

Zabieg cross-linking z użyciem hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny u chorych ze stożkiem rogówki i cienką rogówką

FREDERIK RAISKUP, EBERHARD SPOERL

Cel pracy

Ocena po roku leczenia oczu ze stożkiem rogówki i cienką rogówką za pomocą sieciowania włókien kolagenowych rogówki (corneal cross-linking, CXL) z użyciem hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny i promieniowania ultrafioletowego A (UVA).

Projekt badania

Retrospektywne nierandomizowane badanie kliniczne.

Metody

Ośrodek badawczy: Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Hospital, Drezno, Niemcy.

Badana populacja: trzydzieści dwoje oczu 29 chorych z postępującym stożkiem rogówki i grubością rogówki mniejszą niż 400 μm (bez nabłonka).

Postępowanie: podanie hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny na rogówkę po usunięciu z niej nabłonka z sieciowaniem włókien kolagenowych za pomocą promieniowania UVA.

Główny punkt końcowy: ocena 32 oczu przed zabiegiem oraz po trwającej rok obserwacji. Oceniano ostrość wzroku, topografię rogówki, wyniki badania w lampie szczelinowej oraz pomiary grubości rogówki.

Wyniki

Przed zabiegiem średnia grubość rogówki (wraz z nabłonkiem) wyniosła $382,3 \pm 41,9 \mu\text{m}$, a po usunięciu warstwy nabłonka zmniejszyła się do $337,0 \pm 51,9 \mu\text{m}$. Po zastosowaniu hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny opisywana wartość wzrosła do $451,8 \pm 46,7 \mu\text{m}$. Przed zabiegiem średnia wartość K szczytu stożka rogówki wynosiła $65,6 \pm 11,2$ dioptrii, a po roku od leczenia pozostała niezmienną i wyniosła $64,9 \pm 11,0$ dioptrii ($p=0,839$). Średnia wartość najlepiej skorygowanej ostrości wzroku w chwili zastosowania leczenia wyniosła $0,63 \pm 0,37$ w skali logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution, tj. logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości), a po roku od zabiegu nie różniła się statystycznie ($0,59 \pm 0,42$ w skali logMAR, $p=0,662$). W badaniu przeprowadzonym podczas ostatniej wizyty kontrolnej po roku od zabiegu wszystkie rogówki zachowały przejrzystość i nie występowały blizny w ich zrębie.

Podsumowanie

Wyniki omawianego badania, w którym w czasie zabiegu CXL wykonywanego u chorych ze stożkiem rogówki i cienką rogówką stosowano hipoosmolarny roztwór ryboflawiny, wskazują na stabilność choroby po roku leczenia. Wykorzystanie hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny zapobiegło powstaniu blizn w zrębie rogówki po roku od zabiegu.

Department
of Ophthalmology,
Carl Gustav Carus
University Hospital,
Drezno, Niemcy

Adres do korespondencji:
Frederik Raiskup,
Department
of Ophthalmology,
Carl Gustav Carus
University Hospital,
Fetscherstrasse 74,
013 07 Dresden,
Germany;
e-mail:
Frederik.Raiskup@
uniklinikum-dresden.de

Am J Ophthalmol 2011;
152:28-32

Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki (CXL) z użyciem ryboflawiny i promieniowania UVA jest od lat metodą leczenia chorych z postępującym stożkiem rogówki, wykorzystywaną w celu zwiększenia biomechanicznej i biochemicznej stabilności tkanki rogówki. Stabilizację tę zapewnia zapoczątkowanie tworzenia się wiązań poprzecznych między włóknami kolagenowymi rogówki [1]. Obecnie postępowanie to jest jedynie częściowo chirurgiczną strategią leczenia chorych z postępującym stożkiem rogówki. Wykazano, że opóźnia lub nawet powstrzymuje ono powstawanie ektazji rogówki, tj. jej niekontrolowanego uwypuklenia i ścięnięcia, a przez to zmniejsza konieczność wykonywania keratoplastyki [2]. Dane uzyskane podczas przeprowadzonego po zabiegu badania rogówki za pomocą mikroskopu konfokalnego wykazały występowanie zmian mikrostruktury rogówki. Polegały one na nasileniu tworzenia się wiązań poprzecznych, syntezie dobrze zorganizowanych włókien kolagenowych i powstawaniu nowych połączeń między włóknami kolagenowymi [3,4].

