

Cross-linking kezelést követő cornealis denzitometria keratoconusos betegekben

CSORBA ANITA DR., KRÁNITZ KINGA DR., DORMÁN PÉTER DR., KISS HUBA DR.,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Célkitűzés: Cross-linking (CXL) kezelést követően gyakran figyelhető meg különböző mértékű elülső stromális homály (haze) a kezelt szaruhártyákon, amelynek mértéke és pontos elhelyezkedése a Pentacam HR denzitometriás szoftverrel objektíven meghatározható. Vizsgálatunkban tanulmányozni kívántuk a cornealis denzitometriás értékek változását CXL-kezelést követően.

Módszerek: 49 keratoconus miatt cross-linking kezelésen átesett beteg 49 szemét vizsgáltuk Pentacam HR Scheimpflug készülékkel a műtét előtt, illetve azt követően 1, 3, 6 és 12 hónappal. A denzitometriás szürkeskálás értékeket (grey scale unit, GSU) a szaruhártya elülső 120 µm-es, a centrális és a hátsó 60 µm-es rétegében és 4 koncentrikus gyűrűben értékeltük.

Eredmények: A pre-, és posztoperatív denzitometriás értékek között statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltünk meg a cornea elülső, centrális és teljes rétegében a 0–2 és a 2–6 mm-es koncentrikus zónákban minden vizsgálati időpontban ($p < 0,05$). A 6–10 mm-es zónában az első és a harmadik hónapban találtunk szignifikáns eltérést ($p < 0,05$). A mért értékek az első és a harmadik posztoperatív hónapban voltak a legmagasabbak, majd csökkenő tendenciát mutattak.

Következtetések: A denzitometriás szoftver segítségével a CXL-kezelés hatására kialakult strukturális változások egy évvel a műtétet követően is detektálhatók a szaruhártya centrális részeiben.

Corneal densitometry in keratoconus after cross-linking therapy

Aim: A varying degree of anterior stromal haze can often be observed on the treated corneas after corneal cross-linking (CXL) therapy. The amount and exact location of the corneal haze can be determined objectively with the Pentacam HR densitometry software. In our study, we aimed to study the changes in corneal densitometric values after CXL treatment.

Methods: The 49 eyes of 49 keratoconus patients who underwent cross-linking treatment were examined with the Pentacam HR Scheimpflug device before and 1, 3, 6, and 12 months after CXL surgery. Densitometric grayscale units (GSU) were evaluated in the anterior 120 µm, central and posterior 60 µm layers, and in 4 concentric rings of the cornea.

Results: A statistically significant difference was observed between the pre- and postoperative densitometric values in the anterior, central and total layers of the cornea in the 0–2 and 2–6 mm concentric zones at all visits ($p < 0,05$). In the 6–10 mm zone, a significant difference was found in the first and third months ($p < 0,05$). The measured values were the highest in the first and third postoperative months and then showed a decreasing tendency.

Conclusion: Using the densitometry software, the structural changes caused by the CXL treatment can be detected in the central parts of the cornea even one year after the surgery.

KULCSSZAVAK

keratoconus, cross-linking, denzitometria, Pentacam

KEYWORDS

keratoconus, cross-linking, densitometry, Pentacam

Rövidítések: CXL: cross-linking; GSU: grey scale unit; IVCN: in vivo konfokális mikroszkóp

Kézirat beérkezése: 2022. 11. 22. Közlésre elfogadva: 2022. 11. 28.

Bevezetés

A keratoconus a szaruhártya gyakran kétoldali megjelenésű nem gyulladásos eredetű betegsége, amely a szaruhártya progresszív elvékonyodásához és előbolyosulásához, így a látóélesség csökkenéséhez vezet (6). Az egyetlen ismert kezelés, amely a keratoconus progresszióját megállítja, a szaruhártya cross-linking (CXL) kezelése. A kezelés során UV-A fény és fotoszenzibilizáló riboflavin együttes alkalmazása hatására a szaruhártya kollagén rostjai között keresztkötések alakulnak ki. Ennek következtében a szaruhártya rigiditása a kezelést követően megnő (2). A kezelést elsőként *Wollensak és munkatársai* mutatták be 2003-ban (17). Azóta számos hosszú távú tanulmány bizonyította a CXL-kezelés biztonságosságát és hatékonyságát (1, 5, 10, 11, 14, 15).

