

RAGENOS SUSTIPRINIMO PROCEDŪRA PACIENTAMS, SERGANTIEMS KERATOKONUSU: PIRMIEJI GYDYMO REZULTATAI AKIŲ KLINIKOJE „LIREMA“

CORNEAL CROSSLINKING PROCEDURE FOR KERATOCONUS PATIENTS: FIRST RESULTS OF TREATMENT IN EYE CLINIC “LIREMA”

Lina Socevičienė¹, Loreta Kuzmienė²

¹Akių klinika „Lirema“

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akių ligų klinika

¹Eye Clinic “Lirema”

²Eye Clinic of Lithuanian University of Medical Sciences

SANTRAUKA

Reikšminiai žodžiai: keratokonusas, ragenos sustiprinimas, keratometrija.

Darbo tikslas. Įvertinti ragenos sutiprinimo procedūros (angl. corneal crosslinking, sutrump. CXL) efektą pacientams, sergantiems keratokonusu, praėjus vieneriems metams po atliktos procedūros Akių klinikoje „Lirema“.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Nuo 2008 m. balandžio iki 2010 m. sausio mėnesio Akių klinikoje „Lirema“ ragenos sustiprinimo procedūra atlikta 28 pacientams, kuriems diagnozuotas keratokonusas. Diagnozė patvirtinta topografijos ir akies priekinio segmento tomografijos tyrimais. Ragenos sustiprinimo procedūra atlikta pagal standartinį protokolą, aprašytą G.Wollensak, E.Spoerl, T. Seiler. Prieš šią procedūrą ir po jos kiekvienam pacientui iširtas geriausias nekoreguotas regėjimo aštrumas (pagal Snellen), atliktas ragenos topografijos tyrimas, akies priekinio segmento tomografu įvertintas ragenos storis ploniausioje ragenos vietoje, didžiausia ragenos laužiamosios gebos (keratometrijos) reikšmė. Stebėjimo laikotarpis – vieneri metai po atliktos procedūros. Stebėjimo laikotarpiu vertintas regėjimo aštrumas, keratometrijos duomenys, ragenos storis.

Rezultatai. Lyginant koreguotą regėjimo aštrumą, maksimalią keratometrijos reikšmę, ragenos storį ploniausiame taške prieš gydymą ragenos sustiprinimo procedūra ir vieneri metai po jos, nustatyta, kad šie duomenys per stebėjimo laikotarpį statistiškai reikšmingai nepakito. Geriausias nekoreguotas regėjimo aštrumo vidurkis nežymiai pagerėjo arba išliko stabilus nuo $0,20 \pm 0,22$ prieš procedūrą iki $0,28 \pm 0,24$ vieneri metai po jos ($p > 0,05$). Visiems gydytiems pacientams ragenos laužiamoji geba kūgio viršūnėje (K_{max}) sumažėjo nuo $54,49 D \pm 5,28 D$ iki $52,07 D \pm 4,51 D$ ($p > 0,05$). Ragenos storis ploniausiame taške daugeliu atvejų sumažėjo nuo $476,36 \mu m \pm 44,38 \mu m$ iki $435 \mu m \pm 43,9 \mu m$ ($p = 0,057$). Nepastebėta jokių nepageidaujamų su ragenos sustiprinimo procedūra susijusių reiškinių ar komplikacijų.

Išvados. Ragenos sustiprinimo procedūra sustabdo keratokonuso progresavimą, išsaugo prieš procedūrą buvusį regėjimo aštrumą, stabilizuoja ragenos formą, leidžia lengviau ir tiksliau parinkti keratokonuso sukeltos refrakcijos ydos korekciją. Ši procedūra sumažina kiaurinės ragenos transplantacijos būtinybę. Reikalingas tolesnis pacientų stebėjimas, norint įvertinti šio gydymo ilgalaikį efektą, saugumą, derinimą su kitais gydymo būdais.

ABSTRACT

Key words: keratoconus, corneal collagen crosslinking, keratometry.

