

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคจอประสาทตา ผิดปกติ ในทารกเกิดก่อนกำหนด โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช

Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity At Chaoprayayommaraj Hospital

ธัญญกร นันทียกุล พ.บ.,

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม

โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช จังหวัดสุพรรณบุรี

Thunyagorn Nuntiyagul M.D.,

Thai Board of Pediatrics

Division of Pediatrics

Chaoprayayommaraj Hospital, Supanburi Province

บทคัดย่อ

การศึกษาไปข้างหน้านี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ในทารกเกิดก่อนกำหนด (ROP) อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2,000 กรัมที่คลอดและได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช ตั้งแต่เดือนมกราคม 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2550 รวมระยะเวลาการศึกษา 3 ปี โดยทารกจะได้รับการตรวจจอประสาทตาครั้งแรกเมื่ออายุ 4-6 สัปดาห์หลังคลอด หรืออายุครรภ์บวกกับอายุหลังคลอดที่ 31-33 สัปดาห์ และตรวจซ้ำทุก 1 สัปดาห์ ขณะที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลและทุก 2 สัปดาห์หลังจากกลับบ้าน จนกระทั่งหลุดเลือดจอประสาทตาเจริญอย่างสมบูรณ์ วิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติโดยวิธี univariate analysis ค่า $p < 0.05$ จึงจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ และวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุด โดยวิธี multivariate logistic regression analysis และ ROC Curve จากผลการศึกษา ทารกเกิดก่อนกำหนดจำนวน 271 ราย พบว่าเกิดอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติ จำนวน 81 ราย (ร้อยละ 29.9) โดยพบเป็นระยะที่ 1 จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 55.5) ระยะที่ 2 จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 34.6) และระยะที่ 3 จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 9.9) ตามลำดับ กลุ่มที่พบอุบัติการณ์สูงสุดคือ ทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 750 กรัม (ร้อยละ 100) และทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ (ร้อยละ 71.9) ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ในทารกเหล่านี้ ได้แก่ น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ได้รับเลือด ระยะเวลาได้รับออกซิเจน ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจ การได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 ภาวะหายใจลำบาก ภาวะหลอดลมและปอดเจริญผิดปกติ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะ patent ductus arteriosus และภาวะหยุดหายใจ ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุดต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ คือ น้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,700 กรัม การได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 และภาวะหยุดหายใจ

สรุป : อุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด พบมากขึ้นในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์น้อยลง ดังนั้นการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด การใช้ออกซิเจนบำบัดรักษาในทารกที่มีภาวะหายใจลำบากอย่างเหมาะสม และการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดตามมาตรฐาน จะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของโรคจอประสาทตาผิดปกติได้

คำสำคัญ : โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด ทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย

ABSTRACT

This prospective descriptive and analytic study was to determine the incidence and potential risk factors of retinopathy of prematurity (ROP) among premature infants with a birth weight $\leq 2,000$ grams and/or with a gestational age less than 37 weeks who was born and admitted in neonatal intensive care unit at Chaoprayayommaraj Hospital between January 2005 to December 2007. The premature infants were first examined for retinopathy of prematurity at 4-6 weeks of postnatal age or alternatively, within the 31st - 33rd week of post-conceptional age (gestational age at birth plus chronological age) and then repeated every 1 week while they were admitted in hospital and every 2 weeks after discharged until complete vascularization of the retina. Univariate analysis using Mann-Whitney U-Test, Chi-Square and Fisher's Exact Test to identify the statistical significant risk factors, also used multivariate logistic regression analysis and ROC Curve to identify the most significant risk factors. Of the 271 screened infants, ROP was detected in 81 infants (29.9%). Among 81 infants ; 45 infants (55.5%) were classified in stage I, 28 infants (34.6%) in stage II and 8 infants (9.9%) in stage III. The highest incidence of ROP were those with birth weight less than 750 grams (100%) and gestational age ≤ 28 weeks (71.9%). The significant risk factors for development ROP were birth weight, gestational age, number of blood transfusions, duration of supplemental oxygen, duration of ventilation, high concentration of oxygen (FiO_2) ≤ 0.7 , respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, septicemia, patent ductus arteriosus and apnea of prematurity. In a stepwise multivariate logistic regression analysis, however, only birth weight $\leq 1,700$ grams, high concentration of oxygen (FiO_2) ≥ 0.7 and apnea of prematurity play the most significant role in the development of ROP in premature infants.

Conclusion : The incidence of ROP was increased in preterm with very low birth weight and low gestational age. ROP is considered a multifactorial and preventable disease. This data showed low birth weight $\leq 1,700$ grams, high concentration of oxygen (FiO_2) ≥ 0.7 and apnea of prematurity play the most significant role in the development of ROP in premature infants. Therefore, prevention of prematurity, judicious use of ventilation and oxygen therapy and using standard treatment may reduce the incidence and severity of ROP in this high-risk infants.

Keywords : retinopathy of prematurity, prematurity, low birth weight.

