกษา ดังจะกล่าวต่อไป

2.1 วิตามิน E

เป็น antioxidant ตัวแรกที่ทำการศึกษาเพื่อใช้ในการรักษาและป้องกัน ROP โดยจาก meta-analysis ของ Fang⁶ พบว่าการเสริมวิตามิน E ไม่มีผลต่ออัตราการเกิด ROP สามารถลดการเกิด ROP ระดับรุนแรงได้ร้อยละ 51 อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์เฉพาะ RCT จะไม่พบว่าช่วยลด ROP ระดับรุนแรงอีกต่อไป (RR 0.52, 95% CI 0.23-1.14) นอกจากนี้ การศึกษาของ Phelps และคณะ⁸ กับ Rosenbaum และคณะ⁹ พบอุบัติการณ์ของเลือดออกในจอประสาทตาและเลือดออกในโพรงสมองระดับ 3 และ 4 เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการเสริมวิตามิน E ทำให้ในปัจจุบันยังไม่มีการใช้วิตามิน E เพื่อป้องกันการเกิด ROP เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานของประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เพียงพอ⁵

2.2 วิตามิน A

โดยปกติระดับของเรตินอลในทารกเกิดก่อนกำหนดจะมีระดับต่ำ ซึ่งมีหลักฐานว่าการเสริม Vitamin A จะช่วยลดอัตราการตายของทารกได้ รวมไปถึงปริมาณของวิตามิน A ในจอประสาทตา จะช่วยให้มี rhodopsin เพียงพอสำหรับกระบวนการ phototransduction และป้องกัน photoreceptor จากผลกระทบที่เป็นอันตรายของ hypoxia หรือ hyperoxia⁵ จาก meta-analysis ของ Fang และคณะ⁶ พบว่าการเสริมวิตามิน A โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จะช่วยลดความเสี่ยงของ ROP ทุกระดับ ได้ร้อยละ 33 (RR 0.67, 95% CI 0.46-0.97) แต่ไม่ผลต่อการเกิด ROP ระดับรุนแรงหรืออัตราการตาย แม้ข้อมูลที่มีรายงานจะเห็นว่าการเสริม vitamin A อาจจะสามารถลดการเกิด ROP ได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษายังมีอยู่ค่อนข้างน้อย จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนถึงประโยชน์ของวิตามิน A ในการป้องกัน ROP

2.3 Lutein

เป็นสาร antioxidant ในตา มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ lutein เสริมกับกลุ่มยาหลอก พบว่าการเสริม lutein ไม่มีผลต่อการลดการเกิด ROP, ROP ระดับรุนแรง หรือ การตายก่อนกลับบ้าน⁶

3. ยาในกลุ่มต้านการอักเสบ

3.1 Cyclooxygenase inhibitors

มีการศึกษาในสัตว์ที่พบว่าการใช้ indomethacin และ ibuprofen ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม nonselective COX inhibitor ช่วยในเรื่องของ oxygen induced retinopathy และ ocular biomarker สำหรับการสร้างหลอดเลือด⁷ มีการศึกษาที่ใช้ ketorolac เฉพาะที่ทุก 8 ชั่วโมง กับทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์ และน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,250 กรัม เปรียบเทียบกับทารกที่ไม่ได้รับการรักษาจำนวน 53 คน โดยพบว่า ketorolac ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP โดยไม่มีผลข้างเคียงที่สำคัญ¹⁰ แต่จำนวนการศึกษายังมีปริมาณน้อยเกินไปที่จะสามารถบอกประสิทธิภาพของ ketorolac ได้อย่างชัดเจน

Indomethacin เป็นยาที่นำมาใช้ในการปิด patent ductus arteriosus (PDA) ในทารกแรกเกิด มีการศึกษาที่พบทั้งการใช้ indomethacin อาจส่งผลต่อ ROP ทั้งเพิ่มอุบัติการณ์และช่วยป้องกัน ทั้งนี้ผลที่เกิดขึ้นอาจขึ้นกับอายุของทารกที่ได้รับยา indomethacin ซึ่งยังต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม⁵

