

Wyniki przedniej głębokiej keratoplastyki warstwowej z zastosowaniem techniki big-bubble w różnych chorobach rogówki

TING HUANG, XUEYAN ZHANG, YUN WANG, HONG ZHANG, ANDINA HU, NA GAO

State Key Laboratory
of Ophthalmology,
Zhongshan Ophthalmic
Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou,
Chiny

Adres do korespondencji:
Ting Huang,
State Key Laboratory
of Ophthalmology,
Zhongshan Ophthalmic
Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou,
510060, Chiny;
e-mail: htts2009@yahoo.cn

Am J Ophthalmol 2012;
154:282-289

Cel pracy

Przedstawienie klinicznych wyników przedniej głębokiej keratoplastyki warstwowej (deep anterior lamellar keratoplasty, DALK) wykonywanej techniką big-bubble w różnych chorobach rogówki.

Typ badania

Prospektywne badanie interwencyjne.

Metody

Badanie przeprowadzono w jednym szpitalu z udziałem 115 niedobieranych kolejnych chorych (131 oczu), u których ustalono różne rozpoznania. U wszystkich wykonano DALK techniką big-bubble. Głównymi punktami końcowymi były powikłania śród- i pooperacyjne, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best spectacle-corrected visual acuity, BSCVA) oraz gęstość komórek śródbłonka (endothelial cell density, ECD).

Wyniki

Błonę Descemeta skutecznie odsonięto w 25 oczach (80,6%) z zaawansowanym stożkiem rogówki, 11 (73,3%) po oparzeniach chemicznych lub termicznych, 20 (71,4%) z dystrofią rogówki, 21 (70%) z blizną rogówki po zakażeniu wirusem opryszczki (herpes simplex virus, HSV), 4 (36,4%) z umiarkowanym stożkiem rogówki i 5 (31,3%) z blizną rogówki po zakażeniu bakteryjnym ($p < 0,05$). Między 4 a 7 miesiącem po operacji w 24 oczach (23,8%) nastąpiło rozluźnienie szwów. Odrzut nabłonkowy stwierdzono w 2 oczach, a odrzucenie śródmiąższowe w 5. Po roku w oczach z blizną po zakażeniu HSV i z dystrofią rogówki nastąpiła poprawa BSCVA w porównaniu z wartością BSCVA w oczach ze stożkiem rogówki ($p < 0,05$), ale po okresie obserwacji trwającym średnio 21,4 miesiąca nie stwierdzano już różnic ($p < 0,05$). Po 18 i 24 miesiącach u chorych z odrzuceniem śródmiąższowym ECD była mniejsza niż u chorych, u których odrzut nie nastąpił ($p < 0,05$). Podczas wszystkich wizyt kontrolnych po 6 miesiącach obserwacji u chorych poddanych wielokrotnym zabiegom wstrzyknięcia powietrza ECD była mniejsza niż po wstrzyknięciu pojedynczym ($p < 0,05$).

Podsumowanie

W różnych chorobach rogówki metodą big-bubble uzyskuje się odsonięcie błony Descemeta z różną częstością. Zarówno odrzucenie śródmiąższowe, jak i wykonywanie dodatkowych zabiegów mogą szkodliwie wpływać na śródbłonek rogówki.

Przeciwną głęboką warstwową keratoplastykę (DALK) zaproponowano jako alternatywną dla keratoplastyki drążącej (penetrating keratoplasty, PK) metodę leczenia chorych na rozmaite schorzenia rogówki, w przebiegu których nie doszło do uszkodzenia śródbłonka rogówki. Główną zaletą DALK jest zachowanie śródbłonka oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji immunologicznych i utraty przeszczepu [1-4]. Trzeba jednak dodać, że próba oddzielenia błony Descemeta może być powikłana jej perforacją, która prowadzi niekiedy do PK lub gromadzenia się płynu cieczonego w podwójnej komorze przedniej na płaszczyźnie zetknięcia się tkanek biorcy i dawcy, co powoduje przymglenie istoty właściwej rogówki [5].

Anwar i Teichmann [6] zaproponowali technikę big-bubble, umożliwiającą chirurgom uzyskanie bezpiecznej i bezpośredniej powierzchni, której zaletą jest skrócenie czasu trwania operacji, zmniejszenie ryzyka perforacji oraz uwidocznienie gładkiej, równej powierzchni o doskonałej jakości optycznej

Technika big-bubble jest najważniejszym osiągnięciem w najnowszej historii rozwoju DALK. We wcześniejszych badaniach zalecano wykonywanie DALK u osób z różnymi chorobami istoty właściwej rogówki i nienaruszonym śródbłonkiem [1-4,7-14], nie przeprowadzono jednak żadnego zakrojonego na szeroką skalę badania porównującego skuteczność DALK i osiąganą po niej ostrość wzroku w grupach chorych z różnymi przyczynami uszkodzenia rogówki. Celem niniejszego badania było porównanie wyników DALK u chorych operowanych z różnych przyczyn. Autorzy nie zetknęli się wcześniej z opisem badania oceniającego skuteczność techniki big-bubble zastosowanej w leczeniu różnych schorzeń.

Metody

W okresie od 3 września 2003 r. do 20 sierpnia 2008 r. do prospektywnego badania włączono ogółem 115 chorych (131 oczu), u których ustalono różne rozpoznania. Celem badania była ocena klinicznych wyników leczenia, a zwłaszcza skuteczność uwidocznienia błony Descemeta techniką big-bubble.

Charakterystyka chorych

W grupie 115 chorych z różnymi rozpoznaniem/schorzeniami zakwalifikowanych do DALK średni wiek w chwili operacji \pm odchylenie standardowe (standard deviation, SD) wyniósł $33,6 \pm 10,7$ roku, a ich obserwacja trwała śred-

nio \pm SD $24,8 \pm 7,8$ miesiąca. Wskazaniem do przeszczepienia był u wszystkich chorych zamiar poprawienia widzenia. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę chorych i dane dotyczące operacji.