Od 1998 r. na Oddziale Okulistycznym Szpitala Uniwersyteckiego Carl Gustav Carus w Dreźnie w Niemczech wykonano ponad 600 zabiegów CXL u chorych z postępującym stożkiem rogówki. Potencjał terapeutyczny opisywanej metody w leczeniu pierwotnej postępującej ektazji rogówki przedstawiono w klinicznym badaniu pilotażowym [5], retrospektywnym badaniu przeprowadzonym bez udziału grupy kontrolnej [2] oraz badaniach prospektywnych z grupą kontrolną [6,7]. Wraz ze zwiększającą się liczbą wykonanych zabiegów CXL wzrosła również liczba przejściowych powikłań. Wśród nich można wyróżnić 3 kategorie: powikłania (przetrwwały defekt nabłonka, infekcyjne zapalenie rogówki lub jej zapalenie nieinfekcyjne), powikłania utrwalone (powstanie blizn w zrębie rogówki) oraz powikłania poważne (stopień końcówki rogówki i przedziurawienie rogówki) [3,8-11].

W ostatnim opublikowanym przez autorów artykule [10] podano, że u chorych z cienką rogówką po leczeniu metodą CXL występuje skłonność do powstawania trwałych blizn w zrębie rogówki. U wszystkich tych chorych zastosowano izoosmolarny roztwór ryboflawiny. W obecnym badaniu przeanalizowano skłonność do powstawania blizn w zrębie rogówki u chorych z cienką rogówką, u których zastosowano hipoosmolarny roztwór ryboflawiny.

Metody

W omawianym badaniu uczestniczyli chorzy z postępującym stożkiem rogówki, której grubość (bez uwzględnienia nabłonka) była mniejsza niż 400 μm . Za wskaźniki postępu choroby uznano zwiększenie maksymalnej wartości K ocenianej na podstawie topografii rogówki oraz zmniejszenie grubości rogówki w połączeniu ze lub bez zmian ostrości wzroku bez korekcji oraz najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (best-corrected visual acuity, BCVA) w ciągu roku po zabiegu.

Leczenie

Zabieg CXL przeprowadzano w przychodni przyklinicznej. Po znieczuleniu miejscowym 0,5% roztworem z chlorowodorkiem proksymetakainy w postaci kropli do oczu usuwano nabłonek rogówki o średnicy 9 mm. Następnie mierzono grubość rogówki za pomocą ultrasonografu (Tomey SP-3000, Nishi-ku, Nagoya, Japonia), by potwierdzić, że jej grubość jest mniejsza niż 400 μm . Substancją uwrażliwiającą na działanie promieniowania był 0,1% hipoosmolarny roztwór ryboflawiny stosowany na rogówkę co 2 minuty przez pół godziny przed napromienianiem. Po zakończeniu ponownie mierzono grubość rogówki w jej najcieńszym punkcie, by upewnić się, że jej grubość przekracza 400 μm . Wykorzystywano promieniowanie UVA o długości fali wynoszącej 370 nm. Badanie w lampie szczelinowej przeprowadzono, by potwierdzić, że ryboflawina przeniknęła do rogówki. Obszar środkowej części rogówki o średnicy 8 mm napromieniano z natężeniem wynoszącym 3 mW/cm^2 (stosowano urządzenie do napromieniania UV, UV-X firmy Peschke, Norymberga, Niemcy). W trakcie trwającego pół godziny napromieniania co 2 minuty aplikowano na rogówkę hipoosmolarny roztwór ryboflawiny w postaci kropli, by zapobiec jej wysuszeniu.

Postępowanie po zabiegu

Po zabiegu CXL stosowano miękkie lecznicze soczewki kontaktowe, krople z antybiotykiem oraz preparat sztucznych łez. Zapisywano również leki przeciwbólowe. Soczewki kontaktowe wykorzystywano do czasu całkowitego odtworzenia nabłonka rogówki. Aby zapobiec zaburzeniom gojenia się nabłonka oraz zapaleniu rogówki, zaraz po całkowitym zamknięciu nabłonka stosowano preparaty kortykosteroidów, które podawano przez 3 tygodnie.