บทนำ

Retinopathy of prematurity (ROP) เป็นโรคของจอประสาทตาที่พบในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยเฉพาะในรายที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อย โดยมีความผิดปกติของเส้นเลือดที่จอประสาทตา เกิดเป็นเส้นเลือดงอกใหม่ (retinal neovascularization) คล้ายที่พบจอประสาทตาผิดปกติในโรคเบาหวาน (diabetic retinopathy) หรือโรคอื่น ๆ ที่มีการขาดเลือดไปเลี้ยงจอประสาทตา

ในปัจจุบันเทคโนโลยีทางการแพทย์ได้พัฒนาดีขึ้น ทำให้เด็กทารกที่เกิดก่อนกำหนด และมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น ไม่น้ำหนักแรกเกิดจะต่ำกว่า 1,000 กรัมหรืออายุครรภ์น้อยกว่า 27 สัปดาห์ ทารกเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ และถ้าถึงขั้นรุนแรงอาจเป็นผลให้มีภาวะสายตาสั้นได้ ถึงแม้จะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้ว โรคจอประสาทตาผิดปกติ ในทารกเกิดก่อนกำหนด เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของภาวะสายตาสั้นในเด็ก แม้ว่าเด็กส่วนใหญ่ที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติ อาจดีขึ้นได้เองโดยไม่ต้องรักษา และมีระดับสายตาสั้นอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ แต่ในรายที่เป็นรุนแรงอาจทำให้สายตาสั้นอย่างถาวร และทำให้สูญเสียคุณภาพชีวิตที่ดีได้

โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาด 602 เตียงที่ให้การรักษาทารกแรกเกิดที่มีปัญหาหรืออยู่ในภาวะวิกฤตและรับผู้ป่วยเด็กทารกแรกเกิดส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชนทั้งภายในจังหวัด และจังหวัดใกล้เคียง ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิดเป็นทารกเกิดก่อนกำหนดและมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย ที่มีปัญหาระบบทางเดินหายใจที่ต้องได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจและออกซิเจน แม้จะให้การรักษาตามมาตรฐาน ก็ยังพบภาวะแทรกซ้อนของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อย ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดสุพรรณบุรี รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์

ต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้เห็นความสำคัญของการตรวจพบโรคจอประสาทตาผิดปกติในระยะแรกและติดตามให้การรักษาอย่างทันทั่วถึงก่อนที่จะกลายเป็นระยะสุดท้าย รวมทั้งการเฝ้าระวังและลดปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ จะช่วยลดอัตราแทรกซ้อนของโรคจอประสาทตาผิดปกติลง และจะได้ผลของการมองเห็นที่ดีด้วย

พยาธิสภาพของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (ROP)

หลอดเลือดจอประสาทตา จะเริ่มมีพัฒนาการประมาณอายุครรภ์ 16 สัปดาห์ที่ขั้วจอประสาทตา (Optic disc) แล้วเจริญออกไปทางด้านข้างจนถึงขอบประสาทตา ด้านจมูก (Nasal ora serrata) เมื่ออายุครรภ์ 32 สัปดาห์ และถึงขอบประสาทตาทางด้านหางตา (Temporal ora serrata) ในอีก 1-2 เดือนต่อมา (40-42 สัปดาห์) หลอดเลือดจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนดที่ยังเจริญไม่เต็มที่เมื่อได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงจะทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) และหลอดเลือดตีบ (vasoobliteration) ส่งผลให้หลอดเลือดที่ไปยังส่วนริม (periphery) หยุดการเจริญเติบโต ทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนจึงสร้าง vascular endothelial growth factor กระตุ้นให้เกิดการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาใหม่ (neovascularization) ซึ่งอาจดึงรั้งให้จอประสาทตาลอกได้^{1,2}

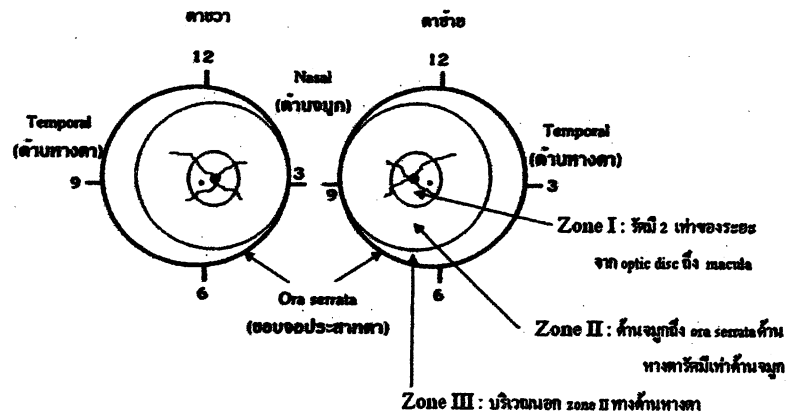
จำแนกโรคจอประสาทตาผิดปกติตาม International Classification ดังนี้^{3,4}

