

เทคนิคการผ่าตัดย้ายเส้นประสาท จากส่วนอื่น มาเลี้ยงกระจกตา (different surgical techniques in corneal neurotization)

ปณิดา โพธิตา

บทนำ

Neurotrophic keratopathy (NK) เป็นโรคของกระจกตาที่มีลักษณะเฉพาะของการลดลงหรือขาดหายไปของความรู้สึกที่กระจกตาอันเนื่องมาจากการทำลายเส้นประสาทที่มาเลี้ยงกระจกตา (corneal nerve) ซึ่งเป็นแขนงส่วนปลายของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) สาเหตุที่ทำให้เส้นประสาทกระจกตาสูญเสียการทำงานและส่งผลให้กระจกตาไม่มีความรู้สึกที่พบมากที่สุดได้แก่ ความเสียหายของเส้นประสาทที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส (Herpes viral keratopathy) ส่วนสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ ความเสียหายของเส้นประสาทที่เกิดจากการผ่าตัด ความผิดปกติของเส้นประสาทแต่กำเนิด ความเสียหายของเส้นประสาทจากอุบัติเหตุ การใส่เลนส์สัมผัส (contact lens) เป็นเวลานาน และโรคเบาหวาน เป็นต้น⁽¹⁾

เส้นประสาทในกระจกตานั้นสำคัญต่อเซลล์เยื่อบุผิวของกระจกตาเพราะเส้นประสาทจะหลั่งสารที่ส่งเสริมการเจริญเติบโต (neurotrophic factors) ซึ่งจะทำหน้าที่สนับสนุนให้เยื่อบุผิวกระจกตามีความแข็งแรงสมบูรณ์⁽²⁾ นอกจากนี้เส้นประสาทในกระจกตายังทำหน้าที่เป็นตัวรับข้อมูลสัญญาณประสาท (afferent pathway) สำหรับการตอบสนองต่อการกะพริบตา (blink reflex) และเพื่อส่งคำสั่งไปยังต่อมน้ำตา (lacrimal functional unit) เพื่อช่วยในการหลั่งน้ำตาอีกด้วย ทำให้สัญญาณแรกของโรค neurotrophic keratopathy (NK) คือ ภาวะเยื่อบุผิวกระจกตามี



ความเสียหายเป็นแผล เพราะเยื่อบุผิวกระจกตาไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองได้หรือซ่อมแซมตัวเองได้ช้าจากภาวะเส้นประสาทที่กระจกตาทำงานได้ลดลง ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง แผลที่กระจกตาอาจติดเชื้อทำให้กระจกตาเป็นแผลเป็นหรือกระจกตาทะลุและทำให้สูญเสียการมองเห็นได้

ปัจจุบันการรักษาภาวะ neurotrophic keratopathy (NK) ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โดยเน้นไปที่การรักษาแบบประคับประคองไม่ให้โรคมีอาการแย่ลงและส่งเสริมการซ่อมแซมเยื่อบุผิวกระจกตา ด้วยการให้น้ำตาเทียมที่ปราศจากสารกันบูด หยอดตาด้วยซีรัมเลือดของผู้ป่วยเอง การใช้เลนส์สัมผัส (contact lens) การผ่าตัดเย็บปิดเปลือกตาบนล่างเข้าด้วยกัน (tarsorrhaphy) การปลูกถ่ายเยื่อถุงน้ำคร่ำที่กระจกตา (amniotic membrane patching) และการเปลี่ยนกระจกตา (corneal transplantation) เป็นต้น⁽³⁾ อย่างไรก็ตาม การรักษาส่วนใหญ่ในปัจจุบัน เน้นไปที่การบรรเทาอาการแสดงและชะลอการดำเนินของโรค แต่ไม่สามารถแก้ไขปัญหาที่แท้จริงของการที่กระจกตาไม่มีเส้นประสาทมาเลี้ยงได้

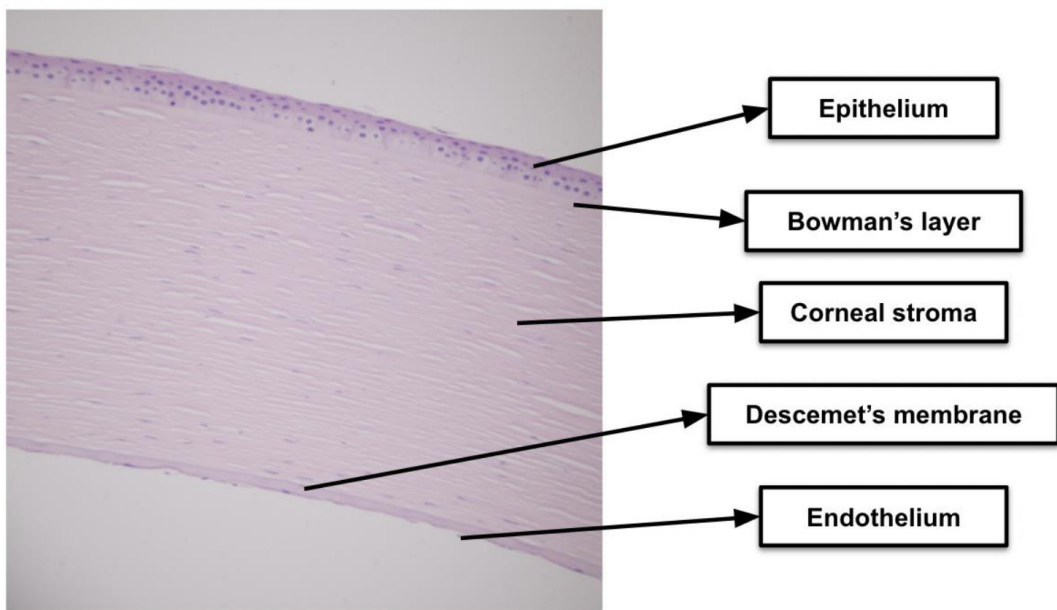
ในผู้ป่วย neurotrophic keratopathy (NK) ระดับปานกลางถึงรุนแรง เป้าหมายสูงสุดของการฟื้นฟูการมองเห็นสามารถบรรลุได้ด้วยการปลูกถ่ายกระจกตา (corneal transplantation) แต่กระจกตาที่ไม่มีความรู้สึกอย่างรุนแรงมีผลลัพธ์ที่ไม่ดีหลังจากการปลูกถ่ายเนื่องจากขาดปัจจัยการเจริญเติบโตที่จำเป็นสำหรับการหายของแผล การทำ corneal neurotization คือการย้ายส่วนของเส้นประสาทที่แข็งแรงจากผู้บริจาคเข้าสู่เนื้อเยื่อเยื่อกระจกตาที่เป็นโรค เพื่อให้มีการเจริญเติบโตของเส้นประสาทเข้าไปในกระจกตาและทำให้กระจกตาคลับมาความรู้สึกและการทำงานได้อีกครั้ง ในทางทฤษฎีแล้ว การทำ corneal neurotization สามารถแก้ไขปัญหาดังแต่ต้นต่อของโรคได้ นั่นคือการที่กระจกตาไม่มีเส้นประสาทมาเลี้ยง โดยวิธีการผ่าตัด corneal neurotization นี้ถือว่าเป็นการรักษาในทิศทางใหม่สำหรับผู้ป่วยที่อาจได้ผลการรักษาที่ไม่ดีจากการรักษาแบบประคับประคอง บทความนี้จึงมุ่งเน้นที่การรวบรวมเทคนิคการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทจากส่วนอื่นมาเลี้ยงกระจกตาในปัจจุบัน ข้อดีข้อเสียของแต่ละวิธี การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม การติดตามผู้ป่วย รวมไปถึงตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด corneal neurotization ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กายวิภาคและสรีระวิทยาของกระจกตา (anatomy and physiology of the cornea)

กระจกตา (cornea) เป็นส่วนที่อยู่บนสุดของลูกตา (eyeball) เป็นเนื้อเยื่อที่ใสไม่มีเส้นเลือดผ่านในเนื้อเยื่อ มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 11-12 มม. ในแนวนอน และ 9-11 มม. ในแนวตั้ง รอยต่อระหว่างกระจกตา (cornea) และตาขาว (sclera) เรียกว่า limbus กระจกตาประกอบไปด้วยส่วนที่เป็นเซลล์ (cellular component) และส่วนที่ไม่มีเซลล์ (acellular component)

ส่วนที่เป็นเซลล์คือเยื่อบุกระจกตาด้านนอก (epithelial cells) เซลล์กระจกตา (keratocytes), และ เซลล์เยื่อบุกระจกตาด้านใน (endothelial cells) ส่วนที่ไม่มีเซลล์ประกอบด้วย collagen และ glycosaminoglycan กระจกตามี 5 ชั้น เรียงจากด้านนอกเข้าด้านในดังนี้

1. เยื่อบุกระจกตาด้านนอก (epithelium)
2. ชั้น Bowman's layer
3. โครงกระจกตา (corneal stroma)
4. ชั้น Descemet's membrane
5. เยื่อบุกระจกตาด้านใน (endothelial cells)



รูปที่ 1. แสดงภาพตัดขวางของกระจกตาเมื่อดูผ่านกล้องจุลทรรศน์พยาธิวิทยาแสดงให้เห็นชั้นของกระจกตาซึ่งมี 5 ชั้นดังแสดง

กระจกตาของมนุษย์มีเส้นประสาทที่หนาแน่นมาก⁽⁴⁾ ประกอบด้วยโครงข่ายเส้นประสาทรอบขอบกระจกตา (limbal nerve plexus) โครงข่ายในเนื้อกระจกตา (stromal plexus) โครงข่ายใต้ชั้น Bowman's layer (Subepithelial plexus beneath Bowman's membrane) โครงข่ายเหนือชั้น Bowman's layer (sub-basal plexus above Bowman's membrane) และปลายประสาทในเยื่อผิวกระจกตาด้านนอก (intraepithelial terminals) เส้นใยเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นเส้นประสาทรับความรู้สึก เส้นประสาทรับความรู้สึกของกระจกตาส่วนใหญ่เป็นแขนงส่วนปลายที่มาจากของเส้นประสาททริเจมินัล (trigeminal nerve) เมื่อออกจากปมประสาททริเจมินัล แขนงของเส้นประสาทจะมารวมตัวกันที่รอบกระจกตาบริเวณประมาณ 1 มม. ห่างจาก limbus ก่อตัวเป็น

โครงข่ายรอบขอบกระจกตา (limbal nerve plexus) เมื่อเส้นประสาทออกจากโครงข่าย limbal nerve plexus และเข้าสู่กระจกตา พวกมันจะสูญเสียปลอกไมอีลิน (myelin sheath) และเยื่อหุ้มเส้นประสาท perineurium การไม่มีไมอีลินช่วยให้เส้นประสาทคงความโปร่งใสเมื่อผ่านกระจกตา

ความหนาแน่นของปลายเส้นประสาทที่กระจกตามีความหนาแน่นมากที่สุดในร่างกาย โดยมีประมาณ 606 ปลายประสาทต่อหนึ่งตารางมิลลิเมตร ปลายประสาทเหล่านี้มีความหนาแน่นสูงกว่าที่กลางกระจกตาเมื่อเทียบกับขอบกระจกตา ซึ่งอาจสะท้อนถึงความสำคัญในการปกป้องกระจกตาส่วนกลาง แม้ว่าการส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวดจะเป็นหน้าที่หลักของเส้นประสาทเหล่านี้ ความสำคัญของมันไม่ได้จำกัดอยู่แค่นั้น ประมาณร้อยละ 70 รับรู้ความรู้สึกจากความร้อน การอักเสบ และสารระคายเคืองทางเคมี ร้อยละ 20 เป็นตัวรับรู้การสัมผัสเชิงกล (mechanoreceptors), และร้อยละ 10 ถ่ายทอดความรู้สึกเย็น

ปลายประสาทเหล่านี้ไม่ได้มีหน้าที่เพียงแค่รับรู้ความรู้สึกเท่านั้น แต่ยังเป็นตัวรับข้อมูล (afferent pathway) สำหรับการตอบสนองต่อการกะพริบตาและหน่วยการทำงานของต่อมน้ำตา (lacrimal functional unit) โดยหน่วยการทำงานของต่อมน้ำตานี้มีหน้าที่ในการหลั่งน้ำตา การมีเส้นประสาทที่แข็งแรงยังให้ปัจจัยการเจริญเติบโตของเส้นประสาท (neurotrophic factors) เช่น nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF) และ neuropeptide Y เป็นต้น ซึ่งมีหน้าที่สนับสนุนที่สำคัญต่อเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาอีกด้วย⁽⁵⁾

กายวิภาคของเส้นประสาทส่วนปลาย (anatomy of peripheral nerve)

ระบบประสาทส่วนปลายประกอบด้วยเส้นประสาทที่แยกออกมาจากสมองและไขสันหลัง เส้นประสาทเหล่านี้ทำหน้าที่สื่อสารระหว่างระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) และส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ระบบประสาทส่วนปลายยังแบ่งออกเป็นระบบประสาทโซมาติก และระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบประสาทโซมาติกประกอบด้วยเส้นประสาทที่ไปยังผิวหนังและกล้ามเนื้อ และเกี่ยวข้องกับกิจกรรมที่รู้ตัว ระบบประสาทอัตโนมัติประกอบด้วยเส้นประสาทที่เชื่อมต่อระหว่างระบบประสาทส่วนกลางกับอวัยวะภายใน เช่น หัวใจ กระเพาะอาหาร และลำไส้ ทำหน้าที่ในกิจกรรมที่ไม่รู้ตัว เส้นประสาทมีดังต่อไปนี้

1. เส้นประสาทสมอง (cranial nerve) เส้นประสาทสมองมีทั้งหมด 12 คู่ เส้นประสาทเหล่านี้ทั้งหมด ยกเว้นเส้นประสาทเวกัส ผ่านรูของกะโหลกไปยังโครงสร้างในส่วนหัว คอ และใบหน้า เส้นประสาทสมองถูกกำหนดทั้งชื่อและตัวเลขโรมันตามลำดับที่ปรากฏบนพื้นผิวด้านของสมอง (base of skull) เส้นประสาทส่วนใหญ่มีทั้งส่วนประสาทรับรู้ (sensory) และสั่งการ (motor)

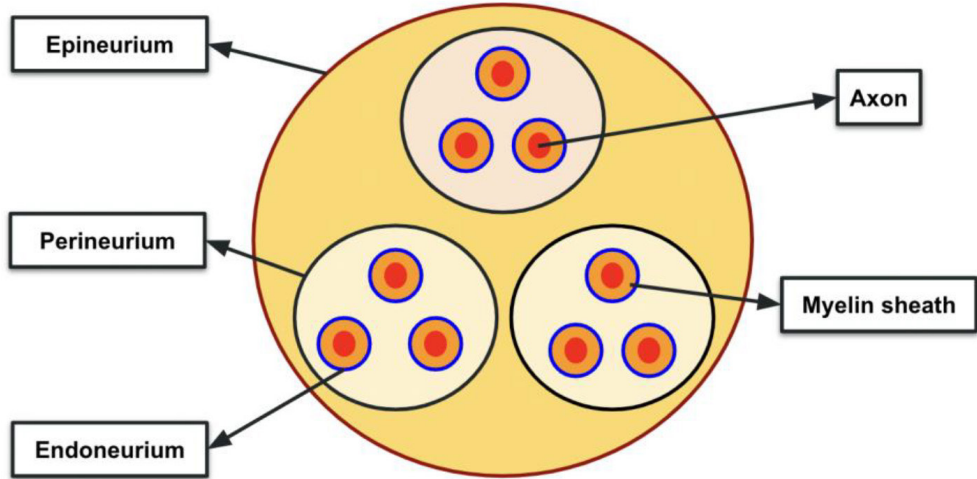
2. เส้นประสาทไขสันหลัง (spinal nerve) เส้นประสาทไขสันหลัง 31 คู่ ออกมาจากด้านข้างของไขสันหลัง แต่ละคู่ของเส้นประสาทตรงกับส่วนของไขสันหลังและถูกตั้งชื่อตามนั้น

ซึ่งหมายความว่ามีเส้นประสาทส่วนคอ 8 คู่ เส้นประสาทส่วนทรวงอก 12 คู่ เส้นประสาทส่วนเอว 5 คู่ เส้นประสาทกระเบนเหน็บ 5 คู่ และเส้นประสาทกระดูกก้นกบ 1 คู่ เส้นประสาทไขสันหลังแต่ละเส้นเชื่อมต่อกับไขสันหลังโดยรากหลังและรากหน้า (dorsal root ganglia and anterior horn cell) เซลล์ประสาทรับความรู้สึกอยู่ในปมประสาทรากหลัง (dorsal root ganglia) แต่เซลล์ประสาทสั่งการอยู่ในเนื้อสีเทาส่วนหน้า (anterior horn cell) รากทั้งสองรวมกันเป็นเส้นประสาทไขสันหลัง ก่อนที่เส้นประสาทจะออกจากกระดูกสันหลัง เนื่องจากเส้นประสาทไขสันหลังทั้งหมดมีทั้งส่วนประสาทรับรู้และสั่งการจึงเป็นเส้นประสาทผสมทั้งหมด

3. ระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบประสาทอัตโนมัติเป็นระบบสั่งการอวัยวะภายใน หมายความว่ามันส่งแรงกระตุ้นสั่งการไปยังอวัยวะภายใน ทำงานโดยอัตโนมัติและต่อเนื่อง โดยไม่ต้องใช้ความพยายามของจิตสำนึก เพื่อควบคุมกล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ และต่อมต่าง ๆ มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ ความดันโลหิต อุณหภูมิร่างกาย และกิจกรรมภายในอื่น ๆ ที่ทำงานร่วมกันเพื่อรักษาภาวะสมดุล ระบบประสาทอัตโนมัติมีสองส่วน คือ ส่วนซิมพาเทติกและส่วนพาราซิมพาเทติก อวัยวะภายในหลายอย่างได้รับใยประสาทจากทั้งสองส่วน ในกรณีนี้ ส่วนหนึ่งกระตุ้นและอีกส่วนหนึ่งยับยั้ง ความสัมพันธ์การทำงานที่ตรงข้ามกันนี้ทำหน้าที่ในการช่วยรักษาภาวะสมดุล

เส้นประสาท (nerve) ประกอบด้วยกลุ่มเส้นใยประสาท (nerve fibers) ที่ล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ส่วนของแอกซอน (axon) จะถูกหุ้มด้วย myelin sheath ซึ่งสร้างจาก Schwann cell โดย myelin sheath จะมีการเรียงตัวเป็นปล้องเรียกว่า Node of Ranvier ซึ่งเส้นประสาทที่มี myelin หุ้มจะสามารถรับส่งกระแสประสาทได้เร็วกว่าเส้นประสาทที่ไม่มี myelin หุ้ม ปลอกหุ้มเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่หุ้มเส้นประสาทสามารถแบ่งออกเป็น 3 ชั้นได้แก่

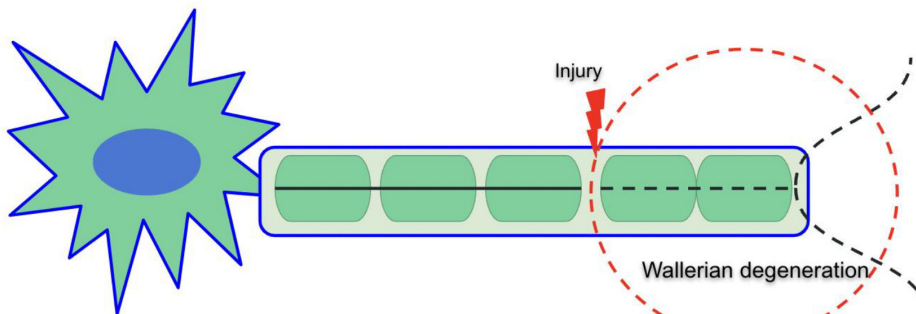
1. ชั้นใน (endoneurium) เป็นส่วนที่หุ้ม axon, myelin sheath และ Schwann cell
2. ชั้นกลาง (perineurium) เป็นส่วนที่หุ้มหลาย axon เข้าด้วยกันเป็น fascicle พบว่าถ้าชั้น perineurium ยังคงอยู่เส้นประสาทยังสามารถฟื้นคืนได้ด้วยตัวเอง
3. ชั้นนอก (epineurium) เป็นชั้นที่หุ้มหลาย fascicle เข้าด้วยกัน



