

กระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อรา

ประกายรัตน์ ทองผิว*

บทคัดย่อ

การติดเชื้อราที่กระจกตามีความสำคัญเพราะอาจก่อให้เกิดความเสียหายรุนแรง มีผลต่อการมองเห็นและการสูญเสียดวงตา โดยเฉพาะในประเทศที่อยู่ในเขตร้อนและประกอบอาชีพเกษตรกรรมเป็นหลักซึ่งรวมถึงประเทศไทยด้วย การวินิจฉัยที่รวดเร็วและการรักษาที่ถูกต้องสามารถช่วยลดความรุนแรงของโรคได้ ชนิดของเชื้อราที่เป็นสาเหตุบ่อยที่สุดในประเทศไทย คือ *Fusarium* spp. ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการตาแดง ปวดตา มีรอยโรคสีขาวที่กระจกตา และอาการแสดงบนกระจกตาที่เฉพาะเจาะจงกับโรค คือ บริเวณขอบรอยโรคมีลักษณะเป็นแฉกคล้ายขนนก (feathery margins) เป็นวงแหวนสีขาว (white ring) ที่ขอบอาจพบรอยโรคขนาดเล็กๆ กระจายรอบรอยโรคหลัก (satellite lesions) รอยโรคฝังอยู่ที่ผิวกระจกตาด้านใน (endothelial plaque) การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมที่สำคัญที่สุด ได้แก่ การขูดกระจกตาและส่งห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจหาเชื้อด้วยวิธีการย้อมและการเพาะเชื้อ การรักษาเบื้องต้น คือ เลือกใช้ยาต้านเชื้อราที่เหมาะสมกับชนิดของเชื้อรา และหากไม่ดีขึ้นต้องรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตา การพยากรณ์ของโรคไม่ดีขึ้น เชื้อรามักดื้อยา ถึงแม้จะหายดีแต่อาจเกิดแผลเป็นบังการมองเห็น รวมทั้งมีโอกาสกลับมาติดเชื้อซ้ำได้หลังการรักษา และอาจต้องผ่าตัดควักลูกตาออก

คำสำคัญ กระจกตาอักเสบติดเชื้อรา การบาดเจ็บที่กระจกตา โรคตาที่พบบ่อยมากในประเทศเขตร้อน

* จักษุแพทย์ หน่วยกระจกตาและการผ่าตัดแก้ไขสายตาคิดปกติ กลุ่มงานจักษุและโสต ศอ นาสิก ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

การติดเชื้อราที่กระจกตา (fungal keratitis) มีรายงานครั้งแรกโดยนายแพทย์ Theodor Leber จากผู้ป่วยที่เป็นชาวนาในประเทศเยอรมัน ถูกใบต้นข้าวสาธิตบาดกระจกตา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1879 เชื้อราเป็นสาเหตุการก่อโรคที่พบบ่อยมากในภูมิอากาศเขตร้อน ความสำคัญคือ หากแพทย์ไม่นึกถึงการติดเชื้อราที่กระจกตา จะทำให้วินิจฉัยช้าหรือรักษาไม่ถูกต้อง ส่งผลให้กระจกตาและอวัยวะภายในลูกตาเกิดความเสียหายอย่างรุนแรง จนไม่สามารถเก็บรักษาลูกตาไว้ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยและการรักษา จึงเป็นเรื่องที่ทำลายความสามารถของจักษุแพทย์ อุปสรรคของการวินิจฉัย การรักษา และเหตุที่ทำให้การพยากรณ์ของโรคไม่ดี โดยเฉพาะในประเทศไทย ได้แก่ 1) ลักษณะกระจกตาติดเชื้อจากเชื้อราพบได้หลากหลายรูปแบบ อาจมาด้วยอาการเคืองตาที่ไม่รุนแรงนัก น้ำตาไหล สู้แสงไม่ได้ แต่ส่วนใหญ่ตาจะแดงมาก และตามัวค่อนข้างเร็ว มีรอยโรคสีขาวบนตาดำขยายขนาดขึ้นช้าๆ บางคนสามารถมองเห็นหนองเป็นชั้นในช่องหน้าลูกตา (hypopyon level) มีขี้ตาและสีเหลืองคล้ายหนอง 2) เชื้อราส่วนใหญ่ไม่ก่อให้เกิดการอักเสบที่รุนแรง ผู้ป่วยสามารถทนอาการเคืองตาหรือตาแดงได้นานเป็นสัปดาห์ และมาพบแพทย์เมื่อรอยแผล (lesion) ลุกลามไปมากแล้ว 3) การขูดเนื้อกระจกตา (corneal tissue) ไปตรวจอาจทำได้ไม่เพียงพอ เพราะผู้ป่วยบางรายอาจมี