Pierwotnymi schorzeniami rogówki były zaawansowany stożek rogówki w 31 oczach, umiarkowany stożek rogówki w 11, blizna śródmiaższowa w następstwie zapalenia rogówki wywołanego zakażeniem HSV w 30, blizna istoty właściwej w następstwie zapalenia rogówki wywołanego zakażeniem bakteryjnym w 16, dystrofia rogówki w 28 (w tym plamkowa w 6, ziarnista w 10 i siateczkowata w 12) oraz zmętnienie rogówki po oparzeniu chemicznym lub termicznym w 15. Wśród chorych ze stożkiem rogówki wskazania do wykonania DALK ograniczono do osób ze średnio zaawansowanym lub zaawansowanym stożkiem, którzy nie tolerowali soczewek kontaktowych, a ostrość wzroku skorygowana okularami była niska. Wskazaniem do DALK była blizna szczytu stożka rogówki niesięgająca błony Descemeta. W innych grupach wskazania do przeprowadzenia tego zabiegu ograniczono do chorych, u których podczas badania rogówek w lampie szczelinowej nie uwidoczniono przymgleń na poziomie błony Descemeta.

Przed operacją chorzy byli badani przez H.T. lub W.Y. Badanie polegało na ocenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, badaniu w lampie szczelinowej, pomiarze ciśnienia wewnątrzgałkowego, badaniu dna oka oraz mikroskopii endotelialnej/spekularnej. Czynność wzroku oceniano po 1, 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach od operacji, a mikroskopię spekularną powtarzano po 6, 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji.

Przed zabiegiem i po nim wykonano fotografie śródbłonka rogówki bezkontaktowym mikroskopem endotelialnym (Topcon SP2000p, Topcon Corp, Tokio, Japonia). Gęstość komórek śródbłonka obliczano po zaznaczeniu 40 komórek na wcześniej określonym standardowym obszarze. Odnotowywano wszelkie powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne oraz ponowne interwencje.

Wszystkich chorych operował ten sam chirurg, doświadczony w wykonywaniu przeszczepów drążących oraz warstwowych (H.T.), w tym samym szpitalu (Ophthalmic Zhongshan Center, Guangzhou, Chiny). Wykorzystywał technikę big-bubble opisaną przez Anwara i Teichmanna [6]. Wszystkie zabiegi przeprowadzono w znieczuleniu pozagąłkowym.

Za pomocą trepanu Barrona (Katena, Denville, New Jersey, Stany Zjednoczone) ustawionego na cięcie $400 \mu\text{m}$ w głąb istoty właściwej rogówki wykonywano trepanację niepełnej grubości o średnicy $7,5\text{-}8,0 \text{ mm}$. Powierzchniową keratektomię wykonywano nożem typu crescent, by zmniejszyć grubość istoty właściwej rogówki o połowę.

Tabela 1. Dane demograficzne chorych poddawanych przedniej głębokiej keratoplastyce warstwowej z użyciem techniki big-bubble

	Zaawansowane stadium stożka rogówki	Umiarkowane stadium stożka rogówki	Blizna po zakażeniu HSV	Dystrofia rogówki	Blizna po zakażeniu bakteryjnym	Oparzenie
Liczba oczu (n)	31	11	30	28	16	15
Mężczyźni:kobiety	19:12	5:6	17:13	18:10	10:6	10:5
Wiek (lata) (średnia±SD)	24,4±10,8	22,5±7,2	39,4±10,2	47,3±11,6	36,5±9,7	37,4±11,2
Obserwacja (miesiące) (średnia±SD)	24,2±5,6	25,3±7,4	22,4±7,4	22,6±6,5	25,6±7,7	23,7±5,8
BSCVA przed operacją	0,186±0,104	0,248±0,126	0,08±0,022	0,1±0,036	0,04±0,062	0,04±0,058

BSCVA – najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku, HSV – wirus opryszczki, SD – odchylenie standardowe.

Iglę 30 G, której 5-milimetrową końcówkę zaginano pod kątem 60°, zakładano na strzykawkę o objętości 5 ml wypełnioną powietrzem. Zagięta końcówka była skierowana ku dołowi. Iglę wprowadzano głęboko w istotę właściwą rogówki zaczynając od dna trepanacji, po czym przesuwano około 3–4 mm w kierunku środka rogówki, zgodnie z jej krzywizną. Powietrze stopniowo wstrzykiwano w podścielisko tak, by utworzyć duży pęcherzyk powietrza między błoną Descemeta a tylną powierzchnią podścieliska istoty właściwej. Wykonywano nakłucie na obwodzie, by umożliwić odpływ części cieczy wodnistej i obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe. Między tylną część istoty właściwej a błonę Descemeta wstrzykiwano materiał wiskoelastyczny w celu utrzymania uzyskanej przestrzeni. Tępo zakończonymi nożyczkami dzielono tylną część istoty właściwej na 4 fragmenty, które następnie odcinano na krawędzi otworu trepanacyjnego, by uwidocznic błonę Descemeta. Jeśli w trakcie 3–6 prób nie udawało się utworzyć dużego pęcherza, nożem typu crescent preparowano podścielisko warstwa po warstwie, by dotrzeć do błony Descemeta.

Ze świeżych krążków rogówkowo-twardówkowych dawcy preparowano rogówkę do przeszczepu. Następnie wycinano płatek od strony śródbłonka, wykorzystując w tym celu trepan Barrona (Katena, Denville, New Jersey, Stany Zjednoczone) z ostrzem o średnicy 0,2 do 0,3 mm większym niż to, które stosowano u biorcy. Suchą gąbką delikatnie pozbawiano rogówkę śródbłonka i błony Descemeta. Płatek przyszywano ciągłym szwem nylonowym 10-0 lub 16 szwami pojedynczymi. Pod koniec zabiegu dostosowywano szew za pomocą ręcznego keratoskopu. Wszystkie szwy usuwano po 18 miesiącach. Wcześniej usuwano jedynie szwy rozluźnione lub szwy u chorych, u których wzmagalo się unaczynienie rogówki gospodarza.

