

Glaucoma

แพทย์หญิงยุพิน ลีละชัยกุล

คำจำกัดความ

Glaucoma หรือโรคต้อหิน ไม่ใช่โรคใดโรคหนึ่งแต่อย่างเดียว แต่เป็นกลุ่มของโรคซึ่งมีลักษณะเฉพาะร่วมกัน ได้แก่ การมีความดันลูกตาที่สูงขึ้น มี **cupping** และ **atrophy** ของ optic nerve head ร่วมกับการมี **visual field loss**

ความสำคัญ

ในปัจจุบันต้อหินเป็นสาเหตุอันดับแรกๆ ที่นำไปสู่ **irreversible blindness** ของประชากรโลก แม้แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับในประเทศไทยนั้น จากการศึกษาสาเหตุของ **irreversible blindness** ในผู้ป่วยโรงพยาบาลรามาธิบดี และในกลุ่มประชากรที่อาศัยอยู่ในภูมิภาค พบว่าต้อหินสำคัญเป็นอันดับที่หนึ่งทีเดียว

จากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าอุบัติการณ์ของต้อหินเป็น **1.5%** ของประชากรที่มีอายุเกิน **40** ปีขึ้นไป โดยที่ **50,000** คน **blind** จากโรคต้อหินนี้ และค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับการรักษาต้อหินมีมูลค่ากว่า **400** ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปีทีเดียว นับว่าโรคต้อหินเป็นปัญหาที่สำคัญอันหนึ่งในด้านการสาธารณสุขแม้ในประเทศที่เจริญแล้วก็ตาม

การจำแนกโรค

เราสามารถจำแนกโรคต้อหินออกเป็นกลุ่มได้ดังนี้

A. Primary glaucoma

1. Open - angle glaucoma : primary open angle or chronic open angle glaucoma
2. Angle - closure glaucoma
 - a. Acute
 - b. Subacute or chronic
 - c. Plateau iris

B. Congenital glaucoma

1. Primary congenital glaucoma
2. Glaucoma associated with congenital anomalies

C. Secondary glaucoma

1. Pigmentary glaucoma
2. Exfoliative syndrome
3. Due to changes of the lens
4. Due to changes of the uveal traet
5. Due to trauma
6. Following surgical procedures
7. Associated with rubeosis

8. Associated with pulsating exophthalmos
 9. Associated with topical corticosteroids
 10. Other rare causes of secondary glaucoma
- D. Absolute glaucoma

พื้นฐานทางกายวิภาค และสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับโรคต้อหิน

โรคต้อหินเป็นภาวะที่มีความเกี่ยวข้องอย่างมากกับระดับความดันลูกตา ดังนั้นความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับความดันลูกตาจึงมีความสำคัญในการที่จะทำความเข้าใจโรคนี้ ความดันลูกตาเป็นค่าที่บ่งถึงอัตราที่ aqueous humor ถูกสร้างขึ้น (inflow) เทียบกับอัตราการไหลออกจากตา (outflow) ถ้า inflow และ outflow เท่ากัน ค่าความดันลูกตาจะคงที่

ดังนั้นปัจจัยที่มีผลต่อความดันลูกตาจึงเป็นดังนี้

1. aqueous production จาก ciliary body epithelium
2. resistance to aqueous outflow ซึ่งอยู่บริเวณ structure ที่ anterior chamber angle
3. episcleral venous pressure ซึ่งพบว่าถ้ามีค่าสูงขึ้นในภาวะบางอย่าง อาทิเช่น carotid-cavernous fistula (พบได้น้อย) จะทำให้ความดันลูกตาสูงขึ้นได้

หน้าที่และส่วนประกอบของ aqueous humor

aqueous เป็นของเหลวใสที่บรรจุอยู่ภายในบริเวณ anterior และ posterior chamber ของลูกตา (รูปที่ 1) มีปริมาตรประมาณ 125 μ l pH 7.2 ประกอบไปด้วยน้ำเป็นส่วนใหญ่ osmotic pressure ของ aqueous จะสูงกว่าของ plasma เล็กน้อย total protein content ของ aqueous ต่ำมากเพียง 0.02% แต่ albumin-globulin ratio จะเท่ากับของ serum (คือ 2:1) electrolytes และส่วนประกอบอื่นๆ ของ aqueous จะคล้ายคลึงกับที่พบใน plasma มาก แต่ความเข้มข้นอาจจะแตกต่างกันออกไปบ้าง

aqueous มีหน้าที่หลายประการ ดังนี้

1. ช่วย maintain ให้ลูกตามีความดันที่เหมาะสม ซึ่งมีความสำคัญต่อการทำงานของเนื้อเยื่อภายในลูกตาทุกส่วน ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ลูกตามีความดันต่ำเกินไป จะเกิดภาวะ hypotonic maculopathy ขึ้น ผู้ป่วยจะมี visual acuity ลดลงได้
2. เป็นตัวที่จะนำสารที่สำคัญในทาง metabolism ไปยัง avascular structure ภายในลูกตา อาทิ เช่น cornea และ lens ยกตัวอย่างเช่น cornea รับ glucose และ O_2 จาก aqueous และปล่อย lactic acid และ CO_2 กลับสู่ aqueous ส่วน lens จะได้อmino acid และ K^+ จาก aqueous แต่ Na^+ จาก lens จะกลับเข้าสู่ aqueous เป็นต้น

3. มีรายงานว่า metabolism ของ vitreous และ retina อาจอาศัย aqueous humor โดยพบว่า amino acid และ glucose จาก aqueous จะเข้าสู่ vitreous การไหลเวียนของ **aqueous humor (aqueous humor dynamics)** (รูปที่ 1)

1. การสร้าง aqueous

aqueous ถูกสร้างมาจาก plasma ที่บริเวณ ciliary body โดยน้ำและ water soluble substance จะผ่าน ciliary body epithelium โดยกลไก ultrafiltration ในขณะที่ lipid soluble substance ผ่าน cell membrane ตาม concentration gradient โดยวิธี diffusion แต่ substance molecule ที่มีขนาดใหญ่จะถูก secrete โดย active process ที่ต้องใช้ energy