กระจกตาที่เสียหายไปมากจนเหลือความหนาแน่นหรือกระจกตาเปื่อยยุ่ยหรือใกล้จะทะลุแล้ว เนื้อเยื่อที่ได้จึงน้อย รวมทั้งอาจไม่ได้ตัวอย่างตรงบริเวณที่มีเชื้อ หรือผู้ตรวจไม่มีความชำนาญทำให้ไม่พบเชื้อ 4) การใช้ยาปฏิชีวนะหยอดตาอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ ยาต้านเชื้อราที่ใช้ในประเทศไทยปัจจุบันยังมีให้เลือกใช้ไม่มากนัก และความสามารถในการซึมผ่านกระจกตาไม่ดีเท่าที่ควร 5) ปัจจุบันคนไทยยังมีความเชื่อเรื่องการใช้น้ำนมแม่หยอดตา ซึ่งยิ่งทำให้อาการแย่ลง เพราะน้ำนมมีเชื้อแบคทีเรียตามธรรมชาติ (normal flora) ปนเปื้อนอยู่ เพิ่มความชื้น และเป็นแหล่งอาหารโปรตีนให้เชื้อราด้วย

ลักษณะของเชื้อราที่ก่อโรคสามารถแบ่งรูปร่างได้ 2 ประเภท คือ

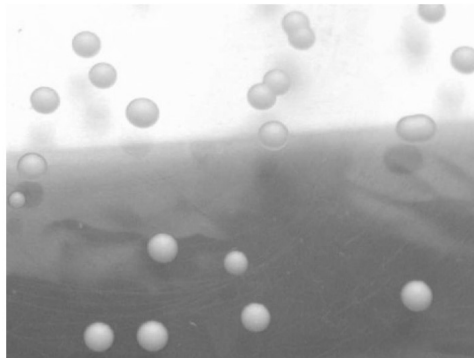
1. yeast ลักษณะที่เห็นบนอาหารเพาะเชื้อ (culture media) เป็น creamy opaque pasty colonies (ภาพที่ 1)

2. filamentous fungi ลักษณะที่เห็นบนอาหารเพาะเชื้อเป็น feathery หรือ powdery แบ่งย่อยเป็น

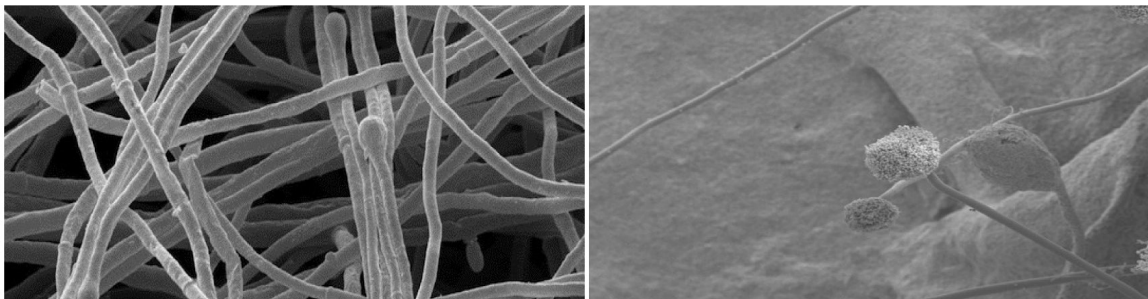
2.1 septate hyphae เช่น *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. (ภาพที่ 2)

2.2 non-septate hyphae เช่น *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. ไม่ค่อยพบการก่อโรคที่กระจกตา

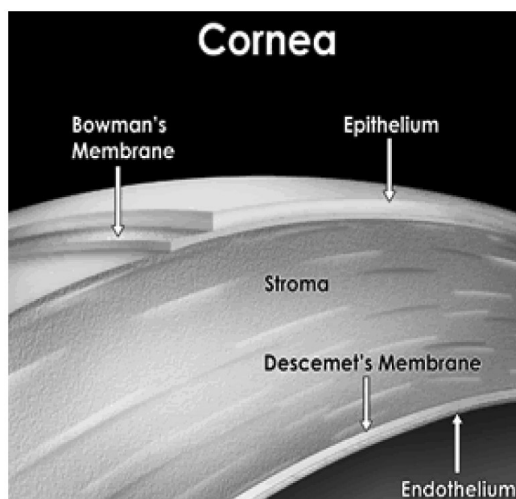
ภาพที่ 1 *Candida albicans* identified by colony morphology.



ภาพที่ 2 Electron Microscopy of *Fusarium oxysporum* และ *Aspergillus* with conidial head (ตามลำดับ)



ภาพที่ 3 ชั้นเนื้อเยื่อของกระจกตา



กระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อรา

ประกายรัตน์ ทองผิว

ความสำคัญของการแบ่งประเภทของเชื้อรา คือ เป็นตัวก่อโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างกัน และการตอบสนองต่อยาต้านเชื้อราไม่เหมือนกัน โดย yeast มักพบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) หรือมี chronic corneal surface disease และผู้ป่วยมักจะมีประวัติการใช้ยาหยอดตาชนิดสเตียรอยด์ (topical corticosteroids) ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ตัวอย่างเชื้อได้แก่ *Candida* spp. ขณะที่ filamentous fungi จะเป็นเชื้อที่พบบ่อยกว่า ผู้ป่วยมักมีประวัติอุบัติเหตุจากชิ้นส่วนของพืชหรือเศษใบไม้ใบหญ้า รวมทั้ง ฝุ่น ดิน น้ำบาดาล ตัวอย่างเชื้อที่พบ เช่น *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., และราที่สร้างเม็ดสี เช่น *Curvularia* spp.