Gdy rogówka pokryła się nabłonkiem, do oka biorcy podawano 0,1% roztwór deksametazonu 4 razy na dobę przez miesiąc. Sztuczne łzy stosowano 4 razy na dobę przez 6 miesięcy. Częstość podawania steroidu zmniejszano stopniowo w ciągu 12 tygodni.

Wszystkie usunięte tkanki biorcy utrwalano w 10% roztworze obojętnej zbuforowanej formaliny (natura buffered formalin, NBF) przez 24 godziny w temperaturze 4°C, po czym automatycznie odwadniano, zatapiano w parafinie (Citadel 2000 Shandon, Cheshire, Anglia) i przechowywano w temperaturze pokojowej. Preparat cięto na skrawki (5 µm) mikrotomem Leica (American Optical Company, New York, New York, USA), a następnie barwiono hematoksyliną i eozyną. Płatki usunięte z rogówek dystroficznych przygotowywano do badań histochemicznych za pomocą trójbarwnego barwienia Massona oraz barwienia czerwienią Kongo.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu SAS dla Windows w wersji 8.1 (SAS Institute Inc, Cary, Północna Karolina, Stany Zjednoczone). Liczne próbki porównywano za pomocą nieparametrycznego testu post-test dla wielokrotnych porównań z testu Kruskala-Wallisa. Dane dotyczące rozluźnienia szwów i unaczynienia rogówki gospodarza wyrażono w odsetkach i analizowano za pomocą dokładnego testu Fishera. Test U Manna-Withneya wykorzystano w celu porównania wyników dotyczących ECD między chorymi, u których nastąpił odrzut przeszczepu, a chorymi, którzy nie odrzucili przeszczepu, lub między chorymi po wielu próbach wstrzyknięcia powietrza a chorymi po pojedynczej próbie. Za znamiennej statystycznie uznano wartość $p < 0,05$.

Tabela 2. Powikłania po głębokiej przedniej keratoplastyce warstwowej z użyciem techniki big-bubble w różnych chorobach rogówki

Powikłania	Zaawansowane stadium stożka rogówki (n=31)	Umiarkowane stadium stożka rogówki (n=11)	Blizna po zakażeniu HSV (n=30)	Dystrofia rogówki (n=28)	Blizna po zakażeniu bakteryjnym (n=16)	Oparzenie (n=15)	Ogółem (n=131)
Przymglenie powierzchni styku	1	–	1	2	1	1	6
Pofałdowanie BD	4	2	2	1	–	–	9
Rozluźnienie szwów	7	3	6	3	–	5	24
Unaczynienie	5	4	3	–	–	3	15
Odrzucenie przeszczepu	1	–	2	1	1	2	7
Opóźnione nabłonkowanie	1	–	2	1	–	2	6
Nawrót erozji nabłonka	–	–	–	–	–	3	3

BD – błona Descemeta, HSV – wirus opryszczki.

Wyniki

Częstość prawidłowego odsłonięcia błony Descemeta

Zabiegi DALK przeprowadzono ogółem w 101 spośród 131 oczu (77,1%), w tym techniką big-bubble w 86 oczach (65,6%). W pozostałych 45 oczach, w których po wstrzyknięciu powietrza nie uzyskano odpowiednio dużego pęcherzyka, błonę Descemeta odsłaniano, preparując ręcznie warstwę po warstwie. Metoda ta była skuteczna w 15 oczach (15/45, 33,3%). W pozostałych 30 oczach (22,9%) konieczna była konwersja do PK z powodu przedarcia błony Descemeta lub perforacji głębokich warstw istoty właściwej.

Techniką big-bubble skutecznie odsłonięto błonę Descemeta w 25 oczach (25/31, 80,6%) z zaawansowanym stożkiem rogówki, 11 (11/15, 73,3%) po oparzeniu chemicznym lub termicznym, 20 (20/28, 71,4%) z dystrofią rogówki, 21 (21/30, 70%) z blizną po zakażeniu HSV, 4 (4/11, 36,4%) z umiarkowanym stożkiem rogówki i 5 (5/16, 31,3%) z bliznami po zakażeniu bakteryjnym. Najczęściej odsłaniano błonę Descemeta w oczach z zaawansowanym stożkiem rogówki, a najrzadziej w oczach z bakteryjnym zapaleniem rogówki i umiarkowanym stożkiem rogówki ($p < 0,05$).

Powikłania

Powikłania operacji przedstawiono w tabeli 2. Najczęstszymi były przedarcie błony Descemeta u 6 spośród 45 chorych (13,3%) oraz perforacja głębokiej warstwy istoty właściwej w 24 spośród 45 oczu (53,3%). Wszystkie powstały podczas ręcznego preparowania istoty właściwej warstwa po warstwie. Opierając się na dotychczasowym doświadczeniu, u tych chorych zdecydowano się na konwersję do keratoplastyki drążącej, by po operacji uniknąć zdwojenia komory przedniej, odwarstwienia błony Descemeta lub bloku żrenicznego z powodu wstrzyknięcia powietrza do komory przedniej.

Czystą powierzchnię miejsca zetknięcia się warstw przeszczepu i biorcy obserwowano we wczesnym okresie po operacji w 86 spośród 101 oczu (85,1%), w których przeprowadzono zabieg DALK. Mimo prawidłowego odsłonięcia błony Descemeta podczas DALK w 6 spośród 101 oczu (5,9%) odnotowano niewielkie zmętnienie powierzchni zetknięcia się warstw przeszczepu na granicy dawcy i biorcy. W trakcie pierwszych 3 miesięcy obserwacji zmętnienie to ustąpiło w 4 oczach, a w 2 nie zmieniło się do czasu ostatniej wizyty kontrolnej. Na koniec obserwacji jakość widzenia była zła z powodu utrzymywania się zmętnienia w środkowej części łoża biorcy w 1 oku

Tabela 3. Oceniana przed i po operacji ostrość wzroku chorych z różnymi nieprawidłowościami rogówki poddanych przedniej głębokiej keratoplastyce warstwowej z użyciem techniki big-bubble

