

Streszczenie

Stożek rogówki to najczęstsza postępująca ektazja. Istotą choroby jest obustronne ściężenie i uwypuklenie rogówki, prowadzące do narastających krótkowzroczności i nieregularnego astygmatyzmu krótkowzrocznego. Choroba objawia się pogorszeniem ostrości wzroku, przesunięciem obrazu, jednoocznym dwojeniem i koniecznością częstej zmiany korekcji okularowej a w końcu niemożnością jej dobrania. Globalny współczynnik chorobowości wynosi 1,38 na 1000 mieszkańców. Pierwsze objawy pojawiają się między 10 a 30 rokiem życia, z jednakową częstotliwością u obojga płci. Do czynników ryzyka zachorowania należą: pocieranie oczu, astma, alergia, dodatni wywiad rodzinny i egzema. Późna manifestacja kliniczna powoduje trudności diagnostyczne, ponieważ wczesna postać stożka rogówki rozpoznawana jest tylko w topografii, przy prawidłowym obrazie w badaniu przedmiotowym. Leczenie opiera się na korekcji istniejącego nieregularnego astygmatyzmu oraz na zahamowaniu progresji choroby. Metodami korekcji wady wzroku są korekcja okularowa oraz miękkie i twarde soczewki kontaktowe. Pacjenci, którzy nie tolerują soczewek kontaktowych są kandydatami do leczenia zabiegowego - wszczepienia pierścieni śródrogówkowych lub do przeszczepu rogówki. Złotym standardem leczenia postępującego stożka rogówki jest zabieg utwardzania/usieciowania kolagenu rogówki, czyli cross-linking (CXL). Rezultatem zabiegu jest zatrzymanie postępującego uwypuklania krzywizny i ściężenia rogówki wyrażanych odpowiednio w wartościach keratometrii i pachymetrii oraz następcza stabilizacja jej kształtu lub poprawa ostrości wzroku. Cross-linking odracza lub znosi konieczność przeszczepu rogówki, co ma pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.

Przebieg naturalny stożka rogówki został opisany po raz pierwszy w badaniu CLEK w 2007 roku. Podczas 8-letniej obserwacji ostrość wzroku stopniowo się pogarszała - średnio o 2 liter, a wartości keratometrii zwiększały się. Wzrost krzywizny rogówki o 1 Dioptrię wiązał się z pogorszeniem ostrości wzroku o 0,49 litery. Jedynym sposobem stabilizacji choroby o udowodnionej skuteczności jest cross-linking, który został przeprowadzony po raz pierwszy przez Wollensacka w 1998 roku według protokołu drezdeńskiego. Istotą zabiegu jest wykorzystanie fotouczulających właściwości ryboflawiny do usztywnienia włókien kolagenowych rogówki. Protokół drezdeński polega znieczuleniu rogówki i abrazji nabłonka o średnicy 7 mm. Następnie na odsłoniętą istotę właściwą aplikowany jest 0,1% izoosmolarny roztwór ryboflawiny i pozostawiony przez 5 minut. Rogówka jest naświetlana promieniami UVA o długości 370 nm przez 30 minut, aby skumulowana energia naświetlania wynosiła 5,4 J/cm². Jednocześnie kontynuowana jest aplikacja ryboflawiny co 5 minut. W

badaniu uzyskano wypłaszczenie rogówki średnio o 2 dioptrie co skutkowało stabilizacją lub poprawą ostrości wzroku o 1 rząd u 65% pacjentów. Randomizowane badania kliniczne potwierdziły skuteczność cross-linkingu w stabilizacji wartości keratometrii.

Grubość centralnej rogówki mniejsza niż 400 μm stanowi przeciwwskazanie do cross-linkingu według protokołu dreźnieńskiego, ze względu na ryzyko szkodliwego wpływu promieniowania UVA na rogówkę, soczewkę i siatkówkę. Większe ryzyko przymgleń śródrogówkowych po konwencjonalnym cross-linkingu ogranicza jego zastosowanie w grupie pacjentów z zaawansowanym stożkiem rogówki. Modyfikacją umożliwiającą zastosowanie cross-linkingu u pacjentów z cieńszymi rogówkami jest zastosowanie hypoosmolarnej ryboflawiny, która indukuje przejściowy obrzęk rogówki, zwiększając jej grubość podczas zabiegu. Technika zabiegu stanowi modyfikację protokołu dreźnieńskiego, polegającą na dodatkowym wysyceniu rogówki roztworem ryboflawiny hypoosmolarnej po uprzedniej aplikacji ryboflawiny izoosmolarnej. Zabieg charakteryzuje się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa co klasyczny cross-linking. W rocznej obserwacji ostrość wzroku oraz wartości keratometrii pozostają stabilne, a bliznowacenie rogówki nie występuje. Przeciwwskazaniem do powyższej techniki jest niska gęstość komórek śródbłónka.