A CXL-kezelést követően a szaruhártyában gyakran figyelhető meg finom elülső stromális homály (haze). E homályok mértékét és lokalizációját a Pentacam HR-készülék „backscattering = fényszóródás” jelenségen alapuló denzitometriás szoftverével pontosan mérni tudjuk (1. ábra). Jelen tanulmányunk cél-

ja a szaruhártyában megfigyelhető posztoperatív haze okozta denzitometriás változások vizsgálata volt keratoconus miatt CXL-kezelésen átesett betegeknél.

Módszerek

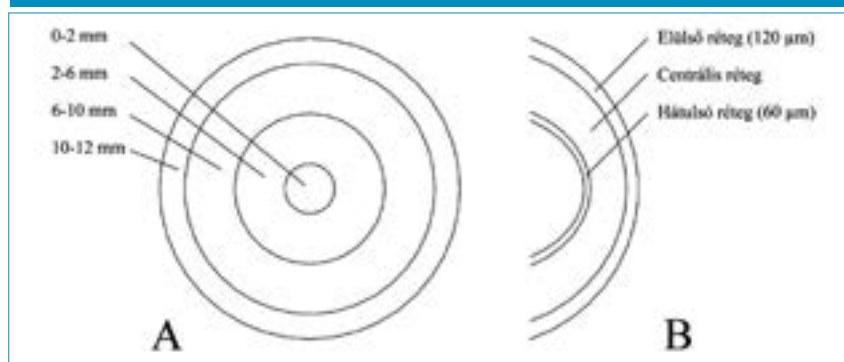
Retrospektív vizsgálatunkban progresszív keratoconus miatt 2017 és 2018 között CXL-kezelésen átesett 49 beteg 49 szemét vizsgáltuk, a férfi:nő arány 36:13, a betegek átlagéletkora $26,62 \pm 6,78$ volt (min. = 14 év, max. = 38 év). Tanulmányunkból kizártunk minden olyan beteg, akik a műtétet megelőzően szemészeti sérülést szenvedtek vagy

szaruhártya-gyulladásban estek át, illetve akiknél a szaruhártya vastagsága $400 \mu\text{m}$ alatt volt.