Badania w okresie obserwacji

Przez cały okres obserwacji wykonywano badania codziennie do czasu zakończenia odtwarzania nabłonka rogówki, a następnie po miesiącu, pół roku i roku. W trakcie każdego badania oceniono refrakcję, BCVA w okularach lub soczewkach kontaktowych, topografię rogówki, wykonywano badanie w lampie szczelinowej oraz mierzone grubość rogówki.

Ocena

W celu ilościowej oceny wyniku zabiegu CXL mierzone maksymalną wartość K na szczycie stożka oraz maksymalne wartości K w 3-milimetrowej strefie okołocentralnej w topografii rogówki. Ewentualne zmiany szacowano na podstawie odjęcia wartości każdego parametru mierzonego w trakcie danej wizyty kontrolnej (uzyskaną wartość odejmowano od wartości zmierzonej w dniu wykonania CXL). Analizę statystyczną uzyskanych wartości przed i 12 miesięcy po zabiegu CXL wykonano za pomocą testu t Studenta, posługując się oprogramowaniem SPSS wersja 17 (SPSS GmbH, Monachium, Niemcy).

Wyniki

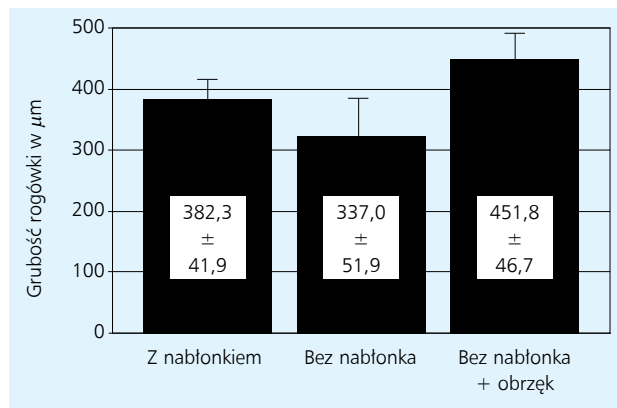
W analizie uwzględniono dane uzyskane z 32 oczu u 29 chorych (20 mężczyzn i 9 kobiet), których średni wiek wyniósł $27,4 \pm 9,4$ roku, a stopień zaawansowania stożka rogówki według klasyfikacji Krumeicha od 1 do 3. Przed zabiegiem wszystkie rogówki były przejrzyste i posiadały linie Vogta o różnej intensywności i liczbie.

Przed zabiegiem CXL średnia grubość rogówki wraz z nabłonkiem wyniosła $382,3 \pm 41,9 \mu\text{m}$, a po usunięciu nabłonka zmniejszała się do $337,0 \pm 51,9 \mu\text{m}$. Ostatecznie po zastosowaniu hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny grubość rogówki wzrosła do $451,8 \pm 46,7 \mu\text{m}$ (ryc. 1).

Przed zabiegiem średnia wartość K na szczycie stożka rogówki wyniosła $65,6 \pm 11,2$ dioptrii. Po roku obserwacji wartość ta utrzymywała się na poziomie $64,9 \pm 11,0$ dioptrii ($p=0,839$, ryc. 2).

Średnia BCVA w chwili zastosowania leczenia wyniosła $0,63 \pm 0,37$ w skali logMAR. Po roku jej wartość nie różniła się statystycznie ($0,59 \pm 0,42$ w skali logMAR, $p=0,662$, ryc. 3).

Po zastosowaniu hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny w zrębie rogówki, żadnego z oczu nie stwierdzono ani nacieku jałowego ani zakaźnego. We wszystkich rogówkach nabłonek rogówki goił się prawidłowo.