Alternatywę dla hypoosmolarnej ryboflawiny stanowi przeprowadzenie cross-linkingu z pozostawieniem nabłonka, czyli tzw. epi-on cross-linking lub transepitelialny cross-linking. Zastosowanie w roztworze ryboflawiny substancji rozluźniających desmosomy międzykomórkowe, takich jak chlorek benzalkonium (BAK) lub kwas wersenowy (EDTA), poprawia penetrację ryboflawiny przez nabłonek do zrębu rogówki. Wyniki meta-analiz sugerują lepszy profil bezpieczeństwa transepitelialnego CXL, jednakże procedura związana jest z wyższym ryzykiem progresji choroby w porównaniu do konwencjonalnego CXL. Obecnie dzięki bardziej czułym narzędziom diagnostycznym stożek rogówki jest diagnozowany we wcześniejszych stadiach i konwencjonalny cross-linking jest postępowaniem z wyboru, natomiast u pacjentów z cieńszymi rogówkami i bardziej zaawansowaną chorobą transepitelialny cross-linking stanowi bezpieczną alternatywę w hamowaniu progresji choroby.

Długofalowe obserwacje stanu rogówki u pacjentów ze stożkiem poddanych CXL pokazują stabilizację choroby, poprawę ostrości wzroku oraz wypłaszczenie rogówki. W randomizowanym badaniu klinicznym z 2011 roku przeprowadzonym przez O'Brarta u pacjentów z obuocznym stożkiem rogówki losowo kwalifikowano jedno oko do zabiegu cross-linkingu. Po 18 miesiącach ekwiwalent sferyczny w grupie badanej zmniejszył się z

-2,34 D na -1,52 D ($p=0,06$), natomiast w grupie kontrolnej pozostał taki sam: -2,66 D przed i -2,55 D po ($p=0,7$). Keratometria również zmniejszyła się w grupie badanej z 47,1 D przed zabiegiem do 46,5 D 18 miesięcy po zabiegu ($p<0,001$). W grupie kontrolnej keratometria nie zmieniła się: 47,1 D przed i 47,2 D po ($p=0,3$). Witting-Silva w randomizowanym badaniu klinicznym z 2008 roku porównywała wartości krzywizny najbardziej stromego południka u pacjentów ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi cross-linkingu z grupą kontrolną u której nie wykonywano zabiegów. Po 36 miesiącach w grupie badanej średnie wypłaszczenie stromego południka wynosiło $-1,03 \pm 0,19$ D, natomiast w grupie kontrolnej zaobserwowano dalsze uwypuklanie rogówki średnio o $1,75 \pm 0,38$ D. Jednocześnie w grupie badanej ostrość wzroku uległa poprawie, a grupie kontrolnej - pogorszeniu. Hersh w randomizowanym badaniu klinicznym z 2011 roku porównywał zastosowanie cross-linkingu z pozorowanym zabiegiem polegającym na aplikacji ryboflawiny na rogówkę u pacjentów ze stożkiem i ektazją rogówki. W tej pracy po roku od interwencji zaobserwowano spłaszczenie rogówki wyrażone mocą najbardziej stromego południka w grupie ze stożkiem o $2,0 \pm 4,4$ D ($P = 0,002$). Powyższe badania potwierdzają, skuteczność CXL w hamowaniu progresji stożka rogówki. Jednocześnie obserwacje wieloletnie pokazują dynamiczny charakter przebudowy rogówki. Dane literaturowe na temat parametrów rogówkowych po cross-linkingu u pacjentów ze stożkiem w obserwacji trwającej dekadę są skąpe, nie raportowano również dotychczas podobnych powikłań.

Celem pracy jest ocena, czy u pacjentów ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi cross-linking kształt rogówki zmienia się po 10 latach.

Badanie miało charakter retrospektywny i kohortowy. Grupę badaną stanowiło 49 oczu (36 pacjentów) z rozpoznaniem postępującym stożkiem rogówki, którzy zostali zakwalifikowani do cross-linkingu w Centrum Mikrochirurgii Oka LASER w Warszawie przed 2014 rokiem. Kryteriami rozpoznania choroby były subiektywne dolegliwości zgłaszane przez pacjenta, typowe dla tego schorzenia odchylenia w badaniu przedmiotowym oraz zmiany w topografii rogówki Galilei Z4 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Szwajcaria) lub Orbscan II (Bausch&Lomb, Rochester, Nowy Jork) takie jak: nieregularny astygmatyzm o wzorze asymetrycznej kokardy dołem połączony ze ścięciem rogówki lub uwypukleniem tylnej części rogówki. Progresja była definiowana jako pogorszenie ostrości wzroku połączone ze zwiększeniem wartości symulowanej keratometrii (SimK) minimalnie o 1 dioptrię sferyczną lub zwiększenie wartości astygmatyzmu w refraktometrii minimalnie o 1 dioptrię cylindryczną. Kryteriami włączenia do badania było rozpoznanie postępującego stożka, brak poprzednich operacji okulistycznych, brak innych chorób

okulistycznych i ogólnych, z wyłączeniem alergii, która często współwystępuje ze stożkiem rogówki.