จากการศึกษาพบว่า aqueous ถูกสร้างด้วยอัตรา $\approx 2.0 \mu\text{l}/\text{min}$ และมี turn over $\approx 1\%$ ของ anterior chamber volume ทุกนาที ซึ่งอัตราการสร้างนี้จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น, ในเวลาหลับ, การมี inflammation (เช่น anterior uveitis), การทำ ocular surgery, หลัง trauma, การมีโรคตาบางชนิด (เช่น retinal detachment) หรือจากการใช้ยาบางชนิดที่มีผลลดการสร้าง aqueous

เมื่อ aqueous ถูกสร้างมาจาก ciliary body epithelium แล้ว จะเข้ามาอยู่ในบริเวณ posterior chamber จากนั้นจะผ่านไปทาง pupil เข้าไปใน anterior chamber และผ่านออกจากลูกตาไปบริเวณ anterior chamber angle และ unconventional outflow pathway ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

2. การไหลออกของ aqueous (outflow)

aqueous ไหลออกจากลูกตาไปโดย 2 pathway ใหญ่ๆ ดังนี้

2.1 Trabecular หรือ conventional route โดยผ่านทาง trabecular meshwork (ซึ่งเป็น structure ที่อยู่บริเวณ anterior chamber angle) เข้าสู่ Schlemm's canal และ collector channels (ซึ่งมีอยู่ประมาณ 30) และ aqueous vein (มีประมาณ 12 เส้น) ในที่สุด จากนั้น fluid ก็จะถูก absorb เข้าสู่ venous circulation pathway นี้จะ drain aqueous ได้ประมาณ 83-96%

2.2 Unconventional หรือ extracanalicular route pathway นี้ drain aqueous ได้ 5-15% โดยอาจแบ่งได้เป็น

2.2.1 uveoscleral outflow ซึ่งเชื่อกันว่า aqueous จะเข้าสู่ stroma ของ iris และ ciliary body แล้ว drain ไปทางด้านหลังไปยัง suprachoroidal space และ choroidal vessel ตามลำดับ

2.2.2 uveovortex route aqueous จะผ่านทาง uveal tissue ในลักษณะเดียวกับ uveoscleral route แล้วผ่าน scleral pore รอบๆ long posterior ciliary arteries และ nerve ไปสู่ vortex vein หรือ vessel of optic nerve

การตรวจตาที่สำคัญสำหรับโรคต้อหิน

ในการตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรค และติดตามการรักษาโรคต้อหินนั้น นอกจากการตรวจตาที่ทำกันอยู่เป็นประจำในผู้ป่วยทุกราย เช่น การวัด visual acuity และการตรวจร่างกายโดยใช้ไฟฉายอื่นๆ แล้ว ยังมีการตรวจที่สำคัญในโรคต้อหิน ซึ่งจะได้กล่าวถึงในรายละเอียดดังนี้

1. Tonometry เป็นการวัด intraocular pressure ทำได้โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า tonometer ซึ่งในทางปฏิบัติควรจะเป็นเครื่องมือที่ใช้วัดได้อย่างแม่นยำ repeatable และสามารถนำมาใช้โดยไม่มีอันตรายต่อดวงตา ที่นิยมใช้แพร่หลาย ได้แก่

1.1 Indentation ได้แก่ Schiottz tonometer เป็นต้น

1.2 Applanation ได้แก่ Goldmann tonometer เป็นต้น

ค่าความดันลูกตาที่วัดได้จาก tonometer จะมีหน่วยเป็น mmHg โดยค่าปกติคือความดันลูกตาที่อยู่ในช่วงซึ่งไม่ทำให้เกิด glaucomatous optic nerve damage ในทางทฤษฎีแล้วไม่สามารถบอกเป็นตัวเลขที่แน่นอนได้ เพราะมีความแตกต่างระหว่างบุคคล แต่จากการศึกษาพบว่าความดันลูกตาเฉลี่ยในประชากรทั่วไปมีค่า 15.5 ± 2.57 mmHg ดังนั้นเมื่อใช้หลักการทางสถิติ ค่าความดันลูกตาสูงสุดจะอยู่ที่ 20.5 mmHg ซึ่งจะครอบคลุมคนปกติได้ถึง 95% อย่างไรก็ตามพบว่าก็ยังมีการคาบเกี่ยวกันของความดันลูกตาระหว่างผู้ป่วยต้อหิน และคนปกติ

2. Fundoscopy จุดที่สำคัญในโรคต้อหินคือการตรวจ optic disc โดยอาจใช้ direct หรือ indirect ophthalmoscope ก็ได้ โดยลักษณะที่สำคัญของ glaucomatous cupping มีดังนี้

- Polar notching จะเห็น cupping เป็นรูปรีกว่ารูปร่างของ disc เกิดจากการมี focal enlargement ของ cupping ไปทาง inferior และ superior มากกว่าบริเวณอื่นๆ

- Enlargement of cupping ซึ่งในคนปกติ 80% จะมี cup-disc ratio น้อยกว่า 0.4 ในกรณีที่ตรวจพบ cup-disc ratio ที่มากกว่า 0.5 ให้สงสัยว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นต้อหิน



- Nasal displacement of the retinal vessel ที่บริเวณ optic disc

- Splinter hemorrhage ซึ่งมักจะพบที่ใกล้ๆ ขอบของ optic nerve head

- **Asymmetry of cupping** ในคนปกติขนาดของ **cupping** ในตา 2 ข้างจะเหมือนกัน **copping** ที่แตกต่างกันมากกว่า 0.2 จะพบได้เพียง 1% ในคนปกติ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้มากทีเดียวว่าผู้ป่วยอาจเป็นต้อหิน

- **Progressive change of cupping** เป็นลักษณะที่สำคัญในผู้ป่วยต้อหิน กล่าวคือจะมีการขยายขนาดของ **cupping** ไปเรื่อยๆ และพบการเปลี่ยนแปลงที่กล่าวถึงข้างต้นได้มากและชัดเจนขึ้นอีกด้วย