Purpose. To evaluate the first results of corneal collagen crosslinking procedure (CXL) for keratoconus patients after one year of the procedure performed in Eye Clinic “Lirema”.

Material and methods. During the period from April, 2008 till January, 2010 28 keratoconus patients were treated with corneal crosslinking procedure in Eye Clinic “Lirema”. The diagnosis was confirmed by corneal topography data and analysis of anterior eye segment tomography. CXL was performed according standart epithelium of protocol, described by G.Wollensak, E.Spoerl, T. Seiler. The best corrected Snellen visual acuity, the highest mark of keratometry (K_{max}) and the corneal pachymetry at the thinnest point were evaluated before and one year after the procedure. The period of evaluation of these data after crosslinking – one year.

Results. By assesment the best corrected visual acuity, K_{max} and thinnest pachymetry data before and after one year of CXL it was find out, that there was no statistical important changes in any of these measurements. Visual acuity has improved or has not changed during the study term: from $0,20 \pm 0,22$ to $0,28 \pm 0,24$ after the procedure ($p > 0,05$). K_{max} data in every case reduced from $54,49 D \pm 5,28 D$ before to $52,07 D \pm 4,51 D$ after ($p > 0,05$). Pachymetry data at the thinnest point

Lina Socevičienė
Akių klinika „Lirema“
Verkių g. 34, Vilnius
lina.s@akiuklinika.lt

decreased from $476,36 \mu\text{m} \pm 44,38 \mu\text{m}$ to $435 \mu\text{m} \pm 43,9 \mu\text{m}$ ($p = 0,057$). There was no undisable effects or complications after CXL.

Conclusions. Corneal collagen crosslinking procedure halts progression of keratoconus, allows to preserve visual acuity, stabilizes corneal shape. This procedure helps to avoid penetrating corneal transplantation. There is need for further observation of treated patients to evaluate long term effect and safety of CXL procedure.

ĮVADAS

Keratokonusas – tai degeneracinė akių liga, kuriai būdingi struktūriniai ragenos audinio pokyčiai, sukiantys progresuojantį ragenos plonėjimą ir jos formos kitimą. Tolygiai sferiškai išgaubta ragena įgauna kūgio formą, dėl to atsiranda sunkiai koreguojama refrakcijos yda, sutrinka rega.

Keratokonusas yra viena dažniausių ragenos degeneracinių ligų, diagnozuojama maždaug 1 iš 2 000. Tačiau paplitimas svyruoja skirtingose etninėse grupėse bei priklauso nuo ankstyvos diagnostikos galimybių ir diagnozės kriterijų [1]. Vyrai ir moterys šia liga serga vienodai dažnai. Tiksli keratokonuso atsiradimo priežastis nėra žinoma, tačiau apie 14 proc. susirgusiųjų turi genetinį ryšį su sergančiuoju keratokonusu, žinomas šios ligos ryšys su kitomis akių ar sisteminėmis ligomis (pigmentiniu retinitu, Marfano, Dauno sindromu) [2].

Keratokonusas dažniausiai diagnozuojamas antrajame – trečiajame gyvenimo dešimtmetyje, turi neprognozuojamai progresuojančią eigą, skirtingu intensyvumu pažeidžia abi akis. Pakitimai stabilizuojasi ketvirtajame – penktajame gyvenimo dešimtmetyje. Ši liga sukelia nuolat kintantį netaisyklingą astigmatizmą, progresuojančią trumparegystę, dėl to blogėja regėjimo aštrumas, matymo kokybė. Ligai progresuojant, korekcija akiniais tampa neefektyvi, refrakcijos yda gali būti koreguojama kietais kontaktiniais lęšiais. Keratokonusui toliau progresuojant, galiausiai ir kontaktiniai lęšiai nesuteikia naudingo funkcinio matymo. 10–20 proc. atvejų būtina kiaurinė ragenos transplantacija [3].