Zastosowaną interwencją był zabieg cross-linking według protokołu drezdeńskiego. Zabieg był przeprowadzony przez doświadczonego operatora (JI lub IGL). Po uprzednim znieczuleniu rogówki roztworem 0,5% chlorowodoru proksymetakainy (Alcaine, Alcon, Polska), szpatułką do abrazji wykonywano usunięcie nabłonka o średnicy 7-9 mm. Następnie na odsłonięty zrąb był aplikowany 0,1% roztwór ryboflawiny z 20% dekstranem co 5 min, przez łączny czas 30 min. Po 5 minutach od pierwszego podania ryboflawiny rogówka była naświetlana promieniowaniem UVA o długości fali 370 nm, w odległości 1 cm, przez 30 min. Skumulowana energia naświetlania wynosiła 5,4 J/cm², a napromieniowanie 3 mW/cm². Następnie na powierzchnię rogówki zakładana była opatrunkowa soczewka kontaktowa, która była zdejmowana po epitelializacji. Pacjentowi zalecano stosowanie kropli z antybiotykiem 4 x dziennie do czasu epitelializacji oraz krople sterydowe 4 x dziennie przez 2 tygodnie.

Porównywano 3 punkty pomiarowe: przed cross-linkingiem, 1 rok oraz 10 lat po zabiegu. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: symulowana najbardziej stroma keratometria (SimK steep) [dioptrie-D]; symulowana najbardziej płaska keratometria (SimK flat) [dioptrie] i najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (BCDVA) [Snellen]. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: refrakcja [dioptrie], korekcja [dioptrie], grubość rogówki w najcieńszym miejscu (TCT - thinnest corneal thickness) [mikrometry-μm]. Stromy i płaski południk symulowanej keratometrii oraz grubość rogówki w najcieńszym miejscu były mierzone za pomocą topografii Galilei Z4 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Szwajcaria), a ostrość wzroku za pomocą tablic Snellena. Do pomiaru refrakcji wykorzystano autorefraktometr Topcon KR-1 (Topcon Corporation, Japonia).

Oczekiwany wynik był zatrzymanie progresji stożka rogówki, wyrażonej przez stabilizację wartości keratometrii i stabilną ostrość wzroku. Na podstawie obserwacji klinicznych postawiono hipotezę, że 10 lat po cross-linkingu rogówka może być bardziej płaska.

W celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze przeprowadzono analizy statystyczne przy użyciu programu JASP (wersja 0.95.4). Za jego pomocą wykonano analizę statystyk opisowych wraz z testem normalności rozkładu Shapiro-Wilka oraz jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) dla prób zależnych i test Friedmana. Za poziom istotności uznano $\alpha = 0,05$. W przypadku niektórych obserwacji nie uzyskano danych ze wszystkich trzech momentów pomiarowych. Z tego względu do analiz dla

poszczególnych zmiennych wzięto pod uwagę wyłącznie te obserwacje, dla których dostępny był komplet wyników ze wszystkich trzech momentów pomiarowych (przed zabiegiem vs kontrola do roku vs po 10 latach od zabiegu). W związku z tym liczebności różniły się między analizami dla różnych zmiennych.

Wyniki testu normalności rozkładu w przypadku SimK steep i SimK flat były zbliżone do rozkładu normalnego, natomiast w przypadku reszty parametrów odbiegały od niego w sposób istotny statystycznie. Z tego względu obok test parametrycznego ANOVA przeprowadzono również nieparametryczny test Friedmana. Wyniki okazały się istotne statystycznie w przypadku sześciu zmiennych - refrakcji sfery, refrakcji osi, korekcji sfery, TCT, SimK steep i SimK flat. Efekt w przypadku refrakcji sfery był umiarkowany, dla refrakcji osi słaby, w przypadku korekcji sfery silny, a dla TCT, SimK steep i SimK flat efekty były bardzo silne. W celu sprawdzenia między którymi pomiarami wystąpiły różnice przeprowadzono odpowiednie test post-hoc Bonferroniego. Dla symulowanej stromej keratometrii średni wynik przed cross-linkingiem wynosił $48,38 \pm 0,59$ D, a po roku $48,4 \pm 0,57$ D. Różnica między tymi wynikami nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=1$), co świadczy o stabilizacji wyniku keratometrii po zabiegu. Natomiast po 10 latach SimK steep zmniejszył się w sposób istotny statystycznie: $47,05 \pm 0,53$ D ($p<0,001$). Podobnie dla symulowanej płaskiej keratometrii średni wynik przed zabiegiem wynosił $45,27 \pm 0,56$ D, a rok po zabiegu $45,34 \pm 0,55$ D, więc nie różnił się ($p=1$), natomiast po 10 latach był niższy w porównaniu do obu poprzednich pomiarów: $43,94 \pm 0,51$ D ($p<0,001$). Sugeruje to spłaszczanie kształtu rogówki po 10 latach po cross-linkingu. Wyniki te nie miały wpływu na najlepszą skorygowaną ostrość wzroku, która przed zabiegiem wynosiła średnio 0,65, 1 rok po zabiegu 0,68, a 10 lat po zabiegu 0,67 ($p=0,629$).