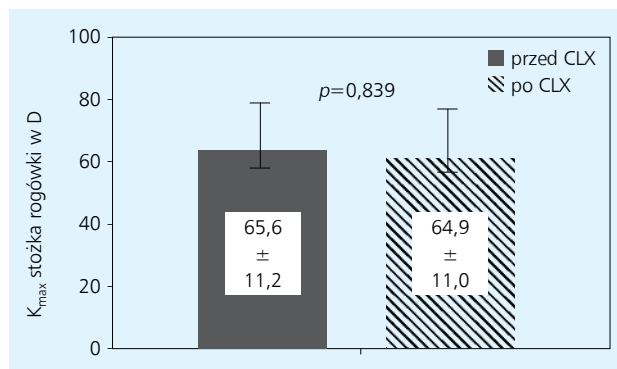


Rycina 1. Wykres słupkowy ukazujący ocenianą w trakcie zabiegu sieciowania włókien kolagenowych z użyciem hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny grubość rogówki wraz z nabłonkiem oraz bez uwzględnienia nabłonka, przed i po zastosowaniu hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny

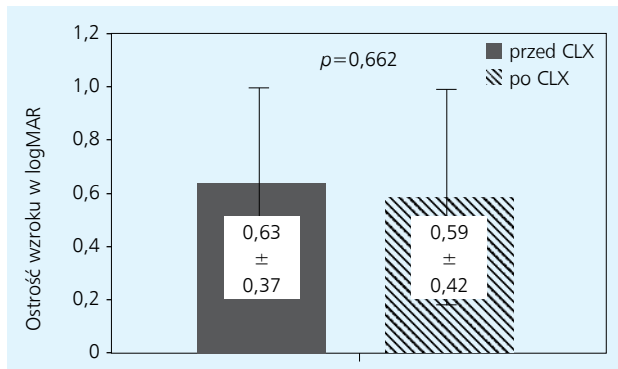
Podczas ostatniego badania kontrolnego przeprowadzonego po roku od zabiegu CXL wszystkie rogówki były przejrzyste bez zauważalnych blizn w ich zrębie (ryc. 4).

Omówienie

Patogeneza stożka rogówki nadal jest do końca niewyjaśniona. Do niedawna u chorych z postępującym stożkiem nie dysponowano żadną metodą leczenia poza przeszczepieniem rogówki. Spoerl i wsp. jako pierwsi zastosowa-



Rycina 2. Wykres słupkowy ukazujący wartości K_{max} szczytu stożka rogówki przed oraz po roku od zabiegu sieciowania włókien kolagenowych rogówki (CLX) z użyciem hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny



Rycina 3. Wykres słupkowy ukazujący najlepiej skorygowaną ostrość wzroku u chorych ze stożkiem rogówki przed zabiegiem i po roku od zabiegu sieciowania włókien kolagenowych rogówki (CXL) z użyciem hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny. logMAR – logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości

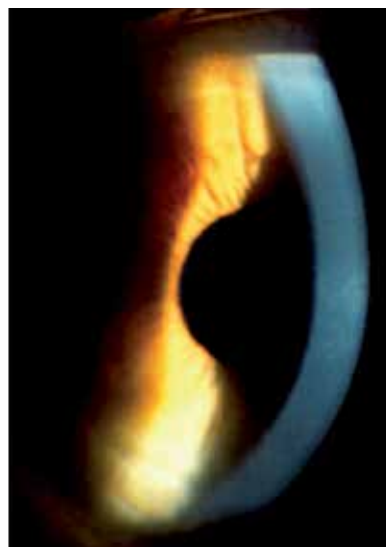
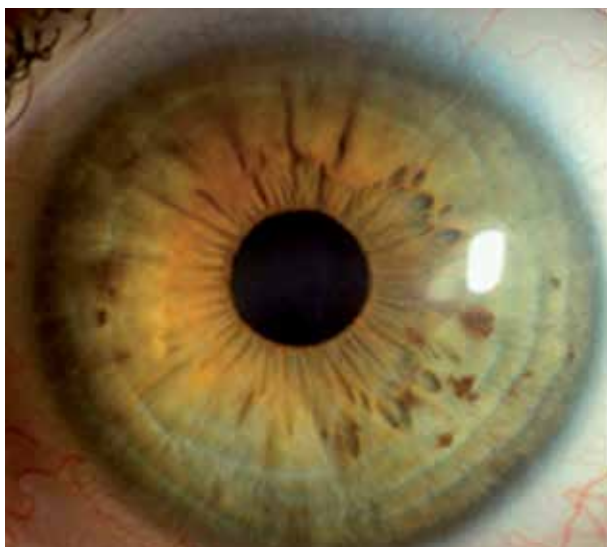
li ryboflawinę i promienie UVA w celu uzyskania CXL włókien kolagenowych rogówki. Wykazali oni, że zabieg CXL zwiększał sztywność ludzkiej tkanki rogówkowej i ogranicza się jedynie do przedniej części zrębu o grubości 300 μm, która pochłania największą dawkę promieniowania UVA [1].