ตำแหน่งของโรค แบ่งเป็น 3 บริเวณโดยใช้ขั้วประสาทตาเป็นศูนย์กลาง

บริเวณที่ 1 : บริเวณเส้นสมมุติที่มีรัศมีเป็น 2 เท่าของระยะจากขั้วประสาทตาถึง macula

บริเวณที่ 2 : ต่อจากขอบบริเวณที่ 1 ถึงขอบประสาทตาด้านจมูก

บริเวณที่ 3 : ต่อจากขอบบริเวณที่ 2 ถึงขอบประ-



รูปที่ 1 ภาพวาดแสดงการแบ่ง Zone ของจอประสาทตา และการบอกตำแหน่งและขอบเขตของโรค โดยอาศัยช่วงเวลาที่ของนาฬิกา

จอประสาทตาทางด้านหางตาทาง temporal ถึงบริเวณ equator

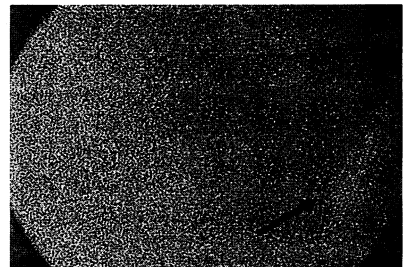
การบรรยายขอบเขตและตำแหน่ง ของโรคจอประสาทตาผิดปกติ (ROP) ให้บอกเป็นชั่วโมงนาฬิกา โดยแต่ละช่วงมีขอบเขต 30 องศาตามรูปที่ 1

การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด โดยการอักเสบของหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดขยายและคดเคี้ยว เรียก Plus disease

ความรุนแรงของโรค (severity) แบ่งเป็น 5 ระยะ คือ

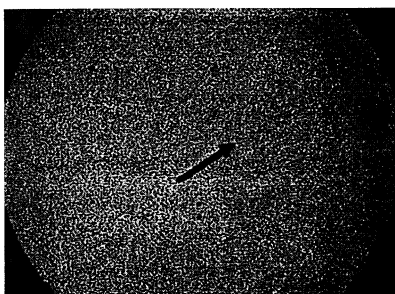
ระยะที่ 1 : Demarcation line เห็นเป็นเส้นขาวและแบนราบซึ่งแบ่งระหว่างส่วนหน้า (anterior avascular retina) และส่วนหลัง (posterior vascular retina) ที่มีหลอดเลือดผิดปกติอยู่

ระยะที่ 2 : Ridge of scar tissue จากเส้นขาวบางจะหนาตัวจนเป็นเส้นหนา เป็นสันเริ่มยกตัวจากเรตินา

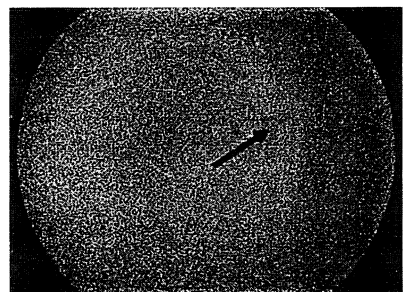


ROP stage 2

ระยะที่ 3 : Ridge with extraretinal fibrovascular proliferation ในระยะนี้จะพบ fibrovascular tissue เจริญออกมาจากสันนูนเข้าไปในวุ้นตา (vitreous)



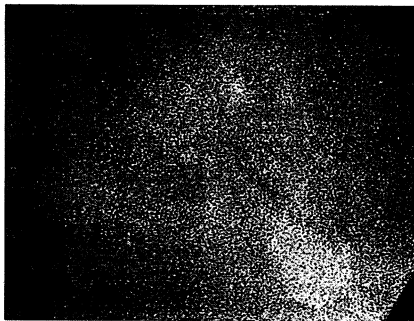
ROP stage 1



ROP stage 3

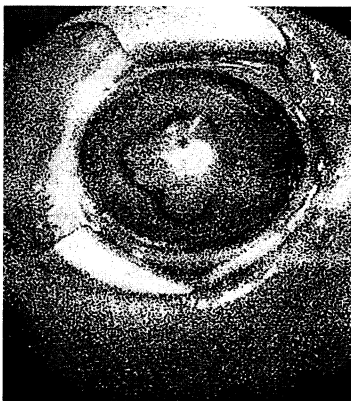
ระยะที่ 4 : Subtotal retinal detachment ในระยะที่ 4 จะตรวจพบลักษณะของ stage 3 ROP ร่วมกับภาวะจอประสาทตาลอกเป็นบางส่วน แบ่งเป็น

- Stage 4A จอประสาทตาลอกในระยะนี้จะอยู่นอก fovea
- Stage 4B จอประสาทตาลอกเป็นบางส่วน ร่วมกับการลอกหลุดที่บริเวณ fovea ด้วย



ROP stage 4

ระยะที่ 5 : Total retinal detachment จอประสาทตาลอกหลุดทั้งหมด โดยจอประสาทตาอาจห่อตัวเป็นลักษณะคัลลายกรวย (funnel shape)

