

กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

รายงาน

การเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT

การสอบสวนภาวะกระจกตาอักเสบ โรงพยาบาลสิงห์บุรี

วันที่ 17-18 กุมภาพันธ์ 2536

649

การสอบสวนภาวะกระจกตาอักเสบ

โรงพยาบาลสิงห์บุรี

วันที่ 17 - 18 กุมภาพันธ์ 2536

ความเป็นมา

กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือ FDA ได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาว่ามีผู้ป่วยเป็นกระจกตาอักเสบ แบบ Superficial punctate keratitis (SPK) รายงานระบุว่าเกิดจากยาหยอดตา neo-optal eye ear drop อันมีส่วนประกอบหลักคือ neomycin และ dexamethasone จำนวน 4 รายจากโรงพยาบาลจังหวัดสิงห์บุรี จึงได้ขอความร่วมมือมาทางกองระบาดวิทยา ออกร่วมสอบสวนภาวะดังกล่าว วัตถุประสงค์ของการสอบสวนโรคครั้งนี้ คือ เพื่อยืนยันการระบาด หาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และหาแนวทางในการป้องกัน

ภาวะกระจกตาอักเสบ หรือ SPK นี้ เป็นพยาธิสภาพหนึ่งบนกระจกตา ซึ่งมีความรุนแรงได้หลายระดับตั้งแต่รักษาหายได้เป็นปกติ จนถึงหลังรักษาแล้วคงเหลือเป็นแผลเป็นบนกระจกตา SPK เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ตามหลังการติดเชื้อ ภาวะตาแห้ง ผลจากรังสี หรือจากยาหยอดตา ซึ่งกลุ่มแพทย์จะจำแนกได้จากประวัติ และสิ่งตรวจพบ⁽¹⁻⁴⁾ การวินิจฉัยทำได้ง่ายโดยเครื่อง slit lamp วิธี direct illumination

จากการสัมภาษณ์กลุ่มแพทย์ ซึ่งมีเพียงผู้เดียวในโรงพยาบาลแห่งนั้น ได้ความว่าก่อนผ่าตัดทุกครั้งจะตรวจ slit lamp ก่อน ถ้ากระจกตาปกติดีจึงจะทำการผ่าตัดให้ ยาหยอดตากลับบ้าน และตรวจซ้ำเมื่อมาติดตามการรักษา ถ้าพบว่าเกิด SPK จะเปลี่ยนยาหยอดตาให้ ซึ่งหลังจากนั้นอาการของ SPK ก็จะค่อย ๆ ดีขึ้น แต่การผ่าตัดบางประเภทจะไม่ได้ตรวจ slit lamp หลังผ่าตัดทุกครั้ง คงมีเฉพาะกลุ่มการผ่าตัดลอกต้อกระจก รักษาต้อหิน หรือใส่เลนส์เทียมที่ต้องตัดผ่านกระจกตา จึงจะได้รับการตรวจ slit lamp สม่าเสมอ

วิธีการศึกษา

ส่วนที่ 1 ทำการศึกษาระบาดวิทยาเชิงพรรณนา โดยการทบทวนประวัติ การผ่าตัดและการรักษา หลังจากนั้นจึงทำการศึกษาเชิงวิเคราะห์ แบบ Case control study

โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนกันยายน 2534 เนื่องจากโรงงานผู้ผลิตยา neo-optal ได้มีจดหมายมาเรียกเก็บยา lot หนึ่งคืนโดยไม่แจ้งเหตุผล ซึ่งเป็นยา lot ที่เริ่มใช้เมื่อกันยายน 2534 จากทะเบียนผู้ป่วยผ่าตัดตาทั้งหมดตั้งแต่ 1 กันยายน 2534 ถึง 31 มกราคม 2536 เลือกผู้ที่ได้รับการตรวจ slit lamp ทั้งก่อนและ หลังการผ่าตัด มาทบทวนประวัติ หลังจากตัดผู้ที่ขาดการติดตามการรักษาออก เลือกผู้ที่ได้รับการวินิจฉัย SPK เป็น case ผู้ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยเป็น control