	Przed zabiegiem	Miesiąc po zabiegu	3 miesiące po zabiegu	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	18 miesięcy po zabiegu	21,4 miesięcy po zabiegu
① Zaawansowane stadium stożka rogówki	0,186±0,104 (n=625)	0,382±0,025 (n=25)	0,51±0,232 (n=25)	0,623±0,217 (n=21)	0,604±0,174 (n=20)	0,712±0,188 (n=25)	0,746±0,194 (n=18)
② Umiarkowane stadium stożka rogówki	0,248±0,126 (n=7)	0,446±0,22 (n=7)	0,542±0,25 (n=7)	0,664±0,202 (n=5)	0,65±0,184 (n=7)	0,752±0,192 (n=7)	0,733±0,212 (n=5)
③ Blizna po zakażeniu HSV	0,08±0,022 (n=26)	0,347±0,194 (n=26)	0,67±0,184 (n=22)	0,708±0,19 (n=21)	0,724±0,23 (n=23)	0,744±0,212 (n=24)	0,704±0,19 (n=17)
④ Dystrofia rogówki	0,1±0,036 (n=23)	0,43±0,223 (n=23)	0,602±0,187 (n=20)	0,734±0,22 (n=21)	0,72±0,185 (n=20)	0,704±0,195 (n=20)	0,722±0,21 (n=20)
⑤ Blizna po zakażeniu bakteryjnym	0,04±0,058 (n=8)	0,334±0,184 (n=8)	0,584±0,188 (n=8)	0,610±0,176 (n=6)	0,624±0,18 (n=7)	0,683±0,178 (n=6)	0,73±0,24 (n=7)
⑥ Oparzenia	0,04±0,062 (n=12)	0,376±0,225 (n=12)	0,602±0,172 (n=12)	0,586±0,175 (n=11)	0,684±0,22 (n=10)	0,72±0,2 (n=7)	0,705±0,186 (n=6)
<i>p</i>			③ vs ① ② ④ ⑤ ⑥	③ vs ① ② ⑤ ⑥	③ vs ① ② ⑤ ⑥		
		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
				④ vs ① ② ⑤ ⑥	④ vs ① ② ⑤ ⑥		
				>0,05	>0,05		

HSV – wirus opryszczki.

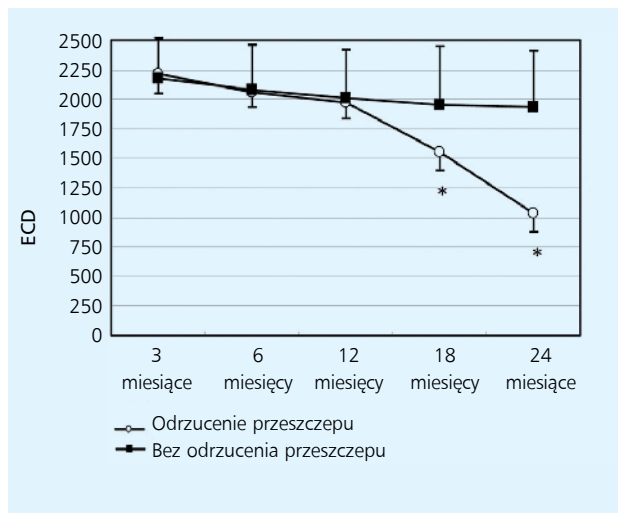
z plamkową dystrofią rogówki. Zmętnienie stykających się powierzchni obserwowano również po oparzeniach chemicznych, ale oś wzrokowa nie była zajęta. Fałdy błony Descemeta stwierdzono w 9 spośród 101 oczu (8,9%), najczęściej (w 6 oczach, 66,7%) w przebiegu stożka rogówki z ciężką przedoperacyjną ektazją. Wszystkie fałdy ustąpiły w ciągu 3–6 miesięcy po operacji.

Wśród 101 oczu, w których zabieg DALK przeprowadzono pomyślnie, rozluźnienie szwów w ciągu 4–7 miesięcy po operacji nastąpiło w 24 (23,8%), w tym w 10 ze stożkiem rogówki, 6 z blizną po zakażeniu HSV, 5 po oparzeniach chemicznych lub termicznych oraz 3 z dystrofią rogówki. W badanej grupie chorych szew ciągle stosowano najczęściej w oczach chorych ze stożkiem rogówki i dystrofią rogówki, natomiast szwy pojedyncze u chorych z bliznami po zakażeniu HSV lub bakteryjnym oraz po oparzeniach rogówki. Rozluźnienie szwów po DALK może być zatem częstsze po założeniu szwów pojedynczych. Unaczynienie rogówki biocy rozwinęło się w 15 oczach (15/101, 14,9%), w tym w 9 ze stożkiem rogówki, 3 z blizną po zakażeniu

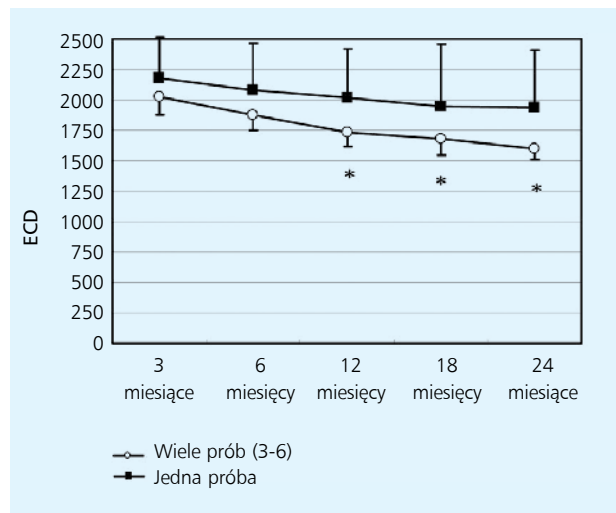
HSV i 3 po oparzeniach chemicznych lub termicznych. W porównaniu z oczyma, w których szwy założono ciasno, rozluźnienie szwów sprzyjało rozwojowi naczyń w rogówce biocy (9/24, 37,5% vs 6/77, 7,8%, *p* < 0,05).