3. Gonioscopy เป็นการตรวจ **structure** ต่างๆ ในบริเวณ **anterior chamber angle** เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคต้อหิน ซึ่งจุดสำคัญก็คือการทำ **gonioscopy** โดยจะช่วยแยกต้อหินออกเป็นชนิดมุมเปิด และมุมปิด แต่การตรวจนี้ต้องอาศัยเครื่องมือพิเศษที่เรียกว่า **goniolens** ทำให้จักษุแพทย์สามารถบอกความกว้างของ **anterior chamber angle** โดยการประมาณเป็น **grade** ต่างๆ ดังนี้

	- grade O = O	- closed
chamber depth	- grade I 	= 10° narrow angle, shallow anterior
	- grade II = 20°	
depth	- grade III 	= 30° open angle, deep anterior chamber
	- grade IV = 40°	

โดยค่ามุมเป็นองศาในที่นี้คือ มุมที่ทำระหว่าง **peripheral cornea** และ **iris** บริเวณ **angle recess** (รูปที่ 1) ซึ่งได้เทียบเคียงกับการประมาณความลึกของ **anterior chamber** โดยการตรวจด้วยไฟฉายไว้ให้แล้ว

4. Perimetry เป็นการตรวจ **visual field** หรือลานสายตาของผู้ป่วย โดยตรวจในตาที่ละข้าง อาจใช้วิธี **manual** (เช่น **Goldmann perimeter**) หรือวิธี **automated** (เช่น **computerized perimeter**)

Definite glaucomatous visual field defect (รูปที่ 2)

1. Elongated blind spot (Seidel scotoma)
2. Arcuate (Bjerrum) scotoma
3. Nasal step
4. Tubular field

ประโยชน์และความจำเป็นในการตรวจ **visual field** ในผู้ป่วยต้อหิน พอจะสรุปได้ดังนี้

1. เพื่อการวินิจฉัย **visual field loss** เป็นหนึ่งใน **diagnostic criteria** ที่สำคัญมากในการวินิจฉัยโรคต้อหินชนิดเรื้อรัง ในผู้ป่วยที่มีความดันลูกตาขึ้นสูงเกินกว่าค่าปกติ แต่ยังไม่มีความ **visual field loss** จะยังไม่ถือว่าเป็นต้อหิน

2. เพื่อช่วยบอก prognosis ของโรค ถ้าพบว่า visual field loss ของผู้ป่วยรายใด progress เร็วมาก หรืออยู่ใน advanced stage จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จำเป็นต้องรักษา เพื่อลดระดับความดันลูกตาสให้อยู่ในระดับต่ำ (low teen)

3. เพื่อติดตามผลการรักษา ถ้าให้การรักษาแล้วยังพบว่ามี visual field loss เพิ่มมากขึ้น แพทย์จะต้องให้การรักษาเพื่อให้ระดับความดันลูกตาลดลงไปอีก

ความสำคัญของ visual field loss ในโรคต้อหิน ก็คือเป็น irreversible loss การรักษาทำเพื่อ preserve visual function ส่วนที่ยังเหลืออยู่ของผู้ป่วยไว้เท่านั้น

Primary glaucoma

Open-angle glaucoma

primary open angle glaucoma (POAG) เป็น glaucoma ชนิดที่พบบ่อยที่สุด พบมากในคนที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป โดยจากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ประมาณ 0.4-0.5% ของประชากรที่มีอายุมากกว่า 40 ปี และพบมากขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุ ส่วนใหญ่เชื่อว่าเป็นได้พอๆ กันทั้งชายและหญิง มีบางรายงานพบว่าชายเป็นมากกว่าหญิง คนผิวดำเป็นมากกว่าคนผิวขาว และถ้าพบในคนผิวดำ โรคมักจะรุนแรงกว่า

ลักษณะทางคลินิก

POAG เป็น typical form ของ glaucoma โดยจะพบ IOP ที่สูงกว่าปกติ ซึ่งส่วนใหญ่จะสูงกว่า 21 mmHg และมี normal open anterior chamber angle (deep anterior chamber) โดยที่ไม่มีความผิดปกติของตา หรือส่วนอื่นในร่างกายที่เป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของ IOP และประการสุดท้ายที่สำคัญ คือ จะต้องพบ typical glaucomatous visual field defect และ/หรือร่วมกับ optic nerve head damage

POAG เป็นโรคซึ่งค่อยเป็นค่อยไป เป็นมากขึ้นอย่างช้าๆ ไม่เจ็บไม่ปวด ส่วนใหญ่ไม่มีอาการอะไรจนกว่าโรคจะเป็นมากแล้ว มักเป็นทั้งสองตา แต่ความรุนแรงของโรคในแต่ละตาอาจไม่เท่ากันได้ Genetic aspect

เชื่อว่า POAG เป็นกรรมพันธุ์ โดยพบโรคนี้ในญาติของผู้ป่วยได้มากกว่าคนปกติ (5-19%) ส่วนการถ่ายทอดเป็นแบบใด ยังไม่ทราบชัด บางการศึกษาถือว่าเป็น multifactorial หรือ polygenicity ดังนั้นญาติใกล้ชิดของผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเกี่ยวกับ glaucoma อย่าง

ใกล้ขีด เพื่อ detect โรคให้ได้ก่อนที่จะเกิด irreversible optic nerve และ/หรือ visual field damage ขึ้น

ความสัมพันธ์ระหว่าง POAG และภาวะอื่นๆ

1. Myopia พบโรคนี้ในผู้ป่วยสายตาสั้นได้มากกว่า โดยเฉพาะถ้ามีสายตาสั้นมากกว่า 5 diopters ขึ้นไป
2. DM พบ POAG ในผู้ป่วยเบาหวานได้มากกว่าในคนปกติ บางรายงานพบว่าพบ POAG ได้ถึง 3 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติในวัยเดียวกัน และยังพบว่าผู้ป่วย POAG จะมี positive glucose tolerance test ได้ถึง 22%
3. Thyroid disorder ซึ่งพบได้ทั้ง hyper และ hypothyroid และยังพบว่าผู้ป่วย POAG มีค่าของ protein bound iodine ต่ำด้วย
4. Cardiovascular abnormalities โรคที่พบมี POAG ร่วมด้วยบ่อยได้แก่ hypercoagulability, hyper-cholesterolemia และ retinal vein occlusion (CRVO หรือ BRVO ก็ได้)
5. Corneal endothelial disorder ที่พบร่วมกับ POAG ได้บ่อยได้แก่ Fuch's และ posterior polymorphous dystrophy

