

ANALYSIS OF 50 MOST CITED ARTICLES ABOUT REFRACTIVE SURGERY FROM AN ALTMETRIC PERSPECTIVE

Berhuni Mustafa, Ozcan Zeynep Ozer

Dr Ersin Arslan Training and Research Hospital, Gaziantep, Turkey

There is no conflict of interest for all authors. We confirm that this study is original and has not been published elsewhere nor is it currently under consideration for publication elsewhere.

Submitted to the editorial board: January 24, 2024

Accepted for publication: February 7, 2024

Available on-line: February 28, 2024



Mustafa Berhuni, MD

Batıkent mah 9005 no street 4/3

Gaziantep

E-mail: mustafaberhuni@gmail.com

SUMMARY

Aims: The purpose of this study is to evaluate an Altmetric analysis of the 50 most cited refractive surgery articles in Ophthalmology journals and to compare them with traditional metrics.

Methods: The term "refractive surgery" was searched, using a time filter between 2010-2020 in the Web of Science core collection database. The 50 most cited articles between 2010 and 2020 were recorded. Descriptive statistics were performed. The Spearman correlation test was used to evaluate the correlation between traditional metrics and Altmetrics.

Results: The Altmetric scores of the top 50 articles ranged from 0 to 25, and the median Altmetric score was 4. The citation numbers of the 50 articles ranged from 83 to 523, and the median citation number was 119.5. The most cited article topic was "Toric Intraocular Lens"; the topics with the highest Altmetric scores were "Toric Intraocular Lens" and "Trifocal Intraocular Lens". There was no significant correlation between Altmetric scores and number of citations. There was a weak correlation between Altmetric scores and the average citation per year.

Conclusion: The Altmetric score is insufficient, compared with traditional metrics, to show the scientific value of articles on refractive surgery. Altmetrics can be used to supplement traditional metrics.

Key words: Altmetric score, refractive surgery, citation number, social media, articles

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

Refractive errors are one of the most common causes of reversible visual impairment worldwide, and refractive surgery is among the most commonly performed eye surgeries worldwide [1]. Refractive surgery can be divided into two categories: corneal procedures and lens procedures [2]. Corneal procedures are surface ablation procedures (photorefractive keratectomy-PRK, subepithelial laser keratomileusis-LASEK), laser in situ keratomileusis (LASIK), and small incision lens extraction (SMILE). Lens procedures include refractive lens exchange and phakic lens implantation. PRK, in which the corneal epithelium is mechanically separated, and the LASEK procedure, in which the epithelium is separated using alcohol, are generally appropriate procedures for patients with high myopia and thin corneas [3]. The LASIK procedure, in which a corneal flap separation, and laser application re-

sult in faster visual rehabilitation and fewer ocular surface symptoms than surface ablation procedures [4]. With the development of femtosecond laser technology, the SMILE procedure was defined as a lenticule extraction procedure in refractive surgery [5]. The advantages of the SMILE procedure are fewer ocular surface symptoms, less laser energy use, and less corneal inflammation [6,7]. Bifocal and trifocal (diffractive) IOLs have been developed due to visual problems, especially in the intermediate and near range, after the implantation of monofocal IOLs [8,9]. Monofocal toric and multifocal toric IOLs are used in patients with corneal astigmatism. However, due to patients' complaints of halo and glare after the implantation of these IOLs, extended depth of field intraocular lenses (EDOF IOLs) have been developed to provide good quality vision at intermediate and long distances [9]. In addition, toric IOLs are used in patients with severe corneal astigmatism [10]. The Phakic IOL procedure, used as

an intraocular lens implantation without any intervention to the crystalline lens, was developed to correct high-grade refractive errors, when using refractive surgical procedures is risky [11].

The authors are curious about the impact of their published articles on a large audience. Traditional metrics measure the quality and effectiveness of each article and journal. These include the number of citations the article has received and the journal's impact factor. With the increase in Internet and social media users in recent years, Altmetrics, a web-based measurement method, has emerged to measure articles' effectiveness and quality [12]. The Altmetric system has become a measurement system that quickly offers researchers the effectiveness of their published articles. In this system, the effectiveness and quality of published articles are measured by the number of citations received and the number of downloads and mentions on social media platforms, such as blogs, Facebook, and Twitter. The Altmetric Score (AS) reflects the overall interest that the article received. The Altmetric system is also known as the social impact factor [13].

In this study, we aimed to analyze the 50 most cited articles in the field of refractive surgery published in

Ophthalmology journals using traditional metrics and Altmetrics.

MATERIAL AND METHOD

In this study, the term "refractive surgery" was searched, using a time filter between 2010–2020 in the Web of Science (WoS) core collection database base search. The 50 most cited articles in Ophthalmology journals between 2010 and 2020 were included in the study (Access date: Dec 01, 2022). The English articles with full text in the literature were listed according to the number of citations. Two researchers independently reviewed the articles. The main inclusion criteria were articles related to refractive surgery. Articles unrelated to refractive surgery, not written in English, and whose full text could not be obtained were not included in the study. The articles found after the search were sorted from most cited to least cited, and a list of the top 50 articles was generated. The titles of all articles, publication year (PY), number of years since publication (NYsP), first authors, number of citations (CN), average citations per year (ACPY), AS, type of studies, journals in which they were published,

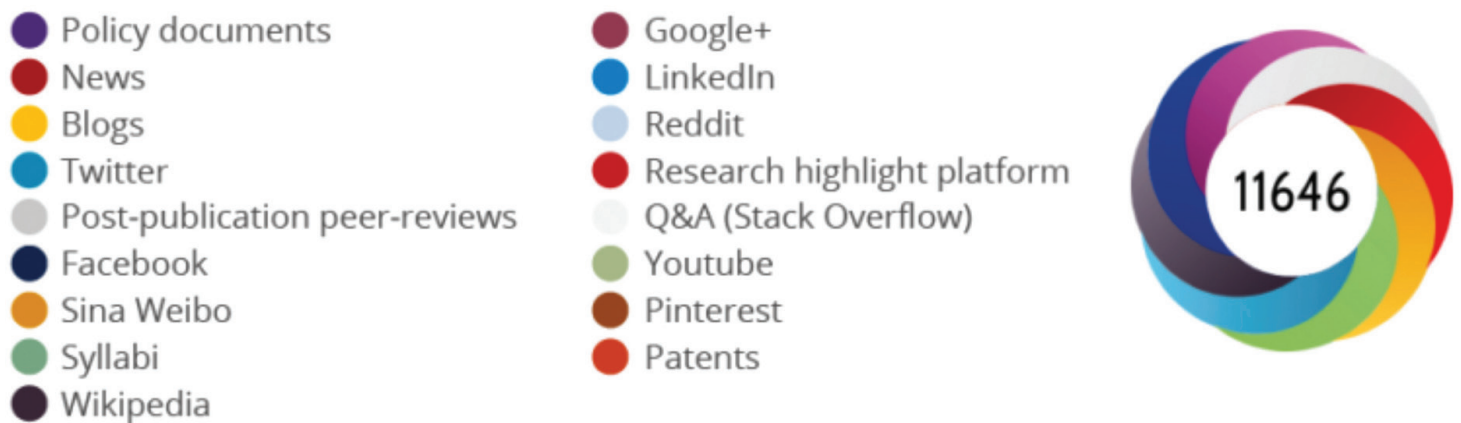


Figure 1. Altmetric donut

Table 1. Journals with top-50 articles, ranked according to the number of articles

Journal name	AN	Q category	H index	IF	5-year IF	CN	AS
Journal of Cataract and Refractive Surgery	24	Q1	148	1.25	2.875	115 (105.5–144)	3.5 (3–7)
Journal of Refractive Surgery	9	Q1	99	2.71	3.125	132 (105–140)	7 (3–10)
Ophthalmology	4	Q1	256	8.47	8.339	177 (160.50–208)	7 (5.5–16)
American Journal of Ophthalmology	4	Q1	194	4.01	4.451	106 (99.5–123)	4 (3–5.5)
British Journal of Ophthalmology	3	Q1	162	3.69	3.402	103 (100–313)	12 (9–12)
Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	2	Q1	105	2.39	2.258	133 (123–143)	4.5 (3–6)
Investigative Ophthalmology & Visual Science	1	Q1	123	2.21	3.659	98 (NA)	0 (NA)
Cornea	1	Q1	137	4.19	2.362	83 (NA)	1 (NA)
Progress in Retinal and Eye Research	1	Q1	229	3.47	14.384	97 (NA)	5 (NA)
Survey of Ophthalmology	1	Q1	164	14.86	4.037	135 (NA)	14 (NA)

AN – number of articles, IF – impact factor, CN – number of citations, AS – altmetric score, NA – not applicable

journals' Q category, impact factors (IF) for 2019, 5-year impact factor, and H index were recorded and analyzed.

The AS is designed to make it easier to determine how much interest a study is receiving. The bookmark "Almetric it" from the website www.altmetric.com was used to calculate AS (accessed Dec 01, 2022). Clicking on this bookmark displays the colored Altmetric donut (Figure 1). Each color in the Altmetric donut represents a different source of attention. AS was calculated and

recorded separately for each item, using this automatic algorithm. The score obtained represents the attention received by the Altmetric company that created the page for each research article.

Statistical Analysis

SPSS software (IBM, version 26) was used for the statistical analysis of all data. The median and interquartile range (IQR) of 25% to 75% were used, since all data did

Table 2. Number of citations and altmetric scores of top 50 articles, ranked according to the study topics

Study topics	AN	CN	AS
SMILE	10	131.5 (98–183)	3.5 (3–6)
Multifocal IOL	7	131 (112–145)	3 (3–5)
SMILE-FemtoLASIK comparison	6	116 (97–132)	1.5 (0–12)
Toric IOL	6	175 (148–181)	7 (4–8)
Trifocal IOL	5	106 (105–123)	7 (3–10)
SMILE-LASIK comparison	3	148 (132–176)	4 (3.5–14.5)
Phakic IOL	3	129 (116–132.50)	3 (3–5)
LASIK	2	108 (106–110)	2.5 (1–4)
Presbyopia correction procedures	2	96 (105–123)	4.5 (4–5)
Others	6	111.5 (105–113)	7.5 (7–18)

AN – number of articles, CN – number of citations, AS – altmetric score, SMILE – small-incision lenticule extraction, LASIK – laser-assisted in-situ keratomileusis, IOL – intraocular lens

Table 3. Number of citations and altmetric scores of top 50 articles, ranked according to the study types and publication year

Study Type	AN	CN	AS
Prospective comparative	14	110.5 (101–132)	3 (1–12)
Prospective observational	13	137 (112–177)	6 (3–7)
Review	10	117 (97–135)	5.5 (3–8)
Prospective randomized	3	114 (108–147)	4 (3.5–4)
Prospective non-randomized	2	310 (97–523)	7 (2–12)
Retrospective case series	2	191.5 (136–247)	5 (3–7)
Retrospective observational	2	101.5 (93–110)	7 (4–10)
Systematic review and meta analyse	1	136 (NA)	7 (NA)
Retrospective comparative	1	106 (NA)	1 (NA)
Evaluation of diagnostic test	1	140 (NA)	10 (NA)
Computational modeling study	1	116 (NA)	4 (NA)
Publication year			
2010	8	110 (104–126)	3 (3–3)
2011	7	140 (104–324)	3 (3–7)
2012	4	138.5 (121–161.50)	5 (3–7.5)
2013	6	152 (123–177)	7 (6–8)
2014	13	129 (106–136)	4 (2–7)
2015	1	148 (NA)	25 (NA)
2016	7	97 (96–99)	6 (3–12.5)
2017	2	123.5 (112–135)	10.5 (7–14)
2018	1	111 (NA)	19 (NA)
2019	1	97 (NA)	5 (NA)

AN – number of articles, CN – number of citations, AS – altmetric score, NA – not applicable

Table 4. Correlation between metrics

	AS	CN	ACpY	PY	NYsP	IF	5 year IF	H index
AS	1	0.072	0.319*	0.369**	0.065	0.320*	0.295*	0.003
CN	0.622	1	0.500**	-0.240	0.174	0.041	0.025	0.072
ACpY	0.024	< 0.001	1	0.603**	0.199	0.361*	0.345*	0.065
PY	0.008	0.093	< 0.001	1	-0.020	0.392**	0.387**	-0.008
NYsP	0.659	0.236	0.175	0.890	1	-0.021	-0.033	0.039
IF	0.024	0.775	0.01	0.005	0.886	1	0.998**	0.410**
5 year IF	0.038	0.862	0.014	0.006	0.825	< 0.001	1	0.425**
H index	0.981	0.618	0.652	0.958	0.792	0.003	0.002	1

The values above the diagonal consisting of one value extending from the top left to the bottom right represent the "R" value, and the values below represent the "P" value.

*Correlation is significant at the .05 level (2-tailed)

**Correlation is significant at the .01 level (2-tailed)

CN – number of citations, NYsP – number of years since publication, AS – altmetric score,

ACpY – average citation per year, IF – impact factor, PY – publication year

not conform to the normal distribution according to the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed as percentages and numbers. Spearman's rank correlation analysis was used to evaluate the correlation between AS, CN, ACpY, PY, NYsP, IF, 5-year IF, and H indexes. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The Web of Science search revealed that 5 978 articles on refractive surgery were listed in the Ophthalmology category between 2010 and 2020. The CN of the 50 articles ranged from 83 to 523, and the median citation number was 119.5 (IQR 102.75–146.5). The most cited article was "Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6-month prospective study", written by Secundo and published in the "British Journal of Ophthalmology" in 2011 and the number of citations was 523. The AS of the top 50 articles ranged from 0 to 25, and the median AS was 4 (IQR 3–8). The article with the highest number of AS was "Dry Eye Disease after Refractive Surgery Comparative Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction versus LASIK" by Denoyer and published in the journal "Ophthalmology" in 2015, and its AS was 25. The top 50 articles were written by 43 first authors and published in 10 different Ophthalmology journals (Table 1). The journal with the highest number of articles in the top 50 list was "The Journal of Cataract and Refractive Surgery" with 24 articles. When the journals were evaluated according to the "Scimago Journal and Country Rank" category, all journals were in the Q1 category. The journal with the highest impact factor was "Survey of Ophthalmology"; the journal with the highest 5-year impact factor was "Progress in Retinal and Eye Research" and the journal with the highest H-index was "Ophthalmology" (Table 1). Articles in the top 50 list were separated by study topic (Table 2). Most article topics were related to small-incision

lenticule extraction (SMILE); the most frequently cited article topic was "Toric Intraocular Lens" (IOL), and the topics with the highest AS were the toric IOL and trifocal IOL groups (Table 2). When articles were separated by study type, there were 39 original research articles and 11 review articles (Table 3). The number of articles, CN, and AS by year of publication of the articles are shown in Table 3. The year in which the most articles were published was 2014 (Table 3). The results of the correlation analysis between CN, NYsP, AS, ACpY, IF, 5 year-IF, PY, and H index, are shown in Table 4. There was a weak positive correlation between AS and AcpY, PY, IF, and 5-year IF, and there was a strong positive correlation between CN and ACpY, but there was no correlation between AS and CN and H-index (Table 4). The titles, first authors, PY, CN, ACpY, and AS of all articles are shown in Table 5. Three of the top 50 articles did not have AS.

DISCUSSION

The impact of scientific research on academia is assessed by the CN it receives and the journal's impact factor. The higher the CN an article receives, the higher is its quality and the more it contributes to Science. However, it takes a long time for a scientific article to be cited. In addition, some journals limit the number of article references, which encourages authors to be more selective in their choice of references. With the widespread use of the Internet and social media in recent years, it has become apparent that these criteria, along with the CN of articles, are also important for evaluating the effectiveness of Science, as articles can be published on platforms such as news sites, Twitter, Facebook, blogs, LinkedIn, and YouTube and reach a wider audience. It is possible to interact with the article on the Internet quickly and to reach a large population. Every day, much scientific content is shared on the Internet. All these developments have led to the Altmetric system, a web-based criterion, gaining importance [12]. Altmetrics shows the interactions of scientific research on the Internet and

Table 5. Top 50 article by metrics

Rank	Article title	First author	PY	CN	ACpY	AS
1	Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6-month prospective study	Sekundo W	2011	523	52.3	12
2	Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery	Shah R	2011	401	40.1	3
3	Dissatisfaction after implantation of multifocal intraocular lenses	de Vries NE	2011	247	24.7	3
4	Safety and Complications of More Than 1500 Small-Incision Lenticule Extraction Procedures	Ivarsen A	2014	235	33.57	7
5	Mathematical Model to Compare the Relative Tensile Strength of the Cornea After PRK, LASIK, and Small Incision Lenticule Extraction	Reinstein DZ	2013	204	25.5	3
6	Small-incision lenticule extraction for moderate to high myopia: Predictability, safety, and patient satisfaction	Vestergaard A	2012	183	20.33	3
7	The AcrySof Toric Intraocular Lens in Subjects with Cataracts and Corneal Astigmatism a Randomized, Subject-Masked, Parallel-Group, 1-Year Study	Holland E	2010	181	16.45	4
8	Correcting astigmatism with toric intraocular lenses: Effect of posterior corneal astigmatism	Koch DD	2013	177	22.12	11
9	Toric Intraocular Lenses in the Correction of Astigmatism During Cataract Surgery a Systematic Review and Meta-analysis	Kessel L	2016	173	34.6	7
10	Multifocal intraocular lenses in cataract surgery: Literature review of benefits and side effects	de Vries NE	2013	156	19.5	6
11	Dry Eye Disease after Refractive Surgery Comparative Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction versus LASIK	Denoyer A	2015	148	24.66	25
12	Toric intraocular lenses: Historical overview, patient selection, IOL calculation, surgical techniques, clinical outcomes, and complications	Visser N	2013	148	18.5	8
13	Comparison of Visual and Refractive Outcomes Following Femtosecond Laser Assisted LASIK With SMILE in Patients With Myopia or Myopic Astigmatism	Ganesh S	2014	146	20.85	2
14	One-year refractive results, contrast sensitivity, high-order aberrations and complications after myopic small-incision lenticule extraction (ReLEx SMILE)	Sekundo W	2014	143	20.42	6
15	Predictors for the Outcome of Small-incision Lenticule Extraction for Myopia	Hjortdal JO	2012	140	15.55	3
16	Design and qualification of a diffractive trifocal optical profile for intraocular lenses	Gatinel D	2011	140	14	10
17	Central Corneal Volume and Endothelial Cell Count Following Femtosecond Laser-assisted Refractive Cataract Surgery Compared to Conventional Phacoemulsification	Takacs AI	2012	137	15.22	8
18	Eight-Year Follow-up of Posterior Chamber Phakic Intraocular Lens Implantation for Moderate to High Myopia	Igarashi A	2014	136	19.42	7
19	Multifocal intraocular lenses: An overview	Alio JL	2017	135	33.75	14
20	Comparison of the Visual Results After SMILE and Femtosecond Laser-Assisted LASIK for Myopia	Lin FY	2014	132	18.85	0
21	Multifocal intraocular lenses: Relative indications and contraindications for implantation	Braga-Mele R	2014	131	18.71	1
22	Corneal biomechanical effects: Small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis	Wu D	2014	129	18.42	0
23	Phakic intraocular lenses Part 2: Results and complications	Kohnen T	2010	129	11.72	3
24	Visual outcomes and subjective experience after bilateral implantation of a new diffractive trifocal intraocular lens	Sheppard AL	2013	123	15.37	7
25	Femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: preliminary 6-month results	Blum M	2010	123	11.18	3
26	Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: Finite-element analysis	Roy AS	2014	116	16.57	4

Rank	Article Title	Author	Year	CN	ACpY	AS
27	Intermediate visual function with different multifocal intraocular lens models	Alfonso JF	2010	114	10.36	3
28	Comparison of bifocal and trifocal diffractive and refractive intraocular lenses using an optical bench	Gatinel D	2013	113	14.12	7
29	Visual performance after bilateral implantation of 2 new presbyopia-correcting intraocular lenses: Trifocal versus extended range of vision	Monaco G	2017	112	28	7
30	A Comparative Evaluation of a New Generation of Diffractive Trifocal and Extended Depth of Focus Intraocular Lenses	Cochener B	2018	111	37	19
31	Association Between the Percent Tissue Altered and Post-Laser in Situ Keratomileusis Ectasia in Eyes with Normal Preoperative Topography	Santhiago MR	2014	110	15.71	4
32	Visual outcomes and optical performance of a monofocal intraocular lens and a new-generation multifocal intraocular lens	Alio JL	2011	110	11	3
33	Outcomes of a new diffractive trifocal intraocular lens	Mojzis P	2014	106	15.14	10
34	Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: Retrospective comparison	Moshirfar M	2010	106	9.63	1
35	IntraLase Femtosecond Laser vs Mechanical Microkeratomes in LASIK for Myopia: A Systematic Review and Meta-analysis	Chen SH	2012	105	11.66	7
36	Effect of astigmatism on visual acuity in eyes with a diffractive multifocal intraocular lens	Hayashi K	2010	105	9.54	3
37	Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: comparison of corneal wound healing and inflammation	Dong ZX	2014	103	14.71	12
38	Phakic intraocular lenses Part 1: Historical overview, current models, selection criteria, and surgical techniques	Guell JL	2010	103	9.36	3
39	Visual and Refractive Outcomes of Femtosecond Lenticule Extraction and Small-Incision Lenticule Extraction for Myopia	Kamiya K	2014	102	14.57	4
40	Comparative Analysis of the Clinical Outcomes with a Monofocal and an Extended Range of Vision Intraocular Lens	Pedrotti E	2016	101	20.2	18
41	Early Corneal Wound Healing and Inflammatory Responses after Refractive Lenticule Extraction (ReLEx)	Riau AK	2011	98	9.8	0
42	Comparison of toric intraocular lenses and peripheral corneal relaxing incisions to treat astigmatism during cataract surgery	Mingo-Botin D	2010	98	8.9	3
43	Presbyopia: Effectiveness of correction strategies	Wolffsohn JS	2019	97	48.5	5
44	Five-year results of Small Incision Lenticule Extraction (ReLEx SMILE)	Blum M	2016	97	19.4	6
45	Clinical Outcomes of SMILE and FS-LASIK Used to Treat Myopia: A Meta-analysis	Zhang YJ	2016	97	19.4	24
46	Trifocal Intraocular Lens Implantation to Treat Visual Demands in Various Distances Following Lens Removal	Kohnen T	2016	97	19.4	2
47	Efficacy and safety of multifocal intraocular lenses following cataract and refractive lens exchange: Metanalysis of peer-reviewed publications	Rosen E	2016	95	19	4
48	Intracorneal inlay to correct presbyopia: Long-term results	Yilmaz OF	2011	95	9.5	4
49	Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) in Low Myopia	Reinstein DZ	2014	93	13.28	10
50	Clinical Outcomes After SMILE and Femtosecond Laser-Assisted LASIK for Myopia and Myopic Astigmatism: A Prospective Randomized Comparative Study	Liu M	2016	83	16.6	1

PY – publication year, CN – number of citations, ACpY – average citation per year, AS – altmetric score

social media and produces a score. Altmetrics provides metrics for different types of impact and the number of citations. Some authors suggest using Altmetrics as a measure of an article's "diffuse impact" and citations as a measure of its "scientific impact" [14]. However, Altmetric criteria also have negative aspects. Altmetrics are used by both the researchers and also the public, which can lead to misinterpretation when evaluating articles. In addition,

popular topics receive more attention than technical topics. In this case, it becomes difficult to make an objective assessment. Studies that are not newsworthy, especially regarding refractive surgical procedures, receive fewer interactions and have lower Altmetric scores. Some journals use social media to promote their articles, while others do not. In this case, Altmetric values also vary from journal to journal.

The article with the highest AS in the top 50 list was “Dry Eye Disease after Refractive Surgery Comparative Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction versus LASIK”. When patients decide to undergo laser treatment, they have to deal with potential post-treatment side effects in addition to the treatment itself. Therefore, we believe that the comparative outcomes of dry eye disease after SMILE and LASIK treatments have more social interaction. However, the most cited article was “Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6-month prospective study”. This suggests that academics may be more interested in the latest technology treatment techniques such as SMILE in refractive surgery.

In our current study, the most cited articles were in the “Journal of Cataract and Refractive Surgery”. The journals with the highest average AS were the “British Journal of Ophthalmology” and “Survey of Ophthalmology”, and the journal with the highest average CN was “Ophthalmology”. In the top 50 list, the most studied topic in refractive surgery was SMILE. Although the SMILE laser, a relatively new method, compared with other refractive laser procedures, is the most studied topic by researchers, the most cited topic was “toric IOL”, and the topics with the most AS were “toric IOL” and “trifocal IOL”. This indicates that the toric IOL implantation procedure, a suitable option for patients with corneal astigmatism unsuitable for laser correction and who want spectacle independence, is of interest to researchers and the public. In addition, we believe that trifocal IOL implantation, which is a suitable procedure for patients in the presbyopic age group with near, intermediate, and distance vision who want spectacle independence, has received much attention in recent years, because of its increasing popularity and social impact AS.

In the field of refractive surgery, topics of interest to scientists may not be of interest to the general public. In our current study, 3 articles did not have AS. Similarly, Şener et al. performed an Altmetric analysis of articles on uveitis, and 9 articles did not have AS [15]. Again, in the study by Bulut et al., in which they performed an Altmetric analysis of articles on glaucoma, 8 articles did not have AS [16]. As the social importance and popularity of the article’s topic increases, Altmetric activity also increases. In a study evaluating the Altmetric analysis of the 100 most cited articles on Covid 19, which was very popular during

the pandemic period, the average Altmetric value was found to be $3\,246 \pm 3\,795$ (85–16\,548) [17].

When the AS values of the top 50 articles in our current study were evaluated by year of publication, the AS values of the articles were higher than in the previous 5 years. We believe that this situation is due to the increasing activity in social networks on the Internet in recent years.

Our current study found no significant correlation between AS and CN, but there was a weak correlation between AS and ACpY. Similarly, in a study conducted in Ophthalmology journals in the field of retina, the authors reported no significant correlation between AS and CN, but a weak correlation between AS and AcpY [18]. In contrast to our study, a study that evaluated articles in general medical and ophthalmic journals on glaucoma found a significant positive correlation between AS, CN, and AcpY [16]. General medical journals have a higher AS than branch journals [19]. Therefore, AS was low in our current study, which included only articles in ophthalmic journals. Articles on a technical topic such as refractive surgery may have attracted less social attention. A weak correlation between AS and CN was reported in a study that performed an Altmetric analysis of articles on Radiology [20].

Limitations of our study are the small number of articles, the inclusion of only English-language articles, using single-search terms, and using time filters. Since almost all articles on refractive surgery are published in Ophthalmology journals, general journals are not included in our current study. Since general journals receive more AS than branch journals, this can also be considered as a limitation of our study. Our current study is the first study in which an Altmetric analysis of “Refractive Surgery” articles was performed.

CONCLUSIONS

Our study provides useful information about which procedures attract more attention in refractive surgery. AS is insufficient, compared with traditional metrics, to show the scientific value of articles on refractive surgery. AS is influenced by social media platforms that are open to the use of not only researchers but also of society. Therefore, it cannot provide objective results. However, AS can be used to supplement traditional metrics and can be improved to provide more reliable results.

REFERENCES

1. Lou L, Yao C, Jin Y, Perez V, Ye J. Global Patterns in Health Burden of Uncorrected Refractive Error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6271-6277.
2. Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. *Lancet*. 2019;393(10185):2085-2098.
3. O’Brart DP. Excimer laser surface ablation: a review of recent literature. *Clin Exp Optom*. 2014;97(1):12-17.
4. Hersh PS, Brint SF, Maloney RK, et al. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1512-1523.
5. Ang M, Mehta JS, Chan C, Htoon HM, Koh JC, Tan DT. Refractive lenticule extraction: transition and comparison of 3 surgical techniques. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(9):1415-1424.

6. Moshirfar M, McCaughey MV, Reinstein DZ, Shah R, Santiago-Caban L, Fenzl CR. Small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(3):652-665.
7. Dong Z, Zhou X, Wu J, et al. Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: comparison of corneal wound healing and inflammation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):263-269.
8. Nuzzi R, Tridico F. Comparison of visual outcomes, spectacles dependence and patient satisfaction of multifocal and accommodative intraocular lenses: innovative perspectives for maximal refractive-oriented cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):12.
9. Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R, Pikkell J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: An overview. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(5):611-634.
10. Kessel L, Andresen J, Tendal B, Erngaard D, Flesner P, Hjortdal J. Toric Intraocular Lenses in the Correction of Astigmatism During Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(2):275-286.
11. Huang D, Schallhorn SC, Sugar A, et al. Phakic intraocular lens implantation for the correction of myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2244-2258.
12. What does Altmetric do? Accessed December 1, 2022. Available from: <http://www.altmetric.com/whatwedo.php>
13. García-Villar C. A critical review on altmetrics: can we measure the social impact factor? *Insights Imaging*. 2021;12(1):92.
14. Trueger NS, Thoma B, Hsu CH, Sullivan D, Peters L, Lin M. The Altmetric Score: A New Measure for Article-Level Dissemination and Impact. *Ann Emerg Med*. 2015;66(5):549-553.
15. Sener H, Evreklioglu C, Horozoglu F. An Analysis of the 50 Most-Cited "Uveitis" Articles Published Between 2010-2020 From a Bibliographic and Altmetric Perspective. *Cureus*. 2022;14(10):e29930.
16. Bulut E, Celebi ARC, Dokur M, Dayi O. Analysis of trending topics in glaucoma articles from an altmetric perspective. *Int Ophthalmol*. 2021;41(6):2125-2137.
17. Borku Uysal B, Islamoglu MS, Koc S, Karadag M, Dokur M. Most notable 100 articles of COVID-19: an Altmetric study based on bibliometric analysis. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1335-1341.
18. Sener H, Polat OA. Altmetric analysis of the most-cited 100 articles on the retina published between 2010 and 2020. *Retina*. 2022;42(2):283-289.
19. Polce EM, Kunze KN, Farivar D, et al. Orthopaedic Randomized Controlled Trials Published in General Medical Journals Are Associated With Higher Altmetric Attention Scores and Social Media Attention Than Nonorthopaedic Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2021;37(4):1261-1270.
20. Rosenkrantz AB, Ayoola A, Singh K, Duszak R Jr. Alternative Metrics ("Altmetrics") for Assessing Article Impact in Popular General Radiology Journals. *Acad Radiol*. 2017;24(7):891-897.

RETINAL CHANGES IN PATIENTS WITH COVID-19 AND DIFFERENT EXPRESSIVENESS OF METABOLIC CHANGES

Hutsaliuk Kateryna^{1,2}, Skalska Nataliia³, Ulianova Nadiia^{2,4}

¹The Regional Ophthalmology Center, ME "Volyn Regional Clinical Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

²The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

³Infectious Department, ME "Volyn Regional Clinical Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

⁴Department of Post-traumatic eye pathology, SI "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

The authors of the study declare that no conflict of interest exists in the compilation, theme and subsequent publication of this professional communication, and that it is not supported by any pharmaceutical company.

The results of our work were presented at the "Euretina 2022", Hamburg, Germany, September 1–4, 2022.

Submitted to the Editorial Board: November 27, 2023

Accepted for publication: January 31, 2024

Available on-line: February 28, 2024



Dr. Hutsaliuk Kateryna

Pryvokzalna st. 10a/61

Lutsk

Volyn region

E-mail: galej_kamy@tdmu.edu.ua

SUMMARY

Aims: To study the relationship between the severity of COVID-induced metabolic changes and the structure and frequency of retinal changes, according to funduscopy data in patients with different clinical courses of COVID-19.

Materials and methods: 117 patients with COVID-19 were examined. While examining patients, severity of the course of COVID-19, the expressiveness of changes in the metabolic status were determined; fundus image registration was performed with portable fundus cameras Pictor Plus Fundus Camera and VistaView (Volk Optical).

Results: As a result of the research, retinal changes were found in 49 (41.9%) patients with COVID-19. In 8 (16.3%) cases, clinically significant (vitreous hemorrhage, prethrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein, thrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein) COVID-induced retinal and ophthalmological changes were observed, which caused a decrease in visual acuity. In 41 (83.7%) cases, clinically insignificant changes (cotton wool spots, narrowed retinal vessels, intraretinal and petechial hemorrhages, tortuosity and dilatation of retinal venules) COVID-induced retinal changes were observed. Clinically significant retinal changes occur in patients with a statistically significantly higher level of D-dimer and a greater percentage of lung parenchyma lesion than in the group of patients with clinically insignificant retinal changes ($p < 0.05$).

Conclusions: The structure of retinal changes in patients with COVID-19 correlates with the severity of the clinical course of the disease and changes in the metabolic status of patients. Metabolic changes are correlated with retinal changes and can be predictive for preventing general vascular complications in COVID-19.

Key words: retina, ophthalmoscopy, retinal vessels, COVID-19, metabolism

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

The course of COVID-19 is also accompanied by ophthalmological manifestations. Among retinal changes, the most frequently diagnosed are cotton wool spots [1–9], intraretinal and petechial hemorrhages along the course of retinal vessels [1,3–9], tortuosity and dilatation

of retinal venules [1,2,6], central retinal vein thrombosis [2,9,10], central retinal artery occlusion [3,10,11], acute macular neuroretinopathy [2,9,10], COVID-19-induced maculopathy [2]. However, there are studies in which no retinal changes were detected during COVID-19 [12].

In turn, in a limited number of works, clinical parallels are made between metabolic changes in patients'

organisms and the presence and/or expressiveness of retinal changes. A number of authors [13,14] note that ophthalmic manifestations of COVID-19 occur with elevated levels of fibrinogen, C-reactive protein, ferritin, and D-dimer [15], laboratory-diagnosed anemia in patients with severe COVID-19 [16], increased levels of C-reactive protein, number of platelets, ferritin and aspartate transaminase [17], increased levels of ferritin, D-dimer, procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen [13,18], increased levels of fibrinogen, D-dimer, prothrombin time [13,19–22]. On the other hand, there are data on COVID-19-associated ophthalmological manifestations [20,23–25] which were not accompanied by any metabolic changes.

The limited and inconsistent data on the correlational relationship between retinal changes and metabolic changes do not allow a full understanding of the mechanisms of retinal changes in COVID-19, making it difficult to determine their relationship with the different clinical courses of this infectious disease, and complicating the choice of tactics for the correction of retinal changes in COVID-19. Such data would make it possible to diagnose the degree of severity of the main infectious disease, as well as to timely correct ophthalmological manifestations or make corrections in the treatment of diseases that require long-term therapy and were diagnosed before the disease of COVID-19 [26–29].

The purpose of our work is to study the relationship between the severity of COVID-induced metabolic chan-

ges and the structure and frequency of retinal changes, according to funduscopy data in patients with different clinical courses of COVID-19.

MATERIALS AND METHODS

The research was conducted on the basis of the Infectious Disease Department and the Regional Ophthalmology Center of the ME "Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Regional Council" from October 2020 to December 2021. The study is prospective, uncontrolled and cross-sectional. 117 patients (234 eyes) aged 42 to 82 years (positive PCR test for COVID-19) were under observation. All clinical observations were carried out with the informed consent of the patients – Ethics Committee Protocol № 4 of November 13, 2023.

All patients were divided into two groups: 1) without retinal changes in COVID-19 (68 patients, 136 eyes); 2) with the presence of retinal changes (49 patients, 98 eyes) (subgroup 1 (8 patients, 16 eyes) – significant retinal changes, subgroup 2 (41 patients, 82 eyes) – insignificant) (Table 1).

According to the severity of the clinical course of COVID-19, patients corresponded to four groups (Table 1) in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine [30,31]. **Group 1** (34 patients) included patients with an extremely severe course of COVID-19, with signs of severe pneumonia, acute

Table 1. Clinical characteristics of groups of patients

Clinical characteristics of groups of patients					
Indicator	Without retinal changes (n=68)	With clinically significant retinal changes (n=8)	With clinically insignificant retinal changes (n=41)	The level of significance of the difference, p	
Age (years)	61.1 ±10.2	69.9 ±11.9	61.8 ±9.1	0.067	
Female (n, %)	43 (63.2)	4 (50)	19 (46.3)	0.211	
Male (n, %)	25 (36.8)	4 (50)	22 (53.7)		
Lung parenchyma damage (%)	41 (35–54.5) ³	68 (55.5–72)	51 (24.8–68) ¹	0.039	
Blood saturation level (%)	94 (89.5–96)	90.5 (82–97.5)	94 (86–94)	0.385	
Oxygen flow rate (l/min) to maintain blood saturation at a normal level	10 (6–15)	12.5 (7–16)	10 (0–16)	0.830	
Systolic blood pressure (mmHg)	21 (30.9)	1 (12.5)	14 (34.1)	0.479	
Diastolic blood pressure (mmHg)	6 (8.8)	2 (25.0)	7 (17.1)	0.260	
Clinical course, group (n, %)	1	10 (14.7) ^{2,3}	6 (75.0) ¹	18 (43.9) ¹	< 0.001
	2	16 (23.5)	1 (12.5)	9 (22.0)	
	3	26 (38.2)	1 (12.5)	3 (7.3)	
	4	16 (23.5)	–	11 (26.8)	

Note: at an oxygen flow rate to maintain blood saturation at a normal level of 0-5 l/min, oxygen was supplied through nasal cannulas, 5–10 l/min – through a mask without a respiratory bag, 10–20 l/min – through a mask with a respiratory bag, more than 20 l/min – both invasive and non-invasive ventilation. Mean ±SD or median and interquartile range (QI – QIII) are given. Analysis of variance or non-parametric Kruskal-Wallis test was used to compare groups, and post hoc comparison was performed using Dunn's test. For qualitative characteristics, the chi-square test was used, the posterior comparison was carried out taking into account the Bonferroni correction:

1 – the difference from the retinal changes group is not statistically significant, $p < 0.05$;

2 – the difference from the significant retinal changes group is statistically significant, $p < 0.05$;

3 – the difference from the Insignificant retinal changes group is statistically significant, $p < 0.05$

respiratory distress syndrome, treatment with artificial lung ventilation. **Group 2** (26 patients) included patients with a severe course of COVID-19, with signs of severe pneumonia, plus one of the following: respiratory rate > 30 breaths/min; severe respiratory distress; or SpO₂ < 90%, no artificial ventilation was used.

Group 3 (30 patients) – patients with moderate severity of COVID-19, without signs of severe pneumonia, SpO₂ ≥ 90%, with decompensated concomitant pathology.

Group 4 (27 patients) included patients with moderate severity of COVID-19 without signs of severe pneumonia, SpO₂ ≥ 90%, with concomitant pathology in a state of compensation. Vital signs and blood oxygen saturation levels were monitored in patients from the moment of admission to the hospital until the moment of their discharge or death.

In patients with COVID-19, concomitant pathology was detected: hypertension (HD) of various degrees – 36 (9.8%), diabetes mellitus (DM) type 1 or 2 – 15 (4.1%).

Laboratory studies were performed at the laboratory of the Volyn Regional Clinical Hospital at the time of hospitalization of the patients.

Fundus image registration was carried out with portable fundus cameras Pictor Plus Fundus Camera, Volk Optical and VistaView, Volk Optical. The following retinal changes were diagnosed: cotton wool spots, narrowed retinal vessels, vitreous hemorrhage, intraretinal and petechial hemorrhages, prethrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein, thrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein, tortuosity and dilatation of the retinal venules. Clinically significant retinal and ophthalmological changes included changes accompanied by a decrease in visual acuity: vitreous hemorrhage, prethrombosis of the central retinal vein or branch of the central retinal vein, thrombosis of the central retinal vein or branch of the central retinal vein. Clinically insignificant (asymptomatic) changes included changes that were not accompanied by a decrease in visual acuity: cotton wool spots, narrowed retinal vessels, intraretinal and petechial hemorrhages, tortuosity and dilatation of retinal venules.

While examining patients, the content of leukocytes, lymphocytes, erythrocytes, and platelets in the blood, fasting glucose level, hemoglobin level, C-reactive pro-

tein level, International Normalized Ratio (INR), procalcitonin level, D-dimer level were determined. Diastolic and systolic blood pressure, blood saturation level, lung parenchyma lesion area were also determined.

After conducting all the laboratory and instrumental studies, the relationship between the expressiveness of metabolic changes, the severity of the course of COVID-19 and the presence and structure of retinal and ophthalmological changes in patients were evaluated.

When conducting the analysis for quantitative indicators, their distribution was checked for normality (Shapiro-Wilk test). In the case of a normal distribution, the mean (X) and standard deviation (±SD) were calculated, and for a non-normal distribution, the median (Me) and interquartile range (QI – QIII) were calculated. For qualitative indicators, the frequency (%) and, if necessary, the 95% probability interval (95% CI) were calculated. The Mann-Whitney test was used to compare the mean values in the two groups for quantitative indicators. To compare mean values in more than two groups for quantitative indicators in the case of a normal distribution law, the criterion of variance analysis was used, and in the case of a non-normal distribution law, the Kruskal-Wallis test was used. The chi-square test was used to compare qualitative indicators, and the Bonferroni correction was used when comparing more than two groups.

Methods of constructing and analyzing logistic regression models were used to quantitatively assess the relationship between factor characteristics and the risk of clinically significant retinal changes. The influence of factor characteristics was assessed by the value of the odds ratio (OR), for which 95% CI was calculated. Adequacy of the models was assessed by the area under the ROC curve of the model and its 95% CI.

Calculations were performed for a two-sided critical region, the critical level of significance was taken equal to 0.05.

RESULTS

As a result of the conducted studies, in 8 (17.0%) cases, clinically significant COVID-induced retinal and ophthalmological changes, which caused a decrease in visual

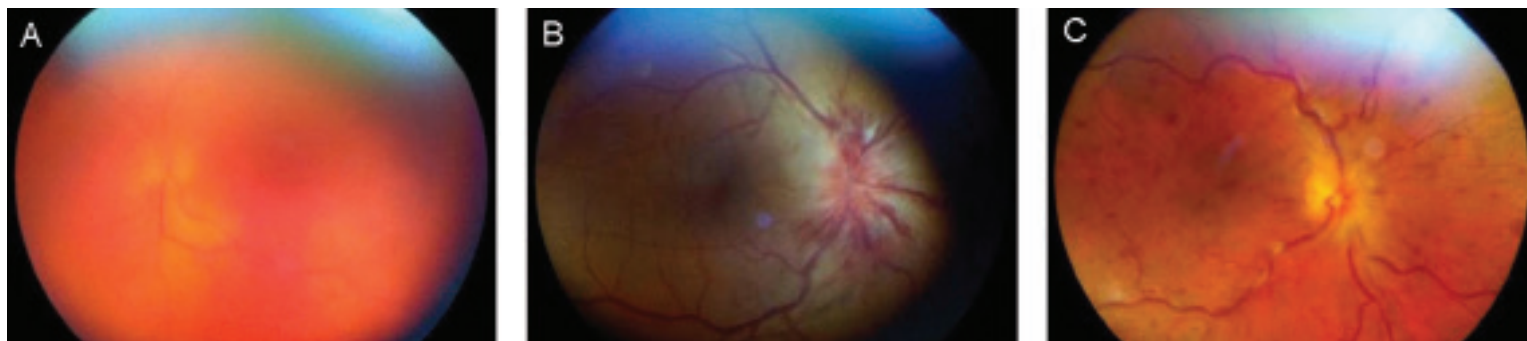


Figure 1. (A) Vitreous hemorrhage, (B) Prethrombosis of the central retinal vein or branch of the central retinal vein, (C) Thrombosis of the central retinal vein or branch of the central retinal vein

acuity, were observed. Funduscopy revealed: vitreous hemorrhage (Figure 1A), prethrombosis of the central retinal vein or branch of the central retinal vein (Figure 1B), thrombosis of the central retinal vein or branch of the central retinal vein (Figure 1C).

Clinically insignificant changes were detected in 39 cases (83.0%), namely: cotton wool spots (Figure 2A), narrowed retinal vessels (Figure 2B), intraretinal and petechial hemorrhages (Figure 2C), tortuosity and dilatation of retinal venules (Figure 2D).

Further, the peculiarities of metabolic changes in patients with the presence and absence of retinal changes, and in the presence of significant and insignificant retinal changes were investigated. It was found that in patients with retinal changes, the content of lymphocytes was statistically significantly lower by 30.8%, the level of

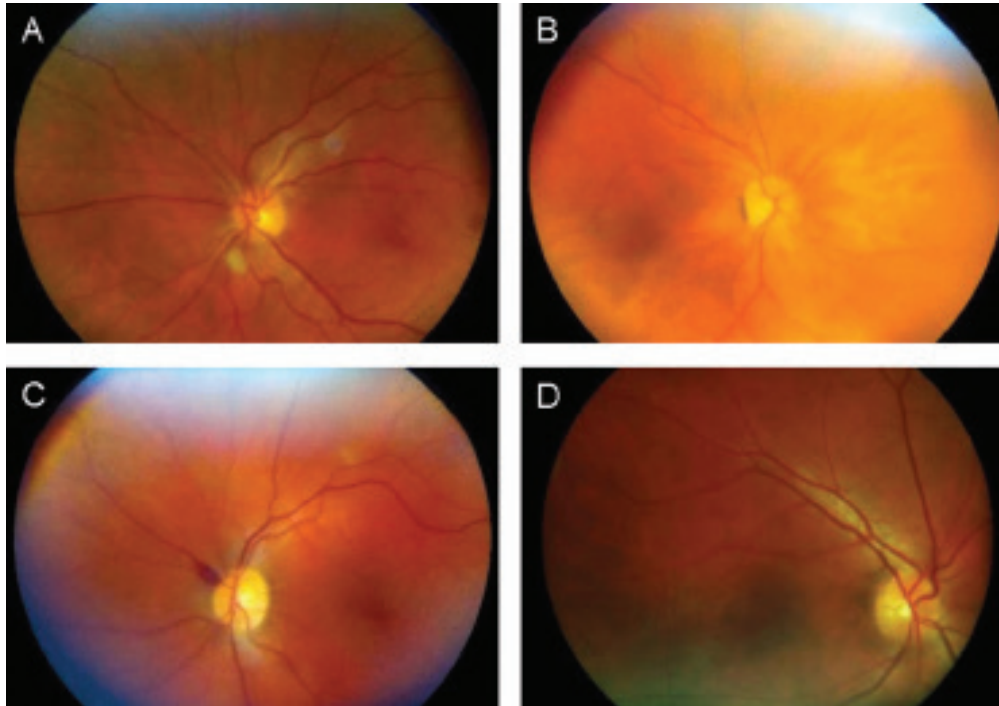


Figure 2. (A) Cotton wool spots, (B) Narrowed retinal vessels, (C) Intraretinal and petechial hemorrhages, (D) Tortuosity and dilatation of retinal venules

Table 2. Distribution of the presence of retinal changes in patients with COVID-19, depending on metabolic changes

Indicator	Without retinal changes	With retinal changes	The level of significance of the difference between groups, p
	(n=68)	(n=49)	
Age, years	62 (53.5–69)	63 (58.75–69.25)	0.416
Leukocytes level, amount *10 ⁹ /l	6.85 (5.1–12.5)	7.2 (5.675–10.95)	0.611
Lymphocytes level, %	1.3 (0.9–1.6)	0.9 (0.6–1.3)	0.003
Erythrocyte level, amount *10 ¹² /l	4.615 (4.4–4.895)	4.6 (4.2–5.16)	0.726
Hemoglobin level, g/l	135.5 (127.5–147.5)	142 (128.75–150.5)	0.182
Platelet level, amount *10 ¹² /l	2 (146–243.5)	198 (148.25–251)	0.643
C-reactive protein level, mg/ml	33.845 (15.44–89.5)	57.16 (16.22–109.74)	0.586
INR, Un	1.14 (1.07–1.3)	1.2 (1–1.35)	0.98
Procalcitonin level, ng/ml	0.225 (0.09–0.665)	0.17 (0.0275–0.605)	0.225
D-dimer level, µg/ml	0.5 (0.285–1.115)	0.87 (0.298–2.175)	0.145
Fasting blood glucose level, mmol/ml	8.04 (6.335–9.725)	6.62 (5.373–10.095)	0.047
Damage to the lung parenchyma, %	41 (36–54.5)	62 (42.25–68.75)	0.004
Blood saturation level, %	94 (89.5–96)	94 (86–94.25)	0.167
Systolic blood pressure, mmHg	130 (127.5–140)	130 (123.75–140)	0.729
Diastolic blood pressure, mmHg	80 (80–90)	80 (80–90)	0.457

Notes: comparisons were made using the Mann-Whitney test

glucose in the blood was lower by 17.6%, and the area of lesions of the lung parenchyma was larger by 51.2% according to computer tomography data. Differences in other studied indicators, including D-dimer, were not statistically significant (Table 2, Graphs 1–3).

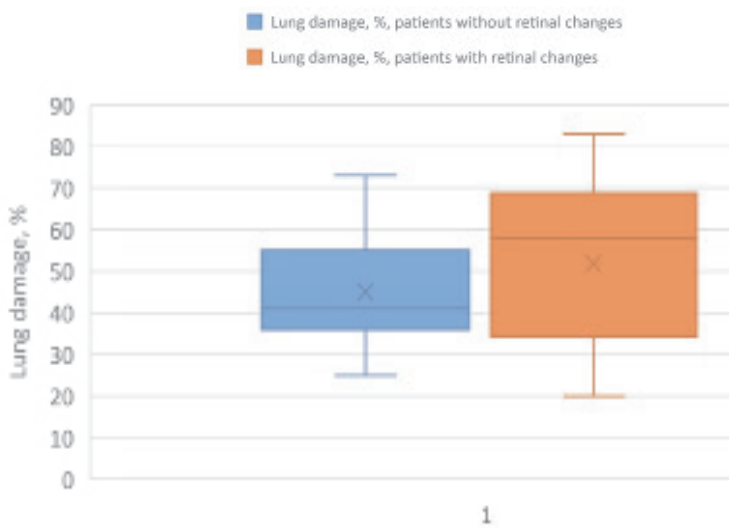
Regarding clinically significant and clinically insignificant retinal changes: clinically significant retinal changes occur in patients with a statistically significantly higher level of D-dimer and a greater percentage of lung parenchymal lesions, than in the group of patients with clinically insignificant retinal changes (Table 3, Graphs 4–5).

It should be noted that the observation groups of patients without retinal changes, with significant and insignificant retinal changes did not statistically significantly differ from each other in the presence of concomitant pathology, namely hypertension (0.479), diabetes mellitus

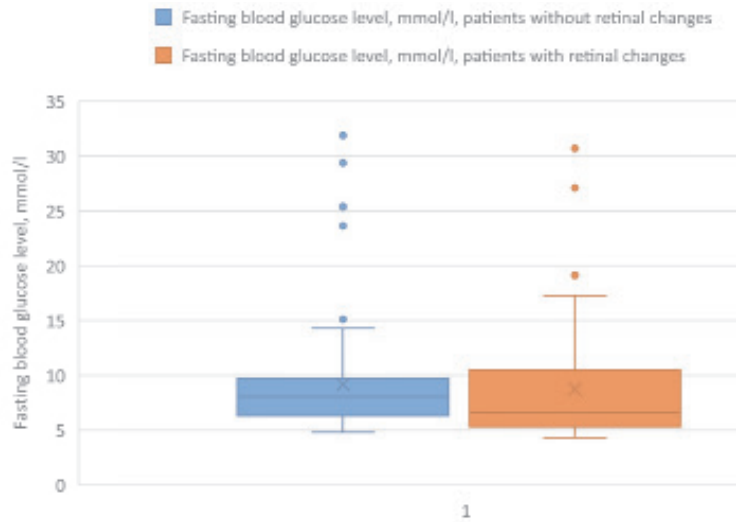
type 1 and 2 (0.260). It was also established that patients with an extremely severe course of COVID-19 (Group 1) had more significant and non-significant retinal changes compared to other groups; the statement is statistically reliable ($p < 0.001$). Groups 2–4 of the clinical course of COVID-19 (Table 1) did not differ in the presence of retinal changes ($p > 0.5$).

To predict the course of COVID-19 and the occurrence of possible complications, an analysis of the relationship of the risk of the occurrence of clinically significant retinal changes for each factor characteristic of metabolic changes in patients with COVID-19 was performed (Table 4). At the same time, the method of building univariate logistic regression models was used.

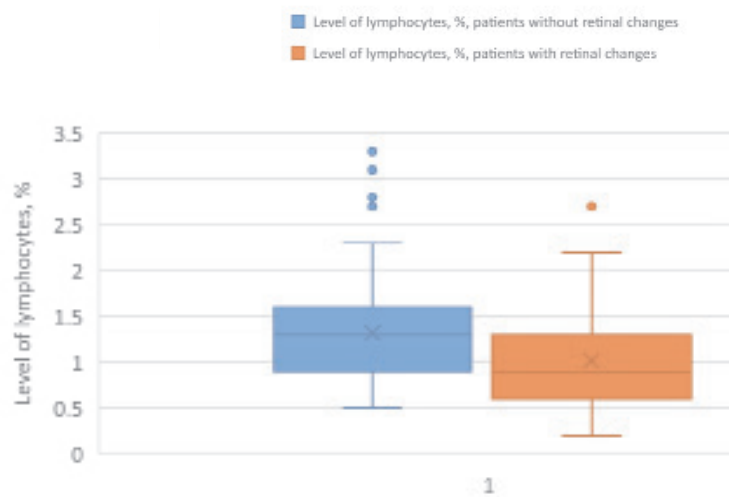
Univariate analysis revealed an increase ($p = 0.025$) in the risk of clinically significant retinal changes in patients with COVID-19 with patient age, OR = 1.10 (95% CI 1.01–1.20)



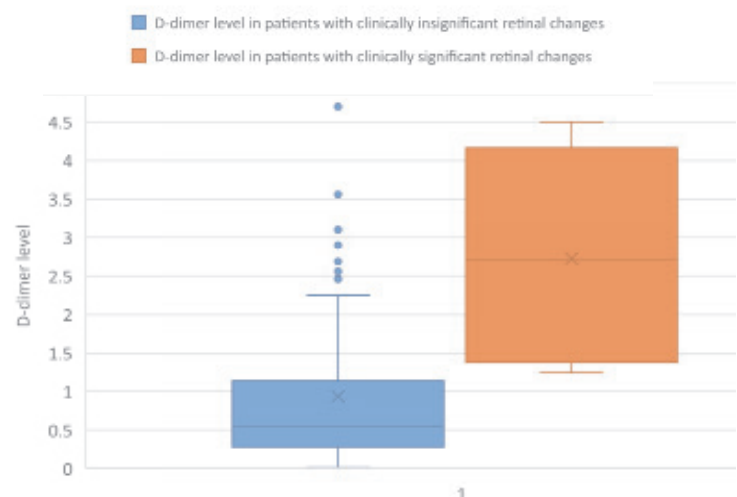
Graph 1. The percentage of lung parenchyma damage in the group of patients without retinal changes and with retinal changes. Median value, first and third quartile values, minimum and maximum values are indicated



Graph 2. Fasting blood glucose level in patients in the group of patients without retinal changes and with retinal changes. Median value, first and third quartile values, minimum and maximum values are indicated



Graph 3. The level of lymphocytes in the blood of patients in the group of patients without retinal changes and in the presence of retinal changes. Median value, first and third quartile values, minimum and maximum values are indicated



Graph 4. D-dimer level in the group of patients without clinically significant retinal changes and in the presence of clinically significant retinal changes. Median value, first and third quartile values, minimum and maximum values are indicated

Table 3. Distribution of presence of clinically significant and clinically insignificant retinal changes in patients with COVID-19, depending on metabolic changes

Indicator	There are clinically insignificant retinal changes (n=109)	There are clinically significant retinal changes (n=8)	The level of significance of the difference, p
Age, years	63 (56–69)	66.5 (60.5–76)	0.124
Leukocytes level, amount *10 ⁹ /l	7 (5.3–12.225)	8.95 (5.6–10.65)	0.654
Lymphocytes level, %	1.1 (0.775–1.4)	1.4 (0.8–1.8)	0.338
Erythrocyte level, amount *10 ¹² /l	4.6 (4.235–4.943)	5.015 (4.425–5.345)	0.165
Hemoglobin level, g/l	137 (127.75–148)	146 (137–153.5)	0.193
Platelet level, amount *10 ¹² /l	203 (148.25–244.25)	170.5 (13.5–255)	0.397
C-reactive protein level, mg/ml	33.42 (15.99–93.72)	81.01 (20.01–143.985)	0.288
INR, Un	1.14 (1.07–1.3)	1.2 (1.035–1.595)	0.52
Procalcitonin level, ng/ml	0.22 (0.07–0.688)	0.085 (0.07–0.385)	0.356
D-dimer level, µg/ml	0.54 (0.28–1.14)	2.705 (1.495–3.83)	<0.001
Fasting blood glucose level, mmol/ml	7.18 (6.8–9.715)	7.27 (6.53–9.43)	0.854
Damage to the lung parenchyma, %	45 (36–62)	68 (55.5–72)	0.004
Blood saturation level, %	94 (88–96)	90.5 (82–97.5)	0.661
Systolic blood pressure, mmHg	130 (125–140)	130 (130–14)	0.322
Diastolic blood pressure, mmHg	80 (80–90)	80 (80–90)	0.883

Notes: comparisons were made using the Mann-Whitney test

Table 4. Distribution of coefficients of univariate logistic regression models for predicting the risk of clinically significant retinal changes

Factor sign		The value of the coefficient of the model, b ±m	The level of significance of the difference of the model coefficient from 0.5 p	Odds ratio indicator, OR (95 CI)
Sex	F		Reference	
	M	0.28 ±0.73	0.706	–
Leukocytes level, amount *10 ⁹ /l		0.096 ±0.043	0.025	1.10 (1.01–1.20)
Lymphocytes level, %		0.037 ±0.067	0.583	–
Erythrocyte level, amount *10 ¹² /l		0.42 ±0.55	0.446	–
Hemoglobin level, g/l		0.40 ±0.44	0.360	–
Platelet level, amount *10 ¹² /l		0.025 ±0.021	0.224	–
C-reactive protein level, mg/ml		–0.003 ±0.004	0.440	–
INR, Un		0.003 ±0.004	0.506	–
Procalcitonin level, ng/ml		0.45 ±0.62	0.464	–
D-dimer level, µg/ml		–0.76 ±0.91	0.406	–
Fasting blood glucose level, mmol/ml		1.12 ±0.32	< 0.001	3.1 (1.7–5.8)
Damage to the lung parenchyma, %		–0.018 ±0.077	0.816	–
Blood saturation level, %		0.084 ±0.032	0.010	1.09 (1.02–1.16)
Systolic blood pressure, mmHg		–0.034 ±0.042	0.416	–
Diastolic blood pressure, mmHg		0.010 ±0.023	0.669	–
Leukocytes level, amount *10 ⁹ /l		0.008 ±0.042	0.838	–
HD	No		Reference	
	Yes	–1.20 ±1.09	0.271	–
DM 1 or 2 type	No		Reference	
	Yes	0.90 ±0.87	0.300	–

HD – hypertension

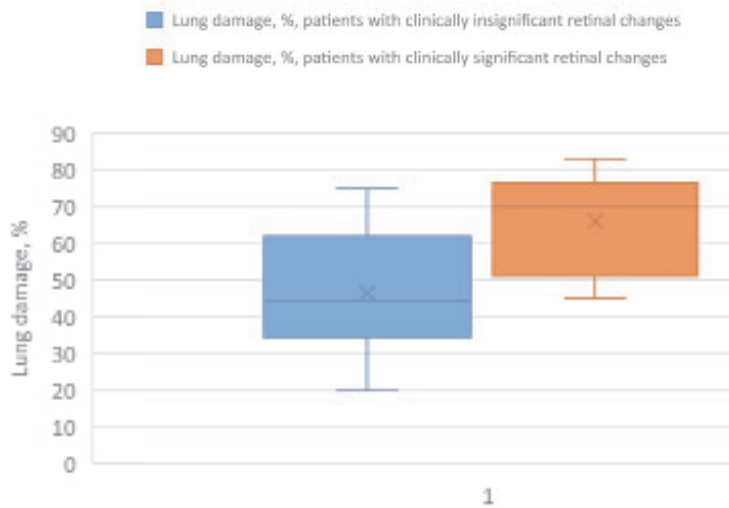
DM – diabetes mellitus

for each year. All patients with clinically significant retinal changes were older than 60 years.