สำหรับเชื้อราที่เป็นสาเหตุก่อโรค พบได้ว่า *Aspergillus* spp. เป็นเชื้อที่พบบ่อยที่สุดจากทั่วโลก แต่ในประเทศไทยกลับพบว่าเกิดจาก *Fusarium* spp. มากกว่า

พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

กระจกตาแบ่งออกได้เป็น 5 ชั้น (ภาพที่ 3) ดังนี้

- epithelium ชั้นผิวนอกสุดของกระจกตา เซลล์จะเกาะกันแน่นเพื่อทำหน้าที่ป้องกันอันตรายต่อชั้นที่อยู่ลึกกว่า

- Bowman's layer เป็นชั้นบางๆ กันผิวนอกกับเนื้อกระจกตา หากมีแผลลึกกว่าชั้นนี้จะ

เกิดแผลเป็นที่กระจกตา (corneal scar)

- stroma ชั้นเนื้อกระจกตา มีความหนาประมาณร้อยละ 90 ของความหนาทั้งหมด ซึ่งเชื้อรามักจะอยู่ในชั้นนี้

- descemet's membrane หากมีการติดเชื้อที่เนื้อกระจกตาค่อนข้างลึกถึงชั้นนี้ เชื้อมักจะผ่านเข้าไปในช่องหน้าลูกตาได้ง่าย

- endothelium ชั้นในสุดติดกับช่องหน้าลูกตา ทำหน้าที่กำจัดน้ำส่วนเกินในกระจกตา ทำให้กระจกตาไม่บวม และคงความใสอยู่ตลอดเวลา

ปกติเชื้อราจะไม่สามารถผ่านชั้นผิวนอกสุดของกระจกตา (epithelium) ที่แข็งแรงปกติได้ แต่จะสามารถผ่านเข้าไปในชั้นเนื้อกระจกตา (stroma) ได้เมื่อเกิดผิวกระจกชั้นนอกมีรอยแผลเปิด ซึ่งเมื่อเชื้อเข้าไปอยู่ในเนื้อกระจกตาจะแบ่งตัวทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและการตายของเนื้อเยื่อ (necrosis) และเมื่อลูกกลมเข้าไปลึกทะลุผ่านชั้น descemet membrane จะสามารถเข้าไปในช่องหน้าลูกตา (anterior chamber) หรือด้านหลังลูกตา (posterior segment) ซึ่งมีวุ้นลูกตา (vitreous) และจอประสาทตา (retina) อยู่ และสร้างความเสียหายกับอวัยวะภายในลูกตา (intraocular structures) ได้จากสารพิษของเชื้อรา mycotoxin, proteolytic enzyme

ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ได้แก่ 1) อุบัติเหตุจากการทำเกษตรกรรม 2) การใช้ยาหยอดตาชนิดสเตียรอยด์ 3) ประวัติการผ่าตัดกระจกตา เช่น

ผาตัดต่อกระจก เปลี่ยนกระจกตา หลังผาตัดแก้ไขสายตา 4) chronic herpes keratitis เพราะมักมีความเสียหายของชั้น epithelium ถาวร (persistent epithelial defect)

สาเหตุของการบาดเจ็บที่กระจกตาในประเทศไทย ส่วนใหญ่เกิดระหว่างการทำเกษตรกรรม เช่น ไข่ม้บาด ฝุ่นปลิว ดินกระเด็นเข้าตา แล้วใช้น้ำที่ไม่สะอาด เช่น น้ำบาดาล หรือน้ำคลองล้างตา เชื้อราที่พบในวัสดุหรือสื่อเหล่านี้คือกลุ่ม filamentous fungi ซึ่งจะไม่ปล่อย chemotactic substances ขณะแบ่งตัวในกระจกตาทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองการอักเสบและภูมิคุ้มกันน้อย ผู้ป่วยมักมีอาการเคืองได้และมาพบแพทย์เมื่อเวลาผ่านไปนานวันหรือหลายสัปดาห์โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีสุขภาพแข็งแรงมาตลอด

ซึ่งต่างจากผู้ป่วยกลุ่มภูมิคุ้มกันต่ำที่มักพบเป็นเชื้อ Candida spp. ซึ่งจะมีการสร้างเอนไซม์ phospholipase A, lisophospholipase ทำให้เชื้อผ่านเข้าไปในกระจกตาชั้นลึกได้ง่ายกว่ามีโอกาสกระจกตาทะลุเร็วกว่า ส่วนความรุนแรง

ของการอักเสบ (inflammatory response) จะขึ้นอยู่กับความแข็งแรงของภูมิคุ้มกัน (immune status) ของผู้ป่วยในขณะนั้น