การรักษา

จุดประสงค์ของการรักษา POAG อยู่ที่การพยายามลด IOP หรือการเพิ่ม vascular supply ของ optic nerve ซึ่งการลด IOP ทำได้โดยลดการสร้างของ aqueous หรือโดยการเพิ่ม outflow แต่ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่จะเปลี่ยน vascular supply ของ optic nerve สำหรับการรักษานั้นจุดหมายก็คือต้องลด IOP ให้ลงมาในระดับที่ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ visual field และ optic disc โดยระดับ IOP ที่เหมาะสมนี้จะต้องพิจารณาในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

การรักษา POAG นั้น การใช้ยาเป็นการรักษาที่ควรใช้อันดับแรก หากใช้ยาไม่ได้ผลจึงจะทำการผ่าตัด สำหรับการให้ยาในโรคนี้ซึ่งเป็นโรคเรื้อรัง ต้องให้ยาไปจนตลอดชีวิต และผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการเจ็บปวด รวมทั้งไม่เห็นผลของการรักษาชัดเจน ปัญหาเรื่อง compliance ในผู้ป่วยบ้านเราจึงสูงมาก ดังนั้นการอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึง natural history ของโรค และจุดประสงค์ของการรักษาตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา จึงมีความสำคัญมากในการที่จะทำให้ผู้ป่วยใช้ยาและมาตรวจ follow up อย่างสม่ำเสมอ

Medical treatment

1. β adrenergic blocking agent ออกฤทธิ์ลด IOP ได้โดยลด aqueous production โดยไม่มีผลต่อ outflow ใช้ยาหยอดวันละ 2 ครั้ง side effect ที่สำคัญ

คือทาง cardiovascular ทำให้มี slow pulse rate และ weak myocardial contractility ส่วนทางด้าน respiratory ทำให้เกิด bronchospasm และ airway obstruction โดยเฉพาะในผู้ป่วย asthma และ COPD ดังนั้นการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคทาง CVS หรือ obstructive lung disease จึงควรหลีกเลี่ยง หรือถ้าจำเป็นต้องใช้ ให้ใช้ด้วยความระมัดระวัง

ตัวอย่างยาในกลุ่ม β -blocker ได้แก่

- non-selective : timolol, carteolol, levobunolol
- selective β_1 antagonist : betaxolol มีผลต่อ β_2 receptor ต่ำกว่ากลุ่ม non-selective มากผลต่อระบบทางเดินหายใจจึงลดลง เหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินหายใจอยู่

2. Non-selective α adrenergic agonists ออกฤทธิ์ลด aqueous โดยลดการสร้าง aqueous และช่วยเพิ่ม outflow facility ใช้หยอดวันละ 2 ครั้ง side effect ที่สำคัญคือทาง cardiovascular ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ heart rate และ blood pressure เกิด arrhythmias ขึ้นได้ ส่วน ocular side effect พบได้บ่อยมาก คือหยอดแล้วแสบตา และหลังหยอดสักครู่ตาจะแดง

การใช้ยากลุ่มนี้ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่ :

- มี shallow anterior chamber เพราะยานี้ทำให้เกิด mydriasis จึงอาจ precipitate ให้เกิด angle closure glaucoma ได้ในตาที่มีแนวโน้มที่จะเป็นอยู่แล้ว
- เป็น aphakic eye เพราะเมื่อใช้ยานี้ใน aphakia พบ cystoid macular edema ได้บ่อย ภาวะนี้เป็น dose related และหายได้เมื่อหยุดยา

ตัวอย่างยาในกลุ่ม α adrenergic agonist ได้แก่

- epinephrine มี side effect สูงมาก ปัจจุบันไม่นิยมใช้แล้ว
- dipivefrin ยานี้เป็น prodrug ของ epinephrine ซึ่งมีคุณสมบัติ lipophilic มากกว่า epinephrine จึงมี corneal penetration มากกว่า epinephrine ถึง 17 เท่า จึงสามารถใช้ยานี้ใน concentration ต่ำกว่ามากทำให้ทั้ง ocular และ systemic side effect ต่ำลงอย่างมาก

3. Cholinergic drugs เป็น parasympathomimetics มักเรียกว่า miotics ออกฤทธิ์ลด IOP ได้โดยการเพิ่ม outflow facility (trabecular route) และยังช่วยลด aqueous production ได้เล็กน้อยอีกด้วย ใช้หยอดวันละ 4 ครั้ง side effect ที่สำคัญ พบได้บ่อยและมักจะรบกวนต่อ compliance คือ ocular side effect ได้แก่

- ciliary muscle spasm ซึ่งจะทำให้ปวดศีรษะ และ induced myopia อีกด้วย ปัญหานี้จะสำคัญในผู้ป่วยที่อายุน้อย

- miosis ซึ่งจะมีผลต่อสายตา ถ้าหากผู้ป่วยมี cataract ร่วมด้วย

ตัวอย่างยาในกลุ่ม miotics ที่มีใช้ในประเทศไทย คือ pilocarpine ซึ่งมีความเข้มข้น 2% และ 4% โดย 4% จะมีฤทธิ์ลด IOP ได้มากกว่า 2% แต่ก็จะมี side effect มากกว่าเช่นกัน