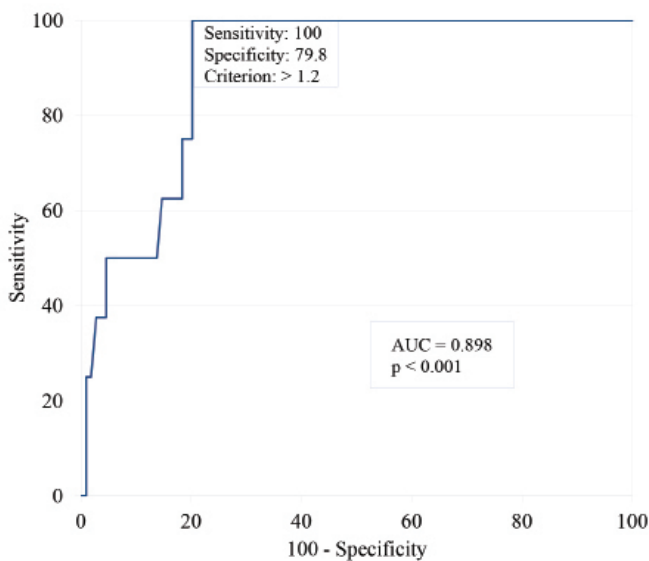
An increase ($p < 0.001$) in the risk of clinically significant retinal changes with an increase in D-dimer level was also found, OR = 3.1 (95% CI 1.7–5.8) per unit of measurement (mcg/ml). Graph 6 shows the operating characteristics curve of this model.

AUC1 model operating characteristics curve = 0.90 (95% CI 0.83–0.95), indicating a strong association of risk of clinically significant retinal changes in patients with COVID-19 with D-dimer levels. When choosing the optimal (according to the Youden Index) critical level of $Y_{crit} > 1.2$ measurement units ($\mu\text{g/ml}$), the sensitivity of the model is 100% (95% CI 63.1%–100%), the specificity is 79.8% (95% CI 71.1%–86.9%). All patients with clinically significant retinal changes had a D-dimer level $> 1.2 \mu\text{g/ml}$.

In addition, there was also an increase ($p = 0.010$) in the risk of clinically significant retinal changes with



Graph 5. The area of lung parenchyma damage in the group of patients without clinically significant retinal changes and in the presence of clinically significant retinal changes. Median value, first and third quartile values, minimum and maximum values are indicated



Graph 6. ROC curve for predicting the risk of clinically significant retinal changes by D-dimer level

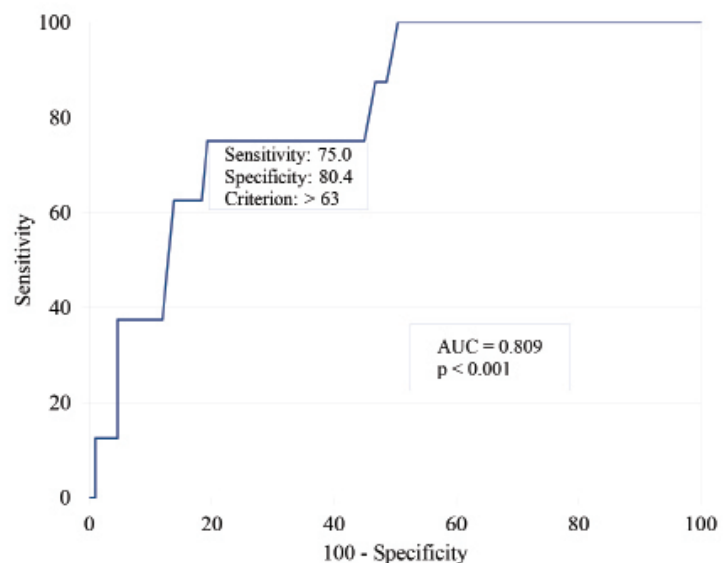
an increase in the degree of lung parenchymal damage in patients with COVID-19, OR = 1.09 (95% CI 1.02–1.16) for each the percentage of growth of the lung parenchyma lesion area. Graph 7 shows the operational characteristics curve of this model.

The area under the curve of the operational characteristics of the model AUC2 = 0.81 (95% CI 0.73–0.88), which indicates a strong relationship between the risk of clinically significant retinal changes and the degree of lung parenchymal damage. When choosing the optimal (according to the Youden Index) critical level of $Y_{crit} > 63\%$, the sensitivity of the model is 75% (95% CI 34.9%–96.8%), the specificity is 80.4% (95% CI 71.6%–87.4%). All patients with clinically significant retinal changes had lung parenchymal lesion area $> 63\%$.

DISCUSSION

So, today, the pathogenesis of COVID-19 in general has the characteristic features of an acute respiratory infection, with the involvement of all organs and systems of the human body in the process of moderately severe, severe and extremely severe course. As a result, the inflammatory process acquires a systemic character, which is included in the concept of “systemic inflammatory response syndrome”. As a result, we can single out a list of metabolic changes specific to this disease: a shift towards hypercoagulation due to increased levels of D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein, procalcitonin, ferritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), the number of platelets and have a prognostically reliable connection with increased the risk of thrombotic complications in COVID-19 [26,27,32].

The most interesting, in context of thromboembolic complications, is the level of D-dimer. The pathophysiological chain of D-dimer formation is as follows: the fibrinolytic system splits the fibrin mesh after the formation of a thrombus; D-dimer, which consists of two D-fragments



Graph 7. ROC curve for predicting the risk of clinically significant retinal changes by the degree of lung parenchymal damage in patients with COVID-19

of fibrin, is formed as a result of activation of the plasmin enzyme. This indicates the presence of destroyed fibrin in the blood, that is, D-dimer reflects the activation of the coagulation and fibrinolysis systems [33].

Considering D-dimer as a marker of thromboembolic complications in COVID-19, we have the following data: excessive inflammation (cytokine storm, activation of vascular endothelium and macrophages), diffuse intravascular coagulation, immobilization, hypoxia due to excessive lung damage in COVID-19 can lead to massive thromboembolic complications [33]. Published data, concerning coagulopathy in COVID-19, showed an increase in the level of D-dimer, lactate dehydrogenase, slight or no changes in prothrombin and thromboplastin time, as well as an increase in the level of antiphospholipid antibodies [34–37].

Analyzing the general connection of D-dimer level with ophthalmic pathology in general, we can note the following correlations: the level of D-dimer is statistically significantly higher in patients with proliferative diabetic retinopathy than in patients with non-proliferative diabetic retinopathy [38,39]. Also, a statistically higher level of D-dimer was found in patients with leukemic retinopathy compared to the control group [40].

Taking into account all the above facts, we can conclude that today this infectious disease is one of the most common triggers of vascular symptomatic or asymptomatic changes in all organs and systems of the human body. The organ of vision is not an exception and is included in the cohort of extrapulmonary manifestations of COVID-19.

In order to investigate the occurrence of retinal changes in COVID-19, we delved into the details of how the COVID-19 virus enters the cells of the retina and have the following information: through interaction with Angiotensin-converting enzyme (ACE) receptors, the COVID-19 virus enters the cells of the human body [41], and retinal cells, in particular, due to simultaneous interaction with ACE and cluster of differentiation (CD) 147/basigin receptors [42]. Also, there are data on the presence of cellular receptors in the retina (Müller cells, ganglion cells, pigment epithelium, retinal microvessels) for various parts of the renin-angiotensin system (ACE, ACE2, prorenin and angiotensinogen receptors) [42]. In particular, there are also data on the presence of ACE/ACE2 receptors in organelles of pigment epithelium cells and ganglion cells of the retina (in laboratory, culture of human retinal organoids was obtained from induced pluripotent stem cells) which, under *in vitro* conditions, were susceptible to infection with the COVID-19 pseudovirus [43]. There is an interesting fact that the expression of ACE/ACE2 increases from the cornea to the retina, and, at the moment, it is beginning to be considered as another way of spreading the virus into the deep structures of the retina, optic nerve, and optic pathway [44]. Recent data show that both ACE-2 and Transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) are highly expressed in the human retina. A recent case series of 3 patients detected the S and N proteins of COVID-19 by immunofluorescence micros-

copy in retinal vascular endothelial cells, presumably containing viral particles [45]. Perhaps this tropism of the virus to retinal cells explains the presence of retinal changes in patients with COVID-19.

The analysis of existing data indicates the existence of contradictions in the views on the correlation between the COVID-19 induced metabolic changes and the presence and/or expressiveness of retinal changes. Thus, Sen S, et al. and Ung L et al. note that intraretinal and petechial hemorrhages and cotton wool spots occur with elevated levels of fibrinogen, C-reactive protein, ferritin, and D-dimer [15]. There are also data on the detection of flame-shaped intraretinal and dot and blot microhemorrhages (in combination with an elevated level of D-dimer), nerve fiber layer infarcts and microhemorrhages in the papillo-macular bundle in patients with COVID-19 [46].

It was also established that cotton wool spots occur at a D-dimer level higher than 385 mg/dL–1 in 22% of the examined patients, and these results were put forward as a hypothesis that COVID-19 is a systemic vascular disease [13,47].

A case of bilateral thrombosis of the central retinal vein with elevated levels of D-dimer and C-reactive protein secondary to COVID-19 was also described [48]. Venkatesh R, Reddy NG, Agrawal S, Pereira A. describe a case of COVID-19-associated central retinal vein thrombosis with elevated D-dimer and ESR [49]. Also, there is an interesting case of suspected bilateral central retinal vein thrombosis in a patient with COVID-19; the patient had dilated retinal veins, epiretinal hemorrhages (in particular, one in the macular area) and elevated levels of D-dimer and C-reactive protein [50], which once again proves the importance of ophthalmological examinations of patients with COVID-19, in order to timely suspect and prevent the occurrence of vascular complications. Certain authors [13,19,21,22], during the laboratory examination of patients with thrombosis of the central vein of the retina during COVID-19, revealed pronounced rheological changes due to significantly increased levels of fibrinogen, D-dimer, prothrombin time.

It should be noted that both veins and arteries can experience thromboembolic complications in COVID-19 [33], which is illustrated by the following case of central retinal artery embolism in a patient with COVID-19 with elevated levels of D-dimer, C-reactive protein, and fibrinogen [51]. A group of authors describe cases of central retinal artery embolism in the above-mentioned infectious disease, while laboratory tests showed elevated levels of ferritin, D-dimer, procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen [13,18].

Also noteworthy is the case of paracentral acute maculopathy associated with COVID-19 and elevated D-dimer levels [52].

In our study, we focused our attention on the correlation of retinal changes with metabolic changes in COVID-19. We described for the first time the dependence of retinal changes, both in general, and divided into clinically significant and clinically insignificant, on various parameters

of metabolic changes in the aforementioned infectious disease. During our study, we obtained the following data: retinal changes were noted in patients with statistically significantly lower levels of lymphocytes and blood glucose levels, as well as a higher percentage of lung parenchymal lesions than in those in whom these changes were not found. Regarding clinically significant and clinically insignificant retinal changes: clinically significant retinal changes occurred in patients with statistically significantly higher D-dimer levels and a greater percentage of lung parenchymal involvement than in the group of patients with clinically insignificant retinal changes.

In our studies, univariate analysis revealed an increase in the risk of clinically significant retinal changes in patients with COVID-19 with the age of the patients, an increase in the level of D-dimer and the degree of damage to the lung parenchyma. These indicators are statistically significant: $p < 0.05$. As you know, vascular changes are the first to occur among the microcirculatory vessels, which are the vessels of the retina. So, taking this into account, it is possible to predict the presence of not only retinal vascular changes in certain metabolic shifts, but also their systemic nature in COVID-19.

In contrast, there are also reports of COVID-19-associated neuroretinopathy [24] and COVID-19-associated maculopathy [24,25], which were not accompanied by any changes in laboratory tests. Certain authors did not find any laboratory abnormalities during the laboratory examination of patients with thrombosis of the central retinal vein during COVID-19 [20,23].

With regard to the correlation of the presence and variety of retinal changes with the area of lung parenchyma damage, we did not find any data on such a relationship when we reviewed the literature. In turn, in our study,

we found a statistically significant relationship between the area of lung damage and retinal changes. As can be seen from Table 1: this correlation is significant and statistically reliable ($p = 0.039$). In our opinion, this can be explained by the fact that when the area of damage to the lung parenchyma increases, the concentration of pro-inflammatory agents in the blood increases, the rheological picture shifts towards hypercoagulation, and the microcirculatory vessels suffer first of all, because they have no collateral blood supply.

Summarizing our review of the literature and our previous studies, we can say that the correlation between the degree of severity of COVID-19, the metabolic status of patients and the presence and clinical significance of retinal changes is statistically significant and should be taken into account when treating the disease and predicting its course [53].

CONCLUSIONS

The structure of retinal changes in patients with COVID-19 correlates with the severity of the clinical course of the disease and changes in the metabolic status of patients. An increase in the lung parenchyma damage area and the level of D-dimer increase the risk of occurrence of significant retinal and ophthalmological changes, accompanied by a decrease in visual acuity (vitreous hemorrhage, prethrombosis or thrombosis of the central retinal vein or branches of the central retinal vein).

Acknowledgements to Vitaly Guryanov, Associate Professor, Health Management Department, O.O. Bogomolets National Medical University.

REFERENCES

1. Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Sep 29;11(1):19373. doi: 10.1038/s41598-021-98873-1
2. Szczeńsiak M, Brydak-Godowska J. SARS-CoV-2 and the Eyes: A Review of the Literature on Transmission, Detection, and Ocular Manifestations. *Med Sci Monit*. 2021 Sep 11;27:e931863. doi: 10.12659/MSM.931863
3. Feng Y, Armenti ST, Mian SI. COVID-19 and the Eye: A Comprehensive Review of the Literature. *Int Ophthalmol Clin*. 2021 Jan 1;61(1):1-14. doi:10.1097/IIO.0000000000000339
4. Farvardin M, Johari M, Tahamtan M et al. Ophthalmic manifestations of COVID-19; a less-appreciated yet significant challenge. *Int Ophthalmol*. 2021 Mar;41(3):1141-1147. doi: 10.1007/s10792-020-01664-2
5. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X. Epub 2020 May 12
6. Mack HG, Fraser-Bell S. "COVID new normal" in ophthalmology: Implications for ophthalmologists, eye care, ophthalmic education and research. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jan;49(1):9-11. doi: 10.1111/ceo.13898
7. Lima LCF, Moraes Junior HV, Moraes HMV. COVID-19 Ocular Manifestations in the Early Phase of Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 May 19;29(4):666-668. doi: 10.1080/09273948.2021.1887278
8. Ung L, Chodosh J. COVID-19 and the eye: alternative facts The 2022 Bowman Club, David L. Easty lecture. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 May;7(1):e001042. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001042
9. Zhang Y, Stewart JM. Retinal and choroidal manifestations of COVID-19. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 Nov 1;32(6):536-540. doi: 10.1097/ICU.0000000000000801
10. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):488-509. doi: 10.4103/ijo. IJO_297_21
11. Özgür Y, Gamze UG, Funda C, Bahattin H, Selim D. Different Cases, Different Manifestations of Post-COVID-19 Retinal Artery Occlusion: A Case Series. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(2):124-129. doi: 10.4274/tjo.galenos.2022.36930
12. İbrahim EA, Demet A. Prospective Study: Frequency of Ophthalmic Findings, Relationship with Inflammation Markers, and Effect on Prognosis in Patients Treated in the COVID-19 Intensive Care Unit *Turk J Ophthalmol*. 2022;52:6-13.
13. Sen S, Kannan NB, Kumar J et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan;42(1):323-336. doi: 10.1007/s10792-021-01996-7
14. Ung L, Chodosh J. COVID-19 and the eye: alternative facts The 2022 Bowman Club, David L. Easty lecture. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 May;7(1):e001042. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001042
15. Lani-Louzada R, Ramos CDVF, Cordeiro RM, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One*. 2020 Dec 3;15(12):e0243346. doi: 10.1371/journal.pone.0243346
16. D'Aloisio R, Nasillo V, Gironi M, Mastropasqua R. Bilateral macular hemorrhage in a patient with COVID-19. *Am J Ophthalmol Case*

- Rep. 2020 Dec;20:100958. doi: 10.1016/j.jajoc.2020.100958. Epub 2020 Oct 9
17. Gascon P, Briantais A, Bertrand E et al. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report, *Ocular Immunology and Inflammation*, 2020;28:8,1293-1297. doi: 10.1080/09273948.2020.1825751
 18. Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases*. 2020;21:e00867. Epub 2020 Jun 18. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00867
 19. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Dhanhani AA, Eatamadi H. Bilateral Central Retinal Vein Occlusion in a 40-Year-Old Man with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020 Oct 29;21:e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
 20. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2572-2574. doi: 10.4103/ijo.IJO_2575_20
 21. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Ocular Immunology and Inflammation*, 2020;28(8):1290-1292. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023
 22. Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, López Vázquez Á, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan;32(1):NP168-NP172. Epub 2020 Jul 30. doi: 10.1177/1120672120947591
 23. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Oct;68(10):2291-2293. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
 24. Virgo J, Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye (Lond)*. 2020 Dec;34(12):2352-2353. Epub 2020 Jul 3. doi: 10.1038/s41433-020-1069-8
 25. Filho LAZ, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19, *Ocular Immunology and Inflammation*, 2020;28(8):1298-1300. doi: 10.1080/09273948.2020.1821898
 26. Valapala VNG, Dasari N, Kolli VK, Mandapaka M. Clinical and biochemical profile of COVID-19 patients admitted in a tertiary care hospital in Visakhapatnam, India during post unlock 2.0 - a retrospective study. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):264-268. doi: 10.25122/jml-2021-0341
 27. Ali HN, Ali KM, Rostam HM et al. Clinical laboratory parameters and comorbidities associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Kurdistan Region of Iraq. *Pract Lab Med*. 2022 Aug;31:e00294. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00294
 28. Desideri LF, Tovani-Palone MR. COVID-19 and the increased risk of myopia and digital eye strain. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 May 24;19:eCE6491. doi: 10.31744/einstein_journal/2021CE6491
 29. Sethi K, Levine ES, Roh S, Marx JL, Ramsey DJ. Modeling the impact of COVID-19 on Retina Clinic Performance. *BMC Ophthalmol*. 2021 May 10;21(1):206. doi: 10.1186/s12886-021-01955-x
 30. Order of the Ministry of Health of Ukraine of March 28, 2020 No. 722, Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
 31. Clinical management of patients with COVID-19 "live" clinical guideline from 2021, Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
 32. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520
 33. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov;13(11):1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383
 34. Zhan H, Chen H, Liu C et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211010976. doi: 10.1177/10760296211010976
 35. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. 2020.2003.2028.20046144
 36. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
 37. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
 38. Zhao H, Zhang LD, Liu LF et al. Blood Levels of Glycated Hemoglobin, D-Dimer, and Fibrinogen in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jun 2;14:2483-2488. doi: 10.2147/DMSO.S309068
 39. Dan-Brezis I, Zahavi A, Axer-Siegel R et al. Inflammation, angiogenesis and coagulation interplay in a variety of retinal diseases. *Acta Ophthalmol*. 2020 Aug;98(5): e559-e562. doi: 10.1111/aos.14331
 40. Yang L, Chen Y, Zhang Y, Shen T, Shen X. Changes in retinal circulation and choroidal thickness in patients with acute myeloid leukemia detected by optical coherence tomography angiography. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 13;10:1117204. doi: 10.3389/fmed.2023.1117204
 41. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Dec;588(7836):E6
 42. Li YP, Ma Y, Wang N, Jin ZB. Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res*. 2021 Mar;51:102200. Epub 2021 Jan 27. doi: 10.1016/j.scr.2021.102200
 43. Ahmad Mulyadi Lai HI, Chou SJ, Chien Y et al. Expression of Endogenous Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Organoids. *Int J MolSci*. 2021 Jan 28;22(3):1320. doi: 10.3390/ijms22031320
 44. Hill JM, Clement C, Arceneaux L, Lukiw WJ. Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression in the Aged Brain and Visual System. *J AgingSci*. 2021;Vol 9(Suppl 7):001. Epub 2021 Sep 30.
 45. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC. Ophthalmic Manifestations of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32310553.
 46. Lani-Louzada R, Ramos CDVF, Cordeiro RM, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One*. 2020 Dec 3;15(12): e0243346. doi: 10.1371/journal.pone.0243346
 47. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? (Rapid Communication). *J Intern Med*. 2021;289:116-120. doi: 10.1111/joim.13156
 48. Lin CH, Sun IT. Bilateral Simultaneous Central Retinal Vein Occlusion Secondary to COVID-19: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol*. 2023 Feb 17;14(1):56-61. doi: 10.1159/000529298
 49. Venkatesh R, Reddy NG, Agrawal S, Pereira A. COVID-19-associated central retinal vein occlusion treated with oral aspirin. *BMJ Case Rep*. 2021 May 19;14(5): e242987. doi: 10.1136/bcr-2021-242987
 50. Saha R, Singh SK, Samanta S. Fundus Examination to Guide Anticoagulation Therapy in Suspected COVID-19 in a Critical Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2021;25(6):737-738.
 51. de Oliveira MR, Lucena ARV, Higino TM, Ventura CV. Central retinal artery occlusion with cilioretinal artery sparing secondary to COVID-19: Additional ocular complication. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Feb;71(2):663-666. doi: 10.4103/ijo.IJO_1246_22
 52. Padhy SK, Dcruz RP, Kelgaonkar A. Paracentral acute middle maculopathy following SARS-CoV-2 infection: the D-dimer hypothesis. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 4;14(3):e242043. doi: 10.1136/bcr-2021-242043
 53. Korol AR, Bezditko PA, Bezkorovayna IM et al. Management of patients with chronic retinal diseases in the current conditions of the COVID-19 pandemic in the world and in Ukraine. *Oftalmol Zh*. 2021;90(2):82-85. doi: 10.31288/oftalmolzh202128284

THERAPY FOR VITREOUS SEEDING CAUSED BY RETINOBLASTOMA. A REVIEW

Kodetová M.¹, Švojgr K.², Širc J.³, Vaněček J.¹, Pochop P.¹

¹ Department of Ophthalmology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

² Department of Pediatric Hematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

³ Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

The authors of the study declare that no conflict of interests exists in the compilation, theme and subsequent publication of this professional article, and that it is not supported by any pharmaceuticals company. The study has not been submitted to in any other journal or published elsewhere.

Received: March 20, 2023

Accepted: May 3, 2023

Available on-line: July 30, 2023



MUDr. Martina Kodetová
Oční klinika dětí a dospělých 2. LF
UK a FN Motol Praha
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
E-mail: martina.kodetova@fnmotol.cz

SUMMARY

Retinoblastoma is the most common primary malignant intraocular tumor in children. Seeding, specifically the dispersion of the tumor into the adjacent compartments, represents a major parameter determining the degree of retinoblastoma according to the International Classification of Retinoblastoma. In this article we focused on vitreous seeding, one of the main limiting factors in the successful "eye preservation treatment" of retinoblastoma. This article presents an overview of the history of vitreous seeding of retinoblastoma, established treatment procedures and new-research modalities. The introduction of systemic chemotherapy in the treatment of retinoblastoma at the end of the 1990s represented a significant breakthrough, which enabled the progressive abandonment of radiotherapy with its attendant side effects. However, the attained concentrations of chemotherapeutics in the vitreous space during systemic chemotherapy are not sufficient for the treatment of vitreous seeding, and the toxic effects of systemic chemotherapy are not negligible. A significant change came with the advent of chemotherapy in situ, with the targeted administration of chemotherapeutic drugs, namely intra-arterial and intravitreal injections, contributing to the definitive eradication of external radiotherapy and a reduction of systemic chemotherapy. Although vitreous seeding remains the most common reason for the failure of intra-arterial chemotherapy, this technique has significantly influenced the original treatment regimen of children with retinoblastoma. However, intravitreal chemotherapy has made the greatest contribution to increasing the probability of preservation of the eyeball and visual functions in patients with advanced findings. Novel local drug delivery modalities, gene therapy, oncolytic viruses and immunotherapy from several ongoing preclinical and clinical trials may represent promising approaches in the treatment of vitreous retinoblastoma seeding, though no clinical trials have yet been completed for routine use.

Key words: retinoblastoma, vitreous seeding, eye preservation treatment, intravitreal chemotherapy

Čes. a slov. Oftal., 79, 2023, No. x, p. x-x

INTRODUCTION

Retinoblastoma (Rb) is the most common malignant intraocular tumor in childhood age, with an incidence of 1 in 13844 born children in European countries [1], while in the Czech Republic it is diagnosed on average in 6 to 7 children annually [2]. According to heredity, the pathology is divided into two forms. Hereditary Rb (approximately 40% of cases), characterized by embryonic mutation of the retinoblastoma (Rb1) gene, is usually diagnosed in children at around the age of one year, and the finding may be either bilateral or multifocal, though in 10–15% of cases is only unilateral. The non-hereditary form of Rb mostly afflicts only one eyeball, forms one lesion, and appears more frequently in older children between 1 and 3 years of

age. These patients have a mutated Rb1 gene only in the tumor tissue [3]. The growth of Rb begins with a small, semi-transparent lesion in the sensory part of the retina, after which it progressively takes on a whitish coloring, and a dilated afferent and efferent vessel appears. Upon further growth the tumor leaves the retina, and an exophytic or endophytic image of growth may occur. A very rare form of Rb is diffuse growth of Rb [4,5]. Localized intraocular Rb is divided into groups A to E based on the advanced stage of the pathology according to the ICRB (International Classification of Retinoblastoma), which helps determine the probability of preserving the eyeball, as well as of preserving visual functions [2,6], Table 1. Rb seeding constitutes the dispersion of tumor particles into the adjacent compartments, and is the main parameter for determining

the degree of Rb according to the ICRB (groups C, D and E). Seeding of intraocular Rb may occur into 4 different anatomical localities (Table 2) [7].

In this article we have focused on vitreous seeding. On the basis of morphology, vitreous seeding is divided into 3 groups: dust (Fig. 1), spheres (Fig. 2) and clouds (Fig. 3) [7,8]. These three types differ not only in their morphology, but also in their response to treatment [8]. Vitreous seeding is one of the main limiting factors in the successful “eye-preservation treatment” of retinoblastoma.

THERAPY FOR VITREOUS SEEDING

History

Historically the first recorded treatment of Rb was enucleation of the eyeball. This therapy was proposed a life-preserving procedure by James Wardrop in 1809 [9]. Almost one hundred years later this was followed by external radiotherapy, which represented the first possibility of eye-preservation treatment, thanks to Hilgartner’s demonstration of the radiosensitivity of Rb in 1903 [10]. However, in addition to ocular complications (cataract, irradiation retinopathy, vitreous hemorrhage, glaucoma), external radiotherapy also increases the later effects of the pathology, which are local effects in connection with orbital growth defect, endocrinopathy, secondary brain tumors, post-radiation sarcomas, and in the case of hereditary retinoblastoma the procedure above all increases the risk of secondary malignancies [9]. In recent decades, conservative therapy of retinoblastoma has experienced rapid development. The introduction of systemic chemotherapy (the currently used protocol of six cycles of VEC – Vincristine, Etoposide, Carboplatin) and focal therapy (cryotherapy, transpupillary thermotherapy and brachytherapy) at the end of the 1990s enabled the progressive abandonment of external radiotherapy. The risks of systemic chemotherapy include the onset of secondary leukemias and myelodysplastic syndrome potentiated by eto-

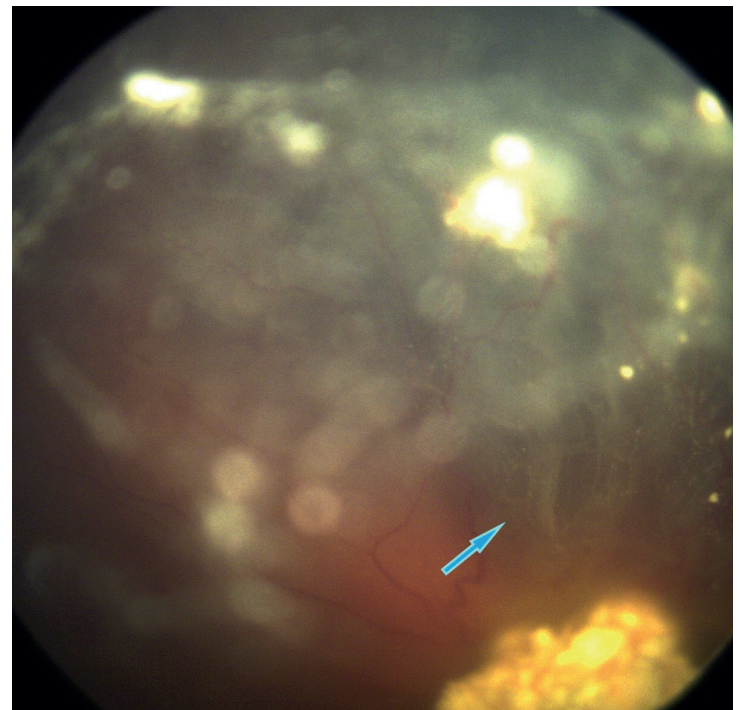


Figure 1. Classification of vitreous seeds: **dust**

Table 2. Four distinct anatomic sites of intra-ocular retinoblastoma [7]

1.	tumor dispersion into the vitreous gel following endophytic disruption of ILM and hyaloid at tumor apex
2.	tumor suspension spreading into the retro-hyaloidal space secondary to endophytic disruption of the ILM at tumor base alone, and partial or complete posterior or vitreous detachment
3.	tumor suspension into the subretinal space created by exophytic growth
4.	tumor suspension into the aqueous fluid of the posterior and anterior chambers secondary to disruption of the anterior hyaloid

ILM – internal limiting membrane

Table 1. International Classification of Retinoblastoma (ICRB) [6]

Group	Quick reference	Specific features
A	Small tumor	Rb ≤ 3 mm in size
B	Large tumor Macula Juxtapapillary Subretinal fluid	Rb > 3mm in size or Macular Rb location (≤ 3 mm to foveola) Juxtapapillary Rb location (≤ 1.5 mm to disc) Clear subretinal fluid (≤ 3 mm from margin)
C	Focal seeds	Subretinal seeds ≤ 3 mm from Rb Vitreous seeds ≤ 3 mm from Rb Both subretinal and vitreous seeds ≤ 3 mm from Rb
D	Diffuse seeds	Subretinal seeds > 3 mm from Rb Vitreous seeds > 3 mm from Rb Both subretinal and vitreous seeds > 3 mm from Rb
E	Extensive Rb	Extensive Rb occupying > 50% of globe or Neovascular glaucoma Opaque media from hemorrhage in anterior chamber, vitreous, or subretinal space Invasion of postlaminar optic nerve, choroid (> 2 mm), sclera, orbit, anterior chamber

Rb - Retinoblastoma

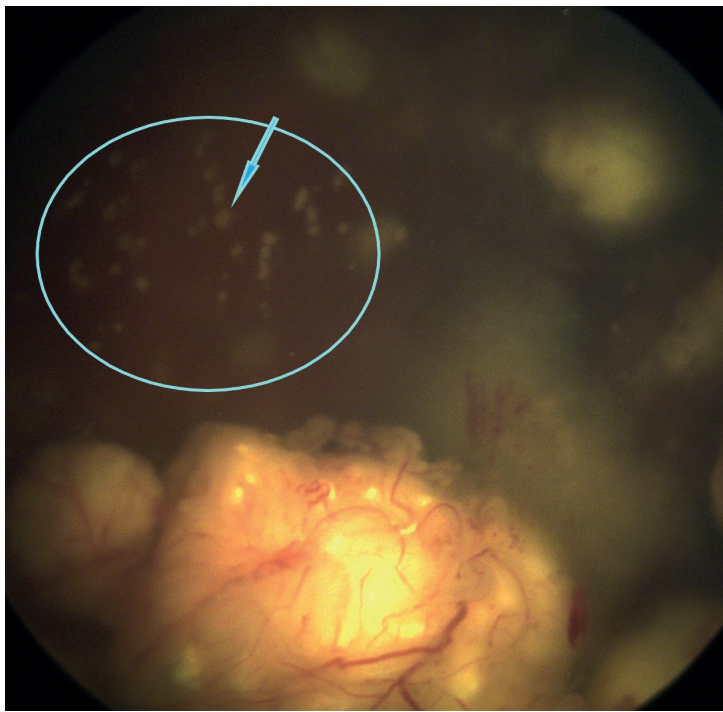


Figure 2. Classification of vitreous seeds: **spheres**

poside [11,12], as well as loss of hearing caused by ototoxic carboplatin [13]. However, the attained concentrations of chemotherapeutics are not sufficient for the treatment of vitreous seeding. A significant change occurred 10 years later, when the advent of chemotherapy in situ with targeted administration of chemotherapeutics by means of intra-arterial, intravitreal and most recently also intracameral injection, significantly increased the probability of preserving the eyeball and visual functions, and thereby contributed to the definitive eradication of external radiotherapy and a reduction of systemic chemotherapy [10].

Super-selective intra-arterial chemotherapy (Ophthalmic artery chemosurgery)

Intra-arterial chemotherapy may also be effective in the treatment of vitreous seeding. However, this therapy is not available in all centers, since it represents a complicated method, requiring an experienced, specialized radiological team [14,15]. Although vitreous seeding remains the most common reason for failure of OAC (ophthalmic artery chemosurgery), this technique has had a marked influence on the original therapeutic schema of children with retinoblastoma. A two-year study conducted by Abramson et al. determined an 83% probability of preservation for eyes with seeding treated by OAC for eyes without any previous treatment, and a 76% probability of preservation for eyes in which treatment by a conventional method had failed [16]. The first attempts to administer an intra-arterial injection in the therapy of Rb were described by Reese et al. in 1958, and subsequently by Kiribuchi, with administration of a triethylenemelamine infusion into the arteria (a) carotis and 5-fluorouracil into the a. frontalis and a. supraorbitalis [17]. Selective intra-arterial therapy has been used in Japan since 1988, and despite several years of experience with a number of

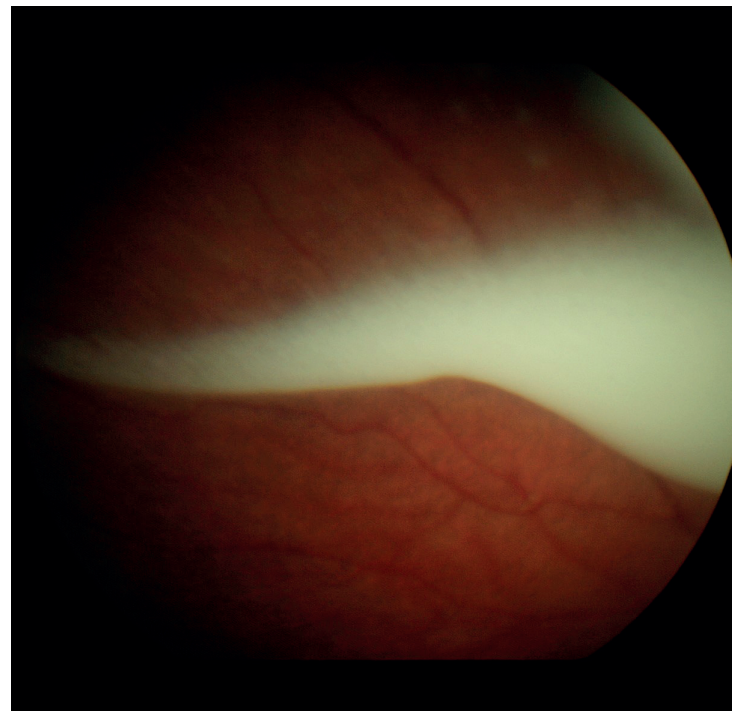


Figure 3. Classification of vitreous seeds: **clouds**

patients exceeding 400, was not expanded to other centers [18,19]. The modern era of OAC began after the introduction of the new technique in 2006 at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center by Abramson and Gobin [20], who described a modified method of super-selective intra-arterial application directly into the arteria ophthalmica (OA), in contrast with the selective intra-arterial application of their Japanese colleagues, in which the infusion of the cytostatic was applied into the a. carotis interna with temporary balloon occlusion of the a. carotis interna (ICA) distally from the OA. The modification according to the American authors is used in retinoblastoma centers to this day. The limit for performance of the procedure is a minimum weight of the child of 6 kg, and a minimum age of 3 months [16]. The procedure is performed under general anesthesia. Cannulation of the a. femoralis is performed, and anticoagulation therapy is administered with Heparin 75IU/kg [21]. A special microcatheter with a diameter of 450 μ m is fed through the femoral artery into the ipsilateral ICA and OA, the cytostatic is then applied directly into the OA by infusion for a period of 30 minutes. If a number of chemotherapeutics are administered, a Melphalan infusion is always applied first of all. A limitation of this method may be represented by vascular anomaly, anomaly of spacing of the OA, upon which it is not possible to complete OAC successfully. In rare cases it is not possible to cannulate the OA via the ICA, which may be caused by previous injury to the ostia of the OA, or by small size or anatomical abnormalities; for these cases authors have published the method of cannulation of the a. carotis externa [16].

The chemotherapeutics (CHT) used are melphalan, topotecan and carboplatin, used either in monotherapy or in combination [22]. The most commonly applied is the alkylating cytostatic melphalan, the use of which in pedia-

tronic oncology is limited by its severe toxic effects, primarily bone marrow suppression [23]. Munier et al. state a dosage of melphalan of 0.35 mg/kg, not exceeding a dose of 7.5 mg, on average 3 injections at 3-weekly intervals [17]. Another cytostatic, which is administered rather in combination with melphalan, is topotecan, which is ranked among topoisomerase I inhibitors. A clinical trial on intra-arterial therapy in patients with Rb using combined treatment of melphalan 0.5 mg/kg and topotecan 0.5–1 mg demonstrated a good synergic effect without an increase of hematological toxicity in comparison with monotherapy by melphalan [24]. Carboplatin is classed among platin derivatives, and its use in the form of OAC has been connected with an observation of thinning of the retinal vessels, since pharmaceuticals on a platin base have a sclerotizing effect [21]. Abramson et al. stipulated the following initial doses of cytostatic agents for their patients: melphalan 0.4 mg/kg, topotecan 0.2–4 mg and 50 mg of carboplatin [25].

After the procedure we may observe transient eyelid edema [26], hyperemia and chemosis of the conjunctivae [20], or forehead hyperemia, and madarosis [25,26]. Temporary changes in the region of the orbit and ocular adnexa, such as eyelids edema, ptosis, congested orbit with temporary dysfunction of the extraocular muscles, have been described by Shields et al. These complications subsided within the range of 2 to 6 months, in which the longest persisting condition was blepharoptosis, for 4 to 6 months [21]. Several cases of stenosis of the OA, occlusion of the central retinal artery or occlusion of a branch of the retinal artery have been published; however, this depends on the experience of the attending team [17,21,25]. Several authors have described atrophy of the choroid, diffuse or sectoral [17,21]. Abramson et al. also recorded the following in their patients: vitreous hemorrhage, optic nerve swelling, suprachoroidal hemorrhage and in a number of cases also phthisis of the eyeball [25]. Hypotension, bradycardia and bronchospasm were recorded during the procedure in certain cases [25,27], in very rare cases central strokes have been published [28]. In some patients transient cytopenia (neutropenia/thrombocytopenia) has developed, in the majority of cases without the necessity of hospitalization or the administration of transfusion preparations [20,21,25,26].

Intravitreal chemotherapy

Intravitreal chemotherapy (IViC) represents a fundamental breakthrough in the treatment of eyes with vitreous seeding. The first mentions of the use of intravitreal therapy for Rb appeared in 1960, when Ericson and Rosengren used the alkylating cytostatic thiotepea. However, the pioneer of the concept not only of intravitreal but also intra-arterial chemotherapy with the use of melphalan was the Japanese ophthalmologist Akihiro Kaneko [29]. In 2012 a study on the intravitreal application of melphalan was published by Munier et al., supporting the IViC method as a promising therapeutic technique in which preservation of the eyeball was attained in 87% of eyes with active recurrent or persistent seeding, and in 81% of eyes with active vitreous seeding primarily planned for enucleation in order to control the tumor [30]. Munier et

al. defined the method of safe application of an intravitreal injection for Rb, in which procedures are used for preventing the extraocular spreading of tumor cells along the channel of injection [31]. This method was subsequently established also in further specialized retinoblastoma centers. It is important to ensure strict adherence to the indication criteria, including examination of the pars plana region by ultrasound biomicroscopy: 1. transparent optic media, 2. absence of invasion of the tumor into the anterior or posterior chamber, 3. absence of a tumor in the place of injection, 4. absence of vitreous seeding in the place of injection, 5. absence of retinal detachment in the place of application. The procedure is always performed under general anesthesia, in mydriasis and under a surgical microscope. In order to prevent reflux, transient hypotonia of the eyeball is performed by paracentesis of the anterior chamber with a 25G incision on the corneal limbus, without perforation of the Descemet's membrane. A 32G needle on a tuberculin syringe is subsequently guided tangentially to the periphery of the anterior chamber in parallel with the iris, and a sample of intraocular fluid with a volume of 0.1–0.15 ml is aspirated (depending on the planned quantity of applied chemotherapeutic), which we then send for cytopathological examination. We subsequently apply an intravitreal injection in the place of planned application 2.5–3.5 mm from the limbus, depending on the age of the patient using a 32G needle on a tuberculin syringe, perpendicular through the conjunctiva and sclera until with reach the vitreous cavity. We inject the contents of the syringe as a bolus within 5 s, with visualization of the end of the needle by microscope. In order to prevent the spread of tumor cells along the injection channel we use the method of triple freezing without indentation (6 sec. each cycle) during the course of extraction of the needle. Following the application, we delicately take hold of the eyeball with conjunctival forceps approximately 1 mm from the limbus, and carefully move it around in all directions, thereby ensuring an even distribution of the pharmaceutical within the vitreous cavity [31].

The most commonly used chemotherapeutics for IViC are melphalan and topotecan, frequently in combination [32–35]. From a practical perspective it is important not to overlook spontaneous hydrolysis of the cytostatic, since in the case of melphalan a progressive decrease of activity takes place one hour after the dilution of the pharmaceutical [36]. All the remainder of the diluted solution must be liquidated. In order to alleviate the financial costs pharmacists therefore recommend the storage of an already pre-filled syringe at a temperature of -20 °C; the stability of a cytostatic thus stored is as long as 6 months [37]. Intravitreally administered melphalan manifests retinal toxicity, and may commonly lead to a deterioration or loss of function of the retina [30,32,35]. Melphalan binds well to melanin, and as a result in dark eyes there is a greater disposition to retinal toxicity and therefore also a worse ERG (electroretinography) recording, as well as the finding on the ocular fundus [32,35,38]. In a study conducted by the authors Francis et al., each injection of melphalan was associated with a significant decrease of ERG response, by approximately 5.3–5.8 μV , increased toxicity was recorded in more pigmented eyes, and upon

administration of intra-arterial chemotherapy at an interval shorter than 1 week from IViC. Retinal toxicity following IViC with melphalan appears fairly promptly, approximately within 1 week, after which it is generally stable and there is no further decrease of ERG amplitude, which also explains the fact that the interval between individual IViCs does not play such a role in increasing the toxicity of the retina [35]. A common side effect is salt and pepper localized retinopathy in the place of injection (sometimes referred to as melphalan pigment epitheliopathy) [35,39,40]. Here there was also an assumption that the repeated application of injections in the same place could lead to an increase of retinal toxicity [35], but this was not confirmed in a study conducted in 2017 [32]. Francis et al. described the toxic effects of intravitreally administered melphalan on the anterior segment in the form of recess of the iris, cataract, depigmentation or thinning of the iris and scleromalacia [41]. Reflux of the vitreous, retinopathy, hemorrhage into the vitreous, endophthalmitis and retinal detachment have also been described in connection with the treatment of retinoblastoma by intravitreal injection [10,42]. Determining the optimal dosage of melphalan has been the subject of several publications. Ghassemi and Shields initially used a melphalan dose of 8 µg/0.1 ml, in which they documented a rapid regression of vitreous seeding with minimal side effects; however, recurrence of seeding occurred. 50 µg of melphalan demonstrated a fast and long-term effect, but in such a high dose pronounced complications were recorded, such as cataract, vitreous hemorrhage, subretinal hemorrhage, severe hypotonia and phthisis of the eyeball leading to enucleation. A dose of 20–30 µg/0.1 ml had a good therapeutic response, without serious side effects [43]. Shields et al. stipulated as standard a dose of 20–30 µg/0.1 ml with an average number of 6 injections [44], which in a further publication they revised to an average of 4 injections of melphalan and 3 injections of topotecan [34]. Munier et al. also inclined towards a dose of melphalan of 20–30 µg. [30].

In contrast with melphalan, topotecan (TPT) has a longer intraocular half-life. In vivo experiments on a rabbit model excluded retinal toxicity following the use of topotecan [45], even upon the use of higher doses (as high as 50 µg per week) [46]. Retinal toxicity of TPT was also not confirmed by the authors of the retrospective study by Nadelmann et al., who used a dose of 20–30 µg for patients with retinoblastoma [47]. Ghassemi et al. examined the effect of a combination of topotecan and melphalan, and determined very good effectiveness of this combination upon a dosage of TPT 20 µg/0.1 ml and 40 µg of melphalan [33]. The German authors Schluter et al. used a dose of 25 µg of melphalan in combination with 20 µg of TPT, in this case eye treatment was combined with brachytherapy [40]. Limited data are available about the effect and toxicity of intravitreally administered carboplatin [48].

The authors of the article recorded a different response to IViC treatment according to the morphological type of seeding. A different regression time of the tumor was observed, as well as the number of applied injections, and the cumulative and average dose of melphalan necessary

for controlling seeding. The dust type manifested a more rapid regression upon a smaller number of injections and lower dose of melphalan, while the opposite applied in the case of the clouds type [8,40]. Classification of seeding may therefore help predict the time, number of injections and dose of melphalan leading to total regression of seeding [11]. Yousef et al. classified the therapeutic response within 3 types: type 0 (complete suppression), type I (calcific seeds) and type II (amorphous seeds) [49].

Periocular therapy

Several authors have assessed the effects of periocular application of CHT on an animal model, with the aim of attaining higher intravitreal concentrations with negligible systemic absorption and zero systemic side effects [50]. In contrast with systemic administration of carboplatin, 10 times higher concentrations were attained in patients with Rb through periocular application, with negligible levels of the cytostatic in the blood [50,51]. A number of scientific groups have attempted local periocular application of CHT (carboplatin, topotecan) in various forms, specifically administration of CHT in depot gel [52], solid polymer [53–55], a system of iontophoresis [56], or a miniature catheter placed on the sclera [51]. However, complete regression of seeding was attained only rarely, and despite the fact that minimal systemic toxicity was attained local adverse effects were frequently recorded, including orbital pseudocellulitis in as many as 50% of cases, optic atrophy and scarring in the periorbital region [57]. In our in vivo experiments with topotecan delivered by episcleral bi-layered hydrogel implant in a rabbit eye model, these local side effects were not recorded [54,55]. At the moment of writing, the first phase of a clinical trial of a new episcleral carrier with topotecan entitled “Chemo-plaque” is under way in Canada [58].

Gene therapy and oncolytic virus therapy

Intravitreal application of a suicide gene – the gene herpes thymidine kinase – on an adenovirus carrier, followed by intravenous ganciclovir therapy, was observed in the first phase of a clinical trial on patients with bilateral retinoblastoma and vitreous seeding not responding to standard treatment; control of the tumor was achieved in one out of eight patients [59]. Within the framework of preclinical trials, a conditionally replicating oncolytic adenovirus has been examined by other scientific groups. One of these oncolytic adenoviruses, VCN-01, replicates itself selectively in tumor cells with a high incidence of free E2F-1 (E2F Transcription Factor 1), as a consequence of a dysfunctional Rb1 pathway [60]. The authors assumed that VCN-01 may provide targeted therapeutic activity also in the case of chemo-resistant Rb. Retinoblastoma cells have been successfully destroyed in in vitro experiments. In xenograft retinoblastoma models in mice, necrosis of the tumor and a higher number of preserved eyeballs were achieved following intravitreal administration of VCN-01 in comparison with standard chemotherapy, as well as prevention of metastases into the CNS. On a rabbit immunocompetent model, VCN-01 was not replicated in the retina, and mini-

mal local side effects were recorded, with a minimal short-term transition of the virus into the blood circulation. The initial first phase of the clinical trial demonstrated the feasibility of intravitreal application, the appearance of markers of viral replication in tumor cells, and led to a suppression of vitreous seeding without systemic complications with a local inflammatory reaction in the vitreous body [60].

Immunotherapy

Retinoblastoma cells exprimate the ganglioside GD2 [61,62], monoclonal antibodies anti-GD2 are approved in the treatment of neuroblastoma [63], though as yet there is not sufficient clinical experience for their use in the treatment of Rb. GD2 together with the adhesive neural cell glycoprotein CD171, which is also highly exprimated on the surface of Rb cells, are the target for modern therapy using CART (chimeric antigen receptor T) cells. The application of these two types of cells had a cytotoxic effect on the cellular lines of retinoblastoma [64]. Further scientific groups subsequently developed local immunotherapy founded upon GD2 CART cells. In order to increase stability, the cells were applied intravitreally in hydrogel. In orthoptic xenograft animal models a complete regression of the tumor was recorded, without signs of recurrence or toxicity for the eye [65].

CONCLUSION

In recent decades we have witnessed the development of new therapeutic methods, which have significantly increased the probability of preserving the eye and in some cases also visual functions in patients suffering from retinoblastoma with an advanced finding. In the case of dissemination of the tumor in the vitreous space, the technique of IViC has been primarily responsible for this improvement. Despite the indisputable effectiveness of this therapy, work is still continuing on the development of new therapeutic techniques which could attain the same effect without the necessity of perforating the patient's sclera. Some oncologists and ophthalmologists consider transscleral application of a cytostatic into the eye of a patient with a malignant tumor to be a somewhat risk-laden procedure with regard to the generalization of the pathology, even despite all the measures that are applied accompanying such treatment. Several different therapeutic procedures have been proposed in order to attain an adequate concentration of cytostatic agents by other means, and some of these methods appear to be promising. Nevertheless, it shall still be necessary to conduct further series of tests which demonstrate their indisputable safety and efficacy, in order for the routine and widespread use of these methods to become feasible.

REFERENCES

1. Stacey AW, Bowman R, Foster A, et al. Global Retinoblastoma Study Group. Incidence of Retinoblastoma Has Increased: Results from 40 European Countries. *Ophthalmology*. 2021 Sep;128(9):1369-1371.
2. Švojgr K. Retinoblastom, *Onkologie* 2016;10(5):215-217.
3. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004 Dec;24(6):828-848.
4. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: atlas and textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2008. Chapter 15, Retinoblastoma: Introduction, Genetics, Clinical Features, Classification; 294-295.
5. Shields JA, Shields CL, Materin M. Diffuse infiltrating retinoblastoma presenting as a spontaneous hyphema. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:311-312.
6. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success, *Ophthalmology* 2006;113:2276-2280.
7. Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma. Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013. *Ophthalmic Genet*. 2014 Dec;35(4):193-207.
8. Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, Marr BP, Beck-Popovic M, Munier FL. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1173-1179.
9. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Aug;46(8):2683-2691.
10. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity". *Prog Retin Eye Res*. 2019 Nov;73:100764.
11. Rizzuti AE, Dunkel IJ, Abramson DH. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? Do we know? *Arch Ophthalmol*. 2008 Jun;126(6):862-865.
12. Weintraub M, Revel-Vilk S, Charit M, Aker M, Pe'er J. Secondary acute myeloid leukemia after etoposide therapy for retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Sep;29(9):646-648.
13. Qaddumi I, Bass JK, Wu J, et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 2012 Apr;30(10):1034-1041.
14. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol*. 2012 Apr;96(4):499-502.
15. Francis JH, Abramson DH, Gobin YP, et al. Electroretinogram monitoring of dose-dependent toxicity after ophthalmic artery chemosurgery in retinoblastoma eyes: six year review. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1):e84247.
16. Abramson DH. Retinoblastoma: saving life with vision. *Annu Rev Med*. 2014;65:171-184.
17. Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, Gaillard MC, Bovey E, Binaghi S. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*. 2011 Mar;31(3):566-573.
18. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2081-2087.
19. Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, Carcaboso AM, Chantada GL, Abramson DH. Treatment of Retinoblastoma: What Is the Latest and What Is the Future. *Front Oncol*. 2022 Apr 1;12:822330.
20. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1398-404, 1404.e1.
21. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov;129(11):1407-1415.
22. Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture. *Br J Ophthalmol*. 2010 Apr;94(4):396-399.
23. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 1987;78:858-868.
24. Taich P, Ceciliano A, Buitrago E, et al. Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):889-897.
25. Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, et al. Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma. *PLoS One*. 2016 Jan 12;11(1):e0146582.

26. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1623-1629.
27. Scharoun JH, Han JH, Gobin YP. Anesthesia for Ophthalmic Artery Chemosurgery. *Anesthesiology*. 2017 Jan;126(1):165-172.
28. De la Huerta I, Seider MI, Hetts SW, Damato BE. Delayed Cerebral Infarction Following Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Jun 1;134(6):712-714.
29. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec;33(12):601-607.
30. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1078-1083.
31. Munier FL, Soliman S, Moulin AP, Gaillard MC, Balmer A, Beck-Popovic M. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1084-1087.
32. Francis JH, Brodie SE, Marr B, Zabor EC, Mondesire-Crump I, Abramson DH. Efficacy and Toxicity of Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Ophthalmology*. 2017 Apr;124(4):488-495.
33. Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, Khodabandeh A, Roohipoor R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Aug;132(8):936-941.
34. Shields CL, Douglass AM, Beggache M, Say EA, Shields JA. Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: Outcomes After 192 Consecutive Injections. The 2015 Howard Naquin Lecture. *Retina*. 2016 Jun;36(6):1184-1190.
35. Francis JH, Schaiquevich P, Buitrago E, et al. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a pre-clinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1810-1817.
36. Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, Carcaboso AM, Chantada GL, Abramson DH. Treatment of Retinoblastoma: What Is the Latest and What Is the Future. *Front Oncol*. 2022 Apr 1;12:822330.
37. Buitrago E, Lagomarsino E, Mato G, Schaiquevich P. Stability of Melphalan Solution for Intravitreal Injection for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1372-1373.
38. Francis JH, Marr BP, Abramson DH. Classification of Vitreous Seeds in Retinoblastoma: Correlations with Patient, Tumor, and Treatment Characteristics. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1601-1605.
39. Smith SJ, Smith BD, Mohnhey BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar;98(3):292-297.
40. Schlüter S, Bornfeld N, Valiyev E, et al. Combination of Brachytherapy and Intravitreal Chemotherapy in the Treatment of Retinoblastoma with Vitreous Seeding. *Ocul Oncol Pathol*. 2022 Feb;8(1):64-70.
41. Francis JH, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Anterior Ocular Toxicity of Intravitreal Melphalan for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Dec;133(12):1459-1463.
42. Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of Extraocular Extension in Eyes With Retinoblastoma Receiving Intravitreal Chemotherapy. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Dec 1;135(12):1426-1429.
43. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012 Oct;130(10):1268-1271.
44. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar;132(3):319-325.
45. Buitrago E, Del Sole MJ, Torbidoni A, et al. Ocular and systemic toxicity of intravitreal topotecan in rabbits for potential treatment of retinoblastoma. *Exp Eye Res*. 2013 Mar;108:103-109.
46. Del Sole MJ, Clause M, Nejamkin P, et al. Ocular and systemic toxicity of high-dose intravitreal topotecan in rabbits: Implications for retinoblastoma treatment. *Exp Eye Res*. 2022 May;218:109026.
47. Nadelmann J, Francis JH, Brodie SE, Muca E, Abramson DH. Is intravitreal topotecan toxic to retinal function? *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul;105(7):1016-1018.
48. Smith SJ, Pulido JS, Salomão DR, Smith BD, Mohnhey B. Combined intravitreal and subconjunctival carboplatin for retinoblastoma with vitreous seeds. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1073-1077.
49. Yousef YA, Al Jboor M, Mohammad M, et al. Safety and Efficacy of Intravitreal Chemotherapy (Melphalan) to Treat Vitreous Seeds in Retinoblastoma. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 12;12:696787.
50. Mendelsohn M, Abramson DH, Madden T, et al. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1209-1212.
51. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1999;106:1947-1950.
52. Martin NE, Kim JW, Abramson DH. Fibrin sealant for retinoblastoma: where are we? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008 Oct;24(5):433-438.
53. Carcaboso AM, Chiappetta DA, Opezzo JA, et al. Episcleral implants for topotecan delivery to the posterior segment of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Apr;51(4):2126-2134.
54. Hobzova R, Kodetova M, Pochop P, et al. Hydrogel implants for transscleral diffusion delivery of topotecan: In vivo proof of concept in a rabbit eye model. *Int J Pharm*. 2021 Sep 5;606:120832.
55. Kodetova M, Hobzova R, Sirc J, et al. The Role of Cryotherapy in Vitreous Concentrations of Topotecan Delivered by Episcleral Hydrogel Implant. *Pharmaceutics*. 2022 Apr 20;14(5):903.
56. Hayden BC, Jockovich ME, Murray TG, et al. Pharmacokinetics of systemic versus focal Carboplatin chemotherapy in the rabbit eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Oct;45(10):3644-3649.
57. Schmack I, Hubbard GB, Kang SJ, et al. Ischemic necrosis and atrophy of the optic nerve after periocular carboplatin injection for intraocular retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:310-315.
58. National Library of Medicine. Topotecan Episcleral Plaque for Treatment of Retinoblastoma – Full Text (2020). *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428879> (Accessed October 26, 2021)
59. Chévez-Barrios P, Chintagumpala M, Mieler W, et al. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7927-7935.
60. Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG, et al. Therapeutic targeting of the RB1 pathway in retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01. *Sci Transl Med*. 2019 Jan 23;11(476):eaat9321.
61. Laurent VE, Otero LL, Vazquez V, et al. Optimization of molecular detection of GD2 synthase mRNA in retinoblastoma. *Mol Med Rep*. 2010 Mar-Apr;3(2):253-259.
62. Chantada GL, Rossi J, Casco F, et al. An aggressive bone marrow evaluation including immunocytology with GD2 for advanced retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jun;28(6):369-373.
63. Mora J. Dinutuximab for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):647-653.