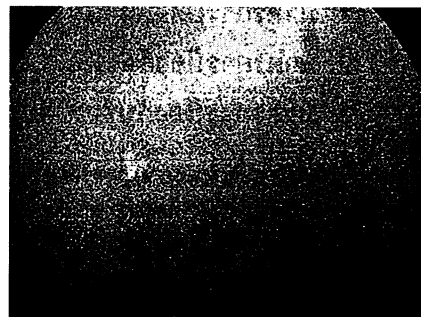


ROP stage 5

Prethreshold disease : เป็นภาวะที่มีจอประสาทตาผิดปกติในบริเวณที่ 1 หรือระยะที่ 2 ในบริเวณที่ 2 ร่วมกับ plus disease หรือระยะที่ 3 ในบริเวณที่ 2 โดยไม่มี

plus disease

Threshold disease : เป็นภาวะที่มีจอประสาทตาผิดปกติระยะที่ 3 ในบริเวณที่ 1 หรือ 2 ร่วมกับ plus disease ขนาดติดต่อกันมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ชั่วโมง หรือรวมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 8 ชั่วโมงตามหน้าปัดนาฬิกา



Plus disease

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษาไปข้างหน้าเชิงพรรณนาและเชิงวิเคราะห์ (prospective, descriptive and analytic study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากบันทึกเวชระเบียนของทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อยในหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ระหว่าง เดือนมกราคม 2548 - เดือนธันวาคม 2550 โดยมีข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจคัดกรองโรคจอประสาทตาผิดปกติ อ้างอิงจาก American Academy of Pediatrics⁵ ดังนี้

ทารกเกิดก่อนกำหนดที่

1. น้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าหรือเทียบเท่า 1,500 กรัม หรือ
2. อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเทียบเท่า 28 สัปดาห์ หรือ

3. ทารกเกิดก่อนกำหนดที่น้ำหนักแรกเกิดระหว่าง 1,500-2,000 กรัมที่มีปัญหาสำคัญสุขภาพต่าง ๆ (unstable clinical course) ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

ข้อยกเว้นในการคัดเลือกผู้ป่วย

ทารกจะถูกคัดออกจากการศึกษา ถ้าเสียชีวิต หรือ

ได้รับการส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลในกรุงเทพมหานครด้วยภาวะฉุกเฉินจากโรคอื่น ๆ

โดยทารกจะได้รับการตรวจจอประสาทตาครั้งแรกโดยจักษุแพทย์ของโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร เมื่อทารกอายุหลังคลอด (chronological age) 4-6 สัปดาห์ หรืออายุครรภ์บวกกับอายุหลังคลอด (postconceptional age) ที่ 31-33 สัปดาห์ โดยที่ระยะเวลาที่มาภายหลังเป็นเกณฑ์ก่อนตรวจจอประสาทตา ทารกจะได้รับการขยายม่านตาโดยใช้ 1% mydriacyl และ 2.5% phenylephrine หยอดตาทุก 15 นาที 4 ครั้ง จนม่านตาขยายเต็มที่ ตรวจจอประสาทตาด้วย indirect ophthalmoscope และนัดตรวจซ้ำทุก 1 สัปดาห์ขณะที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลและทุก 2 สัปดาห์หลังจากกลับบ้าน จนกระทั่งหลุดเลือดเจริญไปถึงจอประสาทตาสวนริมด้านขั้ว แล้วบันทึกผลการตรวจตาม International Classification of Retinopathy of Prematurity³ ในรายที่จอประสาทตาผิดปกติระยะที่ 3 (ROP stage 3) หรือโรคยังไม่เข้าสู่ระยะถดถอย จะส่งต่อไปรับการรักษาสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหารัชนีและโรงพยาบาลอื่นในกรุงเทพมหานคร เช่น โรงพยาบาลศิริราช เป็นต้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลพื้นฐาน โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติและใช้ค่ามัธยฐาน (พิสัย) สำหรับค่าที่มีการแจกแจงไม่ใช่วิธีแบบปกติ และแสดงเป็นจำนวนร้อยละของทารกสำหรับข้อมูลที่เป็นจำนวนนับ

ใช้ Mann - Whitney U - Test, Chi-Square Test และ Fisher's Exact Test หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงแต่ละปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ค่า $p < 0.05$ จึงจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ และวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุดโดยใช้เทคนิค multivariate logistic regression analysis และใช้ ROC Curve เพื่อเป็น diagnostic test หาจุดตัดที่เหมาะสมของข้อมูล

เชิงตัวเลข เพื่อพยากรณ์กลุ่มที่เป็นโรค และไม่เป็นโรค

ผลการวิจัย

ในระยะเวลาของการศึกษาวิจัยตั้งแต่เดือนมกราคม 2548 ถึง เดือนธันวาคม 2550 มีทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2,000 กรัม จำนวน 352 ราย ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิดโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ทารกแรกเกิดที่รอดชีวิตและได้รับการตรวจคัดกรองจอประสาทตา 291 ราย แต่มีเวชระเบียนครบถ้วนซึ่งจะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ 271 ราย