รูปที่ 2. แสดงภาพตัดขวางของเส้นประสาทและปลอกหุ้มเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่หุ้มเส้นประสาท

เมื่อเกิดการบาดเจ็บต่อ axon ร่างกายจะมีการตอบสนองดังนี้

เริ่มจากแอกซอนส่วนปลาย (distal) ต่อบริเวณที่บาดเจ็บจะตายและ myelin จะถูก macrophage และ schwann cell กิน กระบวนการนี้เรียกว่า wallerian degeneration ซึ่งใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์⁽⁶⁾ ในส่วนต้น(proximal) ต่อบริเวณที่บาดเจ็บ จะพบการตายของ cell (retrograde degeneration) ขึ้นไปประมาณ 1-2 nodes of ranvier หลังจากนั้นส่วนของ proximal stump จะเริ่มมีการหลั่งสารต่าง ๆ ที่ช่วยในการเจริญเติบโต (neurotrophic factor) เพื่อเป็นการเริ่มกระบวนการงอกของเส้นประสาทใหม่ ในกรณีที่ส่วน proximal และ distal ยังเชื่อมต่อกัน (โดยเฉพาะการบาดเจ็บจากการต่อเส้นประสาท) แอกซอนจะงอกจากส่วนต้นไปยังส่วนปลายของเส้นประสาทได้ หลังจากนั้น Schwann cell จะสร้าง myelin sheath หุ้มแอกซอนภายหลัง โดยทั่วไปอัตราการงอกใหม่ของแอกซอนจะเป็นประมาณ 1 มิลลิเมตรต่อวัน ทำให้สามารถคำนวณระยะเวลาการหายจากตำแหน่งที่บาดเจ็บได้



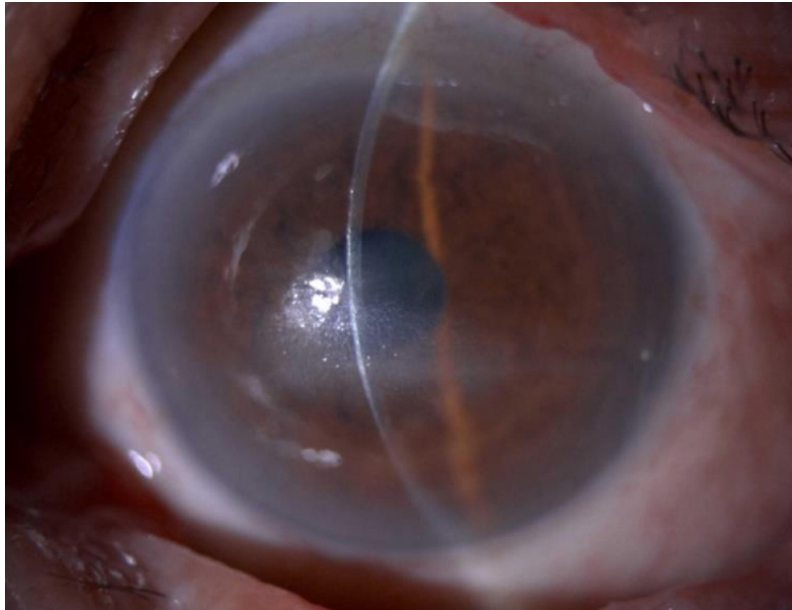
รูปที่ 3. แสดง Wallerian degeneration ซึ่งคือภาวะแอกซอนส่วนปลาย (distal) ต่อบริเวณที่บาดเจ็บตายและ myelin ถูก macrophage และ Schwann cell ทำลาย

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะการลดลงของความรู้สึกที่กระจกตา (pathophysiology of neurotrophic keratopathy)

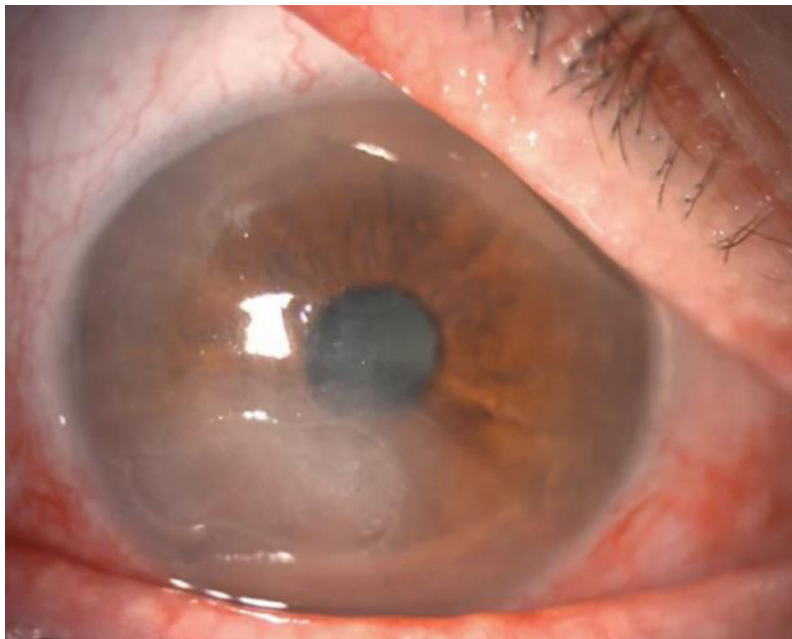
Neurotrophic keratopathy (NK) เป็นโรคของกระจกตาที่มีลักษณะเฉพาะด้วยการลดลงหรือขาดหายไปของความรู้สึกในกระจกตาเนื่องจากการทำลายเส้นประสาทกระจกตา (corneal nerve) ซึ่งเป็นแขนงที่มาจากเส้นประสาท trigeminal มีหลายสาเหตุทั้งที่เป็นแต่กำเนิดและเกิดภายหลัง เช่น การติดเชื้อไวรัส การได้รับการบาดเจ็บจากสารเคมี การผ่าตัดกระจกตา เนื้องอกในกะโหลกศีรษะและโรคระบบต่าง ๆ รวมถึงโรคเบาหวาน สาเหตุทั้งหมดนี้สามารถทำให้เกิด neurotrophic keratopathy ได้ ความรุนแรงของโรคสามารถแบ่งออกเป็น 3 ระยะตามการจำแนกระยะของ Mackie (Mackie classification) (ตารางที่ 1⁽⁴⁾)

ตารางที่ 1. แสดง clinical staging ของ neurotrophic keratopathy⁽⁴⁾

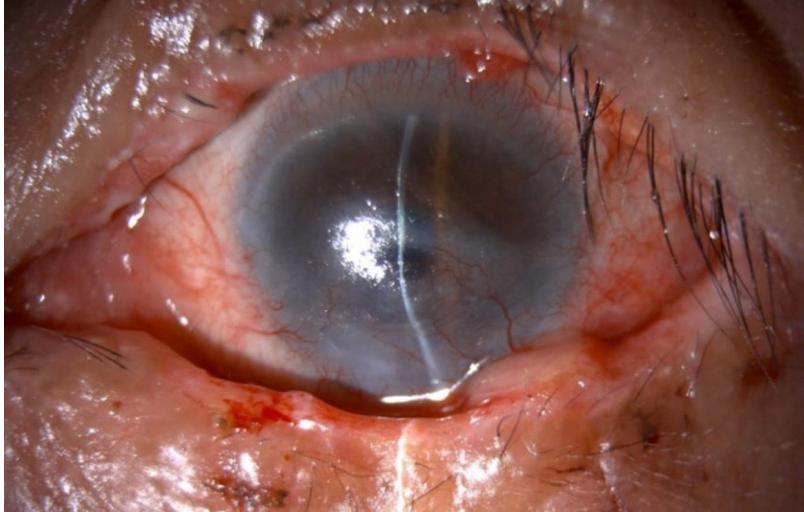
Stages	Clinical findings
Stage 1	Rose bengal staining of the palpebral conjunctiva Decreased tear break-up time Increased viscosity of tear mucus Punctate corneal keratopathy Dellen Small facets of drying epithelium (Gaule spots) Superficial vascularization Stromal scarring Epithelial hyperplasia and irregularity Hyperplastic precorneal membrane
Stage 2	Epithelial defect Surrounding rim of loose epithelium Stromal edema Anterior chamber inflammatory reaction Edges of the defect become smooth and rolled with time
Stage 3	Corneal ulcer Stromal melting Corneal perforation



รูปที่ 4. แสดง neurotrophic keratopathy Mackie stage 1 พื้นผิวเยื่อตาขาวส่วนล่างและกระจกตามีแผลลักษณะจุดเล็ก ๆ (punctate keratopathy) และมีเวลาการแตกของน้ำตาที่ลดลง (decreased tear break-up time)



รูปที่ 5. แสดง neurotrophic keratopathy Mackie stage 2 มีแผลที่เยื่อตาขาวกระจกตาเรื้อรัง โดยมีขอบแผลที่หนาและม้วน (rolled up epithelium) และมีกระจกตาขุ่นโดยรอบ



รูปที่ 6. แสดง neurotrophic keratopathy Mackie stage 3 มีกระจกตาตรงกลางบางตัวลงมาก และสามารถพัฒนาไปสู่การละลาย (corneal melting) และการทะลุ (corneal perforation) ได้

ในโรค neurotrophic keratopathy ระยะแรก การรักษาค่อนข้างจำกัดและมุ่งเน้นไปที่การรักษาแบบประคับประคองและการเพิ่มปริมาณน้ำตาบนกระจกตาให้เพียงพอ เช่น การให้หยอดน้ำตาเทียมและสารหล่อลื่นที่หนืดและไม่ผสมสารกันเสีย การใส่เลนส์สัมผัสแบบ bandage contact lens การอุดท่อน้ำตา การใส่แว่นตาและโล่ป้องกันเป็นต้น โดยเฉพาะในกรณีที่มีภาวะปิดตาไม่สนิทร่วมด้วย

ในกรณีที่ neurotrophic keratopathy มีอาการรุนแรงขึ้น ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยาหยอดที่เป็น topical recombinant nerve growth factor แต่ในปัจจุบันการใช้ topical recombinant nerve growth factor มีข้อจำกัดอยู่สองประการ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายที่สูงและผู้ป่วยจะต้องยังคงมีความรู้สึกที่เยื่อตาเหลืออยู่บ้าง เนื่องจาก topical recombinant nerve growth factor มีแนวโน้มที่จะดึงดูดการเจริญเติบโตของเส้นประสาทที่ยังเหลืออยู่จากเยื่อตาขาวไปยังกระจกตา แต่ในกรณีที่ไม่มีเส้นประสาทบนพื้นผิวตาเหลืออยู่โดยสิ้นเชิง topical recombinant nerve growth factor จะไม่สามารถสร้างเส้นประสาททั้งหมดขึ้นใหม่ได้

ตัวเลือกทางศัลยกรรมมักจะถูกสงวนไว้สำหรับกรณีที่ไม่ได้ผลจากการรักษาทางอื่นที่ไม่ใช่ศัลยกรรม (เช่น ระดับรุนแรงที่ 2 หรือ 3 ตาม Mackie classification) ที่ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงที่มากขึ้นต่อการละลายหรือการทะลุของกระจกตา การรักษาทางศัลยกรรมประกอบไปด้วย การเย็บเยื่อหุ้มรกที่กระจกตา (amniotic membrane patching), การฉีด botulinum toxin เพื่อทำให้น้ำตาตก ช่วยเปิดเปลือกตาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหลับตาไม่สนิท และการเย็บปิดเปลือกตา (tarsorrhaphy) เป็นต้น ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นการจัดการผลที่เกิดจากการขาดความรู้สึกของกระจกตา

และไม่ได้เน้นไปที่การแก้ไขปัญหาที่เป็นสาเหตุจริง ปัจจุบันการผ่าตัด corneal neurotization หรือการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทเป็นวิธีการรักษาเดียวที่รักษาที่ต้นเหตุของโรค neurotrophic keratopathy

ข้อบ่งชี้ในการทำผ่าตัดย้ายเส้นประสาทจากส่วนอื่นมาเลี้ยงกระจกตา (indications for corneal neurotization)

ข้อบ่งชี้ของการทำ corneal neurotization นั้นมีหลากหลายตามตารางที่ 1⁽⁴⁾ แต่จากการสืบค้นวรรณกรรมที่ตีพิมพ์แล้วพบว่า สาเหตุที่มากที่สุดของการทำ corneal neurotization มาจากสาเหตุที่เกิดจากการผ่าตัด (surgical nerve damage after neurosurgery) โดยมีรายงานประมาณ 60 กรณีจากวรรณกรรมจนถึงปัจจุบัน สาเหตุอันดับสองคือ neurotrophic keratopathy ที่เกิดหลังการติดเชื้อ herpes simplex virus (HSV) หรือ varicellar zoster virus (VZV)

ตารางที่ 2. แสดงสาเหตุของ neurotrophic keratopathy ที่ได้รับการผ่าตัด corneal neurotization

สาเหตุของ neurotrophic keratopathy	การวินิจฉัย
ศัลยกรรมระบบประสาท (neurosurgery)	Acoustic neuroma Arteriovenous malformation Meningioma Trigeminal neuralgia
การติดเชื้อไวรัส (viral infection)	Herpes simplex virus Herpes zoster virus Varicellar zoster virus
อุบัติเหตุ (trauma)	
การผ่าตัดทางจักษุวิทยา (ophthalmic surgery)	หลังการผ่าตัดรักษาจอตาหลุดลอก (retinal detachment surgery)
สาเหตุแต่กำเนิด (congenital)	Hypoplasia or agenesis of trigeminal nerve
Diabetes mellitus type 2	
Unknown origin	

การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม (patient selection criteria)

ปัจจุบันข้อบ่งชี้ที่สำคัญของการทำ corneal neurotization คือ neurotrophic keratopathy โดยผู้ป่วยที่เหมาะสมควรมีคุณสมบัติดังในตารางที่ 3⁽⁷⁾

ตารางที่ 3. แสดงคุณสมบัติของผู้ป่วยที่จะพิจารณาทำ corneal neurotization⁽⁷⁾

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่จะพิจารณาทำ corneal neurotization
1. มีการลดลงหรือสูญเสียการรับความรู้สึกที่กระจกตา (loss of corneal innervation)
2. มีประวัติเข้าได้กับ neurotrophic keratopathy
3. อยู่ในสถานการณ์ที่ไม่มีการซ่อมแซมหรือฟื้นฟูเส้นประสาทที่กระจกตาอีกต่อไป เช่น สาเหตุของ neurotrophic keratopathy เกิดจากภาวะบกพร่องแต่กำเนิด (congenital), สาเหตุเกิดจากการผ่าตัด (surgical nerve damage), หรือระยะเวลา นับจากตอนเกิดเหตุผ่านมานานมากแล้ว เช่น มากกว่า 1 ปี
4. มีเส้นประสาทรับความรู้สึกที่ปกติอยู่ใกล้เคียง (regional sensory donor nerve)
5. ไม่มีภาวะติดเชื้อมุมตาในขณะผ่าตัด เช่น ติดเชื้อเริม หรือHSV
6. มีเยื่อตาขาว (conjunctiva) เพียงพอสำหรับการหุ้มเส้นประสาทที่ทำการย้ายมาที่กระจกตา

การประเมินผู้ป่วยก่อนผ่าตัด (preoperative patient workup)

การซักประวัติ (medical history)

สิ่งสำคัญในการซักประวัติคือการหาสาเหตุและระยะเวลาของการเป็น neurotrophic keratopathy เช่นการถามประวัติอุบัติเหตุ ประวัติการผ่าตัดตา ประวัติการผ่าตัดทางระบบประสาท รวมไปถึงประวัติโรคประจำตัว ทั้งนี้หากคนไข้มีประวัติผ่าตัดทางตามาก่อน เช่น เคยมีประวัติผ่าตัดจอตาและวุ้นตา (vitreoretinal surgery) ผ่าตัดทำทางเดินน้ำในช่องหน้าม่านตาในผู้ป่วยต้อหิน (glaucoma surgery), หรือการผ่าตัดตาเข (strabismus surgery) นำมาก่อน แพทย์ต้องพึงระวังว่าอาจมีแผลเป็นที่เยื่อตาขาวมากกว่าปกติ ทำให้การผ่าตัดย้ายเส้นประสาทมีความยากมากขึ้น นอกจากนี้ การซักประวัติยังช่วยประเมินเส้นประสาทที่เหมาะสม (potential donor nerves) ในการย้ายมาที่กระจกตาก็ด้วย

การตรวจร่างกายทางตา (ophthalmic examination)

จุดประสงค์ของการตรวจร่างกายทางตาคือการยืนยันการวินิจฉัย neurotrophic keratopathy การประเมินความรุนแรงของโรคและการวางแผนการรักษา นอกเหนือจากการตรวจวัดค่าสายตา ความดันลูกตา การตอบสนองของรูม่านตา ช่องหน้าม่านตา เลนส์ตา จอประสาทตา และขั้วประสาทตาแล้ว ควรตรวจร่างกายทางตาดังตารางที่ 4 เพิ่มเติมด้วย

ตารางที่ 4. แสดงการตรวจร่างกายทางตาของผู้ป่วยที่วางแผนทำ corneal neurotization

บริเวณต่าง ๆ รอบดวงตา	สิ่งที่ควรตรวจ
เปลือกตาและอวัยวะข้างเคียงลูกตา (eyelid and ocular adnexa)	มีภาวะหลับตาไม่สนิท (lagophthalmos) หรือไม่ มีความถี่ของการกะพริบตาน้อยลงหรือไม่ (reduced blink rate)
เยื่อตาขาว (conjunctiva)	มีความแดงอักเสบหรือไม่ มีแผลเป็นจากการผ่าตัดครั้งก่อนหรือไม่ มีปริมาณเพียงพอสำหรับใช้ในการผ่าตัดหรือไม่
กระจกตา (cornea)	มีแผลที่กระจกตาหรือไม่ (corneal ulcer) มีแผลเป็นที่กระจกตาหรือไม่ (corneal scar) ตรวจ tear break-up time เพื่อดูภาวะตาแห้ง ตรวจการรับความรู้สึกของกระจกตา (corneal sensation) โดยใช้เครื่องมือชื่อ Cochet-Bonnet esthesiometry (ค่า 60 มม. แปลว่ามีการรับความรู้สึกที่กระจกตาปกติ ค่า 0 มม. แปลว่าไม่มีการรับความรู้สึกที่กระจกตาเลย) การตรวจหาความหนาแน่นของโครงร่างเส้นประสาทที่กระจกตา (corneal nerve plexus) ด้วยเครื่อง in vivo confocal microscopy

การวัดความรู้สึกของกระจกตา (esthesiometry)

การวัดความรู้สึก (esthesiometry) คือการวัดความรู้สึกเฉพาะการสัมผัส (tactile sensation) ใช้ในการประเมินการทำงานของเส้นประสาท ophthalmic ซึ่งเป็นแขนงของเส้นประสาทสมองคู่ที่ห้า (trigeminal) อุปกรณ์ที่ใช้ในการวัดความรู้สึกเรียกว่า esthesiometer หรือ aesthesiometer การวัดความรู้สึกของกระจกตามักใช้ในทางคลินิกเพื่อประเมิน neurotrophic keratopathy และใช้ในงานวิจัย

อุปกรณ์ esthesiometer แบบพกพา (Cochet-Bonnet) เป็นอุปกรณ์ที่มีเส้นใยไนลอนบาง ๆ ที่สามารถหดและยืดได้ยาวถึง 6 ซม. ความดันที่ไนลอนทำกับกระจกตาเปลี่ยนแปลงได้โดยการปรับความยาวของเส้นใยไนลอน เส้นใยไนลอนมีความยาวตั้งแต่ 60 มม. ถึง 5 มม. และเมื่อความยาวลดลง ความดันจะเพิ่มขึ้นจาก 11 มม./ก. เป็น 200 มม./ก.⁽⁸⁾

ขั้นตอนการใช้ esthesiometer แบบพกพา (Cochet-Bonnet esthesiometer)

1. ยึดเส้นใยให้เต็มความยาว 6 ซม.
2. หดเส้นใยเป็นช่วง ๆ ทีละ 0.5 ซม. จนกว่าผู้ป่วยจะรู้สึกถึงการสัมผัส
3. บันทึกความยาว (หมายเหตุ: ความยาวที่สั้นลงแสดงถึงความรู้สึกที่ลดลง)

4. เปรียบเทียบกับกระจกตาอีกข้าง
5. ทำซ้ำขั้นตอนที่ 1-4 ในแต่ละด้าน: ด้านบน ด้านขมับ ด้านล่าง ด้านจมูก
6. ใส่เชื้อเส้นใยและหดรัดกลับเข้าอุปกรณ์เพื่อป้องกันความเสียหาย



รูปที่ 7. แสดง อุปกรณ์ esthesiometer แบบพกพา (Cochet-Bonnet)

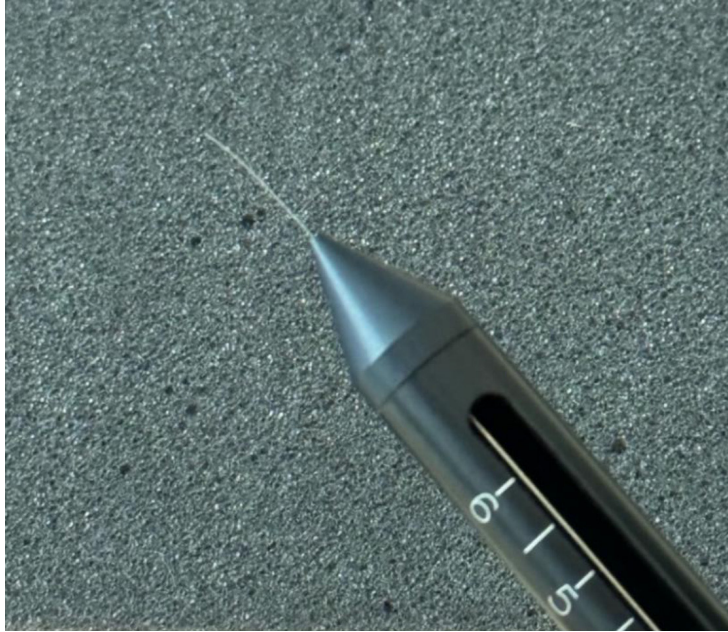


ก.