THE CURRENT STATE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN NEURO-OPHTHALMOLOGY. A REVIEW

Lapka M.¹, Straňák Z.²

¹Institute of Pharmacology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University Prague, Czech Republic

²Department of Ophthalmology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University and Královské Vinohrady University Hospital, Prague, Czech Republic

The authors of the study declare that no conflict of interests exists in the compilation, theme and subsequent publication of this professional communication, and that it is not supported by any pharmaceuticals company. The study has not been submitted to any other journal or printed elsewhere.

Received: May 13, 2023

Accepted: July 21, 2023

Available on-line: October 10, 2023



PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. lékařská
fakulta UK
Ruská 87
110 00 Praha 10
E-mail: marek.lapka@lf3.cuni.cz

SUMMARY

This article presents a summary of recent advances in the development and use of complex systems using artificial intelligence (AI) in neuro-ophthalmology. The aim of the following article is to present the principles of AI and algorithms that are currently being used or are still in the stage of evaluation or validation within the neuro-ophthalmology environment. For the purpose of this text, a literature search was conducted using specific keywords in available scientific databases, cumulatively up to April 2023. The AI systems developed across neuro-ophthalmology mostly achieve high sensitivity, specificity and accuracy. Individual AI systems and algorithms are subsequently selected, simply described and compared in the article. The results of the individual studies differ significantly, depending on the chosen methodology, the set goals, the size of the test, evaluated set, and the evaluated parameters. It has been demonstrated that the evaluation of various diseases will be greatly speeded up with the help of AI and make the diagnosis more efficient in the future, thus showing a high potential to be a useful tool in clinical practice even with a significant increase in the number of patients.

Key words: artificial intelligence, deep learning system, neuro-ophthalmology, eye movement disorders

Čes. a slov. Oftal., 79, 2023, No. x, p. x-x

INTRODUCTION

Artificial Intelligence (AI) is defined as critical thinking and intellectual performance extended by the technology of synthetic intelligence, which is used today in practically all spheres of human activity. Since its introduction, AI has progressively spread from areas such as travel and transport, finance, purchasing and healthcare technology, up to medicine. In order to understand the application of AI, not only within the field of ophthalmology, it is necessary to be aware of the mechanisms upon which it is built. Through the sequence of data processing, AI is capable of evaluating its previous operations, and by doing so improves its predictive skills and accuracy. The capacity for performing millions of calculations and tasks without the need for pauses represents an insurmountable advantage of AI over its human counterparts [1]. Within the framework of AI we operate in 2 subsets: machine learning and deep learning. Machine learning requires manually created functions on the part of the programmer, which use this model to optimize the process of learning and to automate the prediction of results with

a limited set of data. By contrast, deep learning is capable of automating extractions, but in order to attain virtually perfect accuracy it requires an immense quantity of data. The deep learning system (DLS) improves upon previous approaches based on machine learning by incorporating multi-level mechanisms of learning for the purpose of extracting diverse models in order to attain a better result. This module is composed of several small and large receptive fields which are interconnected and superimposed on each other, similarly to the connection between neurons in the human brain. An understanding and harnessing of the power of AI and neural networks represents an attractive prospect for several fields of activity with respect to the fact that it has the potential to make substantial advances within a relatively short time. AI has already made inroads into several fragmentary disciplines within the framework of ophthalmology, which we shall present a brief review of below [2].

In ophthalmology AI algorithms already exist for the detection of diabetic retinopathy [3], glaucoma [4], age related macular degeneration [5] and retinopathy of prematurity [6]. The sub-specialization focusing on glaucoma is one of

the most rapidly developing areas. The first implementation of AI within the area of glaucoma is an analysis of measurement of intraocular pressure (IOP), in which the level of IOP is one of the most significant risk factors in the progression of changes on the optic nerve papilla. For continuous monitoring of IOP, a contact lens has been developed thanks to which we can identify even minor fluctuations of IOP during the course of the day, which would otherwise have eluded us [4]. In addition, several deep learning algorithms have been developed in order to record the size and shape of the disc, the size and shape of excavation, the cup/disc ratio, and the thickness of the neuroretinal rim. It is important to state that one DLS was able to outperform 5 out of 6 ophthalmologists in identifying glaucoma with the aid of these criteria. AI has also found application in imaging methods such as optical coherence tomography (OCT) and testing of the visual field, attaining 93% sensitivity in detecting glaucoma in both of these methods [7].

The three main themes of AI in retinal specialization include diabetic retinopathy (DR), retinopathy of prematurity (ROP) and age-related macular degeneration (ARMD).

In the case of DR, AI was trained to search, among other conditions, for clinically significant macular edema, which enables timely diagnosis and treatment. More practical is the impact of AI on screening for the initial stages of diabetic retinopathy, when patients do not yet perceive any complaints but pathological changes are already manifested.

ROP, or abnormal changes on the retina, and in advanced stages growth of a neovascular retina as a consequence of hypoxia upon a background of premature birth, has also been influenced by advances in the field of AI. Computer algorithms and systems of machine learning have recently been developed which enable the development of scores for quantifying the onset and progression of ROP.

OCT and ocular fundus photography are regularly used technologies in the detection of ARMD, which is the main cause of loss of sight in developed countries. Both technologies of detection are the main target of AI. Studies have demonstrated that diagnosis of ARMD with the aid of OCT scans and ocular fundus photographs with the aid of AI is comparable with that conducted by clinical evaluators, while some studies have in fact demonstrated better performance on the part of AI.

It was recently published that a deep learning model was able to differentiate between macular edema upon a background of ARMD, diabetic macular edema, optic disc drusen and choroidal neovascularization with 99.8% and 100% accuracy [8].

Other applications of AI in ophthalmology include detection of ocular malignancies. Machine learning algorithms have been developed for the detection of basal cell and squamous cell carcinomas, and for assisting in the preoperative demarcation of edges and planning of resection of these formations [9]. Furthermore, studies demonstrate that AI has been successful in detecting cataracts, as well as comparison and above all calculation of the power of intraocular lenses (IOL) [10]. The newly emerging technology in AI referred to as a generative adversarial network has demonstrated an ability

to convert scans between 2 different imaging methods with high precision. For example, recent studies have shown that it is possible to use this method to synthesize scans of fluorescence angiography from ocular fundus photographs [11]. It is clear that AI has penetrated into several sub-disciplines within the field of ophthalmology, and in the near future we can therefore expect incredible advances. The aim of this article is to present the currently used systems of artificial intelligence in the field of neuro-ophthalmology.

METHOD

For the purposes of this article, literary research was conducted focusing on an assessment and if applicable comparison of the evaluations of individual indications within the field of neuro-ophthalmology. The scientific databases PubMed, Scopus, and Medline were used in the research, as well as the website ClinicalTrials.gov, in order to search for target articles using the key terms "artificial intelligence", "deep learning", "optic nerve head", "papilledema", "retinal", "optic disc", and "neuro-ophthalmology". Of the articles found, we used only those that described a comparison of evaluations with experts, demonstrated qualitative sensitivity and other parameters above 80%, and in which an impact on clinical practice could be expected. For the same reason we excluded articles dealing with an evaluation of the function of the optic nerve.

RESULTS

Current imaging methods in neuro-ophthalmology

Before describing the options for the application of AI in neuro-ophthalmology, it is important to mention the current imaging methods that are already available within this area. The basis of imaging methods in neuro-ophthalmology are constituted by computer tomography (CT), and magnetic resonance (MR), each of which has its own characteristics. CT angiography (CTA) and MR angiography (MRA) offer a fundamental benefit in highlighting vascular abnormalities potentially contributing to the diagnosis of neuro-ophthalmological disorders. Another important diagnostic tool is examination of the visual field with the aid of perimetry, e.g. Humphrey visual field (HVF). As in other sub-disciplines, in neuro-ophthalmology also fundus photography and optical coherence tomography (OCT) of the optic nerve are commonly used to detect changes of the optic nerve [12].

Use of artificial intelligence in neuro-ophthalmology Evaluation of the optic nerve

Nerve signals generated upon phototransduction of light by the retina are transmitted to the central nervous system by means of the optic nerve. The appearance of the papilla, the proximal end of the optic nerve, depends on its structural integrity. Deformities of axons may cause discoloration (or even atrophy), or swelling in different neuropathies [13]. There are several neurological conditions, e.g. intracranial hypertension, which require quick diagnosis and intervention. Digital fundus cameras provide high quality photographs of the papilla and retina, and offer an alternative to ophthalmoscopy

[12]. As an alternative to trained neuro-ophthalmologists, AI algorithms may offer a solution for a fast, automated and accurate interpretation of the papilla, as well as determination of the basic diagnosis. A review of studies using AI to detect papilla abnormalities is presented in Table 1.

Although glaucoma, retinal pathologies and neuro-ophthalmology overlap considerably, there are certain conditions which have a special status within the framework of neuro-ophthalmology. This concerns papilledema, anterior ischemic optic neuropathy (AION) and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), as well as their differentiation from glaucomatous optic neuropathy (GON). Liu et al. developed a DLS which in this respect attained 98.8% accuracy, thereby competing with a far greater set of data from other authors, and demonstrating that a DLS can be accurate also in a small data set [14].

In a groundbreaking retrospective study from 2020 using 14 341 photographs of the ocular fundus, Milea et al. described how deep learning systems using retinal cameras were able to differentiate a normal ocular fundus from scans with edema of the optic nerve papilla, or with other abnormalities which were not connected with papilledema [15,16]. Following a cross-comparison with 4 experienced neuro-ophthalmologists, it was determined that the DLS had 96.4% sensitivity and 84.7% specificity for detection of papilledema, and produced results that were at minimum comparable with those of the experts. The DLS was also tested against 2 experienced neuro-ophthalmologists in an evaluation of 800 fundus photographs. The classification was divided into normal optic fundus, papilledema or other abnormalities. In this study the DLS correctly classified 678 out of 800 scans (84.7%), whereas expert 1 correctly classified 675 out of 800 (84.4%) and expert 2 correctly classified 641 out of 800 (80.1%) [17]. Another study assessed a significant factor influencing the accuracy of evaluation of the optic nerve, namely the quality of scans. The validated DLS evaluated an international, multicentric, multiethnic data set of 5 015 scans of the ocular fundus from 31 centers in 20 countries, with an overall accuracy of 90.6%, including poor quality scans, in an evaluation several times faster than those of 3 independent experts [18].

Another study described how the performance of a deep learning system in classifying abnormalities of the optic disc was at least as good as that of 2 independent neuro-ophthalmologists [19]. Akbar et al. developed an automated system for detecting the severity of papilledema from 160 fundus photographs with the aid of AI. This system attained 92.9% and 97.9% accuracy in the detection and classification of edema [20]. Other studies using various different combinations of extraction of algorithm features have also demonstrated good accordance for classification of papilledema in comparison with a neuro-ophthalmologist (Kappa score = 0.71), and comparison in evaluation by OCT (Pearson correlation coefficient, $r = 0.77$) [21]. Ahn et al. used a DLS to differentiate normal papilla scans from abnormalities caused by other neuropathies and edema. With the aid of data expansion and a classical convolutional neural network (CNN) with Tensorflow and transfer learning, they differentiated actual edema

from pseudo-edema with high precision (95%). Unfortunately, the study suffered from a number of methodological limitations such as insufficiently stringent clinical inclusion criteria and external testing of the data file [22].

The results of these studies thus emphasize the possibility of faster and more accurate determination of papilledema for timely commencement of treatment. However, the fundamental question as to whether AI may provide a more accurate classification in comparison with experts still remains. In a study which addressed this question, the overall accuracy of classification of the BONSAI-DLS system (84.7%) was at least as good as that of 2 neuro-ophthalmologists with more than 25 years of clinical practice behind them (80.1% and 84.4%), who similarly to the DLS diagnosed the appearance of the ocular fundus based on digital fundus photographs without other clinical information [19]. The robustness of a DLS for detecting papilledema and other abnormalities was also confirmed by 2 further studies, even if with smaller groups of validation and evaluation datasets [14,23].

Glaucomatous and non-glaucomatous optic neuropathy

AION and NAION are sight-threatening conditions, in which timely diagnosis is of vital importance. A retrospective study in comparison with experienced clinicians demonstrated that their neural network was able to detect AION in 94.7% of cases [24]. It is very important to differentiate glaucomatous optic neuropathy from non-glaucomatous optic neuropathy (NGON), such as AION or NAION. Jang et al. applied the neural network ResNet-50, DLS MATLAB, to 3 815 color fundus scans, and demonstrated 93.4% sensitivity and 81.8% specificity in differentiating between NGON and GON [24]. It therefore has the potential to provide a clear diagnostic differentiation between these 2 pathologies, which could enable greater effectiveness and better utilization of time and resources.

A study by Feldon et al. from 2006 describes the ability of a computer classification system to characterize the severity of NAION on the basis of evaluation of HVF. However, the study was not clinically usable and was focused rather for research purposes [25]. Glaucoma is typically manifested in the excavation of the optic nerve papilla. It is nevertheless very important to correctly identify compressive neuropathy, which may imitate glaucoma. Yang et al. used DL in order to differentiate GON from non-glaucomatous optic neuropathy (NGON) caused by compression, hereditary disorder, chronic ischemia, inflammation, trauma or toxicity with the aid of an analysis of fundus photographs using the CNN architecture ResNet-50. The diagnosis of the cause of neuropathy was evaluated by 2 specialists, who supported it with evidence from an evaluation of the visual field and OCT. The overall accuracy of the DLS reached 99.1%. The diagnostic precision of the DLS for specific differentiation of GON from images of NGON demonstrated sensitivity of 93.4% and specificity of 81.8% [26].

A further study on a DLS in relation to HVF was conducted in relation to glaucomatous changes. With the use of 32 443 HVF, Wen et al. demonstrated that their algorithm

Table 1. Summary of studies evaluating classical machine and deep learning to detect structural and functional abnormalities of the optic nerve and papilla

Assessment specifications					AI characteristics			Source
AI	Assessment	Model	Aim	Dataset	Sensitivity	Specificity	Accuracy	
ML	Colour picture of the fundus	Image processing and extraction of vasculature features, blurring and disc colour. Extraction of textural features using GLCM. Classification using SVM with RBF.	Detection of papilledema. Classification of the severity of papilledema into mild (MFS 1 and 2) and severe (MFS 3 to 5).	160 images, 50 normal and 40 with papilledema from the STARE database and 40 normal and 30 with papilledema from the local database.	90.09	96.49	92.99	Akbar et al, 2017
ML	Colour picture of the fundus	Analysed parameters of optical disc pallor.	Assessment of optic disc pallor.	230 images, 107 with disc pallor and 123 normal from the local database.	95.3	96.7	96.1	Yang et al, 2019
ML	Colour picture of the fundus	NA.	Differentiate papilledema from a normal finding or other abnormalities. To compare the performance of DLS against 2 neuro-ophthalmologists.	Training dataset: 14341 images (2148 with papilledema, 3037 with other abnormalities, 9156 with normal findings). 800 images were evaluated (201 with papilledema, 199 with other abnormalities, 400 with normal findings).	83.17	94.39	91.59	Biousse et al, 2020
DL	Colour picture of the fundus	CNN using Google's Tensorflow framework, Inception V3, on ResNet and VGG.	Detection of papilla swelling accuracy.	1 396 images (295 with neuropathy, 295 with pseudopapilledema, 779 normal) from a local database. Training dataset: 876 images.	95.99			Ahn et al, 2019
DL	Colour picture of the fundus	BONSAI DLS: DenseNet-121 classification network.	Distinguishing papilledema from normal images and other abnormalities.	Test dataset: 14341 images (2148 with papilledema, 3037 with other abnormalities, 9156 with normal findings). 1505 images evaluated (360 with papilledema, 532 with other abnormalities, 613 with normal findings).	96.49	84.78	87.58	Milea et al (2020)
DL	Colour picture of the fundus	U-net segmentation network, VGGNet classification network.	Classification of the severity of papilledema into mild (MFS 1 and 2) and severe (MFS 3 to 5).	Training dataset: 2103 images (1052 with mild/moderate oedema, 1051 with severe papilledema). Test dataset: 214 images (92 with mild/moderate oedema, 122 with severe oedema).	91.8	82.6	87.9	Vasseneix et al, 2021
DL	Colour picture of the fundus	Classification using ResNet-152.	Differentiating between normal and abnormal smartphone images.	Training dataset: 944 images (364 abnormal, 580 normal) from the local database. Test dataset: 151 images (71 abnormal, 80 normal) from a local database.	94.01	96.05		Liu et al, 2021

CNN – convolutional neural network, DL – deep learning, GLCM – co-occurrence matrix, MFS – modified Frisén grade scheme, ML – machine learning; NA – not Applicable, RBF – radial basis function, SVM – support vector method

Table 2. Summary of studies evaluating classical machine and deep learning on eye movement disorders

Assessment specifications					AI characteristics			Source
Aim	Dataset	Sensitivity	Aim	Dataset	Sensitivity	Aim	Dataset	
ML	Face photo.	Classification using the detection and calculation of the corneal light reflex ratio.	Eye misalignment detection in primary gaze facial photographs using the corneal light reflex.	103 subjects.	97.2	73.1	94.2	Khumdat et al (2013)
ML	Digital video recordings of eye movements with cover test.	Classification using automatic eye deviation. The model was not further specified.	Identification of strabismus in digital video recordings using the cover test.	15 patients with exotropia.	80.0	100.0	93.3	Valente et al, 2017
DL	Retinal birefringence scan.	Classification using the Neural Network toolbox for MATLAB.	Detection of eye disorders using retinal birefringence sensing.	Validation: 10 eyes in 5 subjects with different fixations. Test: 39 subjects (19 with strabismus, 20 controls).	98.5	100		Gramatikov et al, 2017
DL	Photographs of eyes taken by patients.	Segmentation using ResNet-101. Classification using CNN.	Strabismus detection using autoscreening.	Validation: 3409 images (701 strabismus, 2708 controls). Test: 2276 images (470 strabismus, 1 806 controls).	93.3	96.2	93.9	Lu et al, 2018
DL	Face photo.	Area localization using faster R-CNN. Classification using Inception-V3 pretrained on ImageNet.	Screening for horizontal strabismus in primary gaze using facial photographs.	Validation: 7026 images (3829 strabismus, 3197 controls). Test: 277 frames.	94.0	99.3	95	Zheng et al, 2021

CNN – convolutional neural network, DL – deep learning, GLCM – co-occurrence matrix, MFS – modified Frisén grade scheme, ML – machine learning; RBF – radial basis function, SVM – support vector method

was capable of providing predictions of development of the visual field in glaucoma on the basis of a single initial HVF. The accuracy of prediction was within the range of 0.5 to 5 years, which provided clinical doctors with a tool for creating more precise plans for treatment [27].

Detection of eye movement disorders

The deviation in childhood and acquired strabismus may be connected with muscle restriction, convergent or divergent insufficiency or refractive errors. It can be clinically determined among other matters by a Hirschberg and Krimsky test, in which the gold standard is a prism cover test (PCT). AI systems have been developed which model data on the motor activity of the eye in order to predict signs in connection with infantile nystagmus and to detect strabismus. In future these systems could be extended also to other causes of ocular asymmetry, such as cranial nerve palsy [28,29].

Strabismus and similar abnormalities

The detection of squinting or strabismus with the aid of AI has been described predominantly in technical studies

using photographs of patients, video recordings of eye movements, cover tests, retinal birefringence scanning or measurement by PCT. These studies are summarized in Table 2.

Facial photographs have been used to detect strabismus with the aid of various different AI methods. Sousa et al. designed a system on the basis of the Hirschberg reflex from photographs of 40 adult patients in 5 positions (primary gaze, upward gaze, downward gaze, left gaze and right gaze). The authors used 5 steps: segmentation of the face, detection of the ocular region, localization of the eyes, limbus and glare, and finally diagnosis based on the distance of the center of the cornea from the detected light reflex. The accuracy of identification of ocular asymmetry was 100% in exotropia, 88% in esotropia, 80% in hypertropia and 83% in hypotropia. A similar study, which used analysis of corneal light reflex, but only in children, attained accuracy of 94.2%, sensitivity of 97.2% and specificity of 73.1% [30]. Zheng et al. also developed a DL approach for screening of referable horizontal strabismus in children based on photographs in primary gaze. A total of 7026 images were used to train the model, 277 of which were tested. The algorithm

attained accuracy of 95%, which was superior to the result of the resident ophthalmologists (accuracy within the range of 81–85%). However, before confirmation of usefulness it is necessary to conduct more extensive clinical validation trials, ideally performed prospectively [31].

Some studies have analyzed video recordings of eye movements from different gazes. Chen et al. developed AI which used various different CNN models and achieved accuracy of 95%, sensitivity of 94% and specificity of 96% in testing on a small sample of 17 adult patients with strabismus and a control group of 25 individuals [32]. In the study by Yang et al., an infrared camera with a special occluder that blocked the subject's gaze and selectively let in infrared light was used. This program achieved strong correction with manual measurement by PCT, performed by 2 independent ophthalmologists. Valent et al. attempted to dispense with the need for a special camera or filters in the analysis of video recordings of a cover test with the aid of a different program which incorporated identification of the limbus, observation of the eye and detection of the occluder. This method attained 93.3% accuracy, 80.0% sensitivity and 100% specificity for the detection of exotropia [26].

In order to overcome a number of methodical errors, Gramatikov et al. embarked upon retinal birefringence scanning for the purpose of determining central fixation according to changes of polarization of light refracted from the eye. In combination with an analysis with the aid of a specially designed ANN, in testing on 39 subjects the system attained 98.5% sensitivity and 100% specificity for the detection of ocular shift [33]. The use of AI for the detection and diagnosis of ocular asymmetry or other disorders is promising, both for its use in pediatric ophthalmology and in neuro-ophthalmology [34].

DISCUSSION AND LIMITS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE

The visual pathway begins with photoreceptors, and after switching to various different levels ends in the occipital lobe of the brain. As a consequence of this, intracranial pathologies may lead among other factors to disorders of the visual apparatus. Neuro-ophthalmology is an integrating medical discipline that incorporates the study of pathologies along the entire visual pathway. The most commonly occurring disorders affect the afferent visual system and the efferent pathway, which leads to central motor disorders, cranial neuropathies, instability of gaze and disorders of the pupils. These changes may have their origin in a broad range of pathologies, from autoimmune, infectious, inflammatory, ischemic, traumatic, compressive, congenital or degenerative disorders. It frequently occurs that neuro-ophthalmic dysfunction may be the first manifestation of a neurological disorder (e.g. multiple sclerosis). Similarly, optic nerve hypoplasia (ONH) may represent the sole manifestation of increased intracranial pressure [35]. Up to now neuro-ophthalmology has not benefitted substantially from advances in the field of artificial intelligence. The probable reasons are: (1) low prevalence and heterogeneity of disorders, which means that there is

insufficient available data necessary for effective practice and training of systems; (2) relatively small community of specialists in comparison with other specializations; and (3) lack of uniformity in determination of final diagnosis between individual centers, especially when neurologists may enter the process. This may then lead to a loss of basic data and a decrease in the reliability of sufficient training before validation of the artificial intelligence algorithms. Despite this, the article has attempted to summarize and discuss the knowledge we have so far relating to systems of machine and deep learning for the purpose of detecting abnormalities within the neuro-ophthalmological environment [36].

One of the most limiting factors in the introduction of artificial intelligence (AI) is costs. In the literature there is only a negligible quantity of studies that address the impact of costs on the practical usability of AI. There are even fewer of those that deal with specific conditions, while the largest amount of literature focuses on the implementation of screening for diabetic retinopathy. With reference to this situation, Ruamviboonsuk et al. found 5 studies that addressed the cost-effectiveness of AI. The authors reached the conclusion that AI is more cost-effective than manual screening of diabetic retinopathy [37], though the studies nevertheless lack generalization in other indications. With regard to this insufficiency, it is difficult to determine the overall impact which AI is capable of having.

From this there ensues a further problem faced by AI, namely the methodology of clinical trials. With reference to the time and finances required for the creation of the technology, it is a particularly laborious process to obtain approval from the American FDA for testing of a research hypothesis. However, this approval is essential within the framework of the payment process. Without financial coverage, the costs are otherwise too high to justify the use of AI [24]. Another limitation of AI consists in the collection of extensive and complete data files for the creation and validation of algorithms. The "garbage in, garbage out" rule clearly states that if AI receives incomplete or insufficient data, the result will be incomplete and insufficient predictions. The supply of such data files requires either a large private practice or a hospital environment with patients who are willing to participate [38]. Large data files containing clearly categorized images with pronounced clinical features on color fundus photographs are not common. As a consequence, greater endeavors on the part of developers are required in order to develop AI solutions capable of detecting multiple papilla conditions in clinical practice.

It appears that the majority of research up to now has focused on fundus scans in the detection of neuro-ophthalmological disorders. However, in order for AI to have a greater impact in this field, it must penetrate far deeper into these imaging methods. Similar studies have already been conducted in other fields of medicine, including cardiology, pneumology and neurology [16,24]. Most studies in this article use a retrospective design [8,9,11,39,40]; nevertheless, a prospective evaluation would manifest far greater clinical validity. We can only hope that the advance of AI in medicine will contribute to a greater availability of literature and other sources

which demonstrate the cost-effectiveness of AI, thereby leading to easier use of the technology in practice.

CONCLUSION

Thanks to technological advances, artificial intelligence (AI) can now boast the ability to process large sets of data quickly and consistently, which may help doctors determine a more accurate diagnosis within a shorter time. It is necessary to note that within the current configuration, AI rather plays the role of a “second” than an equal part-

ner alongside the clinician. At present AI is used in several fields of medicine, including dermatology and radiology, and ophthalmology also has good prerequisites for the harnessing of its efficacy. With reference to the routine gathering of data from various methods of clinical evaluation, AI may serve as a tool for analyzing a huge quantity of data and assisting in clinical decision-making. AI systems already exist in ophthalmology for detecting diabetic retinopathy, glaucoma, age-related macular degeneration and other conditions. This article has attempted to describe advances in the use of AI in neuro-ophthalmology.

REFERENCES

1. Global CSU. How does artificial intelligence work?: CSU Global. The Official Blog of CSU Global. <https://csuglobal.edu/blog/how-does-artificial-intelligence-actually-work>. Citace 11.04.2023.
2. Pei K, Cao Y, Yand J, Jana S. DeepXplore: Automated Whitebox Testing of Deep Learning Systems. *Communications of the ACM*. 2019;62(11): 137-145. <https://doi.org/10.1145/3361566>
3. Grzybowski A, Brona P, Lim G, et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye (Lond)*. 2020;34(3):451-460. doi:10.1038/s41433-019-0566-04
4. Mayro EL, Wang M, Elze T, Pasquale LR. The impact of artificial intelligence in the diagnosis and management of glaucoma. *Eye*. 2020;34:1–11. doi:10.1038/s41433-019-0577-x5
5. Yan Q, Weeks DE, Xin H, et al. Deep-learning-based prediction of late age-related macular degeneration progression. *Nat Mach Intell*. 2020;2:141-150. doi:10.1038/s42256-020-0154-96
6. Campbell JP, Singh P, Redd TK, et al. Applications of Artificial Intelligence for Retinopathy of Prematurity Screening. *Pediatrics*. 2021;147(3):e2020016618. doi:10.1542/peds.2020-0166187
7. Al-Aswad LA, Kapoor R, Chu CK, et al. Evaluation of a Deep Learning System For Identifying Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *J Glaucoma*. 2019;28(12):1029-1034. doi:10.1097/IJG.0000000000001319
8. Kamran SA, Tavakkoli A, Zuckerbrod SL. Improving robustness using joint attention network for detecting retinal degeneration from optical coherence tomography images. In 2020 IEEE International Conference On Image Processing. 2020:2.
9. Goh JHL, Lim ZW, Fang X, et al. Artificial Intelligence for Cataract Detection and Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(2):88-95. doi:10.1097/01.APO.0000656988.16221.04-10
10. Kamran SAb, Hossain KF, Tavakkoli A, Zuckerbrod SL, Baker SA, Sanders KM. Fundus2Angio: a conditional GAN architecture for generating fluorescein angiography images from retinal fundus photography. In International Symposium on Visual Computing. 2020:125-138.
11. Tavakkoli A, Kamran SA, Hossain KF, Zuckerbrod SL. A novel deep learning conditional generative adversarial network for producing angiography images from retinal fundus photographs. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-15.
12. Bruce BB, Bidot S, Hage R, et al. Fundus Photography vs. Ophthalmoscopy Outcomes in the Emergency Department (FOTO-ED) Phase III: Web-based, In-service Training of Emergency Providers. *Neuroophthalmology*. 2018;42(5):269-274. doi:10.1080/01658107.2017.1419368
13. Rozsival P. Oční lékařství. 1. vydání. Galén, Karolinum, 2006. ISBN 80-7262-404-0
14. Liu TYA, Ting DSW, Yi PH, et al. Deep Learning and Transfer Learning for Optic Disc Laterality Detection: Implications for Machine Learning in Neuro-Ophthalmology. *J Neuroophthalmol*. 2020;40(2):178-84. doi:10.1097/WNO.0000000000000827
15. Kakaria AK. Imaging in neuro-ophthalmology: An overview. *Oman J Ophthalmol*. 2009;2(2):57-61. doi:10.4103/0974-620X.53033
16. Milea D, Najjar R, Zhuho J, et al. Artificial Intelligence to Detect Papilledema from Ocular Fundus Photographs. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1687-1695. doi:10.1056/NEJMoa1917130
17. Kimura T, Matsumoto C, Nomoto H. Comparison of head-mounted perimeter (imo®) and Humphrey Field Analyzer. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:501-513. doi:10.2147/OPHTH.S190995
18. Chan E, Tang Z, Najjar RP, et al; Bonsai Group. A Deep Learning System for Automated Quality Evaluation of Optic Disc Photographs in Neuro-Ophthalmic Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(1):160. doi: 10.3390/diagnostics13010160
19. Biousse V, Newman NJ, Najjar RP, et al; BONSAI (Brain and Optic Nerve Study with Artificial Intelligence) Study Group. Optic Disc Classification by Deep Learning versus Expert Neuro-Ophthalmologists. *Ann Neurol*. 2020;88(4):785-795. doi: 10.1002/ana.25839
20. Akbar S, Akram MU, Sharif M, Tariq A, Yasin UU. Decision Support System for Detection of Papilledema through Fundus Retinal Images. *J Med Syst*. 2017;41(4):66. doi: 10.1007/s10916-017-0712-9
21. Agne J, Wang J-K, Kardon R, Garvin M. Determining degree of optic nerve edema from color fundus photography. *Medical Imaging 2015: Computer-Aided Diagnosis*. Orlando, FL: SPIE Medical Imaging; 2015. 94140F
22. Ahn JM, Kim S, Ahn K-S, Cho S-H, Kim US. Accuracy of machine learning for differentiation between optic neuropathies and pseudopapilledema. *BMC Ophthalmol*. 2019;19:178. doi: 10.1186/s12886-019-1184-0
23. Saba T, Akbar S, Kolivand H, Bahaj SA. Automatic detection of papilledema through fundus retinal images using deep learning. *Microsc Res Tech*. 2021; 84:3066–3077. doi: 10.1002/jemt.23865
24. Jang Y, Son J, Park KH, Park SJ, Jung K-H. Laterality Classification of Fundus Images Using Interpretable Deep Neural Network. *J Digit Imaging*. 2018;31(6):923-928. doi:10.1007/s10278-018-0099-2
25. Feldon SE, Levin L, Scherer RW, et al; Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Development and validation of a computerized expert system for evaluation of automated visual fields from the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *BMC Ophthalmol*. 2006;6:34. doi: 10.1186/1471-2415-6-34
26. Yang HK, Kim YJ, Kim DH. Efficacy for differentiating nonglaucomatous versus glaucomatous optic neuropathy using deep learning systems. *Am J Ophthalmol*. 2020; 216:140–146. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.035
27. Wen JC, Lee CS, Keane PA, et al. Forecasting future Humphrey Visual Fields using deep learning. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214875. doi:10.1371/journal.pone.0214875
28. Reid JE, Eaton E. Artificial intelligence for pediatric ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019; 30:337–346. doi: 10.1097/ICU.0000000000000593
29. D’Addio G, Ricciardi C, Improta G, Bifulco P. Feasibility of machine learning in predicting features related to congenital nystagmus. In: Henriques, J., Neves, N., de Carvalho, P., editors. XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019. Vol. L 76. IFMBE Proceedings, Springer International Publishing; 2020.p.30.
30. Sousa de Almeida JD, Silva AC, Teixeira JAM, Paiva AC, Gattass M. Computer-aided methodology for syndromic strabismus diagnosis. *J Digit Imaging*. 2015; 28:462-473. doi: 10.1007/s10278-014-9758-0
31. Zheng C, Yao Q, Lu J, et al. Detection of referable horizontal strabismus in children’s primary gaze photographs using deep learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10:33. doi: 10.1167/tvst.10.1.33
32. Chen Z, Fu H, Lo WL, Chi Z. Strabismus recognition using eye-tracking data and convolutional neural networks. *J Healthc Eng*. 2018; 2018:1–9. doi: 10.1155/2018/7692198
33. Gramatikov BI. Detecting central fixation by means of artificial neural networks in a pediatric vision screener using retinal birefr-

- ringence scanning. *Biomed Eng OnLine*. 2017;16:52. doi:10.1186/s12938-017-0339-6
34. Wright KW, Spiegel PH. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Springer Science and Business Media, 11.11.2013:1087.
 35. Leong, YY, Vasseneix C, Finkelstein MT, Milea D, Najjar RP. Artificial Intelligence Meets Neuro-Ophthalmology. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2022;11(2):111-125. doi:10.1097/APO.0000000000000512
 36. Milea D, Najjar RP. Artificial intelligence in Neuro-ophthalmology. *Artificial Intelligence and Ophthalmology*. 2021: 101-111. doi:10.1007/978-981-16-0634-28
 37. Ruamviboonsuk P, Chantra S, Seresirikachorn K, Ruamviboonsuk V, Sangroongruangsri S. Economic Evaluations of Artificial Intelligence in Ophthalmology. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021;10(3):307-333333316.
 38. Malik AP, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):1. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19
 39. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Weldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004
 40. Armstrong GW, Lorch AC. A(eye): A Review of Current Applications of Artificial Intelligence and Machine Learning in Ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin*. 2020 Winter;60(1):57-71. doi:10.1097/IIO.0000000000000298
 41. Khumdat N, Phukpattaranont P, Tengtrisorn S. Development of a computer system for strabismus screening. In: *The 6th 2013 Biomedical Engineering International Conference*. IEEE; 2013.
 42. Vasseneix C, Najjar RP, Xu X, et al; BONSAI Group. Accuracy of a Deep Learning System for Classification of Papilledema Severity on Ocular Fundus Photographs. *Neurology*. 2021;97(4):e369-e377. doi:10.1212/WNL.0000000000012226
 43. Yang HK, Oh JE, Han SB, et al. Automatic computer-aided analysis of optic disc pallor in fundus photographs. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(4):e519-e25. doi:10.1111/aos.13970

ASSOCIATION OF FUCHS HETEROCHROMIC IRIDOCYCLITIS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Brichová Michaela¹, Lízrová Preiningerová Jana²,
Heissigerová Jarmila¹, Jeníčková Dagmar¹, Klímová
Aneta¹, Svozílková Petra¹

¹Department of Ophthalmology, 1st Faculty of Medicine, Charles
University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

²Department of Neurology, 1st Faculty of Medicine, Charles
University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

The authors of the study declare that no conflict of interests exists in the compilation, theme and subsequent publication of this professional communication, and that it is not supported by any pharmaceuticals company. The authors further declare that study has not been submitted for printing to any other journal.

Submitted to the editorial board: December 13, 2023

Accepted for publication: January 23, 2024

Available on-line: March 15, 2024



MUDr. Michaela Brichová
Oční klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
E-mail: michaela.brichova@vfn.cz

SUMMARY

Purpose: To draw attention to the higher proportion of Fuchs heterochromic iridocyclitis (FHI) cases in patients with multiple sclerosis (MS).

Materials and Methods: Retrospective study of data collected at the Center for the Diagnosis and Treatment of Uveitis.

Results: An analysis of the medical records of 3016 patients with uveitis (in the years 2003–2020) was performed with a focus on MS. MS-associated uveitis was diagnosed in 90 patients (3%): anterior uveitis (n = 7), intermediate uveitis (n = 23), retinal vasculitis (n = 24), and panuveitis (n = 36). A clinical examination revealed signs of FHI in the anterior segment in 11 out of 90 cases (12%). Atypical manifestations of FHI included a higher incidence of bilateral involvement (45%), retinal vasculitis (27%), and vitreous snowballs (18%). The diagnosis of FHI preceded the diagnosis of MS in 4 cases. The median latency was 10.5 (range 8–15) years. In 4 patients, the diagnosis of demyelinating disease was established within one year of the diagnosis of FHI. We recommended a neurological examination for optic neuritis (n = 1), paresthesia (n = 3), relapse of motor deficit (n = 1), and screening of etiology in cases with involvement of the posterior segment (n = 3). In the other 3 cases, the diagnosis of MS preceded the diagnosis of FHI, with a median latency of 13 (range 8–19) years.

Conclusion: We detected clinical symptoms of FHI in 12% of uveitis cases associated with MS, more often in bilateral manifestations of intra-ocular inflammation. Based on our experience, we recommend an investigation of the medical history of patients with FHI for manifestations of sensitive, sensory and motor deficits, especially in bilateral cases.

Key words: Fuchs heterochromic iridocyclitis, Fuchs heterochromic syndrome, multiple sclerosis

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

Uveitis, a general term for inflammation of the uveal structures (iris, ciliary body, choroid or retina), covers a highly heterogeneous group of diseases with immune-mediated or infectious causes. Traditionally uveitis is classified according to the primary anatomical localization of the inflammation, as anterior uveitis, intermediate uveitis, posterior uveitis and panuveitis.

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disorder of the central nervous system (CNS) characterized by inflammation, demyelination and damage to the axons in the CNS [1]. The most common ocular manifestation of MS is optic neuritis, followed by further ocular findings such as internuclear ophthalmoplegia, paresis

of the extraocular muscles or nystagmus. The prevalence of uveitis in patients with MS is within the range of 1–3%, and is therefore approximately 10 times more common than in the regular population [2,3]. The cause of uveitis in patients with MS is unknown. Nevertheless, certain concordances in risk factors and pathophysiology have triggered a debate concerning whether the presence of both disorders in a single patient is rather a matter of chance or whether it is necessary to consider uveitis a manifestation of MS [3].

Published studies state a significant contribution of MS to the etiology of uveitis affecting the posterior segment: intermediate uveitis, retinal vasculitis, and panuveitis [2–9]. An understanding of the relationship between MS and uveitis is important for patient therapy, both for ophthalmologists and for neurologists.

Fuchs Heterochromic Iridocyclitis (FHI) is a chronic, non-granulomatous anterior uveitis [10–13]. The disorder was first described by Ernest Fuchs in 1906 [10]. FHI constitutes up to 20% of all cases of anterior uveitis, and is the second most common form of non-infectious anterior uveitis [11,12]. FHI is characterized by a mild course of inflammation, with the presence of small to medium-sized star-shaped precipitates scattered throughout the entire corneal endothelium, heterochromia of the iris, small Koeppe's nodules of the iris and a mild degree of vitritis. Posterior synechiae and cystoid macular edema are absent in FHI [13,14]. A common manifestation is formation of posterior subcapsular cataract (70% of patients), whereas the development of secondary glaucoma is less common (25% of patients). Cataract and glaucoma represent sight-threatening complications [15,16]. In the typical form the inflammation appears unilaterally. In 10% of patients uveitis may be bilateral, in which case one of the fundamental characteristics is absent, namely heterochromia of the iris [17]. Most cases of FHI are idiopathic. Some studies have published a possible correlation of FHI with infections (toxoplasmosis, toxocariasis, herpes simplex virus), as well as retinitis pigmentosa or ocular trauma [18–23]. Since 2004 a number of studies have documented an association of FHI with rubella or cytomegalovirus infection [24–26]. The variability of the presumed or confirmed etiology of FHI led to a proposal to rename this uveitis Fuchs Heterochromic Syndrome [27,28].

This study investigated the incidence of FHI in patients with MS.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study of data collected at the Center for the Diagnosis and Treatment of Uveitis at the Department of Ophthalmology of the General University Hospital in the years 2003–2020.

Classification of the type of uveitis was performed by an uveitis specialist, and governed by the stan-

dardization of uveitis nomenclature (SUN) [29]. Diagnosis of FHI was based on the recommendations of the International Uveitis Study Group [30]. Clinical and demographic data were obtained by means of an overview focusing on the laterality of the clinical picture, intraocular manifestation, age at the time of diagnosis of FHI and diagnosis of MS, and the reason for recommendation of a neurological examination.

RESULTS

A total of 3016 patients with uveitis were analyzed. In 3% (90 cases) intraocular inflammation was associated with multiple sclerosis. The median observation period was 167 (range 6–388) months. In our cohort of patients with uveitis in combination with MS, the following types of uveitis were present: anterior uveitis (n = 7), intermediate uveitis (n = 23), posterior uveitis (n = 24) and panuveitis (n = 36). In this cohort a finding of FHI corresponded in 12% of patients (Table 1). An analysis of the clinical manifestations of FHI (Table 2) detected that an isolated manifestation of intraocular inflammation was present in the anterior segment (Fig. 1) in 6 cases. FHI was associated with retinal vasculitis in 3 patients, and intermediate uveitis in 2 patients (Fig. 2). Unilateral involvement with typical heterochromia was present in 6 patients (Fig. 3 A, B), while in 5 patients (45% of the cohort) the inflammation was bilateral.

The total number of patients with FHI in our cohort of 3016 was 245 (8%). Bilateral manifestation was recorded in 27 (11%) of these. Diagnosis of MS was present in 18% of patients with bilateral FHI and in 2% of patients with unilateral FHI.

Diagnosis of MS preceded diagnosis FHI in 3 cases (8, 13 or 19 years), and four cases of MS were diagnosed within one year of determination of the diagnosis of FHI. Diagnosis of FHI preceded diagnosis of MS in 4 cases, with a latency of 8–15 years.

A neurological examination was indicated for optic neuritis (n = 1), paresthesia (n = 3), an episode of

Table 1. Types of uveitis in Uveitis + MS cohort and in Uveitis no MS cohort

	Uveitis + MS cohort	Uveitis no MS cohort
All uveitis (n) %	(90) 3%	(2926) 97%
Uveitis by type		
Anterior	(7) 8 %	(1730) 60 %
Intermediate	(23) 25 %	(244) 8 %
Posterior	(24) 27 %	(553) 19 %
Panuveitis	(36) 40 %	(399) 13 %
FHI (n) %	(11) 12 %	(234) 7 %

FHI – Fuchs heterochromic iridocyclitis, MS – multiple sclerosis

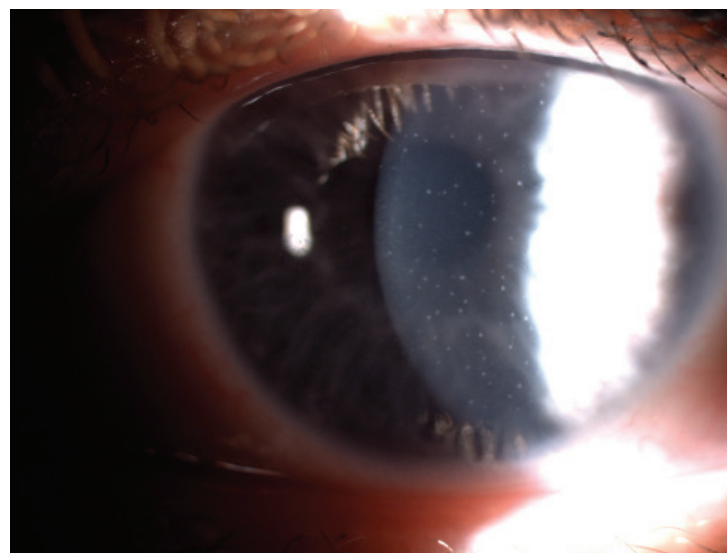


Figure 1. Star-shaped small keratic precipitates

motor deficits (n = 1) and within the framework of investigation of the etiology in cases with affliction of the posterior segment involvement (n = 3).

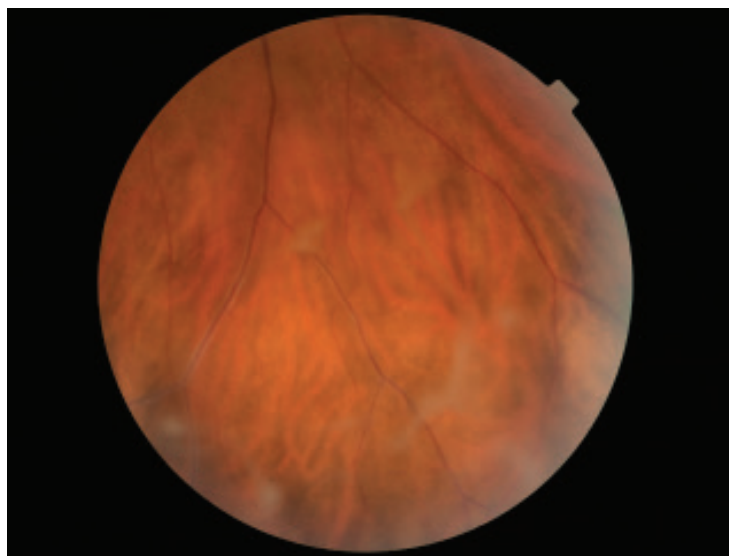


Figure 2. Snowballs and white sheathing of vessel

DISCUSSION

Uveitis affects 1–3% of patients with MS. The prevalence of MS in large cohorts of patients with uveitis is stated at 0.9–1.7% [2,3]. Our cohort of 3016 patients with uveitis contains a higher proportion of cases of uveitis together with MS (3%), which we attribute to the decades of existence of specialized clinics for uveitis and MS within the same academic institution. The proportion of types of uveitis (based on the SUN classification) in our cohort of uveitis and MS is in accordance with the published data. Panuveitis, as the most common clinical manifestation of uveitis in patients with MS, was present in 40% of cases, followed by posterior uveitis (27%), intermediate uveitis (25%) and anterior uveitis (8%). Biousse et al. published similar results: panuveitis was found in 39.3% of patients, followed by intermediate uveitis in 35.7% of cases [7]. However, in further studies intermediate uveitis was the most common manifestation in association with MS, observed in 61%, 80% and 86% of cases respectively [3,5,8].

FHI is one of the most common forms of anterior

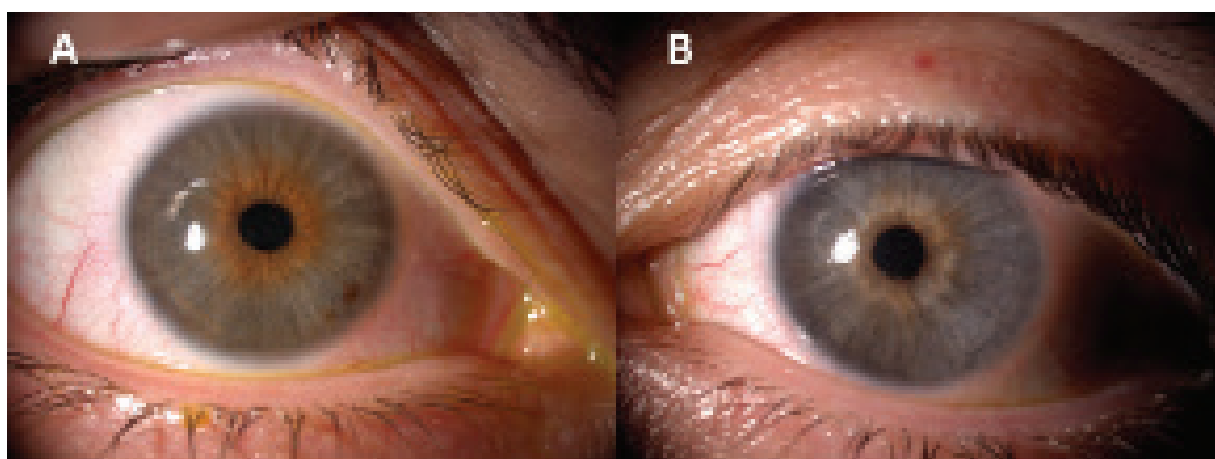


Figure 3. Iris atrophy in left eye (A), unaffected right eye (B)

Table 2. Characteristics of uveitis

N°	Sex	Dg. of FHI (age)	Dg. of MS (age)	Laterality	Atypical features of FHI	Indikace neurologického vyšetření
1	M	22	22	OD	none	optic neuritis
2	F	20	21	ODS	none	paraesthesia
3	F	35	43	OS	none	motor deficits
4	F	41	42	OS	vasculitis	screening of etiology of retinal vasculitis
5	M	18	33	ODS	vasculitis	paraesthesia
6	F	28	28	OD	snowballs	screening of etiology of intermediate uveitis
7	F	47	39	OD	none	Dg. of MS preceded Dg. of FHI
8	F	36	23	OD	none	Dg. of MS preceded Dg. of FHI
9	M	37	48	ODS	vasculitis	screening of etiology of retinal vasculitis
10	F	31	41	ODS	snowballs	paraesthesia
11	F	44	25	ODS	none	Dg. of MS preceded Dg. of FHI

FHI – Fuchs heterochromic iridocyclitis, MS – multiple sclerosis, M – male, F – female, OD – right eye, OS – left eye, Dg – diagnosis

uveitis, constituting as many as 8% of cases of uveitis in reference centers [17,19,20]. The results of our analysis and the predominant unilateral involvement (88% of 245 cases of FHI) correspond with the published data in the references [17,19,20].

FHI was represented in our cohort of patients with uveitis and MS in a greater number than expected. We found symptoms of FHI in 16 eyes of 11 patients. The most significant result of our analysis is on one hand the high identification of bilateral manifestations of FHI with MS (45%), and conversely the significantly more frequent incidence of MS in patients with bilateral manifestation of FHI (18% of 27 cases) in comparison with unilateral FHI (2% of 218 cases). Findings on FHI and its clinical manifestation, such as bilateral involvement of the eyes, are rare and only occasionally analyze the data of the Central European population [13–17].

A higher incidence of MS in patients with FHI has not been described in the literature, and represents a challenge to examine common risk factors between these two diseases [32]. The pathogenic relationship between uveitis and MS is unknown. However, autoimmune responses in the eye and in the central nervous system take place by means of a failure of immune regulation mechanisms, which in susceptible individuals may trigger infectious disease. Genetic factors constitute only part of the risk of development of multiple sclerosis or uveitis, nonetheless both diagnoses share the risk factors HLA-DR-15 and HLA-DR-51. Similarities can also be deduced in the case of viral pathogens associated with FHI and MS. In addition to other factors, FHI

is associated with infections by toxoplasmosis, toxocarriasis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus and chikungunya virus [18–26,33,34]. In many cases of FHI, viral etiology was demonstrated by PCR examination of anterior chamber aqueous humour samples [22,25,35–37]. The intrathecal IgG response in patients with MS incorporates antibodies against the neurotropic virus panel. A finding of an antibody against the measles virus (M), rubella virus (R) and varicella-zoster virus (Z) in the cerebrospinal fluid is termed the MRZ reaction, which is highly specific to MS [24–26,36–38]. The rubella virus may hypothetically be a connecting risk between FHI and MS. Another shared factor in the pathogenesis of autoimmune disorders may be the role of gut microbiota. Dysbiosis may contribute to immune mediated diseases, including uveitis and MS, or may trigger them [39,40].

CONCLUSION

The prevalence of MS in patients with uveitis is low, and as a result patients with uveitis are not routinely referred to a neurologist, or do not undergo MR of the brain. We detected clinical symptoms of FHI in 12% of cases of uveitis associated with MS. The above findings indicate that a stronger correlation could exist between FHI and MS, specifically in the case of FHI with bilateral involvement. Based on our experiences, we recommend an investigation of the medical history of patients with FHI for manifestations of sensitive, sensory and motor deficits. Our observation could provide a stimulus for further research in this area.

REFERENCES

1. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: Progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336–1346.
2. Gordon LK, Goldstein DA. Gender and uveitis in patients with multiple sclerosis. *J Ophthalmol*. 2014;2014:565262.
3. Olsen TG, Frederiksen J. The Association between multiple sclerosis and uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):89–95.
4. Le Scannff J, Seve P, Renoux C, et al. Uveitis associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(3):415–417.
5. Jouve L, Benrabah R, Heron E, et al. Multiple sclerosis-related uveitis: Does MS treatment affects course? *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):302–307.
6. Schmidt S, Wessels L, Augustin A, Klockgether T. Patients with multiple sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation. *J Neurol Sci*. 2001;187(1–2):49–53.
7. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*. 1999;52(1):179–181.
8. Messeger W, Hildebrandt L, Mackensen F, et al. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):205–209.
9. Cunningham ET Jr, Pavesio CE, Goldstein DA, Forooghian F, Zierhut M. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):299–301.
10. Fuchs E. Ueber komplikationen der heterochromie. *Z Augenheilk*. 1906;15:191–212.
11. Abano JM, Galvante PR, Siopongco P, Dans K, Lopez J. Review of epidemiology of uveitis in Asia: pattern of uveitis in tertiary hospital in Philippines. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(supl):S75–S80.
12. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2–16.
13. Mohamed Q, Zamir E. Update on Fuchs' uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(6):356–363.
14. Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis: an update. *Surv Ophthalmol*. 1993;37(4):253–272.
15. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Kamaci-Duman E, Corum I. A cross-sectional and longitudinal study of Fuchs uveitis syndrome in Turkish patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):510–515.
16. Accorinti M, Spinucci G, Pirraglia MP, et al. Fuchs' heterochromic iridocyclitis in an Italian tertiary referral centre: epidemiology, clinical features, and prognosis. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1458624.
17. Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis: a reappraisal of the clinical spectrum. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt6):649–661.
18. Sun Y, Ji Y. A literature review on Fuchs uveitis syndrome: an update. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):133–143.
19. Teyssot N, Cassoux N, Lehoang P, Bodaghi B. Fuchs heterochromic cyclitis and ocular toxocarriasis. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):915–916.
20. Chowdhury I, Zamir E, Banin E, Merin S. Retinitis pigmentosa associated with Fuchs' heterochromic uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(6):800–802.
21. Ganesh SK, Sharma S, Narayana KM, Biswas J. Fuchs' heterochromic iridocyclitis following bilateral ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(1):75–77.
22. Mitchell SM, Phylactou L, Fox JD, Kilpatrick MW, Murray PI. The detection of herpesviral DNA in aqueous fluid samples from patients with Fuchs' heterochromic cyclitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1996;4(1):33–38.

23. Babu K, Adiga M, Govekar SR, Kumar BR, Murthy KR. Association of Fuchs heterochromic iridocyclitis in a South Indian patient population. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):14.
24. Chan NS, Chee SP, Caspers L, Bodaghi B. Clinical features of CMV-associated anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):107-115.
25. Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):46-54.
26. Chee SP, Jap A. Presumed Fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):883-889.
27. Kreps EO, Derveaux T, De Keyser F, Kestelyn P. Fuchs' uveitis syndrome: no longer a syndrome? *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(3):348-357.
28. Cunningham ET Jr, Baglivo E. Fuchs heterochromic iridocyclitis – syndrome, disease, or both? *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):479-481.
29. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516.
30. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(2):234-235.
31. Shugaiv E, Tuzun E, Kurtuncu M, et al. Uveitis as a prognostic factor in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):105-107.
32. Abraham A, Nicholson L, Dick A, Rice C, Atan D. Intermediate uveitis associated with MS: Diagnosis, clinical features, pathogenic mechanisms, and recommendation for management. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e909.
33. Mahendradas P, Shetty R, Malathi J, Madhavan HN. Chikungunya virus iridocyclitis in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(6):545-547.
34. Aggarwal RK, Luck J, Coster DJ. Horner's syndrome and Fuchs' heterochromic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1994;78(12):949.
35. Anwar Z, Galor A, Albin TA, Miller D, Perez V, Davis JL. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:781-786.
36. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Virology*. 2017;14(1):42.
37. de Groot-Mijnes JD, de Visser L, Rothova A, et al. Rubella virus associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):212-214.
38. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*. 2017;264(3):453-466.
39. Kodati S, Sen HN. Uveitis and the gut microbiota. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101500.
40. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):179-194.

EFFECT OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT ON CORNEAL ENDOTHELIAL CELLS

Šulavíková Zuzana¹, Šustykevičová Zuzana¹, Káčerik Marek¹, Krásnik Vladimír²

¹Department of Ophthalmology, University Hospital Trenčín, Slovakia

²Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital, Bratislava, Slovakia

The authors of the study declare that no conflict of interests exists in the compilation, theme and subsequent publication of this professional communication, and that it is not supported by any pharmaceuticals company. The study has not been submitted to any other journal.

Submitted to the editorial board: December 22, 2023

Accepted for publication: February 5, 2024

Available on-line: March 15, 2024



MUDr. Zuzana Šulavíková, FEBO
Očná klinika, Fakultná nemocnica
Trenčín
Legionárska 28
911 71 Trenčín
E-mail: zuzana.sulavik@gmail.com

SUMMARY

Aim: To determine the effect of repeated intravitreal injections of aflibercept on the corneal endothelium in patients with diabetic macular edema (DME) and macular edema due to retinal vein occlusion (RVO).

Methods: In a prospective study conducted between January 2021 and November 2023, a total of 87 treatment-naïve eyes with DME and RVO were evaluated. The exclusion criteria were surgery or laser intervention during the follow-up period, contact lens wear, cataract surgery in the last 6 months, dystrophy, or other corneal condition that may cause endothelial damage. In addition to routine examinations on the day of application, we also measured the corneal endothelium using specular microscopy on the 1st, 4th and 8th day of injection. We evaluated 4 parameters: endothelial cell density (CD), hexagonality (HEX), coefficient of variability (CV) and central corneal thickness (CCT). First of all, we evaluated the entire cohort of eyes, and then divided it according to 2 criteria; the diagnosis into DME/RVO and according to the lens status into phakic/pseudophakic eyes.