ส่วนที่ 2 ทำการศึกษายาหยอดตา neo-optal โดย

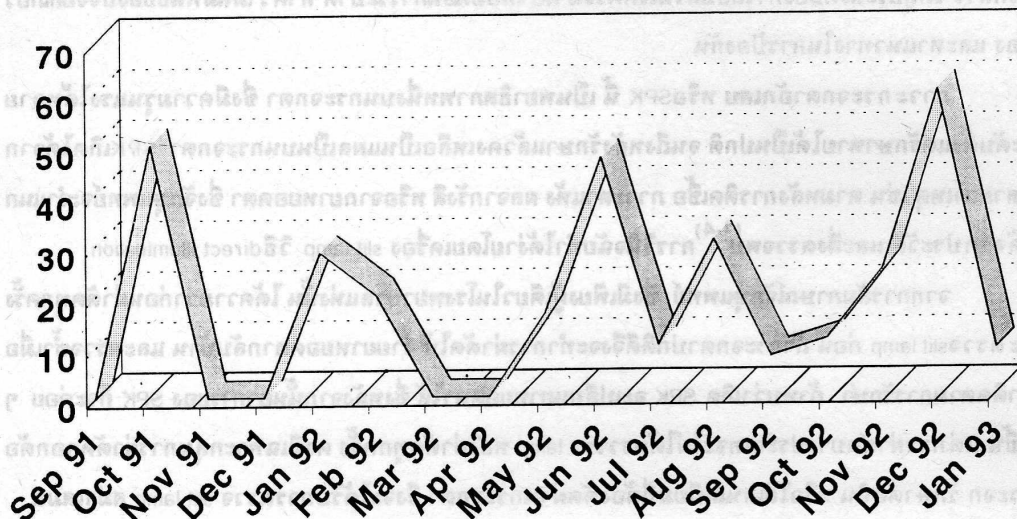
1. เก็บยา neo-optal ส่งตรวจวิเคราะห์ ที่กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
2. สำนักรวบรวมข้อมูลการผลิตยา neo-optal ของโรงงานผู้ผลิต

ผลการศึกษาส่วนที่ 1

จากการทบทวนทะเบียนผ่าตัดตาทั้งหมด 560 ราย เฉพาะการผ่าตัดที่มีการตรวจ slit lamp สม่ำเสมอ 323 ราย ได้ประวัติ 216 ราย คิดเป็น 68% ตัดกลุ่มที่ขาดการติดตามการรักษาออกเหลือ 187 ราย ในจำนวนนี้เป็น SPK 40 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 21.4% โดยพบผู้ป่วยมากขึ้นไปปลายปี 2535 และอัตราป่วยสูงสุดในเดือน ธันวาคม 2535 (60 %) ดังรูป

Attack rate of SPK by month of diagnosis, Sep 1991 - Jan 1993

Attack rate (%)



Month/Year

(อ่านต่อหน้า 657)

การสอบสวนภาวะกระจกตาอักเสบ(ต่อจากหน้า 650)

ตรวจพบหลังวันที่ผ่าตัดโดยเฉลี่ย 28.7 ± 19.8 วัน (12-105วัน) มัยฐานที่ 4 สัปดาห์ การกระจายตามระยะเวลาหลังผ่าตัด พบ SPK มากที่สุดในสัปดาห์ที่ 2 หลังผ่าตัด ซึ่งทั้งหมดเป็นผู้ที่มาติดตามการรักษาครั้งแรก เพศไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้ที่เป็น SPK หรือไม่เป็น แต่อายุที่เพิ่มขึ้นจะเป็น SPK มากขึ้น โดยอายุเฉลี่ยของผู้ที่เป็น SPK = 70 ± 9 ปี ซึ่งสูงกว่าอายุเฉลี่ยของผู้ที่ไม่เป็น SPK (64 ± 5 ปี) อัตราป่วยของ SPK ตามการวินิจฉัยโรคก่อนผ่าตัด จะเห็นว่าพบผู้ป่วย SPK เฉพาะผู้ที่เป็นต้อกระจก หรือ ต้อกระจกร่วมกับต้อหินเท่านั้น เมื่อจำแนกตามวิธีการผ่าตัด พบผู้ป่วย SPK เฉพาะที่ผ่าลอกเลนส์ แบบ Extracapsular Cataract Extraction (ECCE) ร่วมกับการผ่าตัดอย่างอื่นเท่านั้น เมื่อพิจารณาเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด พบว่าการผ่าตัดที่ใช้เวลานานมีผู้ป่วย SPK เพิ่มขึ้น โดยระยะเวลาในการผ่าตัดเฉลี่ยในผู้ที่เป็น SPK เท่ากับ 97 ± 37 นาที ซึ่งนานกว่าผู้ที่ไม่เป็น SPK (82 ± 33 นาที)