Opóźnione nabłonkowanie wystąpiło (po ponad 2 tygodniach od zabiegu) w 2 oczach z blizną po zakażeniu HSV, w 2 po oparzeniach chemicznych lub termicznych, 1 z dystrofią rogówki i 1 ze stożkiem rogówki. Nawrót erozji nabłonka między 4 a 7 miesiącem po operacji obserwowano w 3 oczach po oparzeniach chemicznych lub termicznych. Oba te powikłania skutecznie leczono opatrunkiem z miękkiej soczewki kontaktowej.

Odrzut nabłonkowy z uwidocznieniem linii odrzucenia obserwowano w 2 oczach, odpowiednio po 6 i 8 miesiącach od operacji. Odrzuceniu śródmiąszkowemu, cechującemu się jego przymgleniem i obrzękiem, towarzyszyło pogorszenie ostrości wzroku. Odrzucenie takie nastąpiło w 5 oczach między 6 a 15 miesiącem. Poza jednym przeszczepem przeprowadzonym u chorego po oparzeniu chemicznym, u którego po 7 miesiącach nastąpiło nieod-



Rycina 1. Zmiany w gęstości komórek śródłonka (ECD) rogówki u chorych z odrzuceniem śródmiąższowym po zabiegu DALK z użyciem techniki big-bubble. Po 18 i 24 miesiącach obserwacji ECD była u tych chorych stosunkowo mniejsza od obserwowanej u chorych, u których nie nastąpiło odrzucenie przeszczepu (odpowiednio kółka i kwadraty) ($p > 0,05$).



Rycina 2. Zmiany gęstości komórek śródłonka (ECD) rogówki u chorych po wielu próbach wstrzyknięcia powietrza podczas zabiegu DALK z użyciem techniki big-bubble. Po 6 miesiącach obserwacji u chorych poddanych kilku próbom wstrzyknięcia powietrza (kółka) ECD była mniejsza niż u chorych poddanych jednej próbie ($p < 0,05$).

wracalne odrzucenie śródmiąższowe i leczenie uznano za nieskuteczne, pozostali chorzy dobrze odpowiedzieli na intensywne miejscowe leczenie steroidami, a przeszczepy przejaśniły się po 2-3 tygodniach takiego postępowania.

Ostrość wzroku

Dwoje oczu wykluczono z analizy oceny wyników dotyczących ostrości wzroku. W jednym z nich utrzymywało się zmętnienie powierzchni styku zajmujące oś wzrokową, w drugim zaś nastąpiło nieodwracalne odrzucenie śródmiąższowe przeszczepu. W tabeli 3 przedstawiono skorygowane okularami różnice w BSCVA po zabiegach DALK przeprowadzonych w różnych schorzeniach. BSCVA stabilizowała się po 6 miesiącach od operacji wykonanej z powodu zaawansowanego lub umiarkowanego stożka rogówki i po 3 miesiącach po operacji wykonanej z innego powodu. Po obserwacji trwającej średnio 21,4 miesiąca (zakres 18-24) i co najmniej 6 miesięcy po usunięciu wszystkich szwów nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między BSCVA u chorych operowanych z różnych powodów. Po roku, gdy szwy nadal były utrzymane, BSCVA była lepsza u biorców z blizną po zakażeniu HSV i z dystrofią rogówki niż u chorych z zaawansowanym lub

umiarkowanym stożkiem rogówki oraz po oparzeniach rogówki ($p < 0,05$).

Gęstość komórek śródłonka rogówki

Przed operacją uzyskano obrazy śródłonka rogówki wszystkich chorych z umiarkowanym stożkiem rogówki oraz jedynie 23 chorych z dystrofią rogówki i 22 z zaawansowanym stożkiem rogówki ze znacznym stożkowatym uwypukleniem centralnej części rogówki. Z powodu znacznego przymglenia rogówki nie były dostępne obrazy śródłonka rogówki sprzed operacji chorych z blizną po zakażeniu HSV, po oparzeniach ani po bakteryjnym zapaleniu rogówki. U 5 chorych po odrzuceniu śródmiąższowym przeszczepu ECD była stosunkowo mniejsza niż u chorych, u których w ciągu obserwacji trwającej 18 i 24 miesiące przeszczep nie został odrzucony. Jednym z nich był chory z nieodwracalnym odrzuceniem śródmiąższowym przeszczepu ($p < 0,05$, ryc. 1). Po 6 miesiącach u 18 chorych, u których kilkakrotnie (3-6 razy) próbowano wstrzyknąć powietrze do głębokiej warstwy istoty właściwej, ECD była znamienne mniejsza niż u chorych, u których pierwsza próba okazała się skuteczna ($p < 0,05$, ryc. 2). Po wykluczeniu 5 chorych, u których nastąpiło

Tabela 4. Zmiany gęstości komórek śródłonka rogówki po przedniej głębokiej keratoplastyce warstwowej z użyciem techniki big-bubble

	3 miesiące po zabiegu	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	18 miesięcy po zabiegu	24 miesiące po zabiegu
Odrzucenie śródmiąższowe (n=5)	2213,4±164,6	2057,8±120,9	1974,4±134,7	1549±156,7	1035±158,2
Liczne próby wstrzyknięcia powietrza (n=17)	2024,2±152,4	1871,1±124,6	1731,8±115,4	1675,4±130,7	1601,8±88,7
Pozostali chorzy (n=55)	2175,7±340,4	2084,4±376,2	2016,3±402,3	1948,6±503,2	1936,2±472,5

Tabela 5. Zachodzące w czasie zmiany gęstości komórek śródłonka rogówki 5 chorych po przedniej głębokiej keratoplastyce warstwowej z odrzuceniem śródmiąższowym przeszczepu

	3 miesiące po zabiegu	6 miesięcy po zabiegu	12 miesięcy po zabiegu	18 miesięcy po zabiegu	24 miesiące po zabiegu
Chory 1	2430	2236	1863	1368	984
Chory 2	2197	2104	1972	1561	1033
Chory 3	2237	1984	2043	1420	873
Chory 4	1968	2045	2162	1744	1250
Chory 5	2235	1920	1832	1652	NB ^a
Wartość średnia	2213,4±164,6429	2057,8±120,9223	1974,4±134,7156	1549±156,6684	1035±158,1919

NB – nie badano.