Wyniki drugorzędowych punktów końcowych prezentowały się następująco: średnia refrakcja w sferze przed zabiegiem wynosiła $-0,85 \pm 0,32$ D, 1 rok po zabiegu $-1,04 \pm 0,33$ D, a po 10 latach $-1,25 \pm 0,33$ D ($p=0,025$). Różnice w refrakcji cylindrycznej nie uzyskały istotności statystycznej, natomiast wynosiły $-1,91 \pm 0,21$ Dcyl przed zabiegiem, 1 rok po zabiegu $-1,90 \pm 0,19$ Dcyl oraz 10 lat po zabiegu $-1,53 \pm 0,24$ Dcyl ($p = 0,085$). Mediana osi astygmatyzmu przed zabiegiem wynosiła 90 stopni, 1 rok po zabiegu również 90 stopni, natomiast 10 lat po - 75 stopni ($p= 0,014$). Średnia wartość korekcji sferycznej przed zabiegiem wynosiła $-3,21 \pm 0,49$ D, 1 rok po zabiegu $-3,05 \pm 0,52$ D, a 10 lat po zabiegu $-2,16 \pm 0,53$ D, a zmiana po dekadzie osiągnęła istotność statystyczną ($p<0,001$). Różnice w korekcji cylindrycznej, podobnie jak w przypadku refrakcji nie osiągnęły istotności statystycznej. Średnia wartość korekcji astygmatyzmu przed zabiegiem wynosiła $-3,59 \pm 0,34$

Dcyl, 1 rok po zabiegu $-3,63 \pm 0,35$ Dcyl, a po 10 latach $-3,52 \pm 0,33$ Dcyl ($p=0,787$). Oś stosowanej korekcji cylindrycznej nie uległa zmianie. Najmniejsza grubość rogówki przed cross-linkingiem (TCT - thinnest corneal thickness) wynosiła $480,7 \pm 5,33$ μm , po 1 roku $468,2 \pm 5,12$, a po 10 latach $433,7 \pm 7,71$ ($p<0,001$).

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że kształt rogówki u pacjentów ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi cross-linking zmienia się po 10 latach po zabiegu, w porównaniu ze stanem przed oraz 1 rok po zabiegu. Najbardziej strome i najbardziej płaskie południki po 10 latach zmniejszają się. Zmiana ta nie ma wpływu na najlepszą skorygowaną okularami ostrość wzroku, która pozostaje stabilna. Wartość astygmatyzmu w 10-letniej obserwacji nie ulega zmianie. Zaobserwowano większe przesunięcie refrakcji sferycznej w kierunku krótkowzroczności, co potwierdza ograniczone zastosowanie zautomatyzowanych metod pomiarów refrakcji u pacjentów ze stożkiem rogówki. Korekcja okularowa przyjmowana przez pacjentów, która w sferze przesuwana jest w kierunku nadwzroczności, natomiast w cylindrze nie zmienia się. Grubość rogówki mierzona w najcieńszym punkcie jest istotnie cieńsza w porównaniu do stanu wyjściowego, zarówno 1 rok po zabiegu, jak i po 10 latach.

Podsumowując, według dotychczasowych badań, efekt cross-linkingu polega na zatrzymaniu postępującego uwypuklenia rogówki i jest stały w kilkuletniej obserwacji. Powyższe badanie pokazuje, że w obserwacji 10-letniej kształt rogówki ulega dalszemu spłaszczeniu. Mimo, że nie wykazano zmiany ostrości wzroku, taka przebudowa może mieć wpływ na widzenie, które zależy od wielu innych czynników, niż jedynie ostrość wzroku; takich jak poczucie kontrastu lub aberracje wzrokowe, a które nie były przedmiotem powyższego badania. Zmiana krzywizny rogówki u pacjentów ze stożkiem może ułatwić dopasowanie twardych soczewek kontaktowych u pacjentów dotychczas nietolerujących tej metody i przyczynić się do poprawy widzenia i pośrednio jakości życia w grupie pacjentów ze stożkiem rogówki.