ผลการศึกษาเชิงวิเคราะห์ เพื่อดูความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิด SPK โดยใช้ crude odds ratio พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเป็น SPK อย่างมีนัยสำคัญ คืออายุที่มากกว่า 70 ปี มีความเสี่ยงเป็น 2.2 เท่า และการผ่าตัดที่นานกว่า 1 ชั่วโมง 40 นาที มีความเสี่ยงเป็น 2.3 เท่า

จากการทบทวนข้อมูลยาหยอดตาที่ผู้ป่วยได้รับจ่ายทุกชนิดก่อนเกิดอาการ SPK หรือจนกระทั่งครั้งที่มาติดตามการรักษาครั้งสุดท้ายในผู้ที่ไม่เป็น SPK ซึ่งส่วนใหญ่ใช้ยาร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มาหา crude odds ratio ในผู้ที่ใช้ยาเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ใช้ยาแต่ละตัว พบยา 2 ชนิดที่มีความเสี่ยงมากกว่า 2 เท่าในการเกิด SPK คือ Sofradex (ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญคือ neomycin B, gramicidin (macrolide ตัวหนึ่ง) และ dexamethasone) และ pilocarpine แต่ยา neo-optal ซึ่งแพทย์จะให้ในผู้ป่วยเกือบทุกคน (98%) ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยง ในขณะที่ chloramphenicol eye ointment เป็นปัจจัยป้องกัน

เมื่อนำปัจจัย 5 ปัจจัยได้แก่ อายุ เวลาในการผ่าตัด การใช้ยา neo-optal sofradex และ chloramphenicol มาทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี multiple logister regression พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี ผ่าตัดนานกว่า 1 ชั่วโมง 40 นาที ยังมีอัตราเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) ยา sofradex ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญ และ chloramphenicol eo. มีนัยสำคัญเป็นปัจจัยป้องกัน

ตารางที่ 1 แสดง crude และ adjusted odds ratio ของปัจจัยเสี่ยง 5 ปัจจัย ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด SPK ในการศึกษาครั้งนี้ (n = 181)

ปัจจัย	จำนวน case	จำนวน control	Crude O R	Adjusted O R	95% CI
1.อายุมากกว่า 70 ปี	21	49	2.21	2.28	1.06-4.94
2.ผ่าตัดนานกว่า 1 ชม.40 นาที	17	36	2.28	2.47	1.11-5.49
3.ใช้ยา neo-optal ed.	38	146	0.13	0.15	0.01-1.90
4.ใช้ยา sofradex ed.	25	55	2.79	1.77	0.76-4.15
5.ใช้ยา chloramp. eo.	10	82	0.26	0.32	0.13-0.80

ผลการศึกษาลำดับที่ 2

คือผลการตรวจวิเคราะห์ยา neo-optal พบว่า

- น้ำยาเปลี่ยนจากไม่มีสี เป็นสีเหลือง

- ค่า pH ลดลงตามระยะเวลาหลังผลิต ประมาณ 0.02 ต่อเดือน หรือ 0.26 ต่อปี แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์

มาตรฐาน

- ผลการตรวจโรงงาน ผู้ผลิตยา neo-optal พบว่ามีการผลิตโดยใช้ส่วนผสมที่ไม่ใช่ด้วยยาสำคัญ ไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้

วิจารณ์

1. เนื่องจากครั้งนี้ทำการศึกษาได้เฉพาะผู้ที่รับการผ่าตัดตตบางชนิดที่มีการตรวจ slit lamp เท่านั้น จึงไม่ทราบปัญหาในผู้ป่วยอื่น และไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ของการผ่าตัดตตกับการเกิด SPK ได้ดี