4. Carbonic anhydrase inhibitors ออกฤทธิ์ลด IOP โดยลดการสร้าง aqueous ปัญหาของการใช้ยากลุ่มนี้ใน systemic form เมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน ได้แก่ paresthesia ที่ปลายนิ้วและรอบปาก, nausea, abdominal discomfort, peculiar metallic taste ทำให้ผู้ป่วยเบื่ออาหาร และน้ำหนักลด, electrolyte imbalance ซึ่งพบได้มากในผู้ป่วยที่ไม่ค่อยแข็งแรง จะมี metabolic acidosis และ potassium depletion ได้ ปัญหาเหล่านี้มักจะค่อนข้างรุนแรง จนในบางรายจำเป็นต้องหยุดยากลุ่มนี้

การใช้อากลุ่มนี้ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่ :

- prone ต่อการเกิด metabolic acidosis อาทิเช่น ผู้ป่วย liver insufficiency, renal failure, adrenocortical insufficiency หรือ severe pulmonary obstruction

- prone ต่อการเกิด potassium depletion คือผู้ป่วยที่ได้รับยา diuretic (ที่เป็นกลุ่ม non K^+ - sparing), และต้องระวังถ้าผู้ป่วยได้ digitalis ซึ่งภาวะ hypo K^+ จะทำให้เกิดปัญหา digitalis toxicity ขึ้นได้

- มีประวัติการเป็นหรือเป็น renal calculi อยู่

ตัวอย่างยาในกลุ่ม CAIs ที่มีใช้อยู่ ได้แก่

- กลุ่มที่ต้องใช้ใน systemic form : acetazolamide (250 mg ทุก 6 ชั่วโมง) metazolamide (25-100 mg 2-3 ครั้ง/ต่อวัน)

- กลุ่มที่ใช้ใน topical form : dorzolamide เป็นยาใหม่ ยังไม่เป็นที่แพร่หลายในประเทศไทย เนื่องจากยังมีราคาแพง แต่มีข้อดีเพราะลดปัญหาเรื่อง systemic side effect ลงได้มาก

เนื่องจากยากลุ่ม CAIs นี้เป็น sulfonamide derivative ดังนั้นก่อนการใช้ต้องซักประวัติเรื่องการแพ้ยาอย่างดี เพราะ incidence การแพ้ยากลุ่ม sulfonamide มีค่อนข้างสูงในประชากร และปฏิกิริยาการแพ้ในบางรายรุนแรงถึงชีวิตได้ (Steven-Johnson syndrome)

5. Selective α_2 adrenergic agonist ออกฤทธิ์ลด IOP ได้โดยการลด aqueous production และเพิ่ม uveoscleral outflow ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ apraclonidine และ brimonidine

6. Prostaglandin derivatives ออกฤทธิ์ลด IOP โดยการเพิ่ม uveoscleral outflow ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ latanoprost และ unoprostone isopropyl

7. Neuroprotective agents เป็นสารกลุ่มซึ่งยังอยู่ในการศึกษาวิจัย หลักการของ สารกลุ่มนี้คือพยายามเพิ่ม tolerability ของ optic nerve ต่อการทำลายที่เกิดจาก IOP และ vascular insufficiency และ/ หรือช่วยเพิ่ม perfusion ที่ไปสู่ optic nerve head ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ เช่น

- calcium -channel blocking agent
- glutamate blockade
- heat-shock protein
- antioxidants

Laser treatment

การรักษาโดยใช้ laser สำหรับ POAG เป็นการ treat ที่บริเวณ trabecular meshwork ด้วย laser energy เรียกว่า laser trabeculoplasty จะช่วยลด IOP ลงได้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ medical treatment อย่างเต็มที่เท่าที่จะ tolerate ได้แล้ว IOP ยังไม่ลดลงมาอยู่ใน safety level และยังไม่ต้องการทำผ่าตัด อย่างไรก็ตามการตรวจ IOP โดยวิธี laser trabeculoplasty นี้จะลดลงเรื่อยๆ เมื่อเวลาผ่านไป

Surgical treatment

การผ่าตัดใน POAG นั้นมักจะทำในกรณีที่การใช้ medical treatment อย่างเต็มที่ และ/หรือ laser trabeculoplasty ไม่สามารถลด IOP ลงมาอยู่ในระดับที่ปลอดภัยได้ และพบว่ามีการ progressive visual field loss และ optic nerve damage ซึ่งในปัจจุบัน วิธีการผ่าตัดที่นิยมทำกัน คือ trabeculectomy success rate ของการผ่าตัดวิธีนี้อยู่ประมาณ 75% แต่ success rate จะต่ำลงมากในผู้ป่วยที่อายุน้อย (<40 ปี) หรือมีภาวะบางอย่างในตาข้างที่ทำผ่าตัด กรณีนี้จำเป็นต้องให้ adjunctive treatment ร่วมด้วยในการผ่าตัดเพื่อช่วย improve success rate (อาทิเช่นการใช้ mitomycin - c หรือ 5 - fluorouracil)

Primary angle closure glaucoma (PACG)

PACG เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ IOP อย่างรวดเร็วมาก ในขณะที่มี anterior chamber angle ปิดจากการ block โดย iris root aqueous outflow จึงหยุดลง ฉับพลัน ทำให้ผู้ป่วยปวดตามาก และตามัวลง glaucoma ชนิดนี้พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 7 : 3

Factors ที่นำไปสู่การปิดที่ anterior chamber angle

1. Anatomical narrow angle

การเกิด acute attack ของ angle-closure glaucoma พบได้เฉพาะในตาที่มี anterior chamber angle แคบอยู่แล้ว ซึ่งเราสามารถดูได้จากการตรวจ anterior chamber depth โดยใช้ไฟฉาย (รายละเอียดการ grade anterior chamber depth ได้กล่าวแล้วในเรื่อง gonioscopy) ผู้ป่วยที่มี shallow anterior chamber ร่วมกับ convex iris จะมี lens-iris diaphragm อยู่ anterior กว่าปกติ ทำให้ iris อยู่แนบกับ peripheral cornea เป็นเหตุให้ trabecular meshwork ถูก occlude ภาวะนี้จะมีโอกาสเกิดได้มากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น เนื่องจาก lens จะหนาขึ้นตามอายุ anterior chamber จึงตื้นมากขึ้นอีก