^a Nie uwidoczniło komórek śródłonka rogówki z powodu obrzęku rogówki.

odrzucenie przeszczepu, oraz 18 chorych, u których kilkakrotnie próbowano wstrzyknąć powietrze, u pozostałych chorych stwierdzono nieznaczne, ale utrzymujące się w granicach fizjologicznych, zmniejszenie ECD w ciągu 6 miesięcy po operacji. Później ECD stabilizowała się i nie obserwowano już postępującego ubytku komórek śródłonka (tab. 4 i 5).

Omówienie

W tym prospektywnym badaniu poddano ocenie wyniki uzyskane u pacjentów z różnymi schorzeniami operowanych techniką big-bubble. W badanej grupie pęcherz powietrza udało się wytworzyć u 67% chorych ze stożkiem rogówki, podobnie jak w doniesieniach opublikowanych przez Sarnicolę i wsp. (77%) [15] oraz Fontanę i wsp. (64%) [2], co świadczy, że udało nam się opanować krzywą uczenia wymaganą dla każdej nowej operacji. Różnica w skuteczności może wynikać z zakresu i natury chorób, z powodu których leczono uczestników każdego z tych badań.

W omawianym badaniu pęcherzyk wytworzono u 80,6% chorych z zaawansowanym stożkiem rogówki i 36,4% chorych z umiarkowanym stożkiem rogówki. Wartości te są zgodne z podanymi przez Fontanę i wsp. [2] i wskazują, że nasilenie ektazji rogówki może wpłynąć na powodzenie zabiegu. Niewykluczone, że wynika to z mniejszej liczby bądź luźniejszego utkania blaszek istoty właściwej rogówki na szczycie stromych stożków rogówki lub słabszego przylegania tylnej części zrębu rogówki do błony Descemeta w zaawansowanych stadiach stożka rogówki. Słabsze przyleganie jest znacznie bardziej oczywiste, ponieważ w stożku rogówki nie rozwija się stan zapalny. W tym badaniu wykazano mniejszą częstość odsłonięcia błony Descemeta u chorych z bliznami powstałymi w przebiegu zakażenia bakteryjnego (31,3%) w porównaniu z chorymi po oparzeniach rogówki (73,3%), dystrofią rogówki (71,4%) lub blizną po zakażeniu HSV (70%). Czynniki warunkujące taką zmienność uwidaczniania błony Descemeta podczas operacji wykonywanych techniką big-bubble z powodu różnych schorzeń nie zostały wyraźnie określone. W następstwie bakteryjnego zapalenia rogówki zawsze powstaje bielmo rogówki, przyczyniają-

ce się do ścisłego przylegania istoty właściwej rogówki do błony Descemet. U chorych z dystrofią rogówki, po jej chemicznych oparzeniach lub zapaleniu HSV powstają nieznaczne blizny rogówki. Nieprawidłowości te zawsze wywołują silny obrzęk istoty właściwej, dzięki czemu przyleganie istoty właściwej rogówki do błony Descemet jest słabsze. Podczas badania histopatologicznego usuniętych tkanek biorców stwierdzono wyraźne gęste zwłóknienia w bliznach powstałych w przebiegu bakteryjnego zapalenia rogówki oraz silny obrzęk istoty właściwej po zakażeniu wirusem HSV lub oparzeniu chemicznym. Jest to pierwsza przesłanka świadcząca o tym, że zmiany patomorfologiczne powstające w różnych schorzeniach mogą odmiennie wpływać na częstość odsłaniania błony Descemet podczas zabiegów DALK.

Obserwowana u uczestników omawianego badania poprawa ostrości wzroku po DALK wykonywanej techniką big-bubble następowała wolniej u chorych operowanych z powodu stożka rogówki niż u chorych leczonych z powodu blizny po zakażeniu HSV lub dystrofii rogówki. Różnice były znamienne w 3 i 12 miesiącu, gdy przeszczep był jeszcze utrzymywany szwami, natomiast w 18 miesiącu, po usunięciu szwów, różnice te nie były już znamienne.

Wyraźniejsze wahania ostrości wzroku u chorych ze stożkiem rogówki można tłumaczyć tym, że w takich oczach występują znaczne zmiany refrakcji po zabiegu. Fontana i wsp. opisali stabilizację refrakcji po 12 miesiącach od przeprowadzenia DALK techniką big-bubble, a stabilizację ostrości wzroku po 6 miesiącach [2]. W porównaniu z chorymi ze stożkiem rogówki u chorych z dystrofią rogówki pooperacyjne zmiany refrakcji są mniejsze. Kawashima i wsp. podali, że w grupach chorych poddanych PK i DALK stabilizacja następowała odpowiednio po 6 i 3 miesiącach [4].

Większość obserwowanych po operacji powikłań była zbliżona do opisywanych we wcześniejszych doniesieniach [1-5,16-18], pojawiły się jednak pewne nowe powikłania. Nawrót erozji nabłonka można tłumaczyć niedoborem komórek macierzystych, ponieważ powikłanie to występowało jedynie po oparzeniach rogówki. Opóźnione nabłonkowanie było związane z rodzajem choroby, nie zaś z techniką big-bubble, stwierdzano je bowiem również po zabiegach PK wykonywanych z tych samych powodów [19,20]. Ważną zmianą występującą po zabiegu DALK było częstsze rozluźnianie się szwów, niezależnie od przyczyny operacji. Nie wyjaśniono, dlaczego do niego dochodziło, znacznie przyspieszało ono jednak gojenie się rany po operacji. Głębokość łoży na granicy tkanek dawcy i biorcy jest podczas DALK niemal taka jak podczas PK, a duża powierzchnia przylegania tych tkanek ułatwia szyb-

kie gojenie się. W omawianym badaniu usuwano rozluźnione szwy, nie odnotowywano jednak wtórnej zmiany krzywizny rogówki, poza chorymi ze stożkiem rogówki. Pierwotne schorzenia i zmiany zapalne rogówki również sprzyjały rozluźnieniu szwów. Wśród uczestników omawianego badania powikłanie to obserwowano najczęściej (33,9%) po operacjach wykonywanych z powodu oparzeń chemicznych, a przyczyną mogło być silne zapalenie rogówki.