3.2 Steroids

เป็นยาที่มีความเกี่ยวข้องกับทารกแรกเกิดก่อนกำหนดทั้งในช่วงก่อนและหลังทารกเกิดโดยการศึกษาในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มารดาได้รับ steroids ก่อนคลอดเพื่อช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของปอดทารก พบว่าอุบัติการณ์ของ ROP ระดับ 2 ขึ้นไป ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ¹¹ ส่วนการใช้ steroids ในทารกหลังเกิด มีการถกเถียงกันในเรื่องของการใช้ dexamethasone ต่อการเกิด ROP โดยมี meta-analysis พบว่าการให้ steroids แบบ early exposure ไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ระดับรุนแรง¹² แต่ในขณะเดียวกันการให้ steroids นานกว่า 7 วันและมากกว่า 3 สัปดาห์จะเป็นสาเหตุของการเกิด ROP ระดับรุนแรง⁵ อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลข้างเคียงของ dexamethasone ต่อการเกิด cerebral palsy ทำให้การใช้ dexamethasone ในช่วงหลังทารกเกิดถูกจำกัดการใช้ลง¹³

4. ภาวะโภชนาการหลังทารกเกิด

4.1 การได้รับสารอาหารหลังเกิด

การได้รับพลังงานไม่เพียงพอและไม่สามารถมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของ ROP¹⁴ ซึ่งปัญหานี้ถือเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนดเนื่องจากภาวะของผู้ป่วยที่ไม่คงที่ในช่วงหลังเกิด ทำให้การได้รับสารอาหารทั้งจากทางหลอดเลือดดำ และการได้รับนมอาจล่าช้าออกไป ดังนั้นหากเราสามารถให้สารอาหารได้อย่างเพียงพอตั้งแต่ช่วงแรกรวมไปถึงให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องอาจช่วยลดการเกิด ROP ได้

จาก meta-analysis ของ Fang และคณะ⁶ ใน ค.ศ. 2016 พบว่า การเพิ่มการใช้นมมารดาไม่ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ทุกระดับ แต่จะช่วยลดการเกิด ROP ระดับรุนแรงได้ร้อยละ 60 (relative risk 0.39, 95% CI 0.17-0.92) ในส่วนของการเริ่มให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำแต่เนิ่น ๆ และเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ไม่มีผลต่อการเกิด ROP ในแต่ละระดับ แต่เมื่อวิเคราะห์เฉพาะ RCT 2 ฉบับ จะพบว่าการเริ่มให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำแต่เนิ่น ๆ และเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วช่วยลดความเสี่ยงของ ROP ได้ร้อยละ 78 (RR 0.22, 95% CI 0.09-0.55) แต่ไม่มีผลต่อ ROP ระดับรุนแรงหรืออัตราการตาย

4.2 Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)

omega-6 และ omega-3 PUFAs เป็นกรดไขมันจำเป็นที่สำคัญต่อการเจริญเติบโตของร่างกาย สายตา และการพัฒนาทางระบบประสาท โดย omega-6 จะเปลี่ยนเป็น arachidonic acid (AA) และ omega-3 จะเปลี่ยนเป็น docosahexaenoic acid (DHA) และจอประสาทตาเป็นบริเวณที่มีความเข้มข้นของ DHA มากที่สุด

เมื่อเทียบกับเนื้อเยื่ออื่น ๆ ซึ่ง DHA จะมีส่วนช่วยในเรื่องของ angiogenic regulation และ neuroprotection⁵ การให้น้ำมันปลาในทารกเกิดก่อนกำหนดตั้งแต่วันที่ทารกเกิดจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของ ROP และความเสียหายต่อการรักษาด้วยเลเซอร์อย่างมีนัยสำคัญ¹⁵ แต่มี meta-analysis ที่ไม่พบประโยชน์จากการให้ไขมัน¹⁶ ดังนั้นการใช้ omega-3 เพื่อช่วยลด ROP ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากยังขาดการศึกษาแบบ multicenter randomized clinical trials

