

SERGANČIŲ KERATOKONUSU ILGALAIKIAI GYDYMO REZULTATAI PO RAGENOS SUSTIPRINIMO PROCEDŪROS

LONG-TERM RESULTS OF CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING FOR KERATOCONUS

Lina Socevičienė, Vilija Tolutienė

Akių klinika „Lirema“

Eye Clinic „Lirema“

SANTRAUKA

Reikšminiai žodžiai: keratokonusas, ragenos sustiprinimas, ilgalaikiai rezultatai.

Darbo tikslas. Įvertinti sergančių keratokonusu ilgalaikius (po 5 metų) gydymo rezultatus po ragenos sustiprinimo (CXL) procedūros.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Šio retrospektyvaus tyrimo metu vertinome keratokonusu sergančias akis, kurioms buvo atlikta ragenos sustiprinimo procedūra (CXL) Akių klinikoje „Lirema“ 2008–2010 metais. Surinkome 33 tokiu būdu gydytų akių tyrimus prieš procedūrą, 31 – po metų ir 33 – po penkerių metų po CXL. Vertinome nekoreguotą regėjimo aštrumą į tolį, geriausią korekciniais stiklais koreguotą regėjimo aštrumą į tolį (Sneleno optotipų lentelė); ragenos tomografiją („Pentacam HR, Oculus“), nustatydami maksimalią keratometrijos vertę (Kmax); endotelio ląstelių tyrimą („Tomey“, EM-3000). CXL procedūra atlikta pagal standartinį Drezdeno protokolą: pašalinus ragenos epitelį, ragenos stroma įsotinta izotoniniu 0,1 proc. riboflavino 20 proc. dekstrano tirpalu ir švitinama UVA spinduliais 5,4 J/cm² (3,0 mW/cm² 30 min., „UV-X system“, „Peschke GmbH“).

Rezultatai. Nustatytas statistiškai patikimas regėjimo aštrumo pagerėjimas visais stebėjimo laikotarpiais. Vidutinis nekoreguotas prieš gydymą 0,26 ± 0,23 po metų pagerėjo iki 0,36 ± 0,29, o po penkerių – iki 0,46 ± 0,33 (Friedmano kriterijus 32,21, IIs 2, p < 0,001). Vidutinis koreguotas prieš CXL 0,44 ± 0,23 po metų pagerėjo iki 0,6 ± 0,23 ir išliko nepakitęs tikrinant po penkerių metų 0,67 ± 0,28 (Friedmano kriterijus 35,37, IIs 2, p < 0,001).

Vidutinė maksimali keratometrijos reikšmė statistiškai reikšmingai mažėja kiekvienu stebėjimo laikotarpiu: prieš procedūrą Kmax 54,72 ± 3,76D po metų sumažėjo iki Kmax 53,36 ± 3,91, o po penkerių – iki Kmax 51,84 ± 4,14D (Friedmano kriterijus 45,32, IIs 2, p < 0,001).

Pastebėjome reikšmingą koreliaciją tarp nekoreguoto regėjimo aštrumo ir maksimalios keratometrijos reikšmės (r = -0,376; p = 0,031), tačiau reikšmingos koreliacijos tarp koreguoto regėjimo aštrumo ir Kmax nėra (r = -0,237; p = 0,184).

Stebėjimo laikotarpiais ragenos endotelio ląstelių būklės kitimo nėra. Nenustayta jokių procedūros pašalinių ar nepageidaujamų poveikių.

Išvados. Tyrimo rezultatai rodo ilgalaikį keratokonuso gydymo ragenos sustiprinimo procedūra efektyvumą. Gydant liga ne tik stabilizuojasi, bet ir regresuoja – ragenos gaubtumas mažėja, todėl pagerėja regėjimas. Tai yra saugi ir efektyvi procedūra gydyti progresuojantį keratokonusą.

ABSTRACT

Key words: keratoconus, corneal cross-linking, long-term results.

Objectives. To evaluate the long-term (5 years) results of corneal collagen cross-linking (CXL) in patients with progressive keratoconus.