2. Physiologic pupillary block

ในคนปกติ iris จะ contact กับ lens เฉพาะบริเวณที่ใกล้ pupil แต่ในตาที่มี shallow anterior chamber จะมี arc of contact ระหว่าง iris กับ anterior surface ของ lens มากกว่า ทำให้ resistance ของ aqueous ที่จะไหลจาก posterior chamber มายัง anterior chamber มีมากขึ้น จึงเกิด pressure gradient ระหว่าง chamber ทั้ง 2 ดันให้ peripheral iris โป่งมาทาง anterior (เกิด iris bombe') จนกระทั่ง iris ไปแนบกับ trabecular meshwork block การ drain ของ aqueous จึงมี IOP สูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (เกิด acute attack)

3. Dilatation of pupil

การมี pupil ที่ dilate อาจเกิดจากอยู่ห้องมืด, emotiom หรือจากยาทั้ง systemic และ topical จะทำให้ peripheral iris หย่อนกว่าปกติ จึงมีโอกาสถูก push ให้ปิด trabecular meshwork ได้มากขึ้น

จากการศึกษาพบว่า pupil ที่อยู่ใน mid-dilatation มีโอกาส attack มากที่สุด เพราะมี pupillary block ร่วมกับ laxness ของ peripheral iris ที่จะนำไปสู่ trabecular block ซึ่งพบได้หลังจากหยอดยา dilate pupil แล้วยาเริ่มหมดฤทธิ์ pupil จึงค่อยๆ หดลงมาอยู่ใน semi-dilate position ดังนั้นการจะหยอดยา dilate pupil เพื่อตรวจจะต้องพิจารณาโอกาสที่จะเกิด acute attack โดยการตรวจ anterior chamber depth ก่อนเสมอ ในกรณีที่ shallow anterior chamber หรือสงสัย จะต้องทำ gonioscopy ทุก ราย

Phrases of primary angle closure glaucoma

ผู้ป่วย primary angle closure glaucoma อาจจะมาพบแพทย์ในระยะต่างๆ คือ

1. Prodromal : เป็นระยะที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการอะไร แต่แพทย์ตรวจพบมี shallow anterior chamber ทำ gonioscopy พบเป็น narrow angle IOP ยังปกติ ถ้าให้การ

รักษาโดยการทำให้ prophylactic peripheral iridectomy ตั้งแต่ระยะนี้ ผู้ป่วยจะ cure จากโรค และไม่เกิด acute attack ขึ้นเลย

2. Acute attack : angle ปิดหมดหรือเกือบหมด ขณะมีอาการถือเป็น ocular emergency อันหนึ่ง เพราะหากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องทันที่ดวงตาอาจบอดภายในเวลาไม่กี่วัน ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

3. Intermittent attack : บางครั้งอาจจะเรียกว่า subacute angle closure glaucoma ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมี angle ที่ปิด intermittent หรือ partially และ IOP ที่ขึ้น vary ตาม angle ที่ปิด ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการตามัวเป็นบางครั้ง อาการปวดอาจจะเป็นแบบ dull aching หลังลูกตา หรือไม่ปวดเลย อาการที่ typical ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการเห็นสีรุ้งรอบดวงไฟ มักเป็นเวลากลางคืน และจะหายไปในวันรุ่งขึ้น หลังจากนอนหลับ เพราะมีการ miosis ขณะหลับ

การรักษาในกลุ่ม intermittent attack ก็เช่นเดียวกับ AACG การรักษาหลักคือ การทำ surgery (peripheral iridectomy หรือ trabeculectomy แล้วแต่ระยะของโรค) และต้องตรวจ และให้การรักษ fellow eye ด้วย โดยการทำให้ prophylactic iridectomy ถ้าพบว่า angle ค่อนข้างแคบ

4. Chronic : เป็น angle closure glaucoma ชนิดที่ไม่มีอาการ เป็นการปิดของ angle ที่ละน้อยค่อยเป็นค่อยไป จนในที่สุดปิดหมด ซึ่งใช้เวลาหลายๆ เดือนหรือเป็นปี ความดันตาจะค่อยๆ ขึ้น เป็นสัดส่วนกับ angle ที่ปิด ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมาพบแพทย์แบบ POAG คือมี IOP ที่สูงและมี typical VF defect ตลอดจน glaucomatous cupping แต่ตรวจพบ angle ปิด

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้พิจารณาในลักษณะเดียวกับ subacute angle closure glaucoma และตรวจรักษา fellow eye ด้วยเสมอ

5. Absolute glaucoma : เป็น end result ของ angle closure glaucoma ซึ่งไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ดวงตา จนกระทั่งผู้ป่วย loss vision ถึง no light perception ผู้ป่วยจะมีอาการปวดตามาก globe จะแข็งมาก (stony hard) ซึ่งมักจะจำเป็นต้องทำ enucleation หรือฉีด retrobulbar alcohol เพื่อรักษาอาการปวด

Symptom of acute glaucoma

1. Eye pain : ผู้ป่วยจะมีอาการปวดตา หรือบางรายปวดศีรษะด้านเดียวกันร่วมด้วย
2. Red eye : ผู้ป่วยมักจะให้ประวัติว่าตาแดงอย่างฉับพลันภายใน 30-60 นาที

3. Blurred vision : ผู้ป่วยบางรายอาจเริ่มจากเห็นสีรุ้งรอบดวงไฟ โดยมีสี blue-green ตรงกลาง และ yellow-red อยู่รอบๆ จากนั้นจะเริ่มรู้สึกมืดลง จนบางรายเหลือเพียง light perception เท่านั้น

4. Nausea and vomiting

Sign of acute glaucoma

1. Corneal edema : เกิดขึ้นเนื่องจาก sudden rising ของ IOP ทำให้ pumping action ของ corneal endothelium ทำงานไม่ทัน น้ำที่เกินใน corneal tissue จะ act คล้าย prism เมื่อพบแสงขาว (ผู้ป่วยจึงมีอาการเห็นสีรุ้งรอบดวงไฟ) และ cornea จะสูญเสีย transparency ไป (ผู้ป่วยจึงตามัวลง)