4.3 Inositol

เป็นคาร์โบไฮเดรตในกลุ่มที่ไม่ใช่น้ำตาลที่อาจมีหน้าที่สำคัญในการพัฒนาของการส่งสัญญาณของเซลล์ การพัฒนาของเซลล์ประสาท และการสร้างสารลดแรงตึงผิวของปอด⁶ รวมไปถึง inositol ในนมมารดามีปริมาณสูง เนื่องจากจำเป็นต่อการเจริญเติบโตหลังเกิด⁵ การศึกษาที่ทำการเสริม inositol ในทารก พบว่าการเสริม inositol ไม่มีผลต่อการเกิด ROP ทุกระดับ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้นำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ inositol หรือ ได้รับ inositol ปริมาณเล็กน้อย พบว่าจะสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ระดับรุนแรงได้ (RR 0.14, 95% CI 0.03-0.69)⁶ มีการศึกษาผลของการฉีด myo-inositol ต่อ ROP type 1 ในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ พบว่าการให้ myo-inositol ไม่ลดความเสี่ยงต่อการเกิด ROP type 1 อย่างไรก็ตาม การศึกษาถูกยุติลง เนื่องจากมีรายงานของอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการรักษา¹⁷

5. คาเฟอีน (caffeine)

เป็นยาที่ใช้บ่อยในทารกแรกเกิดก่อนกำหนด อยู่ในกลุ่ม methylxanthine ทำหน้าที่ต้านฤทธิ์ adenosine receptor และห้ามการปล่อยสาร endogenous adenosine นอกจากนี้ยังช่วยกระตุ้น dopaminergic activity โดยการใช้ผลด้านลบของ dopamine ที่ออกฤทธิ์ที่ dopamine receptor⁵ ใน CAP trial พบว่าคาเฟอีนช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิด BPD ช่วยการพัฒนาทางระบบประสาท และช่วยลดอุบัติการณ์ของ ROP ระดับรุนแรงได้¹⁸ ทั้งนี้กลไกที่แน่ชัดยังเป็นที่ยังศึกษากันอยู่ แต่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับกลไกการสร้างหลอดเลือด นอกจากนี้คาเฟอีนอาจช่วยในการออกฤทธิ์ของ COX inhibitor ร่วมด้วย⁵ รวมไปถึงคุณสมบัติของคาเฟอีนเองที่สามารถรักษาภาวะหยุดหายใจ อาจทำให้ลดช่วงเวลาที่ยาออกซิเจนเป็นพัก ๆ และช่วยลดการเกิด ROP ได้¹⁹

6. การให้เลือดและการให้ Erythropoietin (Epo)

การให้เลือดตามแนวทางการให้เลือดอย่างเคร่งครัดไม่มีผลต่อการลดความเสี่ยงของการเกิด ROP (RR 0.99, 95% CI 0.77-1.25), ROP ระดับรุนแรง (RR 1.02, 95% CI 0.68-1.53) หรืออัตราการตายก่อนกลับบ้าน (RR 1.6m².27, 95% CI 0.88-1.84) เมื่อเปรียบเทียบกับพิจารณาตามแนวทางปกติ⁶ มีการนำ Epo มาใช้ในทารกเกิดก่อนกำหนดเพื่อช่วยลดการให้เลือดในระหว่างที่นอนโรงพยาบาล โดยทั้ง Epo และ VEGF จะถูกกระตุ้นผ่านทาง HIF-1 α (Hypoxia inducible factor 1) ในระหว่างที่มีการขาดออกซิเจน มีการศึกษาที่พบความเสี่ยงต่อการเกิด ROP ระดับ 3 ขึ้นไปเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่เริ่มให้ Epo ภายใน 8 วันแรกหลังเกิด⁵