W ostatnich badaniach oceniających DALK najczęstszym powikłaniem jest mikroperforacja błony Descemet [1,5,21], ale w omawianym badaniu nie obserwowano jej u żadnego z chorych. Po oddzieleniu błony Descemet od istoty właściwej techniką big-bubble wstrzykiwano materiał wiskoelastyczny, by zachować przestrzeń między błoną a tylną warstwą istoty właściwej. Nie zapadała się ona, nawet jeśli powietrze wydostawało się po wycięciu pozostałej istoty właściwej/stromy rogówki. Właśnie dlatego, a także w celu zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności zabiegu DALK, autorzy zalecają stosowanie techniki big-bubble na wstępie, a po skutecznym wytworzeniu pęcherzyka wykorzystanie materiału wiskoelastycznego zapewniającego utrzymywanie się odwarstwienia błony Descemet.

Odrzucenie przeszczepu jest rzadkim powikłaniem, ale w przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień [1,2,21-25] w omawianym badaniu wykazano zmniejszoną ECD u chorych z ostrym śródmiąższowym odrzuceniem przeszczepu w porównaniu z ECD u chorych, u których przeszczep nie został odrzucony. U jednego z chorych doszło nawet do nieodwracalnego odrzucenia przeszczepu. Główną zaletą zabiegów DALK jest zachowanie własnego śródbłonka, co zapobiega odrzuceniu przeszczepu. Wyniki omawianego badania potwierdzają, że utrata ECD po operacji nie powoduje odrzutu śródbłonkowego. W badaniu przeprowadzonym wcześniej odrzucenie przeszczepu za pośrednictwem reakcji immunologicznych rozpoczynało się od mieszanego nacieków komórkowego, a w miarę pogłębiania się procesu zapalnego naciek ten powiększał się i powstawały nowe naczynia, czemu towarzyszyło uszkodzenie istoty właściwej [26]. Omawiane badanie jest pierwszym, w którym potwierdzono, że ostre odrzucenie przeszczepu po DALK może wpłynąć na śródbłonek, ponieważ u takich chorych obserwowano zmniejszenie ECD po zabiegu, nawet jeśli nie doszło do odrzucenia przez śródbłonek. Uzyskane wyniki świadczą również, że względne zmniejszenie ECD występowało u chorych, u których wielokrotnie próbowano wstrzyknąć powietrze. Śródbłonek rogówki tworzy pojedynczą nieregenerującą się warstwę komórek, dlatego rogówka jest wrażliwa na wszelkie zabu-

rzenia. Można przyjąć, że utrata komórek śródłonka następuje w wyniku dodatkowych działań. Zdaniem autorów jest to pierwsze badanie, w którym wykazano, że dodatkowe czynności, nawet ograniczone do istoty właściwej, mogą uszkadzać warstwę śródłonka. Utrudnia to pracę chirurgów, jeśli w trakcie zabiegu DALK okazuje się, że należy podjąć takie czynności. We wcześniejszych badaniach opisano, że takie dodatkowe działania, np. odtworzenie komory przedniej (anterior chamber, AC) lub wstrzyknięcie pęcherzyka powietrza do AC po nakłuciu rąbka AC, podejmowano w celu ukończenia DALK u chorych z perforacją błony Descemeta lub wówczas, gdy nie udało się wytworzyć odpowiednio dużego pęcherza powietrza. U takich chorych trzeba dołożyć starań, by uniknąć jaskry z powodu bloku żrenicznego [2-5,15]. Dodatkowe manipulacje mogą jednak wpłynąć na ECD po operacji. Uzyskane w omawianym badaniu wyniki potwierdzają, że zachowanie dużej ECD po zabiegu wymaga ograniczenia się do prostych manipulacji. Jeśli odsłonięcie błony Descemeta jest trudne z uwagi na jej perforację lub niewytworzenie się pęcherza powietrza, konieczna jest konwersja operacji do PK zamiast podejmowania kolejnych prób manipulacji w istocie właściwej.

Podsumowując, w omawianym badaniu wykazano zmienną częstość odsłaniania błony Descemeta podczas zabiegu DALK wykonywanego metodą big-bubble, zależną od rodzaju choroby będącej wskazaniem do operacji. Najczęściej udawało się odsłonić błonę u chorych z zaawansowanym stożkiem rogówki, najrzadziej zaś u chorych z bliznami rogówki w przebiegu jej bakteryjnego zapalenia lub z umiarkowanym stożkiem rogówki. Odrzucenie przeszczepu jest rzadkim powikłaniem, ale ostre odrzucenie może uszkodzić komórki śródłonka. Należy też unikać licznych dodatkowych manipulacji, nawet w obrębie istoty właściwej, ponieważ po operacji u takich chorych stwierdza się mniejszą ECD. Ustalenie, czy liczne manipulacje w stromie powodują uszkodzenie warstwy śródłonka, wymaga jednak przeprowadzenia dodatkowych badań.

Autorzy wypełnili i przedłożyli formularze ICMJE ujawniające potencjalne konflikty interesów. Publikacja tego

doniesienia uzyskała wsparcie grantem 2010B031600078 otrzymanym od Scientific and Technological Project prowincji Guandong. Organizacja finansująca badanie gromadziła i analizowała dane. Żaden z autorów nie zgłasza jakichkolwiek korzyści finansowych. Autorzy uczestniczyli w opracowaniu projektu badania i jego realizacji (T.H.), gromadzeniu danych (T.H., X.Z., A.H., N.G.), leczeniu (T.H.), analizie (T.H., X.Z.), interpretacji danych (T.H., X.Z., Y.W.), przygotowaniu rękopisu (T.H., X.Z., H.Z.), przeglądzie piśmiennictwa (T.H., X.Z., Y.W., H.Z.), oraz uzyskaniu aprobaty dla rękopisu (T.H., X.Z., Y.W., H.Z., A.H., N.G.). W trakcie badania przestrzegano zapisów Deklaracji Helsińskiej oraz wszystkich federalnych i stanowych praw obowiązujących na terenie ojczyzny autorów. Uzyskano zgodę Instytucjonalnej Komisji Rewizyjnej oraz Zhongshan Ophthalmic Center Uniwersytetu Sun Yat-sen na przeprowadzenie tego prospektywnego badania. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w tym badaniu.