ผู้ป่วยอีกกลุ่มที่มีรายงานว่าพบการติดเชื้อราที่กระจกตา คือ กลุ่มที่ใช้ contact lens ซึ่งในปี 2006 มีรายงานจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาว่าผู้ป่วยติดเชื้อราที่กระจกตาที่เกิดจากการใส่ contact lens มีจำนวน 130 ราย และมากกว่าร้อยละ 60 ใช้ผลิตภัณฑ์ล้างคอนแทคเลนส์ยี่ห้อหนึ่ง จึงมีการจดจำหน่ายผลิตภัณฑ์นั้นในตลาดของอเมริกาไป

นอกจากติดเชื้อที่กระจกตาแล้ว เชื้อรายังสามารถแบ่งตัวลุกลามเข้าไปยังตาขาว (sclera) ทำให้เกิดอักเสบของตาขาว (scleritis) ทะลุเข้าไปใน anterior chamber, intraocular structures เกิดภาวะ uveitis, endophthalmitis และ panophthalmitis ตามลำดับ ซึ่งการพยากรณ์ของโรคจะแยลงเรื่อยๆ มีผลให้สูญเสียการมองเห็นอย่างรุนแรง (severe visual loss) และสูญเสียดวงตาในที่สุด

อาการและอาการแสดง

พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเพราะมีโอกาสเกิดการบาดเจ็บของตามากกว่า อาการนำที่พบบ่อย คือ เคืองตาเหมือนมีเศษผงเข้าตา (foreign body sensation) ปวดตา ไม่สบายตา (eye pain & discomfort) ตามัวลงอย่างรวดเร็ว (sudden blurry vision) น้ำตาไหลและมีขี้ตาแฉะ (excessive tearing and discharge) แพ้แสง สู้แสงไม่ได้ (↑light sensitivity)

อาการแสดงที่ตรวจพบได้จาก slit lamp อาจพบอาการที่ไม่จำเพาะ (non-specific signs) ได้แก่ conjunctival injection, excessive vascularization, epithelial defect, corneal abscess, stromal infiltration, anterior chamber reaction or hypopyon

ส่วนอาการแสดงที่มีลักษณะเฉพาะ (specific signs) ได้แก่

- รอยโรคที่ฝังในกระจกตาเป็นลักษณะ

ละเอียดหรือหยาบก็ได้ (fine or coarse infiltrate) พบลักษณะเฉพาะที่บริเวณขอบรอยโรคมีลักษณะเป็นแฉกคล้ายขนนก (feathery margins) (ภาพที่ 4A)

- รอยโรคเป็นวงแหวนสีขาว (white ring) (ภาพที่ 4B)

- นอกจากรอยโรคหลักแล้ว เมื่อดูที่ขอบอาจพบรอยโรคขนาดเล็กๆ กระจายรอบรอยโรคหลัก คล้ายดาวบริวารรอบดาวเคราะห์ (satellite lesions) (ภาพที่ 4C)

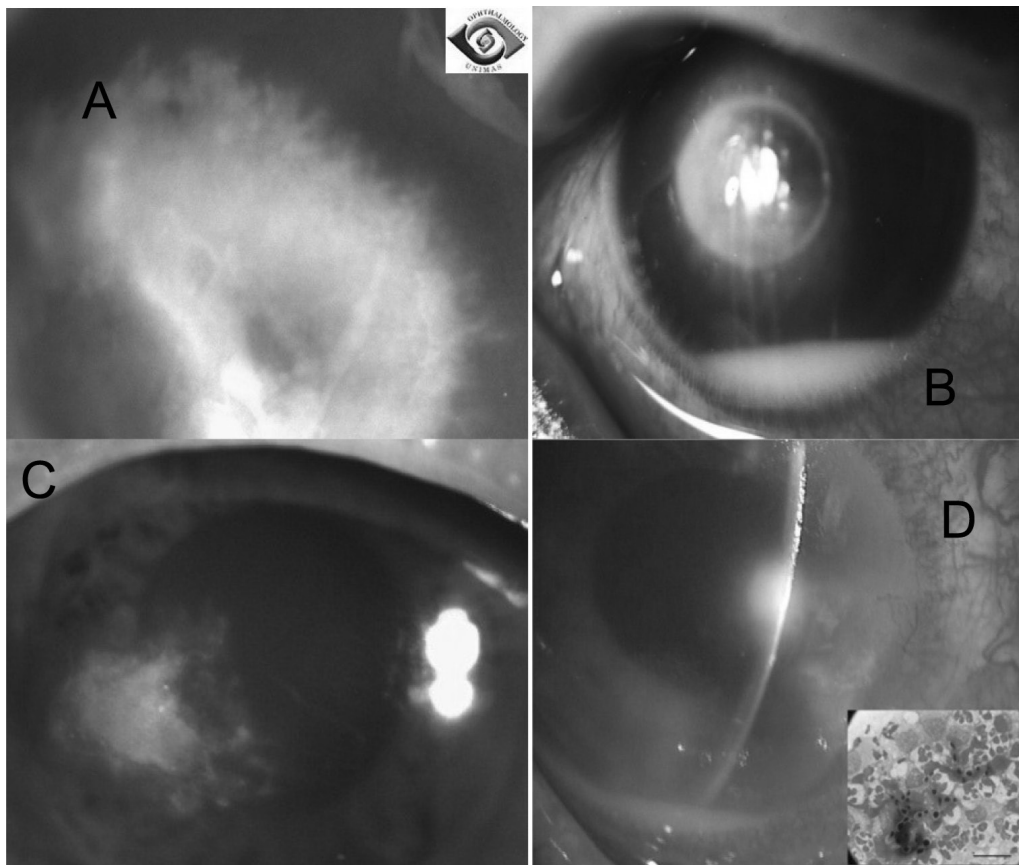
- รอยโรคฝังอยู่ที่ผิวกระจกด้านใน (endothelial plaque) (ภาพที่ 4D)