Materials and methods. This retrospective study includes 33 keratoconic eyes with a follow-up of 5 years after CXL treatment, operated in Eye Clinic Lirema from 2008 to 2010. The eyes were evaluated before, one year and five years after the surgery. Examinations comprised uncorrected distance visual acuity (UDVA), best spectacle-corrected distance visual acuity (BCDVA) – measured by Snellen optotypes; corneal tomography (Pentacam HR, Oculus), assessing maximal keratometry value (Kmax); endothelial cells evaluation (Tomey, EM-3000). CXL procedure has been done according standart Dresden

protocol: corneal epithelium removed, corneal stroma saturated using 0,1 % isotonic riboflavin solution in 20 % dextran and UVA irradiated with 5,4 J/cm² (3,0 mW/cm² for 30 min, UV-X system, Peschke GmbH).

Results. It has been found statistically significant improvement of UDVA and BCDVA after CXL treatment. Mean preop. UDVA 0,26 ± 0,23 one year after was 0,36 ± 0,29 and five years postop. has improved even more to 0,46 ± 0,33 (Friedman's criteria 32,21, IIs 2, p < 0,001). Mean preop. CDVA has improved from 0,44 ± 0,23 to 0,6 ± 0,23 one year after CXL and remain stable after five years 0,67 ± 0,28 (Friedman's criteria 35,37, IIs 2, p < 0,001).

Assesing Kmax, has been found statistically significant decrease: mean preop. Kmax 54,72 ± 3,76 after one year decreased to mean Kmax 53,36 ± 3,91 and after five years to Kmax 51,84 ± 4,14 five (Friedman's criteria 45,32, IIs 2, p < 0,001).

We have noticed significant correlation between UDVA and Kmax (r = -0,376; p = 0,031), meanwhile there was no significant correlation between BCDVA and Kmax (r = -0,237; p = 0,184).

There were no changes in corneal endothelial cells, no side effects of the procedure.

Conclusions. The results of our study showed a long-term stability of keratoconus after CXL treatment without relevant side effects. The improvements of UDVA and BCDVA were supported by clinical and topographic modifications of cornea induced by the treatment. Thus, corneal collagen cross-linking is a safe and effective procedure for progressive keratoconus.

ĮVADAS

Keratokonusas yra neuždegiminė progresuojanti degeneracinė akių liga, kurios metu ragenoje vyksta struktūriniai kolageno skaidulų pokyčiai. Rageną praranda stabilumą, netaisyklingai gaubiasi ir plonėja – pamažu atsiranda vis sunkiau koreguojama refrakcijos yda, blogėja regėjimas. Pažeidžiamos abi akys, tačiau procesas vystosi nesimetriškai [1]. Kadangi liga prasideda jauname amžiuje, tai įtakoja pacientų gyvenimo kokybę ir ateities planavimą [2].

Keratokonusas priklauso retų ligų grupei, tačiau jos pasireiškimo dažnis yra skirtingas, priklauso nuo etninių ir regioninių veiksnių – duomenys svyruoja nuo 50 ir 600 keratokonuso atvejų 100 000 gyventojų iki 1–2 atvejų 100 000 gyventojų [3].

Ragenos sustiprinimo procedūra (Corneal crosslinking – CXL) kol kas yra vienintelis tarptautiniu mastu pripažintas gydymo metodas, stabilizuojantis keratokonuso progresavimą. Pirmą kartą CXL procedūra atlikta Vokietijoje 1998 m. pagal gydytojų T. Seiler, E. Spoerl, G. Wollensak parengtą metodiką [4]. Pagrindinis gydymo tikslas – sumažinti ragenos transplantacijos būtinybę, kartu ir donoro ragenos poreikį. Šiuo metu šis gydymo metodas sėkmingai taikomas daugelyje pasaulio oftalmologijos chirurginio gydymo centrų. Lietuvoje, akių klinikoje „Lirema“ ragenos sustiprinimo procedūra atliekama nuo 2008 m. Pirmieji mūsų operuotų pacientų rezultatai, vertinant regėjimo ir ragenos formos pokyčius, praėjus vieneriems metams po procedūros, buvo aprašyti 2011 m. [5].