Results: A total of 87 eyes of 68 patients were evaluated. The average age of the patients at the time of diagnosis was 66.8 ± 9.3 years. Within the cohort 51 (59%) eyes were phakic and 36 (41%) pseudophakic. A total of 61 (70%) eyes with a diagnosis of DME were treated, and 26 (30%) with RVO. During the follow-up, there were no significant changes in the average values of CD, HEX, CV, CCT due to aflibercept treatment, either in the whole group or in subgroups according to diagnosis or lens condition.

Conclusions: The results of this study suggest that intravitreal administration of aflibercept in patients with DME and RVO did not have an impact on corneal endothelial parameters, including CCT, HEX, CD and CV. These parameters were measured using endothelial microscopy during an 8-injection observation period.

Key words: aflibercept, corneal endothelium, endothelial cells, antiVEGF, specular microscope

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

The endothelium is one of 6 layers of the cornea, and is formed by one layer of hexagonal shape cells [1,2]. It ensures the active transport of water out of the cornea, and is thereby responsible for the transparency, constant hydration and stable optical power of the cornea [3]. The density of the endothelial cells decreases with age by approximately 0.6% per year, from a number of 3400 cells/mm² at the age of 15 years to approx. 2300 cells/mm² at the age of 85. The physiological density of endothelial cells is stated as the number of 2000–3000 cells/mm² [4]. The principle of non-contact specular microscopy is to display the corneal endothelium with the use of a mirror reflec-

tion on the interface between the endothelium and the anterior chamber fluid. This is achieved by white light and a microscope with powerful enlargement. The specular microscope measures corneal thickness, and automatically segments and counts the endothelial cells. The instrument generates various indexes, which assist in the diagnosis and treatment of the cornea, for example cell density (CD), coefficient of variability (CV), hexagonality (HEX) and central corneal thickness (CCT) [5]. Studies have confirmed the presence of vascular endothelial growth factors (VEGF) and its receptors on the epithelium, stroma and corneal endothelium [6–10].

Intravitreally applied pharmaceuticals are eliminated from the eye by two paths: posteriorly via the blo-

od-retinal barrier, and anteriorly by means of drainage of the chamber fluid. However, several experimental studies have demonstrated that antiVEGF molecules are practically completely eliminated by the anterior pathway [11–13]. Aflibercept (Eylea®, Bayer) is a fusion protein which contains fragments of domains of human VEGF receptors 1 and 2, binding to the Fc fragment of human IgG1. It functions as a soluble substitute receptor, which binds VEGF-A and placental growth factor (PlGF), and thereby inhibits their binding to the receptor [14]. The pharmacokinetic profile of intravitreal application of 2.0 mg/0.05 ml aflibercept in humans has not yet been definitively clarified, but Do et al. have confirmed that the half-life of aflibercept in the chamber fluid following a single intravitreal application was 11 days in patients with age-related macular degeneration (AMD) [15]. Bevacizumab was detected in the anterior chamber even as long as one month after intravitreal application [12]. Our objective was to examine whether repeated intravitreal applications of aflibercept may adversely affect the endothelium and corneal thickness in patients with diabetic macular edema (DME) and macular edema upon a background of retinal vein occlusion (RVO).

MATERIAL AND METHOD

The prospective study conducted between January 2021 and November 2023 included a total of 87 eyes (68 patients) with a diagnosis of DME and RVO. All the patients were treatment-naïve, and had been indicated for intravitreal treatment with aflibercept. The exclusion criteria were other ocular surgical or

laser procedure during the follow-up period, contact lens wear, dystrophy or other corneal condition that may cause changes to the endothelium. The included pseudophakic eyes were more than 6 months after cataract surgery. On the day of application, we measured as standard best corrected distance visual acuity (BCVA) with the ETDRS optotype, intraocular pressure using a non-contact tonometer, anterior and posterior segment in mydriasis and central retinal thickness (CRT) on the optical coherence tomography (OCT). In addition to these routine examinations, on the day of the 1st, 4th and 8th injection we also examined the corneal endothelium (Fig. 1, 2). We performed endothelial microscopy with Nidek CEM-530 (Tokyo, Japan). We scanned the central cornea a size of 0.55 x 0.25 mm with the instrument configured in an automatic mode with auto-tracking. We conducted 5 measurements and evaluated the best quality scan. We evaluated 4 parameters: CD, HEX, CV and CCT. We then injected 0.05 ml of aflibercept intravitreally into the patient under sterile aseptic conditions under topical anesthesia. The results were statistically analysed with the use of descriptive statistics, a Chi-squared test and a t-test, the level of significance was set at $p = 0.05$.

RESULTS

Table 1 presents the basic demographic data. A total of 87 treatment-naïve eyes of 68 patients were included in the evaluation. The average age of the patients at the time of diagnosis was 66.8 ± 9.3 (33–87) years. The ratio of men to women was 52 (60%): 35 (40%). Of the total number of 87 eyes, 51 (59%)



Figure 1. Corneal specular microscopy of 68-year-old pseudophakic patient with macular edema due to retinal vein occlusion on left eye on day of 1st, 4th and 8th application

were phakic and 36 (41%) pseudophakic. A total of 61 (70%) were treated with a diagnosis of DME, and 26 (30%) with a diagnosis of RVO; of the latter group 15 (17%) patients had branch RVO and 11 (13%) central RVO. The mean value of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus (DM) was $7.6 \pm 0.7\%$ (5.9–9.9) DCCT, and 54 eyes (89%) had DME upon a background of type 2 DM.

Mean BCVA of all the patients on the day of the 1st injection was 53 ± 12 letters of ETDRS. A significant improvement to 60 ± 12 took place on the day of the 4th application, and again on the day of the 8th application to 62 ± 12 letters of ETDRS, ($p < 0.001$ for both in comparison with the 1st injection). Identically significant improvements also took place upon the division of the eyes according to diagnosis, in the group with DME (55 ± 11 ; 60 ± 11 ; 62 ± 13) and RVO (49 ± 13 ; 58 ± 13 ; 61 ± 12) letters of ETDRS.

Mean CRT measured on spectral OCT on the day of

the 1st injection of aflibercept was $565 \pm 151 \mu\text{m}$. On the day of the 4th application there was a significant reduction to $347 \pm 92 \mu\text{m}$ and on the day of the 8th application to $322 \pm 95 \mu\text{m}$, ($p < 0.001$ for both in comparison with the 1st injection). Significantly significant improvements were achieved also upon the division of the eyes according to diagnosis, in the group with DME (538 ± 127 ; 367 ± 83 ; 324 ± 90) and RVO (629 ± 185 ; 300 ± 95 ; 319 ± 107) μm .

We evaluated 4 parameters of the corneal endothelium measured with the aid of endothelial microscopy: CD, CV, CCT and HEX. First of all we evaluated the entire cohort of eyes and subsequently divided it according to 2 criteria; according to diagnosis into DME/RVO and according to the condition of the lens into phakic/pseudophakic eyes (Table 2).

Mean CD in all eyes on the day of the 1st application was $2669 \pm 346 \text{ bb}/\text{mm}^2$. On the day of the 4th (2642 ± 369

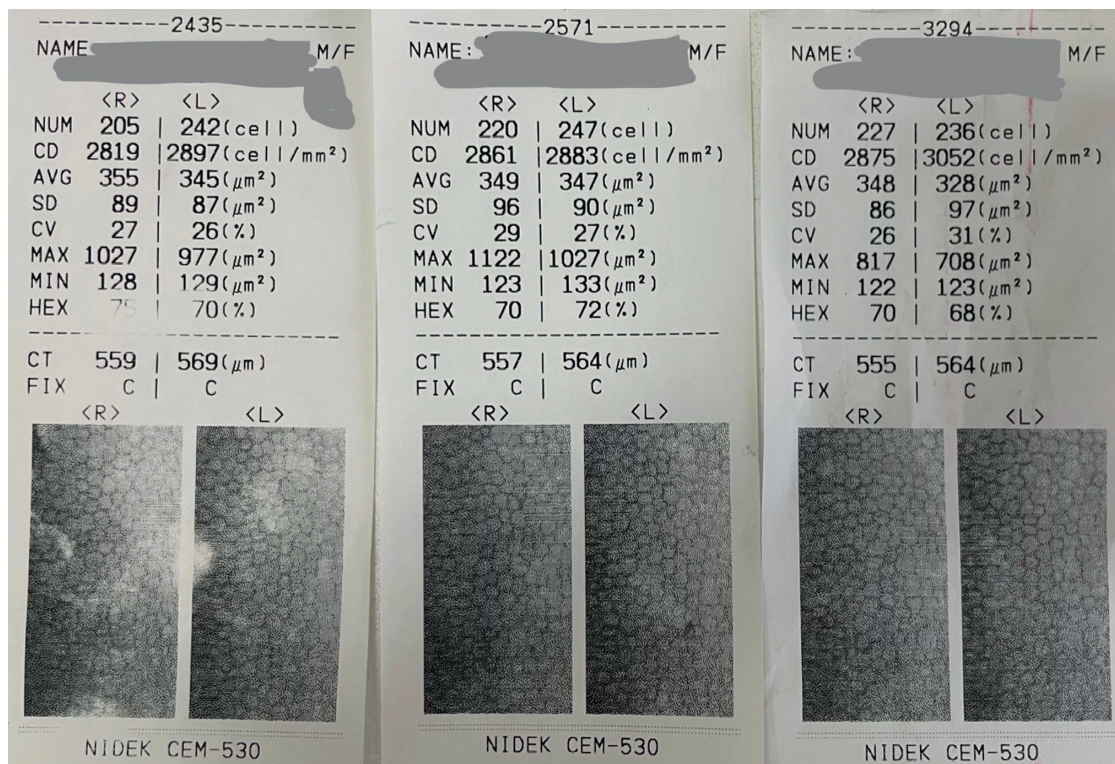


Figure 2. Corneal specular microscopy of 68-year-old phakic patient with diabetic macular edema due on right eye on day of 1st, 4th and 8th application

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study eyes

All eyes	n = 87
with DME	n = 61 (70%)
With RVO	n = 26 (30%)
Age in years	66.8 ± 9.3 (33–87)
Male / female	52 (60%) / 35 (40%)
Phakic / Pseudophakic	51 (59%) / 36 (41%)
Right / left	40 (46%) / 47 (54%)

DME – diabetic macular edema, RVO – retinal vein occlusion

bb/mm²) and 8th application (2671 ±364 bb/mm²) we did not record a statistically significant difference in comparison with the values of the 1st injection. However, we recorded a difference (p = 0.009) in the mean value of CD

on the 1st and 8th day of application between the groups with RVO (2541 ±257; 2541 ±238) and DME (2724 ±365; 2732 ±399) bb/mm². An expected significant difference was confirmed also in mean CD between the group of

Table 2. Morphometric analysis of parameters measured by specular endothelial microscopy on day of 1st, 4th and 8th aflibercept application

	1 st	4 th	8 th application
All eyes			
Cell density (cells/mm ²)	2669 ±346	2642 ±369 (p = 0.279)	2671 ±364 (p = 0.159)
Coefficient of variability (%)	30 ±5	31 ±4 (p = 0.444)	31 ±4 (p = 0.876)
Hexagonality (%)	68 ±4	68 ±4 (p = 0.672)	66 ±7 (p = 0.058)
Central corneal density (µm)	564 ±32	564 ±33 (p = 0.155)	562 ±28 (p = 0.329)
Eyes	n = 87	n = 84	n = 59
Phakic eyes			
Cell density (cells/mm ²)	2731 ±334	2730 ±343 (p = 0.368)	2696 ±363 (p = 0.820)
Coefficient of variability (%)	30 ±5	30 ±4 (p = 0.658)	30 ±5 (p = 0.595)
Hexagonality (%)	68 ±4	68 ±4 (p = 0.120)	66 ±6 (p = 0.063)
Central corneal thickness (µm)	567 ±33	567 ±32 (p = 0.630)	565 ±27 (p = 0.652)
Eyes	n = 51	n = 49	n = 35
Pseudophakic eyes			
Cell density (cells/mm ²)	2583 ±348	2520 ±372 (p = 0.071)	2634 ±371 (p = 0.089)
Coefficient of variability (%)	31 ±4	31 ±4 (p = 0.490)	31 ±4 (p = 0.772)
Hexagonality (%)	67 ±5	68 ±4 (p = 0.326)	65 ±7 (p = 0.395)
Central corneal thickness (µm)	559 ±31	560 ±34 (p = 0.085)	558 ±29 (p = 0.186)
Eyes	n = 36	n = 35	n = 24
DME eyes			
Cell density (cells/mm ²)	2724 ±365	2684 ±391 (p = 0.174)	2732 ±399 (p = 0.068)
Coefficient of variability (%)	30 ±5	30 ±4 (p = 0.522)	30 ±4 (p = 0.821)
Hexagonality (%)	68 ±5	68 ±4 (p = 0.731)	65 ±8 (p = 0.091)
Central corneal thickness (µm)	564 ±29	565 ±31 (p = 0.104)	561 ±27 (p = 0.042)
Eyes	n = 61	n = 58	n = 40
RVO eyes			
Cell density (cells/mm ²)	2541 ±257	2549 ±297 (p = 0.704)	2541 ±238 (p = 0.767)
Coefficient of variability (%)	31 ±4	31 ±4 (p = 0.669)	32 ±5 (p = 0.343)
Hexagonality (%)	68 ±4	68 ±4 (p = 0.784)	67 ±3 (p = 0.222)
Central corneal thickness (µm)	562 ±39	562 ±37 (p = 0.977)	564 ±30 (p = 0.671)
Eyes	n = 26	n = 26	n = 19

p-value indicated the statistical significance of the difference between the 1st application values, DME – diabetic macular edema, RVO – retinal vein occlusion

phakic (2731 ±334; 2730 ±343; 2696 ±363) and pseudophakic eyes (2583 ±348; 2520 ±372; 2634 ±371) bb/mm², but no changes of endothelial cell density took place at the time due to the influence of the injections in the subgroups.

During the course of the follow-up period we did not record any significant change of the mean value of CV in all eyes (30 ±5; 31 ±4; 31 ±4)%, or a change of HEX of the endothelial cells (68 ±4; 68 ±4; 66 ±7)% or a change of mean CCT (564 ±32; 564 ±33; 562 ±28) μm. We also did not confirm any mutual differences in HEX and CV between the subgroups according to diagnosis or state of the lens. The only significant change in CCT was recorded in the group with DME, in terms of comparison of CCT on the day of the 8th application in comparison with the 1st application (from 564 to 561 μm, p = 0.042).

Complete follow-up to 8th injection finish 59 (68%) of the original 87 eyes; of which 19 (73%) RVO and 40 (66%) DME eyes. Termination or suspension of treatment before the 8th injection took place due to improvement of the finding (3), exit (1), high level of glycated hemoglobin (10), non-responder with need to switch (9), necessity of pars plana vitrectomy due to epiretinal membrane (2), and for unknown reasons (3).

DISCUSSION

AntiVEGF treatment usually requires repeated intravitreal applications. Studies have demonstrated that VEGF and its receptors are exprimated on the corneal endothelium [6–10]. Experimental animal models have confirmed a certain concentration of antiVEGF molecules in the anterior chamber following their intravitreal application [16], and have also detected a reduction of CD following intracameral application of ranibizumab in rabbits [17]. Based on these facts also, the potential cytotoxic effect of antiVEGF molecules on the corneal epithelium is under investigation.

Papadakou observed the influence of DM alone on the parameters of the corneal endothelium, coming to the conclusion that CD was lower in patients with DM in comparison with a healthy control group [18]. In our cohort we did not record a decrease of CD in patients with DME (2724 ±365; 2684 ±391; 2732 ±399) in comparison with RVO (2541 ±257; 2499 ±297; 2541 ±238) bb/mm².

Urban observed the effect of antiVEGF molecules (ranibizumab and aflibercept) on the corneal epithelium in 110 eyes of patients with ARMD. At the end of the six-month observation period, a statistically significant reduction of CD was demonstrated in the group treated with aflibercept. The percentage of hexagonal cells was lower in both groups, and this study also demonstrated a slight increase of polymegathism [19]. It was also demonstrated that ranibizumab causes a minor and insignificant increase of CCT, whereas CCT remained unchanged in the group treated with aflibercept [19]. This is in contradiction with a publication by Chatzi-ralli, who also observed the influence of ranibizumab and aflibercept on the corneal endothelium in 36 patients with DME and determined that these molecules had no influence on the cornea, and after a 12-month follow-up period did not record any changes in CD, HEX, CV and CCT [20]. Joshi et al. did not record any changes on the endothelium in a cohort of 102 eyes during the first month after intravitreal application of ranibizumab, and there was no difference between phakic and pseudophakic eyes [21]. Doguizi also did not demonstrate cytotoxic effects on the endothelium after 4 applications of aflibercept in a cohort of 34 eyes with ARMD [22].

Our results are in accordance with publications that have not confirmed a significant effect on the parameters of the cornea measured on endothelial microscopy in patients with DME and RVO treated with aflibercept after the 8th application. The only significant change in CCT was recorded in the group with DME, specifically upon a of CCT on the day of the 8th application in comparison with the 1st application (from 564 to 561 μm, p = 0.042). With reference to the absence of other changes of the endothelium, we consider this change non-pathological, random and clinically insignificant.

CONCLUSION

Our observations confirm that intravitreal injections of 2.0 mg/0.05 ml of aflibercept in patients with DME and RVO do not affect corneal epithelial parameters, including CCT, HEX, CD and CV. These parameters were evaluated using specular microscopy during an 8-injection observation period.

REFERENCES

1. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66,190-194.
2. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redened: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013;120(9):1778-1785.
3. Salmon JF. *Kanski's Clinical Ophthalmology*, 9th edition. Londýn: Elsevier 2020;204-516. ISBN: 978-0-7020-7711-1.
4. Van den Bogerd B, Zakaria N, Adam B, et al. Corneal Endothelial Cells Over the Past Decade: Are We Missing the Mark(er)? *Transl Vis Sci Technol.* 2019;13,1-9.
5. Chaurasia S, Vanathi M. Specular microscopy in clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2021;66,517-524.
6. Gan L, Fagerholm P, Palmblad J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in the regulation of corneal neovascularization and wound healing. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:557-563.
7. Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2514-2522.

8. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*. 2006;443:993-997.
9. Chalam KV, Agarwal S, Brar VS, Murthy RK, Sharma RK. Evaluation of cytotoxic effects of bevacizumab on human corneal cells. *Cornea*. 2009;28:328-333.
10. Liarakos VS, Papaconstantinou D, Vergados I, Douvali M, Theodossiadis PG. The effect of subconjunctival ranibizumab on corneal and anterior segment neovascularization: study on an animal model. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24:299-308.
11. Rimpelä AK, Kiiski I, Deng F, Kidron H, Urtti A. Pharmacokinetic simulations of intravitreal biologicals: aspects of drug delivery to the posterior and anterior segments. *Pharmaceutics*. 2018; 11:9-10.
12. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114:2179-2182.
13. Park SJ, Choi Y, Na YM et al. Intraocular pharmacokinetics of intravitreal aflibercept (Eylea) in a rabbit model. *Invest Ophthalmol & Vis Sci*. 2016;57:2612-2617.
14. Summary of Product Characteristics of Eylea® [Internet]. Date of revision: 13.7.2017. [cited 2023 Dec 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf
15. Do DV, Rhoades W, Nguyen QD. Pharmacokinetic study of intravitreal aflibercept in humans with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2020;40:643-647.
16. Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, Wang X, Ohji M. Ranibizumab and aflibercept: intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:6501-6505.
17. Ari S, Nergiz Y, Aksit I, Sahin A, Cingu K, Caca I. Evaluation of intracameral injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium by scanning electron microscopy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31:100-105.
18. Papadakou P, Chatziralli I, Papathanassiou M, et al. The effect of diabetes mellitus on corneal endothelial cells and central corneal thickness: a case-control study. *Ophthalmic Res*. 2020;63:550-554.
19. Urban B, Szwabowicz M, Bakunowicz-Łazarczyk A. Effect of Repeated Intravitreal Ranibizumab and Aflibercept Injections on the Cornea in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol*. 2020:4928905.
20. Chatziralli I, Papadakou P, Dimitriou E, et al. The effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on corneal endothelium in patients with diabetic macular oedema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2021;40:66-69.
21. Joshi M, Naik MP, Sarkar L. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor on corneal endothelial cell count and central corneal thickness in Indian population. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:2429-2432.
22. Doguizi S, Sekeroglu MA, Inanc M, Yilmazbas P. Effect of Aflibercept on Human Corneal Endothelial Cells in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Pilot Study. *Ret vit*. 2019;28:13-18.

CLINICAL HISTORY METHOD VERSUS CORNEAL TOMOGRAPHERS IN ESTIMATING CORNEAL POWER AFTER PHOTOREFRACTIVE SURGERY

Tello Alejandro¹⁻⁴, Galvis Virgilio¹⁻³, Arba-Mosquera Samuel⁵, Morales Ruby⁶, Otoy Valeria¹⁻³, Villamizar Sylvia J.¹⁻³, Serrano Sergio E.^{1,3}

¹Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Floridablanca, Colombia

²Department of Ophthalmology, Fundacion Oftalmologica de Santander FOSCAL, Floridablanca, Colombia

³Faculty of Health, Department of Ophthalmology, Universidad Autónoma de Bucaramanga UNAB, Bucaramanga, Colombia

⁴Faculty of Health, Department of Surgery, Universidad Industrial de Santander UIS, Bucaramanga, Colombia

⁵Research and Development, SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Kleinostheim, Germany

⁶ROCOL, Barranquilla, Colombia

The authors certify that they have no financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this study. The present study has not been submitted to another journal and is not printed elsewhere.

The authors declare that they have adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki for research in human beings.

Submitted to the editorial board: January 22, 2024

Accepted for publication: April 23, 2024

Available on-line: June 19, 2024



Alejandro Tello, MD, PhD

Calle 157 # 20 – 94, Torre C, Consultorio 301

Cañaveral, Floridablanca, Santander Colombia

E-mail: alejandrotello@gmail.com

SUMMARY

Aims: To investigate the concordance between the corneal power determined by various approaches with two tomographers (MS-39[®] and Galilei G6[®]) and the clinical history method (CHM) in patients undergoing photorefractive surgery with excimer laser for myopic errors.

Material and Methods: Prospective cohort study. Patients undergoing keratorefractive surgery, and having pre- and postoperative keratomeries, and tomographies, were included.

Results: In 90 eyes, the differences in the power estimated by the CHM and the one determined by four approaches with the corneal tomographers, which included measurements of the posterior cornea, did not show statistically significant differences in their averages. However, the 95% limits of agreement were very wide. After obtaining regression formulas to adjust the values of these four variables, the results of the agreement analysis were similar.

Conclusion: Although certain values either directly determined or derived from measurements with the Galilei[®] and MS-39[®] corneal tomographers, approximated the estimated value of postoperative corneal power according to the CHM, due to the amplitude of their limits of agreement, these calculations must be taken with care, because they may not be accurate in a given eye.

Key words: corneal power; corneal tomography; clinical history method; refractive surgery

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

Excimer laser refractive surgery is used to correct refractive errors by modifying the corneal curvature. A disadvantage of this procedure is that, many years later, when these patients require cataract surgery, the calculation of the power of the intraocular lens can be

imprecise, due, in part, to the difficulty of determining the true corneal power after photorefractive surgery. This stems from changes generated in the anterior surface of the cornea, rendering the keratometric index unsuitable [1–3]. To address this issue, numerous methods have been proposed, with the clinical history method (CHM), introduced by Holladay in 1989, standing as the

earliest among them [4]. The CHM boasts a robust theoretical foundation, leading it to still be considered the gold standard for determining real corneal power after refractive surgery (Holladay JT. Personal communication. July 4/2023) [4,5]. However, this method has a critical drawback, as it heavily relies on the availability and accuracy of preoperative data prior to corneal refractive surgery. In addition, it requires a postoperative refraction that must have been obtained before cataract development, but not too long before its appearance. This precaution is necessary to avoid potential changes in the cornea, such as epithelium remodeling leading to regression, or, on the other hand, progression of refractive error, possibly caused by axial length elongation. In real-life scenarios, obtaining all this information becomes challenging, as there is often a timespan of several decades between photorefractive surgery and cataract surgery in these patients. Consequently, this lack of information significantly limits the clinical usefulness of CHM [4,5].

New alternatives that do not require preoperative data have been explored to determine the true corneal power after refractive surgery, some of them based on direct measurements performed by corneal tomographers. These devices have an optical light slit (in the visible or infrared spectrum) and many are combined with a Placido disk, which allows them to measure the radius of curvature of both the anterior and posterior corneal surfaces [2,6–10].

The objective of this study was to investigate, in patients undergoing photorefractive surgery with excimer laser, the concordance between the corneal power determined by various approaches, by the corneal tomographers MS-39® (CSO, Florence, Italy) and Galilei G6® (Ziemer, Port, Switzerland) with respect to that determined by the traditional CHM [4]. Values derived from these direct measurements, including some using formulas obtained by linear regression, were also analyzed. A variant of the CHM, the modified CHM (mCHM) used by the Amaris Schwind® laser program (Schwind, Kleinostheim, Germany) was also studied.

MATERIAL AND METHODS

In 178 eyes (90 patients), a correlation was found between both eyes with the outcome variables, so only one eye of each patient was randomly selected for the analysis, and thus the final sample in this prospective study was 90 eyes of 90 patients. The mean age of the patients was 31.0 ± 12.2 years. 28 patients (31.1%) were male. 39 eyes (43.3%) were right.

All the subjects underwent excimer laser photorefractive surgery to correct myopia or myopic astigmatism (LASIK, PRK, TransPRK) from November 2020 to February 2022. The patients included were older than 18 years, without any signs of corneal ectasia, according to the corneal tomographic findings with both MS-

39 and Galilei G6® [11,12]. Those who presented some complication during surgery, in whom some retinal comorbidity was identified, or who for some reason did not return for a postoperative visit, were excluded. The study was approved by the institutional Ethics Committee and adhered to the principles of the Declaration of Helsinki.

Surgical technique

53 patients underwent LASIK surgery, 19 PRK, and 18 TransPRK. All procedures were performed by 4 surgeons trained in refractive surgery, using the excimer laser Amaris Schwind® with a repetition rate of 1050 Hz. The optimized ablation option (Aberration Free®) was used in all cases. The diameter of the optic zone was between 6.2 and 7.0 mm for LASIK, between 6.5 and 7.0 mm for PRK, and between 6.9 and 7.2 mm for single-step transepithelial photorefractive keratectomy (TransPRK) [13]. Topical anesthesia was administered for the procedure, after which, in PRK, the corneal epithelium was manually removed with a spatula and photoablation was performed on Bowman's membrane and the anterior stroma. In the case of TransPRK, the epithelium, Bowman's membrane and stroma were ablated in a single step, with the excimer laser. In LASIK patients, a flap approximately 110 μm thick was created with a microkeratome (Hansatome®, Bausch & Lomb Surgical Inc., Bridgewater, NJ, USA), which was then lifted to perform photoablation directly on the stroma.

Pre- and postoperative exams

Preoperatively and postoperatively (at least 1 month and up to 12 months after surgery for LASIK patients, and at least 3 months and up to 12 months later for PRK and TransPRK patients), uncorrected distance visual acuity, corrected distance visual acuity, slit lamp biomicroscopy, subjective refraction, manual keratometry (OM-4®, Topcon, Tokyo, Japan) and corneal tomographies with Galilei G6® and MS-39® devices, were performed.

Determination of postoperative corneal power

Corneal power was determined using the CHM (considered the gold standard) and compared with the corneal power obtained in various approaches, including one always determined in clinical routine examination (manual keratometry) and several alternatives with the Galilei-G6® and MS-39® tomographers. Additional values derived from the direct measurements with these devices, including some using formulas obtained by linear regression, were also analyzed. Similar comparisons were also made for the mCHM, as incorporated within the Schwind CAM program of the Amaris® excimer laser.

Each method is briefly explained below.

● Clinical History Method (CHM)

This method, applied to eyes operated on for myopic errors, consists of subtracting from the preoperative keratometric power, the change induced in the refrac-

tion (that is, postoperative minus preoperative spherical equivalent, both already adjusted to the corneal vertex), to thus determine the real flattening generated to the cornea by the surgical procedure. [4] The method is summed up in the following formula:

$$K_c = K_{pre} - RC,$$

where K_c = postoperative corrected keratometry by the CHM, K_{pre} = preoperative keratometry, RC = spherical equivalent refractive change, adjusted to the corneal vertex.

To correct the refraction for vertex distance, the following formula was used:

$$R_c = R_g / [1 - (g \times R_g)],$$

where R_c = refraction corrected to the plane of the cornea, R_g = refraction measured in the plane of the glasses, g = distance to the corneal vertex, corresponding to the measurement between the cornea and the back surface of a corrective lens (generally 12 mm = 0.012 m).

● **Clinical History Method modified by Schwind CAM (mCHM)**

This modification of the original method is based on the principles proposed by Holladay and Mandell, among others, taking into account that the modification of photorefractive surgery occurs almost exclusively on the anterior surface of the cornea, and not on its posterior surface [14–16]. The modifications included in the Schwind mCHM not only took into account the exclusive refractive change of the anterior surface of the cornea, but also the amount of ablated tissue, and this calculation base was later refined considering the lensmaker equation [17–19].

● **Galilei® Tomographer**

The parameters obtained from the Galilei® tomographer to determine the corneal power were the following [12]:

- Average Simulated Keratometry (SimK): Average of keratometry corneal curvature over central area of diameter around 3 mm, using the keratometric index (1.3375). The considered zone has a variable amplitude depending on the curvature of the measured cornea (it is slightly larger in flatter corneas).
- Total Corneal Power (TCP): total corneal power, considering both anterior and posterior corneal surfaces, calculated by ray tracing.
- Mean TCP: average total corneal power over an annulus of central and peripheral radii of 0.5 mm and 2.0 mm, respectively.
- Central TCP: average total corneal power over a central area of a radius of 2.0 mm.
- Mid TCP: average total corneal power over an annulus of central and peripheral radii of 2.0 mm and 3.5 mm, respectively.

In addition, a parameter called Postoperative Galilei average was analyzed, calculated by obtaining the mean of average SimK and Mid TCP.

Finally, linear regression formulas were calculated to predict the value estimated by the CHM, from those measurements that included information from both the anterior and posterior surfaces of the cornea, and which initially did not show a statistically significant difference when comparing their average to the estimated value with the CHM, as well as the regression formula to predict the value estimated by the CHM from the Postoperative Galilei average. [4]

● **MS-39® Tomographer**

The parameters obtained from the MS-39® tomographer to determine the corneal power were the following [11]:

- Average SimK: SimK represents the simulation of the readings that would be obtained with a keratometer, (i.e. the mean sagittal curvature from the 4th to the 8th Placido ring) using the keratometric index. The considered zone has a variable amplitude depending on the curvature of the measured cornea (it is slightly larger in flatter corneas).
- Meridian 3 mm (3 mm K): Mean curvature for the main meridians in the 3 mm zone of the anterior surface of the cornea.
- Mean Pupil Power 3 mm (MPP 3 mm): The equivalent corneal power calculated from the corneal wavefront related to an entrance pupil located in the position of the patient's pupil, for a diameter of 3 mm. Both the measured anterior and posterior corneal surfaces are taken into account and ray tracing is performed.
- MPP 5.5 mm: MPP determined for a diameter of 5.5 mm.

In addition, a parameter called Postoperative MS-39 average was analyzed, calculated by obtaining the mean of average SimK and MPP 3 mm.

Finally, linear regression formulas were calculated to predict the value estimated by the CHM, from those measurements that included information from both the anterior and posterior sides of the cornea, and which did not initially show a statistically significant difference from their average with regard to the estimated value with the CHM, as well as the regression formula to predict the value estimated by the CHM from the Postoperative MS-39 average [4].

Statistical analysis

The correlation between the two eyes of each patient was evaluated, using the Pearson correlation coefficient, obtaining a value greater than 0.70, for which it was decided to randomly select one eye per patient for this study.

The data were analyzed with the software R version 4.1.1. A descriptive analysis was performed on the qualitative variables with relative and absolute frequencies, and for the quantitative variables, measures of central tendency and dispersion were used. For quantitative variables, the Shapiro Francia Wilk normality test was performed.

To determine the difference in means between the various methods for determining corneal power, a re-

peated measures ANOVA was used, and the Bonferroni test was applied as a post hoc test (multiple comparison test). The Bland-Altman graphical method was used to establish the agreement between the methods, and the absolute intraclass correlation coefficient (ICC) was applied to determine the agreement between formulas. It is considered that an ICC > 0.90 implies excellent rel-

ative reliability; an ICC between 0.75 and 0.90 implies good reliability; an ICC between 0.50 and 0.75, implies moderate reliability; and an ICC < 0.50, implies poor reliability [20,21].

After estimating postoperative corneal power with the CHM, the difference from the actually measured postoperative keratometry was quantified and a cor-

Table 1. Comparison of other methods versus the Clinical History Method

	Mean \pm SD (D)	Δ Mean \pm SD (D) (versus CHM)	P-value *	95% LoA (Lower; Upper) versus CHM (D)	ICC (vs. CHM)**
CHM	40.3 \pm 2.3				
mCHM (Schwind CAM)	40.8 \pm 2.1	-0.46 \pm 0.36	< 0.001	-1.17; 0.25	0.96
Pop. Mean Keratometry	40.6 \pm 2.1	-0.29 \pm 0.62	0.001	-1.51; 0.93	0.95
Pop. Ave. SimK (Galilei)	40.5 \pm 2.2	-0.16 \pm 0.61	> 0.999	-1.36; 1.04	0.96
Pop. Mean TCP (Galilei)	38.9 \pm 2.3	1.44 \pm 0.69	< 0.001	0.07; 2.80	0.80
Pop. Central TCP (Galilei)	38.8 \pm 2.4	1.48 \pm 0.68	< 0.001	0.14; 2.81	0.79
Pop. Mid TCP (Galilei)	40.1 \pm 2.1	0.18 \pm 0.88	> 0.999	-1.53; 1.91	0.91
Pop. Ave. SimK (MS39)	40.8 \pm 2.0	-0.46 \pm 0.65	< 0.001	-1.74; 0.82	0.99
Pop. 3mm K average (MS39)	40.7 \pm 2.2	-0.36 \pm 0.58	< 0.001	-1.51; 0.77	0.95
Pop. MPP 3.0mm (MS39)	39.6 \pm 2.4	0.74 \pm 0.58	< 0.001	-0.40; 1.88	0.92
Pop. MPP 5.5mm (MS39)	40.4 \pm 2.2	-0.06 \pm 0.68	> 0.999	-1.39; 1.26	0.95
Pop. Galilei average	40.3 \pm 2.1	0.01 \pm 0.71	> 0.999	-1.38; 1.41	0.94
Pop. MS39 average	40.2 \pm 2.2	0.13 \pm 0.57	> 0.999	-0.98; 1.26	0.96

D – Diopters; * P-values calculated using repeated measures ANOVA for the difference against CHM. Statistically significant values are indicated in bold; **It is considered that an ICC > 0.90 implies excellent relative reliability; an ICC between 0.75 and 0.90 implies good reliability; an ICC between 0.50 and 0.75, implies moderate reliability; and an ICC < 0.50, implies poor reliability [18,19]; LoA – limit of agreement, ICC – intraclass correlation coefficient, Pop. – postoperative, CHM – Clinical History Method, mCHM – Modified Clinical History Method. SimK – Average Simulated Keratometry, TCP – Total Corneal Power, MPP – Mean Pupil Power, K – Keratometry

Table 2. Comparison of other methods versus the modified Clinical History Method (Schwind CAM)

	Mean \pm SD (D)	Δ Mean \pm SD (versus Modified mCHM) (D)	P-value *	95% LoA (Lower; Upper) versus mCHM (D)	ICC (versus mCHM)**
mCHM (Schwind CAM)	40.8 \pm 2.1				
CHM	40.3 \pm 2.3	0.46 \pm 0.36	< 0.001	-0.25; 1.17	0.96
Pop. Mean Keratometry	40.6 \pm 2.1	0.16 \pm 0.59	> 0.999	-0.99; 1.32	0.94
Pop. Ave. SimK (Galilei)	40.5 \pm 2.2	0.29 \pm 0.61	< 0.001	-0.90; 1.50	0.95
Pop. Mean TCP (Galilei)	38.9 \pm 2.3	1.90 \pm 0.70	< 0.001	0.40; 3.39	0.69
Pop. Central TCP (Galilei)	38.8 \pm 2.4	1.94 \pm 0.74	< 0.001	0.47; 3.40	0.68
Pop. Mid TCP (Galilei)	40.1 \pm 2.1	0.64 \pm 0.85	< 0.001	-1.01; 2.31	0.87
Pop. Ave. SimK (MS39)	40.8 \pm 2.0	-0.001 \pm 0.61	> 0.999	-1.19; 1.19	0.95
Pop. 3mm K average (MS39)	40.7 \pm 2.2	0.09 \pm 0.59	> 0.999	-1.08; 1.26	0.86
Pop. MPP 3.0mm (MS39)	39.6 \pm 2.4	1.20 \pm 0.65	< 0.001	-0.09; 2.49	0.83
Pop. MPP 5.5mm (MS39)	40.4 \pm 2.2	0.39 \pm 0.70	< 0.001	-0.98; 1.77	0.93
Pop. Galilei average	40.3 \pm 2.1	0.47 \pm 0.69	< 0.001	-0.88; 1.83	0.92
Pop. MS39 average	40.2 \pm 2.2	0.59 \pm 0.58	< 0.001	-0.55; 1.75	0.92

D – Diopters; * P-values calculated using repeated measures ANOVA for the difference against mCHM. Statistically significant values are indicated in bold; **It is considered that an ICC > 0.90 implies excellent relative reliability; an ICC between 0.75 and 0.90 implies good reliability; an ICC between 0.50 and 0.75, implies moderate reliability; and an ICC < 0.50, implies poor reliability [18,19]; LoA – limit of agreement, ICC – intraclass correlation coefficient, Pop. – postoperative, CHM – Clinical History Method, mCHM – Modified Clinical History Method. SimK – Average Simulated Keratometry, TCP – Total Corneal Power, MPP – Mean Pupil Power, K – Keratometry

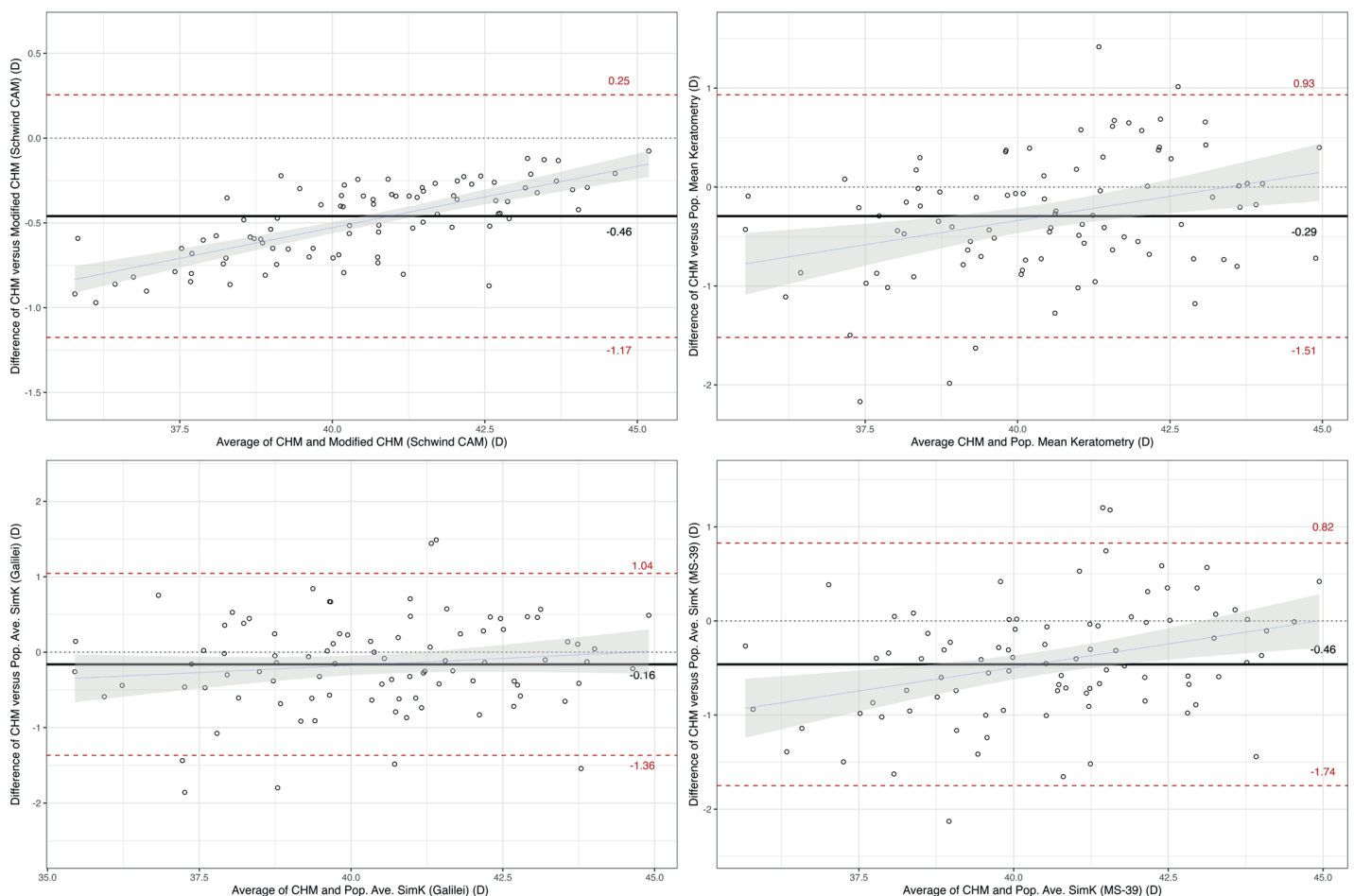
relation was plotted against the preoperative spherical equivalent. A linear regression was also used to predict CHM estimated postoperative keratometry from the postoperatively determined corneal data from the tomographers. The entire data set was randomly shuffled and divided (computer-assisted process) into 2 subsets: a training subset with 80% of the full data set (72 eyes), and a validation subset with 20% of the data set (18 eyes). During the fitting of the model, 69 eyes were included to calculate the regression formula from the MPP MS-39 5.5 mm. The training dataset was used to derive the formulas of the above-mentioned linear regression, which were then tested on the validation dataset (18 eyes). In the frame of validation, a paired t - Student test was performed to determine the mean difference between the expected value of the CHM and its prediction obtained from the linear regression, as well as an analysis of the agreement with the Bland-Altman plot. For this study, we established in advance, according to the judgment of the two participating researchers, experts in refractive sur-

gery (AT and VG), that the limits of maximum clinically acceptable differences of a given method compared to CHM would be ± 0.50 D (i.e. a 95% limit of agreement on the Bland Altman plot of maximum 1.00 D of amplitude). An alpha of 0.05 was considered as statistical significance.

Since one of the most commonly used methods, at least in our country, to determine corneal power in a clinical setting is still manual keratometry, the correlation between the difference of the mean manual keratometry measured postoperatively minus the corneal power determined by the CHM, and the magnitude of the preoperative spherical equivalent, was analyzed.

RESULTS

The differences between the CHM-derived postoperative corneal power and all the other approaches did not show a statistically significant difference among the



Graph 1. Bland-Altman plots comparing the estimated postoperative corneal power by CHM versus mCHM (top left), CHM versus Postoperative (Pop.) mean keratometry (top right), CHM versus Pop. Average SimK (Galilei) (bottom left), and CHM versus Pop. Average SimK (MS-39) (bottom right). The solid central horizontal black lines indicate the average bias, i.e. the average of the differences between the two methods. The mean differences in all the comparisons were negative, i.e. CHM method estimated values were lower in average than all the other three approaches, but the difference did not reach statistical significance with the SimK Galilei. The red dashed lines indicate the 95% limits of agreement of the differences (all of them with a range wider than 1.00 D). The blue dashed lines denote the trend of the differences between the compared methods, and the gray areas indicate the confidence intervals of the trends

CHM – clinical history method, mCHM – modified clinical history method (Schwind), SimK – Simulated keratometry, D – Diopters, Pop – postoperative

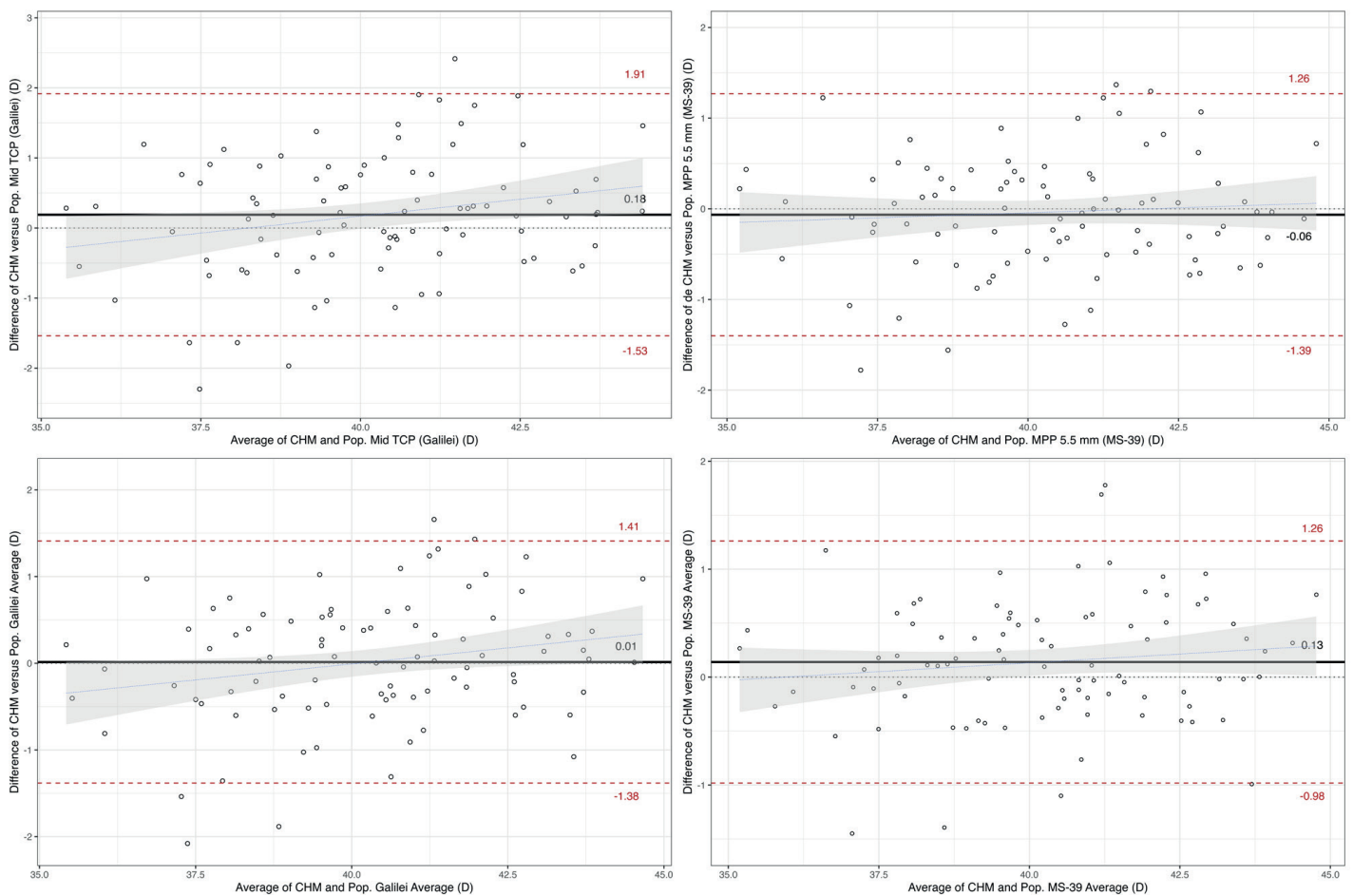
three surgical techniques (LASIK, PRK and TransPRK). Therefore, the analysis was performed by combining all the eyes undergoing keratorefractive surgery with excimer laser.

Table 1 shows the results of the comparison of corneal power determination with CHM, versus all the other approaches. The CHM-calculated corneal power was on average flatter, with statistically significant difference, than the mean manual keratometry and SimK from Galilei, but it was on average steeper, with statistically significant difference, than some of the ray-traced measurements for total corneal power with the two corneal tomographers (Mean TCP and Central TCP from Galilei, and Postoperative MPP 3.0 mm from MS-39). Only 5 of the methods did not show statistically significant difference against CHM, namely: Postoperative average value SimK (Galilei); Postoperative Mid TCP (Galilei); Postoperative MPP 5.5 mm (MS-39); Postoperative Galilei average; and Postoperative MS-39 average.

Graph 1 shows the Bland-Altman plots of the comparison between CHM and mCHM, and also between CHM and the most frequently used measurement for

determining central corneal power in our country, i.e. mean manual keratometry, and SimK from both Galilei and MS-39 tomographers. In Graph 2 comparison with 4 of the other 8 alternatives for determining postoperative corneal power is shown. Those with non-statistically significant differences in their average were included.

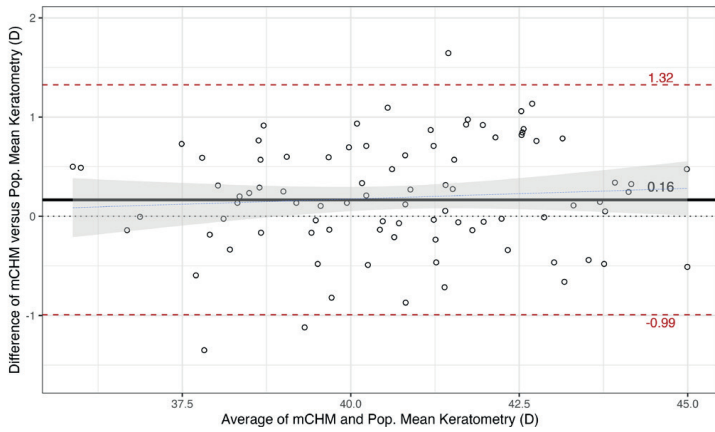
Table 2 shows the results of the comparison of the determination of corneal power with mCHM, versus all the other approaches. The corneal power calculated with mCHM was on average higher than that calculated with CHM, than that measured with the manual keratometer, although without reaching statistical significance with the latter. mCHM calculated postoperative corneal power was also steeper, with statistically significant difference, than those obtained with the measurements made with the two corneal tomographers, with the exception of the SimK and 3 mm K average from MS-39. The differences between mCHM and the other methods did not show statistical significance, except with three of them: with postoperative mean manual keratometry; with Aver. SimK (MS-39), and with the Postoperative 3 mm K aver-



Graph 2. Bland-Altman plots comparing the estimated postoperative corneal power by CHM versus Postoperative (Pop.) Mid TCP Galilei (top left), versus Pop. MPP 5.5 mm MS-39 (top right), versus Pop. Galilei average (bottom left) and versus Pop. MS-39 average (bottom right).

The solid central horizontal black lines indicate the average bias, i.e. the average of the differences between the two methods. The mean differences in all the comparisons were smaller than 0.18 D, and they did not reach statistical significance. The red dashed lines indicate the 95% limits of agreement of the differences (all of them with a range wider than 1.00 D). The blue dashed lines denote the trend of the differences between the compared methods, and the gray areas indicate the confidence intervals of the trends

CHM – clinical history method, TCP – Total Corneal Power, MPP – Mean Pupil Power, D – Diopters, Pop. – postoperative



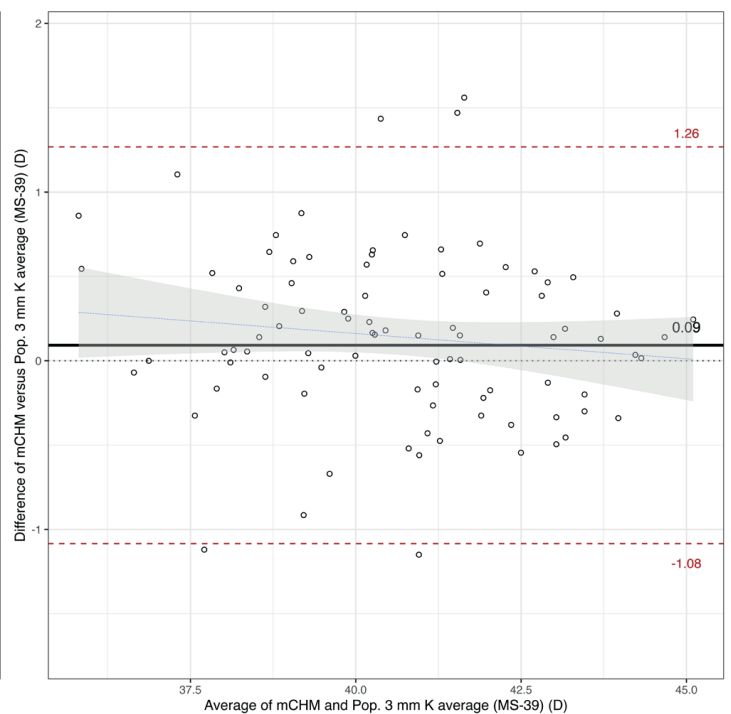
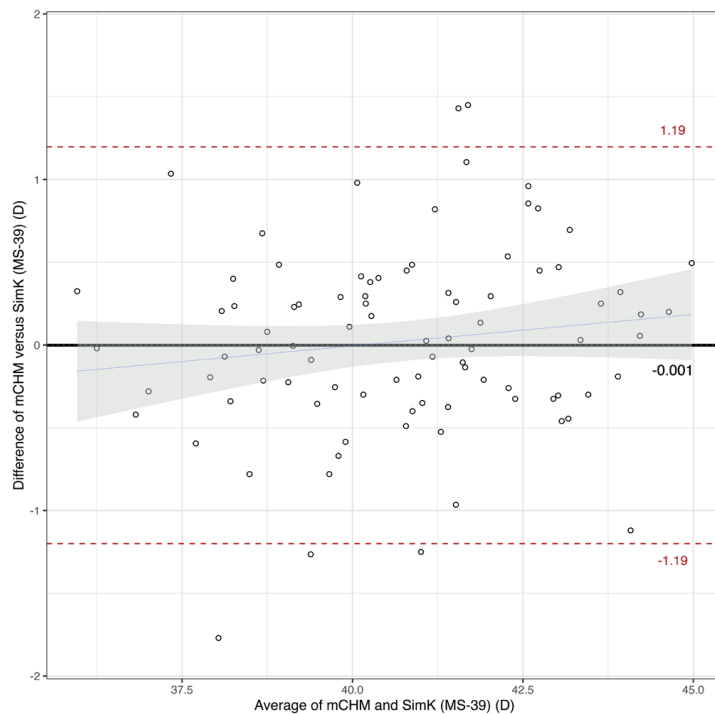
Graph 3. Bland-Altman plot comparing the estimated postoperative corneal power by mCHM versus postoperative mean keratometry. The mean difference was positive, i.e. mCHM method estimated values were higher in average than postoperative mean keratometry. The solid central horizontal black line indicates the average bias, i.e. the average of the differences between the two methods. The mean differences in this comparison was small (0.16 D), and it did not reach statistical significance. The red dashed lines indicate the 95% limits of agreement of the differences (with a range wider than 1.00 D). The blue dashed line denotes the trend of the difference between the compared methods, and the gray area indicates the confidence intervals of the trend
mCHM – modified clinical history method (Schwind), D – Diopters, Pop. – postoperative

age (MS-39). Graphs 3 and 4 show the Bland-Altman plots of the comparison between mCHM with these three alternatives.

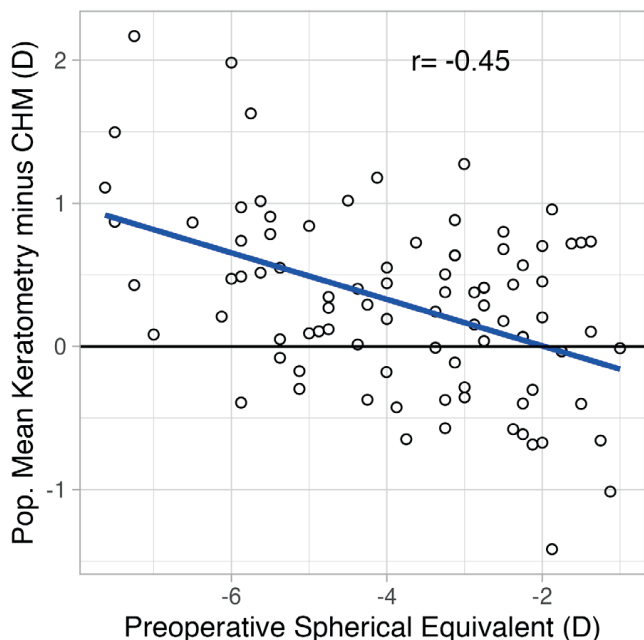
Although the mean difference between CHM and postoperative mean manual keratometry was -0.29 ± 0.62 D, the manual keratometry being then, on average, higher than that determined by the CHM, in 26 eyes (28.9%) the postoperative manual keratometry was lower than that determined by the CHM, with differences of up to +1.42 D (Graph 1, top right plot).

The correlation between the difference of the mean manual keratometry measured postoperatively minus the corneal power determined by the CHM, and the magnitude of the preoperative spherical equivalent, is shown in Graph 5. A moderate, negative correlation was found, with a Pearson correlation coefficient (r) of -0.45 ($p < 0.001$). The correlation between these two parameters was analyzed, and not between CHM and others, because manual keratometry is nearly universally conducted during routine clinical examinations, at least in our country.