- ขอบนูน (elevated edges)

- รอยโรคมีลักษณะแห้งแข็ง (dry rough texture)

- อาจพบรอยโรคมีสี เช่น เทาหรือน้ำตาลก็ได้ (gray or brown pigmented color)

ภาพที่ 4 A) Feathery edge, B) White ring infiltration and hypopyon, C) Satellite lesions and D) Corneal endothelial plaque and stromal fluffy abscess (box shows yeast surrounded by many neutrophils and few macrophages).

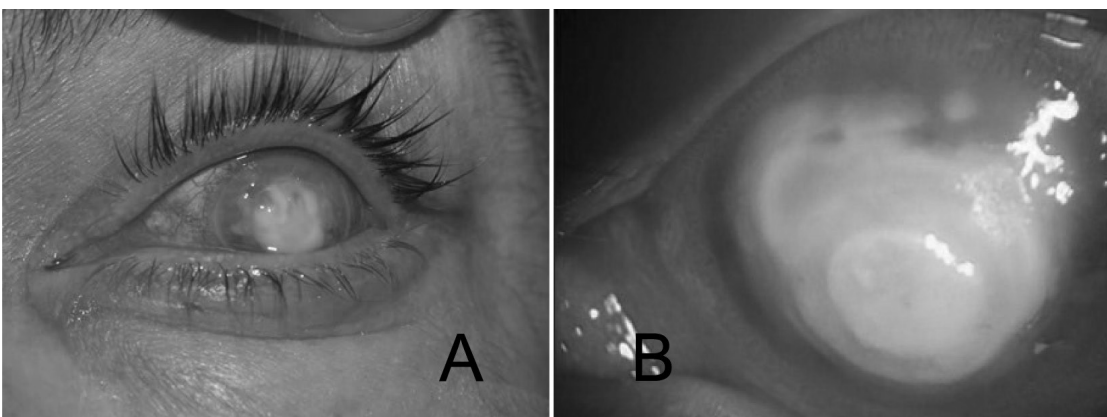


การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แม้ว่าลักษณะรอยโรคจะบ่งชี้ว่าเหมือนติดเชื้อรา แต่การขูดเนื้อกระจกตาไปตรวจเพื่อหาเชื้อทางห้องปฏิบัติการก็ถือว่ามีความจำเป็นมากก่อนจะเริ่มรักษา ทั้งนี้ก็เนื่องจากเชื้อราแต่ละกลุ่มตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อรา (antifungal agents) แต่ละชนิดไม่เหมือนกัน นอกจากนั้นลักษณะรอยโรคใน

รายที่มีติดเชื้อ filamentous fungal keratitis อย่างรุนแรง (ภาพที่ 5A) ก็แยกออกได้ยากจากกลุ่ม virulent bacterial keratitis เช่น *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (ภาพที่ 5B) อีกทั้งยังพบการติดเชื้อร่วมของทั้งเชื้อราและแบคทีเรียได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุที่มีประวัติการบาดเจ็บของลูกตา (ocular trauma)

ภาพที่ 5 A) *Pseudomonas* keratitis and B) *Aspergillus flavus* keratitis (both have corneal abscess, stromal edema and satellite lesions).



หลักรสำคัญที่สุดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ต้องได้ตัวอย่างส่งตรวจหรือชิ้นเนื้อบริเวณที่มีเชื้อรา ซึ่งทำได้โดยการขูด (scraping) แต่ถัารอยโรคอยู่ลึกก็ต้องทำการตัดชิ้นเนื้อกระจกตา (corneal biopsy) ทั้งนี้วิธีการตรวจทำได้หลายวิธี ได้แก่

1. การตรวจตัวอย่างจากกระจกตาโดยการป้าย (smear) นำตัวอย่างที่ได้มาตรวจด้วย Gram stain เพื่อดูลักษณะของยีสต์และ/หรือแบคทีเรีย รวมทั้งการตรวจด้วย KOH เพื่อดูลักษณะต่างๆ