Badania na zwierzętach (prowadzone głównie w Dreźnie) oceniały różne skutki tkankowe zabiegu CXL. Ich wyniki ujawniły, że nasycenie zrębu rogówki 0,1% roztworem ryboflawiny w roztworze dekstranu oraz półgodzinne napromienianie UVA o długości fali 370 nm

i natężeniu 3 mW/cm² mogą ograniczać śmierć keratocytów do głębokości 300 μm. Nie zaobserwowano toksycznego działania zabiegu CXL na tkanki leżące głębiej [12]. Przyjęto hipotezę, że przyczynami zniszczenia śródbłonna rogówki są niedostateczna energia promieniowania ultrafioletowego i wytwarzanie wolnych rodników tlenowych w tej warstwie. Wyniki uzyskane w badaniu doświadczalnym potwierdziły słuszność tej hipotezy [13].

Do niedawna niewiele było badań dostarczających danych klinicznych świadczących o skuteczności i bezpieczeństwie zabiegu CXL wykonywanego u chorych ze stożkiem rogówki, a przed 2008 r. opublikowano tylko dwa z nich. Wstępne doświadczenie kliniczne uzyskane w ośrodku w Dreźnie przedstawili w 2003 r. Wollensak i wsp., po czym w 2006 r. ukazało się doniesienie autorów włoskich [5,14]. W 2008 r. zespół z Dreznia, w skład którego wchodzi autorzy niniejszego artykułu, opracował wyniki pochodzące z 6-letniej obserwacji uzyskane w największej dotąd opublikowanej grupie 241 oczu poddanych zabiegowi CXL. W tym retrospektywnym badaniu bez udziału grupy kontrolnej potwierdzono słuszność wcześniejszych spostrzeżeń o znamiennej statystycznie poprawie w zakresie astygmatyzmu, BCVA i maksymalnych wartości obserwowanych w keratometrii [2]. Wyniki te potwierdzili ponownie autorzy włoscy w opublikowanym niedawno doniesieniu, opistującym Siena Eye Cross Study, w którym wykazali długotrwałą stabilność stożka rogówki po zabiegu CXL, nie odnotowali natomiast znaczących działań niepożądanych [7].

W 1999 r. przed pierwszym zastosowaniem metody u ludzi jej parametry (stężenie roztworu ryboflawiny, natężenie i długość fali promieniowania UVA oraz czas



Rycina 4. Zdjęcia z lampy szczelinowej pokazujące cienką rogówkę ze stożkiem u chorego leczonego hipoosmolarnym roztworem ryboflawiny po roku od sieciowania włókien kolagenowych rogówki (CXL)

leczenia) opracowane na podstawie wyników serii badań prowadzonych przez kilka lat na modelach zwierzęcych, ustalających czas i dawkę leczenia. W celu ochrony śródbłonna rogówki oraz głębiej położonych struktur oka stosowane obecnie parametry są tak dobrane, by leczenie dotyczyło wyłącznie 250-350 μm przedniej części zrębu rogówki. Takie ograniczenie obszaru leczenia sprawia, że minimalna grubość zrębu rogówki (bez uwzględnienia nabłonka), pozwalająca na zakwalifikowanie chorego do zabiegu CXL, wynosi 400 μm , ponieważ zawiera ona margines bezpieczeństwa [13].

Ostatnio zwiększyła się liczba doniesień omawiających powikłania po zabiegu CXL. W większości z nich opisano przypadki stopienia się rogówki, zakaźnego i niezakaźnego zapalenia rogówki oraz przymglenia rogówki [3,8-11]. W ostatnim z przeprowadzonych badań autorzy przeanalizowali retrospektywnie grupę chorych z trwałą blizną rogówkową po zabiegu CXL. Próbowali określić, które zmienne występujące przed zabiegiem mogłyby sprzyjać powstawaniu zmian bliznowatych w zrębie rogówki. Wskazanie takich czynników mogłoby pomóc podczas poprzedzających zabieg konsultacji chorych kwalifikowanych do CXL i pozwoliło wykluczyć osoby obciążone zwiększonym ryzykiem utworzenia się takich blizn [10].