Duomenų apie ilgalaikius šio gydymo rezultatus pasaulinėje literatūroje nėra daug, joje pateikiami nedidelės apimties grupių tyrimai [6–10]. Šiame darbe analizuojame mūsų klinikoje ragenos sustiprinimo procedūra gydytų keratokonusu sergančių pacientų penkerių metų pooperacinio stebėjimo rezultatus.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Šioje retrospektyvinėje studijoje analizuojami duomenys pacientų, kuriems, diagnozavus progresuojantį keratokonusą, atlikta ragenos sustiprinimo procedūra.

CXL procedūra atlikta pagal standartinį Drezdeno protokolą: pašalinus ragenos epitelį, ragenos stroma įsotinta izotoniniu 0,1 proc. riboflavino 20 proc. dekstrano tirpalu ir švitinama UVA spinduliais 5,4 J/cm² (3,0 mW/cm² 30 min., „UV-X system“, „Peschke GmbH“). Pooperaciniu laikotarpiu skirtas gydymas antibiotikų ir kortikosteroidų lašais.

Prieš CXL ir praėjus metams ir penkeriems metams po jos, analizavome kiekvieno paciento geriausią nekoreguotą ir geriausią korekciniais stiklais koreguotą regėjimo aštrumą į toli. Regėjimas tikrintas naudojant Sneleno optotipų lentelę 5 metrų atstumu, vertinant pagal dešimtainę sistemą nuo 0.1 iki 1.0. Kiekvienu laikotarpiu vertintas ragenos tomografijos tyrimas („Pentacam HR, Oculus“) nustatant maksimalią keratometrijos reikšmę (Kmax) ir ragenos endotelio analizės duomenys („Tomey“, EM-3000).

Operacijos efektui įvertinti buvo lyginami nekoreguoto ir koreguoto regėjimo aštrumo pokyčiai prieš operaciją, po metų ir po 5-erių stebėjimo metų. Keratokonuso stabilumas vertintas lyginant Kmax reikšmes prieš ir po operacijos praėjus vieneriems ir penkeriems metams. Operacijos saugumą įrodo nesikeičianti endotelio ląstelių būklė prieš operaciją ir praėjus penkeriems metams po jos.

REZULTATAI

Analizavome ir vertinome 29 keratokonusu sergančių pacientų 33 akis (keturių pacientų – abi akys), gydytas standartine CXL procedūra akių klinikoje „Lirema“ 2008–2010 m. Operuoti 26 vyrai (29 akys) ir 3 moterys (4 akys). Pacientų amžiaus vidurkis – 28,86 ± 6,01 metų (jauniausias – 18 m., vyriausias – 42 m.). Prieš procedūrą ir praėjus penkeriems metams po CXL turime visų 33 atvejų duomenis, po metų – 31 atvejo.

Pagal keratokonuso stadijas (Amsler-Krumeich klasifikacija) gydyti pacientai: pirma stadija – 1 akis (3 proc.), antra stadija – 11 akių (33 proc.), trečia stadija – 21 akis (64 proc.). Neoperuotas nė vienas pacientas, kuriam diagnozuotas ketvirtos stadijos keratokonusas.

Nustatytas statistiškai patikimas regėjimo aštrumo pagerėjimas visais stebėjimo laikotarpiais. Vidutinis nekoruotas regėjimo aštrumas prieš gydymą $0,26 \pm 0,23$ po metų pagerėjo iki $0,36 \pm 0,29$ ir po penkerių – iki $0,46 \pm 0,33$ (Friedmano kriterijus 32,21, IIs 2, $p < 0,001$). Vidutinis koreguotas prieš CXL $0,44 \pm 0,23$ po metų pagerėjo iki $0,6 \pm 0,23$ ir išliko nepakitęs tikrinant po penkerių metų – $0,67 \pm 0,28$ (Friedmano kriterijus 35,37, IIs 2, $p < 0,001$).