ของเชื้อรา (fresh organelles, hyphae, conidiophores) นอกจากนั้นยังอาจเลือกตรวจด้วยการย้อมสี giemsa หรือเพิ่มการย้อม calcofluor white stain อีก 1 ขั้นตอน เพื่อให้มีโอกาสตรวจเจอเชื้อมากขึ้น

การตรวจด้วย KOH เพียงอย่างเดียวมีความไวในการพบเชื้อราร้อยละ 81 เมื่อย้อม calcofluor white ทับอีกครั้งจะมีโอกาสพบเชื้อเพิ่มเป็นร้อยละ 96

ส่วนการตรวจด้วย giemsa เพียงอย่าง

เดียว มีความไวในการพบเชื้อเพียงร้อยละ 39.7 แต่เมื่อย้อม calcofluor white ทับอีกครั้งมีโอกาพบเชื้อถึงร้อยละ 98.3 และวิธีนี้ยังมีความไวสูงมากในการค้นหาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย

2.การเพาะเชื้อ (culture) ใช้ sabouraud และ blood agar เป็นอาหารเพาะเชื้อ ที่อุณหภูมิ 25°C หากมีเชื้อราอยู่จะสามารถสังเกตการเติบโตของโคโลนีเชื้อราได้ ซึ่งร้อยละ 83 จะพบภายใน 72 ชั่วโมงแรก และร้อยละ 97 พบภายใน 1 สัปดาห์ การพิจารณาว่าเพาะเชื้อไม่ขึ้น ต้องให้แน่ใจว่าไม่ขึ้นจริงหลังพ้น 2 สัปดาห์ไปแล้ว

3.การถ่ายภาพด้วย confocal microscopy ใช้หลักการเพิ่มความละเอียด (resolution) และความคมชัด (contrast) ของภาพถ่าย โดยใช้แหล่งกำเนิดแสงแบบจุดและรูขนาดเล็กเพื่อกำจัดแสงบริเวณนอกจุดโฟกัส ซึ่งเทคนิคการถ่ายภาพลักษณะนี้สามารถสร้างภาพของโครงสร้างในรูปแบบสามมิติได้โดยใช้ภาพจากระนาบโฟกัสต่างๆ มาประกอบกัน ภาพที่ได้จะช่วยในการวินิจฉัย fungal keratitis โดยมองหา linear structure อาจเห็นลักษณะ septate หรือ branching ซึ่งจะช่วยให้นักถึงเชื้อรามากขึ้นได้

4.การตรวจด้วย B-scan ultrasonography ในรายที่มีรอยโรคเต็มกระจกตา พบมี endothelial plaque มาก มี hypopyon เต็มช่องหน้าลูกตาทำให้ไม่สามารถประเมิน posterior segment ได้ การใช้เทคนิค ultrasound สามารถ

ช่วยบอกความรุนแรงของโรคได้ ถ้าวันลูกตาขุ่นก็มีความเป็นไปได้สูงว่ามี fungal endophthalmitis

การรักษา

โดยทั่วไปการรักษาภาวะกระจกตาอักเสบจากเชื้อราทำได้ด้วยการให้ในรูปแบบยาหยอดตาและยากิน หรือการผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตาในผู้ป่วยบางราย

การรักษาด้วยยา ยาด้านเชื้อรา (antifungal agents) ที่ใช้ในปัจจุบัน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ polyenes, azoles, และ fluorinated pyrimidines ยาหยอดมักเป็นรูปแบบ fortified ที่มีความเข้มข้นสูง ซึ่งจะถูกระดมผสมจากยานิดโดยเภสัชกร กลไกการออกฤทธิ์และชนิดของยาในแต่ละกลุ่มมีดังนี้

1.Polyenes มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับผนังเซลล์ (cell wall ergosterol) กลายเป็น polyenesterol complex ทำให้การซึมผ่านผนังเซลล์ (cell permeability) เปลี่ยนแปลงและเซลล์แตกใช้ได้ผลดีกับเชื้อราทั้งกลุ่มยีสต์และ filamentous form แต่มีข้อเสียคือแทรกซึมเข้าเนื้อเยื่อลูกตาได้ยาก ตัวอย่างยาหยอดตาในกลุ่มนี้ ได้แก่ 1) amphotericin-B เป็น drug of choice ในการรักษากลุ่มยีสต์ 2) natamycin เป็น broad spectrum antifungal drug มีข้อดีที่แทรกซึมเข้ากระจกตาได้ดีกว่า amphotericin-B และเป็นยาหยอดตัวเดียวที่มีแบบวางขายในท้องตลาดและ