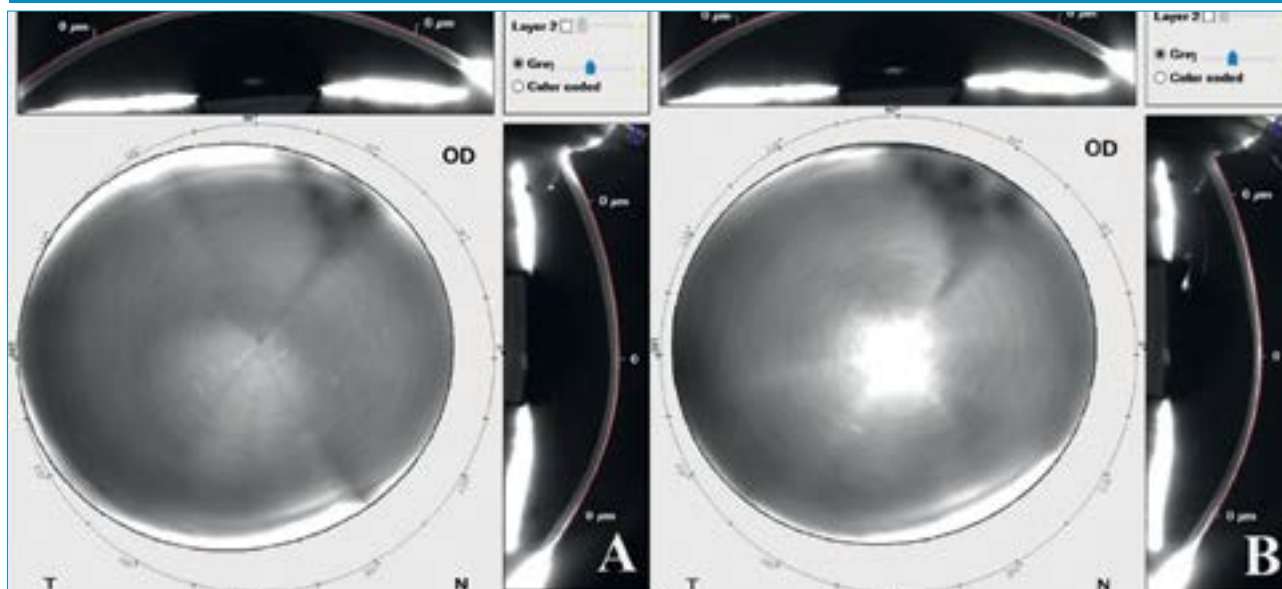
Műtéti technika

A bevont páciensek mindegyike a Drezdai protokoll alapján végzett konvencionális epi-off CXL-kezelésen esett át (17). Helyi érzéstelenítést (oxibuprocain, Benoxi®, Unimed Pharma, Bratislava, Slovakia) követően 8 mm-es átmérőben eltávolítottuk a szaruhártya hámrétegét. Ezt követően 30 percig 5 percenként 0,1%-os riboflavin oldatot (Medio-Haus Medizinprodukte GmbH, Rostock, Németország)

2. ábra: A Pentacam készülékkel végezhető optikai denzitometriás mérés meghatározott zónáinak sémás ábrája en face (A) és keresztmetszeti képen (B)



1. ábra: Az optikai denzitometriás mérés reprezentatív képe cross-linking kezelésen átesett betegnél pre- (A) és posztoperatív (B) állapotban. A szűrkeskálás ábrán a szaruhártya en face és keresztmetszeti képei láthatók. A világosabb területek magasabb optikai denzitás értékeket jelölnek



csepegtettünk, amelyet a következő 30 percben az UV-A irradáció (370±5 nm hullámhossz, 3 mW/cm² energiaintenzitás [CSO Vega CMB X Linker, CSO Scandicci, Firenze, Olaszország]) alatt is folytattunk. Pácienseink az első posztoperatív héten naponta 5 alkalommal antibiotikumtartalmú szemcseppet (5 mg/ml levofloxacin), majd az ezt követő négy hétben napi 4 alkalommal kortikoszteroid-tartalmú szemcseppet (1 mg/ml fluoromet-holon) használtak.

Szemészeti vizsgálatok

A Pentacam HR-készülék (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) automata denzitometriás szoftverének segítségével mértük a szaruhártya optikai denzitását a műtét előtt, illetve azt követően 1, 3, 6 és 12 hónappal. A készülék négy koncentrikus zónában (0–2 mm; 2–6 mm; 6–10 mm; 10–12 mm) és három rétegben (elülső 120 μm, centrális réteg és hátulsó 60 μm) méri a szaruhártya optikai denzitását, amelyet szürkeskálás egységekben (grey scale unit, GSU) olvashatunk le egy 0–100-ig terjedő skálán (2. ábra).