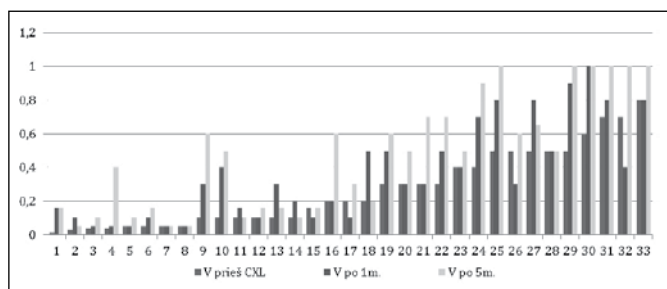
Vertinant ilgalaikį gydymo poveikį regėjimui, praėjus penkeriems metams po gydymo, nekoruotas regėjimo aštrumas pagerėjo 76 proc. atvejų, koreguotas – 79 proc. atvejų. Vidutiniškai nekoruotas regėjimo aštrumas pagerėjo 1–2 Sneleno lentelės eilutėmis, o koreguotas – 2–3 Sneleno lentelės eilutėmis.

Pirmoje lentelėje pateikiame nekoruoto, antroje – koreguoto regėjimo aštrumo duomenis kiekvienu atveju kiekvienu stebėjimo laikotarpiu.

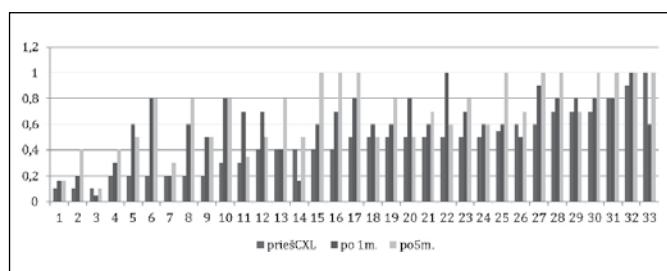
Vidutinė maksimali keratometrijos reikšmė statistiškai reikšmingai mažėja kiekvienu stebėjimo laikotarpiu: prieš procedūrą $K_{max} 54,72 \pm 3,76D$ po metų sumažėjo iki $K_{max} 53,36 \pm 3,91$, o po penkerių metų – iki $K_{max} 51,84 \pm 4,14D$ (Friedmano kriterijus 45,32, IIs 2, $p < 0,001$). Maksimali keratometrijos reikšmė rodo, kaip stipriai yra išsigaubusi ragenos kūgio viršūnėje. Tai pagrindinis ragenos deformacijos rodmuo. Jo mažėjimas siejamas su ragenos formos normalizavimusi, keratokonuso pasireiškimo laipsnio mažėjimu.

Pastebėjome reikšmingą koreliaciją tarp nekoruoto regėjimo aštrumo ir maksimalios keratometrijos reikšmės ($r = -0,376$; $p = 0,031$), tačiau reikšmingos koreliacijos tarp koreguoto regėjimo aštrumo ir K_{max} nėra ($r = -0,237$; $p = 0,184$).

Nors ankstyvu pooperaciniu laikotarpiu kiekvienu atveju regėjimas ir ragenos topografija pablogėja, rageno-