Remiantis prielaida, kad keratokonusas atsiranda ir progresuoja ragenose su pakitusiu kolageniniu audiniu, kuris dėl savo silpnumo neišlaiko pastovios ragenos formos, taikomas naujas keratokonuso gydymo metodas – ragenos sustiprinimo procedūra. Jos metu ragena įsotinama riboflavino tirpalu (vitamino B2), paveikiama ultravioletiniais A spinduliais (UVA, 365 nm). Riboflavino ir UVA sąveikoje atsipalaiduoja laisvieji deguonies radikalai, sukiantys naujų kryžminių jungčių susidarymą tarp kolageno skaidulų ragenoje. Šis procesas biomechanškai sustiprina ragena, stabilizuoja jos formą, tuo pačiu sustabdomas keratokonuso progresavimas [4].

Šio tyrimo tikslas – įvertinti ragenos sustiprinimo procedūros pirmuosius rezultatus Lietuvoje, praėjus vieneriems metams po gydymo šiuo metodu Akių klinikoje „Lirema“.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

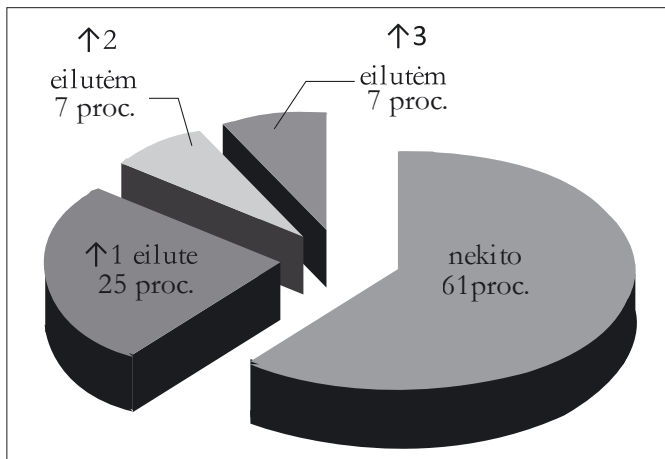
Akių klinikoje „Lirema“ ragenos sustiprinimo procedūra atlikta pacientams, kuriems, remiantis anamneze bei klinikiniais tyrimais, diagnozuotas progresuojantis keratokonusas. Diagnozė patvirtinta ragenos topografijos tyrimu (ATLAS Topography System, Carl Zeiss Meditec, Vokietija) ir akies priekinio segmento tomografijos tyrimu (Pentacam HR, Oculus, Vokietija). Gydyti pacientai, kurių ragenos storis ploniausioje ragenos vietoje buvo ne mažesnis kaip $400 \mu\text{m}$ ir asmeniui nediagnozuota jokių kitų akių ligų, išskyrus keratokonusą. Ragenos sustiprinimo procedūra atlikta pagal standartinį protokolą, aprašytą G.Wollensak, E.Spoerl, T. Seiler [5]. Naudojant vietinę sol. Alcaini 0,1 proc. nejautrą pašalintas ragenos epitelis. 30 minučių kas 2 minutes lašintas riboflavino dekstrano tirpalas. Toliau tęsiant lašinimą, 30 minučių ragena veikiama ultravioletiniais A (UVA) 365 nm bangos ilgio spinduliais $3,0 \text{ mW/cm}^2$ intensyvumu (UV-X sistema, Peschke GmbH, Šveicarija). Pooperaciniu laikotarpiu skirtas gydymas antibiotikų ir kortikosteroidų lašais.

Prieš šią procedūrą ir po jos kiekvienam pacientui tirtas geriausias nekoreguotas regėjimo aštrumas (5 metrų atstumu, naudojant Snellen'o optotipus, vertinant dešimtainėje sistemoje nuo 0,1 iki 1,0). Atliktas ragenos topografijos tyrimas (ATLAS), akies priekinio segmento tomografija (Pentacam) – šiais tyrimais nustatyta didžiausia ragenos laužiamosios gebos (K_{max}) reikšmė prieš ir po ragenos sustiprinimo. Ragenos storis ploniausioje ragenos vietoje nustatytas remiantis ragenos tomografinio tyrimo duomenimis. Stebėjimo laikotarpis – vieneri metai po atliktos procedūros. Lygintas geriausias nekoreguotas regėjimo aštrumas, K_{max} reikšmė, ragenos storis ploniausiame taške prieš procedūrą ir praėjus vieneriems metams po jos.