7. Angiogenic factors

7.1 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่ากลุ่ม VEGF เป็นสารสำคัญที่เหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ angiogenesis และ ROP โดยระดับของ VEGF ในวุ้นลูกตาสัมพันธ์กับระดับของการเกิด neovascularization โดยพบว่าระดับ VEGF ที่สูงจะมีระดับของ neovascularization ที่รุนแรง⁵ ดังนั้น VEGF จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการป้องกันการเกิด ROP โดยปัจจุบันมียาในกลุ่ม anti-VEGF คือ bevacizumab (Avastin) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มนี้ที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา รับรองเพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง แต่จักษุแพทย์ได้นำมาใช้ในการรักษา macular degeneration ในผู้ใหญ่และมีการนำมาใช้ครั้งแรกในการรักษา ROP ในปี ค.ศ. 2007 ซึ่งให้ผลเป็นที่น่าพอใจ⁵ แต่มีรายงานผลข้างเคียงของการใช้ bevacizumab ว่าสามารถพบ choroidal rupture ในสัปดาห์ที่ 10 หลังการยิงเลเซอร์²⁰ นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิด vitreous หรือ preretinal hemorrhage²¹ การเกิด delayed bilateral retinal detachment ที่ 1 เดือนหลังการรักษา²² ถึงแม้การใช้ anti-VEGF เพื่อรักษา ROP จะได้รับการสนับสนุนจาก American Academy of Ophthalmology แต่ก็ยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบต่อ systemic และความปลอดภัยในการใช้ anti-VEGF ในการรักษา ROP ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม²³

7.2 Insulin-like growth factor (IGF-1)

เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกัน ROP โดย IGF-1 มีอิทธิพลต่อการเจริญเติบโตของ endothelial cell และ angiogenesis²⁴ จะพบระดับของ IGF-1 ต่ำอย่างมีนัยสำคัญและเป็นสัดส่วนกับอายุที่น้อยลง (postmenstrual age) ในแต่ละระดับของ ROP เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็น ROP²⁵ โดยกลุ่มที่ไม่เป็น ROP จะมีระดับของ IGF-1 หมุนเวียนสูงกว่ากลุ่มที่เป็น ROP อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการรักษากระดับของ IGF-1 level ในเลือดให้อยู่ใน physiologic level อาจเป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งอาจช่วยป้องกัน ROP ได้ ซึ่งการศึกษาของ Ley และคณะ ได้ศึกษาการให้ recombinant human IGF-1 เพื่อช่วยลด ROP โดยการศึกษาใน phase II พบว่า อุบัติการณ์หรือความรุนแรงของ ROP ไม่ลดลงหลังให้ IGF-1 แต่พบว่าภาวะโรคปอดเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ รวมไปถึงเลือดออกในโพรงสมองมีแนวโน้มลดลงเช่นกัน²⁶

8. ยา Propanolol

เป็นยาตัวล่าสุดที่ถูกนำมาเสนอในการรักษา ROP²³ แม้ว่าข้อมูลจะยังค่อนข้างน้อย โดย propanolol เป็นยาในกลุ่ม nonselective β -adrenergic receptor blocker ซึ่งแสดงผลในการลดการเจริญเติบโตของ infantile capillary hemangioma ได้²⁷ ด้วยกลไกในการกด VEGF มีรายงานถึงอุบัติการณ์ของ ROP ที่ลดลงในทารกที่มีการใช้ยา propanolol²⁸ โดยมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในประเทศอิตาลีที่ใช้ยา propanolol ขนาด 0.5 มก./กก. หยอดตาทารกทุก 6 ชั่วโมง แต่ต้องหยุดการศึกษาไปเนื่องจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา เช่น ความดันโลหิตต่ำ อัตราการเต้นของหัวใจช้า หรือ ภาวะหลอดลมตีบ²⁹