ข.

รูปที่ 8. แสดงแถบหมุนที่ใช้ปรับความยาวของไนลอนในอุปกรณ์ Cochet-Bonnet esthesiometer โดยมีระดับตั้งแต่ 0 ถึง 6 ซม. ก. ความยาวเส้นใยไนลอนที่แถบปรับความยาว 6 เซนติเมตร
ข. ความยาวเส้นใยไนลอนที่แถบปรับความยาว 3 ซม.

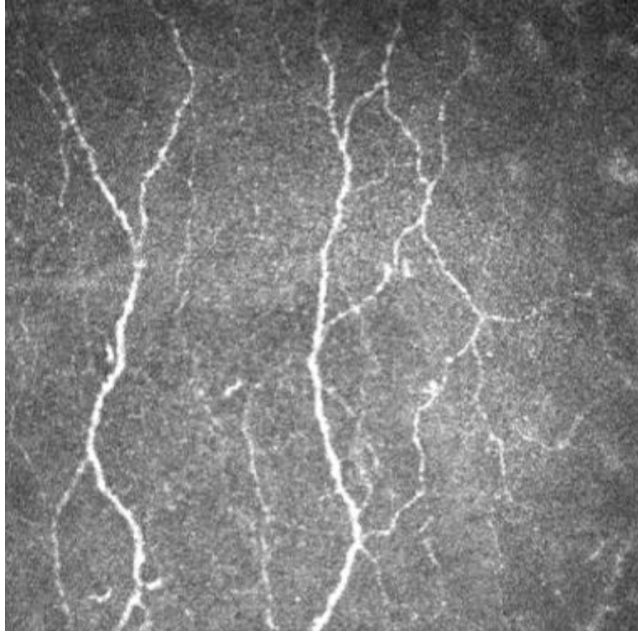


รูปที่ 9. แสดงเส้นใยในลอนบาง ๆ บริเวณปลายอุปกรณ์ Cochet-Bonnet esthesiometer

การถ่ายภาพเส้นประสาท corneal nerve ด้วยเครื่อง in vivo confocal microscopy

การถ่ายภาพ in vivo confocal microscopy (IVCM) เป็นเทคนิคการประเมิน พยาธิสรีระวิทยาของกระจกตาและเยื่อตาขาวในระดับเซลล์ในผู้ป่วยจริง วรรณกรรมที่ตีพิมพ์ส่วนมากใช้การถ่ายภาพ IVCM ในการประเมินการฟื้นฟูของเส้นประสาทที่กระจกตา (corneal nerve) หลังทำผ่าตัด corneal neurotization อย่างไรก็ตาม เรายังคงไม่ทราบกลไกที่แท้จริงของการที่เห็นเส้นประสาทตา (corneal nerve) งอกใหม่ในกระจกตาหลังผ่าตัด ว่าเส้นประสาทตานั้นเกิดจากการหลั่งสารที่ส่งเสริมการเจริญเติบโต (neurotrophic growth factors) ของเส้นประสาทที่ย้ายมา (donor nerve) หรือเกิดจากการงอกใหม่โดยตรงของเส้นประสาทที่ย้ายมา (donor nerve/nerve graft) กันแน่⁽⁹⁾

จากการสืบค้นวรรณกรรม ณ ปัจจุบัน การตรวจพบเส้นประสาทตา corneal nerve จากภาพถ่าย IVCM ยังคงมีความขัดแย้งกับการวัดระดับความรู้สึกที่กระจกตาจากการตรวจทางคลินิกด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer และยังมีความแตกต่างของระดับการฟื้นฟูของเส้นประสาทตา corneal nerve โดยบางรายงานพบว่าการฟื้นฟูของเส้นประสาทมีการฟื้นฟูที่เร็วกว่าในผู้ป่วยที่มี postganglionic nerve damage เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี preganglionic nerve damage



รูปที่ 10. แสดงตัวอย่างภาพถ่าย corneal sub-basal nerve plexus ในคนปกติ ที่ตรวจพบจากเครื่อง in vivo confocal microscopy

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด (timing of surgery)

ในทางทฤษฎีแล้วการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทยังทำในคนไข้ neurotrophic keratopathy ระยะเริ่มต้นเร็วเท่าไร น่าจะดีต่อการมองเห็นของผู้ป่วยในระยะยาวมากกว่า เมื่อเทียบกับการทำผ่าตัด corneal neurotization ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรคไปในระยะรุนแรงแล้ว เนื่องจากในช่วงที่โรคยังไม่รุนแรง คนไข้จะยังไม่มีภาวะติดเชื้ที่กระจกตา และยังไม่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะกระจกตาถาวร นอกจากนี้การผ่าตัดในผู้ป่วยระยะปานกลางถึงรุนแรงหรือในช่วงที่คนไข้มีแผลที่กระจกตาเรื้อรัง (persistent epithelial defect) อาจทำให้ความเสี่ยงของการติดเชื้อที่กระจกตาหลังผ่าตัดมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การผ่าตัด corneal neurotization เร็วในคนไข้ระยะแรกที่ยังมีอาการไม่มากก็อาจมีความเสี่ยง 2 อย่างที่สำคัญคือ โอกาสที่จะมีการฟื้นฟูของเส้นประสาทได้ด้วยตัวเอง (chance of spontaneous corneal reinnervation) และความเสี่ยงของการเกิดภาวะติดเชื้อหลังผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่สูญเสียการรับรู้ความรู้สึกที่กระจกตาจากอุบัติเหตุที่ศีรษะ จากการผ่าตัด หรือจากการติดเชื้อไวรัส ล้วนมีโอกาสเกิดการฟื้นฟูของเส้นประสาทด้วยตนเอง ขึ้นอยู่กับชนิดของการบาดเจ็บของเส้นประสาทและระยะเวลานับตั้งแต่เกิดเหตุการณ์ แนะนำให้นัดผู้ป่วยมาตรวจเป็นระยะเพื่อประเมินการรับรู้ความรู้สึกของกระจกตาและสุขภาพตาโดยรวมเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปีนับจากวันที่เกิดเหตุการณ์ อย่างไรก็ตาม หากครบ 1 ปีแล้ว ยังไม่มีแนวโน้มว่าจะมีการฟื้นตัวของเส้นประสาท และผู้ป่วยเหมาะสมต่อการทำ corneal neurotization

ให้รีบทำผ่าตัดได้เลยเพื่อป้องกันการดำเนินของโรคไปยังระยะที่รุนแรงขึ้น⁽⁷⁾

การเลือกเส้นประสาทที่ใช้ในการปลูกถ่าย (donor nerve selection)

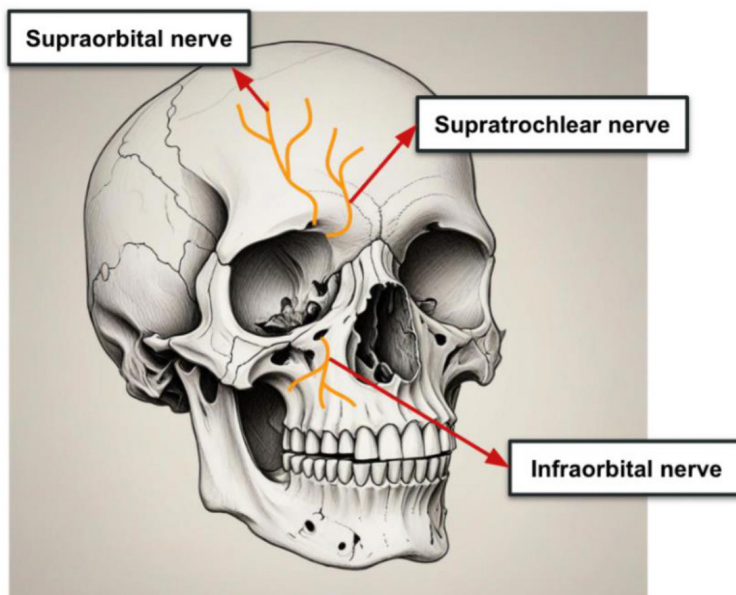
วิธีการเลือกเส้นประสาทที่เหมาะสมก่อนผ่าตัด การเลือกเส้นประสาทขึ้นอยู่กับ ระยะทางที่ใช้ในการงอกใหม่ของเส้นประสาท (regeneration distance), ความยากง่ายของการผ่าตัดเส้นประสาทรนั้น ๆ การสูญเสียการทำงานเดิมของเส้นประสาทที่ใช้ในการปลูกถ่าย (donor site morbidity) ควรปรึกษากับผู้ป่วยก่อนเสมอว่าจะใช้เส้นประสาทเส้นไหนในการปลูกถ่าย และโอกาสสูญเสียการรับรู้ความรู้สึกที่เส้นประสาทรนั้น ๆ ทำงานอยู่หลังผ่าตัด (donor site morbidity) นอกจากนี้ควรปรึกษากับผู้ป่วยถึงการให้เส้นประสาทสำรองในกรณีที่มีปัญหาไม่สามารถใช้เส้นประสาทเส้นหลักที่ตั้งใจไว้ได้

เส้นประสาทที่เลือกควรมีขนาดใหญ่เพื่อให้มีเส้นใยประสาทปริมาณมาก ถ้าในห้องผ่าตัดพบว่าเส้นประสาทหลักที่จะใช้ในการปลูกถ่ายมีขนาดเล็ก ฝ่อ หรือมีการแตกแขนงเป็นเส้นเล็ก ๆ จำนวนมาก ควรพิจารณาเปลี่ยนไปใช้เส้นประสาทสำรองเส้นอื่นเพื่อผลลัพธ์ที่ดี จากข้อพิจารณาเหล่านี้ เส้นประสาทที่นิยมใช้มากที่สุดจึงเป็นเส้นประสาท supraorbital เนื่องจากในการศึกษาจากร่างกายศพ เส้นประสาท supraorbital ที่ขอบเบ้าตาถูกพบว่ามีจำนวนแอกซอนมากกว่าเส้นประสาท supratrochlear ที่ตำแหน่งเดียวกันกว่าสองเท่า และมีจำนวนเส้นใยมากกว่าสามเท่าในระยะทาง 6 ซม. จากขอบเบ้าตา⁽¹⁰⁻¹¹⁾ นอกจากนี้ระยะทางระหว่างเส้นประสาทที่จะปลูกถ่ายกับกระจกตาก็สั้น ตำแหน่งของเส้นประสาทอยู่ค่อนข้างตื้น ผ่าตัดเข้าถึงเส้นประสาทได้ง่าย และมีขนาดใกล้เคียงกับเส้นประสาท sural (ในกรณีใช้ sural nerve graft ร่วมด้วย)⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้เส้นประสาทอื่น ๆ ก็เป็นทางเลือกที่ดีเช่นเดียวกัน เช่น เส้นประสาท supratrochlear, infraorbital, great auricular, lesser occipital และ supraclavicular

ตารางที่ 5. แสดงเส้นประสาทที่สามารถใช้ในการปลูกถ่ายเพื่อทำ corneal neurotization และการทำงานปกติของเส้นประสาทรนั้น ๆ

เส้นประสาทที่สามารถใช้ในการปลูกถ่าย	การทำงาน
Supraorbital nerve	ให้แขนงเส้นประสาทที่รับความรู้สึกบริเวณ ผิวหนังหน้าผากด้านข้าง (lateral forehead) เปลือกตาบน เยื่อบุตาขาวของเปลือกตาบน และเยื่อบุใน frontal sinus
Supratrochlear nerve	ให้แขนงเส้นประสาทที่รับความรู้สึกบริเวณ ผิวหนังและเยื่อบุตาขาวของเปลือกตาบน และผิวหนังหน้าผากด้านใน (inferomedial forehead)

เส้นประสาทที่สามารถใช้ในการปลูกถ่าย	การทำงาน
Infraorbital nerve	ให้แขนงเส้นประสาทรับความรู้สึกบริเวณ เปลือกตาล่าง ด้านข้างของจมูก แก้มด้านหน้า และริมฝีปากบน
Great auricular nerve	ให้แขนงเส้นประสาทรับความรู้สึกบริเวณ ผิวหนังเหนือ parotid gland และใบหูส่วนนอก
Sural nerve	ให้แขนงเส้นประสาทรับความรู้สึกบริเวณผิวหนังของสันเท้าและด้านข้างของปลายขา (posterolateral leg)



รูปที่ 11. แสดงตำแหน่งของเส้นประสาท supratrochlear, supraorbital และ infraorbital เมื่อเทียบกับกระดูกโอบนัยและกระดูกรอบนัยตา

เนื้อเยื่อเส้นประสาทปลูกถ่ายที่มาจากเนื้อเยื่อตนเอง (autograft) และเนื้อเยื่อเส้นประสาทปลูกถ่ายที่มาจากเนื้อเยื่อของผู้อื่น (allograft)

Autograft คือเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่มาจากเนื้อเยื่อของตนเอง เช่น เส้นประสาท sural หรือเส้นประสาท great auricular

Allograft คือเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่มาจากเนื้อเยื่อของผู้อื่นที่เป็นสิ่งมีชีวิตพันธุ์ (species) เดียวกัน เช่น acellular nerve allografts (ANAs) ที่ได้จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต เป็นเส้นประสาทมนุษย์ที่ผ่านกระบวนการ decellularization ซึ่งรักษา epineurium และ fascicles อย่างไร้เซลล์ ซึ่งเป็นโครงสร้างสำหรับการเจริญเติบโตของเส้นประสาทแอกซอน จนถึงปัจจุบันยังไม่มีฉันทมติ

สากลที่สนับสนุนการใช้ ANAs สำหรับการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทโดยอ้อม (indirect neurotization)⁽¹²⁾

ข้อดีของการใช้ ANAs

1. ความสะดวกของการปลูกถ่าย allograft ที่ผ่านการประมวลผลพร้อมใช้งานในขณะที่ผ่าตัดช่วยลดขั้นตอนการผ่าตัด ลดระยะเวลาการผ่าตัด
2. ให้การปลูกถ่ายเส้นประสาทคุณภาพดีที่ไม่บาดเจ็บ มีขนาดและความยาวที่คาดการณ์ได้
3. หลีกเลียงแผลเป็นหรือภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จากการเก็บ autograft

ในการผ่าตัดอื่น ๆ ANAs มักใช้สำหรับการสร้างเส้นประสาทใหม่ที่มีระยะห่างไม่มากนัก ประมาณ 2-3 ซม. ในทางทฤษฎีการปลูกถ่ายเส้นประสาทที่ยาวถึง 7 ซม. อาจลดประสิทธิภาพของ ANAs แต่ในความเป็นจริง มีการศึกษาหลายงานรายงานผลการใช้ ANAs ที่มีความยาวถึง 7 ซม. ในการทำ corneal neurotization และได้ผลลัพธ์เท่ากับหรือดีกว่า autografts⁽¹³⁾ Sweeney และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษา retrospective ของผู้ป่วย 17 รายที่ใช้ processed nerve allografts จากศพ ผู้เขียนรายงานว่าเวลาที่ได้รับความรู้สึกครั้งแรกของกระจกตาและการได้รับความรู้สึกสูงสุดของกระจกตาลังการผ่าตัด corneal neurotization เกิดขึ้นที่ 3.7 และ 6.6 เดือน ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ยังต้องการการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่ออกแบบมาอย่างดีเพิ่มเติมเพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของ autografts กับ allografts ในการผ่าตัด corneal neurotization ต่อไป

เทคนิคการผ่าตัด (surgical techniques)

การทำ corneal neurotization สามารถทำได้ทั้งการย้ายเส้นประสาทโดยตรง (direct neurotization) หรือโดยใช้การปลูกถ่ายเส้นประสาทโดยอ้อม (indirect neurotization) โดยใช้เส้นประสาทที่เป็นเนื้อเยื่อปลูกถ่ายในตนเอง (autograft) หรือเนื้อเยื่อปลูกถ่ายร่วมสายพันธุ์ (allograft) มาเชื่อมต่อกับเส้นประสาทของผู้บริจาคที่แข็งแรง

การย้ายเส้นประสาทโดยตรง (direct neurotization)

เทคนิคนี้ถูกอธิบายครั้งแรกโดย Terzis และคณะ⁽¹⁵⁾ ในปี ค.ศ. 2009 โดยใช้เส้นประสาท supraorbital และ supratrochlear จากด้านตรงข้าม ซึ่งสามารถเข้าไปผ่าตัดเก็บเส้นประสาทโดยผ่านรอยผ่าตัดบริเวณรอยประสานคร่อมขม่อมหน้า (bicoronal incision) จากนั้นจึงนำเส้นประสาทที่เลาะได้แล้วไปลอดผ่านสันจมูกขึ้นมาบริเวณเปลือกตาบนของตาข้างที่เป็นโรค แล้วจึงนำปลายประสาทที่ได้ ลอดผ่านเยื่อตาขาวไปเย็บติดที่บริเวณรอบกระจกตา (corneal perilimbal) เป็นจำนวน 4 จุด หลังจากนั้นก็มีนักวิจัยกลุ่มอื่น ๆ ได้ดัดแปลงวิธีการเพื่อให้ผ่าตัดได้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เช่น การใช้กาวชีวภาพ (fibrin glue) แทนการเย็บเส้นประสาทที่ถูก