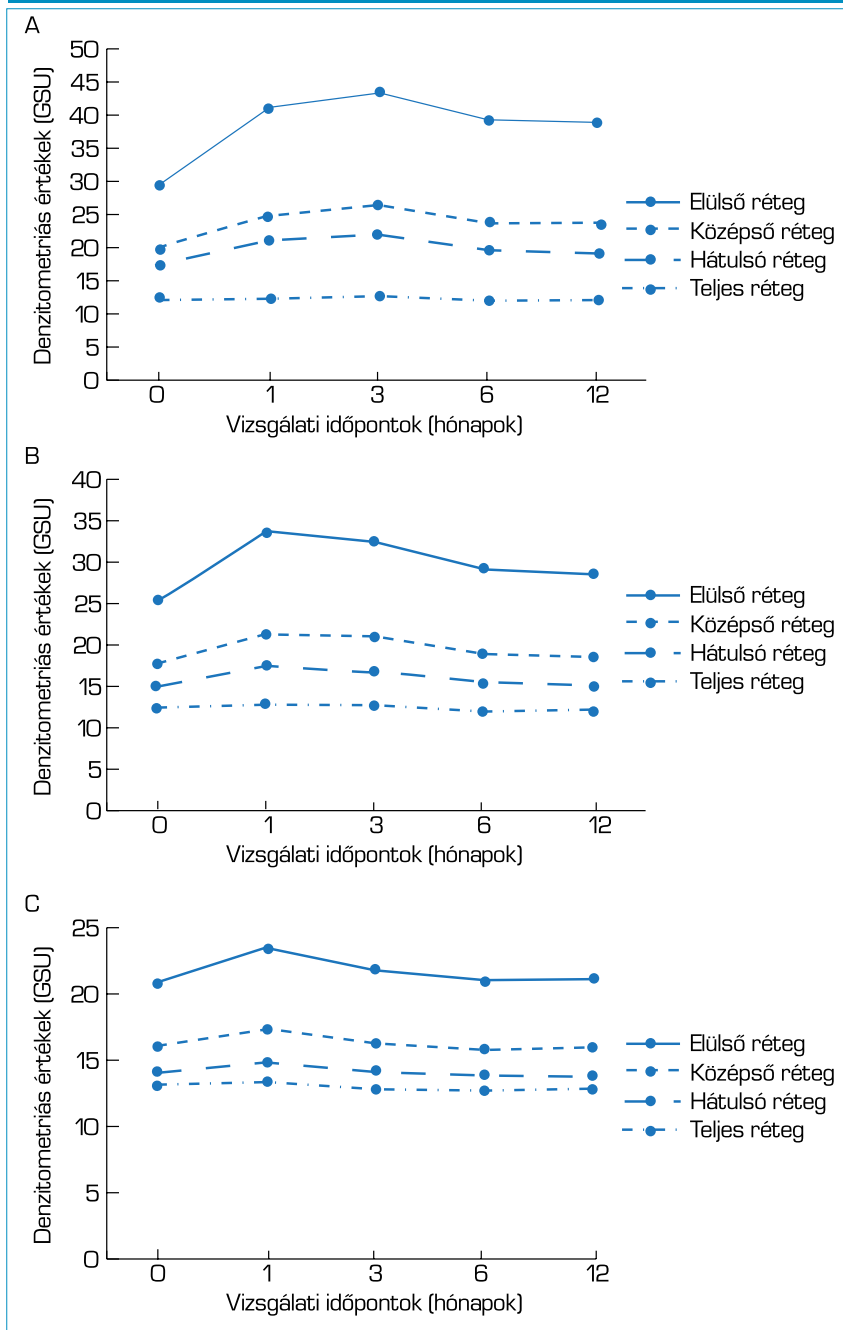
Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést az IBM® SPSS® Statistics for Windows, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) program segítségével végeztük. Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével megvizsgáltuk, hogy adataink eloszlása megfelel-e a normális eloszlásnak. A pre-, és a különböző vizsgálati időpontokban mért posztoperatív értékek összehasonlítását Wilcoxon-tesztel végeztük. Szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ alatti értéket.

Eredmények

A 0–2 mm-es és a 2–6 mm-es zónák elülső és középső rétegét és teljes vastagságát tekintve minden posztoperatív vizsgálati időpontban szignifikánsan emelkedett den-

3. ábra: A denzitometriás értékek (grey scale unit, GSU) változása a 0–2 mm-es (A), a 2–6 mm-es (B) és a 6–10 mm-es (C) zónákban. A denzitometriás adatok a centrális zónában a harmadik, míg a másik két zónában az első hónapnál mutatták a legmagasabb értékeket



zitometriás értékeket találtunk a preoperatív értékkel összehasonlítva ($p < 0,05$). A 6–10 mm-es zónában az első és a harmadik hónapban mért adatok mutattak szignifikáns emelkedést az elülső, a centrális és teljes rétegben ($p < 0,05$). A legszélső, 10–12 mm-es zónában nem találtunk szignifikáns különbséget

a kezdeti értékekhez viszonyítva ($p > 0,05$). A legcentrálisabb, 0–2 mm-es zónában a harmadik hónapban, míg a 2–6 mm-es és a 6–10 mm-es zónákban az első hónapban mértük a legmagasabb értékeket, amelyet követően csökkenő tendenciát figyeltünk meg az adatok változásában (3. ábra).