Using data from 80% of the total eyes ($n = 72$), except for the calculation involving MPP MS-39 5.5 mm, which utilized data from 69 eyes due to model fitting constraints, we developed linear regression formulas. These formulas aimed to predict values derived from the CHM based on postoperative tomographic approaches,



Graph 4. Bland-Altman plots comparing the estimated postoperative corneal power by mCHM versus Postoperative (Pop.) SimK MS-39 (left), and versus Pop. 3 mm MS-39 (right). The solid central horizontal black lines indicate the average bias, i.e. the average of the differences between the two methods. The mean differences in these comparisons were small (-0.001 and 0.09 D), and they did not reach statistical significance. The red dashed lines indicate the 95% limits of agreement of the differences (with a range wider than 1.00 D). The blue dashed lines denote the trend of the differences between the compared methods, and the gray areas indicate the confidence intervals of the trends
mCHM – modified clinical history method (Schwind), SimK – Simulated keratometry, D – Diopters, Pop. – postoperative



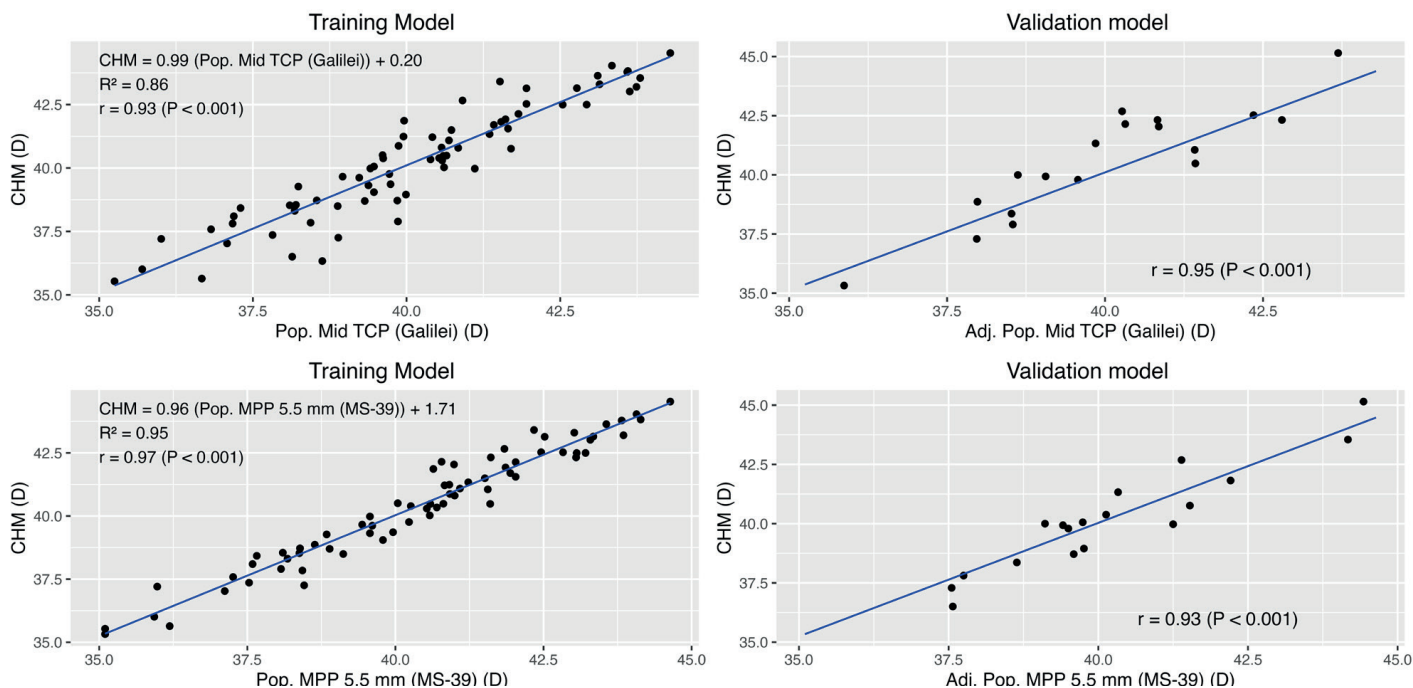
Graph 5. A scatterplot showing the relationship between the difference mean postoperative manual keratometry/ estimated corneal power by CHM, and the preoperative spherical equivalent. The r was -0.45 ($p < 0.001$) and the blue line shows the trend of the correlation
CHM – clinical history method, Pop. Mean Keratometry – mean postoperative manual keratometry, D – Diopters

meeting two criteria: they included measurements of the cornea's posterior surface, using either of the two tomographers, and they exhibited no statistically significant differences in average powers compared to the CHM-derived power. Subsequently, a validation of them was carried out with the remaining 20% of the eyes ($n = 18$). The results can be seen in Graphs 6 and 7, and are described below:

Prediction of CHM versus that based on postoperative mid TCP Galilei adjusted with the regression formula (Adj. Postoperative Mid TCP Galilei) (Graph 6, top plots): The results of the validation in the 18 eyes showed an average value of 40.10 D with 95% CI [39.20; 41.00], against an expected mean with the CHM of 40.52 D with 95% CI [39.42; 41.61], presenting a non-significant mean difference (-0.42 , $p = 0.09$).

Prediction of CHM versus that based on postoperative MPP 5.5 MS-39 mm adjusted with the regression formula (Adj. Postoperative MPP 5.5 mm MS-39) (Graph 6, bottom plots): The results of the validation in the 18 eyes showed an average value of 39.86 D with 95% CI [38.84; 40.88], against an expected mean with the CHM of 40.00 D with 95% CI [39.03; 40.97], presenting a non-significant mean difference (-0.14 , $p = 0.43$).

CHM prediction versus that based on postoperative Galilei average adjusted with the regression formula (Adj. Postoperative Galilei average) (Graph 7, top plots): The results of the validation in the 18 eyes showed an average value of 40.07 D with 95% CI [39.09; 41.04], against an expected mean with the CHM of 40.52 D with



Graph 6. Scatter diagram, regression line and regression equation relating estimations done by CHM versus postoperative (Pop.) Mid TCP Galilei, in the training model (top left), which showed an $R^2 = 0.86$ and $r = 0.93$, and in the validation model using the regression formula (Adj. Pop. Mid TCP Galilei) (top right), $r = 0.95$; and estimations done by CHM versus postoperative MPP 5.5 mm MS-39, in the training model (bottom left), which showed an $R^2 = 0.95$ and $r = 0.97$, and in the validation model using the regression formula (Adj. Pop. MPP 5.5 mm MS-39) (bottom right), $r = 0.93$
CHM – clinical history method, Pop. – postoperative, D – Diopters

95% CI [39.42; 41.61], presenting a significant mean difference (-0.45, $p = 0.02$).

CHM prediction versus that based on postoperative MS-39 average adjusted with the regression formula (Adj. Postoperative MS-39 average) (Graph 7, bottom plots): The validation results in the 18 eyes showed a mean value of 40.11 D with 95% CI [39.06; 41.15], against an expected mean with the CHM of 40.52 D with 95% CI [39.42; 41.61], presenting a significant mean difference. (-0.41, $p = 0.02$).

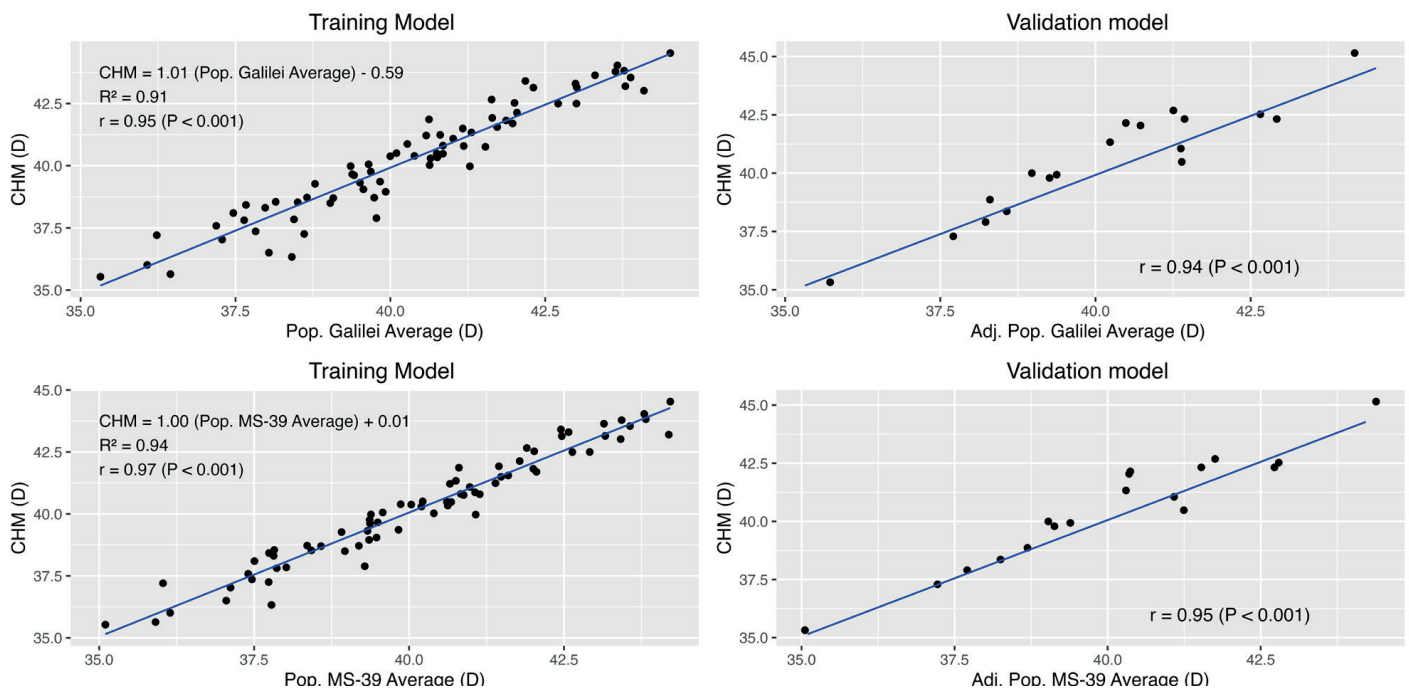
The agreement was also analyzed, with the Bland-Altman plot, between the values obtained with these four approaches with the corneal tomographers, already adjusted with the respective regression formula (Graph 8).

DISCUSSION

There are three sources of error in calculating intraocular lens power after refractive surgery. The first is related to the inaccurate measurement of the radius of central curvature determined by keratometers or the SimK determined by corneal topographers [1,2]. These devices perform a paracentral measurement in a zone approximately 3.0 mm in diameter, assuming that each meridian within this zone is nearly spherical. However, they do not contemplate changes in asphericity generated by laser ablation, so they tend to overestimate power in corneas operated on for myopia, where the central area is flatter than the paracentral one, and un-

derestimate it in corneas operated on for hyperopia, where the central area is steeper than the paracentral one. Another error factor is determined by the use of the keratometric index (1.3375), which does not work well in these patients because, by modifying the anterior corneal surface but not the posterior, the closeness with a standard relationship between both surfaces is lost, invalidating its use. And finally, the last source of error corresponds to the inaccurate prediction of the effective position of the lens due to the weight that keratometry has in this process within the third-generation biometric formulas (Hoffer Q, Holladay 1, SRK/T), which leads to an underestimation, in cases of myopic ablation, and an overestimation, in cases of hyperopic ablation, of the position where the intraocular lens will be located after cataract surgery [1,2].

In the present study, when comparing Holladay's CHM versus the mCHM with the Bland-Altman plot, a negative bias was found in general, indicating that the value estimated by the CHM was lower than that calculated by the modified method. However, in addition, a positive trend of the differences was observed as the magnitude of the estimated corneal power increased, that is, in the flatter corneas a greater difference was noted between the two approaches (Graph 1). Comparing the CHM with the average postoperative keratometry in the Bland-Altman plot, a negative bias of -0.29 D was found, as expected, but with very wide 95% limits of agreement (-1.51 to +0.93 D), which are outside the maximum determined by the authors as clinically non-significant. In addition, the regression of the differences showed



Graph 7. Scatter diagram, regression line and regression equation relating estimations done by CHM and Postoperative (Pop.) Galilei average, in the training model (top left), which showed an $R^2 = 0.91$ and $r = 0.95$, and in the validation model using the regression formula (Adj. Pop. Galilei average) (top right), $r = 0.94$; and relating estimations done by CHM and postoperative MS-39 average, in the training model (bottom left), which showed an $R^2 = 0.94$ and $r = 0.97$, and in the validation model using the regression formula (Adj. Pop. MS-39 average), $r = 0.95$ (bottom right)

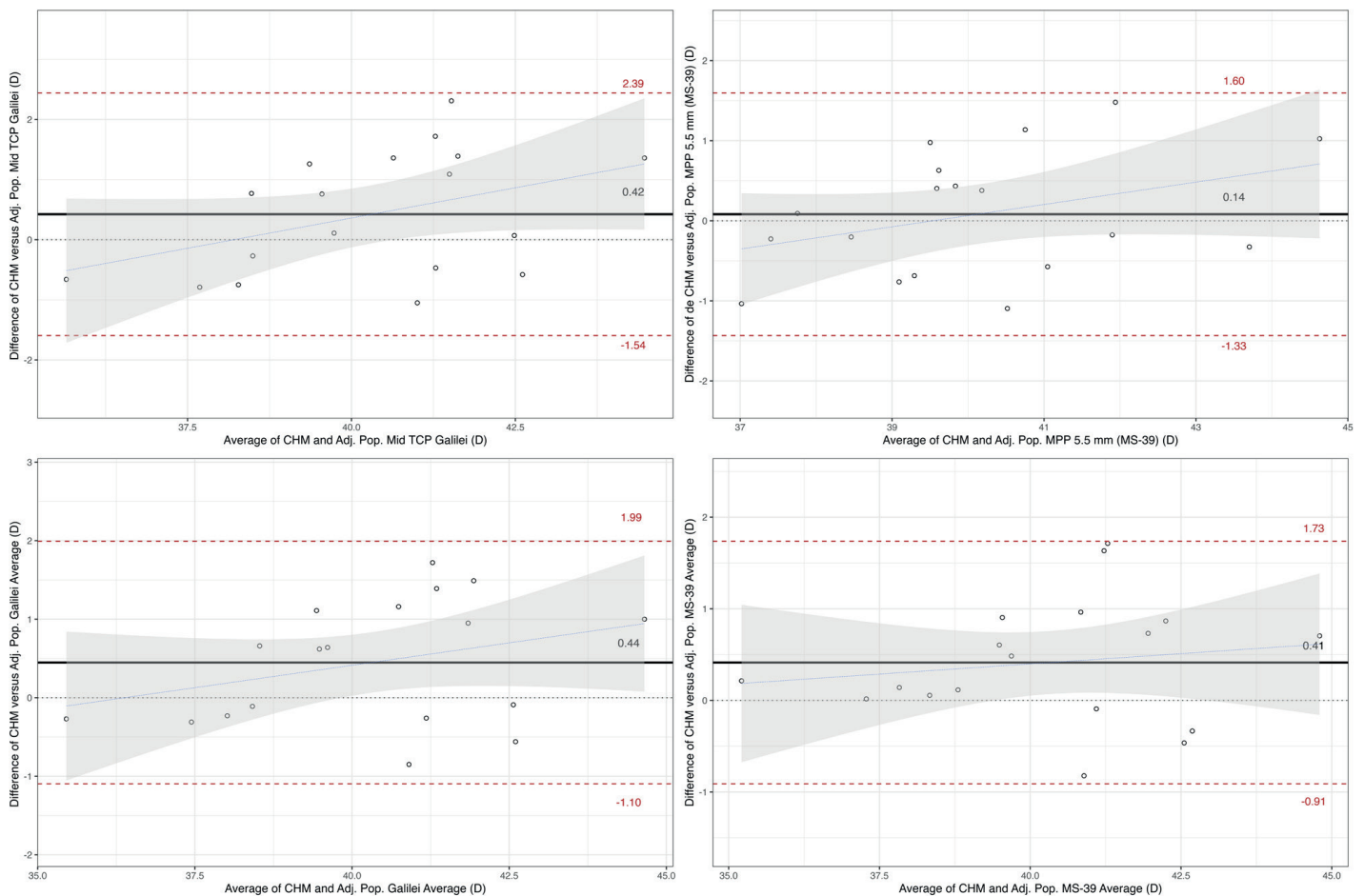
CHM – clinical history method, Pop. – postoperative, Adj. – Adjusted with the regression formula, D – Diopters

a positive trend that crossed zero, i.e. in the flatter corneas, the postoperative keratometry measurement overestimated corneal power more than in the steeper corneas (Graph 1). In addition, the differences between postoperative manual keratometry and CHM estimation did not consistently show an overestimation of corneal power by the first approach, since in almost one-third of the eyes (28.9%), postoperative manual keratometry after myopic ablation was flatter than that estimated by the CHM. This might imply that manual keratometry after refractive surgery could be less reliable. Additional studies are required in this regard. The correlation between the difference of the mean manual keratometry measured postoperatively minus the corneal power determined by the CHM, and the magnitude of the preoperative spherical equivalent, showed only a moderate, negative correlation (Pearson's correlation coefficient $[r]$ of -0.45), with an evident dispersion of values along the spectrum of preoperative magnitude of the spherical equivalent (Graph 5).

On the other hand, upon examining the agreement between mCHM and postoperative mean keratome-

try, it was observed that the small bias, with a positive value of 0.16 D, did not reach statistical significance (Graph 3 and Table 2). This finding (a positive difference) diverges from theoretical expectations, which suggests that measured postoperative mean keratometry would overestimate the actual postoperative corneal power following a myopic excimer laser ablation. Consequently, the average difference between mCHM (assumed to reflect the true corneal power) and the mean postoperative corneal power should theoretically be negative.

The agreement between the power estimated by the CHM and four other methods that included measurements of both the anterior and posterior surfaces of the cornea, performed by a tomographer, and that did not show statistically significant differences in their average with respect to the estimated value by the CHM, was analyzed. In addition, similarly to what was done by Jaramillo et al. with the Sirius® device (CSO, Florence, Italy) [2], and, as we also observed in the present study with the MS-39® and the Galilei®, a tendency of SimK measurements to overestimate corneal pow-



Graph 8. Bland-Altman plots comparing the estimated postoperative corneal power by CHM versus Adj. Pop. Mid TCP Galilei (top left), versus Adj. Pop. MPP 5.5. mm MS-39 (top right), versus Adj. Pop. Galilei average (bottom left), and versus Adj. Pop. MS-39 average (bottom right). The solid central horizontal black lines indicate the average bias, i.e. the average of the differences between the two methods. The mean differences were 0.42 and 0.14 D for the comparisons of CHM with Adj. Pop. Mid TCP Galilei and Adj. Pop. MPP 5.5. mm MS-39, which did not reach statistical significance. The mean differences were 0.44 and 0.41 D for the comparisons of CHM with Adj. Pop. Galilei average and Adj. Pop. MS-39 average, which reached statistical significance. The red dashed lines indicate the 95% limits of agreement of the differences (all of them with a range wider than 1.00 D). The blue dashed lines denote the trend of the differences between the compared methods, and the gray areas indicate the confidence intervals of the trends
CHM – clinical history method, Pop. – postoperative, Adj. – Adjusted with the regression formula, D – Diopters

er, and an opposite tendency of total corneal power measurements, we coined a variable averaging these measurements for each of the devices (Postoperative Galilei average and Postoperative MS-39 average). For all these mentioned approaches, in the Bland-Altman plots the mean differences with respect to the CHM estimate were low (less than 0.18 D), and clinically insignificant, but they had very wide limits of agreement, almost all in both directions greater than 1.0 D, which limits its clinical utility, since they cannot really be considered equivalent to CHM when analyzing a given eye (Graph 2).

The construction of linear regression formulas was carried out, in order to explore the ability to predict the value estimated by the CHM by modifying with these formulas some of the parameters measured by the corneal tomographers (which included the evaluation of the anterior and posterior sides of the cornea) or the averages of two of these measurements from each device (Postoperative Galilei average and Postoperative MS-39 average). Although the values of R, which determines the strength of the relationship between the model and the dependent variables, were very high, 0.93 to 0.98, and the averages of the differences in the model validated with a group of eyes, were low and could be considered clinically acceptable (0.14 to 0.45 D), again in the Bland-Altman plots the 95% limits of agreement were too wide, almost all exceeding 1.0 D in both directions, exceeding the tolerance established by the authors to be considered clinically non-significant.

Lekhanont et al., in their study where they compared postoperative measurements obtained after photorefractive surgery with the Orbscan IIz® and the Pentacam®, found statistically significant differences between almost all of them with respect to the CHM, and in which no significant difference was detected (Pentacam® EKR at 3.0 mm) the 95% limits of agreement on the Bland-Altman plot were excessively wide (greater than 2.0 D in each direction) [8]. Although our results were less disparate, and the differences we found were smaller, we agree with those researchers that, due to the dispersion of the data and excessive limits of agreement, which exceed the clinically acceptable range of agreement, any direct measurement of corneal power after photorefractive surgery should be taken with great caution.

This does not mean that it is not possible to use some of these measurements or their modifications as additional data for the determination of corneal power when required (particularly with the Galilei®: the mid TCP and the mid TCP adjusted with the regression formula, and of the MS-39® the MPP MS-39 5.5 mm and the MPP MS-39 5.5 mm adjusted with the regression formula, as well as the Galilei average and the MS-39 average). For example, when a patient with a history of photorefractive surgery is going to undergo cataract surgery, the corneal power determined by one of these approaches could be entered in a newer gener-

ation biometric formula (Barrett Universal II, Hill-RBF-3.0, Kane, Pearl DGS, etc.) to calculate the power of the intraocular lens to be implanted. However, these results must be correlated with other methods that have been described to determine this power after refractive surgery. It should also be kept in mind, however, that in these cases after photorefractive surgery, there will always be a greater chance of clinically significant residual error after cataract surgery (in two recent studies almost 30% of eyes ultimately had residual errors > 0.50 D) and this should be advised to patients [22–24].

One of the limitations of this study is that the sample size was relatively small. In addition, all the eyes were operated on to correct myopia or myopic astigmatism, with the Amaris Schwind® excimer laser, with the Aberration Free® profile, and therefore their results may not be directly extrapolated to eyes operated on with other platforms, or for hyperopic refractive errors or mixed astigmatism.

CONCLUSION

While some measurements from the Galilei® corneal tomographers (mid TCP) and MS-39® (MPP MS-39 5.5 mm), along with averages derived from various measurements using these devices, including those adjusted by linear regression formulas, closely approached the anticipated postoperative corneal power value based on the CHM, caution is warranted. This is attributed to the wide limits of agreement, suggesting that these calculations may lack precision for a specific eye.

Future studies, with larger samples and patients operated on with different equipment, are needed to compare several more methods of estimating corneal power after excimer laser surgery, to try to define the best approach to measuring or estimating it.

Compliance with Ethical Standards

This study was approved by the Institutional Review Board. An Informed Consent was obtained from participants.

Funding statement

This study was supported with funds from the Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Universidad Autónoma de Bucaramanga UNAB, and Ministry of Science and Technology of the Republic of Colombia (Contract 8740-082-2021).

Conflict of interest

V.G., A.T., V.O., S.J.V., and S.E.S. certify that they have no financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this study.

S.A.M. is an employee of Schwind Eye-Tech Solutions.

R.M. is an employee of ROCOL, which is the distributor for Colombia of the excimer laser devices produced by Schwind Eye-Tech Solutions and the devices produced by CSO.

- Galvis V, Tello A, Otoyá V, et al. Determination of Corneal Power after Refractive Surgery with Excimer Laser: A Concise Review. *Cesk Slov Oftalmol.* 2023;79(5):215-220. <https://doi.org/10.31348/2023/8>
- Jaramillo LC, Galvis V, Tello A, et al. Determination of corneal power with a corneal tomograph after refractive excimer laser surgery. *MedUNAB.* 2018;21:16-45. <https://doi.org/10.29375/01237047.2397>
- Pantanelli SM, Lin CC, Al-Mohtaseb Z, et al. Intraocular Lens Power Calculation in Eyes with Previous Excimer Laser Surgery for Myopia: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2021;128:781-792. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.031>
- Holladay JT. IOL Calculations following Radial Keratotomy Surgery. *Refractive & Corneal Surgery.* 1989;5:203.
- Holladay JT, Galvis V, Tello A. Re: Wang et al.: Comparison of newer intraocular lens power calculation methods for eyes after corneal refractive surgery (*Ophthalmology* 2015;122:2443-9). *Ophthalmology.* 2016;123: e55-e56. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.038>
- Holladay JT, Hill WE, Steinmueller A. Corneal power measurements using scheinpflug imaging in eyes with prior corneal refractive surgery. *J Refract Surg.* 2009;25:862-868. Erratum in: *J Refract Surg.* 2010;26:387. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090917-07>
- Baradaran-Rafii A, Fekri S, Rezaie M et al. Accuracy of Different Topographic Instruments in Calculating Corneal Power after Myopic Photorefractive Keratectomy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:254-259. https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_74_16
- Lekhanont K, Nonpassopon M, Wannarosapark K, et al. Agreement between clinical history method, Orbscan IIz, and Pentacam in estimating corneal power after myopic excimer laser surgery. *PLoS One.* 2015;10:1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123729>
- Ng ALK, Chan TCY, Cheng ACK. Comparison of different corneal power readings from Pentacam in post-laser in situ keratomileusis eyes. *Eye Contact Lens.* 2018;44:S 370-375. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000503>
- de Rojas Silva MV, Tobío Ruibal A, Suanzes Hernández J. Corneal power measurements by ray tracing in eyes after small incision lenticular extraction for myopia with a combined Scheimpflug Camera-Placido disk topographer. *Int Ophthalmol.* 2022;42:921-931. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02073-9>
- Elkitkat RS, Rifay Y, Gharieb HM, et al. Accuracy of the indices of MS-39 anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis of keratoconic corneas. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(4):2116-2124. <https://doi.org/10.1177/11206721211063720>
- Doctor K, Vunnava KP, Shroff R, et al. Simplifying and understanding various topographic indices for keratoconus using Scheimpflug based topographers. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(12):2732-2743. [doi:10.4103/ijo.IJO_2111_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2111_20).
- Rodriguez AH, Galvis V, Tello A, et al. Fellow eye comparison between alcohol-assisted and single-step transepithelial photorefractive keratectomy: late mid-term outcomes. *Rom J Ophthalmol* 2020;64:176-183. <https://doi.org/10.22336/rjo.2020.30>
- Holladay JT, Waring GO. Optics and topography of the cornea in RK. In: Waring GO (eds.) *Refractive keratotomy for myopia and astigmatism.* Mosby-Yearbook, St Louis, MO, USA, 1992. pp 62-64.
- Mandell RB. Corneal power correction factor for photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10:125-128.
- Arba-Mosquera S, de Ortueta D. Analysis of optimized profiles for 'aberration-free' refractive surgery. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2009;29:535-548. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2009.00670.x>.
- de Ortueta D, Arba-Mosquera S, Baatz H. Topographic changes after hyperopic LASIK with the SCHWIND ESIRIS laser platform. *J Refract Surg.* 2008;24:137-144. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20080201-03>
- de Ortueta D, Arba-Mosquera S, Baatz H. Aberration-neutral ablation pattern in hyperopic LASIK with the ESIRIS laser platform. *J Refract Surg.* 2009;25:175-184. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090201-02>
- Pradhan KR, Arba Mosquera S. Twelve-month outcomes of a new refractive lenticular extraction procedure. *J Optom.* 2021;S1888-4296(21)00085-6. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2021.11.001>
- Portney LG, Gross D. Measurement Revisited: Reliability and Validity Statistics. In: Portney LG (ed) *Foundations of Clinical Research - Applications to Evidence Based Practice.* FA Davis Company, Philadelphia, Penn, USA, 2020. p. 491.
- Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research [published correction appears in *J Chiropr Med.* 2016;15:155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Hodge C, McAlinden C, Lawless M, et al. Intraocular lens power calculation following laser refractive surgery. *EyeVis (London).* 2015;2:7. [doi:10.1186/s40662-015-0017-3](https://doi.org/10.1186/s40662-015-0017-3)
- Ferguson TJ, Downes RA, Randleman JB. IOL power calculations after LASIK or PRK: Barrett True-K biometer-only calculation strategy yields equivalent outcomes as a multiple formula approach. *J Cataract Refract Surg.* 2022;48:784-789. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000883>
- Blaylock JF, Hall BJ. Refractive Outcomes Following Trifocal Intraocular Lens Implantation in Post-Myopic LASIK and PRK Eyes. *Clinic Ophthalmol.* 2022;16:2129-2136. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S370061>

SROVNÁNÍ TECHNIKY INVERTOVANÉHO FLAPU A KONVENČNÍHO ODSTRANĚNÍ VNITŘNÍ LIMITUJÍCÍ MEMBRÁNY PŘI CHIRURGICKÉM ŘEŠENÍ IDIOPATICKÉ MAKULÁRNÍ DÍRY

Řurana Vladimír^{1,2}, Hrevuš Michal^{1,2}, Havrda Jan^{1,2},
Řehák Jiří^{1,2}, Marešová Klára^{1,2}, Karhanová Marta^{1,2}

¹Fakultní nemocnice Olomouc, Oční klinika

²Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Oční klinika

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna, s výjimkou kongresových abstrakt a doporučených postupů.

Do redakce doručeno dne: 19. 3. 2024

Přijato k publikaci dne: 12. 4. 2024

Publikováno on-line: 19. 6. 2024



MUDr. Vladimír Řurana

Fakultní nemocnice Olomouc, Oční klinika

Zdravotníků 248/7

779 00 Olomouc

E-mail: vladimir.durana@fnol.cz

SOUHRN

Cíl: Porovnat funkční a anatomické výsledky mezi technikou invertovaného laloku a konvenčním odstraněním interní limitující membrány (ILM) při operačním řešení idiopatických makulárních děr (IMD).

Metodika: Retrospektivně jsme hodnotili anatomické a funkční výsledky u 67 očí 65 pacientů operovaných pro IMD. Pacienti byli operováni buď technikou konvenčního peelingu ILM (první skupina), nebo technikou invertovaného laloku ILM (druhá skupina). Do první skupiny bylo zařazeno 43 očí 41 pacientů, do druhé skupiny 24 očí 24 pacientů. K operaci jsme indikovali pouze pacienty s IMD stádia 2–4 dle Gasseho klasifikace. Před a dva měsíce po operaci byla vždy stanovena nejlépe korigovaná zraková ostrost (ZO). Dále bylo provedené srovnání obou technik podle průměrného zisku písmen po operaci a efekt operace byl zhodnocen pomocí OCT, zda došlo k uzavření IMD. U obou technik byla provedena 25G PPV s tamponádou SF6.

Výsledky: U konvenčního odstranění ILM došlo k uzavření díry u 41 očí. U jednoho oka nedošlo k uzavření díry ani po reoperaci stejnou technikou. Medián zisku písmen ETDRS byl 7,0. ZO zůstala stejná u 2 očí (4,7 %), v 7 případech (16,2 %) se ZO zhoršila a ve všech ostatních případech došlo k jejímu zlepšení (79,0 %). U 16 očí (37,2 %) se ZO zlepšila o 2 a více řádků ETDRS optotypů. U invertovaného flapu došlo k uzavření díry u všech 24 sledovaných očí. Medián zisku písmen ETDRS byl 9,5. ZO zůstala stejná u 2 očí (8,3 %), ve 2 případech (8,3 %) se ZO zhoršila a ve všech ostatních případech došlo k jejímu zlepšení (83,3 %). U 12 očí (50,0 %) se ZO zlepšila o 2 a více řádků ETDRS optotypů. Peroperačně a pooperačně nebyly žádné závažné komplikace.

Závěr: Naše studie prokázala bezpečnost a účinnost obou metod. Přestože výsledky nebyly statisticky signifikantní, technika invertovaného laloku měla oproti konvenční technice peelingu ILM v našem souboru očí větší zisk písmen ETDRS (9,5 vs. 7,0) a počet uzavřených děr (100 % vs. 95,3 %).

Klíčová slova: makulární díra, 25gauge vitrektomie, MLI peeling, invertovaný lalok, trypanová modř, plynová tamponáda

SUMMARY

COMPARISON OF TECHNIQUES: INVERTED FLAP AND CONVENTIONAL INTERNAL LIMITING MEMBRANE REMOVAL IN IDIOPATHIC MACULAR HOLE SURGERY

Aim: To compare functional and anatomical outcomes between the inverted flap technique and conventional removal of the internal limiting membrane (ILM) in the surgical management of idiopathic macular hole (IMH).

Material and methods: We retrospectively evaluated the anatomical and functional results in 67 eyes of 65 patients operated on for IMH. The patients were operated on either using the conventional ILM peeling technique (first group) or with the inverted ILM flap technique (second group). 43 eyes of 41 patients were included in the first group, 24 eyes of 24 patients in the second group. We indicated for surgery only patients with IMH stage 2–4 according to the Gasse classification. Best corrected visual acuity (VA) was always determined before and two months after surgery. Furthermore, a comparison of both techniques was made according to the average letter gain after surgery, and the effect of surgery was evaluated using OCT with regard to whether IMH closure succeeded. For both techniques, 25G PPV with SF6 tamponade was performed.

Results: Hole closure took place in 41 eyes with conventional ILM removal. In one eye, the hole did not close even after reoperation with the same technique. Median ETDRS letter gain was 7.0. VA remained the same in 2 eyes (4.7%), worsened in 7 cases (16.2%), and improved in all other cases (79.0%). In 16 eyes (37.2%), VA improved by 2 or more lines of ETDRS charts. Using the inverted flap technique, the hole was closed in all 24 monitored eyes. Median ETDRS letter gain was 9.5. VA remained the same in 2 eyes (8.3%), worsened in 2 cases (8.3%), and improved in all other cases (83.3%). In 12 eyes (50.0%), VA improved by 2 or more lines of ETDRS charts. There were no serious complications intraoperatively or postoperatively.

Conclusion: Our study demonstrated the safety and efficacy of both methods. Although the results were not statistically significant, the inverted flap technique recorded a greater ETDRS letter gain (9.5 vs. 7.0) and proportion of closed holes (100% vs. 95.3%) compared to the conventional ILM peeling technique in our set of eyes.

Key words: macular hole, 25-gauge vitrectomy, MLI peeling, inverted flap technique, trypan blue, gas tamponade

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

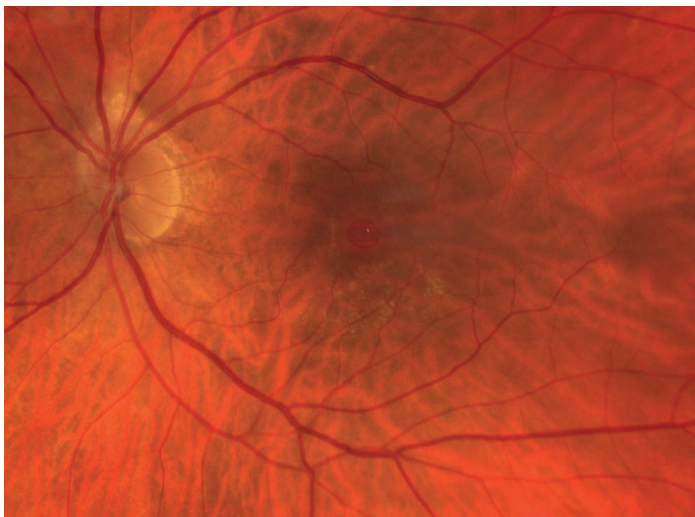
ÚVOD

Idiopatická makulární díra (IMD) je pojem definující foveolární sítnicový defekt v plné tloušťce od membrana limitans interna (ILM) až po zevní segmenty fotoreceptorů, který vede k centrálnímu skotomu (Obrázky 1 a 2). Onemocnění je podmíněno věkem, nejčastěji jej diagnostikujeme mezi 60. až 70. rokem života. Ženy jsou postiženy třikrát častěji než muži [1]. V 11,7 % případů se může vyskytovat bilaterálně [1]. Riziko rozvoje IMD na druhém oku je kolem 9,1 % v průběhu 6 let [2] a je signifikantně vyšší při přetrvávající vitreomakulární trakci (VMT) [3]. Incidence IMD je přibližně 7,8 případů na 100 000 obyvatel za rok [1]. Gassova klasifikace rozděluje IMD na 4 stádia. V 1. stádiu je defekt neúplný, většinou je pacient asymptomatický, v ostatních stádiích defekt dosahuje plné tloušťky fovey. Ve 2. stádiu je IMD pod 400 μm , ve 3. stádiu nad 400 μm . V prvních třech stádiích přetrvává VMT.

Ve 4. stádiu je IMD jakékoliv velikosti, u které došlo ke kompletní separaci zadní sklivcové membrány. K operačnímu řešení jsou indikovány IMD v 1. stádiu, které jsou symptomatické a všechny IMD od 2. stádia. Zlatým standardem operace IMD je bezstehová 25G pars plana vitrektomie (PPV) s peelingem ILM. Anatomická úspěšnost operace IMD je 93–98 % [4–6]. Nicméně u děr nad 400 μm úspěšnost dosahuje pouze 40–80 % [7].

V roce 2010 Michalewska a kol. poprvé popsali techniku invertovaného laloku ILM pro léčbu velkých makulárních děr (MD). Zjistili, že jejich technika dosáhla lepších anatomických a vizuálních výsledků ve srovnání s konvenčním peelingem ILM [8]. V posledních letech několik studií naznačilo, že technika invertovaného laloku ILM může být účinnější pro léčbu velkých makulárních děr než konvenční peeling ILM [9–11]. V případě děr pod 400 μm jsou výsledky obou technik srovnatelné [12,13].

Cílem naší práce je porovnání funkčních a anatomických výsledků mezi technikou invertovaného laloku ILM a konvenčním odstraněním ILM u idiopatických makulárních děr na našem pracovišti.



Obrázek 1. Fotografie makulární díry (Zeiss Clarus 700)

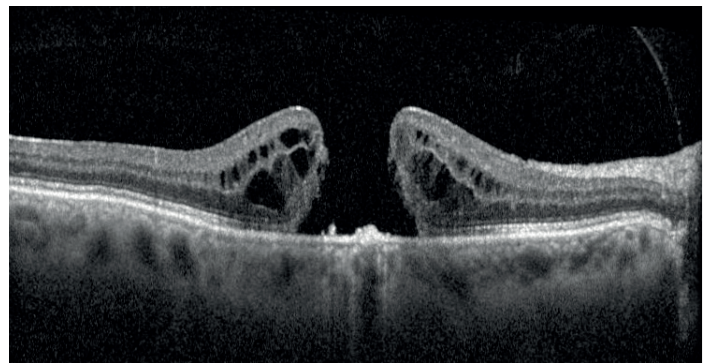
MATERIÁL A METODIKA

Design studie a charakteristika souboru

Retrospektivně jsme vyhodnotili anatomické a funkční výsledky u pacientů, kteří byli v období od prosince 2019 do ledna 2024 operováni na Oční klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc pro IMD. Od prosince 2019 do ledna 2023 byli všichni pacienti operováni technikou konvenčního peelingu ILM (první skupina) a následně až do konce sledovaného období jenom technikou invertovaného laloku ILM (druhá skupina). Celkem se jednalo o 67 očí 65 pacientů. Do první skupiny bylo zařazeno 43 očí 41 pacientů průměrného věku 71,1 let (43–85), do druhé skupiny 24 očí 24 pacientů průměrného věku 70,1 let (59–88). K operaci jsme indikovali pouze pacienty s IMD stádia 2–4 dle Gasseho klasifikace. U každého pacienta jsme před operací vyšetřili nejlepší korigovanou zrakovou ostrost (ZO) na ETDRS optotypech. Na štěrbinové lampě jsme vyšetřili přední segment, biomikroskopicky jsme zhodnotili nález na zadním segmentu oka. Standardní součástí vyšetření každého pacienta bylo rovněž provedení OCT (Heidelberg Spectralis) a měření nitrooční tenze bezkontaktním tonometrem (TX-20P Full Auto Tonometer). Stejně spektrum vyšetření jako před operací bylo provedeno také na pooperační kontrole, kterou jsme provedli za dva měsíce. Za anatomický úspěch jsme považovali stav, kdy došlo k uzavření okrajů MD. Funkční úspěch byl stanoven získáním písmem ETDRS. Vyloučení byli všichni pacienti se sekundárními typy MD, s 1. stádiem IMD, pokročilou glaukomovou neuropatií, maturní kataraktou, keratopatií snižující ZO a středně pokročilou a pokročilou věkem podmíněnou makulární degenerací.

Operační technika

Pacienti byli operováni jedním chirurgem (MH) pomocí bezstehové 25G PPV. Po zavedení trokarů transkonjunktiválně přes pars plana byla provedena jádrová vitrektomie následovaná ablací zadní sklivcové membrány. Peeling ILM (příp. také přítomné epiretinální membrána



Obrázek 2. OCT snímek makulární díry 4. stádia (Heidelberg Spectralis OCT)

ny) byl proveden pomocí mikropinzety. Ke snazší identifikaci membrán byla použita trypanová modř, která byla aplikována do sklivcového prostoru. Rozsah peelingu ILM byl 2–3 PD (papila diameter) v průměru. U techniky konvenčního peelingu ILM poté následovala sukce obsahu MD. V případě techniky invertovaného laloku ILM byl ponechán lalok z ILM na okraji MD, který se nezkracoval a dále se s ním nemanipulovalo, sukce obsahu MD poté nebyla provedena. Před ukončením výkonu byla zkontrolována periferie sítnice za účelem detekce trhlin pomocí sklerální indentace. Ve všech případech byla použita tamponáda SF6. Všechny výkony byly provedené v retrobulbární anestézii. Po operaci bylo doporučeno udržovat hlavu v pronační poloze 3 dny, s největším důrazem na dodržení této polohy prvních 24 hodin po operaci.

Statistická analýza

K analýze dat byl použit software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Pro porovnání skupin podle typu operace v kvantitativních parametrech byl použit Mann-Whitney U test. V kvalitativních parametrech byly skupiny porovnány pomocí Fisherova přesného testu (Fisher's exact test). Normalita dat byla testována Shapiro-Wilk testem. Všechny testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

VÝSLEDKY

Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů podle věku v době operace, podle velikosti díry (Tabulky 1 a 2), podle pohlaví, laterality oka a stavu čočky (Tabulka 3).

Obě skupiny jsou ve zmíněných parametrech rovnocenné.

Anatomického úspěchu, tedy plného uzávěru MD, bylo dosaženo u 41 očí (95,3 %) technikou konvenčního peelingu ILM a u všech 24 očí (100 %) operovaných metodou invertovaného laloku ILM. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů ve výsledku operace (Tabulka 4). Posouzení funkčního efektu operace při použití techniky konvenčního peelingu ILM je v Tabulce 5 a při použití metody invertovaného laloku v Tabulce 6.

V obou skupinách bylo prokázáno signifikantní zvýšení počtu písmen po operaci

($p < 0,0001$). ZO u první skupiny zůstala stejná u 2 očí (4,7 %), v 7 případech (16,2 %) se ZO zhoršila a ve všech ostatních případech došlo k jejímu zlepšení (79,0 %). U 16 očí (37,2 %) se ZO zlepšila o 2 a více řádků ETDRS optotypů.

U druhé skupiny ZO zůstala stejná u 2 očí (8,3 %), ve 2 případech (8,3 %) se ZO zhoršila a ve všech ostat-

Tabulka 1. Porovnání skupin pacientů podle věku a velikosti makulární díry

	Invertovaný lalok ILM			Konvenční peeling ILM			P-hodnota
	Medián	Průměr	Min–max	Medián	Průměr	Min–max	
Věk v době operace	69,0	70,1	59–88	73,0	71,1	43–85	0,185
Velikost díry v μm	352	370	128–688	381	377	46–724	0,784

ILM – membrana limitans interna

Tabulka 2. Porovnání skupin pacientů rozdělených do tří velikostních kategorií makulárních děr

		Invertovaný lalok ILM		Konvenční peeling ILM		P-hodnota
		Počet	Procento	Počet	Procento	
Velikost MD	Malá (pod 250 μm)	8	33,3 %	14	32,6 %	0,997
	Střední (mezi 250–400 μm)	6	25,0 %	11	25,6 %	
	Velká (nad 400 μm)	10	41,7 %	18	41,9 %	

ILM – membrana limitans interna, OD – pravé oko, OS – levé oko, MD – makulární díra

Tabulka 3. Porovnání skupin podle pohlaví, operovaného oka a stavu čočky

		Invertovaný lalok ILM		Konvenční peeling ILM		P-hodnota
		Počet	Procento	Počet	Procento	
Pohlaví	Mužské	7	29,2 %	12	27,9 %	0,913
	Ženské	17	70,8 %	31	72,1 %	
Lateralita	OD	9	37,5 %	24	55,8 %	0,151
	OS	15	62,5 %	19	44,2 %	
Stav čočky	Čirá	4	16,7 %	12	27,9 %	0,050
	Katarakta	14	58,3 %	12	27,9 %	
	Artefakie	6	25,0 %	19	44,2 %	

ILM – membrana limitans interna, OD – pravé oko, OS – levé oko

ních případech došlo k jejímu zlepšení (83,3 %). U 12 očí (50,0 %) se ZO zlepšila o 2 a více řádků ETDRS optotypů. Signifikantní rozdíl mezi skupinami nebyl prokázán ve změně počtu písmen po operaci (Tabulka 7).

Obě skupiny jsme rozdělili do třech podskupin na základě velikosti MD (malé do 250 μm , střední mezi 250–400 μm a velké nad 400 μm) a porovnali rozdíl v zisku písmen ETDRS. Ve všech podskupinách byl vět-

ší průměrný zisk písmen u techniky invertovaného laloku ILM, ale výsledky nebyly statisticky signifikantní (Tabulka 8).

Na konci operace všechny sklerotomie těsnily dostatečně a nebylo je tedy nutné zašívát. V pooperačním období jsme hypotonii nezaznamenali. Peroperační či pooperační komplikace jsme v tomto souboru nezaznamenali.

Tabulka 4. Porovnání skupin pacientů podle anatomických výsledků operace

		Invertovaný lalok ILM		Konvenční peeling ILM		P-hodnota
		Počet	Procento	Počet	Procento	
Výsledek operace	Neuzavřená MD	0	0,0 %	2	4,7 %	0,533
	Uzavřená MD	24	100,0 %	41	95,3 %	

ILM – membrana limitans interna, MD – makulární díra

Tabulka 5. Posouzení funkčního efektu operace při použití techniky konvenčního peelingu ILM

NKZO – počet písmen ETDRS	Konvenční peeling ILM				Wilcoxonův párový test P-hodnota
	Medián	Průměr	Minimum	Maximum	
Před operací	47,0	43,7	2	69	< 0,0001
Po operaci	51,0	52,4	1	75	

ILM – membrana limitans interna, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost

Tabulka 6. Posouzení funkčního efektu operace při použití techniky invertovaného laloku ILM

NKZO – počet písmen ETDRS	Invertovaný lalok ILM				Wilcoxonův párový test P-hodnota
	Medián	Průměr	Minimum	Maximum	
Před operací	45,0	39,9	2	60	0,0001
Po operaci	53,5	51,0	2	77	

ILM – membrana limitans interna, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost

Tabulka 7. Porovnání skupin pacientů podle počtu písmen před operací, po operaci a jejich rozdíl

NKZO – počet písmen ETDRS	Invertovaný lalok ILM			Konvenční peeling ILM			P-hodnota
	Medián	Průměr	Min–max	Medián	Průměr	Min–max	
Před operací	45,0	39,9	2–60	47,0	43,7	2–69	0,175
Po operaci	53,5	51,0	2–77	51,0	52,4	1–75	0,804
Rozdíl po operaci	9,5	11,0	-8 až +27	7,0	8,5	-16 až +48	0,127

ILM – membrana limitans interna, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost

Tabulka 8. Porovnání podskupin pacientů podle rozdílu NKZO v počtu písmen ETDRS po operaci

Rozdíl NKZO v počtu písmen ETDRS po operaci	Invertovaný lalok ILM			Konvenční peeling ILM			P-hodnota
	Medián	Průměr	Min–max	Medián	Průměr	Min–max	
IMD do 250 μm	9,0	10,5	-1 až +27	9,5	8,0	-16 až +20	0,811
IMD mezi 250 a 400 μm	13,5	11,2	-8 až +23	1,0	5,3	-4 až +18	0,226
IMD nad 400 μm	9,5	11,4	0–27	4,5	10,8	-7 až +48	0,401

ILM – membrana limitans interna, IMD – idiopatická makulární díra, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost

DISKUZE

Kelly a kol. prokázal, že zlepšení ZO je přímo způsobeno uzávěrem MD [14]. K dosažení tohoto cíle je nutno zvolit na základě kvalitních důkazů nejlepší možnou dostupnou techniku operace MD. Konvenční peeling ILM, jako novou metodu sanace MD, poprvé představil Park a kol. v roce 1999 [15]. Odstranění ILM se stalo nezbytným chirurgickým krokem při většině operací MD. Umožnilo vyšší pravděpodobnost uzavření MD a snížilo výskyt recidivy [16–18]. Pro jeho účinnost se rozšířilo spektrum indikací na léčbu dalších makulárních onemocnění [15,19–20]. Nicméně u náročných případů, jako jsou velké MD (> 400 μm) a makulární díry spojené s vysokou krátkozrakostí, jsou chirurgické výsledky obvykle horší. [21]. V těchto případech je snaha o co nejrozsáhlejší peeling ILM, kterým se může pokrýt až celá makula pro zvýšení flexibility tkáně s cílem uzavřít MD. Fyziologické dopady excesivního peelingu nebyly plně studovány, ale existují důkazy o anatomických následcích, jako jsou poškození a smršťování Müllerových buněk, asymetrické posunutí makuly (dolů a/nebo nazálně), ztenčení temporální sítnice, snížení vzdálenosti mezi foveou a zrakovým nervem, narušení vrstvy nervových vláken zrakového nervu, mikroskotomy [8,22–23]. Také bylo popsáno zhoršení funkce sítnice v parafoveolární oblasti 3 měsíce po operaci ve smyslu prodloužení doby vedení vnějšími vrstvami sítnice na ERG [24]. Zhruba o 10 let později byla navržena modifikovaná technika peelingu ILM autorů Michalewska a kol. pro léčbu velkých makulárních děr. Oříznutý lalok peelované ILM byl ponechán připojený k okrajům díry a překlopen na její povrch. Předpokládaným mechanismem účinku je indukce gliózy sítnice zevnitř makulární díry lalokem ILM (sloužící jako „lešení“) k zvýšení pravděpodobnosti uzavření MD. Tento přístup, kromě odstranění všech trakčních sil z povrchu sítnice, umožňuje větší šetření ILM a potenciálně snížení některých důsledků rozsáhlého peelingu [8, 25]. Michalewska a kol. uvádějí 98% míru anatomického úspěchu u velkých MD (> 400 μm) [8]. V případě děr pod 400 μm jsou výsledky obou technik ve světové literatuře srovnatelné [12–13]. Zásadní význam pro uzávěr MD má nitrooční tamponáda a pooperační polohování [6]. Neexistují žádné přesvědčivé důkazy, které by upřednostňovaly použití dlouhodobě působícího plynu před krátkodobě působícím plynem při operaci makulárních děr [26]. Ve studii Modi a kol. autoři nenašli žádný statisticky signifikantní rozdíl v míře dosaženého anatomického úspěchu, zlepšení pooperační ZO a pooperačních komplikací (zvýšení nitroočního tlaku, výskyt glaukomu a tvorba vizuálně významného zkalení čočky) mezi tamponádou SF6 a C3F8, bez ohledu na stádium, velikost a dobu existence díry [26].

Nicméně volba dlouhodobě působícího plynu zpozdí zrakovou rekonvalescenci o 4–6 týdnů po operaci. Na naší klinice u operací IMD vždy volíme krátkodobě působící SF6. Stále nejasná zůstává potřeba trvání tamponády, a tedy i polohování, které je pro pacienta obvykle velmi náročné a nepříjemné [6]. Nejčastěji se setkáváme s doporučením pronační polohy hlavy, a to po dobu 3–14 dnů [6,27–28].

Na našem pracovišti se pacienti standardně polohují 3 dny v pronační poloze. V případě vážných muskuloskeletálních potíží dobu polohování individualizujeme. MD 1. stádia, pokud nejsou symptomatické, běžně k operačnímu řešení neindikujeme. Navíc je zde i riziko, že pooperačně dojde k rozvoji plného defektu [6]. V rozsáhlé multicentrické studii sledující výsledky PPV u MD v 1. stadiu se plná makulární díra vytvořila u 37 % očí po PPV ve srovnání se 4 % očí, které byly randomizovány do skupiny k observaci [6,29]. Do ledna 2023 jsme operovali IMD jenom technikou konvenčního peelingu ILM. Na základě výsledků posledních studií a mezinárodních zkušeností, u kterých je minimálně v případě velkých děr nad 400 μm technika invertovaného laloku ILM účinnější [9–11], jsme od února 2023 přešli na techniku invertovaného laloku ILM, kterou operujeme všechny pacienty s IMD bez ohledu na její velikost. V trvání operace, v bezpečnosti a ani v náročnosti provedení mezi technikami nenacházejí naši chirurgové žádný významný rozdíl. Cílem této studie bylo ověřit naše rozhodnutí o preferování techniky invertovaného laloku ILM. Námi získaná data poukazují na průměrně větší zisk písmen ETDRS ve všech velikostních kategoriích IMD (Tabulka 8) a větší míru uzavření IMD (Tabulka 4) u techniky invertovaného laloku ILM, což podporuje naše rozhodnutí. Výsledky nebyly ale signifikantní. Silnými stránkami studie je, že všechny operace vykonal pouze jeden chirurg, vyšetření nejlépe korigované ZO před a po operaci prováděl zkušený personál a na zhodnocení úspěšnosti operace byl použit snímek OCT. Naopak slabiny naší studie byla velikost vzorku, její retrospektivní charakter, pacienti nebyli randomizováni a provádělo se manuální měření velikosti díry na OCT snímku, u kterého mohlo docházet ke zkreslení velikosti na individuální bázi. V obou skupinách byli i pacienti s kataraktou, která po operaci mohla snižovat nejlépe korigovanou ZO a interferovat s výsledky. Pro snížení dopadu na kvalitu studie jsme porovnali procentuální zastoupení různých stavů čočky (artefakie, čirá čočka a katarakta) mezi skupinami a rozdíl v zastoupení nebyl signifikantní (Tabulka 3). Zároveň pokročilé katarakty se operovali ještě před samotnou operací IMD. Právě velikost vzorku mohla být hlavní příčinou nesignifikantních výsledků. Další klinický výzkum s rozšířeným souborem pacientů by mohl přinést definitivnější odpověď na to, která technika je účinnější a v jaké situaci.

ZÁVĚR

Naše studie prokázala, že obě metody jsou bezpečné a účinné. V našem souboru pacientů byl větší průměrný zisk písmen ETDRS ve všech velikostních kategoriích a větší míra dosaženého anatomického úspěchu u techniky invertovaného laloku ILM. Výsledky však nebyly statisticky signifikantní, pravděpodobně z důvodu malé velikosti souboru. Další klinické studie jsou nutné pro získání definitivní odpovědi na to, která technika je vhodnější pro operaci IMD. Naše výsledky jsou srovnatelné se světovou literaturou.

1. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1366-1369. doi:10.1016/j.ophtha.2009.01.052
2. Staropoli PC, Moolani HV, Elhusseiny AM, Flynn HW Jr, Smiddy WE. Rates of Fellow Eye Macular Hole Development During Long Term Follow-Up. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:47-52. Published 2023 Jan 5. doi:10.2147/OPHTH.S394933
3. Philippakis E, Astroz P, Tadayoni R, Gaudric A. Incidence of Macular Holes in the Fellow Eye without Vitreomacular Detachment at Baseline. *Ophthalmologica*. 2018;240(3):135-142. doi:10.1159/000488956
4. Rahimy E, McCannel CA. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2016;36(4):679-687. doi:10.1097/IAE.0000000000000782
5. Lai MM, Williams GA. Anatomical and visual outcomes of idiopathic macular hole surgery with internal limiting membrane removal using low-concentration indocyanine green. *Retina*. 2007;27(4):477-482. doi:10.1097/01.iae.0000247166.11120.21
6. Veith M, Straňák Z, Peňčák M, Studený P. Chirurgické řešení idiopatické makulární díry 25-gauge pars plana vitrektomií s peelingem vnitřní limitující membrány asistované brilantovou modří a plynovou tamponádou [Surgical Treatment of the Idiopathic Macular Hole by Means of 25-Gauge Pars Plana Vitrectomy with the Peeling of the Internal Limiting Membrane Assisted by Brilliant Blue and Gas Tamponade]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2015;71(3):170-174. Czech.
7. Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):390-393. doi:10.1136/bjo.86.4.390
8. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117(10):2018-2025. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.011
9. Khodani M, Bansal P, Narayanan R, Chhablani J. Inverted internal limiting membrane flap technique for very large macular hole. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(8):1230-1232. Published 2016 Aug 18. doi:10.18240/ijo.2016.08.22
10. Manasa S, Kakkar P, Kumar A, Chandra P, Kumar V, Ravani R. Comparative Evaluation of Standard ILM Peel With Inverted ILM Flap Technique In Large Macular Holes: A Prospective, Randomized Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(4):236-240. doi:10.3928/23258160-20180329-04
11. Velez-Montoya R, Ramirez-Estudillo JA, Sjoholm-Gomez de Liano C, et al. Inverted ILM flap, free ILM flap and conventional ILM peeling for large macular holes. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:8. Published 2018 Feb 19. doi:10.1186/s40942-018-0111-5
12. Ventre L, Fallico M, Longo A, et al. Conventional internal limiting membrane peeling versus inverted flap for small-to-medium idiopathic macular hole: A Randomized Trial. *Retina*. 2022;42(12):2251-2257. doi:10.1097/IAE.0000000000003622
13. Li P, Li L, Wu J. Inverted Internal Limiting Membrane Flap versus Internal Limiting Membrane Peeling for <400 µm Macular Hole: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):1342-1352. doi:10.1159/000534873
14. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):654-659. doi:10.1001/archophth.1991.01080050068031
15. Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J. Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intra-vitreous air. *Ophthalmology*. 1999;106(7):1392-1398. doi:10.1016/S0161-6420(99)00730-7
16. Jančo L, Vida R, Bartoš M, Villémová K. Chirurgická liečba idiopatickej diery makuly naše skúsenosti [Surgical Treatment of the Idiopathic Macular Hole – our Experience]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2013;69(3):102-105. Slovak.
17. Kolář P, Vlková E. Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány [The Long-Term Results of Surgical Treatment of the Idiopathic Macular Hole with the Peeling of the Internal Limiting Membrane]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2006;62(1):34-41. Czech.
18. Korda V, Dusová J, Studnička J, Rencová E, Hejzmanová D. Chirurgické řešení makulární díry [Treatment of Pediatric Traumatic Macular Holes]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2005;61(5):316-320. Czech.
19. Almony A, Nudleman E, Shah GK, et al. Techniques, rationale, and outcomes of internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2012;32(5):877-891. doi:10.1097/IAE.0b013e318227ab39
20. Morescalchi F, Costagliola C, Gambicorti E, Duse S, Romano MR, Semeraro F. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):58-69. doi:10.1016/j.survophthal.2016.07.003
21. Kase S, Saito W, Mori S, et al. Clinical and histological evaluation of large macular hole surgery using the inverted internal limiting membrane flap technique. *Clin Ophthalmol*. 2016;11:9-14. Published 2016 Dec 16. doi:10.2147/OPHTH.S119762
22. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1415-1420. doi:10.1016/j.ophtha.2005.02.023
23. Pak KY, Park KH, Kim KH, et al. Topographic changes of the macula after closure of idiopathic macular hole. *Retina*. 2017;37(4):667-672. doi:10.1097/IAE.0000000000001251
24. Karkanová M, Vlková E, Došková H, Kolář P. Vliv operace idiopatické makulární díry s peelingem MLI a plynovou tamponádou na elektrickou funkci sítnice [The Influence of the Idiopathic Macular Hole (IMH) Surgery with the ILM Peeling and Gas Tamponade on the Electrical Function of the Retina]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2010;66(2):84-88. Czech.
25. Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, et al. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):861-869.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.12.028
26. Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Sulfurhexafluoride (SF6) versus perfluoropropane (C3F8) gas as tamponade in macular hole surgery. *Retina*. 2017;37(2):283-290. doi:10.1097/IAE.0000000000001124
27. Almeida DRP, Wong J, Belliveau M, Rayat J, Gale J. Anatomical and visual outcomes of macular hole surgery with short-duration 3-day face-down positioning. *Retina*. 2012 Mar;32(3):506-510.
28. Benson WE, Cruickshanks KC, Fong DS et al. Surgical management of macular holes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2001;108(7):1328-1335.
29. de Bustros S. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1055-1060. doi:10.1016/s0161-6420(94)31218-8

CHOROIDAL THICKNESS AND CENTRAL MACULAR THICKNESS MEASUREMENTS WITH CIRRUS HD-OCT IN HEALTHY INDIVIDUALS IN THE TURKISH POPULATION

Akyüz Tuba Kara¹, Gurağaç Fatma Betül², Totan Yüksel³

¹Etlik City Hospitals Department of Ophthalmology, Ankara, Turkey

²Denizli State Hospital, Department of Ophthalmology, Denizli Turkey

³Prof. Dr. Yüksel Totan Private clinic, Ankara, Turkey

All the authors declare that the article is original and that they have approved the final version submitted. In addition, there are no conflicts of interest in connection with this article, and the study described has not been published previously nor is it currently under consideration for publication elsewhere.