ปลูกถ่ายด้วยไหมไม่ละลาย การสร้างแผลเล็ก ๆ ที่ตาขาวและกระจกตา (scleral–corneal tunnel) 4 จุด แล้วสอดปลายประสาทเข้าไปในเนื้อกระจกตา⁽¹⁶⁾ เพื่อช่วยในการเจริญเติบโตของเส้นประสาทไปยังจุดศูนย์กลางของกระจกตา ในกรณีที่เส้นประสาท supraorbital หรือ supratrochlear ข้างเดียวกันกับ neurotrophic keratopathy ยังทำงานได้อยู่ เช่น ตรวจการรับรู้ความรู้สึกที่ใบหน้า (facial sensation) แล้วปกติ แพทย์สามารถพิจารณาใช้เส้นประสาท supraorbital หรือ supratrochlear ด้านเดียวกันกับรอยโรคที่ตาได้^(17, 18) ซึ่งจะทำให้แผลผ่าตัดมีขนาดเล็กลงและการเลาะเส้นประสาทง่ายขึ้น Jacinto และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้รายงานเทคนิคนี้ในผู้ป่วยที่มี neurotrophic keratopathy เนื่องจากการบาดเจ็บโดยตรงของเส้นประสาท ciliary โดยถ่ายโอน 3 แขนงของเส้นประสาท supraorbital ด้านเดียวกันไปยังบริเวณ รอบกระจกตา (corneal perilimbal) Gennaro และคณะ⁽²⁰⁾ ได้อธิบายเทคนิคใหม่ในปี ค.ศ. 2019 โดยการถ่ายโอนเส้นประสาท infraorbital ด้านที่มีสุขภาพดีในผู้ป่วยที่มี neurotrophic keratopathy และมีการบาดเจ็บเฉพาะส่วนของแขนงแรกของเส้นประสาท trigeminal (V2) Leyngold และคณะ⁽²¹⁾ ได้ศึกษาความเป็นไปได้ของการใช้วิธีการแบบ minimally invasive โดยการถ่ายโอนเส้นประสาท supraorbital ด้านเดียวกันไปยังกระจกตาผ่านการส่องกล้องในผู้ป่วยที่มี neurotrophic keratopathy จากการติดเชื้อเริ่ม เทคนิคนี้ช่วยลดการเกิดผมร่วงหลังผ่าตัด ช่วยลดขนาดของแผลเป็น ลดเวลาในการผ่าตัดและการฟื้นตัว ลดความเสี่ยงของการบาดเจ็บของเส้นประสาทใบหน้า (facial nerve) ลดโอกาสเกิดเลือดคั่งใต้แผลผ่าตัด (subgaleal hematoma) และมีการเสียเลือดน้อยอีกด้วย⁽²²⁾

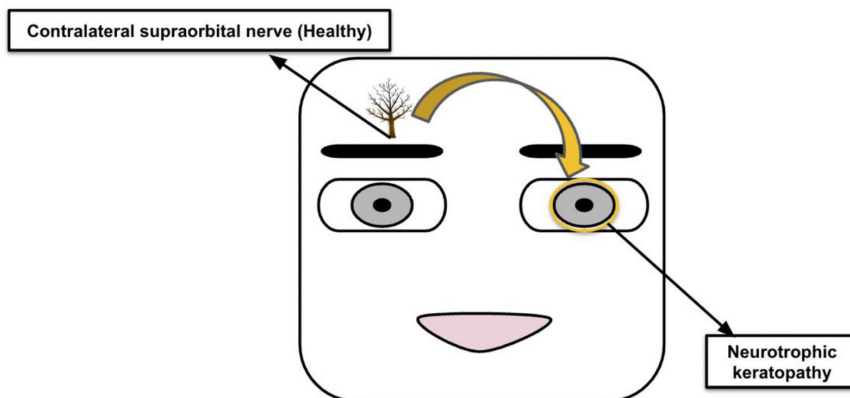


ก.

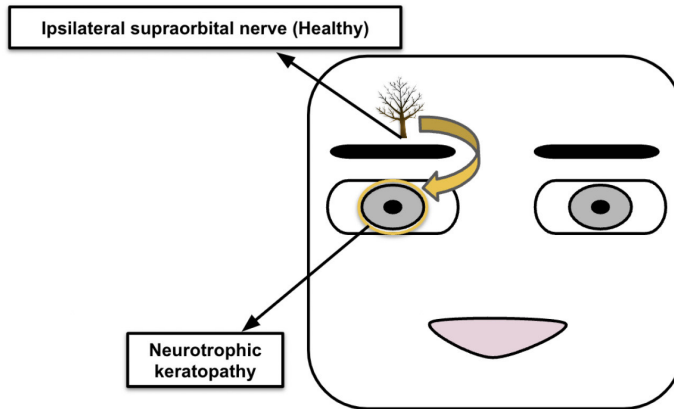


ข.

รูปที่ 12. แสดง ก. การร่างตำแหน่งลงแผล bicoronal incision ข. การโกนผมบริเวณรอบ ๆ แผลผ่าตัด



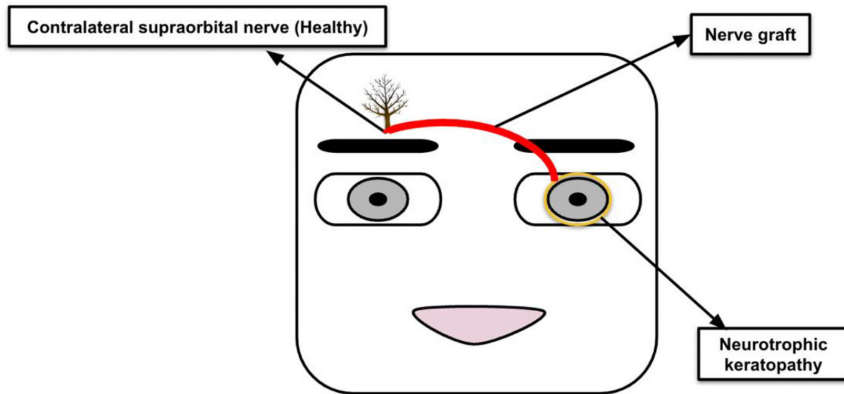
รูปที่ 13. แสดงการย้ายเส้นประสาทโดยตรง (direct neurotization) โดยใช้เส้นประสาทด้านตรงข้ามกับรอยโรค



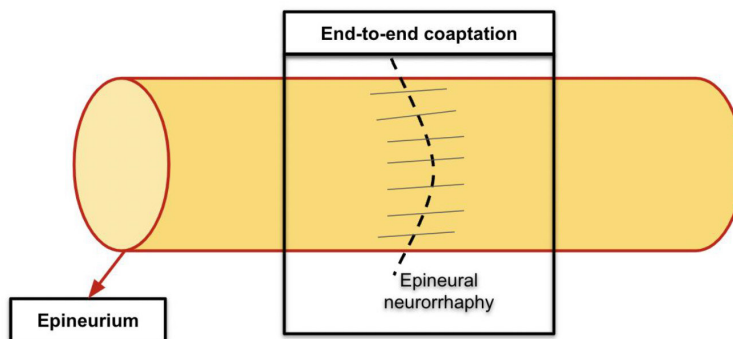
รูปที่ 14. แสดงการย้ายเส้นประสาทโดยตรง (direct neurotization) โดยใช้เส้นประสาทด้านเดียวกันกับรอยโรค โดยต้องตรวจร่างกายพบว่าเส้นประสาทที่จะนำมาปลูกถ่าย (doner nerve) มีการทำงานที่ปกติแล้วเท่านั้น

การย้ายเส้นประสาทโดยอ้อม (indirect neurotization)

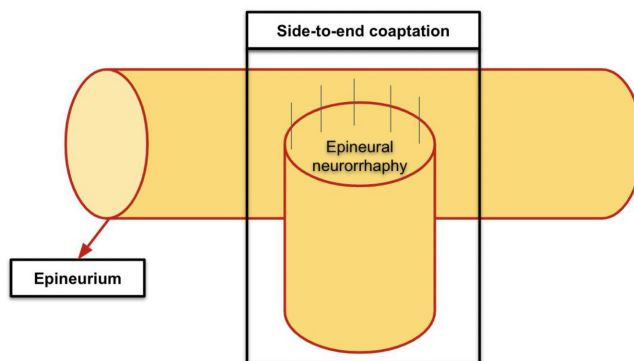
การทำ corneal neurotization แบบอ้อมคือการใช้เส้นประสาทที่เป็นเนื้อเยื่อปลูกถ่ายในตนเอง (autograft) หรือเนื้อเยื่อปลูกถ่ายร่วมสายพันธุ์ (allograft) มาเสริมและทำการเชื่อมต่อระหว่างเส้นประสาทหลักที่ใช้ในการปลูกถ่าย (donor nerve) เช่น เส้นประสาท supratrochlear หรือ supraorbital กับบริเวณรอบกระจกตา (perilimbal area) เส้นประสาท sural เป็นลักษณะของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายในตนเอง (autograft) ที่นิยมใช้เนื่องจากมีความยาวที่เหมาะสม ผ่าตัดได้ง่ายและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ^(2,3) การปลูกถ่ายเส้นประสาท sural สามารถปลูกถ่ายได้สองแบบคือ การเชื่อมต่อแบบปลายต่อปลาย (end-to-end coaptation) และข้างต่อปลาย (side-to-end coaptation)



รูปที่ 15. แสดงการย้ายเส้นประสาทโดยอ้อม (indirect neurotization) โดยใช้เส้นประสาทด้านตรงข้ามกับรอยโรคเป็นเส้นประสาทผู้บริจาค (donor nerve) และใช้เนื้อเยื่อเส้นประสาทปลูกถ่าย (nerve graft) ในการเชื่อมต่อระหว่างเส้นประสาทหลักที่ใช้ในการปลูกถ่าย (supraorbital nerve) กับบริเวณรอบกระจกตา (perilimbal area)



รูปที่ 16. แสดงการเย็บเนื้อเยื่อเส้นประสาทปลูกถ่าย (nerve graft) แบบปลายต่อปลาย (end-to-end coaptation)



รูปที่ 17. แสดงการเย็บเนื้อเยื่อเส้นประสาทปลูกถ่าย (nerve graft) แบบข้างต่อปลาย (side-to-end coaptation)

ในการศึกษาเกี่ยวกับกลุ่มเด็กที่ได้รับการทำ corneal neurotization แบบอ้อม พบว่าเส้นประสาทผู้บริจาคจากด้านเดียวกัน (ipsilateral doner nerve) มีความสัมพันธ์กับความรู้สึกของกระจกตาเฉลี่ยที่สูงขึ้นและการฟื้นตัวที่รวดเร็วขึ้นในช่วง 3 เดือนแรกหลังการผ่าตัด⁽²⁴⁾ เมื่อเทียบกับเส้นประสาทผู้บริจาคจากด้านตรงข้าม (contralateral doner nerve) ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าระยะทางที่แอกซอนต้องเดินทางมีผลต่อความเร็วของการฟื้นตัวของเส้นประสาท corneal nerve

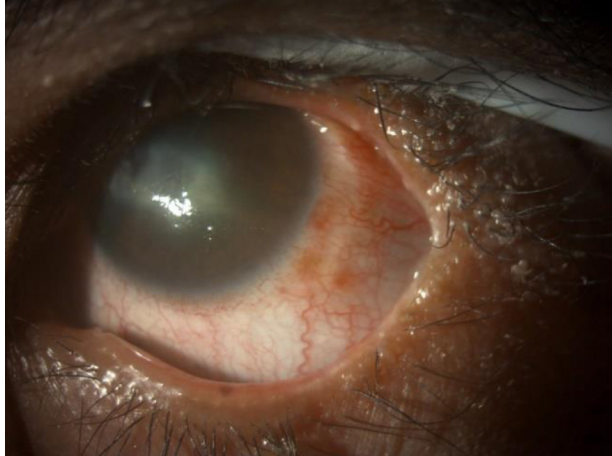
Elbaz และคณะ⁽²⁵⁾ ได้รายงานการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทโดยอ้อม (indirect neurotization) โดยการปลูกถ่ายเส้นประสาท sural เชื่อมต่อกับเส้นประสาท supratrochlear ด้านตรงข้ามด้วยการเย็บเส้นประสาทแบบ side-to-end coaptation ส่วนปลายของเส้นประสาท sural ถูกแบ่งออกเป็น fascicles แยกย่อย และกระจายไปใน 4 ตำแหน่งของพื้นที่รอบกระจกตา (perilimbal area) ในชั้นใต้ต่อเยื่อตาขาว (subconjunctival space) จากนั้นจึงเย็บด้วยในลอนขนาด 10-0 เทคนิคนี้มีข้อดีตรงที่ สามารถป้องกันการสูญเสียเส้นประสาทของหน้าผากด้านตรงข้ามหรือด้านเดียวกันได้ นอกจากนี้ยังสามารถทำได้ในคนไข้เด็กที่เป็น neurotrophic keratopathy ที่ตาทั้งสองข้างแต่กำเนิด⁽²⁶⁾ Benkhatar และคณะ⁽²⁷⁾ ได้อธิบายการใช้เส้นประสาท great auricular เป็น nerve graft แทนการใช้ sural nerve การใช้การปลูกถ่ายนี้มีข้อได้เปรียบมากกว่าเส้นประสาท sural คือ มีปัญหาบริเวณที่เก็บเส้นประสาทมาใช้น้อยกว่า (donor site morbidity) และสามารถเตรียมการผ่าตัดแค่ตำแหน่งเดียว (single operative field) เมื่อเทียบกับการใช้ sural nerve ซึ่งต้องเตรียมการผ่าตัดสองตำแหน่ง⁽²⁸⁾ Bourcier และคณะ⁽²⁹⁾ ได้อธิบายการใช้ lateral antebrachial cutaneous nerve มาเป็น autograft ซึ่งให้ผลลัพธ์ที่ดีเช่นเดียวกัน Leyngold และคณะ รายงานการใช้เส้นประสาทจากเนื้อเยื่อร่วมสายพันธุ์ (acellular nerve allografts) มาเย็บแทนการใช้ autograft ในผู้ป่วยจำนวน 7 ราย เทคนิคนี้หลีกเลี่ยงการเกิดแผลเป็นที่มองเห็นได้ ศีรษะล้าน ผมร่วง การบาดเจ็บของเส้นประสาท frontal ที่เลี้ยงใบหน้า และการชาที่สันเท้าและพื้นผิวด้านข้างของเท้าจากการเสียดสีเส้นประสาท sural

ตารางที่ 6. แสดงข้อดีและข้อเสียของเทคนิคการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทจากส่วนอื่นมาเลี้ยงกระจกตา

	ข้อดี	ข้อเสีย
การย้ายเส้นประสาทโดยตรง (Direct Neurotization)	- มีโอกาสเกิดการฟื้นตัวของเส้นประสาทตา corneal nerve ที่เร็วกว่าในช่วงแรก	- มีโอกาสเกิดคีระขาลัน ผม่วรง - มีโอกาสเกิดการบาดเจ็บของเส้นประสาท frontal ที่เลี้ยงใบหน้า - มีโอกาสเกิดภาวะเลือดคั่งใต้แผลผ่าตัด (subgaleal hematoma)
การย้ายเส้นประสาทโดยอ้อม (Indirect Neurotization)	สามารถป้องกันการสูญเสียเส้นประสาทรับความรู้สึกของหน้าผกด้านตรงข้ามหรือด้านเดียวกันได้	มีอัตราการที่สั้นเท้าและพื้นผิวด้านข้างของเท้าจากการเสียสละเส้นประสาท sural ได้ (Donor site morbidity)

การผ่าตัดแบบควบรวมกัน combine surgery

ในผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของเส้นประสาทสมองคู่ที่ V และ VII ร่วมกัน จะมีความเสี่ยงในการเกิดรอยโรคที่กระจกตาและสูญเสียการมองเห็นได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทสมองคู่ที่ V อย่างเดียว เพราะผู้ป่วยจะมีอาการเป็นอัมพาตใบหน้าครึ่งซีก หลับตาไม่สนิท ร่วมกับอาการชาของกระจกตา (neurotrophic keratopathy) ดังนั้นในกรณีที่ซับซ้อนแบบนี้ ควรทำการฟื้นฟูใบหน้า การหลับตา และการกะพริบตา เป็นขั้นตอนแรก⁽³⁰⁾ เนื่องจากเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการปกป้องกระจกตา อาจทำการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทบนใบหน้า (facial reanimation) หรือการเย็บปิดเปลือกตาบางส่วน (tarsorrhaphy) หลังจากยืนยันการฟื้นตัวของการปิดตาแล้วจึงทำการผ่าตัด corneal neurotization เพื่อฟื้นฟูเส้นประสาทและการรับความรู้สึกของกระจกตา สูดท้ายหากยังมีความขุ่นของกระจกตา (corneal opacity) อย่างมีนัยสำคัญ การผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตา (corneal transplant) สามารถทำได้เพื่อฟื้นฟูการมองเห็น ไม่เหมือนกับการผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตาแบบจุกเงินเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อน เช่นกระจกตาทะลุ ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีการศึกษาหลายแห่งรายงานผลลัพธ์ที่น่าพึงพอใจหลังการทำผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตาเพื่อการมองเห็น เมื่อทำร่วมกับการทำ corneal neurotization กระจกตาที่ปลูกถ่ายไปแล้วสามารถฟื้นฟูการเจริญของเยื่อบุผิวได้อย่างสมบูรณ์ มีการฟื้นตัวของการมองเห็นอย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 18. แสดงการเย็บปิดเปลือกตาด้านข้าง (lateral) บางส่วนแบบถาวร (permanent tarsorrhaphy) ในผู้ป่วยที่มีภาวะการบาดเจ็บของเส้นประสาทสมองคู่ที่ V และ VII ร่วมกัน

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด

ภาวะติดเชื้อที่ลูกตาหลังผ่าตัด (perioperative eye infection)

เยื่อบุตาที่แข็งแรงไม่เป็นแผลช่วยป้องกันการลุกลามของเชื้อก่อโรคในภาวะปกติ แต่ในผู้ป่วย neurotrophic keratopathy เชื้อโรคสามารถเข้ามาในกระจกตาได้ผ่านทางแผลเรื้อรังที่กระจกตา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขณะทำการผ่าตัด ทำให้ผู้ป่วย neurotrophic keratopathy มีความเสี่ยงในการติดเชื้อในลูกตาหลังผ่าตัดได้มากกว่าคนปกติ เพราะฉะนั้น จึงควรรักษาภาวะแผลที่กระจกตาเรื้อรัง (persistent epithelial defect) ให้หายดีก่อนผ่าตัดทุกครั้ง และหากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อที่กระจกตา เยื่อบุตา หรือเนื้อเยื่อรอบลูกตาก่อนการผ่าตัด corneal neurotization ให้เลื่อนผ่าตัดจนกว่าจะสามารถควบคุมและรักษาภาวะติดเชื้อจนหายดีแล้วเท่านั้น เพื่อลดโอกาสติดเชื้อที่ลูกตาหลังผ่าตัด

ความผิดปกติที่บริเวณของผู้บริจาค (donor site morbidity)

ในการผ่าตัดย้ายเส้นประสาทโดยตรง (direct neurotization) ผู้ป่วยจะสูญเสียความรู้สึกตามเส้นประสาทที่ใช้ในการปลูกถ่าย เช่น หากใช้เส้นประสาท supraorbital ในการปลูกถ่าย ผู้ป่วยจะมีอาการชาบริเวณหน้าผากและศีรษะฝั่งเดียวกับเส้นประสาทที่ใช้ในการปลูกถ่ายหลังผ่าตัด corneal neurotization ในกรณีผ่าตัดย้ายเส้นประสาทโดยอ้อม (indirect neurotization) เนื่องจากเส้นประสาทที่นิยมใช้ในการผ่าตัดคือเส้นประสาท sural จึงมีงานวิจัยแบบ meta-analysis หนึ่งที่รายงานว่า มีผู้ป่วยร้อยละ 22.9 ที่ได้รับการเก็บเส้นประสาท sural ประสบอาการปวดเท้าเรื้อรังหลังผ่าตัด ร้อยละ 7 มีปัญหาแผลผ่าตัด อีกทั้งผู้ป่วยบางรายมีอาการไวต่อความเย็นมากกว่าปกติ