1. táblázat: A denzitometriás értékek a különböző vizsgálati időpontokban.
*A 12. posztoperatív hónap értékeinek szignifikanciaszintje a kezdeti értékkel való összehasonlításokor. †Statistikailag szignifikáns eltérés

Rétegek, zónák	Preoperatív	Posztoperatív kontrollvizsgálatok				p*	
		1. hónap	3. hónap	6. hónap	12. hónap		
Elülső	0–2 mm	29,9±2,44	40,75±6,63†	43,17±7,96†	39,77±7,00†	38,38±6,53†	<0,001
	2–6 mm	25,49±2,04	33,68±4,10†	32,44±3,55†	29,46±3,60†	28,44±2,66†	<0,001
	6–10 mm	20,37±2,29	22,96±3,88†	21,28±2,41†	20,58±2,21	20,54±2,09	=0,068
	10–12 mm	26,63±7,47	26,36±8,48	25,48±8,76	26,25±7,05	26,33±9,17	=0,455
	Teljes	24,64±2,09	29,88±3,41†	29,47±3,58†	27,71±3,35†	27,13±3,09†	<0,001
Középső	0–2 mm	17,79±1,41	21,73±2,71†	22,37±4,58†	20,22±2,91†	19,80±5,68†	=0,002
	2–6 mm	15,29±1,46	17,77±1,97†	17,21±2,36†	15,85±1,25†	15,76±1,19	=0,035
	6–10 mm	13,68±1,88	14,52±2,75†	13,79±1,71†	13,57±1,46	13,43±1,51	=0,482
	10–12 mm	19,39±5,17	18,69±5,29	18,41±5,46	19,35±4,6	19,34±5,66	=0,967
	Teljes	15,77±1,57	17,38±2,03†	17,12±2,21†	16,33±1,48†	15,99±1,87	=0,251
Hátulsó	0–2 mm	12,75±1,8	13,18±1,83	13,32±2,62	12,48±1,83	12,82±1,61	=0,925
	2–6 mm	12,78±1,24	13,24±1,99	12,89±1,19	12,37±1,21	12,51±0,86	=0,150
	6–10 mm	12,67±1,97	12,99±2,52	12,52±1,67	12,34±1,52	12,49±1,48	=0,746
	10–12 mm	17,56±4,41	17,49±4,58	17,03±4,58	17,85±4,14	18,06±4,84	=0,353
	Teljes	13,45±1,58	13,67±1,88	13,46±1,46	13,87 ±1,38	13,37±1,27	=0,919
Teljes	0–2 mm	20,14±1,57	24,69±4,78†	26,28±4,16†	24,16±3,27†	23,67±3,43†	<0,001
	2–6 mm	17,85±1,47	21,46±2,32†	20,84±2,12†	19,23±1,81†	18,73±1,35†	<0,001
	6–10 mm	15,57±2,00	16,82±2,97†	15,86±1,87†	15,49±1,62	15,49±1,60	=0,409
	10–12 mm	21,19±5,32	20,51±5,63	20,30±5,93	21,14±4,82	21,34±6,16	=0,753
	Teljes	17,95±1,64	20,32±2,27†	20,00±2,22†	19,08±0,85†	18,83±1,85†	<0,001

A szaruhártya teljes elülső rétegében, valamint teljes vastagságában minden kontrollvizsgálat alkalmával szignifikánsan emelkedett értékeket találtunk ($p < 0,05$). A középső réteg értékei az első, a harmadik és a hatodik hónapban szintén szignifikánsan magasabbak voltak ($p < 0,05$), azonban a 12. hónapban már nem találtunk szignifikáns különbséget ($p > 0,05$). A hátulsó rétegben egyik vizsgált zónában sem találtunk szignifikáns eltérést egyik vizsgálati időpont alkalmával sem. A szaruhártya különböző területeiben mért denzitometriás értékeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a szaruhártya denzitometriás értékeinek CXL-műtétet követő változásait elemeztük 1 éves követési időtartam alatt. A CXL-kezelés a keratoconus prog-