U chorych z blizną zrębu rogówki wartości K szczytu stożka rogówki były przed zabiegiem większe, a ich rogówki były cieńsze, ale są to cechy typowe dla zaawansowanego stożka rogówki. Wszystkich chorych leczono usuwając nabłonek i wykorzystywano izoosmolarny roztwór ryboflawiny z wydłużeniem czasu otwarcia oka. Wymienione czynniki mogą się przyczynić do wysuszenia i odwodnienia zrębu rogówki, co sprawia, że jej grubość staje się mniejsza niż 400 μm . To z kolei może być jedną z przyczyn postawienia trwałych zmian bliznowatych zrębu rogówki w oczach, w których grubość rogówki przed leczeniem jest mniejsza [10,15].

Koller i wsp. podali, że chorzy ze znaczną wartością pomiaru maksymalnej krzywizny rogówki przed zabiegiem są obciążeni ryzykiem niepowodzenia CXL [16]. W tej grupie postać stożka rogówki jest zwykle zaawansowana, ponadto u wielu z nich rogówka jest cienka. Niestety, u wielu chorych z postępującym stożkiem rogówki jej grubość jest mniejsza od wartości progowej (<400 μm) i wyklucza się u nich zastosowanie zabiegu CXL. Wielu z nich to chorzy młodzi, czynni zawodowo, aktywnie rozwijający własne zainteresowania, a ich BCVA w soczewkach kontaktowych jest użyteczna. Przeszczepienie rogówki może zatem pogorszyć jakość ich życia i utrudniać integrację społeczną. W celu rozwiązania opisywanego

problemu zastosowano hipoosmolarny roztwór ryboflawiny, który wywołał obrzęk zrębu rogówki do ponad 400 μm , co umożliwiło przeprowadzenie leczenia w oczach z cieńszą rogówką, które w przeciwnym razie zostałyby zdyskwalifikowane od zabiegu [17].

W ocenianych w omawianym badaniu 32 oczu autorzy zmierzili grubość rogówki w trakcie zabiegu po usunięciu nabłonka. We wszystkich oczach grubość rogówki wyniosła mniej niż 400 μm . Następnie przez pół godziny aplikowano hipoosmolarny roztwór ryboflawiny, nie otwierając oka chorego za pomocą rozwórki, co pozwoliło na zmniejszenie wysychania i odwodnienia rogówki. Po wywołaniu obrzęku zrębu ponownie zmierzono grubość rogówki. Po uzyskaniu wartości przekraczających 400 μm stosowano napromienianie UVA. W trakcie całego procesu napromieniania co 2 minuty podawano hipoosmolarny roztwór ryboflawiny.

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów wykazała stabilną wartość K na szczycie stożka rogówki po roku od opisywanego zmodyfikowanego zabiegu. U chorych obserwowano również stabilną ostrość wzroku bez znamienych statystycznie zmian w porównaniu z wartościami przed zabiegiem. Wyniki uzyskane z zastosowaniem opisywanych parametrów są skromne w świetle danych pochodzących z poprzednich badań, w których podanie izoosmolarnego roztworu ryboflawiny na rogówkę o grubości ponad 400 μm przyczyniło się do poprawy ostrości wzroku oraz istotnego zmniejszenia wartości K [2,5-7]. Jednakże celem omawianego badania nie było tylko uzyskanie poprawy, lecz zatrzymanie postępu stożka rogówki i zachowanie użytecznej ostrości wzroku.

Podczas omawianego badania w żadnym oku z cienką rogówką, w którym zastosowano hipoosmolarny roztwór ryboflawiny, nie stwierdzono powstania blizny zrębu. W przeciwieństwie do tego w przeprowadzonym przez nas wcześniej badaniu stwierdzono występowanie zmian bliznowatych zrębu rogówki w 8,6% rogówek leczonych izoosmolarnym roztworem ryboflawiny [10].