2. Circumcorneal injection : AACG เป็นหนึ่งใน differential diagnosis ของกลุ่ม high risk red eye

3. Shallow anterior chamber : จะพบว่ามี iris bombe' ด้วย

4. Mild iritis

5. Fix-dilate or semidilate pupil : เกิดจาก IOP ที่สูงมาก ทำให้ interfere ต่อ blood supply ของ iris ซึ่ง sphincter muscle จะมี paresis ได้ง่ายกว่า dilator ถ้าให้การรักษาได้ทัน pupil จะกลับมา react to light ได้ดั้งเดิม ถ้ารักษาไม่ทัน ผู้ป่วยจะมี pupil dilate อย่างนั้นไปตลอดชีวิต

6. High IOP : ส่วนใหญ่จะพบ IOP ซึ่งสูงมาก $\approx 50-60$ mmHg ทำให้ผู้ป่วยปวดมาก

Management of acute glaucoma

AACG ถือเป็น ocular emergency ต้องให้การรักษาโดยทันที แบ่งออกได้เป็น

1. Medical lowering of IOP

1.1 Hyperosmotic agents : เป็นยาในกลุ่มที่ใช้ในระยะสั้นๆ ในภาวะฉุกเฉินเช่นกรณี AACG ออกฤทธิ์ลด IOP โดยการลด vitreous volume ลง 3-4% จาก osmotic gradient ระหว่างเลือดและ ocular tissue ที่มีไข้อยู่ในประเทศไทย มี 2 ตัว คือ

- Glycerol : เป็น oral hyperosmotic agent ใช้ในขนาด 1-1.5 g/kg body weight IOP จะลดลงหลังกิน 10 นาที peak ที่ 30 นาที และฤทธิ์อยู่ได้นาน 5 ชั่วโมง ยานี้จะถูก metabolized ให้ calories 4.32 kcal/g จึงทำให้มีปัญหาในผู้ป่วยเบาหวานได้ถ้าต้องให้หลาย dose

- Mannitol : เป็น intravenous preparation ให้ผลในการลด IOP ได้ดีกว่า oral agent ใช้ในขนาด 2 g/kg body weight ในรูป 20% solution ให้ IV ภายใน 30 นาที จะมี onset of action ใน 0-60 นาที และอยู่ประมาณ 6 ชั่วโมง แล้วจะ

ถูก excreted unmetabolized ในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จะมี transient rise ของ blood volume จึงต้องระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหา heart function นอกจากนี้นี้อาจพบอาการปวดศีรษะ, angina-like chest pain ตลอดจน anaphylactic reaction ได้

1.2 CAIs : ให้ขนาด 250-500 mg เพื่อช่วยลด aqueous production

1.3 β - blocker : ใช้ตัวใดก็ได้ ช่วยลด aqueous production

1.4 Pilocarpine : เริ่มใช้หลังจากให้ยาในข้อ 1.1 - 1.3 ไปแล้ว 1 - 2 ชั่วโมง การใช้ทันทีในขณะที่ IOP ยังสูงอยู่ pupil จะไม่หด เพราะ sphinctor muscle ยังมี ischemia อยู่ เมื่อ IOP เริ่มลดลง และ pupil เริ่ม constrict ให้ใช้ 4% pilocarpine ต่อทุก 4 - 6 ชั่วโมง เพื่อ keep pupil ให้ constrict ไว้

หลังจากที่ IOP ลดลงแล้ว และผู้ป่วยสบายขึ้น ให้ส่งต่อผู้ป่วยไปยังจักษุแพทย์ เพื่อทำ definite surgical treatment ให้แก่ผู้ป่วย

2. Surgical or laser peripheral iridectomy

การทำ peripheral iridectomy เป็น definitive treatment สำหรับ AACG เพราะจะป้องกันไม่ให้เกิด 'iris bombe' และ acute attack อีก โดย bypass aqueous จาก posterior chamber ผ่าน iridectomy เข้าสู่ anterior chamber โดยตรง ดังนั้นแม้ว่าจะเกิด pupillary block ขึ้น ก็จะไม่มีความแตกต่างระหว่าง chamber จึงไม่ develop 'iris bombe' และ acute attack อีก

ในกรณีที่ทำกรรักษาได้รวดเร็ว ยังไม่มีการปิดอย่าง permanent ที่ anterior chamber angle จาก peripheral anterior synechiae การทำ peripheral iridectomy จะเป็น curative treatment เลย แต่ถ้ามี PAS บ้างแล้ว อาจจำเป็นต้องให้ยาลดความดันลูกตาต่อไปได้

3. Prophylactic peripheral iridectomy in the fellow eye

มีการศึกษาจากหลายสถาบันพบว่าผู้ป่วยที่มี attack ในตาหนึ่งแล้ว ตาอีกข้างหนึ่งมีโอกาสที่จะเกิด attack ได้ถึง 50-75% ใน 5-10 ปี ทั้งนี้ที่ให้ miotics อยู่ตลอดเวลา เนื่องจากคนทั่วไปมักมี angle ทั้ง 2 ตา ที่คล้ายกัน จึงพิจารณาให้ prophylactic iridectomy ไว้เลย

Secondary glaucoma

secondary glaucoma หมายถึง glaucoma ซึ่งมี associated ocular หรือ systemic abnormalities เป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงใน aqueous humor dynamics ดังนั้นการรักษา glaucoma ชนิดนี้ จะต้องพยายามรักษาที่สาเหตุเบื้องต้นด้วย (ถ้า

เป็นไปได้) ร่วมไปกับการใช้ยาลด IOP ต่างๆ ตามความจำเป็น **glaucoma** ในกลุ่มนี้มีมากมาย แต่ที่มีความสำคัญและพบได้บ่อย ได้แก่