จากบทความข้างต้น จะพบว่าการเกิด ROP ในทารกเกิดก่อนกำหนดมีปัจจัยหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดโรคได้ ทั้งปัจจัยก่อนทารกเกิดและปัจจัยหลังทารกเกิด ดังนั้นการเข้าใจถึงปัจจัยดังกล่าว จะช่วยให้เราสามารถประเมินความเสี่ยงโดยสังเขปได้ว่าทารกมีความเสี่ยงมากหรือน้อย รวมไปถึงระมัดระวังในเรื่องของการตัดสินใจให้การรักษาทั้งการให้ออกซิเจน การให้สารอาหาร การให้ยาบางชนิด เพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคของทารกให้มากที่สุด

References

1. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013; 131(1): 189-95.
2. Azad R, Gilbert C, Gangwe AB, Zhao P, Wu WC, Sarbajna P, et al. Retinopathy of Prematurity: How to Prevent the Third Epidemics in Developing Countries. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa)*. 2020; 9(5): 440-8.
3. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division. Evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1995; 36(7): 1201-14.
4. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet (London, England)*. 2013; 382(9902): 1445-57.
5. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in perinatology*. 2016; 40(3): 189-202.
6. Fng JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 137(4).
7. Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, Sattar A, Schluchter M, Foglyano R, et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatric research*. 2012; 72(6): 606-12.
8. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey FJ. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*. 1987; 79(4): 489-500.
9. Rosenbaum AL, Phelps DL, Isenberg SJ, Leake RD, Dorey F. Retinal hemorrhage in retinopathy of prematurity associated with tocopherol treatment. *Ophthalmology*. 1985; 92(8): 1012-4.
10. Avila-Vazquez M, Maffrand R, Sosa M, Franco M, De Alvarez BV, Cafferata ML, et al. Treatment of retinopathy of prematurity with topical ketorolac tromethamine: a preliminary study. *BMC pediatrics*. 2004; 4: 15.
11. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1998; 116(5): 601-5.

12. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2001(1):Cd001146.
13. Watterberg KL. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010; 126(4): 800-8.
14. Stoltz Sjöström E, Lundgren P, Öhlund I, Holmström G, Hellström A, Domellöf M. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2016; 101(2): F108-13.
15. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkala J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014; 38(6): 711-6.
16. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(2): Cd005256.
17. Phelps DL, Watterberg KL, Nolen TL, Cole CA, Cotten CM, Oh W, et al. Effects of Myo-inositol on Type 1 Retinopathy of Prematurity Among Preterm Infants <28 Weeks' Gestational Age: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018; 320(16): 1649-58.
18. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(20): 2112-21.
19. Aranda JV, Qu J, Valencia GB, Beharry KD. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in perinatology*. 2019; 43(6): 360-6.
20. Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2010; 30(7): 497-9.
21. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology*. 2011; 118(1): 176-83.

22. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2010;14(5):457-9.
23. Carroll L, Owen LA. Current evidence and outcomes for retinopathy of prematurity prevention: insight into novel maternal and placental contributions. 2020; 1: 4-26.
24. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001; 98(10): 5804-8.
25. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002; 87(7): 3413-6.
26. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Dani C, Ramenghi LA, Marlow N, et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *The Journal of pediatrics*. 2019; 206: 56-65.e8.
27. Léauté-Labrèze C. [Propranolol in infantile hemangiomas]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2015; 22(4): 452-5.
28. Makhoul IR, Peleg O, Miller B, Bar-Oz B, Kochavi O, Mechoulam H, et al. Oral propranolol versus placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double-blind prospective study. *Archives of Disease in Childhood*. 2013; 98(7): 565.
29. Filippi L, Cavallaro G, Fiorini P, Daniotti M, Benedetti V, Cristofori G, et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP): ISRCTN18523491. *BMC pediatrics*. 2010; 10:83.