จากการศึกษาพบว่า ในจำนวนทารก 271 รายแบ่งเป็นเพศชาย 150 ราย (ร้อยละ 55.4) และเป็นเพศหญิง 121 ราย (ร้อยละ 44.6) อายุครรภ์เฉลี่ย 31.72 ± 2.5 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1592.52 ± 305.46 กรัม ส่วนมากเป็นครรภ์เดียว 230 ราย (ร้อยละ 84.9) และเป็นครรภ์แฝด 41 ราย (ร้อยละ 15.1) โดยพบอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (ROP) ทั้งหมด 81 ราย (ร้อยละ 29.9) รายละเอียดและข้อมูลพื้นฐานของทารกเกิดก่อนกำหนดที่จอประสาทตาปกติ และจอประสาทตาผิดปกติแสดงในตารางที่ 1

จากการศึกษาได้แบ่งกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนดตามน้ำหนักแรกเกิดดังแสดงในตารางที่ 2 โดยโรคจอประสาทตาผิดปกติจะพบมากขึ้น เมื่อทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยลง กลุ่มที่มีอุบัติการณ์สูงสุด คือทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 750 กรัม จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 100) และเมื่อแบ่งกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนดตามอายุครรภ์ กลุ่มที่มีอุบัติการณ์สูงสุดคือทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า หรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 71.9) ดังตารางที่ 4

ทารกที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจำแนกตามน้ำหนักแรกเกิดและความรุนแรงของโรคแสดงในตารางที่ 3 โดยพบทารกที่มีโรคจอประสาทตาผิดปกติ ระยะที่ 1 จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 55.5) ระยะที่ 2 จำนวน 28 ราย

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อยที่นำมาศึกษา

	ทารกจอประสาทตาปกติ (n = 190)	ทารกจอประสาทตาผิดปกติ		
		ระยะที่ 1 (n = 45)	ระยะที่ 2 (n = 28)	ระยะที่ 3 (n = 8)
เพศ [ราย (ร้อยละ)]				
ชาย	107 (56.3)	25 (55.6)	13 (46.4)	5 (62.5)
หญิง	83 (43.7)	20 (44.4)	15 (53.6)	3 (37.5)
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)*	1681.51 ± 252.14	1530.8 ± 234.29	1207.57 ± 307.32	1173.5 ± 374.63
อายุครรภ์ (สัปดาห์)*	32.31 ± 2.08	31.47 ± 2.58	29.25 ± 2.41	27.88 ± 3.04
จำนวนทารกในครรภ์ [ราย (ร้อยละ)]				
ครรภ์เดียว	160 (84.2)	40 (88.9)	24 (85.7)	6 (75)
ครรภ์แฝด	30 (15.8)	5 (11.1)	4 (14.3)	2 (25)

* ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 2 โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดจำแนกตามน้ำหนักแรกเกิด

น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	จอประสาทตาปกติ [ราย (ร้อยละ)]	จอประสาทตาผิดปกติ [ราย (ร้อยละ)]	รวม [ราย (ร้อยละ)]
< 750	0	4 (100)	4 (100)
751 - 1,000	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (100)
1,001 - 1,250	11 (39.3)	17 (60.7)	28 (100)
1,251 - 1,500	31 (59.6)	21 (40.4)	52 (100)
1,501 - 2,000	146 (82.0)	32 (18.0)	178 (100)
รวม	190 (70.1)	81 (29.9)	271 (100)

(ร้อยละ 34.6) ระยะที่ 3 จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 9.9) ตามลำดับ

จากการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเหล่านี้ ได้แก่

น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ได้รับเลือด ระยะเวลาได้รับออกซิเจน ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจ การได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 ภาวะหายใจลำบาก (RDS) ภาวะหลอดลมและปอดเจริญ

ตารางที่ 3 โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด จำแนกตามน้ำหนักแรกเกิดและความรุนแรงของโรค

น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	โรคจอประสาทตาผิดปกติ [ราย (ร้อยละ)]			รวม [ราย (ร้อยละ)]
	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2	ระยะที่ 3	
< 750	1 (25)	2 (50)	1 (25)	4 (100)
751 - 1,000	0 (0)	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (100)
1,001 - 1,250	5 (29.4)	11 (64.7)	1 (5.9)	17 (100)
1,251 - 1,500	14 (66.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	21 (100)
1,501 - 2,000	25 (78.1)	5 (15.6)	2 (6.3)	32 (100)
รวม	45 (55.5)	28 (34.6)	8 (9.9)	81 (100)

ตารางที่ 4 โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดจำแนกตามอายุครรภ์

อายุครรภ์ (สัปดาห์)	จอประสาทตาปกติ [ราย (ร้อยละ)]	จอประสาทตาผิดปกติ [ราย (ร้อยละ)]	รวม [ราย (ร้อยละ)]
≤ 28	9 (28.1)	23 (71.9)	32 (100)
29 - ≤ 32	93 (69.9)	40 (30.1)	133 (100)
33 - ≤ 36	88 (83)	18 (17)	106 (100)
รวม	190 (70.1)	81 (29.9)	271 (100)