2. วันที่ผู้ป่วย SPK ได้รับการวินิจฉัย อาจไม่ใช่วันที่เกิด SPK จริง ๆ แต่เป็นวันแรกที่แพทย์ตรวจพบ หลังจากผ่าตัดหรือมาติดตามการรักษาครั้งที่แล้ว

3. เนื่องจากอัตราการใช้ยา neo-optal สูงมากคือ 98 % ดังนั้นในการศึกษาลำดับที่ 2 ด้วย sample size เพียงเท่านี้ จึงยังไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ของยา neo-optal กับการเกิด SPK ได้ แม้ว่าผลการวิเคราะห์ทางสถิติของยา neo-optal จะไม่พบว่ามีความเสี่ยงจากการใช้ยามากกว่าไม่ใช้ แต่สภาพยาที่เปลี่ยนสี ก็ทำให้เป็นไปได้ที่เป็นอันตราย จึงไม่ควรใช้อีกต่อไป

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

1. มีอัตราการเกิด SPK สูงมากขึ้นที่โรงพยาบาลแห่งนี้ แต่ยังไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นการระบาด⁽⁵⁾ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบ และยังไม่มียารายงานการศึกษามาก่อน นอกจาก case report เท่านั้น

2. ภาวะ SPK นี้เกิดมากในผู้ป่วยหลังผ่าตัด ที่อายุมาก ผ่าตตนาน

3. ผลการศึกษาเพียงเท่านี้ ยังระบุความสัมพันธ์ของยาหยอดตา และ การผ่าตัด กับการเกิด SPK ไม่ได้ชัดเจน แต่พบยาหยอดตาดชนิดหนึ่งเปลี่ยนสี ซึ่งไม่ควรจ่ายให้ผู้ป่วยใช้ต่อไป

4. ควรมีการเฝ้าระวังการเกิด SPK ต่อที่โรงพยาบาลแห่งนี้ และทำการศึกษาเพิ่มเติม
การดำเนินการ

1. ทางโรงพยาบาลได้หยุดการใช้ยา neo-optal และยา sofradex ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดตตและเพิ่มการเฝ้าระวังการเกิด SPK โดยตรวจ slit lamp ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลด้วย

2. เนื่องจากผลการตรวจโรงงานพบว่า การผลิตไม่ตรงตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ โรงงานผู้ผลิตยา neo-optal จึงได้รับคำสั่งให้หยุดการผลิต และเรียกยากลับคืนทั้งหมด โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กิตติกรรมประกาศ

ทางคณะขอขอบพระคุณ ท่านผู้ให้ความช่วยเหลือในการดำเนินการสอบสวนโรคในครั้งนี้ คือ

โรงพยาบาลสิงห์บุรี

กองสารวัตร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กองวิเคราะห์ยา กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สกาวรัตน์ คุณาวิศรุต ภาควิชาจักษุวิทยา โรงพยาบาล

รามาริบัติ

นายแพทย์ ทวีทรัพย์ ศิรประภาสิริ สำนักงานสาธารณสุขลำปาง

คุณจุฬาลักษณ์ โกมลตรี นักชีวสถิติ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

หนังสืออ้างอิง

1. Robert C Arffa. Epithelial disease. Grayson's Diseases of the cornea; Third Edition: 324-32.
2. James H Little, David B Mallory. Cataract surgery. Complication in Ophthalmic Surgery: 1983: 93-4.
3. Herbert E Kaufman, Marguerite B McDonald, Bruce A Barron, Stephen R Waltman. Corneal trauma. The Cornea, 1988: 603-8.
4. สกาวรัตน์ คุณาวิศรุต. Steroid glaucoma. Hospital Medicine 1983; 12(6): 497-501.
5. Ivan R Schwab, Richard L Abbott. Toxic ulcerative keratopathy, an unrecognized problem. Ophthalmology; 1989 Aug; 96(8): 1187-93.

คณะผู้สอบสวนโรค

ชูลีพร จิระพงษ์ เกษม เวชสุทธานนท์

แพทย์ในโครงการฝึกอบรมด้านระบาดวิทยา กองระบาดวิทยา

นารัตน์ เกษตรทัต สุวงษ์ ฐิติสัตยากร

กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สุรีพร ภัทรสุวรรณ วิรดา สุชีนาค อำนวยพร เทศนา

แผนกจักษุ โรงพยาบาลสิงห์บุรี