สามารถหาซื้อได้ง่าย

2.Azoles กลไกการออกฤทธิ์แบ่งเป็น 2 แบบ คือ เมื่อมีความเข้มข้นต่ำจะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง ergosterol ด้วยการยับยั้ง cytochrome P450 และเมื่อมีความเข้มข้นสูงจะออกฤทธิ์ทำลายโครงสร้าง ergosterol ตัวอย่างยาหยอดตาในกลุ่มนี้ได้แก่ 1) กลุ่ม imidazole ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น ketoconazole, fluconazole 2) triazoles ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น itraconazole, voriconazole เป็นยาด้านเชื้อราชนิดออกฤทธิ์กว้าง ใช้ได้ทั้ง *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Curvularia* spp. และ *Candida* spp. แต่มีราคาแพงมากและเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ นอกจากนั้นยาในกลุ่มนี้ยังมีในรูปแบบยากินอีกด้วย ได้แก่ ketoconazole, fluconazole, itraconazole ยาในกลุ่มนี้ร่างกายสามารถดูดซึมได้ดี เข้าไปในช่องหน้าลูกตาได้ดีมากและใช้ได้กับผู้ป่วยที่รอยโรคอยู่ลึก เมื่อเทียบความสามารถในการดูดซึมเข้าเนื้อเยื่อลูกตาพบว่า fluconazole ดูดซึมได้ดีที่สุด รองลงมาเป็น ketoconazole และ itraconazole ตามลำดับ และยังดูดซึมดีขึ้นทุกตัวเมื่อเนื้อเยื่อตามีปฏิกิริยาอักเสบ และสามารถใช้กับเชื้อกลุ่มยีสต์และ filamentous form สำหรับยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ข้างเคียงต่อร่างกายที่สำคัญ คือ ภาวะตับอักเสบ เต้านมโต (gynecomastia) จำนวนตัวสpermia น้อย (oligospermia) และการลดความต้องการทางเพศ (loss of libido)

เนื่องจากยาหยอดส่วนใหญ่เป็นรูปแบบ fortified ที่มีความเข้มข้นสูงจึงอาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองเฉพาะที่และภาวะพิษต่อกระจกตา โดยมักจะมีอาการแสบเคืองเวลาหยอด และอาจพบลักษณะ protracted epithelial ulceration, punctate corneal epithelial erosion, diffuse stromal haziness ได้

3.fluorinated pyrimidines หรือ flucytosine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ 5-FU มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอของเชื้อรา และรบกวน RNA ในการสร้างโปรตีน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ capecitabine (xeloda) และ tegafur เป็นรูปยากิน ซึ่งจะใช้ในขนาด 50-150 mg/kg ผลข้างเคียงที่ค่อนข้างอันตราย ได้แก่ การกดไขกระดูก เอนไซม์ของตับสูงขึ้น ระดับของ BUN/Cr สูงขึ้น รวมทั้งการเกิดภาวะแพ้ยา (anaphylaxis) และห้ามใช้กับผู้ป่วยหญิงที่กำลังตั้งครรภ์

การเลือกใช้ยา เริ่มจากให้ใช้ยาหยอดฆ่าเชื้อราอย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกัน เนื่องจากปัจจุบันอัตราการดีของเชื้อราสูงมาก โดยในช่วงแรกให้หยอดทุก 1 ชั่วโมง หากเห็นรอยโรคอยู่ลึกในชั้นเนื้อกระจกตา (deep stroma) ควรพิจารณาเพิ่มยากิน ในรายที่มีกระจกตาอักเสบรุนแรง หรือ keratoscleritis อาจพิจารณาฉีดยา amphotericin-B เข้าใต้เยื่อบุลูกตาใกล้รอยโรคเพื่อให้ยามีการแพร่กระจายอย่างช้าๆ ไปยังกระจกตาที่อยู่บริเวณนั้น

ลักษณะที่บ่งชี้ว่าโรคมีการตอบสนองต่อยาที่ดี ได้แก่

- ขอบเขตรอบโรคเริ่มมีลักษณะชัดขึ้น เรียบมนมากขึ้น (blunting edge infiltration)
- รอยโรคที่มีลักษณะขาวขุ่นเป็นหนอง (density of suppurative) ลดลง
- กระจกตาชั้น stromal บริเวณรอบๆ รอยโรคบวมลดลง
- เซลล์เม็ดเลือดขาวและหนองในช่องหน้า ลูกตา (anterior chamber reaction) ลดลง
- เซลล์ชั้นผิวกระจกตาที่บริเวณขอบแผล เริ่มเจริญเข้าหาศูนย์กลาง แผลมีขนาดลดลง (re-epithelialization)
- ขอบแผลที่มีลักษณะคล้ายขนนกเริ่มจางหายไป

เมื่อรักษาจนการติดเชื้อราหายดีแล้ว มักจะเหลือแผลเป็น (corneal scar) เพราะกระบวนการอักเสบค่อนข้างรุนแรงและเรื้อรัง ถ้าแผลเป็นมีขนาดใหญ่และบริเวณที่เป็นโรคอยู่กลางกระจกตา ย่อมส่งผลต่อการมองเห็นในระยะยาว การรักษาด้วยการผ่าตัด ในรายที่การรักษาด้วยยาไม่ได้ผล จักษุแพทย์ต้องคุยกับผู้ป่วยถึงทางเลือกและความจำเป็นในการผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตา (keratoplasty) เพื่อกำจัดเชื้อ ช่วยลดอาการเจ็บปวด เพิ่มโอกาสการมองเห็น และโอกาสที่จะเก็บรักษาลูกตาไว้ได้ ช่วงเวลาที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับภาวะโรค ถ้ารอยโรคมีขนาดเล็กก็สามารถรอผ่าตัดได้นานกว่า มีการพยากรณ์ของโรคดีกว่า และ