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด corneal neurotization แล้วกลับมา มีความรู้สึกที่กระจกตาอีกครั้งเมื่อมีการกระตุ้นความรู้สึกที่กระจกตาข้างที่ได้รับการปลูกถ่ายเส้นประสาท มักรับรู้ความรู้สึกได้ที่หน้าผากฝั่งตรงข้าม ภาวะแทรกซ้อนนี้เกิดขึ้นในช่วง 3-6 เดือนแรกหลังการผ่าตัด ไม่ว่าจะใช้เทคนิคใดก็ตาม จากนั้น ความรู้สึกจะเปลี่ยนจากหน้าผากไปที่กระจกตา ประมาณ 6-9 เดือนหลังการผ่าตัด ปรากฏการณ์นี้เผยให้เห็นถึงการปรับตัวที่เกิดขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องของสมองที่ยืดหยุ่น (cerebral plasticity)⁽³¹⁾

ผลลัพธ์หลังการผ่าตัด corneal neurotization

เป้าหมายหลักของการวัดความสำเร็จหลังการทำ corneal neurotization คือความคมชัดของการมองเห็น (visual acuity) ความรู้สึกของกระจกตา (corneal sensation) และรูปร่างและจำนวนของเส้นประสาท corneal nerve การศึกษาในปัจจุบันไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างวิธีการทำ corneal neurotization แบบตรงและแบบอ้อม ในด้านความรู้สึกของกระจกตา และการสร้าง sub-basal nerve plexus ที่ 12 เดือนหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตาม การที่ความคมชัดของการมองเห็นไม่เปลี่ยนแปลงไม่ได้สะท้อนถึงความล้มเหลวของการผ่าตัด เพราะการมองเห็นมักจะถูกจำกัดโดยภาวะสายตาสั้น (amblyopia), แผลเป็นที่กระจกตา (corneal scar), และภาวะแทรกซ้อนของตาอื่น ๆ

การฟื้นฟูของเส้นประสาท corneal nerve

โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยที่ทำ corneal neurotization จะมีการสร้างเส้นประสาทใหม่ช้ากว่าตาปกติหลังการทำ keratoplasty หรือเลเซอร์แก้ไขสายตา ระยะเวลาการฟื้นฟูที่ช้ากว่าปกตินี้ ถูกตั้งสมมติฐานว่าเกิดจากการบาดเจ็บของแอกซอนผู้บริจาคระหว่างการผ่าตัด ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมสภาพแบบ Wallerian และการเจริญเติบโตของเส้นประสาทใหม่อีกครั้ง การฟื้นฟูเส้นประสาทกระจกตาพร้อมกับการปรากฏของ sub-basal nerve plexus บน ICM อาจใช้เวลา 6-12 เดือนหลังการผ่าตัด⁽³¹⁻³³⁾ เรามักเห็นการฟื้นฟูของเส้นประสาท corneal nerve เกิดก่อนการฟื้นฟูความรู้สึกที่กระจกตา (corneal sensation)⁽³¹⁾ มีบางรายงานพบว่า ความหนาแน่นของเส้นประสาท corneal nerve ส่วนกลาง (central corneal nerve fiber density) เพิ่มขึ้นจาก 3.12 ± 4.18 เส้นต่อตารางมิลลิเมตรก่อนผ่าตัด เป็น 14.84 ± 7.81 เส้นต่อตารางมิลลิเมตรหลังผ่าตัด 24 เดือน ($P < 0.005$)⁽³⁴⁾ และความหนาแน่นของเส้นประสาท corneal nerve ส่วนรอบข้าง (peripheral corneal nerve fiber density) เพิ่มขึ้นจาก 4.53 ± 5.03 เส้นต่อตารางมิลลิเมตรก่อนผ่าตัด เป็น 19.79 ± 8.42 เส้นต่อตารางมิลลิเมตรหลังผ่าตัด 24 เดือน ($P < 0.001$)⁽³⁴⁾ โดยเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนที่ 6-12 เดือนหลังผ่าตัด corneal neurotization แต่โดยรวมแล้ว อัตราการสร้างเส้นประสาทใหม่หลังการทำ corneal neurotization มีรายงานว่าอยู่ที่ร้อยละ 80 ถึงร้อยละ 83

การฟื้นฟูการรับรู้ความรู้สึกที่กระจกตา (restoring corneal sensation)

การฟื้นฟูความรู้สึกที่กระจกตานี้ใช้เวลาต่างกับการเห็นเส้นประสาททงอกใหม่จากเครื่องมือ *in vivo confocal microscopy* มีงานวิจัยรายงานว่า การฟื้นฟูความรู้สึกที่กระจกตาจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นหลังผ่าตัด บางงานวิจัยรายงานว่าตรวจพบ *corneal sensation* ที่ดีขึ้นตั้งแต่วาง 3 เดือนหลังผ่าตัด^(25, 35) โดยเพิ่มมากที่สุดที่ 12-18 เดือนหลังผ่าตัด การรับรู้ความรู้สึกของกระจกตาส่วนกลาง (*central corneal sensation*) ดีขึ้นจาก 1 ± 2.80 มม. ก่อนผ่าตัด เป็น 40.63 ± 20.94 มม. หลังผ่าตัด 24 เดือน ($P < 0.0001$)⁽³⁴⁾ และในส่วนของการรับรู้ความรู้สึกของกระจกตารอบข้าง (*peripheral corneal sensation*) เพิ่มขึ้นจาก 1.91 ± 4.64 มม. ก่อนผ่าตัด เป็น 38.59 ± 18.13 มม. หลังผ่าตัด 24 เดือน ($P < 0.0001$)⁽³⁴⁾ โดยผู้ป่วยอาจรู้สึกได้ถึง การฟื้นฟูความรู้สึกของกระจกตาที่รับรู้ด้วยตัวเอง ที่อาจเกิดขึ้นเร็วกว่าการวัดอย่างเป็นทางการด้วยเครื่องวัดความรู้สึก (*aesthesiometer*)

การฟื้นฟูของการซ่อมแซมเยื่อผิวกระจกตา (recovery of the corneal epithelium)

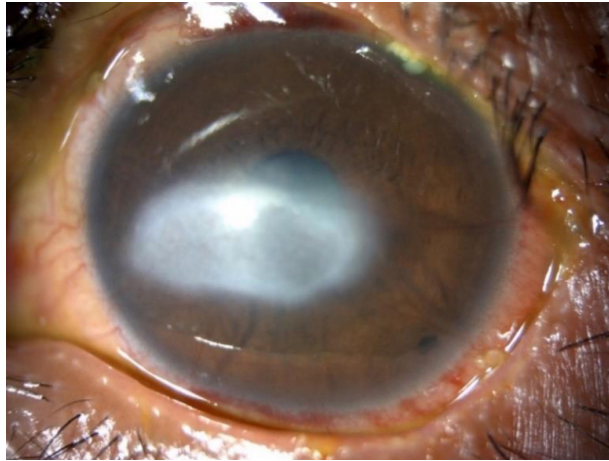
ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด *corneal neurotization* ส่วนใหญ่มีภาวะ *neurotrophic keratopathy* อยู่ในระยะที่ 2 และ 3 ของการจำแนกประเภท Mackie จากรายงานพบว่าที่ประมาณ 6 เดือนหลังจากการผ่าตัด *corneal neurotization* เยื่อผิวกระจกตาฟื้นตัวจนไม่มีแผลเลยคิดเป็นร้อยละ 42.9 และที่ประมาณ 12 เดือนหลังจากการผ่าตัด *corneal neurotization* เยื่อผิวกระจกตาฟื้นตัวจนไม่มีแผลเลยคิดเป็นร้อยละ 100 ซึ่งสอดคล้องกับเวลาที่เส้นประสาทกระจกตาของผู้ป่วยได้ฟื้นตัว^(34, 36, 37)

ปัญหาเรื่องกระจกตาช่นจากแผลเป็นที่กระจกตาและตาแห้งจากน้ำตาไม่เพียงพอ (stromal scars and insufficient lacrimation) หลังการผ่าตัด *corneal neurotization*

ผู้ป่วย *neurotrophic keratopathy* ระยะปานกลางถึงรุนแรง อาจมีแผลที่ลึกกว่าชั้นเยื่อผิวกระจกตา (*epithelium*) คือลึกถึงชั้น *corneal stroma* ทำให้แม้ว่าจะมีการปลูกถ่ายเส้นประสาทกระจกตา (*corneal nerve*) ที่สำเร็จแล้ว แต่กระจกตาก็ยังมีความช่นเนื่องจากแผลเป็นในชั้น *corneal stroma* ทำให้ความคมชัดของการมองเห็นไม่ดี^(7, 16, 38) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีแผลเป็นที่กระจกตามาก บดบังการมองเห็น การปลูกถ่ายกระจกตา (*corneal transplant*) อาจเป็นทางเลือกสำหรับการฟื้นฟูการมองเห็นต่อไป

นอกจากนี้ การหลั่งน้ำตาก็ยังมักจะอยู่ในระดับต่ำกว่าปกติ แม้ว่าจะได้ความรู้สึกของกระจกตาคืนมาแล้วหลังการปลูกถ่ายเส้นประสาทกระจกตาก็ตาม ทางสรีรวิทยา การหลั่งน้ำตาถูกควบคุมโดยการป้อนข้อมูลของปลายประสาทที่ไวต่อความเย็นในกระจกตาที่ตรวจจับการลดลงของอุณหภูมิเล็กน้อยของพื้นผิวตาที่เกิดจากการระเหยของฟิล์มน้ำตาและสื่อสารกับต่อมน้ำตาเพื่อให้เกิดการหลั่งน้ำตาตามความต้องการ⁽³⁹⁾ แม้ว่าการปลูกถ่ายเส้นประสาทกระจกตา

อาจสร้างการเชื่อมต่อของระบบประสาทกับสมองขึ้นใหม่ได้บางส่วน แต่การหลั่งน้ำตาตามปกติ ยังไม่สามารถฟื้นฟูได้ด้วยเทคนิคการผ่าตัดที่มีอยู่ในปัจจุบัน ดังนั้น การใช้น้ำตาเทียมเฉพาะที่ อาจยังคงเป็นสิ่งจำเป็นหลังจากการปลูกถ่ายเส้นประสาทกระจกตาที่สำเร็จแล้ว



รูปที่ 19. แสดงภาวะกระจกตาขุ่นเนื่องจากแผลเป็นในชั้น corneal stroma ทำให้ความคมชัดของการมองเห็นไม่ดี

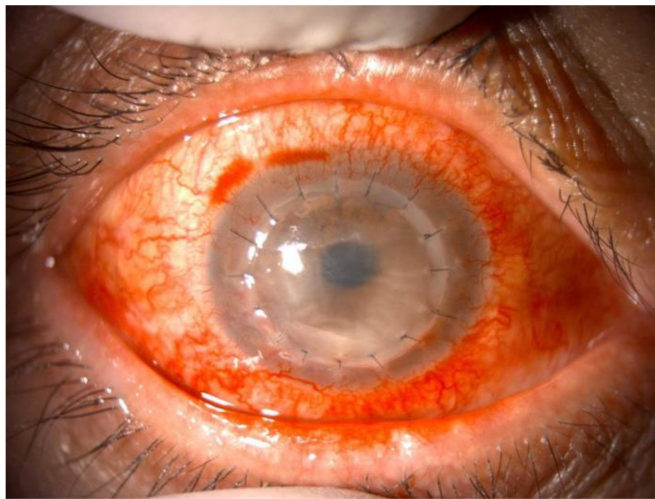
ตัวอย่างผู้ป่วยและผลลัพธ์การผ่าตัด (case studies and clinical outcomes)

ผู้ป่วยคนที่ 1

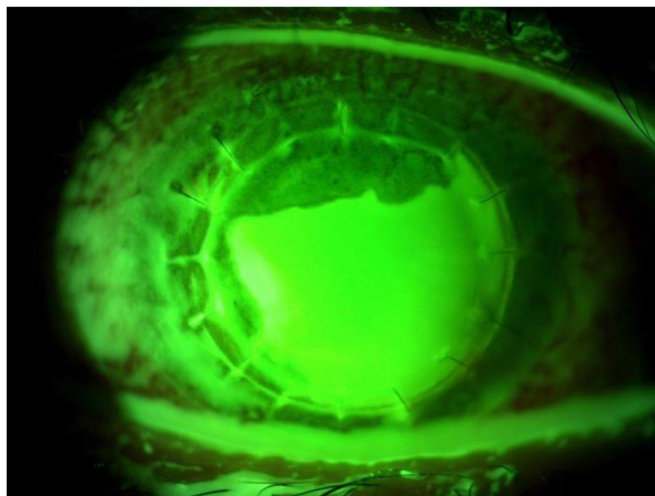
ผู้ป่วยชายไทยอายุ 41 ปี มีโรคประจำตัวติดเชื้อ human immunodeficiency virus รักษาต่อเนื่องด้วยการรับประทานยาต้านไวรัส ค่าเม็ดเลือดขาว cluster of differentiation 4 ล่าสุดได้ 514 มาพบจักษุแพทย์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ครั้งแรกปี พ.ศ. 2552 ด้วยเรื่องตาแดงเคืองตา ด้านขวามา 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ในวันที่มาพบแพทย์ ตรวจร่างกายทางตาพบระดับการมองเห็นลดลงในตาข้างขวา อยู่ที่ระดับ hand motion มีกระจกตาอักเสบเป็นแผลแบบมีกึ่งก้านคล้ายรูปแผนที่ (geographic ulcer) ขนาด 5 มม. คูณ 8 มม. ไม่มีช่องหน้าม่านตาอักเสบ จอประสาทตาปกติ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกระจกตาติดเชื้อจากเชื้อไวรัส herpes simplex ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาต้านไวรัสชนิดกิน acyclovir และยาปฏิชีวนะแบบหยอดที่ตาขวา

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 ถึงปี พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามต่อเนื่องที่แผนกจักษุวิทยา ด้วยเรื่องกระจกตาเป็นแผลเรื้อรัง (persistent epithelial defect) หลายครั้ง สลับกับการติดเชื้อ herpes simplex ซ้ำซ้อน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น neurotrophic keratopathy ระยะที่ 2 ตาม Mackie classification ได้รับการผ่าตัดเย็บเยื่อหุ้มรกที่กระจกตา (amniotic membrane patching) 3 ครั้ง รับประทาน acyclovir ขนาด 800 มก. วันละ 1 ครั้ง ระดับการมองเห็นยังคงอยู่ที่ระดับ hand motion เนื่องจากบริเวณกลางกระจกตาเริ่มกลายเป็นแผลเป็น

ในปี พ.ศ. 2563 ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนกระจกตา (penetrating keratoplasty) ด้านขวา เนื่องจากมีแผลเป็นกลางกระจกตาซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ herpes virus ระดับการมองเห็นหลังผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตาดิขึ้น วัดได้ 20/100 จาก Snellen chart แต่หลังผ่าตัดกระจกตาผู้ป่วยเป็นแผลเรื้อรังบ่อยครั้งต้องได้รับการผ่าตัดเย็บเยื่อหุ้มรกที่กระจกตาเพื่อรักษาแผล (amniotic membrane patching) หลายครั้ง จึงพิจารณาผ่าตัดย้ายเส้นประสาท supraorbital จากฝั่งซ้ายมายังรอบกระจกตาฝั่งขวาเพื่อฟื้นฟู corneal nerve เพิ่มการรับรู้ความรู้สึกของกระจกตาและช่วยฟื้นฟูการซ่อมแซมเยื่อบุผิวกระจกตา

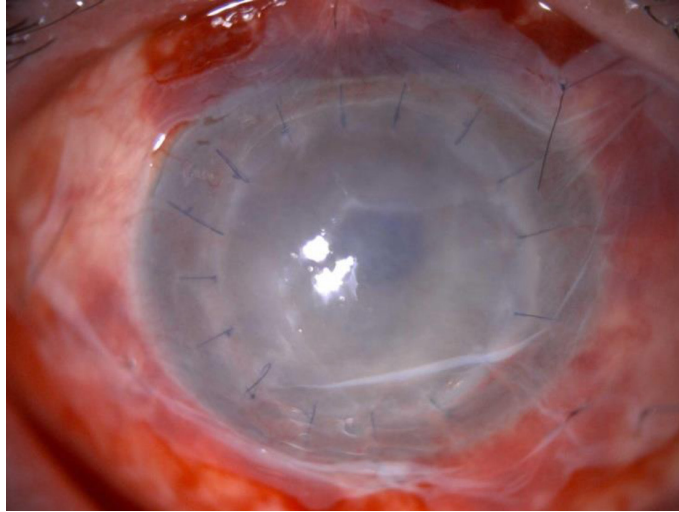


ก.



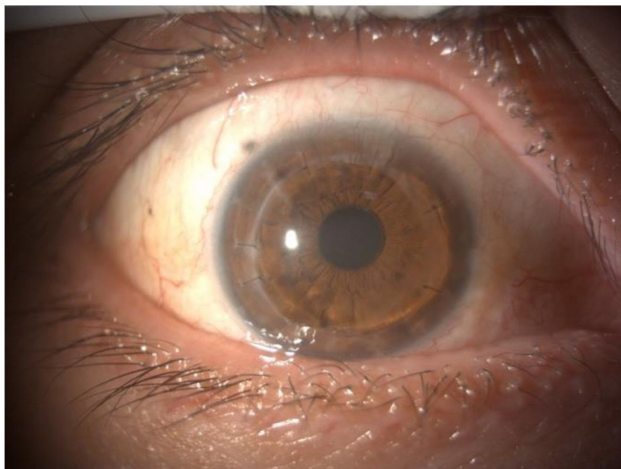
ข.

รูปที่ 20. แสดง ก. กระจกตาที่เป็นแผลเรื้อรังด้านขวาของผู้ป่วยคนที่ 1 ในปี พ.ศ. 2564 ร่วมกับมีเยื่อบุตาแดงและอักเสบจากการติดเชื้อซ้ำซ้อน ข. แสดงการรั่วซึมย้อมติดสี fluorescein ของกระจกตาบริเวณที่เป็นแผลเรื้อรัง

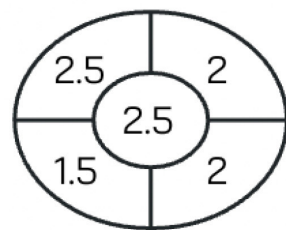


รูปที่ 21. แสดงการผ่าตัดเย็บเยื่อหุ้มรกที่กระจกตาเพื่อรักษาแผล (amniotic membrane patching) ที่กระจกตาด้านขวาของผู้ป่วยคนที่ 1 ในปี พ.ศ. 2564

ผลตรวจร่างกายทางตาก่อนการผ่าตัด corneal neurotization



ก.



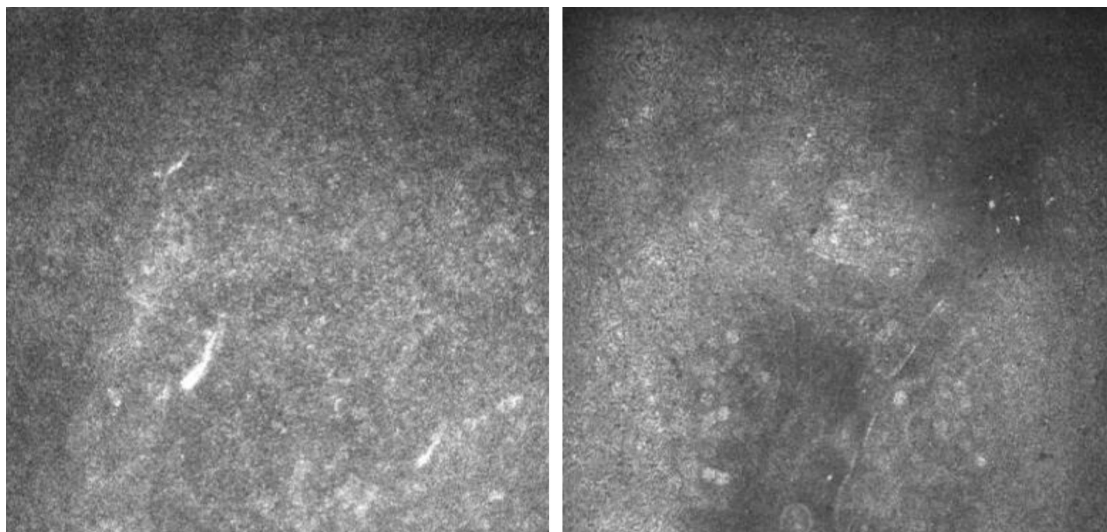
ข.