1. **glaucoma associated with disorder of the lens** (รายละเอียดอยู่ในเรื่อง cataract)
2. **glaucoma associated with ocular inflammation** (รายละเอียดอยู่ในเรื่อง red eye)
3. **glaucoma associated with intraocular hemorrhage** (รายละเอียดอยู่ในเรื่อง ocular emergency)
4. **steroid - induced glaucoma** : การใช้ topical corticosteroid จะลด outflow facility ทำให้ IOP สูงขึ้น ซึ่งขบวนการนี้เป็นไปตามพันธุกรรม

Becker ได้ทำการศึกษาพบว่าในประชากรทั่วไป ถ้าให้ steroid eye drop เช่น dexamethazone 0.1% qid เป็นเวลา 3 - 4 สัปดาห์ จะแบ่งผู้ป่วยตามปฏิกิริยาตอบสนองต่อยาออกได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. **high responders(GG)** ได้แก่ ผู้ป่วยซึ่งมี IOP สูงขึ้นมากกว่า 15 mmHg พบได้ประมาณ 5%
2. **moderate responders(NG)** ได้แก่ ผู้ป่วยซึ่งมี IOP สูงขึ้น 6 -15 mmHg พบได้ประมาณ 35%
3. **non - responders (NN)** ได้แก่ ผู้ป่วยซึ่ง IOP ไม่สูงขึ้น หรือสูงขึ้นน้อยกว่า 6 mmHg พบได้ประมาณ 60%

บุคคลที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น steroid responder และ steroid induced glaucoma ได้แก่ ผู้ป่วย POAG , มีประวัติ POAG ในครอบครัว, high myopia , DM และผู้ที่ prone ต่อการเกิด POAG ทุกคน

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกับ POAG คือมี IOP สูงขึ้น อาจจะมีหรือยังไม่มี visual field และ optic nerve head damage ก็ได้ ซึ่งการหยุด steroid จะทำให้ IOP ลดลงมาได้โดยอาจจะต้องให้ยาลดความดันลูกตาร่วมด้วยในบางราย

การป้องกันเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดสำหรับ steroid-induced glaucoma โดยมีแนวทางปฏิบัติดังนี้

- ให้คำแนะนำเรื่องการใช้ยาหยุดแก่ผู้ป่วย ไม่ให้ซื้อยาหยุดยาใช้เองเป็นระยะเวลาต่อเนื่องกันนานๆ

- ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาหยอดยากลุ่ม steroid จะต้องกลับมาตรวจ follow up ตามนัด เพื่อที่แพทย์จะได้พิจารณาหยุดยา เมื่อโรคดีขึ้นแล้ว แต่ถ้ายังมีความจำเป็นจะต้องใช้ steroid ต่อเนื่องไปเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยจะต้องได้รับการวัด IOP และตรวจ optic nerve head เป็นระยะไปตลอด

Primary congenital glaucoma

primary congenital glaucoma เป็น glaucoma ที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก onset เริ่มตั้งแต่อายุขวบปีแรก โดยหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยมีอาการตั้งแต่แรกเกิด สาเหตุจาก arrest ใน development ของ structure บริเวณ anterior chamber angle เมื่อ fetus อายุได้ ประมาณ 7 เดือนในครรภ์

Clinical findings

classic triad ของผู้ป่วย primary congenital glaucoma เป็นอาการอันเนื่องมาจาก corneal edema

ได้แก่ :-

1. epiphora : เป็นอาการที่พบได้เร็วที่สุดในผู้ป่วยแทบทุกราย
2. photophobia
3. blepharospasm

Signs of congenital glaucoma

1. increased corneal diameter : ในเด็กแรกเกิด average horizontal corneal diameter จะน้อยกว่า 10.5 mm ถ้ามีความดันลูกตาสสูง ลูกตาจะขยายใหญ่ขึ้น โดยเฉพาะ corneo - scleral junction ภายในอายุขวบแรก (ทำให้ดูตาใหญ่มากคล้ายตาวัว บางครั้งจึงเรียกภาวะนี้ว่า Buphthalmos หรือ Ox eye) ถ้าวัด corneal diameter ได้มากกว่า 12 mm ต้องสงสัยโรคนี้

2. corneal edema : เป็นจากความดันลูกตาที่สูงทำให้ cornea บวม เป็นฝ้าขาว

3. increased IOP : ในเด็ก การวัด IOP ต้องให้ยาให้ผู้ป่วยหลับ หรือดมยาสลบ

4. tear at Descemet's membrane (Haab's striae) : เกิดจากความดันลูกตาที่สูงมาก

5. abnormal gonioscopic findings : ต้องทำทุกรายโดยการดมยาสลบในกรณี ที่ cornea ยังไม่

ขุ่นมาก

6. cupping of the disc : เกิดได้รวดเร็วมากกว่าผู้ใหญ่ และกลับคืนได้ ถ้าลดความดันลูกตาได้เร็ว เพราะในเด็กมี incomplete development ของ connective tissue บริเวณ lamina cribosa เมื่อ IOP สูง จะมีการกดไปทาง posterior และถ้า IOP กลับมาปกติ จะเกิดการยืดหยุ่นกลับมาสู่ปกติได้

การรักษา

1. medical treatment ส่วนใหญ่เป็นการรักษาชั่วคราวเพื่อให้ cornea บวมยุบ ลดลง การผ่าตัดจะทำให้สะดวกมากขึ้นเท่านั้น
2. surgical treatment เป็นการรักษาที่ดีที่สุด ยิ่งทำได้เร็ว ก็จะได้ preserve vision ได้มากขึ้น

Reference :

1. Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of ophthalmology. Pennsylvania. W.B.Saunders, 1994.
2. Ritch R, Shield MB. The secondary glaucoma. 1st edition. St Louis : Mosby, 1982.
3. Ritch R, Shield MB, Krupin T. The glaucomas. 2nd edition. St Louis : Mosby, 1996.
4. Shield MB. Text book of glaucoma. 2nd edition. Baltimore : Williams & Wilkins, 1987.
5. Vaughan D, Asbury T, Tabbara KF. General ophthalmology. 12nd ed. London : Prentice-Hall, 1989.
6. สกาวรัตน์ คุณาวิศรุต. ต้อหิน. กรุงเทพฯ. พี เอ ลิฟวิ่ง 2532.