1 lentelė. Nekoreguoto regėjimo aštrumo dinamika



2 lentelė. Koreguoto regėjimo aštrumo dinamika

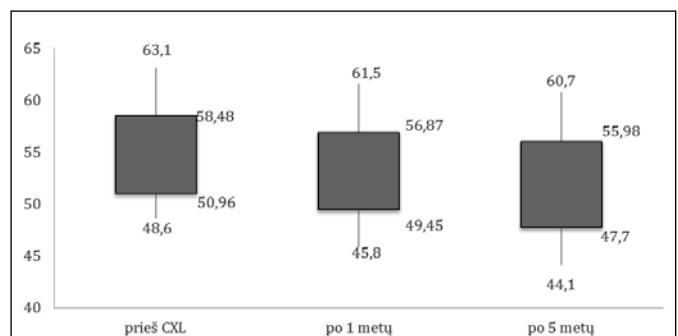
je pastebimas stromos paburkimas, vėliau būklė sugrįžta į priešoperacinę. Nė vienu atveju neradome skirto papildomo gydymo dėl tokių galimų pooperacinių komplikacijų kaip sutrikusi epitelizacija, infekcinis keratitas, endotelio nepakankamumas. Nenustatyta jokių ilgalaikių procedūros šalutinių ar nepageidaujamų poveikių. Operacijos saugumą rodo nesikeičiantis ragenos endotelio ląstelių skaičius. Atlikti kokybišką ir vertintiną endotelio ląstelių kiekio pamatavimą pavyko 19 atvejų iki operacijos ir 21 atveju po penkerių metų – atitinkamai vidutinis ląstelių kiekis $2544/cm$ ir $2577/cm$.

APTARIMAS

Keratokonusas – progresuojanti, nepagydoma akių liga. Ragenos sustiprinimo procedūra – tai minimaliai invazyvus gydymo metodas, galintis sustabdyti ligos progresavimą, išsaugantis funkciškai naudingą regėjimą. Tai padeda išvengti, ligai progresuojant ir jaunam pacientui prarandant regėjimą, būtino ragenos persodinimo, kurį dažnai lydi sunkios komplikacijos (donoro ragenos atmetimas, katarakta, antrinė glaukoma, keratokonuso atsiradimas persodintoje ragenoje).

Greta klinikinio šio gydymo efekto reikėtų įvertinti ir ekonominę bei psichosocialinę naudą. Tai yra ambulatorinė, pacientui mažai streso sukianti procedūra, kuriai nereikia didelių finansinių išteklių. Priešingai nei ragenos persodinimas – itin sudėtinga, brangi, užimanti daug laiko operacija. Po transplantacijos pacientai gydomi intensyviai ir ilgai, turi daug metų dažnai lankytis pas gydytoją, o tai įtakoja jų profesinį ir privatų gyvenimą [11].

Mūsų stebimi ragenos sustiprinimo operacijos ilgalaikiai rezultatai – įtaka regėjimo aštrumui, refrakcijai, keratometrijai – atitinka kitų autorių pateikiamus rezultatus. Vidutinis regėjimo aštrumo pagerėjimas yra 1–2 Sneleno lentelės eilutės, nustatomas praėjus 1–4 metams po gydymo [6, 8]. Pvz., labai panašios apimtys (24 lignonų, 34 akių) F. Raiskup tyrime [9], vertinančiame dešimties metų tokio gydymo rezultatus, nurodoma, kad geriausias koreguotas regėjimo aštrumas pagerėja nuo $0,4 \log MAR$ prieš operaciją iki $0,26 \log MAR$ dešimt metų po operacijos. Tai visiškai atitinka mūsų gautus rezultatus – nuo pradinio $0,4$ Sneleno



3 lentelė. Vidutinės K_{max} pokyčiai kiekvienu stebėjimo laikotarpiu

(arba 0.4 logMAR) pagerėja iki 0,6 Sneleno (arba 0.2 logMAR) po penkerių metų.

Regėjimo pagerėjimas siejamas su ragenos formos kitimu, kai gydant keičiasi ragenos stromos struktūra [12, 13]. Ragenos plokštėja, konuso viršūnė mažėja – tą rodo mažėjantis maksimalios keratometrijos rodmuo. Mūsų duomenimis, vidutinė Kmax prieš operaciją ir praėjus penkeriems metams po gydymo sumažėjo 3,1D. Nustatėme, kad vidutinė Kmax po penkerių metų yra mažesnė nei po metų po CXL (atitinkamai – Kmax 51,84D ir 53,36D). Tą patvirtina ir R. Raiskup-Wolf ir kt. autorių retrospektyvus tyrimas [6], kuris rodo, kad ragenos plokštėjimas tęsiasi kasmet. Stebėdami gana didelės apimties grupę (272 pacientus, 480 akių) šešerius metus nustatė keratokonuso stabilizavimąsi ir reikšmingą regėjimo pagerėjimą.