รูปที่ 22. แสดง ก. รูปถ่ายจากเครื่องตรวจตา slit lamp ของตาวาก่อนผ่าตัด corneal neurotization ข. แผนภาพแสดงการตรวจการรับรู้ความรู้สึกของกระจกตาจากเครื่อง Cochet Bonnet esthesiometer โดยบริเวณกลางกระจกตาวัดได้ 2.5 ซม. บริเวณด้านบน-ใน (superonasal quadrant) วัดได้ 2 ซม. บริเวณด้านบน-นอก (superotemporal quadrant) วัดได้ 2.5 ซม. บริเวณด้านล่าง-ใน (inferonasal quadrant) วัดได้ 2 ซม. บริเวณด้านล่าง-นอก (inferotemporal quadrant) วัดได้ 1.5 ซม.

ตารางที่ 7. แสดงผลการตรวจร่างกายทางตาของผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด

	ตาขวา	ตาซ้าย
ระดับการมองเห็นสูงสุด (best corrected visual acuity)	20/30	20/30
เปลือกตา (eyelid)	No lagophthalmos	No lagophthalmos
เยื่อตาขาว (conjunctiva)	Not injected	Not injected
กระจกตา (cornea)	Graft clear, no epithelial defect, no loose stitch	Clear cornea
ช่องหน้าม่านตา (anterior chamber)	Formed, no cell	Formed, no cell
เลนส์ (lens)	Nuclear sclerosis	Nuclear sclerosis
จอตา	ปกติ	ปกติ

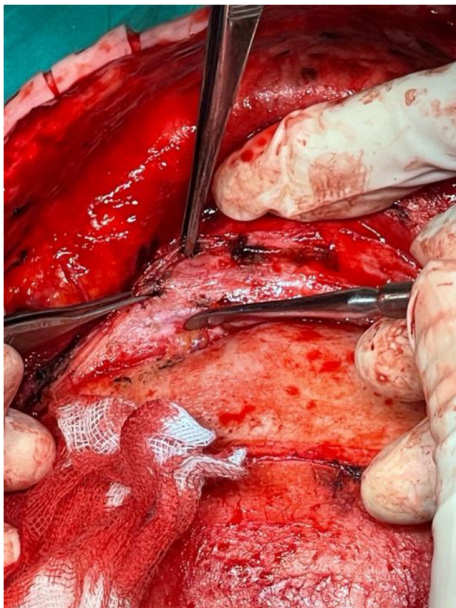
การตรวจร่างกายอื่น ๆ พบความผิดปกติทางการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดตามแนวการเลี้ยงของเส้นประสาท trigeminal แขนงที่ 1 ด้านขวา (V1) นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับการถ่ายภาพ corneal nerve ด้วยเครื่อง In vivo confocal microscopy ก่อนผ่าตัด พบว่าตรวจไม่พบเส้นประสาท corneal nerve ที่กลางกระจกตาข้างขวาเลย



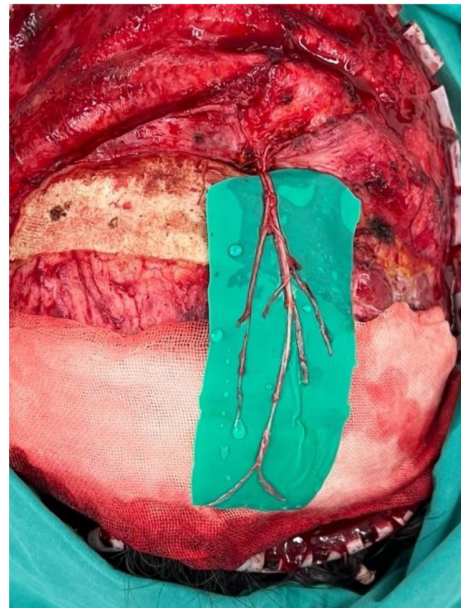
รูปที่ 23. แสดงตัวอย่างภาพจาก in vivo confocal microscopy ก่อนการผ่าตัดของผู้ป่วยคนที่ 1 ที่ไม่พบเส้นประสาท corneal nerve

เทคนิคการผ่าตัดในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยรายนี้ทางทีมศัลยแพทย์จักษุตกแต่งและเสริมสร้างและศัลยแพทย์พลาสติก ได้เลือกทำการย้ายเส้นประสาทแบบ direct neurotization เนื่องจากตรวจพบความผิดปกติทางการรับความรู้สึกเจ็บปวดตามแนวการเลี้ยงของเส้นประสาท trigeminal แขนงที่ 1 ด้านขวา (V1) จึงเลือกใช้เส้นประสาท supraorbital ทางด้านซ้ายเป็นเส้นประสาทหลักในการปลูกถ่าย รอยแผลเลือกเป็นรอยแผลบริเวณรอยประสานক্র่อมขม่อมหน้า (bicoronal incision) หลังจากผ่าตัดแยกเส้นประสาท supraorbital ออกจากเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงแล้ว โดยค่อย ๆ เลาะเส้นประสาทเริ่มจากบริเวณที่เส้นประสาทลอดผ่านร่องกระดูกหัวคิ้ว (supraorbital notch) ให้ความยาวประมาณ 7-8 ซม. ทำโพรงเชื่อมต่อระหว่างร่องตาบน (superior conjunctival fornix) กับบริเวณหว่างคิ้ว (glabella) ด้วยกรรไกรขนาดใหญ่ แล้วนำเส้นประสาท supraorbital ที่ได้ลอดผ่านบริเวณหว่างคิ้ว (glabella) และลอดผ่านเปลือกตาบนไปยังใต้เยื่อบุตาขาวบริเวณรอบกระจกตา (perilimbal area) จากนั้นจึงแยกเส้นประสาทส่วนปลายเป็นแขนงเล็ก ๆ (fascicles) ทำโพรงเล็ก ๆ บริเวณกระจกตา 6 ตำแหน่ง (corneal stromal tunnel) บริเวณใกล้กับ limbus และทำการสอดปลายเส้นประสาทเข้าไปยังโพรงแผลเล็ก ๆ ที่กระจกตาที่ทำไว้พร้อมทั้งเย็บตรึงปลายเส้นประสาทด้วยไนลอน 10-0 สุดท้ายทำการวางสายระบายเลือดบริเวณหน้าผาก (forehead) โดยใช้สายระบายเลือดชนิด radivac drain 2 เส้น ก่อนปิดแผลที่ศีรษะด้วยไหมไนลอนและแม็กเย็บแผล



ก.



ข.

รูปที่ 24. แสดง ก. เส้นประสาท supraorbital บริเวณที่ลอดผ่านร่องกระดูกหัวคิ้ว (supraorbital notch) ข. ตัวอย่างแขนงของเส้นประสาท supraorbital หลังผ่าตัดแยกเส้นประสาทออกจากเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงแล้ว



รูปที่ 25. แสดงการทำโพรงเชื่อมต่อรหว่างร่องตาบน (superior conjunctival fornix) กับบริเวณ
หว่างคิ้ว (glabella) ด้วยกรรไกรขนาดใหญ่



ก.



ข.

รูปที่ 26. แสดง ก. การใช้ clamp โค้งขนาดใหญ่สอดเข้าไปในโพรงเชื่อมต่อรหว่างร่องตาบนกับบริเวณ
หว่างคิ้วที่ทำไว้แล้ว ข. การวาง supraorbital nerve ลงบน surgical glove ที่ตัดไว้แล้วเพื่อเป็น
ตัวนำเส้นประสาทผ่านโพรงบริเวณระหว่างคิ้ว



ก.

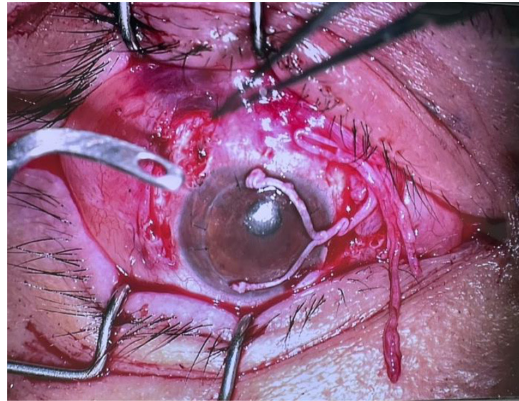


ข.

รูปที่ 27. แสดง ก. การใช้ clamp โค้งขนาดใหญ่จับปลาย surgical glove ที่ห่อ supraorbital nerve ไว้แล้ว ข. การดึง clamp ออกมาทางร่องตาบนด้านขวาพร้อมกับ supraorbital nerve ใน surgical glove

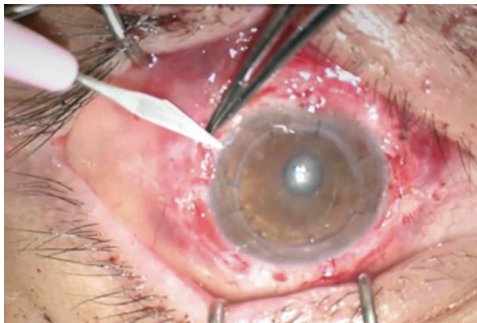


ก.



ข.

รูปที่ 28. แสดง ก. แขนงเส้นประสาท supraorbital ข้างซ้ายที่ลอดผ่านบริเวณหว่างคิ้ว (glabella) ออกมาที่ร่องเปลือกตาบนด้านขวา (right superior fornix) ข. แขนงส่วนปลายของเส้นประสาท supraorbital ที่บริเวณรอบกระจกตา (perilimbal area)



ก.



ข.

รูปที่ 29. แสดง ก. การสร้างโพรงเล็ก ๆ บริเวณกระจกตา (corneal stromal tunnel) ใกล้กับ limbus ด้วยเครื่องมือ ophthalmic stab knife 15 degree ข. ทำการสอดปลายเส้นประสาทแขนงเล็ก ๆ (fascicles) เข้าไปยังโพรงแผลกระจกตา (corneal stromal tunnel) ที่ทำไว้

การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดทันที

หลังผ่าตัดทันทีให้ทำการพันแผลแบบแน่นในห้องผ่าตัดและให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลในช่วง 72 ชั่วโมงแรกเพื่อสังเกตอาการและภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดเช่น ภาวะเลือดออกใต้แผลผ่าตัดที่ศีรษะ (subgaleal hematoma) ภาวะติดเชื้อหลังผ่าตัดที่บริเวณแผลผ่าตัดและรอบ ๆ ดวงตา ให้การรักษาแบบประคับประคอง เช่น การให้ยาแก้ปวด เป็นต้น แนะนำผู้ป่วยห้ามแผลโดนน้ำ เวลาทำแผลสามารถเช็ดแผลที่ศีรษะด้วยน้ำเกลือ และป้ายยาปฏิชีวนะแบบขี้ผึ้ง เช่น terramycin หรือ chloramphenicol ointment สำหรับสายระบายเลือดให้บันทึกปริมาณเลือดที่ออกในแต่ละวันไว้ หากเลือดออกจากสายระบายเลือดน้อยกว่า 20 มล./วัน ติดกันสองวันสามารถพิจารณาถอดสายระบายเลือดได้ หลังถอดสายระบายเลือดแล้วสามารถให้คนไข้กลับบ้านแล้วนัดผู้ป่วยเพื่อนำแม็กเย็บแผลออก ประมาณ 1 สัปดาห์หลังผ่าตัด



ก.



ข.

รูปที่ 30. แสดง ก. การพันแผลแบบแน่นในวันแรกหลังการผ่าตัด ข. สายระบายเลือดชนิด radivac drain

สำหรับการดูแลทางตา แนะนำให้ตรวจตาทุกวันในช่วง 3 วันแรก วัดระดับการมองเห็น ความดันลูกตา การตอบสนองต่อแสงของรูม่านตา กระຈกตา เยื่อぶตา ช่องหน้าม่านตา เลนส์ วุ้นตาและจอตา และตรวจตำแหน่งของเส้นประสาทตาที่ทำการปลูกถ่ายว่าอยู่ในตำแหน่งที่ดีหรือไม่ เน้นการตรวจเพื่อเฝ้าระวังแผลที่กระຈกตาและเยื่อぶตา การหายของแผล และภาวะติดเชื้อซ้ำซ้อนที่บริเวณรอบดวงตา ให้ยาปฏิชีวนะแบบหยอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ และให้น้ำตาเทียมชนิดหนืดหยอดบ่อย ๆ เพื่อให้แผลบริเวณส่วนหน้าของตา (ocular surface) หายเร็วขึ้น



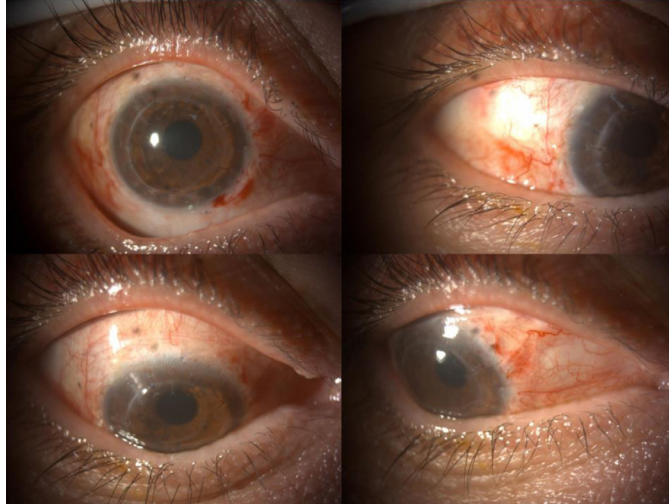
รูปที่ 31. แสดงลักษณะแผลผ่าตัดที่ศีรษะวันที่ 2 หลังการผ่าตัด และสายระบายเลือด radivac drain ที่ข้างใบหู

ตรวจร่างกายหลังผ่าตัด 1 สัปดาห์

ตรวจร่างกายพบมีความรู้สึกที่หน้าผากลดลงทั้งสองข้าง โดยข้างซ้ายเป็นมากกว่าข้างขวา เวลาหยอดยาตาข้างขวารู้สึกเย็นที่หน้าผากด้านซ้าย ตึงหน้าผาก ไม่มีใบหน้าเขียว ไม่มี ความผิดปกติของการทำงานของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) ไม่ปวดตา มองเห็นดี ไม่มีกระจกตาเป็นแผล

ตารางที่ 8. แสดงผลการตรวจร่างกายทางตาของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด 1 สัปดาห์

	ตาขวา	ตาซ้าย
ระดับการมองเห็นสูงสุด (best corrected visual acuity)	20/30	20/30
ความดันลูกตา (intraocular pressure)	9	13
เปลือกตา (eyelid)	No lagophthalmos	No lagophthalmos
เยื่อตาขาว (conjunctiva)	Not injected	Not injected
กระจกตา (cornea)	Graft clear, no epithelial defect, no loose stitch	Clear cornea
ช่องหน้าม่านตา (anterior chamber)	Formed, no cell	Formed, no cell
เลนส์ (lens)	Nuclear sclerosis	Nuclear sclerosis
จอตา	ปกติ	ปกติ

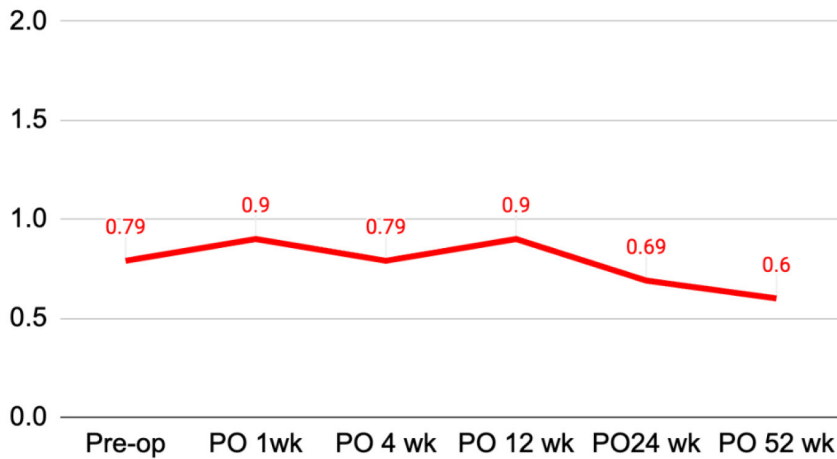


รูปที่ 32. แสดงกระจกตาและเยื่อตาขาวของตาขวาหลังผ่าตัด 1 สัปดาห์ มีแนวแขนงส่วนปลายของเส้นประสาท supraorbital บริเวณรอบกระจกตา (perilimbal area)

ผลลัพธ์หลังการทำผ่าตัด direct corneal neurotization

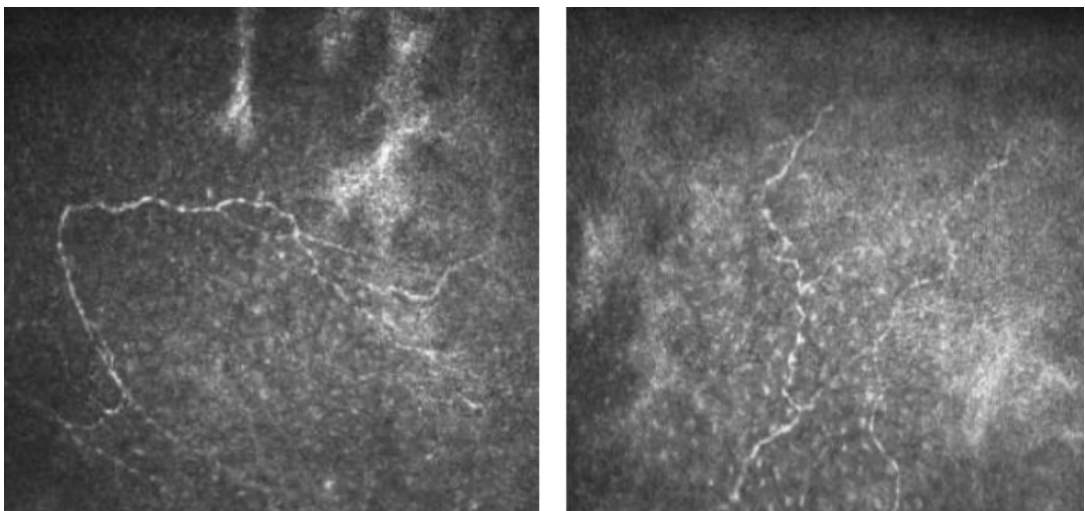
ผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นเมื่อวัดด้วย ETDRS chart ที่ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบระหว่างก่อนผ่าตัดและหลังผ่าตัด corneal neurotization เป็นเวลา 1 ปี อาจเป็นเพราะผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนกระจกตา (corneal transplant) แล้วตั้งแต่ก่อนผ่าตัด corneal neurotization สิ่งที่ดีขึ้นในผู้ป่วยรายนี้คือ ผู้ป่วยไม่มีภาวะกระจกตาเป็นแผลเรื้อรัง (persistent epithelial defect) อีกเลย หลังจากได้รับการผ่าตัด corneal neurotization เทียบกับก่อนผ่าตัดซึ่งมีประวัติการเป็นแผลที่กระจกตาบ่อยครั้ง บางครั้งถึงขั้นเป็นกระจกตาติดเชื้อ (corneal ulcer) ต้องได้รับการนอนโรงพยาบาล