Obrzęk zrębu rogówki można uzyskać po zastosowaniu roztworu o mniejszym ciśnieniu koloidowym. Ten hipoosmolarny roztwór ryboflawiny wykorzystano u uczestników omawianego badania. Podczas podawania takiego roztworu rogówka pozbawiona nabłonka może stać się dwukrotnie grubsza niż wyjściowo. Zjawisko to jest następstwem hydrofilnych właściwości proteoglikanów zrębu rogówki. Wykorzystuje się je w celu zwiększenia grubości rogówki przed zabiegiem CXL [17].

Możliwe, że zastosowanie hipoosmolarnego roztworu ryboflawiny uchroniło sieciowane rogówki przed powstaniem zmian bliznowatych zrębu osłabiających ostrość

wzroku. Wyniki omawianego badania są zachęcające, wykazały bowiem, że wywołanie sztucznego obrzęku rogówki bezpiecznie rozszerza kryteria kwalifikacji do zabiegu CXL i umożliwia jego wykonywanie również u chorych z cienką rogówką, u których dawniej wykluczano takie postępowanie. Uzyskane wyniki mają jednak charakter wstępny i wymagają dłuższej niż roczna obserwacji chorych po zabiegu, by określić, czy dużą skuteczność w hamowaniu postępu stożka rogówki w oczach z grubszą rogówką można dostrzec również u chorych, u których wywołano obrzęk rogówki. Należy też przeprowadzić badanie rogówek w mikroskopie konfokalnym, co pozwoli na uwidocznienie na poziomie komórkowym zmian indukowanych przez modyfikację protokołu leczenia metodą CXL.

Autorzy nie zgłaszają uzyskania żadnego wsparcia finansowego ani konfliktów interesów związanych z tym artykułem. Udział w opracowaniu projektu badania – F.R., E.S., gromadzenie danych – F.R., analiza danych – F.R., E.S., analiza statystyczna – E.S., przygotowanie rękopisu – F.R., recenzja rękopisu – E.S., zatwierdzenie rękopisu – E.S. Wszystkie procedury przeprowadzono zgodnie z ustaleniami Deklaracji Helsińskiej. Każdy z uczestników podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu. Protokół badania zatwierdziła Komisja Bioetyczna Szpitala Uniwersyteckiego Carla Gustava Carusa w Dreźnie oraz Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Dreźnie.

Nota biograficzna



Dr n. med. Frederik Raiskup, FEBO, otrzymał tytuł lekarza na Uniwersytecie Comeniusa w Bratysławie na Słowacji. Następnie odbył rezydenturę z okulistyki i zdał egzamin specjalizacyjny na Oddziale Okulistycznym Słowackiego Uniwersytetu Medycznego prowadzonym przez prof. Milana Izáka. Szkolenie w leczeniu chorób rogówki odbył w Hadassah University

Hospital w Jerozolimie pod kierunkiem prof. Josepha Fruchta-Pery'ego. Autor uzyskał tytuł doktora nauk medycznych z okulistyki na Uniwersytecie Karola w Pradze. Obecnie pracuje jako specjalista chorób rogówki w Szpitalu Uniwersyteckim w Dreźnie w Niemczech.

© Copyright 2011 by Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from Am J Ophthalmol 2011;152:28-32 with permission of Elsevier.

Piśmiennictwo

- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66(1):97–103.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(10):796–801.
- Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: *in vivo* confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(6):580–582.
- Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy *in vivo*: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4):527–533.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-ainduced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5):620–627.
- Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controller trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24(7):S720–S725.
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):585–593.
- Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1982–1984.
- Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea* 2009;28(4):474–476.
- Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9):S824–S828.
- Faschinger C, Kleinert R, Wedrich A. Corneal melting in both eyes after simultaneous corneal cross-linking in a patient with keratoconus and Down syndrome. *Ophthalmologie* 2010;107(10):951–952, 954–955.
- Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004;23(1):43–49.
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26(4):385–389.
- Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(5):837–845.
- Vinciguerra P, Albé E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2010;26(9):669–676.
- Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(8):1358–1362.
- Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4):621–624.