ผิดปกติ (BPD) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) ภาวะ patent ductus arteriosus และภาวะหยุดหายใจ (apnea) ดังตารางที่ 5 ส่วนปัจจัยเสี่ยงการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด การได้รับการช่วยฟื้นคืนชีพ มารดาได้รับยา dexamethasone ก่อนคลอด และ ภาวะ postnatal asphyxia ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุดโดยวิธี multivariate logistic regression analysis และ ROC Curve พบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,700 กรัม (OR : 5.91, 95% CI : 2.71-12.89) การได้

รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 (OR : 4.05, 95% CI : 2.01-8.17) และภาวะหยุดหายใจ (apnea) (OR : 2.59, 95% CI : 1.29-5.16) ดังตารางที่ 6 เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุดต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด

ทารกที่พบโรคจอประสาทตาผิดปกติ 81 ราย มีจำนวน 58 ราย ที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติ ระยะที่ 1 และ 2 เมื่อตรวจจอประสาทตาซ้ำทุก 1 สัปดาห์พบการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นทั้งหมด ส่วนทารกจำนวน 23 ราย ต้องส่งไปตรวจและรักษาต่อที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด

ปัจจัยเสี่ยง	จอประสาทตา ปกติ (n = 190)	จอประสาทตา ผิดปกติ (n = 81)	p value
น้ำหนักแรกเกิด [กรัม (พิสัย)]*	1,746 (880-2,000)	1,464 (550-1,950)	< 0.001
อายุครรภ์ [สัปดาห์ (พิสัย)]*	32 (27-36)	31 (24-36)	< 0.001
การได้รับเลือด [ราย (ร้อยละ)]	40 (21.1)	42 (51.9)	
จำนวนที่ได้รับเลือด [ครั้ง (พิสัย)]*	2 (1-8)	3 (1-17)	0.003
การได้รับออกซิเจน [ราย (ร้อยละ)]	176 (92.6)	76 (93.8)	
ระยะเวลาได้รับออกซิเจน [วัน (พิสัย)]*	2 (0.01-95)	8 (0.54-118)	< 0.001
การได้รับเครื่องช่วยหายใจ [ราย (ร้อยละ)]	54 (28.4)	52 (64.2)	
ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจ [วัน (พิสัย)]*	4.1 (0.33-78)	8.8 (0.46-89)	< 0.001
การได้สารอาหารทางหลอดเลือด [ราย (ร้อยละ)]	25 (13.2)	26 (32.1)	
ได้สารอาหารทางหลอดเลือด [วัน (พิสัย)]*	7 (3-37)	12.5 (3-50)	0.064
ได้รับออกซิเจนความเข้มข้น			
สูง ≥ 0.7 [ราย (ร้อยละ)]	19 (10.0)	32 (39.5)	< 0.001
ได้รับการช่วยฟื้นคืนชีพ [ราย (ร้อยละ)]	8 (4.2)	6 (7.4)	0.367
ภาวะหายใจลำบาก ^a [ราย (ร้อยละ)]	67 (35.3)	54 (66.7)	< 0.001
ภาวะหลอดลมและ			
ปอดเจริญผิดปกติ ^b [ราย (ร้อยละ)]	1 (0.5)	8 (9.9)	< 0.001
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด [ราย (ร้อยละ)]	18 (9.5)	19 (23.5)	0.004
ภาวะ patent ductus arteriosus [ราย (ร้อยละ)]	12 (6.3)	17 (21.0)	0.001
ภาวะหยุดหายใจ [ราย (ร้อยละ)]	25 (13.2)	28 (34.6)	< 0.001
มารดาได้รับ dexamethasone			
ก่อนคลอด [ราย (ร้อยละ)]	47 (24.7)	23 (28.4)	0.632
ค่า Apgar score ที่ 1 นาที ≤ 4 , ที่ 5 นาที ≤ 6 [ราย (ร้อยละ)]	20 (10.5)	14 (17.3)	0.160

* ค่ามัธยฐาน (พิสัย)

^a หมายถึง RDS = respiratory distress syndrome

^b หมายถึง BPD = bronchopulmonary dysplasia

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุด ต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด โดย
การวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression analysis

ปัจจัยเสี่ยง	p value	Odds ratio	95% CI
น้ำหนักแรกเกิด $\leq 1,700$ กรัม	< 0.001	5.91	2.71 - 12.89
ได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูง ≥ 0.7	< 0.001	4.05	2.01 - 8.17
ภาวะหยุดหายใจ	0.007	2.59	1.29 - 5.16

มหาราชินี และโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งทารกที่เป็นโรคจอประสาทตาผิดปกติ ระยะที่ 3 จำนวน 8 ราย ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ ส่วนทารก 15 รายที่ส่งไปตรวจที่โรงพยาบาลดังกล่าวได้นัดตรวจติดตามต่อไปพบการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นเช่นกัน