Visual acuity (logMAR)

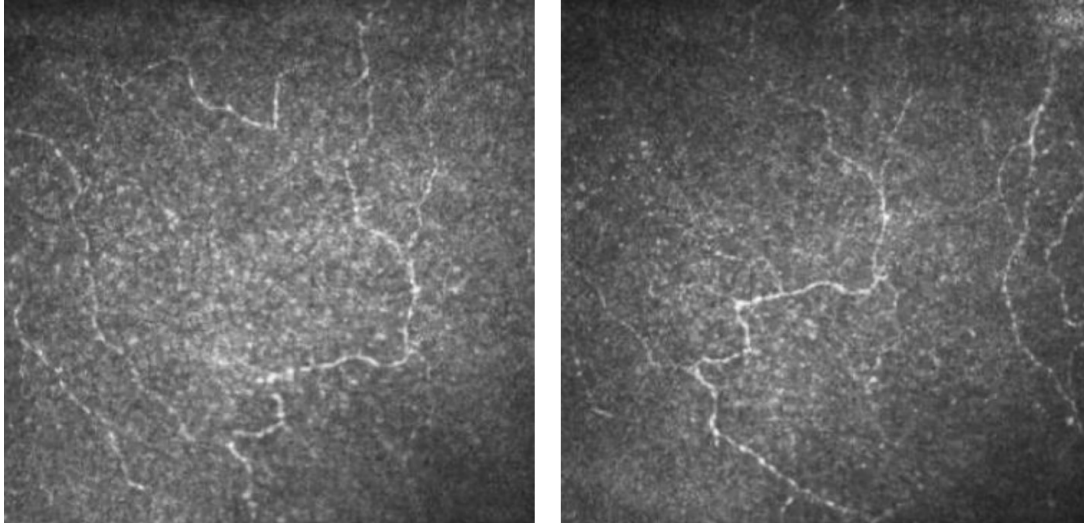


รูปที่ 33. แสดงกราฟวัดระดับการมองเห็นในผู้ป่วยคนที่ 1 เมื่อวัดด้วย ETDRS (logMAR) chart โดยก่อนการผ่าตัดวัดได้ 0.79, หลังผ่าตัด 1 สัปดาห์วัดได้ 0.9, หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์วัดได้ 0.79, หลังผ่าตัด 12 สัปดาห์วัดได้ 0.9, หลังผ่าตัด 24 สัปดาห์วัดได้ 0.69 และหลังผ่าตัด 52 สัปดาห์วัดได้ 0.6 (ยิ่งตัวเลขเข้าใกล้ 0 ยิ่งมองเห็นดี)

ในการตรวจวัดการฟื้นฟูของ corneal nerve ผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายภาพกระจกตาด้วยเครื่อง in vivo confocal microscopy จะเห็นได้ว่าเริ่มเห็นเส้นประสาท corneal nerve ในกระจกตาตั้งแต่ประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด และเห็นเส้นประสาท corneal nerve ในกระจกตาอย่างชัดเจนในช่วงประมาณ 10-12 เดือนหลังผ่าตัด corneal neurotization



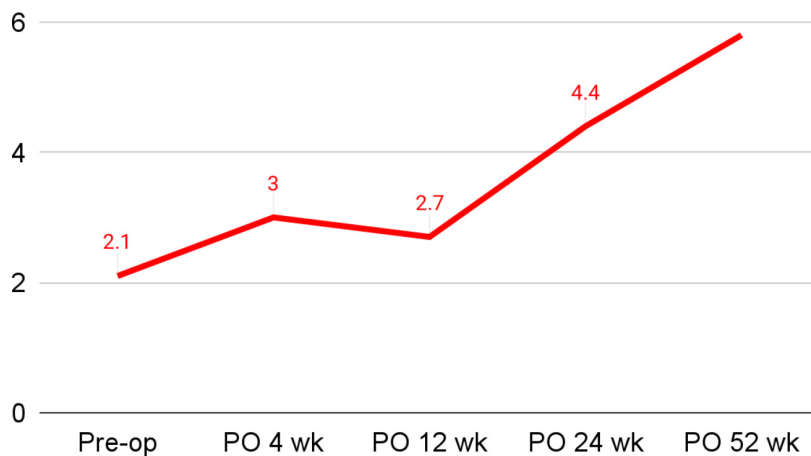
รูปที่ 34. แสดงตัวอย่างภาพจาก in vivo confocal microscopy ของผู้ป่วยคนที่ 1 หลังผ่าตัด direct corneal neurotization ไป 6 เดือน เริ่มตรวจพบ corneal nerve



รูปที่ 35. แสดงตัวอย่างภาพจาก in vivo confocal microscopy ของผู้ป่วยคนที่ 1 หลังผ่าตัด direct corneal neurotization ไป 10 เดือน ตรวจพบ corneal nerve มากขึ้น

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจวัดการรับความรู้สึกของกระจกตาด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับความรู้สึกที่กระจกตาก่อนผ่าตัด corneal neurotization คือ 2.1 ซม. และเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนที่ประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด วัดได้ 4.4 ซม. ซึ่งสอดคล้องกับผลการตรวจพบ corneal nerve ที่กระจกตาจากการถ่ายภาพ in vivo confocal microscopy

Average corneal sensation from Cochet-Bonnet esthesiometry in 5 areas



รูปที่ 36. แสดงกราฟวัดระดับการรับความรู้สึกของกระจกตาที่วัดด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer โดยก่อนการผ่าตัดวัดได้ 2.1 ซม. หลังผ่าตัด 1 สัปดาห์วัดได้ 3 ซม. หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์วัดได้ 2.7 ซม. หลังผ่าตัด 24 สัปดาห์วัดได้ 4.4 ซม. และหลังผ่าตัด 52 สัปดาห์วัดได้ 5.8 ซม. (6 ซม. คือการรับความรู้สึกที่กระจกตูปกติ 0 ซม. คือไม่มีความรู้สึกที่กระจกตา)

ผู้ป่วยคนที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 63 ปี มีประวัติเป็นเนื้องอก acoustic neuroma ที่ cerebellopontine angle ข้างซ้าย หลังผ่าตัดเนื้องอกออกในปี พ.ศ. 2538 มีปัญหาเส้นสมองคู่ที่ V และ VII ข้างซ้ายได้รับบาดเจ็บ ทำให้ใบหน้าด้านซ้ายเบี้ยว ขยับไม่ได้ และมีปัญหาหลับตาไม่สนิทข้างซ้าย หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด facial re-animation หลายครั้งตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556 ถึง พ.ศ. 2560 หลังการผ่าตัดยังคงมีปัญหามุมปากตก หลับตาไม่สนิท และมีปัญหาแผลที่กระจกตาเรื้อรัง และกระจกตาบางลง ทำให้ต้องพิจารณาเย็บเปลือกตาเข้าด้วยกันแบบถาวร (permanent tarsorrhaphy) หลายครั้ง เมื่อติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง พบว่ากระจกตายังคงบางลงอย่างต่อเนื่องถึงแม้จะได้รับการผ่าตัดเย็บเปลือกตาแล้วก็ตาม จนทำให้บริเวณตรงกลางกระจกตาใกล้ทะลุ แพทย์ตรวจวัดความรู้สึกของกระจกตาข้างตรงกลางด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer ได้ 0 ซม. ร่วมกับการที่ตรวจไม่พบเส้นประสาท corneal nerve เลยจากการถ่ายภาพด้วยเครื่อง in vivo confocal microscopy แพทย์จึงวินิจฉัยว่ามีภาวะ neurotrophic keratopathy ระยะที่ 3 ตาม Mackie classification และได้ตัดสินใจทำการผ่าตัด direct corneal neurotization โดยย้ายเส้นประสาท supraorbital ข้างขวาไปไว้ที่รอบกระจกตาข้างซ้าย (perilimbal area)

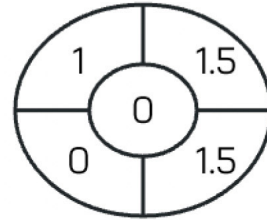
ผลตรวจร่างกายทางตาก่อนการผ่าตัด corneal neurotization

ตารางที่ 9. แสดงผลการตรวจร่างกายทางตาของผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด

	ตาขวา	ตาซ้าย
ระดับการมองเห็นสูงสุด (best corrected visual acuity)	20/25	20/100 PH 20/70
เปลือกตา (eyelid)	No lagophthalmos	Lagophthalmos 4 mm with inferior corneal exposure
เยื่อตาขาว (conjunctiva)	Not injected	Injected
กระจกตา (cornea)	Clear cornea	Stromal neovascularization, Descemetocoele, Dense punctate epithelial erosion at inferior cornea
ช่องหน้าม่านตา (anterior chamber)	Formed, no cell	Formed, no cell
เลนส์ (lens)	Nuclear sclerosis	Intra-ocular lens
จอตา	ปกติ	ปกติ



ก.

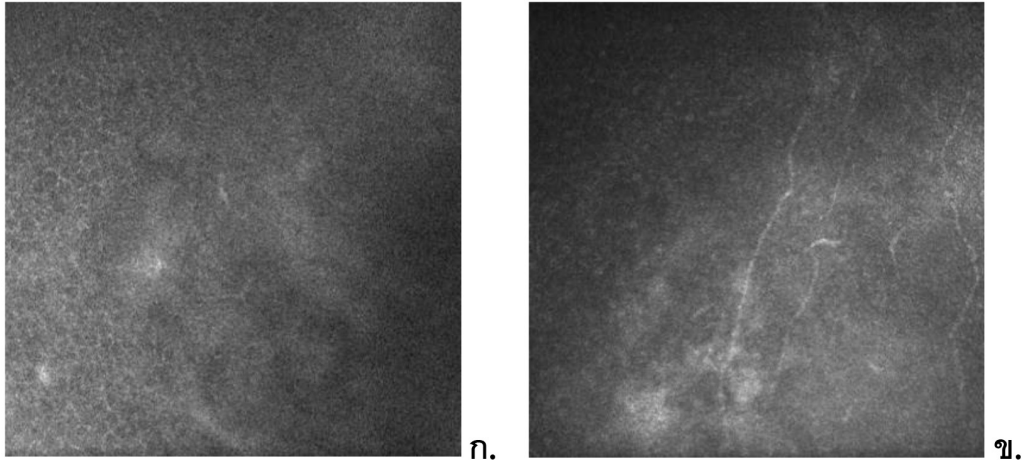


ข.

รูปที่ 37. แสดง ก. รูปถ่ายจากเครื่องตรวจตา slit lamp ของตาซ้ายก่อนผ่าตัด corneal neurotization พบว่ามีความบางของกระจกตาตรงกลางอย่างมากจนใกล้ทะลุ ข. แผนภาพแสดงการตรวจการรับรู้ความรู้สึกของกระจกตาจากเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer โดยบริเวณกลางกระจกตาวัดได้ 0 ซม. บริเวณด้านบน-ใน (superonasal quadrant) วัดได้ 1 ซม. บริเวณด้านบน-นอก (superotemporal quadrant) วัดได้ 1.5 ซม. บริเวณด้านล่าง-ใน (inferonasal quadrant) วัดได้ 0 ซม. บริเวณด้านล่าง-นอก (inferotemporal quadrant) วัดได้ 1.5 ซม.

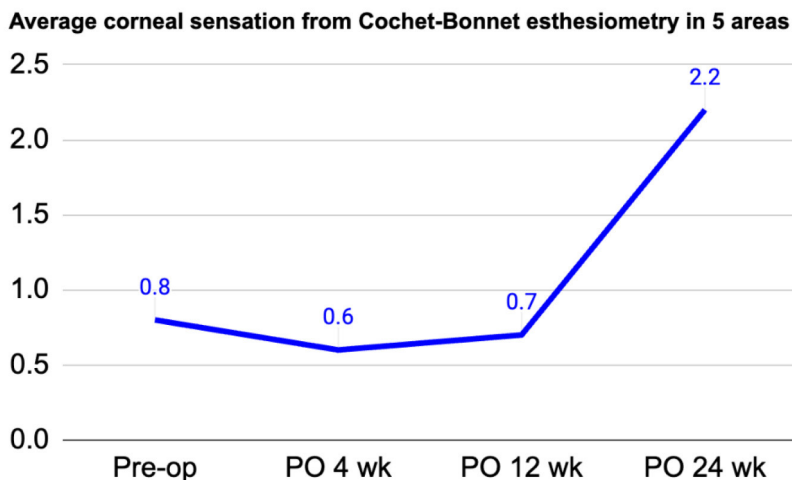
ผลลัพธ์หลังการทำผ่าตัด direct corneal neurotization

ในการตรวจวัดการฟื้นฟูของ corneal nerve ผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายภาพกระจกตาด้วยเครื่อง in vivo confocal microscopy จะเห็นได้ว่าเริ่มเห็นเส้นประสาท corneal nerve ในกระจกตาดังแต่ประมาณ 3 เดือนหลังผ่าตัด corneal neurotization



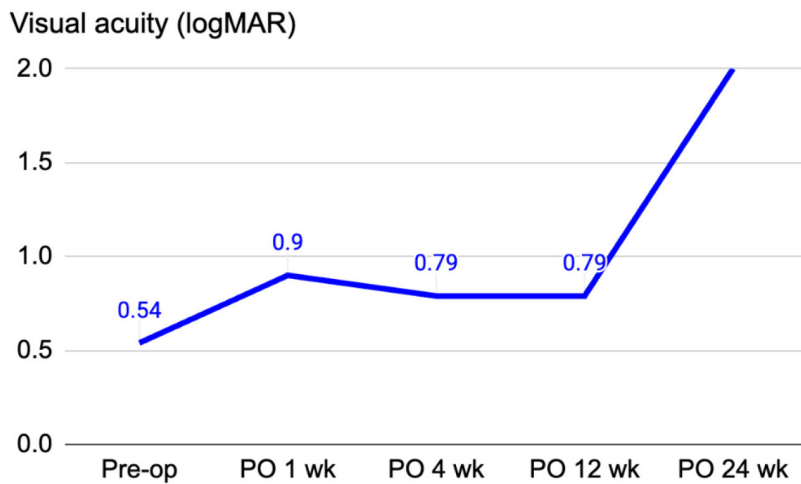
รูปที่ 38. แสดง ก. ตัวอย่างภาพจาก in vivo confocal microscopy ก่อนการผ่าตัดของผู้ป่วยคนที่ 2 ที่ไม่พบเส้นประสาท corneal nerve ข. ตัวอย่างภาพจาก in vivo confocal microscopy ของผู้ป่วยคนที่ 2 หลังผ่าตัด direct corneal neurotization ไป 3 เดือน เริ่มตรวจพบ corneal nerve

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจวัดการรับความรู้สึกของกระจกตาด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับความรู้สึกที่กระจกตาก่อนผ่าตัด corneal neurotization คือ 0.8 ซม. และเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนที่ประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด วัดได้ 2.2 ซม. ซึ่งสอดคล้องกับผลการตรวจพบ corneal nerve ที่กระจกตาจากการถ่ายภาพ in vivo confocal microscopy

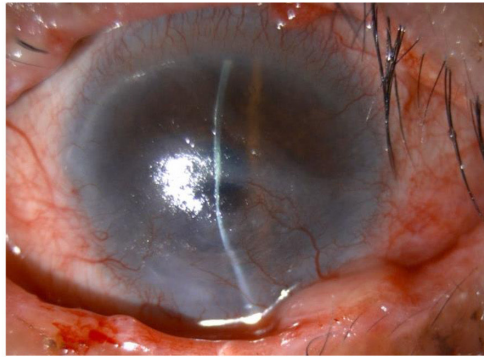


รูปที่ 39. แสดงกราฟวัดระดับการรับความรู้สึกของกระจกตาที่วัดด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer โดยก่อนการผ่าตัดวัดได้ 0.8 ซม. หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์วัดได้ 0.6 ซม. หลังผ่าตัด 12 สัปดาห์วัดได้ 0.7 ซม. หลังผ่าตัด 24 สัปดาห์วัดได้ 2.2 ซม. (6 ซม. คือการรับความรู้สึกที่กระจกตปกติ 0 ซม. คือไม่มีความรู้สึกที่กระจกตา)

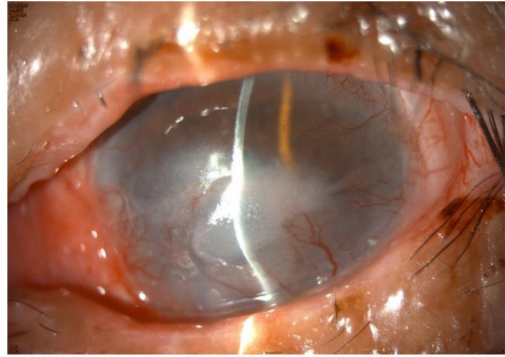
ผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นเมื่อวัดด้วย ETDRS chart แย่ลงเมื่อเทียบระหว่างก่อนผ่าตัด และหลังผ่าตัด corneal neurotization เป็นเวลา 6 เดือน อาจเป็นเพราะกระจกตาผู้ป่วยเป็นแผลลึกถึงชั้น corneal stroma และชั้น Descemet's membrane ตั้งแต่ก่อนผ่าตัด ทำให้หลังผ่าตัด corneal neurotization แล้วมีการฟื้นฟูของเส้นประสาท corneal nerve เส้นประสาทที่ปลูกถ่ายสำเร็จจะหลั่งสาร neurotrophic factors เพื่อกระตุ้นให้เกิดกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อกระจกตา เป็นเหตุให้เกิดกระจกตาขุ่นจากแผลเป็น (corneal scar) ที่กระจกตาหลังเกิดการซ่อมแซมกระจกตา สิ่งที่ดีขึ้นในผู้ป่วยรายนี้คือ กระจกตาของผู้ป่วยไม่บางลงอีก กระจกตาไม่ทะลุ ผู้ป่วยไม่มีภาวะกระจกตาเป็นแผลเรื้อรัง (persistent epithelial defect) อีกหลังจากได้รับการผ่าตัด corneal neurotization ทางทีมแพทย์มีแผนในการผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตา (corneal transplant) ในอนาคต เพื่อฟื้นฟูการมองเห็นให้ผู้ป่วย



รูปที่ 40. แสดงกราฟวัดระดับการมองเห็นในผู้ป่วยคนที่ 2 เมื่อวัดด้วย ETDRS (logMAR) chart โดยก่อนการผ่าตัดวัดได้ 0.54, หลังผ่าตัด 1 สัปดาห์วัดได้ 0.9, หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์วัดได้ 0.79, หลังผ่าตัด 12 สัปดาห์วัดได้ 0.79, หลังผ่าตัด 24 สัปดาห์วัดได้ 2.0 (ยิ่งตัวเลขเข้าใกล้ 0 ยิ่งมองเห็นดี)



ก.



ข.