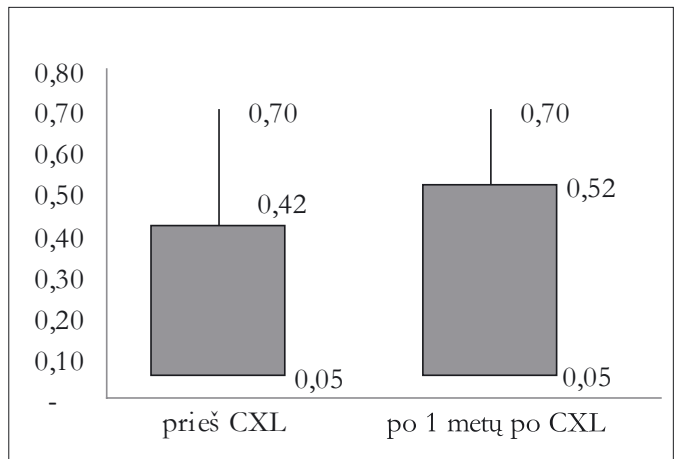
Statistinė duomenų analizė atlikta naudojantis „Microsoft Office Excel“ ir programa „Statistika“. Kiekybinių kintamųjų vidurkių lygybės hipotezei patikrinti skaičiuotas Stjudento (t) kriterijus. Skirtumas laikomas statistiškai reikšmingu, jei $p < 0,05$.

REZULTATAI

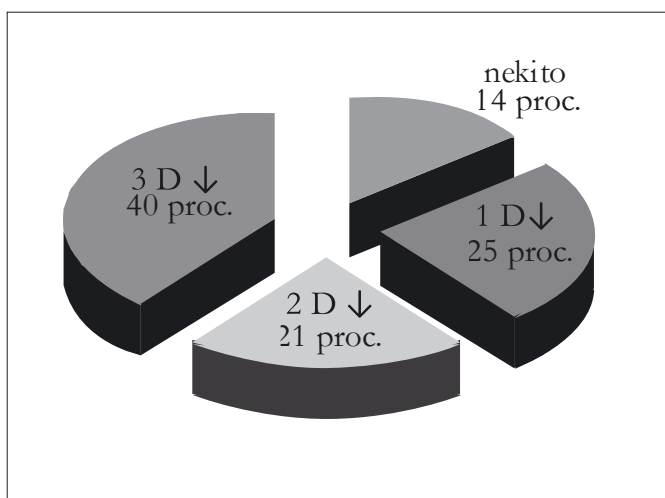
Nuo 2008 m. balandžio iki 2010 m. sausio mėnesio Akių klinikoje „Lirema“ ragenos sustiprinimo procedūra atlikta 28 pacientams, iš jų 2 moterys (7,1 proc.) ir 26 vyrai (92,9 proc.). Pacientų amžiaus vidurkis $30,53 \pm 5,55$ metai.



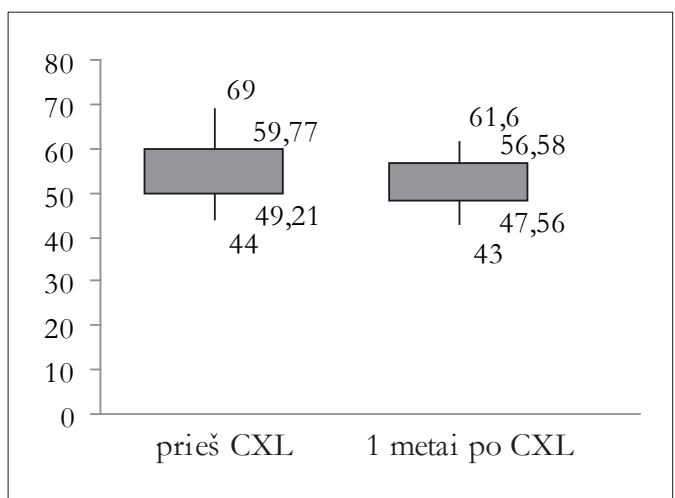
1 pav. Regėjimo aštrumo dinamika praėjus vieneriems metams po CXL