วิจารณ์

โรคจอประสาทตาผิดปกติ เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของภาวะสายตาสั้นในทารกเกิดก่อนกำหนด⁶ ในหลายปีมานี้ความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดก่อนกำหนด ทำให้ทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้นจึงมีโอกาสดังกล่าวเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติเพิ่มมากขึ้น⁷

ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,250 กรัมถึงร้อยละ 50-70⁸ และเกิดในทารกที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัมร้อยละ 80¹

อุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติในแต่ละสถาบันแตกต่างกัน จากการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติ ร้อยละ 29.9 ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ ในประเทศไทย ได้แก่ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบร้อยละ 17.1⁹ โรงพยาบาลศิริราชพบร้อยละ 13.6¹⁰ โรงพยาบาลนครปฐมพบร้อยละ 22.3¹¹ และโรงพยาบาลอานาจเจริญพบร้อยละ 18.4¹² แต่ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นในแถบเอเชีย

ได้แก่ การศึกษาของ Shah และคณะ พบร้อยละ 29.2¹³

จากการศึกษานี้พบโรคจอประสาทตาผิดปกติมากขึ้นในทารกที่มีน้ำหนักและอายุครรภ์ที่น้อยลงเช่นเดียวกับการศึกษาของ Holmström และคณะ¹⁴ จากการศึกษาพบว่าทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์มีโอกาสพบโรคจอประสาทตาผิดปกติ สูงกว่าทารกที่อายุครรภ์มากกว่า 28 สัปดาห์ และถ้ามีน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่า 750 กรัมจะพบโรคจอประสาทตาผิดปกติ ถึงร้อยละ 100 แต่เมื่อน้ำหนักแรกเกิดมากขึ้นโอกาสพบโรคจอประสาทตาผิดปกติจะลดลง และเกิดความรุนแรงของโรคจอประสาทตาผิดปกติ ลดน้อยลงไปดังตารางที่ 2, 3

ในการศึกษาพบโรคจอประสาทตาผิดปกติ ระยะที่ 3 ร้อยละ 9.9 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น เช่น โรงพยาบาลศิริราชพบโรคจอประสาทตาผิดปกติ ระยะที่ 3 ขึ้นไปร้อยละ 47.1 ของโรคจอประสาทตาผิดปกติ ทั้งหมด¹⁰ โรงพยาบาลอานาจเจริญพบโรคจอประสาทตาผิดปกติ ระยะที่ 3 ร้อยละ 14.3¹² การที่อุบัติการณ์ของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ และระดับความรุนแรงของโรคแตกต่างกันอาจเนื่องจากศักยภาพในการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดของแต่ละโรงพยาบาลที่แตกต่างกัน ทำให้โอกาสที่ทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยรอดชีวิตมีจำนวนต่างกัน นอกจากนี้ระดับการพัฒนาของประเทศมีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติที่รุนแรงต่างกัน ประเทศที่ด้อยพัฒนาและกำลังพัฒนาพบทารกที่มีโรคจอประสาทตาผิดปกติรุนแรง ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ที่มาก

กว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว¹⁵

จากการวิเคราะห์ทางสถิติแบบ univariate analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยง น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ จำนวนครั้งที่ได้รับเลือด ระยะเวลาได้รับออกซิเจน ระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจ การได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 ภาวะหายใจลำบาก ภาวะหลอดลมและปอดเจริญผิดปกติ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะ patent ductus arteriosus และภาวะหยุดหายใจ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ^{14,16-18} ซึ่งปัจจัยเสี่ยงภาวะหายใจลำบากภาวะหลอดลมและปอดเจริญผิดปกติ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะ patent ductus arteriosus อาจไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงโดยตรงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ แต่เป็นภาวะที่ทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนดจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและต้องใช้ออกซิเจนนานจึงทำให้มีโอกาสมากขึ้นที่จะเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติตามมา

เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate logistic regression analysis และใช้ ROC Curve พบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,700 กรัม การได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 และภาวะหยุดหายใจ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติมากที่สุด โดยปัจจัยเสี่ยงน้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,700 กรัมจะพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 6 เท่า และการได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 จะพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 4 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับพยาธิสภาพของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ยิ่งทารกมีน้ำหนักตัวน้อยที่สุด จะมีความเสี่ยงสูงที่สุดต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Distefano และคณะ ผู้ซึ่งอธิบายความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวน้อยกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age) กับการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด¹⁹ ส่วนการได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 นั้นทำให้ต้องมีการทบทวนของ

โรงพยาบาลเกี่ยวกับแนวทางการรักษา ผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีปัญหาทางด้านการหายใจ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับออกซิเจน ไม่ว่าจะใส่เครื่องช่วยหายใจหรือไม่ก็ตาม เช่น การพยายามใช้ ความเข้มข้นของออกซิเจน (FiO_2) และ positive inspiratory pressure (PIP) ในระดับต่ำสุดแต่เพียงพอที่จะรักษาระดับความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (PaO_2) 50-70 มม.ปรอท การยอมรับค่า oxygen saturation (SaO_2) ที่วัดได้จากเครื่อง pulse oxymeter ที่ระดับ 90-95% ในทารกเกิดก่อนกำหนด เป็นต้น