รูปที่ 41. แสดง ก. กระจกต่าก่อนผ่าตัด corneal neurotization แสดงให้เห็นกระจกต่าที่เป็นแผลและบางลงตรงกลางใกล้ทะลุ แต่กระจกต่ายังไม่ขุ่นจากแผลเป็น ข. กระจกต่าหลังผ่าตัด corneal neurotization 6 เดือน แสดงให้เห็นกระจกต่าขุ่นจากแผลเป็น (corneal scar) บริเวณตรงกลางกระจกต่า แต่กระจกต่าไม่เป็นแผล (epithelial defect) และกระจกต่ามีความหนาตัวขึ้น

ผู้ป่วยคนที่ 3

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 49 ปี ส่งตัวมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยเรื่องเจ็บตาขวา ตามัวลง จักษุแพทย์จากโรงพยาบาลอื่นตรวจพบกระจกต่าขวาทะลุ ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว แต่มีประวัติเลือดออกในสมองเมื่อ 15 ปีก่อน และได้รับการผ่าตัด แกร็บที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตรวจพบการมองเห็นของต่าขวาลดลง วัดระดับการมองเห็นได้ Counting finger 1 foot มีแผลกลางกระจกต่าขนาดประมาณ 3 มิลลิเมตรคูณ 5.8 มิลลิเมตร มีกระจกต่าตรงกลางทะลุ ช่องหน้าม่านตาแคบลง และมีบางส่วนของม่านตาดูดอยู่กับกระจกต่าที่ทะลุ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น neurotrophic keratopathy ระยะที่ 3 ตาม Mackie classification สาเหตุจากการติดเชื้อ herpes simplex และได้รับการผ่าตัดปิดรูกระจกต่าที่ทะลุด้วยกาว (corneal gluing) หลังจากกระจกต่ามีการซ่อมแซมดีขึ้นระดับหนึ่ง ช่องหน้าม่านตากลดมาปกติ ไม่มีภาวะการรั่วของน้ำในช่องหน้าม่านตา ทางทีมแพทย์จึงตัดสินใจทำผ่าตัด direct corneal neurotization โดยนำ supraorbital nerve ข้างซ้ายมาปลูกถ่ายรอบกระจกต่าข้างขวา

ผลตรวจร่างกายทางต่าก่อนการผ่าตัด corneal neurotization

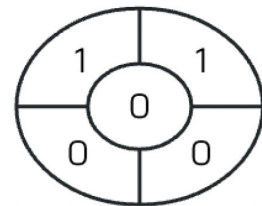
ตารางที่ 10. แสดงผลการตรวจร่างกายทางต่าของผู้ป่วยคนที่ 3 ก่อนการผ่าตัด

	ต่าขวา	ต่าซ้าย
ระดับการมองเห็นสูงสุด (best corrected visual acuity)	20/200	20/20
เปลือกต่า (eyelid)	No lagophthalmos	No lagophthalmos
เยื่อบุต่าขาว (conjunctiva)	Pterygium	Not injected

	ตาขวา	ตาซ้าย
กระจกตา (cornea)	Corneal scar at center with glue attached to cornea	Clear cornea
ช่องหน้าม่านตา (anterior chamber)	Formed, no cell	Formed, no cell
เลนส์ (lens)	Nuclear sclerosis	Nuclear sclerosis
จอตา	ปกติ	ปกติ



ก.



ข.

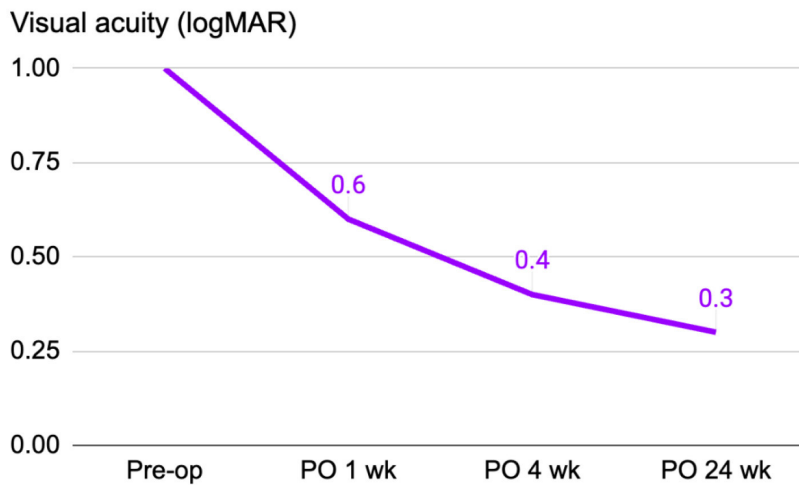
รูปที่ 42. แสดง ก. รูปถ่ายจากเครื่องตรวจตา slit lamp ของตาซ้ายก่อนผ่าตัด corneal neurotization พบว่ามีแผลเป็นที่กระจกตาตรงกลาง (corneal scar) ซึ่งมีกาวติดรูรั่วตรงกลางกระจกตาอยู่ (glue attached to cornea) ข. แผนภาพแสดงการตรวจการรับรู้ความรู้สึกของกระจกตาจากเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer โดยบริเวณกลางกระจกตาวัดได้ 0 ซม. บริเวณด้านบน-ใน (superonasal quadrant) วัดได้ 1 ซม. บริเวณด้านบน-นอก (superotemporal quadrant) วัดได้ 1 ซม. บริเวณด้านล่าง-ใน (inferonasal quadrant) วัดได้ 0 ซม. บริเวณด้านล่าง-นอก (inferotemporal quadrant) วัดได้ 0 ซม.



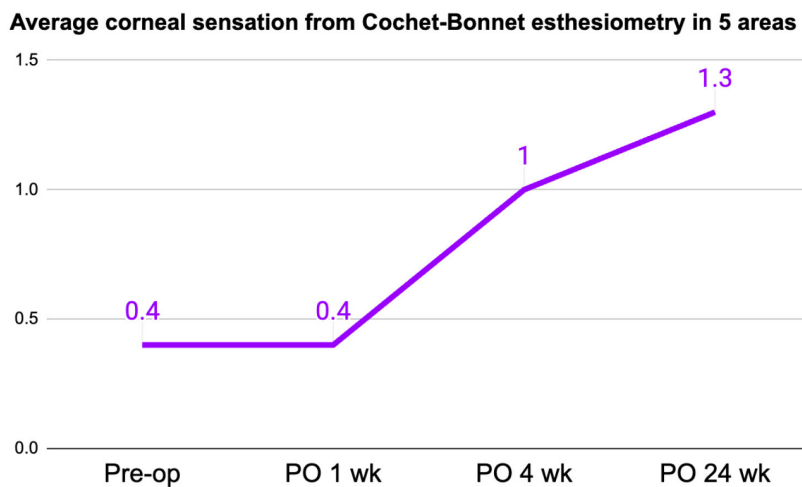
รูปที่ 43. แสดงแขนงเส้นประสาท supraorbital ข้างซ้ายที่ลอดผ่านบริเวณหว่างคิ้ว (glabella) ออกมาที่ร่องเปลือกตาบนด้านขวา (right superior fornix) เตรียมปลุกถ่ายบริเวณ perilimbal area ต่อไป

ผลลัพธ์หลังการทำผ่าตัด direct corneal neurotization

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจวัดการรับความรู้สึกของกระจกตาดำด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer จะเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของระดับความรู้สึกที่กระจกตาดำก่อนผ่าตัด corneal neurotization คือ 0.4 เซนติเมตร และเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนที่ประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด วัดได้ 1.3 เซนติเมตร อีกทั้งเมื่อวัดระดับการมองเห็นด้วย ETDRS chart พบว่าระดับการมองเห็นที่ดีที่สุดของคนไข้ดีขึ้นตามลำดับ จาก 1.0 ก่อนการผ่าตัด (เทียบได้กับ 20/200 จาก Snellen chart) เป็น 0.3 หลังผ่าตัดไปแล้ว 24 เดือน (เทียบได้กับ 20/40 จาก Snellen chart)



รูปที่ 44. แสดงกราฟวัดระดับการมองเห็นในผู้ป่วยคนที่ 3 เมื่อวัดด้วย ETDRS (logMAR) chart โดยก่อนการผ่าตัดวัดได้ 1, หลังผ่าตัด 1 สัปดาห์วัดได้ 0.6, หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์วัดได้ 0.4, หลังผ่าตัด 24 สัปดาห์วัดได้ 0.3 (ยิ่งตัวเลขเข้าใกล้ 0 ยิ่งมองเห็นดี)



รูปที่ 45. แสดงกราฟวัดระดับการรับความรู้สึกของกระจกตาที่วัดด้วยเครื่อง Cochet-Bonnet esthesiometer โดยก่อนการผ่าตัดวัดได้ 0.4 ซม. หลังผ่าตัด 1 สัปดาห์วัดได้ 0.4 ซม. หลังผ่าตัด 4 สัปดาห์วัดได้ 1 ซม. หลังผ่าตัด 24 สัปดาห์วัดได้ 1.3 ซม. (6 ซม. คือการรับความรู้สึกที่กระจกตาปกติ, 0 ซม. คือไม่มีความรู้สึกที่กระจกตา)

บทสรุป

Neurotrophic keratopathy เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่เป็นโรคที่ทำลายและหากเป็นรุนแรงอาจมีอันตรายต่อการมองเห็น ในอดีตการรักษาไม่มากนัก นั้นบรรเทาอาการเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวกระจกตาเป็นหลัก เพื่อให้กระจกตาสามารถฟื้นฟูซ่อมแซมผิวกระจกตาได้ด้วยตนเอง ในขณะที่การรักษาด้วยการผ่าตัดมีน้อยและจำกัดการใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและมีความเสี่ยงในการสูญเสียการมองเห็น การผ่าตัด corneal neurotization จึงเป็นวิธีการรักษาใหม่ที่ที่น่าสนใจเนื่องจากเป็นวิธีการรักษาเดียวที่เป็นการรักษาที่สาเหตุที่แท้จริงของโรค neurotrophic keratopathy เนื่องจากวรรณกรรมทางการแพทย์เกี่ยวกับวิธีการทำและผลลัพธ์ของการทำ corneal neurotization ยังมีไม่มาก วิธีการผ่าตัดนี้เพิ่มเริ่มมีการทำได้ไม่นาน และส่วนใหญ่เป็นรายงานกรณีที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย โดยรายงานที่มีผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด corneal neurotization มากที่สุด ณ ปัจจุบันคือของคุณ Fogagnolo และคณะ⁽³¹⁾ ซึ่งรายงานการทำ corneal neurotization ในผู้ป่วยทั้งหมด 26 ตา (25 คน) และยังมีหลากหลายในเทคนิคการทำผ่าตัด ทำให้การติดตามผลในผู้ป่วยจึงยังมีจำนวนน้อยและยังมีการรายงานผลลัพธ์ของการผ่าตัดได้ไม่นานเพียงพอ ดังนั้นการเลือกวิธีการผ่าตัด corneal neurotization ที่เหมาะสมที่สุดจึงต้องปรับให้เหมาะสมกับประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วย โครงสร้างทางกายวิภาคของระบบประสาท และความชอบของศัลยแพทย์ อย่างไรก็ตาม เรายังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการค้นหาเทคนิคที่ดีที่สุดของการผ่าตัดชนิดนี้ ภาวะแทรกซ้อนและการจัดการกับภาวะแทรกซ้อน และผลลัพธ์ระยะยาวของการผ่าตัด โดยในปัจจุบัน การผ่าตัด corneal neurotization มีแนวโน้มไปในทาง การทำผ่าตัดแบบ minimal invasive surgery เช่นการส่องกล้องเพื่อช่วยผ่าตัด การใช้ nerve graft⁽⁴⁰⁾ และการเริ่มผ่าตัดให้เร็วขึ้น โดยอาจทำผ่าตัดในผู้ป่วย neurotrophic keratopathy ระยะไม่รุนแรง เช่น ระยะที่ 1 และ 2 ตาม Mackie classification⁽⁴¹⁾ เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ระยะยาวที่ดีที่สุดและช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนของ neurotrophic keratopathy ระยะรุนแรง เช่น กระจกตาเป็นแผลเป็น (corneal scar) หรือกระจกตาทะลุ ซึ่งอาจทำให้เกิดการสูญเสียการมองเห็นถาวรได้

เอกสารอ้างอิง

1. Park JK, Charlson ES, Leyngold I, Kossler AL. Corneal Neurotization: A Review of Pathophysiology and Outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2020 Oct;36(5):431–7.
2. Beuerman RW, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol.* 1980 Jul;69(1):196–201.
3. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin*

- Ophthalmol Auckl NZ. 2014;8:571–9.
4. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye Lond Engl*. 2003 Nov;17(8):989–95.
 5. Vera-Duarte GR, Jimenez-Collado D, Kahuam-López N, Ramirez-Miranda A, Graue-Hernandez EO, Navas A, et al. Neurotrophic keratopathy: General features and new therapies. *Surv Ophthalmol*. 2024 Apr 26;S0039-6257(24)00042-0.
 6. Conforti L, Gilley J, Coleman MP. Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):394–409.
 7. Daeschler SC, Woo JH, Hussein I, Ali A, Borschel GH. Corneal Neurotization: Preoperative Patient Workup and Surgical Decision-making. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Oct;11(10):e5334.
 8. Martin XY, Safran AB. Corneal hypoesthesia. *Surv Ophthalmol*. 1988;33(1):28–40.
 9. Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C, Barnes E, Ahmed O, Mudhar HS, et al. Corneal Neurotization for Neurotrophic Keratopathy: Clinical Outcomes and In Vivo Confocal Microscopic and Histopathological Findings. *Cornea*. 2018 May;37(5):641–6.
 10. Györi E, Tzou CHJ, Weninger WJ, Reissig L, Schmidt-Erfurth U, Radtke C, et al. Axon numbers and landmarks of trigeminal donor nerves for corneal neurotization. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206642.
 11. Domeshek LF, Hunter DA, Santosa K, Couch SM, Ali A, Borschel GH, et al. Anatomic characteristics of supraorbital and supratrochlear nerves relevant to their use in corneal neurotization. *Eye Lond Engl*. 2019 Mar;33(3):398–403.
 12. Jowett N, Pineda li R. Acellular nerve allografts in corneal neurotisation: an inappropriate choice. *Br J Ophthalmol*. 2020 Feb;104(2):149–50.
 13. Swanson MA, Swanson RD, Kotha VS, Cai Y, Clark R, Jin A, et al. Corneal Neurotization: A Meta-analysis of Outcomes and Patient Selection Factors. *Ann Plast Surg*. 2022 Jun 1;88(6):687–94.
 14. Sweeney AR, Wang M, Weller CL, Burkat C, Kossler AL, Lee BW, et al. Outcomes of corneal neurotisation using processed nerve allografts: a multicentre case series. *Br J Ophthalmol*. 2022 Mar;106(3):326–30.
 15. Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jan;123(1):112–20.

16. Jowett N, Pineda li R. Corneal neurotisation by great auricular nerve transfer and scleral-corneal tunnel incisions for neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol*. 2019 Sep;103(9):1235–8.
17. Aujla J, Tong JY, Curragh D, Caplash Y, Chehade M, Tumuluri K, et al. Corneal Neurotization for Neurotrophic Keratopathy: A Multicentre Experience. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2024 Apr 11;
18. Lin CH, Lai LJ. Herpetic Corneal Keratopathy Management Using Ipsilateral Supratrochlear Nerve Transfer for Corneal Neurotization. *Ann Plast Surg*. 2019 Nov;83(5): 553–7.
19. Jacinto F, Espana E, Padilla M, Ahmad A, Leyngold I. Ipsilateral supraorbital nerve transfer in a case of recalcitrant neurotrophic keratopathy with an intact ipsilateral frontal nerve: A novel surgical technique. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2016 Dec;4: 14–7.
20. Gennaro P, Gabriele G, Aboh IV, Cascino F, Menicacci C, Mazzotta C, et al. The Second Division of Trigeminal Nerve for Corneal Neurotization: A Novel One-Stage Technique in Combination With Facial Reanimation. *J Craniofac Surg*. 2019 Jun;30(4):1252–4.
21. Leyngold I, Weller C, Leyngold M, Tabor M. Endoscopic Corneal Neurotization: Technique and Initial Experience. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2018 Feb;34(1):82–5.
22. Horen SR, Hamidian Jahromi A, Konofaos P. Direct Neurotization: Past, Present, and Future Considerations. *Ann Plast Surg*. 2022 Mar 1;88(3):308–12.
23. Bains RD, Elbaz U, Zuker RM, Ali A, Borschel GH. Corneal neurotization from the supratrochlear nerve with sural nerve grafts: a minimally invasive approach. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Feb;135(2):397e–400e.
24. Lee BWH, Khan MA, Ngo QD, Tumuluri K, Samarawickrama C. Minimally invasive, indirect corneal neurotization using an ipsilateral sural nerve graft for early neurotrophic keratopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Sep;27:101585.
25. Elbaz U, Bains R, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11):1289–95.
26. Catapano J, Fung SSM, Halliday W, Jobst C, Cheyne D, Ho ES, et al. Treatment of

- neurotrophic keratopathy with minimally invasive corneal neurotisation: long-term clinical outcomes and evidence of corneal reinnervation. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec;103(12):1724–31.
27. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. Corneal Neurotization With a Great Auricular Nerve Graft: Effective Reinnervation Demonstrated by In Vivo Confocal Microscopy. *Cornea*. 2018 May;37(5):647–50.
 28. Gross JN, Bhagat N, Tran K, Liu S, Boente CS, Ali A, et al. Minimally-Invasive Corneal Neurotization (MICN): 10 Year Update in Technique and Lessons Learned Including Novel Donor Transfer of the Great Auricular Nerve. *Plast Reconstr Surg*. 2023 Dec 22;
 29. Bourcier T, Henrat C, Heitz A, Kremer SF, Labetoulle M, Liverneaux P. Lateral Antebrachial Cutaneous Nerve as Autologous Graft for Mini-Invasive Corneal Neurotization (MICORNE). *Cornea*. 2019 Aug;38(8):1029–32.
 30. Giannaccare G, Bolognesi F, Pellegrini M, Spena R, Allevi F, Marchetti C, et al. Corneal Neurotization: A Novel Surgical Procedure for Neurotrophic Keratopathy. *Cornea*. 2022 Apr 1;41(4):403–7.
 31. Fogagnolo P, Giannaccare G, Bolognesi F, Digiuni M, Tranchina L, Rossetti L, et al. Direct Versus Indirect Corneal Neurotization for the Treatment of Neurotrophic Keratopathy: A Multicenter Prospective Comparative Study. *Am J Ophthalmol*. 2020 Dec;220:203–14.
 32. Fung SSM, Catapano J, Elbaz U, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. In Vivo Confocal Microscopy Reveals Corneal Reinnervation After Treatment of Neurotrophic Keratopathy With Corneal Neurotization. *Cornea*. 2018 Jan;37(1):109–12.
 33. Giannaccare G, Bolognesi F, Biglioli F, Marchetti C, Mariani S, Weiss JS, et al. In Vivo and Ex Vivo Comprehensive Evaluation of Corneal Reinnervation in Eyes Neurotized With Contralateral Supratrochlear and Supraorbital Nerves. *Cornea*. 2020 Feb;39(2):210–4.
 34. Su D, Zhang J, Wu Y, Wang W, Wang W, Shao C, et al. Evaluation of Corneal Nerve Regeneration After Minimally Invasive Corneal Neurotization. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. 2023 Oct 1;12(5):427–36.
 35. Saini M, Kalia A, Jain AK, Gaba S, Malhotra C, Gupta A, et al. Clinical outcomes of corneal neurotization using sural nerve graft in neurotrophic keratopathy. *PLoS One*.

2023;18(11):e0294756.

36. Catapano J, Antonyshyn K, Zhang JJ, Gordon T, Borschel GH. Corneal Neurotization Improves Ocular Surface Health in a Novel Rat Model of Neurotrophic Keratopathy and Corneal Neurotization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Sep 4;59(11):4345–54.
37. Lathrop KL, Duncan K, Yu J, Shah PR, Goldstein J, Nischal KK. Development of Corneal Sensation With Remodeling of the Epithelium and the Palisades of Vogt After Corneal Neurotization. *Cornea*. 2020 May;39(5):657–60.
38. Liu CY, Arteaga AC, Fung SE, Cortina MS, Leyngold IM, Aakalu VK. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: Review of surgical techniques and outcomes. *Ocul Surf*. 2021 Apr;20:163–72.
39. Parra A, Madrid R, Echevarria D, del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med*. 2010 Dec;16(12):1396–9.
40. Wisely CE, Rafailov L, Cypen S, Proia AD, Boehlke CS, Leyngold IM. Clinical and Morphologic Outcomes of Minimally Invasive Direct Corneal Neurotization. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2020 Oct;36(5):451–7.
41. Kim JS, Rafailov L, Leyngold IM. Corneal Neurotization for Postherpetic Neurotrophic Keratopathy: Initial Experience and Clinical Outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2021 Feb 1;37(1):42–50.