โอกาสติดเชื้อซ้ำน้อยกว่า แต่ถ้าตาทะลุไปแล้ว จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดให้เร็วที่สุด

เมื่อผ่าตัดเรียบร้อยแล้วต้องหยอดยาและกินยาต่ออย่างน้อย 1 เดือน โดยติดตามดูอาการอย่างต่อเนื่องจนแน่ใจว่าไม่มีการติดเชื้อซ้ำ จึงค่อยๆ ลดยาลงทีละน้อยและหยุดไปในที่สุด

อาการแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดที่สำคัญคือ 1) การติดเชื้อเกิดขึ้นซ้ำ (recurrent fungal keratitis) พบในผู้ป่วยติดเชื้อ aspergillus ในอัตราส่วนมากกว่าการติดเชื้อ fusarium มีรอยโรคขนาดใหญ่ และรายที่ติดเชื้อรุนแรงจนกระจกตาทะลุ 2) corneal rejection เนื่องจากการติดเชื้อทำให้ร่างกายเกิดกระบวนการอักเสบและการตอบสนอง กระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิต้านทาน และเกิดภาวะ corneal neovascularization จากเยื่อบุลูกตา หลังเปลี่ยนกระจกตาแล้ว ก็ยังคงมีการสร้างภูมิต้านทานเหลืออยู่ในหลอดเลือดของกระจกตาบริเวณนั้น จึงมีโอกาส rejection ง่ายกว่าผู้ป่วยเปลี่ยนกระจกตากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ ซึ่งจะพบได้ตั้งแต่ช่วง 8-21 วันแรกหลังผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดกระจกตามากยิ่งเพิ่มโอกาส rejection มากขึ้น 3) corneal decompensation เนื่องจากผู้ป่วยติดเชื้อรามักจะมีปฏิกิริยาในช่องหน้าลูกตาได้มากและอาจมีความดันตาสูง ทำให้ corneal endothelium ถูกรบกวนเสียหายได้ ในภาวะปกติ endothelium จะทำหน้าที่เหมือนปั๊มที่คอยกำจัดน้ำส่วนเกินออกจากกระจกตา ถ้าปั๊มเสียหายมากอาจจะมี stromal

และ epithelial edema ทำให้กระจกตาขุ่นและ
สูญเสียการมองเห็นในที่สุด

บรรณานุกรม

1. Alfonso EC, Garlo A, Miller D. Fungal keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ editor. 3rd ed. Cornea. Vol.1. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010;1009-22.
2. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et al. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. Ophthalmology. 2006;113:526-30.
3. Kalavathy CM, Parmar P, Kaliamurthy J, et al. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. Cornea. 2005;24:449-52.
4. Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31:6.
5. Sony P, Sharma N, Vajpayee RB, Ray M. Therapeutic keratoplasty for infectious keratitis: a review of the literature. CLAO J. 2002;28:111-8.
6. US Food and Drug Administration. Bausch & Lomb global recall of ReNu with MoistureLoc contact lens cleaning solution. May 15, 2006. Available at <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01371.html>. Accessed May 26, 2006.
7. Weihong Zhang, Huashan Yang, Lili Jiang, et al. Use of potassium hydroxide, giemsa and calcofluor white staining techniques in the microscopic evaluation of corneal scrapings for diagnosis of fungal keratitis. Journal of International Medical Research. 2010;38:1961-7
8. Weiyun Shi, Ting Wang, Lixin Xie, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. Ophthalmology. 2010;117:890-6.

Fungal Keratitis

*PRAKAIROT THONGPHIEW**

Abstract

Fungal keratitis is an important ophthalmic problem in tropical climate zones and agricultural countries. It causes serious damage and loss of vision. Early detection and diagnosis, including selecting the right group of anti-fungal agents, significantly increases the chance of successful outcome. The most common organisms are *Fusarium* spp. Frequent symptoms of disease are injected conjunctiva, eye discomfort, white spot on cornea. Typical signs are feathery margin infiltration, white ring, satellite lesions and endothelial plaque. Diagnostic test is corneal scraping for staining and cultures. Standard treatment for fungal keratitis is topical and oral antifungal agents. Penetrating keratoplasty is definitely indicated if the infection is uncontrolled by medications applied. In case of very severe infection, evisceration may be required. Prognosis is poor because of drug resistance organisms. The common complications after treatment are recurrent infection, poor vision due to scar.

Keywords : fungal keratitis, corneal ulcer, tropical countries eye diseases

* Ophthalmologist. Cornea and refractive surgery service, Department of Eye & ENT. Golden Jubilee Medical Center, Mahidol University.