ในการศึกษาพบว่าภาวะหยุดหายใจจะพบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ เพิ่มขึ้นเป็น 2.6 เท่าอาจเนื่องจากภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดทำให้เกิดภาวะเลือดขาดออกซิเจน (hypoxia) ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่ของจอประสาทตา (retinal) ขึ้น (retinal neovascularization)²⁰⁻²¹ ดังนั้นการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดตามมาตรฐาน และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด

สรุป

จากการศึกษานี้ พบอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติมากขึ้นในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์น้อยลง โรคจอประสาทตาผิดปกติ เป็นโรคที่เกิดจากปัจจัยหลายประการร่วมกัน (multifactorial) ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติมากที่สุดคือ น้ำหนักแรกเกิดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,700 กรัม การได้รับออกซิเจนความเข้มข้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 0.7 และภาวะหยุดหายใจ ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ก่อนกำหนด โดยการฝากครรภ์เร็วตามมาตรฐาน ระวังการคลอดก่อนอายุครรภ์ครบกำหนด การให้ยาสเตียรอยด์ในมารดาที่เจ็บครรภ์ก่อนกำหนด การใช้สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ในทารกที่มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome) การใช้แนวทางการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนด และมีภาวะหายใจลำบากตามมาตรฐาน การหย่าเครื่องช่วยหายใจให้เร็วขึ้นเมื่อทารกพร้อม พยายาม

ใช้ความเข้มข้นของออกซิเจนในระดับต่ำสุดแต่เพียงพอที่จะรักษาระดับออกซิเจนในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ การป้องกันและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนในทารกเกิดก่อนกำหนด จะสามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวและลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก หน่วยงานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ช่วยแนะนำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Zupancic JAF, Stewart JE. Retinopathy of prematurity. In : Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. Manual of neonatal care. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2004 : 677-83.
2. Bashour M, Menassa J, Gerontis CC. Retinopathy of prematurity. [cited 2006 March 23]. Available from: URL:http : //www.emedicine.com/oph/topic 413.htm.
3. Committee for the classification of retinopathy of prematurity : An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1984 ; 102 : 1130-4.
4. คณะผู้เชี่ยวชาญจากสำนักพัฒนาวิชาการแพทยกรรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางตรวจคัดกรองและการดูแลรักษา โรคจอประสาทตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด. นนทบุรี : กรรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข 2547 : 1-13.
5. American Academy of Pediatrics : Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics September 2001 ; 108 (3) : 809-11.

6. Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, Miettinen OS, Nadas AS : Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. Pediatrics 1985 ; 76 : 339-44.
7. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ : Retinopathy of prematurity induced blindness : birth weight-specific survival and the new epidemic. Pediatrics 1990 ; 86 : 405-12.
8. Subramanian KNS, Bahri M, Vicente G, Higgins RD. Retinopathy of prematurity. [cited 2008 January 22]. Available from : URL:http://www.emedicine.com/ped/topic 1998. htm.
9. ไชรีน สุภางคเสน. LBW infants : Eye screening. ใน : สรายุทธ สุภาพรรณชาติ. บรรณานุกรม. Workshop on neonatal mechanical ventilation and LBW infants : How to improve outcome. กรุงเทพมหานคร : [ม.ป.พ.] ; 2544 : 205-8.
10. Trinavarat A, Atchaneeysakul L, Udompunterak S. Applicability of American and British criteria for screening of the retinopathy of prematurity in Thailand. Jpn J Ophthalmol 2004 ; 48 : 50-3.
11. รังสรรค์ กองทอง. Retinopathy of prematurity ในโรงพยาบาลนครปฐม ปี 2545. วารสารแพทย์เขต 4 2546 ; 22 : 83-92.
12. อาวุธ แก้วมร. Retinopathy of prematurity ในโรงพยาบาลอำนาจเจริญ ปี 2546. วารสารแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2547 ; 19 : 1-13.
13. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad

- Med Singapore 2005 March ; 34 (2) : 169-78.
14. Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity- a population-based study. *Acta Ophthalmol. Scand* 1998 ; 76 : 204-7.
 15. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high level of development : Implication for screening programs. *Pediatrics* May 2005 ; 115 (5) : 518-25.
 16. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1991 ; 98 : 1628-40.
 17. Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS. Retinopathy of prematurity : Risk factor in a prospective population-based study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1992 ; 6 : 62-80.
 18. Shaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1993 ; 100 : 230-7.
 19. Distefano G, Tina LG, Romeo MG, Proto N, Di Pietro M, Scuderi A, et al. Epidemiological and physiological findings in retinopathy of prematurity. *Pediatr Med Chir* 1993 ; 4 : 371-6.
 20. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr Suppl* 2002 ; 91(437) : 26-8.
 21. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007 ; 10 (2) : 133-40. Epub 2007 Feb 27.