ressziójának megállításában hatékonyan alkalmazható, biztonságos műtéti beavatkozás. A műtét szövődésményei ritkák, azonban a kezelést követően gyakran figyelhető meg különböző fokú, felhőszerű elülső stromális homály a szaruhártya centrális részében, főként az előrehaladottabb formák esetén (13). Tanulmányunkban – a korábbi nemzetközi vizsgálatok eredményeivel összehangban – szignifikánsan emelkedett denzitometriás értékeket találtunk CXL-kezelést követően (3, 8, 12). A haze mértéke az első és a harmadik hónapban volt a legmagasabb, az ezt követő időszakban fokozatosan csökkent. Ez a tendencia összehangban áll korábbi *in vivo* konfokális mikroszkópos (IVCM) tanulmányok eredményeivel, miszerint a korai posztoperatív időszakban a szaruhártya transzparenciáját befolyásoló szerkezeti változások – pl. keratocita-apoptózis vagy hiper-

reflektív extracelluláris mátrix megjelenése – figyelhető meg, amely elváltozások a szaruhártya-regenerálódási folyamataival fokozatosan eltűnnek (7). Néhány korábbi hosszú távú, réslámpás vizsgálaton alapuló tanulmány szerint a CXL-indukált haze a műtétet követő harmadik hónap után fokozatosan elhalványul és a kezelt szaruhártya a 12. hónapra feltisztul (4, 16). Hasonló eredményt mutattak az IVCM-vizsgálattal végzett tanulmányok is (7). Jelen vizsgálatban azonban a denzitometriás értékek egy évvel a beavatkozást követően is szignifikánsan emelkedettek voltak a centrális zónák elülső és középső rétegeiben, jelezve a strukturális változások hosszú távú fennállását a szaruhártyában. Ismert, hogy a CXL-kezelés a szaruhártya centrális részében hozzávetőlegesen 300 μm mélységben fejti ki hatását (9, 18). Ennek megfelelő-

en, a koncentrikus zónák adatainak elemzése során kimutattuk, hogy a denzitometriás értékek emelkedése a kezelés területében (~8-9 mm-es átmérő), a centrális 0-2 mm, 2-6 mm és 6-10 mm-es zónákban volt megfigyelhető, míg a legszélső 10-12 mm-es körben változatlan értékeket kaptunk. Továbbá, a preoperatív értékhez viszonyítva az elülső és a középső rétegekben találtunk szignifikánsan emelkedett értékeket, azonban a hátsó réteg értékei

nem mutattak jelentős eltérést a kezdeti állapothoz képest.

Következtetések

Összefoglalva eredményeinket elmondható, hogy a Pentacam HR-készülék automata denzitometriás moduljával nyomon követhető a konvencionális CXL-műtétet követő posztoperatív haze mértékének változása. A transzparenciacsökkenést okozó strukturális változások

egy évvel a műtétet követően is észlelhetők a szaruhártyában.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy eredeti közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

- 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: 585-593. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.10.021>
- Dias J, Diakonis VF, Kankariya VP, Yoo SH, Ziebarth NM. Anterior and posterior corneal stroma elasticity after corneal collagen crosslinking treatment. *Exp Eye Res* 2013; 116: 58-62. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2013.07.028>
- Kim BZ, Jordan CA, McGhee CN, Patel DV. Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 1053-1059. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.04.019>
- Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1358-1362. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.03.035>
- Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Klados NE, Tsoularas KI, et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus--the Cretan study. *Cornea* 2014; 33: 1071-1079. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000248>
- Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 770-783. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>
- Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C, et al. In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf* 2015; 13: 298-314. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.007>
- Nemeth G, Hassan J, Modis L, Jr., Hassan Z. Long-Term Changes in Backscattered Light Measurements in Keratoconus Corneas Treated with Collagen Cross-Linking. *Curr Eye Res* 2018; 43: 18-26. <http://doi.org/10.1080/02713683.2017.1377260>
- Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44: 8-14. <http://doi.org/10.1111/ceo.12571>
- O'Brart DP, 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. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302556>
- O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 1154-1163. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.08.023>
- Pircher N, Pachala M, Prager F, Pieh S, Schmidinger G. Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1038-1043. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.07.043>
- Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: S824-S828. <http://doi.org/10.3928/1081597X-20090813-12>
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.09.033>
- Spoerl E, Hoyer A, Pillunat LE, Raiskup F. Corneal cross-linking and safety issues. *Open Ophthalmol J* 2011; 5: 14-16. <http://doi.org/10.2174/1874364101105010014>
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, 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. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.028>
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1)
- Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT After CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012; 28: 475-481. <http://doi.org/10.3928/1081597X-20120615-03>