Ilgalaikį gydymo efektyvumą įrodo ir A. Caporossi ir kt. autorių studija Italijoje [7], kurioje pateikiama 44 CXL gydymų akių 48 mėnesių stebėjimo duomenys: vidutinė Kmax sumažėjo 2 D, laipsniškai gerėjo nekoreguotas ir koreguotas regėjimo aštrumas.

Ragenos sustiprinimo procedūra, tiek mūsų, tiek kitų tyrimų duomenimis, yra saugus, nesukeliantis ilgalaikių komplikacijų gydymo būdas [14]. Literatūroje pateikiami duomenys tokių pooperacinių komplikacijų kaip infekcinis keratitas, ragenos tirpimas po CXL [15, 16]. Tačiau tokių komplikacijų priežastis ne pats gydymo metodas, bet infekcinis sukėlėjas, patekęs gijimo metu. Aprašomas regėjimui reikšmingas ragenos drumstėjimas po CXL, nepakankamas procedūros efektas, kai reikia kartoti procedūrą [17–19]. To priežastis – CXL taikyta toli pažengusio keratokonuso gydymui, esant ribiniam ragenos storiui, didelei Kmax vertei.

IŠVADOS

Tyrimo rezultatai rodo ilgalaikį keratokonuso gydymo ragenos sustiprinimo procedūra efektyvumą. Taip gydant liga ne tik stabilizuojasi, bet ir regresuoja – ragenos gaubtumas mažėja, todėl pagerėja regėjimas. Tai yra saugi ir efektyvi procedūra progresuojančiam keratokonusui gydyti.

LITERATŪRA

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.*, 1998; 42: 297–319.
- Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO. Quality of life in keratoconus; the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Am J Ophthalmol.*, 2004; 138: 527–535.
- Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye*, 2004; 18, 379–383.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.*, 2003; 135: 620–627.
- Socevičienė L, Kuzmienė L. Ragenos sustiprinimo procedūra pacientams, sergantiems keratokonusu: pirmieji gydymo rezultatai akių klinikoje „Lirema“. *Medicinos teorija ir praktika*, 2011; 17(3): 401–405.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet – A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.*, 2008 May; 34(5): 796–801.
- O'Brart DPS, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.*, 2013; 97: 433–437.
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: The Seina eye cross study. *Am J Ophthalmol.*, 2010; 149: 585–93.
- Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: Ten year results. *J Cataract Refract Surg.*, 2015; 41: 41–46.
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*, 2014; 121: 812–821
- Mendes F, Schaumberg DA, Navon S, Steinert R, Sugar J, Holland EJ, Dana MR. Assessment of visual function after corneal transplantation: the Quality of Life and Psychometric Assessment After Corneal Transplantation (Q-PACT) Study. *Am J Ophthalmol.*, 2003; 135: 785–793.
- Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg.*, 2006; 32: 279–283.
- Haya S, Meek KM. Biomechanical changes in cornea after corneal collagen crosslinking. *Cataract and refractive surgery today*. 2009; 4(4): 20–21.
- Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA – riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007 May; 26(4): 385–389. Review.
- Sharma N, Maharana P, Singh G, Titiyal JS. Pseudomonas keratitis after collagen cross linking for keratoconus: Case report and review of literature. *J Cataract Refract Surg.*, 2010; 36: 517–20.
- Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.*, 2009; 35: 1358–62.
- Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea*, 2011; 30: 917–919.
- Spoerl E, Hoyer A, Pillunat LE, Raiskup F. Corneal cross-linking and safety issues. *Open Ophthalmol J.*, 2011; 5: 14–16.
- Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.*, 2009; 25: S824–S828.

*Gautas 2016 m. gegužės 13 d., aprobuotas 2016 m. gegužės 31 d.
Submitted May 13, 2016, accepted May 31, 2016.*