2 pav. Regėjimo aštrumo vidurkio dinamika prieš ir vieneri metai po CXL



3 pav. K_{max} dinamika praėjus vieneriems metams po CXL



4 pav. K_{max} vidurkio dinamika prieš ir praėjus 1 metams po CXL

Geriausias nekoreguotas regėjimo aštrumo vidurkis prieš ragenos sustiprinimo procedūrą buvo $0,20 \pm 0,22$. Tikrinant geriausią nekoreguotą regėjimo aštrumą praėjus vieneriems metams po gydymo pastebėta, kad jis septyniems pacientams (25 proc.) pagerėjo viena Sellen'o optotipų lentelės eilute, dviems (7,14 proc.) dviemis eilutėmis, dviems (7,14 proc.) – trimis eilutėmis, septyniolikai gydytų pacientų (60,7 proc.) išliko stabilus (1 pav.) Regėjimo vidurkis praėjus metams po procedūros pagerėjo iki $0,28 \pm 0,24$ ($p > 0,05$) (2 pav.).

Visiems gydytiems pacientams ragenos laužiamoji geba kūgio viršūnėje (K_{max}) sumažėjo (2 pav.). Vienuolikai pacientų (39,3 proc.) kūgio viršūnė suplokštėjo 3 dioptrijomis, šešiams (21,4 proc.) – 2 dioptrijomis, septyniems (25 proc.) – 1 dioptrija, keturiems (14,3 proc.) keratometrija išliko stabili (3 pav.). Maksimalios keratometrijos vidurkis pakito nuo $54,49 D \pm 5,28 D$ iki $52,07 D \pm 4,51 D$ ($p > 0,05$) (4 pav.).

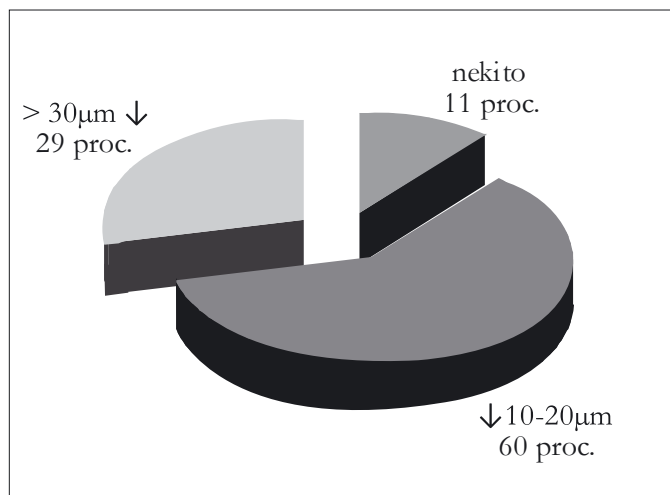
Ragenos storis ploniausiame ragenos taške išliko stabilus trimis pacientams (11 proc.), septyniolikai (60,7 proc.) sumažėjo iki $20 \mu m$, aštuoniems (28,6 proc.) sumažėjo dau-

giau kaip $30 \mu m$ (5 pav.) Pachimetrijos duomenų vidurkis stebėjimo laikotarpiu pakito nuo $476,36 \mu m \pm 44,38 \mu m$ iki $435 \mu m \pm 43,9 \mu m$ ($p = 0,057$) (6 pav.).