Akyüz Tuba Kara, MD
Etlik City Hospitals Department of
Ophthalmology
Varlık, Halil Sezai Erkut Street. No:5
06170 Yenimahalle/Ankara
Turkey
E-mail: tubakaraakyuz@gmail.com

Submitted to the editorial board: January 31, 2024

Accepted for publication: April 23, 2024

Available on-line: June 19, 2024

SUMMARY

Aim: This research was conducted to determine the normal values of choroidal thickness in healthy individuals and to evaluate the relationship between this thickness and age, gender, refraction, axial length and average macular thickness using OCT.

Material and Method: In the study, the right eyes of 400 healthy individuals (234 women, 166 men) between the ages of 4 and 70 years, who applied to the Department of Ophthalmology outpatient clinic for examination, were evaluated.

Results: Macular thickness, macular volume, and foveal thickness were found to be $249.12 \pm 21.32 \mu\text{m}$, $9.98 \pm 0.5 \mu\text{m}^3$ and $280 \pm 13.45 \mu\text{m}$, respectively. According to linear regression analysis, a negative correlation was detected between age and subfoveal choroidal thickness ($p < 0.05$). It was determined that foveal thickness, retinal volume and average retinal thickness were higher in men, and foveal thickness increased with age ($p < 0.05$).

Conclusion: As a result of the research, it was determined that age is an important factor affecting choroidal thickness. It is thought that, in future, improving in vivo imaging of the choroid and measuring choroidal thickness using OCT will facilitate understanding of the pathophysiological basis of many ophthalmological diseases.

Key words: Cirrus HD-OCT, choroidal thickness, central macular thickness, age

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

The choroidal layer, extending from the ora serrata to the optic nerve head, is a vascularized and pigmented structure that carries oxygen and metabolites from the outer segment of the retina and the prelaminar region of the optic nerve [1]. The choroidal layer absorbs excess light due to the melanocytes contained in the retinal pigment epithelium and acts as a cooler by absorbing the heat generated in many physiological events.

A structurally and functionally intact choroidal tissue is vital for retinal functions. Abnormal choroidal blood flow can cause photoreceptor dysfunction and death

in the retina [2]. Studies have reported that the choroidal layer plays important roles in the pathophysiology of many diseases, such as central serous retinopathy, age-related macular degeneration, pachychoroid disease, pathological myopia, and Vogt-Koyanagi Harada [3–6]. Therefore, a clear and accurate definition of the changes in this layer is extremely important in the correct evaluation of many posterior segment diseases. However, since the structures in the choroidal tissue are not arranged in layers in a certain order as in the retina and do not have different reflection properties as in the retina, it has for a long time not been possible to evaluate them in detail like the retina. In addition, it is very

difficult to obtain full-thickness images and therefore there are many difficulties in obtaining information from the cross-sectional anatomy of the choroid [7]. Until recent years, a method that provides detailed information about the actual choroidal thickness and morphology, which allows obtaining in-vivo cross-sectional images about the anatomy of the retinal pigment epithelium and choroidal layer by detecting choroidal vascular abnormalities and changes in blood flow, has not been developed. In previous years, indocyanine green angiography, Laser Doppler flowmetry and B-scan ultrasonography were used to evaluate cross-sectional images of the choroid [8]. However, the expected benefit could not be achieved, because the resolution of the images obtained was not at the desired level, different sections could not be obtained after each evaluation, and their poor repeatability [9]. Currently, the Optical Coherence Tomography (OCT) technique, a non-invasive and non-contact method that provides high resolution in cross-sectional imaging of tissues and plays an important role in the diagnosis and follow-up of many macular diseases, optic nerve diseases and glaucoma, has been developed. OCT is a non-invasive retinal imaging method that enables reliable, fast, reproducible and objective examinations [10]. With OCT, retina, optic nerve head, peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GHC) thicknesses can be evaluated both quantitatively and qualitatively, and are used in the diagnosis and follow-up of many neuro-ophthalmological diseases [11]. The literature review revealed that choroidal thickness varies according to ethnicity, but it was determined that there are very limited studies on this subject. In addition, very few studies have been found investigating choroidal thickness, central macular thickness and axial length depending on age among populations [8–11]. In this regard, this study aims to determine choroidal thickness values with Cirrus HD-OCT in healthy individuals between the ages of 4 – 70 years in the Turkish population, to evaluate the relationship of these measurements with age, gender, refraction and axial length (AL), and also to evaluate the relationship between macular thickness and choroidal thickness.

MATERIAL AND METHOD

Research Location

This research was conducted on the right eyes of 400 healthy individuals, (234 females and 166 males), randomly selected, aged 4–70 years, who applied to the Ophthalmology Polyclinic of xxxx University Faculty of Medicine between July 2013 and February 2014 (Protocol No: 2013/-09).

Research Design

Patients were divided into 6 age groups: 4–20 years, 20–30 years, 30–40 years, 40–50 years, 50–60 years and 60–70 years. After a complete ophthalmological exami-

nation, including fundus examination, axial length measurements [average of 3 measurements were taken] were made on the right eyes of each individual with Nidek AL-Scan optical biometry [Nidek CO, LTD.] All measurements were repeated 3 times at different times by the same researcher. Finally, the average of 3 measurements for all parameters was taken. In children aged 4–18 years, 3 drops of 1% cyclopentolate were instilled into the eye at 5-minute intervals and cycloplegic refraction was measured 20–35 minutes later, while in adults aged 19–70 years, non-cycloplegic refraction was measured with a TopCon KR-8800 autorefractometer. Choroidal thickness and macular thickness (macular 512x128 A-scan) were measured with Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). The average macular volume and thickness and central foveal thickness were measured by macular scanning performed with OCT. With choroid scanning, central choroidal thickness, 100 µm nasal, 300 µm nasal, 100 µm temporal and 300 µm temporal choroidal thickness from the fovea were measured manually by the same person and on the same day.

In summary, the following measurements were made in the research:

Axial length (AL), Spherical equivalent (SE) subfoveal choroidal thickness (SFCC), 1 mm temporal choroidal thickness (TA), 1 mm nasal choroidal thickness (N1), 3 mm temporal choroidal thickness (T3), 3 mm nasal choroidal thickness (N3), foveal thickness (FT), retinal volume (RV), mean retinal thickness (MRT).

Inclusion Criteria

- Best corrected visual acuity 1.0 according to Snellen chart,
- Absence of ocular pathology other than refractive error,
- Spherical equivalent in the range of +6 -6 diopters [D],
- Cup/disc ratio < 0.5,
- Cup/disc asymmetry ratio between both eyes < 0.2,
- Absence of any systemic pathology that may or may not affect vascular structures.

Exclusion criteria

- High refractive errors [spherical equivalent > +6 D, astigmatism > 3 D],
- Presence of strabismus and amblyopia,
- Retinal-optic disc anomalies and systemic disease.

Ethics Committee

Approval from the local Ethics Committee was obtained. The Informed Consent form was read and signed by the adult individuals and the child patients themselves or their parents.

Statistical analysis

All measurements were repeated three times at different times by the same researcher. Measurements with good centralization, no artifacts, and signal quality of 8 or above were considered valid. Data analysis

was done with SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were shown as mean, standard deviation, median, minimum, maximum for continuous variables, and nominal variables were shown as number of patients and (%). Whether there was a statistically significant relationship between macular/choroidal measurements and age, axial length, spherical equivalent and gender was investigated using Pearson's correlation test and simple linear regression analysis. Choroidal thicknesses, foveal thicknesses and volumes according to gender were investigated by independent t- test. The paired t- test was used to determine the difference between subfoveal, nasal 1 mm, nasal 3 mm, temporal 1 mm, temporal 3 mm choroidal thicknesses. One-way ANOVA analysis was used to determine the difference in choroidal thickness between decades. Results for $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Of the 400 healthy individuals included in this study, 234 were female (58.1%) and 166 were male [41.2%]; The average age was determined as 28.85 ± 17.05 mm. AL, foveal thickness, retinal volume and mean retinal thickness were found to be higher in men than in women ($p < 0.05$). Table 1 presents no statistically significant difference found between men and women in terms of subfoveal choroidal thickness, temporal 1 mm choroidal thickness, nasal 1 mm choroidal thickness, temporal 3 mm choroidal thickness, and nasal 3 mm choroidal thickness ($p > 0.05$). (Table 1).

It was determined that the spherical equivalent showed a statistically significant difference between decades. There was a shift towards hyperopia from the 2nd decade to the 6th decade, and there was a decrease in the

AL value. It was also reported that there was an increase in foveal thickness with age ($p < 0.05$).

A statistically significant difference was detected in terms of choroidal thickness between decades. When all thickness values are considered, the highest choroidal thickness values were seen in the 1st decade (SFCC 394.87 ± 8.12 , T1 395.50 ± 8.80 , N1 395.13 ± 8.20 , T3 391.06 ± 7.07 , N3 390.63 ± 6.82) and the lowest choroidal thickness values were in the 2nd decade (SFCC 313.18 ± 4.30 , T1 302.43 ± 4.90 , N1 306.51 ± 4.57 , T3 310.79 ± 4.75 , N3 315.08 ± 4.50). Table 2 presents that the choroidal thickness was observed to decrease from the 3rd decade to the 6th decade (Table 2).

According to linear regression analysis, a negative correlation was detected between age and subfoveal choroidal thickness ($r: -0.385$, $p < 0.05$).

DISCUSSION

OCT gives a quantitative and qualitative estimate of static choroidal structure, rather than full choroidal blood flow. Interpretation of age-related choroidal changes is based on the assumption of changes in choroidal thickness secondary to hemodynamic alteration at the microstructural level. Imaging the choroid and measuring its thickness can be done by using SD-OCT, an increased depth imaging technique, and averaging multiple B-scan signals at the same position. Our research was conducted to evaluate age-related changes in the choroidal layer with OCT in order to assist in the treatment of neurophthalmological diseases.

Spaide et al., who measured choroidal thickness with OCT for the first time, found the average subfoveal choroidal thickness to be $318 \mu\text{m}$ in the right eye and $335 \mu\text{m}$ in the left eye [12]. In subsequent studies, it was reported that the average subfoveal choroidal

Table 1. Variation of research parameters between genders

Parameters	Total	Female	Male	P
Age	37.85 ± 17.05	36.66 ± 1.06	39.33 ± 1.15	.227
SE	-0.4 ± 1.39	-0.55 ± 0.12	-0.64 ± 0.13	.982
AL	23.49 ± 1.03	23.48 ± 0.07	24.07 ± 0.08	.00
FT	249.12 ± 21.32	247.78 ± 1.60	258.26 ± 1.86	.00
RV	9.8 ± 0.5	9.91 ± 0.04	10.11 ± 0.04	.006
RK	280 ± 13.45	278.04 ± 1.04	283.67 ± 1.23	.004
SFCC	349.45 ± 56.32	332.11 ± 3.84	332.17 ± 5.06	.824
T1	333 ± 51.81	331.32 ± 3.90	335.57 ± 5.26	.643
N1	335.11 ± 49.96	33.86 ± 3.78	336.80 ± 4.95	.922
T3	340.56 ± 51.07	339.23 ± 3.95	343.84 ± 5.13	.670
N3	341.21 ± 46.92	339.69 ± 3.76	344.39 ± 4.48	.541

Tests: independent t test and paired t test, $P < 0.05$

AL – Axial length, SE – Spherical equivalent, SFCC – subfoveal choroidal thickness, T1 – 1 mm temporal choroidal thickness, N1 – 1 mm nasal choroidal thickness, T3 – 3 mm temporal choroidal thickness, N3 – 3 mm nasal choroidal thickness, FT – foveal thickness, RV – retinal volume, ORK – mean retinal thickness

thickness varied between 270.82–332 μm [13–16]. In studies conducted on the Turkish population, it has been stated that this value varies between 287.66–326.00 μm [17–19]. The average subfoveal choroidal thickness was found to be 349.45 μm in all groups in our study. It was determined that our results were compatible with the literature, but were higher than other studies conducted in the Turkish population. There are many studies stating that the differences in the results of the studies are due to the different software used, differences in the light source of OCT, ethnic differences, age, refractive error and axial length differences in the patient profile. We consider it an advantage that our study was conducted with a large number of patients who were completely healthy, within a wide age range, and whose refractive error range was kept narrow. Previous studies conducted in the Turkish population did not include such a wide age range and number of patients. Previous studies conducted in Turkish society were conducted in the age range of 20–80 ($n = 100\text{--}250$) and the average AL varied between 23.41–26.78 [11,17,18].

A topographic change in choroidal thickness occurs. It is usually maximum at the fovea or just above/temporal to the fovea. The thick choroid serves as a metabolic sink for the highly active foveal area [20]. According to our research findings, the choroid is thicker in the subfoveal region than in the nasal and temporal regions. While Wakatsuki et al. stated that the choroid is thickest in the subfoveal area and that the thickness decreases towards the nasal region [21], Bhayana et al. reported that the choroidal thickness in the subfoveal region is higher than the choroidal thickness in both the temporal and nasal regions, and that the choroidal thickness in the nasal region is higher in the temporal and subfoveal regions. They reported that it was thinner than the cho-

roidal thickness in the region [20]. These results show us that regional measurement of choroidal thickness is another useful value for monitoring changes in choroidal thickness.

In this study, in line with the literature, it was determined that age was the parameter that had the most impact on SFCC, and that there was a decrease in choroidal thickness with increasing age, especially after the 3rd decade. Studies have shown that SFCC decreases by 1.2–3.5 μm every year, and this decrease is much more evident after the age of 60 [22–24]. In addition, in our research, the thickest choroidal layer measurement was determined in the 1st decade and the thinnest choroidal layer measurement was determined in the 2nd decade. A decrease in choroidal thickness values is observed starting from the 3rd decade. We think that this difference is due to the predominance of hyperopic refraction error in the first decade and myopic refraction error in the second decade.

Refraction error is one of the most effective parameters on choroidal thickness. As the axial length increases, it causes myopia, and as it decreases, it causes hyperopia. Ikuno et al. stated that the choroidal thickness in high-degree myopes is three times thinner than in normal eyes, and that the choroidal thickness decreases by 9.3 μm for every 1 diopter decrease in refractive error [25]. Shin et al. also found that there is a correlation between refractive error and choroidal thickness (13.6 μm thinning in choroidal thickness for each diopter) [15]. In our study, although we evaluated all age groups, we could not detect a statistically significant relationship between refractive error and SFCC. We think that the reason for this is that the refractive error range of the eyes we included in the study was kept narrow [-4 D – +4 D]. The fact that the lens thickness decreases relatively in eyes with long axial length, and that the lens thickness increases in eyes with short axial length, and that the lens grows throughout

Table 2. Changes in research parameters according to decades

	1. decade	2. decade	3. decade	4. decade	5. decade	6. decade	P
Age	10.30 \pm 0.44	24.66 \pm 0.34	34.53 \pm 0.35	44.20 \pm 0.39	53.60 \pm 0.53	64.62 \pm 0.34	.000
Gender (female %)	34.75	18	17.5	16.5	9	4.25	.457
SE	-0.13 \pm 0.10	-1.32 \pm 0.17	-0.90 \pm 0.16	-0.45 \pm 0.14	0.31 \pm 0.17	1.50 \pm 0.31	.000
AL	23.09 \pm 0.97	23.97 \pm 0.12	23.75 \pm 0.11	23.56 \pm 0.09	23.57 \pm 0.14	23.22 \pm 0.15	.000
FT	242.35 \pm 1.80	249.72 \pm 2.48	253.15 \pm 2.74	253.43 \pm 2.42	253.65 \pm 2.89	253.87 \pm 6.33	.000
RV	9.93 \pm 0.04	9.96 \pm 0.07	10.08 \pm 0.05	9.97 \pm 0.07	10.07 \pm 0.07	9.87 \pm 0.15	.246
MRT	278.27 \pm 1.33	280.11 \pm 1.67	282.32 \pm 1.60	279.76 \pm 1.69	282.51 \pm 1.80	276.31 \pm 4.17	.226
SFCC	394.87 \pm 8.12	313.18 \pm 4.30	341.01 \pm 0.66	338.29 \pm 6.03	320.08 \pm 7.69	319.11 \pm 8.12	.000
T1	395.50 \pm 8.80	302.43 \pm 4.90	346.47 \pm 6.07	342.00 \pm 6.30	323.77 \pm 7.94	322.29 \pm 8.80	.000
N1	395.13 \pm 8.20	306.51 \pm 4.57	344.80 \pm 5.70	343.58 \pm 5.91	328.86 \pm 8.39	326.18 \pm 9.38	.000
T3	391.06 \pm 7.07	310.79 \pm 4.75	356.20 \pm 5.46	351.53 \pm 6.93	333.53 \pm 7.92	326.94 \pm 10.17	.000
N3	390.63 \pm 6.82	315.08 \pm 4.50	355.40 \pm 5.55	349.23 \pm 5.73	331.81 \pm 6.98	335.76 \pm 10.81	.000

Test: Oneway ANOVA, $P < 0.05$

AL – Axial length, SE – Spherical equivalent, SFCC – subfoveal choroidal thickness, T1 – 1 mm temporal choroidal thickness, N1 – 1 mm nasal choroidal thickness, T3 – 3 mm temporal choroidal thickness, N3 – 3 mm nasal choroidal thickness, FT – foveal thickness, RV – retinal volume, MRT – mean retinal thickness

life, was also shown in our study, and it was thought that this situation may be one of the emmetropization mechanisms developed by the eye itself.

Gender-related differences in axial length and intraocular pressure have been reported in previous studies [26,27]. In addition, gender-related changes in retinal thickness have been reported in studies conducted with OCT [28,29]. These structural and physiological differences between males and females have been attributed to hormonal effects, or the wider eyes of men [16,30]. It is thought that gender and hormonal exposure may affect choroidal blood flow, due to estrogen receptors found in the human choroid [26,28]. In studies including Chinese, Japanese, Iranian, British, white and black American populations, no significant difference in choroidal thickness was detected between males and females [28-30]. In our study, a statistically significant difference was observed between males and females in terms of AU, foveal thickness, retinal volume and average retinal thickness, and AU was found to be higher in males.

CONCLUSION

As a result, it seems that the parameter that affects choroidal thickness the most is age. Researchers have just begun to study choroidal thickness, and more information is needed to understand choroidal abnormalities. The pathophysiology behind choroidal changes should be additionally investigated with a flow-based study, rather than purely structural evaluation. Scan-derived OCT and OCT angiography, a recent addition to choroidal imaging tools, may provide new information about choroidal changes in hypertensive individuals in future larger prospective comparative studies. In addition, there is no consensus on whether the area showing high scattering behind the choroidal vessels is exactly the chorioscleral area. Scanning the scleral surface using polarized-sensitive 1- μ m swept-source OCT may provide more accurate results [77]. In the future, improving in vivo imaging of the choroid and measuring choroidal thickness using OCT will facilitate the differential diagnosis of many ophthalmological diseases.

REFERENCES

1. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*.2003;121: 547-557.
2. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye [Lond]*.2010;24:1743-1756.
3. Stepanov A. Current view of the spectrum of pachychoroid diseases. a review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2023;4:163-167. <https://doi.org/10.31348/2023/9>
4. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*.2009;147:801-810.
5. Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina*.2012;32:1229-1236.
6. Hosoda YI, Uji A, Hangai M. Relationship between retinal lesions and inward choroidal bulging in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*.2014;157:1056-1063.
7. Sezer T, Altınışık M, Koytak İA, Özdemir MH. Koroid ve Optik Koherens Tomogra. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46:30-37.
8. De Moraes CG, Reis AS, Cavalcante AF, Sano ME, Susanna R Jr. Choroidal expansion during the water drinking test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:385-389.
9. O. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:745-751.
10. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus-HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:325-329.
11. Yurtoğulları Ş., Erbahçeci İE, Eyidoğan D. Migren Hastalarındaki Retina Kalınlık Değişiklikleri. *Turk J Neurol*. 2021;27:69-74.
12. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:496-500.
13. Waghmare SR, Mittal S, Pathania M et al. Comparison of choroidal thickness in systemic hypertensive subjects with healthy individuals by spectral domain optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69[5]:1183-1188. doi: 10.4103/ijo.IJO_1994_20
14. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S et al. Choroidal Vascularity Index Quantification In Geographic Atrophy Using Binarization Of Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomographic Scans. *Retina*. 2020;40(5):960-965.
15. Shin JW, Shin YU, Cho HY. Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2021;26:255-9.
16. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol. Vis Sci*. 2011;52:8438-8441.
17. Polat O.A, Sinim N, Öner AÖ. Türkiye'deki sağlıklı bireylerde spectral-domain optik koherens tomografi ile santral koroidal ve makülar kalınlık ölçümü. *Ret-Vit*.2012; 20:95-98.
18. Tuncer I, Karahan E, Zengin MO, Atalay E, Polat N. Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects. *Int Ophthalmol*. 2015;35(3):403-410. doi: 10.1007/s10792-014-9962-4
19. Coşkun E, Okumuş S, Gürler B et al. Choroidal thickness in healthy Turkish subjects. *Turk J Med Sci*. 2014;44(1):56-61.
20. Bhayana AA, Kumar V, Tayade A, Chandra M, Chandra P, Kumar A. Choroidal thickness in normal Indian eyes using swept-source optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(2):252-255.
21. Wakatsuki Y, Shinojima A, Kawamura A, Yuzawa M. Correlation of Ageing and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes. *PLoS One* 2015;3;10(12):e0144156.
22. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2173-2179.
23. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:811-815.
24. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:325-329.
25. Ikuno Y, Tano Y (2009) Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3876-3880.
26. Chen, X., Huang, Y., Chen, H. Distribution and Characteristics of Ocular Biometric Parameters among a Chinese Population: A Hospital-Based Study. *Ophthalmol Ther*. 2023;12,2117-2131.
27. Sun Y, Wei S, Li S, Cao K, Hu J, Yang X. Distribution of ocular biometry in young Chinese eyes: the Anyang University Students Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(6):621-627.
28. Xie R, Qiu B, Chhablani J and Zhang X. Evaluation of Choroidal Thickness Using Optical Coherent Tomography: A Review. *Front Med*. 2021;8:783519.
29. Chua, J., Tham, Y.C., Tan, B. Age-related changes of individual macular retinal layers among Asians. *Sci Rep*. 2019;9:20352.
30. Ding X, Li J, Zeng J et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;20;52(13):9555-9560.

INTRAVITREÁLNÍ IMPLANTÁT DEXAMETHASONU V LÉČBĚ DIABETICKÉHO MAKULÁRNÍHO EDÉMU SE ZAMĚŘENÍM NA ROLI OCT BIOMARKERŮ

Mudroch Tomáš^{1,2}, Hrevuš Michal^{1,2}, Karhanová Marta^{1,2},
Řehák Jiří^{1,2}, Marešová Klára^{1,2}

¹Fakultní nemocnice Olomouc, Oční klinika

²Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, Oční klinika

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Do redakce doručeno dne: 25. 3. 2024

Přijato k publikaci dne: 30. 4. 2024

Publikováno on-line: 19. 6. 2024



MUDr. Tomáš Mudroch

Oční klinika LF UP a FN Olomouc

Zdravotníků 248/7

77900 Olomouc

E-mail: tomas.mudroch@fnol.cz

SOUHRN

Cíl: Zhodnotit výsledky léčby implantátem dexamethasonu Ozurdex® (DEX) u pacientů s diabetickým makulárním edémem (DME) v reálné klinické praxi. Zjistit korelaci mezi známými OCT biomarkery a efektem léčby.

Materiál a metodika: Do retrospektivní studie bylo zařazeno 42 očí u 33 pacientů (16 žen, 17 mužů) léčených DEX na oční klinice LF UP a FN Olomouc v indikaci DME v letech 2020 až 2023. Kontrolní vyšetření proběhla 1, 3 a 6 měsíců po první aplikaci DEX. Hlavní sledované parametry byly: nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO), nitrooční tenze (NT), CRT, OCT biomarkery. Výsledky sledování byly následně statisticky vyhodnoceny.

Výsledky: Na první kontrole po aplikaci DEX došlo k poklesu CRT v průměru o $186 \pm 146 \mu\text{m}$ a zisku písmen v průměru 3 ± 7 písmen. Pozitivní morfologická a funkční responze byla u 39 (92,9 %) a 23 očí (54,8 %). Biomarker DRIL (dezorganizace vnitřních vrstev sítnice) byl vstupně přítomný u 41 očí (97,6 %), k redukci až vymizení po aplikaci došlo u 13 očí (31 %). U očí s EZ disrupcí (dezorganizace elipsoidní zóny) byla průměrná vstupní NKZO 49,6 písmen, ve skupině bez tohoto biomarkery 57,8 písmen. U naivních očí byl po aplikaci průměrný zisk +8,7 písmen, u již léčených očí +2,1 písmen. Chronický DME byl méně častý u naivních ($n = 1$, 14,3 %) než léčených očí ($n = 28$, 84,8 %). Všechny tyto výsledky byly statisticky významné ($p < 0,05$). K elevaci NT po aplikaci DEX došlo u 9 pacientů (21,4 %).

Závěr: Naše výsledky potvrdily DEX jako bezpečnou a účinnou možnost léčby DME. Naivní pacienti dosahovali lepších funkčních výsledků. Potvrdili jsme dezorganizaci elipsoidní zóny (EZ disrupce) jako negativní biomarker. Zároveň jsme prokázali schopnost DEX redukovat dezorganizaci vnitřních vrstev sítnice (DRIL).

Klíčová slova: diabetický makulární edém, OCT biomarkery, dexamethason, Ozurdex

SUMMARY

INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT IN THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA FOCUSING ON THE ROLE OF OCT BIOMARKERS

Objective: The aim of this study was to evaluate the outcomes of Ozurdex® (DEX) implant in patients with diabetic macular edema (DME) in real-world clinical practice, and to determine the correlation between known OCT biomarkers and the effect of treatment.

Material and Methods: This retrospective study included 42 eyes of 33 patients (16 women, 17 men) treated with DEX at the Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine and Dentistry of Palacký University and University Hospital Olomouc for DME indication between 2020 and 2023. Follow-up examinations were conducted at 1, 3, and 6 months after the first DEX application. The main assessed parameters were: best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), central retinal thickness (CRT), OCT biomarkers. The results were subsequently statistically evaluated.

Results: At the first follow-up after DEX application, there was an average decrease in CRT of $186 \pm 146 \mu\text{m}$ and a gain of 3 ± 7 letters. Positive morphological and functional responses were observed in 39 eyes (92.9%) and 23 eyes (54.8%) respectively. The disorganization of retinal inner layers (DRIL) biomarker was initially present in 41 eyes (97.6%), with reduction or disappearance observed in 13 eyes (31%) post-application. Eyes with ellipsoid zone disruption (EZ disruption) had an average initial BCVA of 49.6 letters, compared to 57.8 letters in the group without this biomarker. The mean gain in BCVA was +8.7 letters in treatment-naive eyes and +2.1 letters in previously treated eyes. Chronic DME was less frequent in treatment-naive ($n = 1$, 14.3%) compared to previously treated eyes ($n = 28$, 84.8%). All these results were statistically significant ($p < 0.05$). An increase in IOP post-DEX application occurred in 9 patients (21.4%).

Conclusion: Our results confirm DEX as a safe and effective treatment option for DME. Treatment-naive patients achieved better functional outcomes. We confirmed ellipsoid zone disruption (EZ disruption) as a negative biomarker. Additionally, we demonstrated the capacity of DEX to reduce disorganization of the retinal inner layers (DRIL).

Key words: diabetic macular edema, OCT biomarkers, dexamethasone, Ozurdex

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

ÚVOD

Diabetický makulární edém (DME) se vyskytuje u zhruba 7 % pacientů s diabetes mellitus (DM). V průběhu 10 let od stanovení diagnózy diabetu se DME rozvine u 20 % pacientů s DM 1. typu a 25 % pacientů s DM 2. typu [1]. Neléčený DME vede během dvou let u přibližně 50 % pacientů ke zhoršení zrakové ostrosti (ZO) o 2 a více řádků [2]. Vzhledem k neustále se zvyšující prevalenci a nárůstu počtu komplikací se DM stává hlavní příčinou závažné ztráty zraku u populace v produktivním věku [3]. V České republice byl v roce 2017 jeden milión nemocných s DM a v příštích letech se předpokládá nárůst o 30 % [4].

Mezi léčebné možnosti DME se mimo jiné řadí farmakologická nitrooční intravitreální léčba (kortikoidy, anti-VEGF). Ze skupiny kortikoidů jsou aktuálně používané molekuly triamcinolon acetonid, fluocinolon acetonid a dexamethason. Dexamethason je dostupný jako intravitreální implantát Ozurdex® (AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Ludwigshafen, Německo), dále jen DEX. Jedná se o biodegradabilní lék s dlouhodobým uvolňováním a účinkem přibližně 2–6 měsíců. Implantát obsahuje 0,7 mg dexamethasonu [5].

Za zlatý standard léčby DME jsou v současné době považovány aplikace anti-VEGF a kortikoidy jsou většinou nasazovány jako lék druhé volby u pacientů s perzistujícím chronickým DME s nedostatečnou odpovědí na anti-VEGF [6,7]. Cílem recentních studií je individualizace léčby DME a snaha selektovat vhodné pacienty, kteří by benefitovali z aplikací DEX [1].

V diagnostice a hodnocení DME se uplatňuje zejména optická koherenční tomografie se spektrální doménou (OCT).

Pomocí OCT lze posoudit konkrétní znaky, které lze využít jako prediktory odpovědi na léčbu DEX [1]. Správné vyhodnocení a znalost těchto tzv. biomarkerů může poskytnout zásadní informaci pro vhodnou volbu léčby.

Cílem našeho sledování bylo zhodnotit účinek léčby intravitreálně podávaným DEX implantátem u pacientů s DME v reálné klinické praxi a stanovit přínos OCT biomarkerů jako možných prognostických prediktorů.

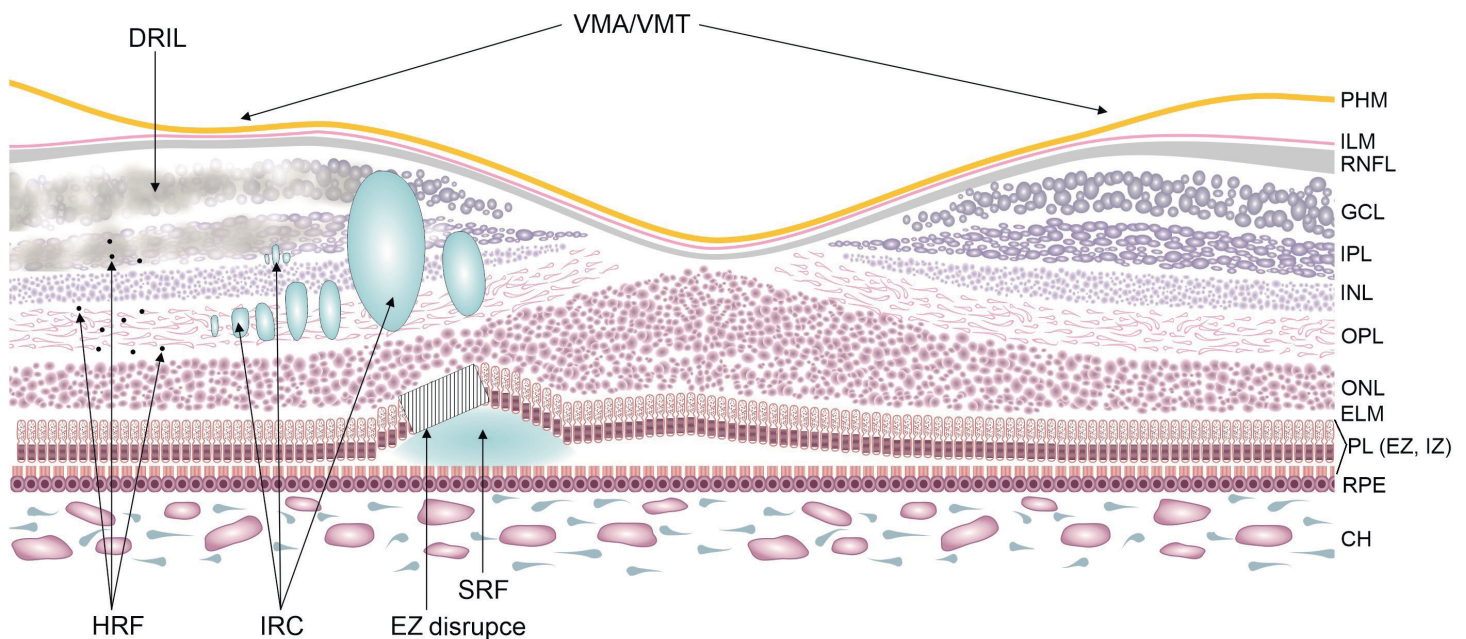
MATERIÁL A METODIKA

Design studie a charakteristika souboru

Retrospektivní studie zahrnuje pacienty s DME, u kterých byla na Oční klinice FN Olomouc od září 2020 do července 2023 zahájena léčba pomocí DEX, sledování těchto pacientů pokračovalo do prosince 2023.

Kritéria pro zařazení byla: DME, alespoň jedna aplikace DEX a délka sledování nejméně 3 měsíce po první aplikaci. Vylučující kritéria byla: makulární edém při jiné oční patologii (věkem podmíněná makulární degenerace, retinální venózní okluze, uveitida, choroidální neovaskulární membrána), laserová fotokoagulace (LFK), nitrooční chirurgie a léčba jiným intravitreálním preparátem v průběhu a 3 měsíce před zahájením léčby DEX, operace katarakty v průběhu a 6 měsíců před zahájením léčby. Naivní pacienti byli definováni jako pacienti, kteří doposud nepodstoupili žádnou léčbu intravitreálním preparátem. DME trvající déle než 2 roky byl klasifikován jako chronický.

Celkem bylo do sledování zařazeno 42 očí 33 pacientů (16 žen, 17 mužů) ve věku 53 až 87 let (medián 71,5).



Obrázek 1. Schéma OCT biomarkerů u diabetického makulárního edému

Biomarkery: DRIL – dezorganizace vnitřních vrstev sítnice; HRF – hyperreflexní ložiska; IRC – intraretinální cysty; EZ disrupce – porucha kontinuity elipsoidní zóny; SRF – subretinální tekutina; VMA/VMT – vitreomakulární adheze/vitreomakulární trakce
Vrstvy sítnice: PHM – zadněsklivcová membrána; ILM – vnitřní limitující membrána; RNFL – vrstva nervových vláken; GCL – vrstva gangliových buněk; IPL – vnitřní plexiformní vrstva; INL – vrstva bipolárních buněk; OPL – zevní plexiformní vrstva; ONL – vnitřní segmenty fotoreceptorů; ELM – zevní limitující membrána; PL (EZ, IZ) – zóna elipsoidů, zevní segmenty fotoreceptorů a zóna interdigitace; RPE – retinální pigmentový epitel; CH – choroidea

Průměrná vstupní hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA1c) byla 62,3 mmol/mol. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v Tabulce 1. V souboru převažovali pacienti s DM 2. typu, artefakické oči a chronický DME. Většina očí (n = 35, 83,3 %) byla dříve léčena jiným intravitreálním preparátem (triamcinolon acetonid 26 očí, ranibizumab 10 očí, aflibercept 5 očí).

Metodika

Před zahájením léčby byla odebrána podrobná oční i celková anamnéza a zaznamenána aktuální hodnota HbA1c.

Tabulka 1. Charakteristika souboru

	n	Procento
Celkem	42	100,0 %
Fakia	12	28,6 %
Naivní	7	16,7 %
Diabetes		
1. typ	6	14,3 %
2. typ	36	85,7 %
PDR	7	16,7 %
Chronický DME	29	74,4 %
Stp. LFK makuly	15	35,7 %
Stp. PPV	9	21,4 %
Elevace NT	9	21,4 %

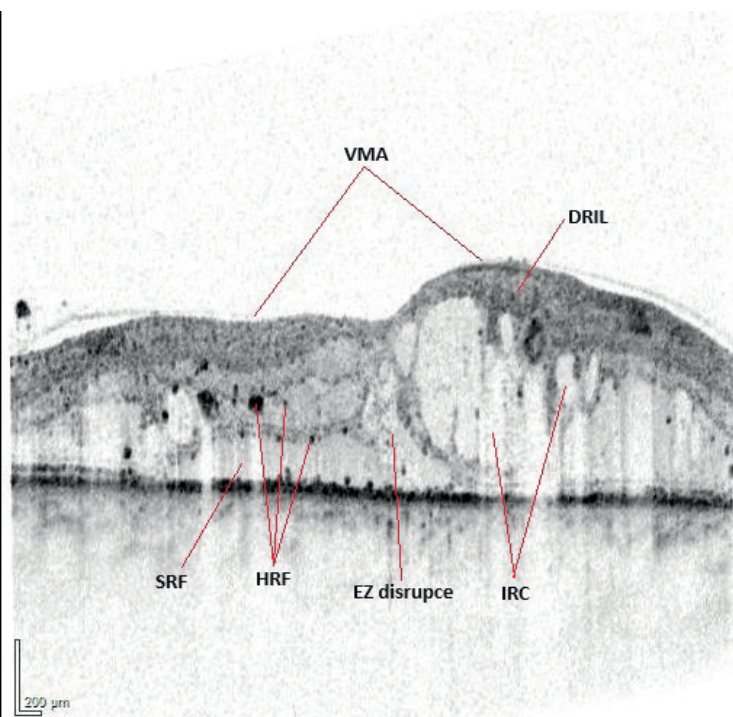
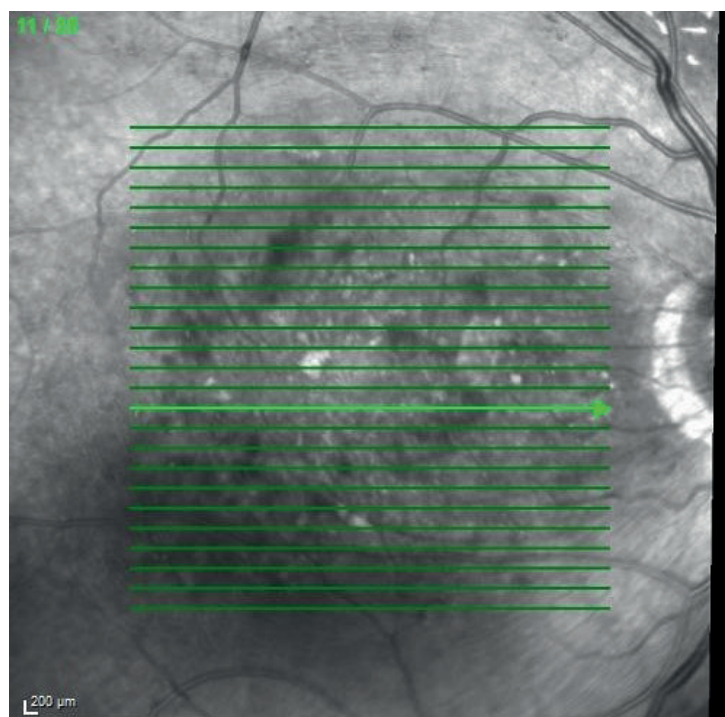
n – počet očí; *fakia* – oči s vlastní čočkou; *naivní* – oči, které doposud nepodstoupily žádnou léčbu intravitreálním preparátem; *PDR* – proliferativní diabetická retinopatie; *DME* – diabetický makulární edém; *stp. LFK makuly* – oči, které dříve absolvovaly laserovou koagulaci makuly; *stp. PPV* – oči po provedené pars plana vitrektomii; *NT* – nitrooční tlak

Kontroly pacientů probíhaly 1, 3 a 6 měsíců po aplikaci. U 5 pacientů bylo tolerováno vynechání kontroly po 1 měsíci a první kontrola proběhla do 3 měsíců od zahájení léčby. Kontrola půl roku po aplikaci proběhla u 32 očí (76 %). U pacientů byla na kontrolách vyšetřena nejlepší korigovaná zraková ostrost na ETDRS optotypu (NKZO), provedeno detailní oftalmologické vyšetření v arteficiální mydriáze na šterbinové lampě, měření nitroočního tlaku (NT) bezkontaktním tonometrem (Canon TX-20P), vyhodnoceno OCT (Spectral Domain, Heidelberg Engineering, Německo).

OCT analýza (Hodnocení OCT snímků upraveno dle Vu-josevic et al. [8])

Vyhodnocení OCT snímků prováděl jeden oftalmolog. Centrální retinální tloušťka (CRT) byla měřena jako centrální tloušťka sítnice v μm pomocí automatické analýzy softwaru přístroje. U ostatních OCT biomarkerů byla oftalmologem hodnocena přítomnost a změna manuálně vždy před zahájením léčby a na první kontrole po aplikaci (Obrázky 1 a 2).

Intraretinální velké cysty (IRC) byly manuálně měřeny kaliperem softwaru OCT přístroje v oblasti 3 mm centrované na foveu, kritérium byl průměr cyst $\geq 250 \mu\text{m}$. Dezorganizace vnitřních vrstev sítnice (DRIL) byla hodnocena jako absence rozlišitelné hranice mezi vrstvou gangliových buněk a vnitřní plexiformní vrstvou v oblasti 1 mm centrované na foveu. Přítomnost hyperreflexních ložisek (HRF) byla sledována v oblasti rozsahu 3 mm centrované na foveu. Jedná se o ostře ohraničené malé tečkovité léze intenzity obdobné retinálnímu pigmentovému epitelu (RPE). Subretinální tekutina (SRF) hodnocena jako přítomnost tekutiny mezi RPE a sítnicí v oblasti 1 mm centrované na foveu. Porucha kontinuity elipsoidní zóny



Obrázek 2. Chronický diabetický makulární edém (Heidelberg Spectralis OCT)

DRIL – dezorganizace vnitřních vrstev sítnice; *HRF* – hyperreflexní ložiska; *IRC* – intraretinální cysty; *EZ disrupce* – porucha kontinuity elipsoidní zóny; *SRF* – subretinální tekutina; *VMA* – vitreomakulární adheze

(EZ disrupce) byla hodnocena v oblasti 1 mm centrované na foveu. Dále byl sledován stav vitreoretinálního rozhraní: odloučení sklivce (PVD), vitreomakulární adheze (VMA) a vitreomakulární trakce (VMT).

Pacienti byli rozděleni na dva podsoubory – naivní a již léčené. Pozitivní morfologická odpověď byla stanovena jako pokles CRT o $\geq 10\%$. Pozitivní funkční odpověď jako zlepšení NKZO o ≥ 5 písmen do 3 měsíců od první aplikace. V opačném případě byl pacient hodnocen jako tzv. non-responder.

Intravitreální aplikace proběhly za aseptických podmínek dle aktuálních standardů zdravotní péče pracoviště (Obrázky 3 a 4). Všichni pacienti před aplikací podepsali informovaný souhlas. Protokol studie dodržoval zásady Helsinské deklarace.

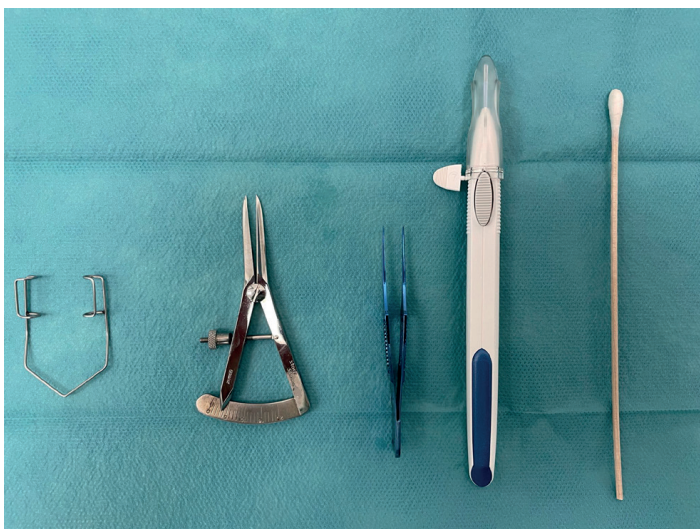
Statistická analýza

K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). K posouzení změny CRT a změny NKZO 3 měsíce po aplikaci byl použit Wilcoxonův párový test. Významnost změny OCT biomarkerů byla analyzována pomocí McNemarova testu. Závislost mezi CRT, NKZO a hladinou HbA1c, resp. věkem byla posouzena pomocí Spermanovy korelační analýzy. K porovnání skupiny s pozitivní a negativní funkční odpovědí v kvalitativních parametrech byl použit Fisherův exaktní test. K porovnání podsкупin dle PVD, resp. EZ disrupce v kvantitativních parametrech byl použit Mann-Whitney U test. Normalita kvantitativních parametrů byla posouzena pomocí Shapiro-Wilkova testu. Všechny testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

VÝSLEDKY

Morfologická odpověď

Anatomický výsledek léčby ukazují Tabulka 2 a Graf 1. Na první kontrole po aplikaci DEX došlo k nejvýraznější-



Obrázek 3. Instrumentarium k aplikaci Ozurdex®
Zleva: rozvěrač víček, kaliper, pinzeta, implantát v aplikátoru, vatová štětka

mu poklesu CRT, a to v průměru o 186 μm ($p < 0,0001$). Následně došlo k opětovnému nárůstu CRT, ale efekt léčby přetrvával i půl roku od aplikace ($p < 0,05$). Pozitivní morfologická odpověď byla zaznamenána u 39 očí (92,9 %). Byla prokázána negativní slabá až středně silná závislost mezi změnou CRT po aplikaci a věkem pacientů. U mladších pacientů byl pokles CRT na první kontrole větší ($r = -0,382$).

Funkční odpověď

Funkční efekt léčby shrnují Tabulka 3 a Graf 2. Na první kontrole po aplikaci došlo k signifikantnímu zisku v průměru +3 písmena ($p = 0,001$). Pozitivní funkční odpověď byla zaznamenána u 23 očí (54,8 %). Ve skupině s pozitivní odpovědí na léčbu bylo signifikantně více naivních očí ($n = 7$, 30,4 %) než ve skupině non-responderů (0 %, $p = 0,01$).

OCT biomarkery

IRC byly vstupně přítomné u 42 očí (100 %), po aplikaci došlo ke kompletnímu vymizení u 11 očí (26,2 %), k redukci došlo u 26 očí (62 %). **DRIL** byl vstupně přítomný u 41 očí (97,6 %), po aplikaci došlo ke statisticky významné redukci až vymizení u 12 očí (28,6 %, $p = 0,0005$). **HRF** byly vstupně přítomné u 42 očí (100 %), po aplikaci došlo k redukci u 8 očí (19 %). **EZ disrupce** byla vstupně přítomná u 30 očí (71,4 %), po aplikaci došlo ke kompletnímu vymizení u 1 oka (2,4 %), k redukci došlo u 3 očí (7,1 %). **PVD** byla vstupně přítomná u 29 očí (69 %), **VMA** u 9 očí (21,4 %), po aplikaci došlo k PVD a vymizení VMA u 2 očí (4,8 %). V jednom případě nebylo možné PVD po aplikaci zhodnotit. **VMT** byla před aplikací přítomna u 3 očí (7,1 %), po aplikaci došlo k jejímu rozvoji u 1 oka, přítomna byla tedy u 4 očí (9,5 %). **SRF** byla vstupně přítomna u 3 očí, k úplnému vymizení došlo u 2 očí, v jednom případě došlo k redukci.

Ve skupině očí s přítomným biomarkerem EZ disrupce byla vstupní NKZO signifikantně nižší v porovnání se skupinou bez tohoto biomarkeru (Tabulka 4). Kromě vý-



Obrázek 4. Aplikace Ozurdex® na operačním sále

znamné redukce DRIL nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve výskytu OCT biomarkerů před zahájením léčby a na první kontrole po aplikaci DEX. Nepodařilo se prokázat korelaci mezi OCT biomarkery a funkční či morfologickou odpovědí na léčbu.

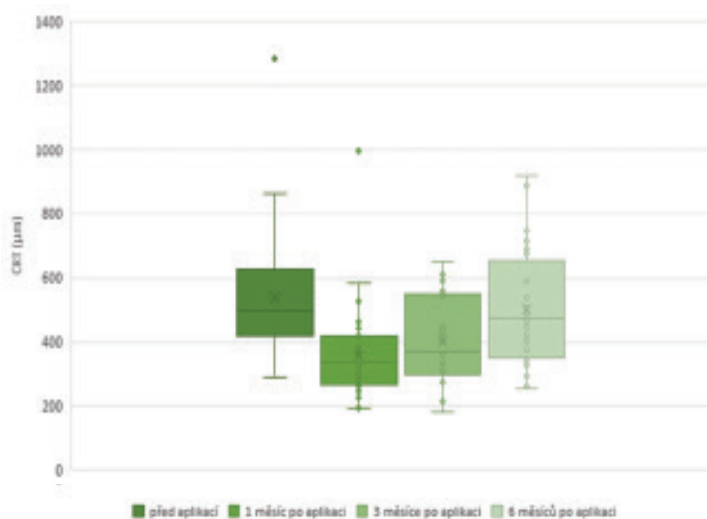
Podskupiny

Následně byla porovnána podskupina naivních (n = 7) a již léčených pacientů (n = 35). Průměrné vstupní CRT bylo vyšší u již léčených očí, u těchto očí docházelo také k výraznější změně CRT po aplikaci. Tyto výsledky nicméně nebyly statisticky signifikantní (Tabulka 5). U naivních

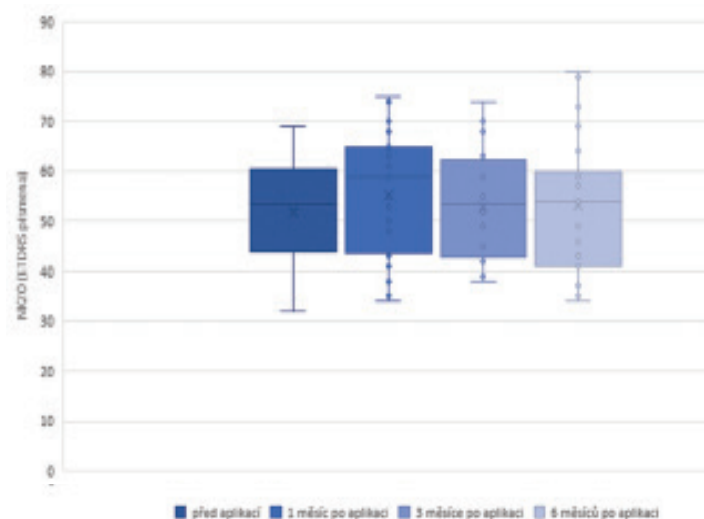
očí došlo po aplikaci DEX ke statisticky významnějšímu zlepšení NKZO ($p = 0,025$) a vyskytoval se u nich signifikantně méně často chronický DME ($n = 1, p = 0,002$). V dalších charakteristikách se podskupiny statisticky nelišily. Nebyl mezi nimi prokázán signifikantní rozdíl ve výskytu OCT biomarkerů před a po léčbě.

Bezpečnostní analýza

K elevaci NT v průběhu léčby DEX došlo u 9 pacientů (21,4 %), ve všech případech bylo k dosažení normalizace dostačující přechodné nasazení lokálních antiglaukomatik. V průběhu sledování nebyly zaznamenány žádné závažné komplikace léčby.



Graf 1. Centrální retinální tloušťka v průběhu léčby CRT – centrální retinální tloušťka



Graf 2. Nejlépe korigovaná zraková ostrost v průběhu léčby NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost

Tabulka 2. Morfologická odpověď

CRT (µm)	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	p-hodnota
Před aplikací	539	184	498	288	1284	
1 m po aplikaci	353	137	332	193	994	
Změna za 1 m	186	146	137	15	545	< 0,0001 ¹
3 m po aplikaci	402	139	369	180	649	
Změna za 3 m	167	237	97	-128	837	0,012 ¹
6 m po aplikaci	502	177	476	255	919	
Změna za 6 m	48	154	49	-388	428	0,013 ¹

CRT – centrální retinální tloušťka; m – měsíc; SD – směrodatná odchylka; ¹ – statisticky signifikantní (Wilcoxonův párový test p-value < 0,05)

Tabulka 3. Funkční odpověď

NKZO (písmena)	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	p-value
Před aplikací	52	11	54	32	69	
1 m po aplikaci	55	12	57	34	75	
Změna za 1 m	3	7	5	-26	17	0,006 ¹
3 m po aplikaci	53	11	54	38	74	
Změna za 3 m	1	6	3	-18	11	0,53
6 m po aplikaci	53	13	54	34	80	
Změna za 6 m	1	12	0	-28	45	1

NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost; m – měsíc; SD – směrodatná odchylka; ¹ – statisticky signifikantní (Wilcoxonův párový test p-value < 0,01)

DISKUZE

Efekt léčby DME

Výsledky naší studie potvrzují DEX jako účinný a bezpečný lék DME. Na první kontrole po aplikaci došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu CRT a zlepšení NKZO. Zisk písmen po aplikaci byl signifikantně vyšší ve skupině naivních pacientů. Tyto výsledky jsou ve shodě s již publikovanými studiemi [9,10]. Studie autorů Neves et al. [10] také potvrzuje rozdílnou funkční responzi mezi skupinou naivních pacientů a již léčených. To naznačuje benefit při využití DEX u naivních pacientů v časných fázích DME.

OCT Biomarkery

Mezi nejvýznamnější prognostické OCT biomarkery u DME se řadí DRIL a integrita zevních vrstev sítnice. Disrupce EZ negativně ovlivňuje funkční výsledek léčby. Poškození vrstvy fotoreceptorů je výsledkem chronicity DME a ischemie makuly [1]. Disrupce EZ byla v našem souboru spojena se signifikantně nižší NKZO při zahájení léčby ($p = 0,034$). U očí se zachovanou kontinuitou EZ byla lepší vstupní ZO a lze tedy předpokládat i lepší funkční výsledek léčby. V průběhu léčby DEX může dojít k obnově integrity zevních vrstev sítnice a pacienti na anti-VEGF terapii s perzistující disrupcí EZ mohou benefitovat ze změny léčby na DEX [11,12]. V našem souboru došlo k částečné reparaci EZ u 4 očí (9,5 %), nicméně výsledek nebyl statisticky významný ($p = 0,125$). Přítomnost DRIL je taktéž dávana do souvislosti s chronickým průběhem DME a pravděpodobně se jedná o projev dysfunkce Müllerových buněk [13]. Zur et al. [14] prokázali negativní

vliv přítomnosti DRIL na výslednou ZO u pacientů léčených DEX. Zároveň jde o první studii, kde došlo k významné redukci tohoto biomarkeru po aplikaci DEX. Tento trend potvrzuje i naše sledování, kdy došlo ke statisticky významné redukci DRIL u 12 očí (28,6 %, $p = 0,0005$). Tato redukce může být spojena s protizánětlivou aktivitou DEX a jeho působením na Müllerovy buňky [13]. V našem sledování byl biomarker EZ disrupce spojen s vyšší průměrnou vstupní CRT, výraznějším poklesem CRT a menším průměrným ziskem písmen ETDRS po aplikaci DEX než ve skupině bez tohoto biomarkeru. Zmíněná korelace nicméně nebyla statisticky signifikantní.

Dalším hodnoceným biomarkerem byly IRC. Cystické změny jsou charakteristickým znakem DME a v našem souboru byly makrocysty $\geq 250 \mu\text{m}$ vstupně zastoupeny u všech očí. Jejich patogeneze a význam jsou rozdílné dle lokalizace jejich výskytu a dle velikosti. Velké cysty nad $250 \mu\text{m}$ bývají přítomné v pokročilejších stadiích onemocnění a jsou asociovány s chronickým průběhem

Tabulka 4. Závislost NKZO a CRT na biomarkeru EZ disrupce

		EZ disrupce		p-hodnota
		0	1	
CRT před aplikací (μm)	Medián	481	517	0,271
	Mean	479	563	
	Minimum	288	304	
	Maximum	699	1284	
NKZO před aplikací (písmena)	Medián	57,5	49,5	0,034 ¹
	Mean	57,8	49,6	
	Minimum	45,0	32,0	
	Maximum	69,0	65,0	
CRT změna	Medián	137	137	0,813
	Mean	168	193	
	Minimum	29	15	
	Maximum	437	545	
NKZO změna	Medián	5,0	5,0	0,758
	Mean	4,3	2,8	
	Minimum	-4,0	-26,0	
	Maximum	17,0	15,0	

EZ disrupce 0 – oči se zachovanou kontinuitou zóny elipsoidů; CRT – centrální retinální tloušťka; NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost; Mean – průměr; ¹ – statisticky signifikantní výsledek $< 0,05$

Tabulka 5. Subanalýza podskupin naivních a již léčených očí

Morfologická responze (μm)		naivní		Mann-Whitney U test p-value
		0	1	
CRT před aplikací	Medián	521	443	0,516
	Mean	554,3	462,6	
	Minimum	288	373	
	Maximum	1284	583	
CRT 1 m po aplikaci	Medián	331	333	1
	Mean	357,3	334,3	
	Minimum	193	224	
	Maximum	994	462	
CRT změna	Medián	146	82	0,343
	Mean	197	128,3	
	Minimum	15	29	
	Maximum	545	312	
Funkční responze (písmena)				
NKZO před aplikací	Medián	52	58	0,181
	Mean	50,7	58,1	
	Minimum	32	43	
	Maximum	65	69	
NKZO 1 m po aplikaci	Medián	54	70	0,008 ¹
	Mean	52,9	66,9	
	Minimum	34	49	
	Maximum	70	75	
NKZO změna	Medián	4	8	0,025 ¹
	Mean	2,1	8,7	
	Minimum	-26	5	
	Maximum	15	17	

Naivní 0 – již dříve léčení pacienti; CRT – centrální retinální tloušťka; NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost; m – měsíc; Mean – průměr; ¹ – statisticky signifikantní výsledek (Mann-Whitney U test, $< 0,05$)

DME. Obvykle reagují lépe na léčbu DEX než anti-VEGF a jejich přítomnost může být využita při volbě terapie [1,15]. K redukci nebo vymizení IRC po aplikaci DEX došlo v našem souboru u 37 očí (88,1 %). Nicméně statistické hodnocení IRC jako prediktoru léčby nebylo vzhledem k 100 % prevalenci možné.