© Copyright 2012 by Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from Am J Ophthalmol 2012;154:282-289. Ting Huang, Xueyan Zhang, Yun Wang, Hong Zhang, Andina Hu, Na Gao Outcomes of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Using the Big-Bubble Technique in Various Corneal Diseases with permission of Elsevier.

Piśmiennictwo

- 1 Fournié P, Malecaze F, Couillet J, Aene JL. Variant of the big bubble technique in deep anterior lamellar keratoplasty. J Cataract Refract Surg 2007;33(3):371-375.
- 2 Fontana L, Parente G, Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. Am J Ophthalmol 2007(1); 143:117-124.
- 3 Fogla R, Padmanabhan P. Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. Am J Ophthalmol 2006;141(2):254-259.
- 4 Kawashima M, Kawakita T, Den S, Shimmura S, Tsubota K, Shimazaki J. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for lattice and macular corneal dystrophies. Am J Ophthalmol 2006;142(2): 304-309.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 10



Ting Huang, MD, PhD, profesor okulistyki w Zhongshan Ophthalmic Center uniwersytetu Sun Yat-sen w Chinach. Dr Huang obronił pracę doktorską w Zhongshan Ophthalmic Center w 1998 r. Pracuje w tym ośrodku od 14 lat. W tym okresie odbył staż w szpitalu okulistycznym Uniwersytetu Ludwika Maksymiliana w Monachium w Niemczech i przebywał na stypendium w Oregon Health & Science University w Stanach Zjednoczonych. Zajmuje się głównie chorobami rogówki i keratoplastyką.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Ewa Mrukwa-Kominek

Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki,
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

SCHORZENIA ROGÓWKI CZĘSTO PROWADZĄ DO zmniejszenia jej przezroczystości, grubości oraz zmian jej krzywizny. Przednia warstwowa keratoplastyka DALK to zabieg polegający na zastąpieniu przedniej chorej części rogówki biocy przy zachowaniu błony Descemeta i komórki śródłonka biocy w stanie nienaruszonym.

Najważniejszą zaletą tej metody jest zaoszczędzenie warstwy śródłonka biocy, co pozwala na wyeliminowanie możliwości odrzutu śródłonkowego, będącego głównym czynnikiem doprowadzającym do odrzutów w przeszczepach drążących (PK). Niebagatelny jest fakt, iż DALK jest procedurą zewnątrzgałkową, co zmniejsza możliwość wystąpienia pewnych powikłań towarzyszących procedurze wewnątrzgałkowej, jaką jest przeszczep drążący, takich jak krwotok wypierający, zapalenie wnętrza gałki ocznej, jaskra lub zaćma. Należy jednak pamiętać, iż jest to procedura trudna technicznie i początkowe wyniki mogą być gorsze niż po PK.

DALK jest obecnie procedurą pierwszego wyboru u osób z takimi schorzeniami rogówki, jak stożek rogówki, blizny, dystrofie przednie rogówki, w których zostaje zachowana funkcja śródłonka. U niektórych chorych, np. z zespołem Downa, są szczególne wskazania do wykonania DALK, nawet gdy struktura lub grubość rogówki wskazują na małą szansę wykonania pełnego big-bubble DALK. Są to najczęściej bardzo zaawansowane postaci stożka, w których trudno odsłonić całą błonę Descemeta bez uniknięcia perforacji. W takich sytuacjach bezpieczniej wykonać płytsze rozwarstwienie, do 80%, co oznacza gorszą rehabilita-

cję wzrokową, ale mniejsze ryzyko odrzucenia przeszczepu.

Wynik końcowy zależy od techniki zabiegu, jak również, co wykazali autorzy omawianej pracy, od schorzenia podstawowego, z powodu którego wykonano przeszczepienie. Zwracają oni uwagę na zmiany ostrości wzroku i wartości refrakcji, jak również wpływ rozluźnienia szwów na przebieg gojenia oraz częstość odrzuceń. Długi czas przeżycia przeszczepu, uzależniony głównie od funkcji śródłonka, jest ważny szczególnie dla chorych młodych. Stwierdzono bowiem, że w 5-letniej obserwacji utrata śródłonka po PK wynosi 50,1%, gdy tymczasem po DALK 22,3%. Związane z tym szacowane przeżycie przeszczepu wynosi odpowiednio po 17,3 i 49 lat.

Najczęściej opisywanym powikłaniem śródoperacyjnym są mikroperforacje występujące w około 10-40% przypadków. Zagadnienie, czy mikroperforacja jest wskazaniem do konwersji do keratoplastyki drążącej, jest często omawiane w publikowanych doniesieniach. Autorzy opistują skuteczność stosowania substancji wiskioelastycznych w DALK w osłanianiu błony Descemeta przed perforacją, jak również pośrednio osłonę komórek śródłonka rogówki. Przedstawiają wpływ dodatkowych manipulacji podczas wstrzykiwania powietrza do istoty właściwej lub w trakcie dodatkowych czynności wykonywanych przy preparowaniu łoża przeszczepu, czyli odsłanianiu błony Descemeta, na zmiany gęstości komórek śródłonka rogówki. Metoda Visco-DALK jest modyfikacją metody big-bubble, w której zastosowanie substancji wiskioelastycznej chroni błonę Descemeta przed niezamierzoną perforacją i koniecznością konwersji do keratoplastyki drążącej. Keratoplastyka drążąca jest jednak metodą bardziej inwazyjną, obciążoną większym ryzykiem powikłań. Nasze obserwacje wskazują również na znaczne zwiększenie skuteczności zabiegu, zwłaszcza u chorych z cienkimi rogówkami, zaawansowanymi stożkami rogówki oraz bliznami znajdującymi się na dużej głębokości.