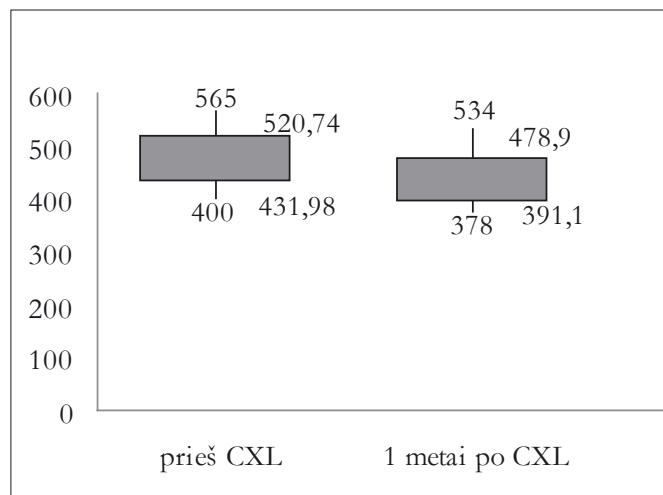
Ankstyvuojų pooperaciniu ir vienerių metų stebėjimo laikotarpiu nebuvo jokių sunkių komplikacijų, tokių kaip keratitas, uveitas. Pirmaisiais pooperaciniais mėnesiais visiems pacientams giliuosiuose ragenos stromos sluoksniuose stebėti strijų formos siūliniai pakitimai, būdingi tokiu metodu gydytoms ragenoms, arba švelnios tarpstuksninės drumstys. Šie pakitimai po vienerių metų 26 pacientams (92,9 proc.) išnyko.

APTARIMAS

Ragenos sustiprinimas šiuo metu pristatomas kaip naujas ir perspektyvus keratokonuso gydymo būdas. Kol kas visiškai tikslaus šios procedūros biomechanizmo nėra išaiškinta, tačiau skenuojanti elektroninė mikroskopija rodo, kad po gydymo CXL-u ragenos kolageno skaidulos tampa 13 proc. tankesnės [6]. Ankstesnėse studijose aprašytas papildomų jungčių tarp kolageno skaidulų susidarymo mechanizmas [7]. Kliniškai ragenos sustiprini-



5 pav. Ragenos storio ploniausiame taške dinamika praėjus vieneriems metams po CXL



6 pav. Ragenos storio ploniausiame taške vidurkio dinamika iki ir po 1 metų po CXL

mo procedūra reikšminga tuo, kad ji efektyviai sustabdo keratokonuso progresavimą. Daugeliu atvejų po CXL-o pagerėja sergančiojo regėjimo, refrakcijos ir topografijos duomenys.

Mūsų atliktame tyrime regėjimo aštrumo, keratometrijos ir pachimetrijos duomenų iki ir po procedūros analizė atitinka kitų šalių ir autorių atliktų studijų rezultatus.

Geriausias koreguotas regėjimo aštrumas mūsų stebėtiems pacientams nepakito arba pagerėjo 1, 2 arba 3 Snellen optotipų lentelės eilutėmis. Tai atitinka A. Caporossi ir kt. autorių pateiktus duomenis apie geriausio nekoreguoto regėjimo aštrumo vidurkio reikšmingą pagerėjimą 2,41 Snellen eilutėmis [8]. Vinciguerra ir kiti autoriai pateikia duomenis apie regėjimo pagerėjimą nuo 0,77 logMAR (atitinka 0,1–0,2 regėjimo ašrumą, vertinamą santykiniais vienetais) iki 0,57 logMAR (atitinka 0,2–0,3), t. y. regėjimas pagerėjo 1–2 Snellen eilutėmis [9].