Obdobně častým znakem u DME je přítomnosti HRF. Výskyt HRF je spojen se zánětlivou aktivitou, pokročilejším stupněm diabetické retinopatie a častější rekurencí DME [1]. Dle histopatologické analýzy se předpokládá, že HRF jsou extravazáty lipoproteinů v počínajících stadiích rozvratu hemato-retinální bariéry. Nicméně role a původ HRF nejsou zcela jasné a výsledky doposud publikovaných studií jsou rozdílné [1]. Vujosevic et al. [8] považují výskyt HRF za pozitivní biomarker spojený s lepší léčebnou odpovědí na DEX než anti-VEGF. Naopak Zur et al. [16] a Chatziralli et al. [9] spojují přítomnost HRF s horším efektem léčby DEX. Možné vysvětlení těchto rozdílných závěrů je, že prognostický význam HRF pravděpodobně závisí na velikosti HRF a výskytu v konkrétní vrstvě sítnice [17]. V našem sledování nebylo prováděno kvantitativní hodnocení ani nebyl kladen důraz na anatomickou lokalizaci HRF a význam tohoto biomarkeru se nepodařilo prokázat. K ozřejmění výpovědní hodnoty tohoto markeru bude třeba detailnější studium.

Se zánětlivými změnami u DME je spojována i přítomnost SRF. Dle Huang et al. [13] je SRF asociována s vyšší hladinou Interleukinu-6 ve sklivcovém prostoru a s výraznějším poklesem CRT po léčbě DEX. V multicentrické studii autorů Zur et al. [16] byla přítomnost SRF před léčbou prediktorem lepšího výsledku NKZO 4 měsíce po implantaci DEX. Tento efekt je vysvětlován protizánětlivou aktivitou DEX [13]. V našem souboru nebylo statistické vyhodnocení vzhledem k nízkému výskytu SRF (n = 3) možné.

Posledním sledovaným OCT biomarkerem byl stav vitreomakulárního rozhraní. O vlivu tohoto parametru na výsledek léčby DME pomocí DEX není dostatek důkazů a ani v našem sledování se vliv VMT, VMA či PVD na výsledek léčby nepodařilo prokázat. Většina doposud publikovaných studií věnujících se tomuto tématu byla provedena u pacientů léčených anti-VEGF. Předpokládá se negativní vliv VMA a VMT, naopak PVD má mít pozitivní funkční a morfologický efekt na výsledek léčby [1]. Vzhledem k nejednotným výsledkům studií jsou však u tohoto biomarkeru potřebné další důkazy.

V naší studii byla patrná korelace mezi věkem pacientů a morfologickou responzí na aplikaci DEX. U mladších pacientů byl pokles CRT statisticky významnější ($r = -0,382$).

Vztah mezi věkem pacientů a efektem léčby DEX u DME popisuje i Chatziralli et al. [9], kde u starších pacientů byla finální NKZO horší. Vliv věku na funkční efekt léčby v našem souboru prokázán nebyl. To může být způsobeno vyšším zastoupením chronických DME, kde vzhledem k dystrofickým změnám nemusí být pokles CRT provázen zlepšením zraku.

Bezpečnostní analýza DEX je konzistentní s již publikovanými studiemi [7,18]. V průběhu léčby se doporučuje monitorování NT pro možný výskyt elevace. Další nežádoucí účinek DEX může být rozvoj a progresse katarakty. Progredující katarakta zároveň může zcela jistě ovlivnit funkční výsledky léčby, nicméně v našem souboru převažovaly artefakické oči (n = 30, 71,4 %) a ze sledování byly vyloučeni pacienti, kteří v průběhu léčby podstoupili operaci katarakty.

Mezi slabé stránky naší studie řadíme zejména její observační povahu. DEX byl využíván jako lék druhé volby, což se projevilo vyšším zastoupením očí s pokročilým a chronickým DME při zahájení léčby (n = 29, 74,4 %) a malou kohortou naivních očí (n = 7, 16,7 %). Další limitací je fakt, že nezanedbatelná část očí byla v minulosti ošetřena LFK makuly (n = 15, 35,7 %), což může vést k obtížnému hodnocení OCT biomarkerů. Statistické hodnocení některých OCT biomarkerů (HRF, IRC, DRIL) jako prediktorů léčby nebylo možné z důvodu jejich vysoké prevalence v souboru.

Naopak mezi silné aspekty studie patří relativně velká kohorta pacientů a přísná kritéria pro zařazení. Z důvodu nesplnění těchto kritérií bylo z výsledného hodnocení vyloučeno 30 očí.

ZÁVĚR

V naší studii jsme potvrdili, že DEX je bezpečnou a účinnou možností léčby DME v reálné klinické praxi. U sledovaných pacientů došlo k signifikantní morfologické i funkční odpovědi. Efekt léčby byl přítomný i u pacientů s pokročilým chronickým edémem a pacientů nereagujících uspokojivě na předchozí léčbu jinými intravitreálními preparáty. Při volbě vhodné léčby DME mohou být nápomocné OCT biomarkery. Naše studie potvrzuje EZ disrupci jako negativní biomarker. Zároveň prokazujeme schopnost DEX potlačit zánětlivé procesy DME a obnovit správnou segmentaci sítnice redukcí DRIL. Naivní pacienti dosahovali lepších funkčních výsledků, což naznačuje možný benefit při využití DEX v první linii léčby DME.

LITERATURA

1. Munk MR, Somfai GM, de Smet MD, et al. The Role of Intravitreal Corticosteroids in the Treatment of DME: Predictive OCT Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7585. Published 2022 Jul 8. doi:10.3390/ijms23147585
2. Ernest J, Němčanský J, Vysloužilová D, Veith M, Studnička J, Němec P. Diabetic Macular Edema – Diagnostics and Treatment Guidelines. *Cesk Slov Oftalmol.* 2023;79(5):225-235. doi:10.31348/2023/27
3. Němčanský J, Studnička J, Vysloužilová D, Ernest J, Němec P. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema – Screening. *Cesk Slov Oftalmol.* 2023;79(5):250-255. doi:10.31348/2023/29
4. Studnička J, Němčanský J, Vysloužilová D, Ernest J, Němec P. Diabetic Retinopathy – Diagnostics and Treat-

- ment Guidelines. *Cesk Slov Oftalmol.* 2023;79(5):238-247. doi:10.31348/2023/28
5. Summary of Product Characteristics of Ozurdex[®] [Internet]. Date of revision: 20.7.2022. [cited 2024 Feb 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_cs.pdf
 6. Visioli G, Alisi L, Mastrogiuseppe E, et al. OCT biomarkers as predictors of visual improvement in diabetic macular edema eyes receiving dexamethasone implants. *Int J Retina Vitreous.* 2023;9(1):35. Published 2023 Jun 14. doi:10.1186/s40942-023-00473-w
 7. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1321-1335. doi:10.2147/OPHTH.S79948
 8. Vujosevic S, Toma C, Villani E, et al. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. *Acta Diabetol.* 2020;57(3):287-296. doi:10.1007/s00592-019-01424-4
 9. Chatziralli I, Theodosiadis P, Parikakis E, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema: Real-Life Data from a Prospective Study and Predictive Factors for Visual Outcome. *Diabetes Ther.* 2017;8(6):1393-1404. doi:10.1007/s13300-017-0332-x
 10. Neves P, Ornelas M, Matias I, et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema: real-world data versus clinical trials outcomes. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(10):1571-1580. doi:10.18240/ijo.2021.10.15
 11. Muftuoglu IK, Mendoza N, Gaber R, Alam M, You Q, Freeman WR. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina.* 2017;37(11):2015-2024. doi:10.1097/IAE.0000000000001459
 12. Rangaraju L, Jiang X, McAnany JJ, et al. Association between Visual Acuity and Retinal Layer Metrics in Diabetics with and without Macular Edema. *J Ophthalmol.* 2018;2018:1089043. Published 2018 Oct 3. doi:10.1155/2018/1089043
 13. Huang YT, Chang YC, Meng PP, et al. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Predicting Treatment Outcomes of Diabetic Macular Edema After Dexamethasone Implants. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:852022. Published 2022 Jun 9. doi:10.3389/fmed.2022.852022
 14. Zur D, Iglicki M, Sala-Puigdollers A, et al. Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular oedema treated with dexamethasone implant. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(2):e217-e223. doi:10.1111/aos.14230
 15. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(7):e529-e536. doi:10.1111/aos.12153
 16. Zur D, Iglicki M, Busch C, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology.* 2018;125(2):267-275. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.031
 17. Rübsam A, Wernecke L, Rau S, et al. Behavior of SD-OCT Detectable Hyperreflective Foci in Diabetic Macular Edema Patients after Therapy with Anti-VEGF Agents and Dexamethasone Implants. *J Diabetes Res.* 2021;2021:8820216. Published 2021 Apr 13. doi:10.1155/2021/8820216
 18. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-1914. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04

IRIDOKORNEÁLNÍ ENDOTELOVÝ SYNDROM. KAZUISTIKY

Lahodová Kristýna, Hlinomazová Zuzana, Samková Klára, Vokrojová Magdalena

Oční klinika Lexum Praha

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce dosud nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Do redakce doručeno dne: 22. 1. 2024

Přijato k publikaci dne: 3. 4. 2024

Publikováno on-line: 19. 6. 2024



MUDr. Kristýna Lahodová
Oční klinika Lexum Praha
Poliklinika Budějovická
Antala Staška 1670/80
140 00 Praha 4
E-mail: lahodova@lexum.cz

SOUHRN

Úvod: Iridokorneální endotelový (ICE) syndrom je vzácné onemocnění charakterizované abnormální proliferací a strukturálními změnami endotelu, obliterací iridokorneálního úhlu a anomáliemi duhovky. Důsledkem těchto změn je sekundární glaukom a dekompenzace rohovky. Etiologie je nejasná a častěji postihuje ženy středního věku.

Kazuistiky: Formou článku prezentujeme dvě odlišné kazuistiky mladých pacientů s diagnózou ICE syndromu s rozvinutými komplikacemi. V 1. kazuistice se jedná o mladou pacientku, u které se pomocí antiglaukomové a rohovkové chirurgie daří stabilizovat glaukomové onemocnění a rohovkový edém. Naproti tomu kazuistika 2. poukazuje na složitý a komplikovaný případ 29letého pacienta, u kterého ani přes opakované zákroky není léčba úspěšná.

Závěr: Tento text poukazuje na komplikovanost ICE syndromu, obtížnost jeho terapie a důležitost včasné diagnostiky.

Klíčová slova: iridokorneální endotelový syndrom, sekundární glaukom, onemocnění rohovky

SUMMARY

IRIDOCORNEAL ENDOTHELIAL SYNDROME. CASE REPORTS

Aim: Iridocorneal endothelial (ICE) syndrome is a rare disease characterized by abnormal proliferation and structural changes of the endothelium, obliteration of the iridocorneal angle, and anomalies of the iris. The consequence of these changes is secondary glaucoma and corneal decompensation. The etiology is unclear, and the syndrome more commonly affects middle-aged women.

Case reports: In this article we present two different case studies of young patients diagnosed with ICE syndrome with complications. The first case report is about a young woman in whom surgical treatment of glaucoma and corneal edema was successful. On the other hand, the second report presents a complicated case of a 29-year-old patient whose treatment was not successful despite repeated interventions.

Conclusion: This text highlights the complexity of ICE syndrome, the difficulty of its therapy and the importance of early diagnosis.

Key words: iridocorneal endothelial syndrome, secondary glaucoma, corneal diseases

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024 No. x, p. xx–xx

ÚVOD

Iridokorneální endoteliální syndrom (ICE syndrom) je vzácné získané oční onemocnění. Je charakterizováno proliferativními a strukturálními abnormalitami endotelu rohovky, progresivní obstrukcí iridokorneálního úhlu a anomáliemi duhovky, jako je atrofie, korekcie a polykorie [1]. Důsledkem těchto změn je dekompenzace rohovky a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem [1,2]. Při progresi onemocnění a bez potřebné včasné terapie dochází u pacientů s ICE syndromem ke ztrátě zraku [3].

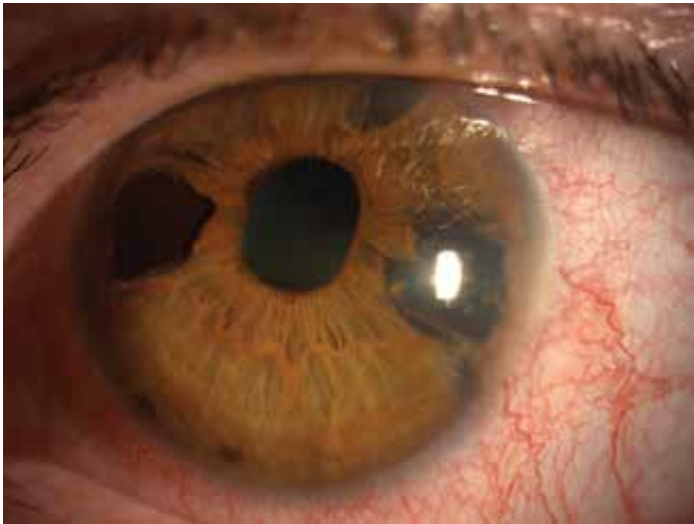
Etiologie syndromu není dosud zcela jasná [4]. Byla popsána celá řada zvažovaných spouštěcích faktorů. Několik autorů popisuje nástup uveitidy či iridocyklitidy

před nástupem onemocnění [5–7]. Dle novějších studií se zvažuje infekce virem Herpes simplex (HSV) či Epstein – Bárové (EBV) [4,5,8,9]. Infekce vede k zánětu endotelu, k neobvyklé epiteliální aktivitě a toxickému působení na okolní zdravou tkáň. HSV může mít významnou etiologickou roli v rozvoji ICE syndromu. Nemusí však být jediný predisponující faktor. Důkazy o primární příčině vzniku ICE syndromu dosud chybí. Otázka mechanismu jeho vzniku tedy zůstává i nadále otevřena [5,7].

Ve většině případů je výskyt syndromu jednostranný, ale ani bilaterální či subklinické postižení rohovkového endotelu druhého oka není výjimkou [10–13]. První projevy onemocnění se vyskytují v rané až střední dospělosti, převážně u žen. Několik případů však bylo popsáno s časným nástupem i v dětské populaci

[1,14–16]. Pod syndrom spadají původně samostatné klinické jednotky, a to Chandlerův syndrom, progresivní atrofie duhovky a Cogan Reeseův syndrom [10,17–19]. Obrázek 1.

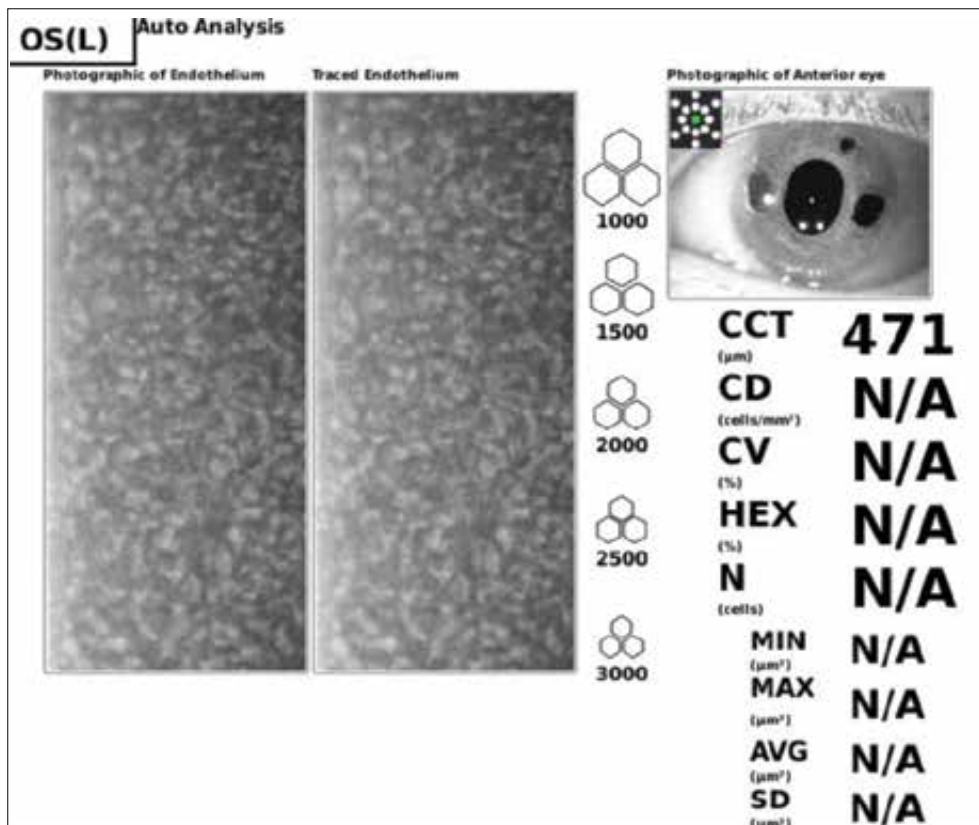
Společné pro všechny jednotky je přítomnost abnormálních endotelových buněk nazývaných ICE buňky. Zvětšují se a ztrácí svůj typický hexagonální tvar. Na spekulárním mikroskopu se jeví jako tmavé se světlým centrálním bodem a světlou periferní zónou. Mají tendenci migrovat do sousedních struktur a produkovat patologickou bazální membránu, která se šíří za Schwalbeho



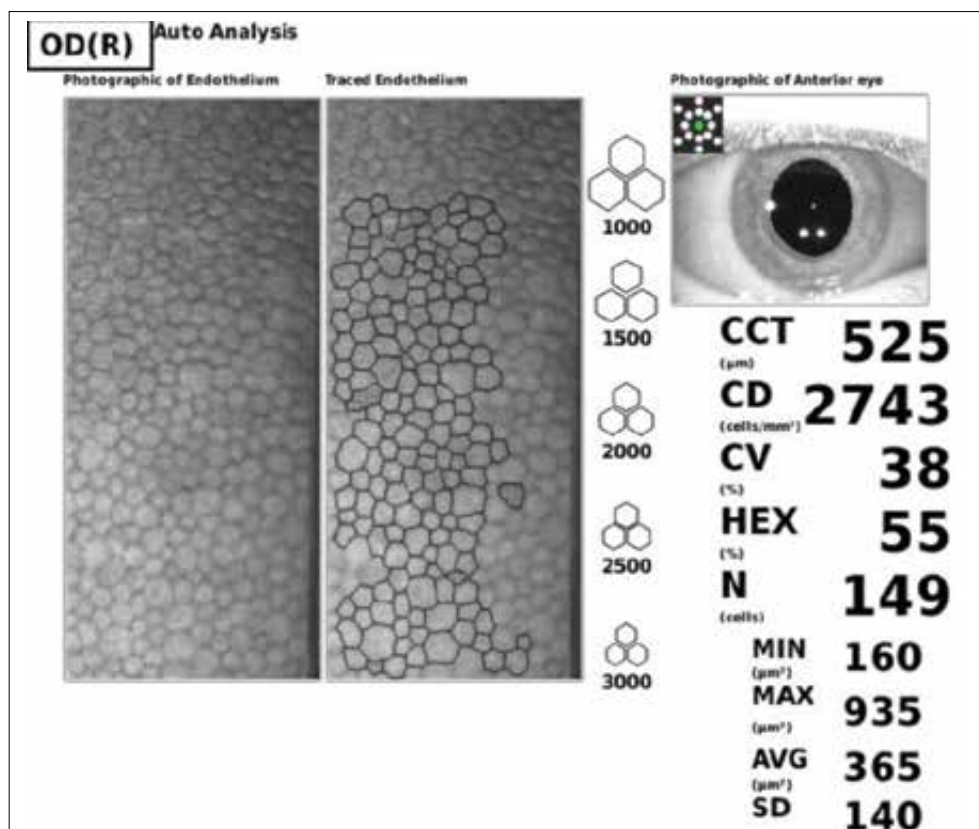
Obrázek 1. Přední segment u ICE syndromu – atrofizace duhovky, fenestra a přítomnost periferních předních synechií (PAS)

linii, překrývá komorový úhel a přední plochu duhovky [20–22]. Kontrakce membrány vede ke změnám duhovky, vzniku periferních předních synechií a glaukomu s uzavřeným úhlem [23]. Glaukomové onemocnění může být i bez zjevného uzavěru úhlu, protože postupující endotel může úhel uzavřít i bez kontrakce [17]. Ztráta zraku spojená s ICE syndromem je obvykle sekundární odpovídající dekompenzaci rohovky nebo glaukomové neuropatii [4]. Obrázek 2 a 3.

Pacienta nejčastěji k lékaři přivádí změna postavení zornice, zhoršená zraková ostrost či bolest, fotofobie a epifora při edému rohovky [24]. Během rutinního očního vyšetření na štěrbinové lampě, dovolí-li transparentnost rohovky, je hodnocen nález na předním i zadním segmentu. Pomocí gonioskopie vyšetříme komorový úhel na přítomnost periferních synechií (PAS). V případech s těžkým edémem rohovky a nemožnou vizualizací přední komory může být diagnostika obtížná a je třeba využít dalších zobrazovacích metod jako je ultrazvuková biomikroskopie (UBM) či předně-segmentové OCT (optická koherentní tomografie). Nutné je vyšetření endotelu, který má při mikroskopickém zvětšení vzhled tepaného stříbra. Zrcadlová mikroskopie je důležitá k odhalení typických ICE buněk, jejichž přítomnost diagnózu potvrzuje. In vivo konfokální mikroskopie je užitečným diagnostickým nástrojem, především u pacientů s edémem rohovky. Vždy je nutná pravidelná monitorace nitroočního tlaku, centrální tloušťky rohovky, vyšetření zorného pole spolu s hodnocením optického nervu a vrstvy nervových vláken [7].



Obrázek 2. Endotelová mikroskopie – vzhled ICE buněk
ICE – Iridokorneální endoteliální



Obrázek 3. Endotelová mikroskopie – vzhled fyziologického endotelu

V následujícím textu jsou prezentovány kazuistiky 2 pacientů s ICE syndromem z našeho pracoviště. Cílem je ukázat na složitost diagnostiky a léčby této nozologické jednotky.

KAZUISTIKA 1

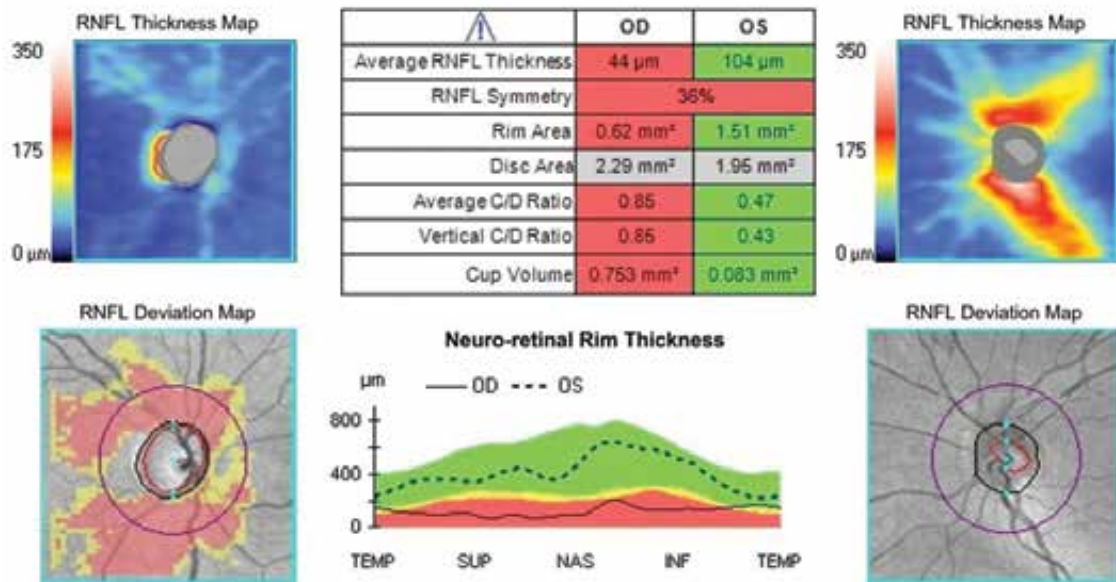
Zdravá 31letá žena byla v roce 2019 odeslána spádovým oftalmologem na naši kliniku s doporučením k transplantaci Descemetovy membrány s endotelem (DMEK) pro edém rohovky pravého oka již se stanovenou diagnózou ICE syndromu. Dle anamnestických údajů nosí slabou myopickou korekci, nejlépe korigovaná zraková ostrost oka pravého (NKZO OP) je 0,05 a levého (OL) 1,0. Dva roky je na plné lokální konzervativní antiglaukomové terapii pro sekundární glaukom pravého oka, kdy hodnoty nitroočního tlaku (NOT) při vstupním vyšetření jsou 15/15 mmHg při rozdílné centrální tloušťce rohovky (CCT) vpravo 695 μm a vlevo 553 μm . Rok pozoruje zhoršené vidění pravého oka. Při vyšetření na šterbinové lampě je transparence rohovky snížena a v dolní polovině nacházíme navality pruh bulózní keratopatie. Endotel nelze posoudit, přední komora je nepravidelné hloubky s patrnými periferními předními synechiemi. Zornice je zneokrouhlena, nereagující na osvit a povytažena nahoru nasálně, čočka opákní. Zadní segment je omezeně vyšetřitelný s nálezem atrofické papily zrakového nervu.

Pacientka je indikována k výkonu DMEK v celkové anestezii. Zákrok proběhl bez komplikací a měsíc po výkonu je NKZO OP 0,4, NOT palpačně v normě na stá-



Obrázek 4. Přední segment po provedeném DMEKu, implantát ExPress u č. 12
DMEK – Transplantace Descemetovy membrány s endotelem

vající antiglaukomové terapii, lokálně ponecháváme kortikosteroidy 1xd. Tři měsíce po DMEK zůstává lokální terapie beze změny, vylepšuje se zraková ostrost NKZO OP 0,7, NOT bezkontaktně 22 mmHg, lamela je přiložena, funkční, rohovka transparentní, bez edému s CCT 504 μm a množství endoteliálních buněk 2203 bb/ mm^2 . Doplnujeme analýzu vrstvy nervových vláken (RNFL) a perimetrické vyšetření, OCT prokazuje atrofii zrakového nervu s RNFL OP 48 μm a OL 100 μm . Při dalších kontrolách dochází k postupné elevaci NOT ke 30 mmHg, přidáváme celkovou antiglaukomovou terapii, ale ani



Obrázek 5. Optická koherenční tomografie – atrofie zrakového nervu vpravo

poté není NOT kompenzován a pacientka je indikována k antiglaukomové operaci s drenážním implantátem ExPress. Pooperačně zcela vysazujeme antiglaukomovou terapii, ponecháváme pouze steroidy v nízké dávce 3 měsíce, abychom snížili možnost jizvení spojivky. Hodnoty NOT se pohybují v rozmezí 6–17 mmHg, pacientka provádí masáže bulbu 3–5x denně. Pro pokročilou atrofii zrakového nervu přidáváme neuroprotektivní doplňky. Pacientka je v našem sledování dodnes, při poslední kontrole je NKZO OP 0,9, NOT bez terapie s implantátem ExPress 16/15 mmHg, CCT 538/549 μm , na fundu papila s glaukomovou exkavací c/d 0,9, vrstva nervových vláken v čase bez progresu a nález zůstává stabilní. Obrázek 4 a 5.

KAZUISTIKA 2

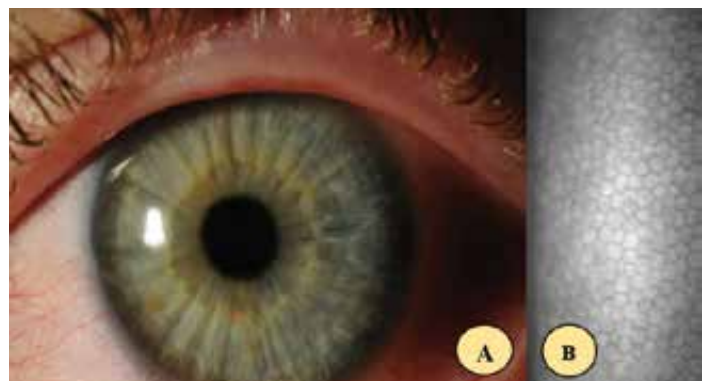
29letý pacient je roku 2015 odeslán k ultrazvukové biomikroskopii pravého oka pro suspektní nález na duhov-

ce, k vyloučení tumorózního procesu. Z anamnestických údajů udává slabou myopickou korekci a 4 roky pozoruje změnu postavení zornice pravého oka. Poslední rok dochází k postupnému poklesu zrakové ostrosti a poslední měsíce vnímá světloplachost, bolest a řezání. Vstupní NKZO OP je 0,05, OL 1,0, NOT 20/16 mmHg při CCT 822/613 μm . Na předním segmentu je rohovka s bulózní keratopatií a edémem, zornice ektopická, povytažena k č. 10, čočka čirá. Je doplněna zrcadlová mikroskopie, UBM a gonioskopie, s nálezem PAS, ale přítomnost solidního ložiska nepotvrzují. Pacient je indikován a podstupuje výkon DMEK v listopadu 2015 v celkové anestezii s odběrem na histologii a vzorkem komorové tekutiny na PCR diagnostiku herpetických virů Obrázek 6 a 7.

Histologie potvrzuje diagnózu ICE syndromu, avšak PCR diagnostika přítomnost herpetických virů vylučuje. První pooperační den je NKZO OP prsty před okem, NOT palpačně v normě, rohovka projasněna, lamela přiložena. Je zahájena terapie Tobramycin s Dexamethazonem 5xd po dobu týdne, poté od 2. týdne jen aplikace kortikoste-



Obrázek 6. (A) Změny předního segmentu pravého oka při ICE syndromu při vstupním vyšetření, (B) snímek z endotelové mikroskopie ICE – Iridokorneální endoteliální



Obrázek 7. (A) Fyziologický nález předního segmentu na zdravém levém oku s normálním vzhledem endotelových buněk, (B) snímek z endotelové mikroskopie

roidů 5xd se sestupnou četností kapání několik měsíců. Při měsíční kontrole je NKZO OP 0,9, NOT palpačně v normě, nález na předním segmentu klidný, exkavace c/d 0,6. Doplňujeme vyšetření zorného pole, OCT a pro snížené hodnoty RNFL v dolním kvadrantu OP nasazujeme lokálně betablokátor (BB) 2xd. Obrázek 8.

Během dalších kontrol jsou postupně vysazeny kortikosteroidy (KS) a nález je stabilní až do července 2016, kdy NKZO OP je 0,8, NOT 27/17 mmHg, rohovka je transparentní, visus je snížen rozvojem incipientní katarakty, posilujeme lokální terapii o inhibitor karboanhydrázy (ICA), na které dochází ke stabilizaci NOT až do listopadu 2017, kdy NKZO OP se zhoršuje na 0,4, NOT 23/20 mmHg. Rohovka je zašedlá. Posilujeme lokální terapii betablokátor + ICA + prostaglandin (PG) a přidáváme KS 2xd. V lednu 2018 je rohovka zašedlá v celém rozsahu, NOT bezkontaktně neměřitelný, aplanačně v normě a NKZO OP 0,05. Pro endoteliální nedostatečnost a přítomnou kataraktu je proveden kombinovaný výkon re-DMEK s operací komplikované katarakty a goniosynechiolýzou. Po měsíci dosahuje NKZO OP 1,0, NOT v normě na terapii ICA+BB, lamela funkční, nález na OCT a perimetru je bez progresu. Při vyšetření za půl roku je NKZO OP 0,2,

NOT 22/18 mmHg, CCT 674/609, dochází k endoteliální rejekci, nasazujeme KS 5xd, terapii posilujeme o Brimonidin. V únoru roku 2019 je NKZO OP prsty před okem, NOT 25/20 mmHg, edém epitelu i stromatu rohovky, endotel nelze změřit a pro dekompenzovaný glaukom je proveden antiglaukomový výkon s drenážním implantátem ExPress a implantací Ologenu pod spojivku. Obrázek 9.

Po operaci došlo ke stabilizaci tlaku s funkčním implantátem a ponechanou lokální terapií betablokátor 2xd. Pro dekompenzovanou rohovku s NKZO OP pohyb provádíme v listopadu 2019 další re-DMEK. Obrázek 10.

Další rok je nález stabilní, rohovka transparentní, NKZO OP 0,7, ale v prosinci 2020 opět dochází k elevaci NOT 27/17 mmHg, přidáváme k lokální terapii betablokátor 2xd ještě PG 1xd, při dalších kontrolách stále není NOT uspokojivý. Terapii posilujeme na trojkombinaci, opět dochází k dekompenzaci rohovky s poklesem visu OP na 0,05 a pro nereagující tlak na lokální terapii v červnu 2021 provádíme needling sklerálního flapu, po kterém se daří NOT na trojkombinaci stabilizovat. Jde o mladého aktivního pacienta, který je motivován zlepšením zrakové ostrosti vždy po transplantaci rohovky, a tak je plánován další DMEK již 4. v pořadí. Obrázek 11.



Obrázek 8. 1 měsíc po DMEK
DMEK – Transplantace Descemetovy membrány s endotelem



Obrázek 9. Měsíc po implantaci ExPress u hodiny 1



Obrázek 10. Transparentní rohovka s přiloženou funkční lamelou po 2. re-DMEKu, filtrující ExPress u hodiny 1
DMEK Transplantace Descemetovy membrány s endotelem



Obrázek 11. Nález při poslední kontrole před plánovaným DMEKem již 4. v pořadí
DMEK Transplantace Descemetovy membrány s endotelem

DISKUZE

ICE syndrom je vzácné onemocnění, jehož diagnostika a následná léčba je obtížná. V diferenciální diagnostice je nutno zvažovat endoteliální poruchy rohovky jako je zadní polymorfni dystrofie a Fuchsova dystrofie, afekce duhovky jako melanom duhovky, aniridie, zánětlivé uzlíky či Axenfeld-Riegerův syndrom [25]. Včasná diagnóza ICE je esenciální pro prevenci rozvoje edému rohovky a sekundárního glaukomu [7,25]. Vyvinutí výše uvedených komplikací ovlivňuje prognózu ICE syndromu.

Terapie je cílena na řešení glaukomových komplikací a edému rohovky. Zachování transparentní rohovky je nutné pro udržení dobrých zrakových funkcí, snížení bolesti pacienta a také pro sledování změn na terči zrakového nervu a zorného pole při přidruženém glaukomovém onemocnění. Primárním terapeutickým cílem je tedy kontrola rozvoje sekundárního glaukomu. Konzervativní terapie zahrnuje především látky snižující produkci komorové tekutiny – lokální betablokátory, inhibitory karboanhydrázy a alfa agonisty. Topické prostaglandiny jsou spojovány s rizikem reaktivace HSV, proto je nutné se jejich užití vyhnout [26,27]. Při nedostatečné kompenzaci konzervativní terapií je k zachování zraku nevyhnutelný chirurgický zákrok. Studie na indické populaci z roku 2017 popisuje 203 pacientů s ICE syndromem. V této analýze byl ICE syndrom spojen s glaukomem u více než 70 % pacientů a 50 % pacientů vyžadovalo chirurgický zákrok pro regulaci očního tlaku. Edém rohovky byl přítomen u 56 % pacientů, z nichž 14 % podstoupilo endotelovou keratoplastiku [24]. Zásadním problémem této diagnózy je, že ani chirurgic-

ké přístupy nedosahují takové úspěšnosti jako u jiných typů glaukomu. Důvodem je mladý věk pacientů, kdy proces jizvení spojivky je daleko aktivnější než v pozdním věku. Dalším problémem je také proces endotealizace trubic drenážních implantátů či patologické přerůstání bazální membrány jejich ústí, čímž dochází k jejich selhání. Pokud selžou klasické chirurgické výkony, přistupujeme k cyklodestruktivním metodám zejména u očí se špatnou prognózou stran visus. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) a Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) jsou pro léčbu edému rohovky při ICE upřednostňovány před penetrující keratoplastikou (PKP) [27]. Studie z roku 2021 hodnotící účinnost DMEK u pacientů s ICE ukázala 85,7% kumulativní úspěšnost štěpu po 1 roce [28]. Je však nutné zmínit problém monitorace nitroočního tlaku po DMEK, kdy alespoň 2–3 měsíce nelze měřit oční tenzi bezkontaktně, aby nedošlo k odchlípení lamely, aplanačně lze měřit po měsíci.

ZÁVĚR

V textu jsou představeny dvě prototypové originální kazuistiky našeho pracoviště. První kazuistika představuje lehčí formu onemocnění, kde se daří nitrooční tlak dobře kompenzovat, a naopak u druhé kazuistiky agresivnější formu, kde dochází ke ztrátě zraku díky pokročilému glaukomovému onemocnění a / nebo edému rohovky. Tento text poukazuje na komplikovanost ICE syndromu, obtížnost jeho terapie a důležitost včasné diagnostiky.

LITERATURA

1. Walkden A, Au L. Iridocorneal endothelial syndrome: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2018 Apr 9;12:657-664.
2. Laganowski HC, Kerr Muir MG, Hitchings RA. Glaucoma and the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1992 Mar;110(3):346-350.
3. Dubey S, Jain K, Singh S, Mukhejee S. Iridocorneal Endothelial Syndrome with Coexisting Macular Edema and Neurosensory Detachment: An Unusual Case Report. *J Curr Glaucoma Pract*. 2021 Sep-Dec;15(3):149-152.
4. Li F, Liu Y, Sun Y, Zhang X. Etiological mechanism of iridocorneal endothelial (ICE) syndrome may involve infection of herpes simplex virus (HSV) and integration of viral genes into human genome. *Med Hypotheses*. 2018 Jan;110:50-52.
5. Alvarado JA, Underwood JL, Green WR et al. Detection of herpes simplex viral DNA in the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1994 Dec;112(12):1601-1609.
6. Scheie HG, Yanoff M. Iris nevus (Cogan-Reese) syndrome. A cause of unilateral glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1975 Oct;93(10):963-970.
7. Sacchetti M, Mantelli F, Marengo M, Macchi I, Ambrosio O, Rama P. Diagnosis and Management of Iridocorneal Endothelial Syndrome. *Biomed Res Int*. 2015;2015:763093.
8. Tsai CS, Ritch R, Straus SE, Perry HD, Hsieh FY. Antibodies to Epstein-Barr virus in iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1990 Nov;108(11):1572-1576.
9. Groh MJ, Seitz B, Schumacher S, Naumann GO. Detection of herpes simplex virus in aqueous humor in iridocorneal endothelial (ICE) syndrome. *Cornea*. 1999 May;18(3):359-360.
10. Shields MB. Progressive essential iris atrophy, Chandler's syndrome, and the iris nevus (Cogan-Reese) syndrome: a spectrum of disease. *Surv Ophthalmol*. 1979 Jul-Aug;24(1):3-20.
11. Lucas-Glass TC, Baratz KH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. The contralateral corneal endothelium in the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jan;115(1):40-44.
12. Liu Z, Zhang M, Chen J et al. The contralateral eye in patients with unilateral iridocorneal endothelial syndrome. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2002 Jan;38(1):16-20.
13. Lobo AM, Rhee DJ. Delayed interval of involvement of the second eye in a male patient with bilateral Chandler's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jan;96(1):134-5, 146-147.
14. Tang W, Wang Q, Zhang Q, Sun S, Zhang Y, Wu Z. Iridocorneal endothelial syndrome in a Chinese child. *Eye Sci*. 2013 Sep;28(3):153-156.
15. Aponte EP, Ball DC, Alward WL. Iridocorneal Endothelial Syndrome in a 14-Year-Old Male. *J Glaucoma*. 2016 Feb;25(2):e115-6.
16. Gupta V, Kumar R, Gupta R, Srinivasan G, Sihota R. Bilateral iridocorneal endothelial syndrome in a young girl with Down's syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2009 Jan-Feb;57(1):61-63.
17. Beganovic AP, Vodencarevic AN, Halilbasic M, Medjedovic A. Iridocorneal Endothelial Syndrome: Case Report of Essential Progressive Iris Atrophy. *Med Arch*. 2022 Jun;76(3):224-228.
18. Wilson MC, Shields MB. A comparison of the clinical variations of the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1989 Oct;107(10):1465-1468.
19. Chandler PA. Atrophy of the stroma of the iris; endothelial dystrophy, corneal edema, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1956 Apr;41(4):607-615.

20. Levy SG, McCartney AC, Baghai MH, Barrett MC, Moss J. Pathology of the iridocorneal-endothelial syndrome. The ICE-cell. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Dec;36(13):2592-2601.
21. Hirst LW, Quigley HA, Stark WJ, Shields MB. Specular microscopy of iridocorneal endothelia syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1980 Jan;89(1):11-21.
22. Levy SG, Kirkness CM, Moss J, Ficker L, McCartney AC. The histopathology of the iridocorneal-endothelial syndrome. *Cornea.* 1996 Jan;15(1):46-54.
23. Coviltir V, Valentin D. Ice syndrome-case report. *Rom J Ophthalmol.* 2015 Apr-Jun;59(2):119-122.
24. Chandran P, Rao HL, Mandal AK, Choudhari NS, Garudadri CS, Senthil S. Glaucoma associated with iridocorneal endothelial syndrome in 203 Indian subjects. *PLoS One.* 2017 Mar 10;12(3):e0171884.
25. Das S, Tur K, Tripathy K. Iridocorneal Endothelial Syndrome. 2023 Aug 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
26. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1999 May;127(5):602-604.
27. Silva L, Najafi A, Suwan Y, Teekhasaene C, Ritch R. The iridocorneal endothelial syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2018 Sep-Oct;63(5):665-676.
28. Wu J, Dong X, Ouyang C et al. Comparison of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Iridocorneal Endothelial Syndrome and Fuchs Endothelial Dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2021 Jun;226:76-82.

LEIOMYOM – TUMOR ŘASNATÉHO TĚLESA. KAZUISTIKA

Černá Karolína¹, Hlinomazová Zuzana¹, Glezgová Johana², Ambrosová Kateřina^{3,4}

¹Lexum a.s.

²Oční klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

³Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s., nemocnice Středočeského kraje

⁴Laboratoř patologie a klinické cytologie Unilabs Pathology k.s., Laboratoř Praha

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna, s výjimkou kongresových abstrakt a doporučených postupů.

Do redakce doručeno dne: 19. 3. 2024

Přijato k publikaci dne: 12. 4. 2024

Publikováno on-line: 19. 6. 2024



MUDr. Karolína Černá
Oční klinika LEXUM Mladá Boleslav
Na Celně 885
293 01 Mladá Boleslav
E-mail: cernak@lexum.cz

SOUHRN

Cíl: Prezentovat vzácný případ leiomyomu řasnatého tělesa naší pacientky.

Kazuistika: 72letá pacientka přichází na preventivní vyšetření do naší ambulance, kde nalzáme v periférii sítnice kopulovitý šedo-hnědavý útvar. Po doplnění gonioskopického a ultrazvukového vyšetření posíláme pacientku na pracoviště vyššího typu. Pro nález suspektního maligního melanomu doplňujeme vyšetření magnetické rezonance a doporučujeme enukleaci bulbu. Histopatologické vyšetření prokazuje leiomyom řasnatého tělesa.

Závěr: Cílem kazuistiky je demonstrovat obtížnost diagnostiky nitroočního leiomyomu. Až imunohistochemické vyšetření odlišilo tumor od maligního melanomu a ukázalo na diagnózu leiomyomu řasnatého tělesa. Možná i pro extrémní vzácnost tohoto typu nádoru na diagnózu leiomyomu málo pomýšlíme.

Klíčová slova: leiomyom, řasnaté těleso, melanom, nitrooční nádor

SUMMARY

LEIOMYOMA – CILIARY BODY TUMOR. A CASE REPORT

Aim: To demonstrate a rare case of ciliary body leiomyoma in our patient

Case report: A 72-year-old female reported to our clinic for a preventive examination, upon which we found a dome-shaped grey-brownish mass on the retinal periphery. After completing gonioscopic and ultrasound examinations, we referred the patient to a specialist facility. Due to a finding of suspicious malignant melanoma, we completed the MRI scan and recommended enucleation of the eyeball. A histopathological examination showed a leiomyoma of the ciliary body.

Conclusion: The aim of this case report is to demonstrate the difficulty of intraocular leiomyoma diagnosis. Only immunohistochemical examination differentiated the tumor from malignant melanoma and determined the diagnosis of ciliary body leiomyoma. Perhaps because of the extreme rarity of this type of tumor, we often neglect to consider a diagnosis of leiomyoma.

Key words: leiomyoma, ciliary body, melanoma, intraocular tumor

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

ÚVOD

Nitrooční leiomyom je extrémně vzácný nádor duhovky, řasnatého tělesa a cévnatky [1–4]. I přesto, že se jedná o benigní nádor, je lokálně destruktivní k nitroočním strukturám [5]. Stejně jako ostatní nádory v této lokalizaci může způsobovat odchlípení sítnice, sekundární kataraktu a sekundární glaukom [2]. Nejčastěji se vyskytuje

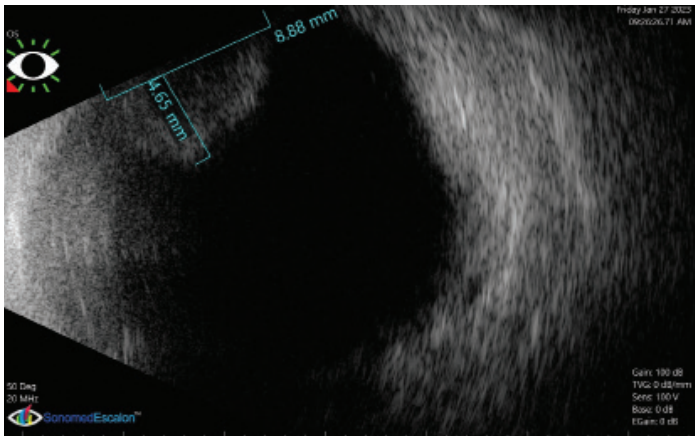
u mladých žen v reprodukčním věku [1,3,6,7]. Z 80 popsáných případů uveálního leiomyomu publikovaných Ankitem v roce 2019 připadalo 51 výskytů ženám [1]. Průměrný věk v době záchytu byl 35,8 let, z toho průměrný věk u leiomyomu duhovky byl 44,6 let, řasnatého tělesa 35,5 let a cévnatky 35,4 let [1]. I přesto, že se makroskopicky nejčastěji jedná o amelanotické ovoidní nádory hladkého povrchu, jsou popisovány i tmavě pigmentované léze

[1,8]. Histopatologicky je nádor složený z propletených svazků vřetenobuněčných buněk s oválnými jádry, které od uveálního melanomu odliší imunohistochemické vyšetření a elektronová mikroskopie [1].

KAZUISTIKA

V rámci dispenzarizace diabetické retinopatie se dostavila v lednu 2023 na pravidelnou kontrolu do naší oční ambulance v Mladé Boleslavi 72letá pacientka, glaukomatička a diabetička 2. typu. Pacientka byla v oční ambulanci sledovaná od roku 2005. V únoru 2013 bylo vysloveno podezření na primární glaukom otevřeného úhlu a byly nastavené pravidelné kontroly po půl roce s kontrolním perimetrem a kontrolní analýzou vrstvy nervových vláken (RNFL analýza). Pacientce byla také diagnostikována počínající senilní katarakta. V roce 2019 pro ztenčení ve vrstvě nervových vláken (RNFL) diagnostikujeme primární glaukom otevřeného úhlu. Dalšími důležitými údaji v osobní anamnéze jsou dobře kompenzovaná arteriální hypertenze, hypofunkce štítné žlázy, stav po cévní mozkové příhodě charakteru vertebrobazilárního povodí a cysty levé ledviny. Z rodinné anamnézy pak Hodgkinův lymfom u syna.

Dosud byla pacientka bez subjektivních očních obtíží, nejlépe korigovaná zraková ostrost byla na pravém i levém oku do dálky 0,8 a do blízka 0,8 s adicí +2,50 Dsf. Nitrooční tlak naměřený bezkontaktním tonometrem byl vpravo 20 mmHg a vlevo 24 mmHg. Kontrolní RNFL analýza ukazovala bilaterálně pokles v RNFL i ve vrstvě gangliových buněk. Na šterbinové lampě byla přítomna incipientní senilní kortikonukleární katarakta, na fundu v mydriáze bilaterálně papila s širokou glaukomovou exkavací C/D 0,7 a peripapilárním pigmentovým lemem, makula bez ložiskových změn, vpravo periferie sítnice bez ložiskových změn a vlevo v periférii sítnice kopulovitý šedo-hnědavý útvar bez sekundární kolaterální amoce sítnice a bez hemoragií. Následně byla pacientka odeslána k podrobnějšímu vyšetření na oční kliniku Lexum v Mladé Boleslavi.



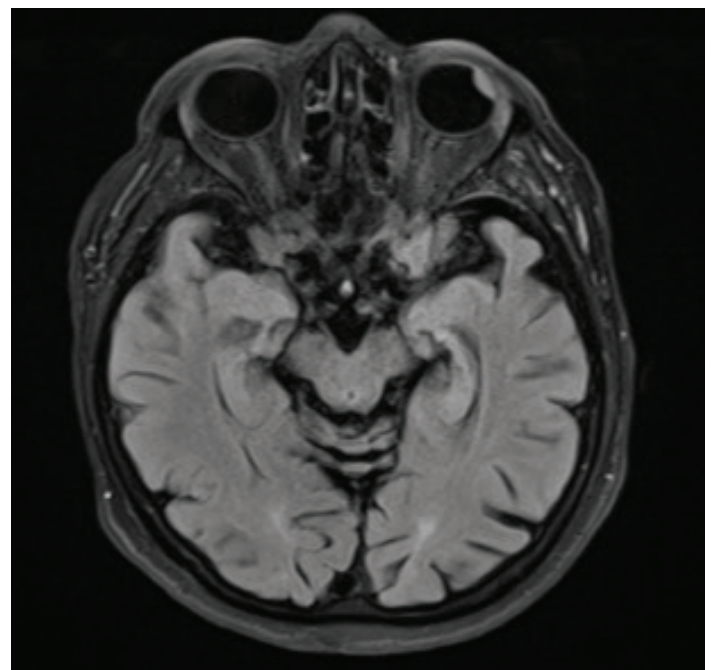
Obrázek 1. Ultrazvuk s prominujícím kulovitým ložiskem v horním temporálním kvadrantu

27. 1. 2023 jsme u pacientky doplnili gonioskopické vyšetření s nálezem středně širokého výrazně pigmentovaného úhlu bez patologického útvaru, vyšetření Goldmanovou čočkou s nálezem kopulovitého útvaru v oblasti řasnatého tělesa a ultrazukovým vyšetřením (Obrázek 1), které nám potvrdilo solidní ložisko temporálně za duhovkou bez kolaterální amoce sítnice velikosti 8,9 x 4,7 mm. Na předně segmentové optické koherenční tomografii (AS-OCT) jsme solidní ložisko nezachytili. Pacientku se závěrem suspektní melanom řasnatého tělesa vlevo objednáme k vyšetření do Centra oční onkologie VFN Praha.

8. 2. 2023 pacientka podstoupila konzilární vyšetření na tomto pracovišti. Na levém oku zde popisují nasálně výraznější episklerální cévy, čočku s incipientní kortikonukleární kataraktou bez sektorovitého zkalení a v mydriáze v periférii sítnice temporálně mezi č. 2–4 prominující polokulovité ložisko tmavě hnědé barvy. Při provedení transiluminace je na levém oku patrný stín nasadající na ciliární těleso v horním temporálním kvadrantu. Ultrazvuk (UZ) A+B scan prokazuje v horním temporálním kvadrantu výrazně prominující solidní ložisko spíše nižší vnitřní reflektivity, šikmo zachycené pro lokalizaci přibližně 7 mm a plošnější ložisko do 3 mm, ze kterého vyrůstá jednaločnaté ložisko přibližně 6 mm. Závěrem vyšetření bylo vysloveno podezření na maligní melanom řasnatého tělesa vlevo. Doporučují co nejčasnější termín magnetické rezonance (MR) mozku a očí se zaměřením na levou očníci a proměření solidního ložiska levého oka.

MR vyšetření mozku a orbit proběhlo ve třech rovinách v prepared turbo spin echo (TSE), inversion recovery (IR)-TSE, diffusion-weighted imaging (DWI), fast or turbo spin echo FSE/TSE, gradient echo sequences (GRE) nativně.

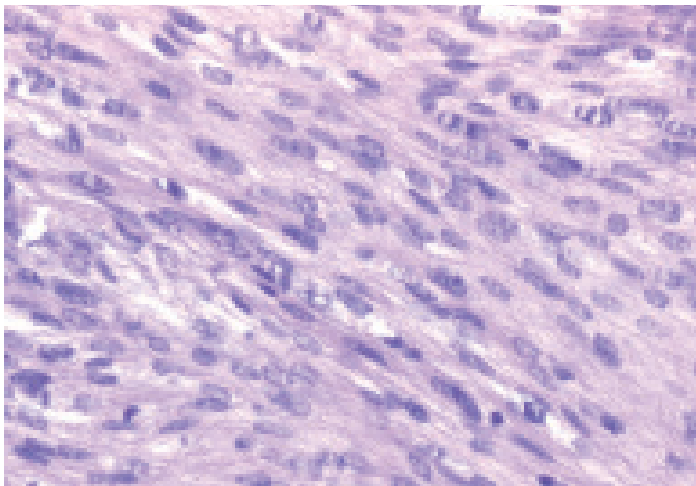
Nález: Středové struktury mozku bez dislokace. Komorový systém přiměřeně šíře, akveduktus průchodný.



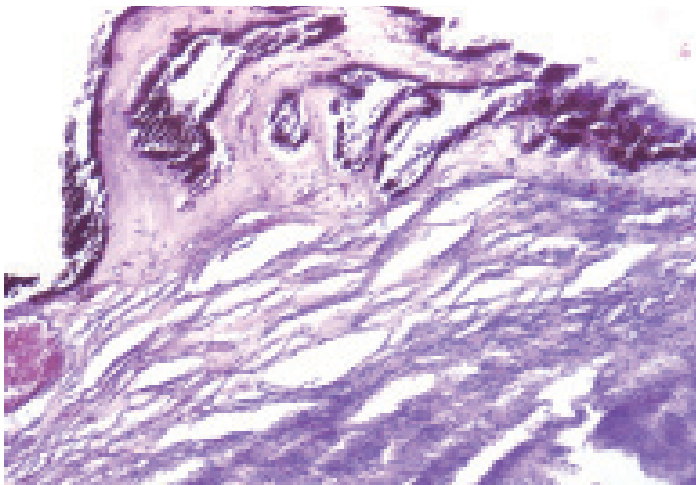
Obrázek 2. MRI s vřetenovitým ložiskem v horním temporálním kvadrantu levého bulbu



Obrázek 3. Enukleovaný bulbus s prominujícím ložiskem temporálně



Obrázek 4. Mikroskopický snímek tumoru tvořeného vřetenitými buňkami v krátkých paralelních svazcích (barveno hematoxylin-eosin)



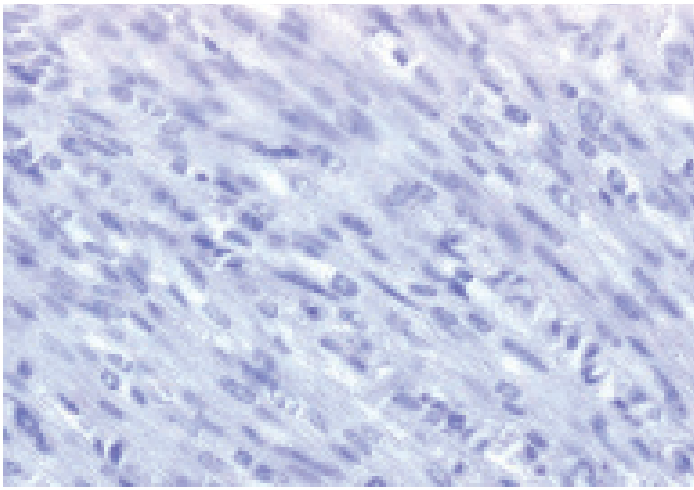
Obrázek 5. Mikroskopický snímek dobře ohraničeného nádoru cévnatky a řasnatého tělesa

Subarachnoidální prostory jsou supratentoriálně především frontálně a parietálně výrazně rozšířeny. Širší subarachnoidální prostory i v okolí mozečkových hemisfér. Mozkové struktury obvyklé konfigurace. V bílé hmotě obou mozkových hemisfér především subkortikálně ve frontálních a parietálních lalocích vícečetná ložiska gliózy jednotlivě do 10 mm. Ložiskové změny jiného charakteru ani ložiska inferotemporálně neprokazují. Pravá maxilární dutina je zmenšená, vyplněná chronickými slizničními změnami, vlevo drobný polyp, jinak paranasální dutiny i mastoidální sklípky vzdušné, vnitřní zvukovody štíhlé, hypofýza nezvětšená. Orbits normální konfigurace. Vpravo přiměřený nález. Vlevo v oblasti corpus ciliare je v horním temporálním kvadrantu přítomno vřetenovité ložisko velikosti 11x5x10 mm (Obrázek 2). Ložisko má střední signál na T2 i T1W, vykazuje částečnou restrikci difúze. Neprokazují prorůstání ložiska periokulárně. Okolní struktury, glandula lacrimalis i okohybné svaly mají normální šíři, průběh, signál. Optické nervy, obaly i chiasma s normálním nálezem. Závěr: Ložisko – melanom corpus ciliare v horním temporálním kvadrantu vlevo bez infiltrace okolí. Korová atrofie mozku. Mírná atrofie mozečku. Vícečetná ložiska vaskulární gliózy v bílé hmotě obou hemisfér. Vyšetření nativní, kontrastní látku pacientka odmítá.

Nález magnetické rezonance konzultuji s Centrem oční onkologie VFN Praha. Pro velikost tumoru je doporučena enukleace v místě bydliště pacientky. Pro odmítnutí podání kontrastní látky a radiofarmaka ze strany pacientky neindikujeme PET/CT.