KOMENTARZ

Dr hab. n. med. **Ewa Mrukwa-Kominek**

Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STOŻEK ROGÓWKI JEST DYSTROFIĄ ROZSTRZENIOWĄ rogówki, która występuje z taką samą częstotliwością we wszystkich grupach etnicznych na całym świecie i dotyka około jednej na tysiąc osób. Choroba dotyczy ludzi młodych, zazwyczaj zostaje rozpoznana w wieku dorastania, a jej najostre stadium przypada na około 20 r.ż. W przebiegu stożka występują zmiany w strukturze rogówki prowadzące do jej ścięćcia i nadmiernego uwypuklenia. Następstwem jest zmiana krzywizny rogówki i powstanie nieregularnego astygmatyzmu, co prowadzi do obniżenia ostrości wzroku i niemożności jej skorygowania szklami okularowymi. Schorzenie to często uniemożliwia młodym ludziom wykonywanie pracy zawodowej.

Sięciowanie włókien kolagenowych rogówki (cross-linking) z zastosowaniem ryboflawiny i promieniowania UVA jest metodą leczenia chorych ze stożkiem rogówki, w której dzięki powstaniu poprzecznych wiązań między włóknami kolagenowymi dochodzi do zwiększenia biomechanicznej i biochemicznej stabilności rogówki. Uznano, że skutkiem takiego postępowania jest postarzenie się rogówki nawet o 100 lat. Zmniejszenie elastyczności zatrzymuje postęp zmian krzywizny rogówki, nie zmieniając jej jakości.

Czas konieczny do przeprowadzenia standardowego zabiegu sieciowania włókien kolagenowych jest długi, wynosi bowiem około 60 minut. Ze względu na ograniczenia czasowe współczesnego chirurga nadal poszukuje się możliwości skrócenia czasu tego zabiegu przez zastosowanie większych energii, dzięki czemu w krótszym czasie ekspozycji na działanie promieniowania UVA na rogówkę przypada taka sama dawka, jak podczas procedury standardowej.

W stożku rogówki następuje zmniejszenie grubości rogówki i jej osłabienie. Jednym z kryteriów kwalifikacyjnych do zabiegu CXL jest grubość rogówki, która nie może być mniejsza niż 400 μm . Udowodniono bowiem, że napromienianie oczu z cieńszymi rogówkami może

skutkować uszkodzeniem komórek śródłonka rogówki, a nawet leżącej głębiej soczewki. W piśmiennictwie sugeruje się zastosowanie u chorych z cieńszymi rogówkami metody przez nabłonek, dzięki czemu uzyskuje się sieciowanie jedynie w powierzchniowych warstwach, sięgających w głąb rogówki na około 100 μm . Pozwala to przynajmniej częściowo wzmocnić zrąb rogówki, chroniąc jednocześnie śródłonek przed toksycznym działaniem promieniowania UVA.

Metoda opisana w omawianym artykule pozwala na powstanie przejściowego obrzęku rogówki, a tym samym chwilowe zwiększenie jej grubości, co umożliwia wykonywanie zabiegu u chorych ze skrajnie cienkimi rogówkami. To z kolei zwiększa możliwości leczenia chorych, u których jedyną metodą postępowania było wcześniej przeszczepienie rogówki, często jedynie przeszczep drażący.

Opisana metoda jest zdecydowanie mniej inwazyjna w porównaniu do keratoplastyki zarówno warstwowej, jak i drażącej. Okres rekonwalescencji jest krótszy, a osiągnięta końcowa ostrość wzroku lepsza, nie wspominając o samopoczuciu chorych.

Ponieważ stożek rogówki jest chorobą dotyczącą ludzi młodych, kształcących się bądź czynnych zawodowo, nierzadko stojących na progu życia zawodowego, nadal poszukuje się metod zapobiegania jego progresji i leczenia następstw. Zastosowanie metody CXL znacznie poprawia jakość życia chorych. Często pozwala im uniknąć konieczności poddawania się operacji przeszczepienia rogówki.

Uzyskane przez autorów wyniki są zachęcające i pozwalają na rozszerzenie kryteriów kwalifikacyjnych do zabiegu CXL. Stwierdzono, że wywołanie sztucznego obrzęku rogówki pozwala na bezpieczne wykonywanie zabiegu u chorych z cienkimi rogówkami. Kontynuowanie obserwacji pozwoli odpowiedzieć na pytanie, czy u tych chorych jest to również metoda pozwalająca zapobiec progresji stożka rogówki, podobnie jak w oczach z grubszymi rogówkami.