Maksimali keratometrijos reikšmė topografiniame ragenos tyrime yra pagrindinis rodmuo, apibūdinantis, kaip stipriai yra pakitusi ragenos forma, t. y. kuo didesnė K_{max} reikšmė, tuo aukštesnė kūgio viršūnė ir tuo toliau pažengusi liga. Mūsų analizės duomenimis, praėjus vieneriems metams po CXL gydymo K_{max} nepakito arba sumažėjo 1 D, 2 D arba 3 D. Panašius duomenis pateikia ir kiti tyrėjai: K_{max} sumažėja 2,01 D [5], 1,46 D [10], 1,42 D [11]. Per metus nepakitusi keratometrija rodo ligos stabilizavimąsi, o sumažėjusi – ragenos plokštėjimą, kūgio viršūnės sumažėjimą. Tai sąlygoja refrakcijos ydos, astigmatizmo mažėjimą, tuo pačiu stabilizuojasi arba pagerėja regėjimas. Reikalingas tolesnis pacientų stebėjimas ir gydytų ragenų topografinis tyrimas ilgalaikio CXL procedūros efekto įvertinimui. Stebėjimuose pateikiami duomenys apie tolesnį K_{max} mažėjimą, praėjus daugiau nei vieneriems metams po CXL [12].

Pranešimuose apie ilgalaikius ragenos pakitimus po sustiprinimo procedūros pažymima, kad, matuojant ultragar-

su arba Pentacam tomografu, ragenos storis sumažėja nuo 5 proc. iki 30 proc. [13, 14]. Mūsų tyrimo duomenimis ragenos storis ploniausioje ragenos vietoje, matuojant Pentacam tomografu, sumažėjo beveik 9 proc.. Tačiau pažymima, kad negalima vienareikšmiškai vertinti neoperuotos ragenos ir ragenos po CXL. Dėl ragenos audinio pakitimų pasikeičia jos refrakcinis indeksas, todėl pachimetrijos duomenys, matuojant tais pačiais prietaisais, greičiausiai yra nepatikimi [6].

IŠVADOS

Ragenos sustiprinimo procedūra sustabdo keratokonuso progresavimą, išsaugo prieš procedūrą buvusį regėjimo ašrumą, stabilizuoja ragenos formą, leidžia lengviau ir tiksliau parinkti keratokonuso sukeltos refrakcijos ydos korekciją. Ši procedūra sumažina kiaurinės ragenos transplantacijos būtinybę. Norint įvertinti šio gydymo ilgalaikį efektą, saugumą, derinimą su kitais gydymo būdais reikalingas tolesnis pacientų stebėjimas.

LITERATŪRA

1. Statistics by Country for Keratoconus /www.cureresearch.com/.
2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998 Jan-Feb; 42(4): 297–319.
3. en.wikipedia.org/wiki/Keratoconus.
4. Hayes S., Meek K.M. Biomechanical changes in the cornea after CXL. *Cataract and refractive surgery today.* 2009; vol. 4, no. 4, 20–21.
5. Wollensac G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 620–627.
6. Cummings A.B., Daya S.M., Kanellopoulos A.J., Leccisotti A., Mrochen M., Rubinfeld R.S., Seiler T., Stojanovic A., Trattler W.B. The future of corneal collagen crosslinking. *Cataract and refractive surgery today.* 2011; vol. 6, no. 1, 36–58.
7. Hayes S., Meek K.M. Biomechanical changes in the cornea after CXL. *Cataract and refractive surgery today.* 2009; vol. 4, no. 4, 20–21.
8. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T. Long term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen crosslinking

- for ceratoconus in Italy: the Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 585–593.
9. Vinciguera P, Albe A., Trazza S., Rosetta P., Vinciguera R., Seiler T., Epstein D., Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal crosslinking. *Ophthalmology.* 2009; 116: 369–378.
 10. 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; 34: 796–801.
 11. Grewal D.S., Brar G.S., Jain R., Sood V., Singla M., Grewal S.P.S. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus; one-year analysis using Scheimpflug imagig. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35: 425–432.
 12. Hersh P.S., Greenstein A., Fry K.L. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J cataract Refract Surg.* 2011; 37: 149–160.
 13. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea.* 2007; 26: 385–389.
 14. Corkin R. CXL indications and patient selection. *Cataract and refractive surgery today 2009*; vol. 4, no. 4, 33–35.

*Gautas 2011 m. rugpjūčio 23 d., aprobuotas 2011 m. rugsėjo 28 d.
Submitted August 23, 2011, accepted September 28, 2011*