21. 3. 2023 pacientku přijímá spádové oční oddělení Oblastní nemocnice Mladá Boleslav k enukleaci levého bulbu v celkové anestezii. 23. 3. 2023 je provedena enukleace bulbu standardním postupem s vložením orbitálního implantátu o průměru 20 mm a křížovým zauzlením přímých svalů nad implantátem. Výkon je bez komplikací. Pooperačně pacientka aplikuje do očního důlku 2 týdny 4–5x denně antibiotickou mast s kortikoidem (bacitracinum zincum, neomycini sulfas, hydrocortisoni acetas). 27. 3. 2023 je pacientka v celkově dobrém stabilizovaném stavu propuštěna domů. V rámci předoperačního vyšetření jsme ještě doplnili rentgen srdce a plic (RTG S+P), který byl bez patologického nálezu. S celkovým screeningem zahrnujícím ultrazvukové vyšetření břicha, mamograf, gynekologické vyšetření, RTG S+P a odběr tumor markerů vyčkááme do výsledků patologického vyšetření.

Patologický nález prokazuje v oblasti corpus ciliare a přední choroidey temporálně bělavý tumor o průměru 12 mm a tloušťky 7 mm (Obrázek 3). Mikroskopicky je v řasnatém tělese vřetenobuněčný fascikulárně uspořádaný tumor bez cytologických atypií a bez zvýšené mitotické aktivity (Obrázek 4). Tumor je dobře ohraničený a bez známek invazivního růstu a angioinvaze (Obrázek 5). Imunohistochemicky je v nádorových buňkách negativní s100, HMB45 a Melan A (Obrázek 6). Imunohistochemicky je v nádorových buňkách silně pozitivní aktin a h-caldesmon (Obrázek 7). Proliferační aktivita v barvení



Obrázek 6. Mikroskopický snímek nádoru s negativitou markerů HMB i MelanA

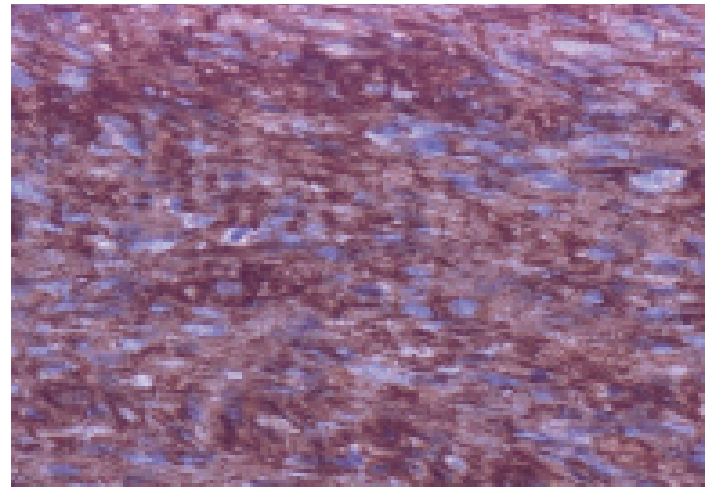
Ki67 je nízká (do 5 %). Závěr patologického vyšetření je Leiomyom řasnatého tělesa. Protože je leiomyom benigní nádor, neprovádíme další celková vyšetření.

Pooperačně je vývoj pacientky bez komplikací, lokálně ponecháváme kombinovaný preparát ve formě masti 3 týdny a pro pěnivou sekreci pak ještě týden antibiotickou mast s tobramycinem 1xd doplněnou o výplach očního důlku borovou vodou. Pro klidný nález je pacientka objednaná ke zhotovení skleněné protězy.

Pacientka je nyní 5 měsíců po enukleaci sledovaná s kataraktou na pravém oku, pro ztenčení ve vrstvě RNFL jí byla posílena lokální antiglaukomová medikace na fixní kombinaci timolol-latanoprost. Naším aktuálním cílem je pacientce vhodně načasovat operaci katarakty vpravo a sledovat stav očního důlku po operaci, který je nyní klidný, je bez patologické sekrece a ragád.

DISKUZE

Klinicky je těžké odlišit leiomyom od maligního melanomu [1,2,6–10]. Vedle vyšetření na štěrbinové lampě, fundu v mydriáze a gonioskopii je v diagnostice nitroočních nádorů stěžejní vyšetřovací modalitou UZ vyšetření [11–13]. A-scan nám dává informaci o vnitřní echogenitě léze, B-scan používáme k změření posteriorně uloženého ložiska [12]. Ultrazvuková biomikroskopie (UBM) je zásadní pro diagnostiku lézí v oblasti řasnatého tělesa a duhovky a odliší tumor řasnatého tělesa s duhovkovou komponentou od tumoru duhovky a periferního choroidálního tumoru [1,11–14]. Pro uveální melanom je na A-scanu typický vysoký první peek a nízká až střední reflektivita tumoru [13,15]. U leiomyomu byla popsána vysoká, střední i nízká reflektivita, a proto ultrazvukové vyšetření nemůže odlišit leiomyom od uveálního melanomu [1]. V porovnání s AS-OCT, které je rychlé, nevyžaduje přímý kontakt s okem, je nevýhodou UBM jeho časová náročnost, nutnost vyšetření provádět zkušeným lékařem a přímý kontakt s okem [14]. Negativem AS-OCT je zase nižší penetrace pigmentovanou tkání [14]. Transsklerální



Obrázek 7. Mikroskopický snímek nádoru s pozitivitou markerů smooth muscle actin (SMA) a h-caldesmon

transiluminace je dalším neinvazivním diagnostickým vyšetřením, které nám může pomoci v charakteristice předního uveálního tumoru [1,3].

Aspirační biopsie tenkou jehlou je indikována zejména v nejasných případech [16]. Provádí se 25–30G jehlou jak sklerálně, tak i transvitrealně, její možnou komplikací je krvácení, iatrogenní oční postižení a riziko seedingu tumoru [1,17,18]. Negativní cytologický nález malignity by neměl být považován za jednoznačný důkaz vylučující malignitu [18].

MR má zásadní roli pro detekci nádoru, stanovení jeho charakteru, progresu, plánování léčby a sledování efektu léčby [13]. Základní MR protokol v diagnostice uveálního melanomu obsahuje T1 a T2 vážené skeny před a po podání kontrastní látky (gadolinium) [19]. Typický uveální melanom je v T1 váženém skenu hyperintenzní, na T2 váženém skenu hypointenzní [19]. Leiomyom je na T1 váženém skenu izointenzní až hyperintenzní a na T2 váženém skenu hypointenzní [5]. Při podezření na metastatický proces a v případě, že neznáme primární ložisko tumoru, je indikováno biochemické vyšetření, RTG S+P, UZ břicha, vyšetření hormonů štítné žlázy, kožní vyšetření, nádorové markery, celotělová počítačová tomografie (CT), fibroskopie žaludku, kolonoskopie, scintigrafie skeletu, u žen pak gynekologické vyšetření a mamografie, u mužů vyšetření prostaty [15]. Při negativním výsledku pak PET nebo SPECT [15]. Uveální melanom je nejčastějším primárním nitroočním nádorem, který metastazuje nejčastěji do jater, dále pak do plic a kostí [13]. Cílem léčby uveálního melanomu je zachovat bulbus, jeho funkci a zabránit metastatickému rozsevu [13]. Podle stadia onemocnění volíme léčebný postup. Přístup k léčbě by měl být multioborový. Multidisciplinární tým by měl obsahovat oftalmologa, radiologa a specialistu radiační onkologie [13,20]. Podle stadia onemocnění volíme léčbu [20,21]. Současnými možnostmi léčby uveálního melanomu je pravidelné sledování, transpupilární termoterapie, brachyterapie využívající radionuklidy Ru106 a I-125, teleradioterapie a chirurgická léčba od bulbus zachovávajících výkonů

až po enukleaci a exenteraci orbity u pokročilých nádorů s extrabulbárním šířením [20,21].

V rámci diferenciální diagnózy musíme ještě brát v úvahu metastázu karcinomu prsu a bronchogenního karcinomu, schwannom, neurofibrom, melanocytom, adenom a adenokarcinom epitelu řasnatého tělesa, meduloepitelom a choroidální hemangiom [7,10]. Melanom a schwannom pak musíme brát v úvahu i v rámci mikroskopické diferenciální diagnostiky [22]. Metastázy jsou nejčastějším nitroočním nádorem s typickou lokalizací na zadním pólu choroidey [23]. Jedná se často o vícečetné, ve 20–40 % bilaterální ploché léze žlutavé, krémovité, méně často pak oranžové barvy asociované s přítomností subretinální tekutiny [2,23]. Na rozdíl od melanomu je pro nitrooční metastázu na UZ A scan typická vyšší vnitřní reflektivita [23]. Nejčastějším primárním ložiskem je karcinom prsu, poté pak bronchogenní karcinom [2,23,24]. Nitrooční schwannom je extrémně vzácný benigní tumor řasnatého tělesa a choroidey, méně často pak duhovky [25]. V klinické praxi může být stejně jako leiomyom zaměněný s amelanotickým melanomem a od uveálního melanomu ho odliší až imunohistochemické vyšetření [25]. Uveální neurofibromy jsou vysoce asociovány s neurofibromatózou a jedná se o difúzní léze choroidey [2]. Melanocytom je benigní pigmentovaná léze nejčastěji v těsné blízkosti terče zrakového nervu, metodou léčby je sledování [26,27]. Adenomy a adenokarcinomy epitelu řasnatého tělesa jsou velmi vzácné solidní nádory, které bývají často zaměněné za melanom a léčeny brachyterapií nebo enukleací [2,28,29]. Meduloepitelom je unilaterální nádor dětského věku, průměrný věk v době diagnózy je 5 let a terapií je obvykle enukleace [2,30]. Choroidální

hemangiom je amelanotická červenooranžová masa kulovitěho nebo plakoidního vzhledu, vyskytuje se nejčastěji na zadním pólu [14,31]. Na rozdíl od melanomu, se kterým může být zaměněn, je pro něj typické na UZ A-scan vyšší vnitřní reflektivita, washout fenomén při angiografii oka indocyaninovou zelení [14,31,32].

ZÁVĚR

Cílem tohoto kazuistického sdělení bylo ukázat na obtížnost diagnostiky nitroočního leiomyomu. Bylo provedeno několik klinických a zobrazovacích vyšetření a všechna ukazovala na diagnózu melanomu řasnatého tělesa. Diagnóza nitrooční metastázy byla vyloučena klinickým a ultrazvukovým vyšetřením. Až imunohistochemické vyšetření odlišilo tumor od maligního melanomu a potvrdilo diagnózu leiomyomu řasnatého tělesa. I přesto, že jsou tyto dva nádory klinicky neodlišitelné, na diagnózu leiomyomu bychom měli pomýšlet v případě, že tumor nalezneme u mladších pacientů a zejména žen. Lokalizace nádoru je pro leiomyom častější v oblasti řasnatého tělesa a periferie cévnatky a postihuje supraciliární a suprachoroidální prostor [9]. Oproti tomu se melanom častěji nachází centrálněji a postihuje stroma [9]. Při suspekci na maligní nitrooční lézi je nutné multimodální zobrazení a těsná spolupráce oftalmologa, radiologa a radiačního onkologa.

Poděkování: Děkuji za poskytnutí fotografie enukleovaného bulbu MUDr. Kateřině Zelenkové, FEBO, která byla také operátorem.

LITERATURA

1. Tomar AS, Finger PT, Iacob CE. Intraocular leiomyoma: Current concepts. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jul;65(4):421-437.
2. Sadda SR, Wilkinson CP, Wiedemann P, Schachar AP, editors. *Ryan's Retina*. Volume 3/ editor-in-chief Srinivas R. Sadda, MD (Professor of Ophthalmology, Doheny Eye Institute, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA). Sixth edition. London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney: Elsevier;2018. 1821 p.
3. Shields C, Shields J, Remmer M, Kaliki S, Eagle R. Giant leiomyoma of the ciliary body. *Oman J Ophthalmol*. 2014;7(2):81.
4. Biswas J, Kumar SK, Gopal L, Bhende MP. Leiomyoma of the Ciliary Body Extending to Anterior Chamber. *Surv Ophthalmol*. 2000 Jan;44(4):336-342.
5. Plesníková P, Jurenová D, Lysková D, Furdová A, Valášková J, Babál P. Ciliary Body Leiomyoma. *Case Rep Ophthalmol*. 2022 April 5;13(1):259-264.
6. Kim JM, Hall LB, Elia M, Ehrlich MS, Materin MA, Sinard JH. Acute Presentation of Mesectodermal Leiomyoma of the Ciliary Body. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;3(4):304-309.
7. Fernandez de Castro JP, Syed NA. Clinicopathologic Correlation: Ciliary Body Leiomyoma. *EyeRounds.org*. Sept. 9, 2009; Available from: <http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/cases/64-Leiomyoma-Clinicopathologic.htm>
8. Tomar AS, Fam A, Finger PT, Iacob CE. Doppelgänger dilemma: Leiomyoma versus uveal melanoma. *AM J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Jun;22:101040.
9. Oh KJ, Kwon BJ, Han MH et al. MR imaging findings of uveal leiomyoma: three cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Jan;26(1):100-103.
10. Zhou N, Wei W, Xu X. Pathology features and the results of treatment of two cases of posterior choroidal leiomyoma. *BMC Ophthalmol*. 2020 Dec;20(1):198.
11. Salmon JF, Kanski JJ. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach*. 9th edition. Erscheinungsort nicht ermittelbar: Elsevier; 2020. p.941.
12. Kadaika A, Zhang J, Yao X, Zhou Q, Heiferman MJ. Ultrasound in ocular oncology: Technical advances, clinical applications, and limitations. *Exp Biol Med*. 2023 May 22;248(5):371-379.
13. Foti PV, Travalì M, Farina R, et al. Diagnostic methods and therapeutic options of uveal melanoma with emphasis on MR imaging-Part I: MR imaging with pathologic correlation and technical considerations. *Insights Imaging*. 2021 Jun 3;12(1):66.
14. Medina CA, Plesec T, Singh AD. Optical coherence tomography imaging of ocular and periorcular tumours. *Br J ophthalmol*. 2014 Jul 1;98(Suppl 2):ii40-46.
15. Kuchynka P. *Oční lékařství*. 2.vyd. Praha:Grada;2016.936. Czech.
16. Rusňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, Hauer L. Uveal Melanoma Biopsy. A review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2020 Aug 30;76(6):247-252.
17. Frizziero L, Midena E, Trainiti S, et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. *Cancers*. 2019 Jul 30;11(8):1075.
18. Singh AD, Biscotti CV. Fine needle aspiration biopsy of ophthalmic tumors. *Saudi J Ophthalmol*. 2012 Apr 1;26(2):117-123.
19. Solnik M, Paduszyńska N, Czarnecka AM, et al. Imaging of Uveal Melanoma-Current Standard and Methods in Development. *Cancers*. 2022 Jan;14(13):3147.
20. Foti PV, Travalì M, Farina R, et al. Diagnostic methods and therapeutic options of uveal melanoma with emphasis on MR imagin-

- g-Part II: treatment indications and complications, *Insights Imaging*. 2021 Jun 4;12(1):67.
21. Rusňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, Hauer L, Therapy of Uveal Melanoma. A Review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021 Aug 30;77(1):1-13.
 22. Grossniklaus HE, Eberhart CG, Kivelä TT. WHO classification of tumours of the eye. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer;2018. (World health organization classification of tumours).
 23. Konstantinidis L, Damato B. Intraocular Metastases-A Review. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017 Apr;6(2):208.
 24. Jindal A, Kapatia G, Gupta G. Ocular metastasis from renal malignancies - A comprehensive review. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Oct;71(10):3281.
 25. Yu Y, Cheng Y, Wang K, Sun K, Shen D, Liang J. Intraocular schwannoma: A case series of 3 patients. *Oncol Lett*. 2019 Jan;17(1):1274-1278.
 26. Reidy JJ, Apple DJ, Steinmetz RL, et al. Melanocytoma: nomenclature, pathogenesis, natural history and treatment. *Surv Ophthalmol*. 1985;29(5):319-327.
 27. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, Eagle RC, Shields CL. Melanocytoma of the optic disk: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Dec;67(12):1949-1958.
 28. Pecorella I, Ciocci L, Modesti M, Appolloni R. Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium: A rare intraocular tumor with unusual immunohistochemical findings. *Pathol - Res Pract*. 2009 Dec 15;205(12):870-875.
 29. Mansoor S, Qureshi A. Ciliary body adenoma of non-pigmented epithelium. *J Clin Pathol*. 2004. Sep;57(9):997-998.
 30. Peshrani A, Kaliki S, Eagle RC, Shields CL. Medulloepithelioma: A triad of clinical features. *Oman J Ophthalmol*. 2014;7(2):93-95.
 31. <https://fyra.io>. Retina Today. Bryn Mawr Communications; [cited 2024 March 13]. Choroidal Hemangioma Masquerading as Central Serous Chorioretinopathy. Available from: <https://retinatoday.com/articles/2012-apr/choroidal-hemangioma-masquerading-as-central-serous-chorioretinopathy>
 32. Karimi S, Nourinia R, Mashayekhi A. Circumscribed Choroidal Hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(3):320-328.

OPAKOVATELNOST NEINVAZIVNÍHO MĚŘENÍ BREAK-UP TIME KERATOGRAFEM OCULUS 3

Musilová Lenka, Vodičková Alena, Pluháček František

Katedra optiky, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého
v Olomouci

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou ani výrobcem nebo distributorem lékařských přístrojů. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna. Autoři práce prohlašují, že postupy použité ve studii odpovídají etickým principům Helsinské deklarace z roku 1975 (revidované v roce 2000).

Do redakce doručeno dne: 31. 1. 2024

Přijato k publikaci dne: 6. 4. 2024

Publikováno on-line: 19. 6. 2024



První autor
Mgr. Lenka Musilová, Ph.D.

Korespondující autor
Doc. RNDr. František Pluháček, Ph.D.
Katedra optiky, Přírodovědecká
fakulta, Univerzita Palackého
v Olomouci
17. listopadu 12
771 46 Olomouc
E-mail: frantisek.pluhacek@upol.cz

SOUHRN

Cíl: Cílem studie je vyhodnotit opakovatelnost měření neinvazivního break-up time (NIBUT) keratografem při jeho stanovení z jednoho, dvou či třech dílčích měření a doporučit pro praxi vhodnou metodiku. Dalším cílem je ověřit, zda opakovaná měření neovlivňují měřenou hodnotu.

Materiál a metodika: Do studie bylo zařazeno 38 zdravých dobrovolníků (30 žen a 8 mužů) ve věku od 19 do 50 let, u každého bylo měřeno vždy jen jedno oko. Studie byla koncipována jako prospektivní. Po 15minutové adaptaci na podmínky vyšetřovny podstoupil každý účastník dvě série měření NIBUT (test, retest) na keratografu OCULUS 3. Minimální časový odstup obou sérií byl 10 minut, každá série obsahovala tři dílčí měření v odstavu přibližně 3 minuty. Výsledný NIBUT byl v každé sérii stanoven (A) jako první hodnota v dané sérii, (B) jako průměr prvních dvou nebo (C) všech tří měření v dané sérii. Opakovatelnost byla hodnocena Bland-Altmanovou analýzou a vyjádřena koeficientem opakovatelnosti. Sledován byl vždy pouze čas prvního roztržení slzného filmu.

Výsledky: Statistická analýza neprokázala statisticky signifikantní rozdíly jak mezi dílčími měřeními NIBUT v jednotlivých sériích ($p = 0,92$, $p = 0,81$), tak při porovnání všech šesti měření ($p = 0,95$). Průměrné hodnoty dílčích měření se pohybovaly od 13,6 s do 14,4 s. Pro postupy A, B a C byly zjištěny koeficienty opakovatelnosti (po řadě) 15,0 s, 12,1 s a 10,0 s. Doplnující analýza pro 12 očí s nízkým NIBUT (< 10 s) prokázala statisticky signifikantně lepší opakovatelnost v této skupině, a to s koeficienty 7,0 s (metodika A), 6,0 s (B) a 4,6 s (C).

Závěr: Stanovení NIBUT ze tří po sobě jdoucích měření (s dostatečným, ideálně několikaminutovým odstupem) významně zlepšuje opakovatelnost. Přitom takto opakovaná měření NIBUT nemají významný vliv na měřenou hodnotu. Uvedenou metodiku měření NIBUT na keratografu lze doporučit pro použití v praxi.

Klíčová slova: break-up time test, BUT, NIBUT, opakovatelnost měření, slzný film, syndrom suchého oka

SUMMARY

REPEATABILITY OF NONINVASIVE BREAK-UP TIME MEASUREMENTS USING KERATOGRAPH OCULUS 3

Aim: The primary aim of this study is to evaluate the repeatability of noninvasive break-up time (NIBUT) measurement by keratograph when it is determined from one, two or three partial measurements, and to recommend a suitable methodology for practice. Another goal is to verify that repeated measurements do not affect the measured value.

Material and Methods: Thirty-eight healthy volunteers (30 women and 8 men) aged between 19 and 50 years old were included in the study, in which only one eye of each volunteer was measured. The study was designed as a prospective one. Each subject adapted to the local conditions of the laboratory for 15 minutes and subsequently underwent two series of NIBUT measurements (test, retest) on an OCULUS 3 Keratograph. The minimum time interval between the two series was 10 minutes, in which each series contained three partial measurements approximately 3 three measurements in the given series. Repeatability was assessed by a Bland-Altman analysis and expressed as a repeatability coefficient. In every case, only the time of the first break-up of the tear film was monitored.

Results: The statistical analysis did not show statistically significant differences both between partial measurements of NIBUT in the individual series ($p = 0,92$, $p = 0,81$) and when comparing all six measurements ($p = 0,95$). The mean values of the partial measurements ranged from 13.6 s to 14.4 s. The repeatability coefficients were found to be 15.0 s, 12.1 s and 10.0 s for methodologies A, B and C, respectively. A supplementary analysis for 12 eyes with low NIBUT (< 10 s) showed statistically significantly better repeatability in this group, with coefficients of 7.0 s (methodology A), 6.0 s (B) and 4.6 s (C).

Conclusion: Determination of NIBUT from three consecutive measurements (with a sufficient interval of ideally a few minutes) significantly

improves repeatability. Such repeated NIBUT measurements do not have a significant effect on the measured value. The mentioned methodology for measuring NIBUT on a keratograph can be recommended for use in practice.

Key words: break-up time test, BUT, NIBUT, repeatability of measurement, tear film, dry eye syndrome

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024 No. x, p. xx–xx

ÚVOD

Slzný film představuje první ochrannou bariéru předního segmentu oka před vnějším okolím, zároveň sehraává podstatnou roli ve výživě rohovky a lubrikaci očního povrchu. Jeho další funkcí je zajištění dokonale hladkého povrchu, čímž významným způsobem přispívá ke kvalitnímu a ostrému vidění. Snížená kvalita i kvantita slzného filmu může vést např. k tzv. syndromu suchého oka (dry eye disease, DED), který může významně snižovat kvalitu života [1]. Přitom prevalence poruch a potíží se slzným filmem v současnosti roste např. v návaznosti na stále častější a delší pobyt v klimatizovaných prostorách, nošení kontaktních čoček nebo podstoupení rohovkové laserové refrakční operace [2,3].

Významným prvkem diagnostického vyšetření slzného filmu je měření doby jeho rozpadu, označované jako BUT (z angl. break-up time) [4]. Standardní metodou stanovení BUT je subjektivní hodnocení okamžiku roztržení, kdy je slzný film zviditelněn aplikací fluoresceinového barviva (invazivní BUT, IBUT). Takovýto postup však může iniciovat reflexní slzení a představuje pro vyšetřovaného zátěž [5–8]. Uvedeným nežádoucím jevům lze do značné míry předejít použitím objektivní neinvazivní metody vyšetření BUT (tzv. NIBUT) [9,10]. Stanovení NIBUT probíhá na základě vyhodnocení videozáznamu obrazu Placidových prstenců promítaných na přední plochu rohovky. Roztržení slzného filmu se projeví narušením tohoto obrazu, které ve videu automaticky detekuje příslušný software. Příkladem zařízení, které využívá tuto metodu, jsou keratografy OCULUS verze 3 a vyšší.

Nevýhodou měření BUT i NIBUT je, že jedno měření může být zatíženo značnou chybou. V případě BUT se proto doporučuje stanovit výslednou hodnotu jako průměr ze tří po sobě jdoucích dílčích měření [11]. Cílem naší studie je ověřit, zda je tato metoda, popř. její jednodušší modifikace, výhodná i při vyšetřování NIBUT na keratografu OCULUS 3. Současně bude sledováno, zda potřebné opakování dílčích měření NIBUT neovlivňuje stav slzného filmu.

MATERIÁL A METODIKA

Soubor probandů

Studie se zúčastnilo 38 dobrovolníků (30 žen a 8 mužů) ve věku 19 až 50 let (průměrný věk byl 24 ± 8 let), u každého subjektu bylo testováno pouze jedno oko. Testované osoby nesměly trpět žádnými abnormalitami předního segmentu oka. Dále nesměly v den měření užívat přípravky, které by mohly mít na slzný film vliv. Nositelé kontaktních čoček byli požádáni, aby kontaktní čočky neměli na-

sazeny na oku minimálně 24 hodin před měřením. Studie se řídila principy Helsinské deklarace, každý účastník byl před zapojením do studie podrobně seznámen s jejím průběhem a podepsal informovaný souhlas s účastí na studii.

Postup měření

Studie proběhla jako prospektivní, opakovatelnost měření byla hodnocena metodou testu a retestu. Před vlastním měřením každý z účastníků strávil ve vyšetřovací místnosti 15 min z důvodu adaptace na místní podmínky. Během této doby byl seznámen s průběhem vyšetření. Následně proběhly dvě série měření NIBUT (první série – test, druhá série – retest), přičemž každá zahrnovala tři dílčí měření. NIBUT byl měřen na keratografu OCULUS 3 (Oculus, Wetzlar, Německo). Mezi oběma sériemi byl dodržen časový odstup alespoň 10 min (v průměru 14 ± 4 min), mezi dílčími měřeními v jednotlivých sériích přibližně 3 min. U každého dílčího měření byl zaznamenán čas prvního roztržení slzného filmu. Po celou dobu zapojení do studie byl účastník v klidovém sedu, přičemž nesměl vykonávat žádné činnosti na blízko (zejména práci na mobilním telefonu, notebooku, čtení). Všechna měření prováděl jeden zaškolený vyšetřující. Vlhkost ve vyšetřovací místnosti v průběhu celého experimentu dosahovala hodnot 31 ± 6 %, teplota 22 ± 1 °C, přičemž během měření jednoho účastníka nedocházelo k významným změnám.

Vlastní měření roztržení slzného filmu na topografu OCULUS 3 bylo automaticky zahájeno po dvojím mrknutí, ke kterému byla vyšetřovaná osoba vyzvána, a probíhalo maximálně po dobu 24 s (tj. vyšším hodnotám NIBUT byl vždy přiřazen čas 24 s). Pokud k dalšímu mrknutí došlo před detekovaným narušením slzného filmu, bylo toto měření nahrazeno dalším. Během vyšetření sledoval účastník fixační světlo přístroje s bradou a čelem zapřenými v operce.

Analýza dat

Výsledná hodnota NIBUT byla stanovena třemi metodami:

- A – jako první naměřená dílčí hodnota v dané sérii,
- B – jako průměr prvních dvou dílčích hodnot v dané sérii,
- C – jako průměr všech tří dílčích hodnot v dané sérii.

Normalita rozdělení hodnocených dat byla testována Shapiro-Wilkovým testem. Bylo zjištěno, že statistické rozdělení dat ze všech dílčích měření i průměrných hodnot z prvních dvou nebo všech tří dílčích měření v obou sériích se odchylojí od normálního rozdělení. Pro párová porovnání byl proto využit Wilcoxonův párový test, pro současné srovnání více jak dvou hodnot byl využit Friedmanův neparametrický test.

Opakovatelnost měření času prvního i průměrného roztržení slzného filmu pro všechny tři metodiky jeho stanovení (A, B, C) byla vyhodnocena metodou Bland-Altmanovy analýzy, která graficky vystihuje závislost rozdílů hodnot testu (hodnot stanovených v první sérii měření) a retestu (hodnot z druhé série měření) na jejich průměru [12]. Meze opakovatelnosti byly vymezeny hranicemi 95% konfidenčního intervalu rozdílových dat (test – retest), přičemž jeho horní a dolní mez byla určena jako průměrný rozdíl $\pm 1,96 \cdot SD$, kde SD je směrodatná odchylka rozdílových dat. Hodnota $1,96 \cdot SD$ představuje tzv. koeficient opakovatelnosti CoR. Pro jednotlivé meze opakovatelnosti byla též stanovena přesnost jejich odhadu, a to ve formě 95% konfidenčního

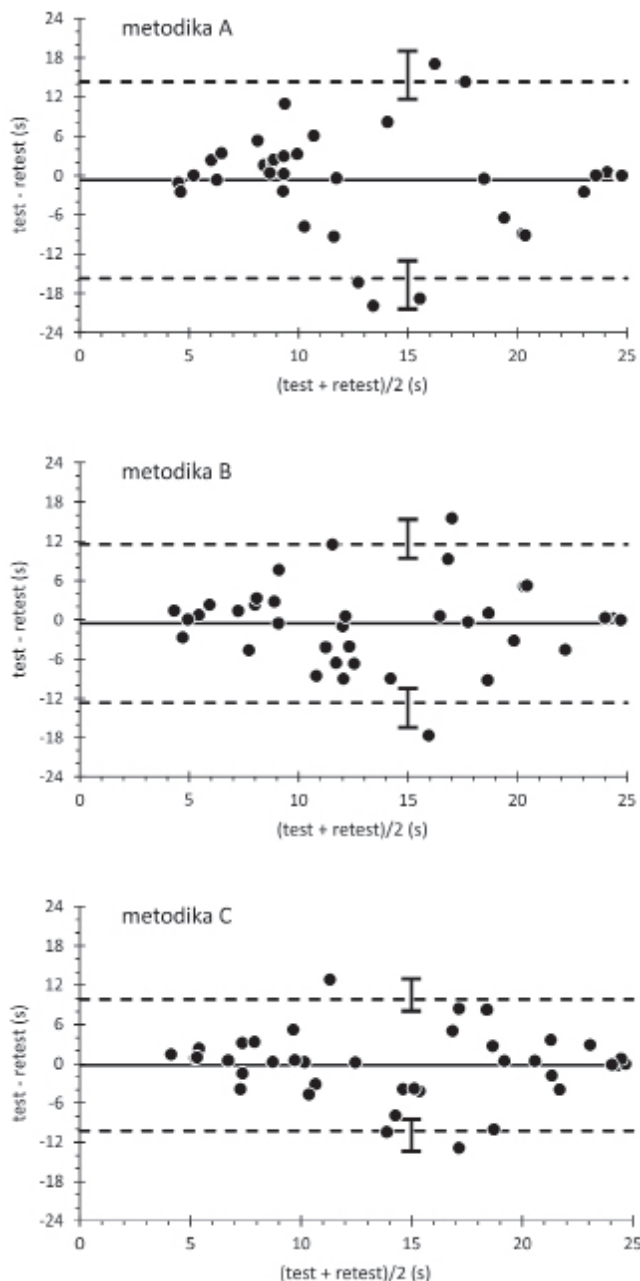
intervalu [13], graficky reprezentovaného chybovými úsečkami. Rozdíly v opakovatelnosti mezi srovnávanými metodami lze považovat za statisticky významné, pokud se alespoň pro jednu mez tyto intervaly nepřekrývají.

Hodnocená data byla reprezentována průměrnou hodnotou, směrodatnou odchylkou a při narušení normality též mediánem a 1. a 3. kvantilem. V textu jsou průměry a směrodatné odchylky uváděny ve tvaru průměr \pm směrodatná odchylka. Hladina významnosti pro všechny použité statistické testy byla 0,05. Statistické výpočty byly provedeny v programu STATISTICA 13.4 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), popř. v programu MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, Remond, WA, USA).

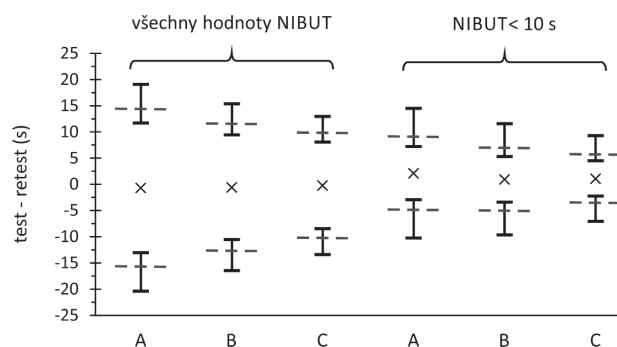
VÝSLEDKY

Statistická analýza neprokázala mezi dílčími měřeními NIBUT signifikantní rozdíly, a to jak při porovnání všech šesti měření ($p = 0,95$), tak při samostatném hodnocení tří měření v jednotlivých sériích ($p = 0,92$, $p = 0,81$). Stejně tak nebyl prokázán rozdíl mezi hodnotami NIBUT z testu a retestu pro všechny tři uvažované metody jeho stanovení ($p = 0,97$ pro metodu A, $p = 0,77$ pro B a $p = 0,88$ pro C). Statistické charakteristiky odpovídajících dat jsou shrnuty v Tabulce 1.

Bland-Altmanovy grafy opakovatelnosti měření NIBUT stanovené metodami A, B a C jsou zachyceny na Obrázku 1. V souladu s výše uvedenými nesignifikantními výsledky statistického porovnání dat se průměrné rozdíly mezi testem a retestem pohybovali v těsné blízkosti nuly (A: $-0,7 \pm 7,7$ s; B: $-0,6 \pm 6,2$ s; C: $-0,2 \pm 5,7$ s). Z grafů na Obrázku 1 je také patrné, že rozptyl hodnot mezi testem a retestem je při všech uvažovaných metodách stanovení NIBUT ztlačně menší pro nízké hodnoty (typicky < 10 s). Vzhledem ke klinickému významu takto nízkých hodnot proto byla navíc samostatně provedena Bland-Altmanova analýza pro oči, u kterých byl průměr ze všech šesti měření < 10 s (cel-



Obrázek 1. Bland-Altmanovy grafy vystihující závislost rozdílů NIBUT při testu a retestu na průměrné hodnotě v případě jednotlivých metodik jeho stanovení (A – jedno měření, horní graf; B – průměr ze dvou po sobě jdoucích měření, prostřední graf; C – průměr ze tří po sobě jdoucích měření, spodní graf). Kroužky představují hodnoty rozdílů pro jednotlivé oči, plná čára reprezentuje průměrný rozdíl, čárkované čáry vymezují 95% konfidenční interval rozdílových hodnot a chybové úsečky udávají přesnost stanovení tohoto intervalu



Obrázek 2. Grafické srovnání podstatných prvků Bland-Altmanovy analýzy opakovatelnosti vyšetření NIBUT pro celý soubor očí (vlevo) a pro oči s nízkým NIBUT (< 10 s, vpravo) v případě jednotlivých metodik jeho stanovení (A – jedno měření; B – průměr ze dvou po sobě jdoucích měření; C – průměr ze tří po sobě jdoucích měření). Křížky představují průměrný rozdíl, čárkované čáry vymezují 95% konfidenční interval rozdílových hodnot a chybové úsečky udávají přesnost stanovení tohoto intervalu

Tabulka 1. Statistické charakteristiky hodnot testu a retestu v případě jednotlivých metodik pro stanovení NIBUT (**A** – jedno měření, **B** – průměr ze dvou po sobě jdoucích měření, **C** – průměr ze tří po sobě jdoucích měření); SD představuje směrodatnou odchylku

Série	Test			Retest		
	A	B	C	A	B	C
Metodika						
Průměr (s)	13,6	13,7	14,2	14,3	14,2	14,4
SD (s)	7,5	7,1	6,7	8,1	7,1	7,0
Medián (s)	11,2	10,9	12,6	10,5	14,7	14,3
1. kvartil (s)	7,4	8,0	8,9	7,7	7,0	8,2
3. kvartil (s)	20,9	19,7	20,3	23,8	18,6	20,2

Tabulka 2. Hodnoty koeficientu opakovatelnosti (CoR) pro celý soubor a pro oči s nízkým NIBUT (< 10 s) v případě jednotlivých metodik pro stanovení NIBUT (**A** – jedno měření, **B** – průměr ze dvou po sobě jdoucích měření, **C** – průměr ze tří po sobě jdoucích měření)

Metodika	A	B	C
CoR pro všechny hodnoty NIBUT (s)	15,0	12,1	10,0
CoR pro nízký NIBUT (s)	7,0	6,0	4,6

kem 12 očí). Koeficienty opakovatelnosti CoR jednotlivých metod v případě celého souboru a pro nízký NIBUT shrnuje Tabulka 2. Významné prvky Bland-Altmanových grafů (průměrná hodnota, meze opakovatelnosti a přesnost jejich stanovení) jsou přehledně graficky srovnány na Obrázku 2, a to opět pro celý soubor a pro nízký NIBUT. Z grafů i hodnot CoR je vidět, že v případě analýzy celého souboru má nejhorší opakovatelnost (tj. nejširší meze opakovatelnosti a nejvyšší CoR) NIBUT stanovený na základě jediného měření (tj. metodikou A), naopak nejlepších výsledků bylo dosaženo při průměru ze tří po sobě jdoucích měření (metodika C). Rozdíl v CoR mezi oběma metodikami je 5 s. Ze statistického hlediska je rozdíl mezi metodou A a C naznačen téměř nulovým překryvem intervalů přesnosti (tj. chybových úseček v grafu) dolních mezí opakovatelnosti. I v případě nízkého NIBUT CoR postupně klesá od metody A k metodě C, rozdíly však již nejsou tak zřetelné (mezi A a C se CoR liší o 2,4 s). Srovnání CoR stanovených pro všechna data a pro nízký NIBUT (viz Tabulka 2) spolu s grafickým porovnáním mezi opakovatelností (Obrázek 2) potvrzuje, že opakovatelnost měření je signifikantně lepší při nízkých hodnotách NIBUT oproti analýze celého souboru.

Z grafů na Obrázku 1 je také možné vyzpozorovat lepší opakovatelnost při hodnotách NIBUT kolem 20 s a vyšších. Ta je pravděpodobně dána limitovaným časem měření, kdy hodnotám NIBUT nad 24 s byla jednotně přiřazena hodnota 24 s.

DISKUZE

Hodnota BUT umožňuje posoudit kvalitu slzného filmu a je významným parametrem v diagnostice DED. Aby bylo možné získané výsledky bezpečně využít v klinické praxi, zejména v diagnostice a následném hodnocení dopadů případné intervence, je nutné, aby vlastní měření bylo v rámci klinicky akceptovatelných mezí opakovatelné. Obecně lze opakovatelnost zlepšit zprůměrováním více (např. 3) měření, jak je to obvyklé u měření IBUT s využitím fluoresceinu [11]. Některé studie však poukazují na

fakt, že opakované měření může u této metody ovlivnit výsledek [14,15]. To lze vysvětlit invazivností postupu, kdy první aplikace fluoresceinu může dráždit oko více než aplikace následné [14]. Oproti tomu u NIBUT nejsou použita žádná barviva ani farmaka a riziko podráždění oka je tak významně menší. V souladu s tímto předpokladem naše studie při opakovaném měření nevykázala u NIBUT žádné signifikantní rozdíly, a to ani při provedení až 6 opakování. Metodu průměrování několika po sobě jdoucích měření lze proto u NIBUT bezpečně použít. Naše výsledky současně ukazují, že užití průměru více měření skutečně vede ke zlepšení opakovatelnosti – toto zlepšení bylo nejvíce patrné při zprůměrování tří měření. Podobné závěry lze vyvodit i z dalších studií, ačkoliv se konkrétním dopadem průměrování výsledků na opakovatelnost většinou explicitně nezabývaly. Např. publikace [16], která pracuje s podobnými průměrnými hodnotami NIBUT (přibližně 13 s) jako náš vzorek (viz Tabulka 1), udává hodnoty CoR velmi blízké našim (13,2 s pro určení NIBUT z jediného měření a 10,3 s pro průměr ze tří měření).

Dalším podstatným zjištěním je zřetelná závislost rozptylu dat testu a retestu na hodnotě NIBUT, která je patrná z průběhu Bland-Altmanových grafů (viz Obrázek 1), zejména pokles velikosti odchylek pro hodnoty NIBUT < 10 s. Podobný průběh lze zaznamenat i v jiných studiích, např. [15–17]. Přitom právě hodnota 10 s bývá považována za normální hranici času prvního roztržení slzného filmu [18]. Je tedy žádoucí, aby v této oblasti bylo měření co nejpřesnější. Doplnující analýza našich dat skutečně potvrdila, že opakovatelnost měření NIBUT keratografem OCULUS 3 je v této oblasti signifikantně lepší oproti vyšším hodnotám. Tento fakt potvrzují i studie [19,20] srovnávající oči s normálním slzným filmem a s DED – oči s DED (tedy s nižším BUT) vykazovaly lepší opakovatelnost. Oproti tomu článek [21] uvádí opačný efekt – horší opakovatelnost u očí s DED. V tomto případě však srovnávaná měření probíhala v různých dnech a větší variabilita NIBUT tak spíše svědčí o zvýšené proměnlivosti parametrů slzného filmu v čase při DED.

Ačkoliv NIBUT a IBUT vykazují vysokou vzájemnou korelaci [22–25], vzhledem k invazivnosti IBUT se jejich

hodnoty mírně liší – většina publikací uvádí poněkud vyšší hodnoty u NIBUT [22,24,25], výjimkou je studie [23]. Vždy je tedy dobré uvádět, jakou metodou byl BUT změřen. Z pohledu opakovatelnosti a variability dat se však zdá, že oba přístupy dosahují podobných hodnot [24]. Z výsledků práce [15] lze dopočítat CoR pro jedno měření kolem 7 s, pro průměr ze dvou měření přibližně 6 s, přičemž výrazná většina očí má NIBUT pod 10 s. Tato data dobře korelují s našimi údaji pro nízký NIBUT.

Limitem naší studie je poměrně malý počet očí s nízkými hodnotami NIBUT, což se může negativně promítnout do přesnosti stanovení CoR a signifikance výsledků. Dále je vzhledem ke zjištěné závislosti CoR na velikosti NIBUT omezeno srovnání námi nalezených konkrétních hodnot CoR s údaji z jiných studií, pokud se průměrné hodnoty NIBUT výrazněji liší. Určité omezení představuje i použití starší verze keratografu (OCULUS 3), přičemž většina srovnávaných prací používá novější verzi OCULUS 5M. Ta umožňuje při vyšetření téměř úplně eliminovat oslnění a teoreticky může dosahovat lepších výsledků. Dopad opakovaných měření při použití verze 5 M by tedy měl

být ještě menší a navrženou metodiku tří měření lze doporučit i v tomto případě.

ZÁVĚR

Na základě našich výsledků i zjištění z jiných dostupných studií lze pro stanovení NIBUT pomocí keratografu OCULUS doporučit, je-li to možné, provedení tří po sobě jdoucích měření (s dostatečným, ideálně několika-minutovým odstupem) a za výslednou hodnotu uvažovat jejich aritmetický průměr. Takto stanovená hodnota obecně vykazuje zřetelně lepší opakovatelnost než jedno prosté měření. NIBUT představuje ekvivalentní náhradu za klasický postup využívající fluorescein, na rozdíl od něj však výrazně nezatěžuje pacienta a jen minimálně ovlivňuje stabilitu slzného filmu.

Poděkování

Tato studie byla podpořena projekty IGA_PrF_2022_010 a IGA_PrF_2023_004 Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, Česká republika.

LITERATURA

1. Clayton JA. Dry eye. *N Engl J Med*. 2018;378:2212-2223. doi: 10.1056/NEJMra1407936
2. Uchino M, Schaumberg DA. Dry eye disease: impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1:51-11. doi: 10.1007/s40135-013-0009-1
3. Craig JP, Nelson JD, Azar DT et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf*. 2017;15:802-812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003
4. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:71-82. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071
5. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15:539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001
6. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985;4:9-12. doi: 10.3109/02713688508999961
7. Patel S, Murray D, McKenzie A, Shearer DS, McGrath BD. Effects of fluorescein on tear breakup time and on tear thinning time. *Am J Optom Physiol Opt*. 1985;62:188-190. doi: 10.1097/00006324-198503000-00006
8. Pult H, Riede-Pult BH. A new modified fluorescein strip: its repeatability and usefulness in tear film break-up time analysis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35:35-38. doi: 10.1016/j.clae.2011.07.005
9. DEWS Diagnostic Methodology, 2007a. The definition and classification of dry eye disease report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop.
10. Finis D, Ackermann P, Pischel N et al. Evaluation of meibomian gland dysfunction and local distribution of meibomian gland atrophy by non-contact infrared meibography. *Curr Eye Res*. 2015;40:982-989. doi: 10.3109/02713683.2014.971929
11. Korb DR. *The Tear Film: structure, function and clinical examination*. 1st ed. Oxford: Butterworth-Heinemann/BCLA; 2002. 208. ISBN 0-7506-4196-7
12. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;8:307-310. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8
13. Carkeet A. Exact parametric confidence intervals for Bland-Altman limits of agreement. *Optom Vis Sci*. 2015;92:e71-80. doi: 10.1097/OPX.0000000000000513
14. Cho P, Leung L, Lam A, Choi A. Tear break-up time: clinical procedures and their effects. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998;18:319-324. doi: 10.1046/j.1475-1313.1998.00385.x
15. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurement of dry eye. *Cornea*. 2004; 23:272-285. doi: 10.1097/00003226-200404000-00010
16. Bandlitz S, Peter B, Pflugl T et al. Agreement and repeatability of four different devices to measure non-invasive tear breakup time (NIBUT). *Cont Lens Anterior Eye*. 2020; 43:507-511. doi: 10.1016/j.clae.2020.02.018
17. Fernández J, Rodríguez-Vallejo M, Martínez J et al. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2018. Agreement and repeatability of objective systems for assessment of the tear film. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256:1535-1541. doi: 10.1007/s00417-018-3986-9
18. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 1973; 89:103-105. doi: 10.1001/archophth.1973.01000040105007
19. Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol*. 2016; 2016:8013621. doi: 10.1155/2016/8013621
20. García-Marqués JV, Martínez-Albert N, Talens-Estrelles C et al. Repeatability of Non-invasive Keratograph Break-Up Time measurements obtained using Oculus Keratograph 5M. *Int Ophthalmol*. 2021; 41:2473-2483. doi: 10.1007/s10792-021-01802-4
21. Singh S, Srivastava S, Modiwala Z et al. Repeatability, reproducibility and agreement between three different diagnostic imaging platforms for tear film evaluation of normal and dry eye disease. *Eye*. 2023; 37:2042-2047. doi: 10.1038/s41433-022-02281-2
22. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear breakup time. *Optom Vis Sci*. 2002;79:363-369. doi: 10.1097/00006324-200206000-00009
23. Hong J, Sun X, Wei A et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea*. 2013;32:716-721. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182714425
24. Lan W, Lin L, Yang X, Yu M. Automatic noninvasive tear breakup time (TBUT) and conventional fluorescent TBUT. *Optom Vis Sci*. 2014; 91:1412-1418. doi: 10.1097/OPX.0000000000000418
25. Itokawa T, Suzuki T, Koh S, Hori Y. Evaluating the Differences Between Fluorescein Tear Break-up Time and Noninvasive Measurement Techniques. *Eye Contact Lens*. 2023; 49: 104-109. doi: 10.1097/ICL.0000000000000966

LIEČEBNÉ REŽIMY NEOVASKULÁRNEJ FORMY VEKOM PODMIENENEJ MAKULÁRNEJ DEGENERÁCIE. PREHĽAD

Fellner Zlatica^{1,2}, Majtánová Nora^{1,2}, Kolář Petr^{1,2},
Krišková Petra¹, Kéri Petra¹

¹Očná klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

²Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Autori práce vyhlasujú, že vznik aj téma odborného oznámenia a jeho zverejnenia nie je v strete záujmov a nie je podporený žiadnou farmaceutickou firmou. Práca nebola zadaná inému časopisu ani inde vytlačená, s výnimkou odporúčaných postupov.

Do redakcie doručeno dne: 31. 1. 2024

Přijato k publikaci dne: 6. 4. 2024

Publikováno on-line: 19. 6. 2024



Prvý autor
MUDr. Zlatica Fellner, PhD. MBA

Korešpondujúci autor
MUDr. Nora Majtánová, PhD.
Očná klinika SZU a UNB
Antolská 11
851 07 Bratislava
E-mail: nora.majtanova@gmail.com

SÚHRN

Článok podáva prehľad o liečebných režimoch liečiv s obsahom antivaskulárneho endotelového rastového faktora na liečbu neovaskulárnej formy vekom podmienenej makulárnej degenerácie. V súčasnosti sú liečivá s obsahom antivaskulárneho endotelového rastového faktora jedinou účinnou liečbou tohto chronického a progredujúceho ochorenia. Liečebné režimy tohto ochorenia v posledných dvoch desaťročiach zaznamenali posun od obvyčajnej snahy o stabilizáciu choroby k dosiahnutiu maximálneho zlepšenia zrakovej ostrosti a jej udržanie so zlepšením kvality života pacienta a minimálnou liečebnou záťažou pacienta a jeho rodiny. Ďalšími cieľmi alternatívnych dávkovacích režimov, ktoré nahradili pôvodné fixné režimy boli väčšia individualizácia dávkovacieho režimu, lepšia spolupráca pacienta, šetrenie finančných nákladov a zníženie záťaže v aplikáčnych centrách. Vekom podmienená makulárna degenerácia, či jej suchá forma alebo vlhká forma predstavuje závažný zdravotný a socioekonomický problém, nakoľko ochorenie patrí medzi najčastejšiu príčinu závažnej a ireverzibilnej poruchy centrálnej zrakovej ostrosti až na úroveň praktickej slepoty jedného alebo oboch očí u ľudí nad 50 rokov vo vyspelých priemyselných krajinách. Najdôležitejšia je skorá diagnostika tohto ochorenia a následne promptná a kontinuálna liečba individualizovaným proaktívnym liečebným režimom s cieľom stabilizovať a zlepšiť anatomické a funkčné výsledky.

Kľúčové slová: režimy liečby, vaskulárne endotelové rastové faktory, antivaskulárne endotelové rastové faktory, neovaskulárna forma vekom podmienenej makulárnej degenerácie

SUMMARY

TREATMENT REGIMENS OF NEOVASCULAR FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. A REVIEW

This article presents an overview of treatment regimens of drugs containing antivascular endothelial growth factor for the treatment of neovascular form of age-related macular degeneration. Currently, drugs containing antivascular endothelial growth factor are the only effective treatment for this chronic and progressive disease. The treatment regimens for this disease in the last two decades have seen a shift from a simple endeavor to stabilize the disease to achieving maximum improvement of visual acuity and its maintenance, with improvement of the patient's quality of life and a minimal treatment burden on patients and their families. Other goals of the alternative dosing regimens that have replaced the original fixed regimens were greater individualization of the dosing regimen, better patient cooperation, saving financial costs and reducing the burden on application centers. Age-related macular degeneration, whether dry form or wet form, represents a serious health and socioeconomic problem, as the disease is one of the most common causes of severe and irreversible central visual acuity disorders up to the degree of practical blindness of one or both eyes in people over 50 years of age in developed industrialized countries. The most important issue is to ensure early diagnosis of this disease, followed by prompt and continuous treatment with an individualized proactive treatment regimen, with the aim of stabilizing and improving anatomical and functional results.

Key words: treatment regimens, vascular endothelial growth factor, antivascular endothelial growth factors, neovascular age-related macular degeneration

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024 No. x, p. xx-xx

ÚVOD

V súčasnosti liekom prvej voľby liečby neovaskulárnej (vlhkej) formy vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) sú liečivá s obsahom antivaskulárneho endotelového rastového faktora (anti-VEGF) s aplikáciou do intravitreálneho priestoru, ak nie sú kontraindikácie intravitreálneho podania tejto liečby. Ide o protilátky proti vaskulárnemu endotelovému rastovému faktoru (VEGF), hlavnému mediátorovi angiogenézy, ktoré zabraňujú rastu novotvorených krvných ciev a znižujú nadmernú cievnu permeabilitu [1]. Základnou patofyziologickou jednotkou vlhkej formy VPMD je choroidálna neovaskularizácia (CNV). CNV je definovaná ako rast novotvorených krvných ciev z oblasti choroidey pod retinálny pigmentový epitel (sub-RPE) alebo do subretinálneho priestoru. Hoci názov a základná definícia poukazuje iba na vaskulárnu zložku, CNV je presnejšie definovaná ako rast aberantného tkaniva zloženého z endotelových a imunitných buniek, na ktorom sa podieľa angiogenéza a zápal [2]. Medzi početné identifikované aktivátory angiogenézy patrí predovšetkým už spomínaný VEGF. VEGF je homodimerický glykoproteín s monomermi postavenými oproti sebe. Doteraz je známych šesť podtypov VEGF, a to VEGF-A, B, C, D, E a placentárny rastový faktor – PlGF (placenta growth factor). U ľudí sa VEGF-A vyskytuje v 5tich izoformách: VEGF-A121, VEGF-A145, VEGF-A165, VEGF-A189 a VEGF-A206. Isoformami najčastejšie sa vyskytujúcimi v ľudskom oku sú VEGFA121 a VEGFA165 [3]. VEGF-A sa viaže na povrch endotelových buniek cez receptory VEGF-R1 a VEGF-R2. VEGF-A hrá úlohu vo vývoji aj udržaní funkcie cievneho riečiska. Zvýšená väzba VEGF na endotelové bunky vedie k angiogenéze, lymfangiogenéze a produkcii proteáz a cytokínov. Takisto zvyšuje cievnu priepustnosť a má prozápalový efekt. PlGF môže pôsobiť synergicky s VEGF-A na aktiváciu VEGF-R1. Vzhľadom na kľúčové postavenie VEGF v patogenéze CNV bola molekula VEGF identifikovaná ako vhodný kandidát cielenej biologickej liečby [4]. Použitie liečiv s obsahom anti-VEGF v bežnej klinickej praxi bolo podporené mnohými randomizovanými klinickými štúdiami, v ktorých bola preukázaná ich účinnosť, bezpečný profil a nízka incidencia nežiadúcich účinkov. Ich ďalšou výhodou je krátky biologický polčas, čo vedie k rýchlemu odbúravaniu látky z organizmu. Liečivá s obsahom anti-VEGF blokujú väzbu a aktiváciu receptorov pre molekuly VEGF a proliferáciu endotelových buniek choroidálnych neovaskularizácií a sietnicových ciev, a tým inhibujú rast abnormálnych nových ciev a znižujú nadmernú cievnu permeabilitu. Kľúčovým faktorom pre stabilizáciu ochorenia a častokrát aj pre dosiahnutie zlepšenia zrakovkej ostrosti (ZO) je jeho včasná diagnostika a neodkladné začatie liečby [5]. Najprínosnejšími diagnostickými testami na detekciu novo vzniknutej alebo recidivujúcej patologickej novotvorby ciev a na indikáciu a sledovanie liečby sú nové diagnostické modalita, ktorými sú optická koherenčná tomografia (OCT), angiografia OCT (A-OCT), a stále aj fluoresceínová angiografia (FAG) a indocyanínová angiografia (ICGA). OCT vyšetrenie významne prispieva k hodnoteniu ochorenia a priebehu

liečenie. Je to neinvazívne, nekontaktné, transpupilárne vyšetrenie sietnice s vysokou rozlišovacou schopnosťou využívajúcou optickú reflektivitu, zobrazuje sietnicu a okolité štruktúry zadného pólu oka v priečnom priereze, upresňuje lokalizáciu zmien a objektivizuje ich hrúbku. Invazívna FAG alebo ICGA rozlíši novotvorené cievy pod sietnicou a eventuálne pod retinálnym pigmentovým epitelom (RPE) pomocou kontrastných látok podaných do kubitálnej žily [6,7]. A-OCT je najnovšia neinvazívna zobrazovacia vyšetrovacia metóda, ktorá umožňuje zobrazenie krvného toku sietnicových ciev a choroidey s vysokým rozlíšením, takisto rozlíši novotvorené cievy a slúži na diagnostiku a monitoring. Zhotovujeme aj farebné snímky očného pozadia digitálnou fundus kamerou. Pri vyšetrení sa získavajú snímky priameho, zväčšeného obrazu očného pozadia. Snímky vyhodnocuje počítač [8,9].

Diagnostika VPDM

Diagnóza VPMD sa stanoví na základe kompletného oftalmologického vyšetrenia s dôrazom na zistenie subjektívnych ťažkostí pacienta, ďalej rodinnej, osobnej anamnézy a celkového stavu pacienta. Stanoví sa ZO do diaľky s optimálnou korekciou na ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotype, t.j. najlepšie korigovaná zraková ostrosť (NKZO). Odmeria sa vnútroočného tlaku (VOT). Morfologické vyšetrenie zahŕňa biomikroskopiu predného segmentu oka pomocou štrbinovej lampy a vyšetrenie nálezu na očnom pozadí špeciálnymi šošovkami v mydriáze. Najnovšou zobrazovacou vyšetrovacou metódou, OCT vyšetrením, vizualizujeme štruktúry makuly z profilu, ako je opuch sietnice, patologické neovaskularizácie a nadvihnutie neuroretiny [10].

Typy liečiv s obsahom anti-VEGF (stručný prehľad)

V súčasnosti máme Európskou liekovou agentúrou (EMA), na on-label liečbu schválené 4 typy anti-VEGF preparátov (ranibizumab, aflibercept, brolucizumab a faricimab) a tri biosimilary (ranibizumab). V režime „off-label“ používaný na intravitreálnu liečbu očných patologických cievnych ochorení je bevacizumab, pretože neexistuje schválenie FDA (Federálny úrad pre kontrolu potravín a liečiv – vládna agentúra USA, ktorá je zodpovedná za kontrolu a reguláciu potravín, potravinových doplnkov, liečiv, kozmetických prípravkov, lekárskeho prístrojov, biofarmaceutických a krvných produktov v tejto krajine) pre jeho použitie v oftalmológii [11–14].

Prvým účinným preparátom na liečbu vlhkej formy VPMD bol pegaptanib sodný (Macugen, Pfizer), modifikovaný RNA oligonukleotid, ktorý sa selektívne s vysokou afinitou viaže špecificky iba na izoformu VEGF-A165 a blokuje jej väzbu na receptor. Pre nižšiu účinnosť v porovnaní s inými anti-VEGF preparátmi sa na Slovensku už nepoužíva [15,16].

Druhým anti-VEGF preparátom uvedeným na trh je ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma GmbH) (Obrázok 1 A). Je to fragment humanizovanej rekombinantnej monoklonálnej protilátky veľkosti 48 kDa (kiloDalton), ktorá nemá Fc fragment, a ktorá bola vytvorená v bunkách

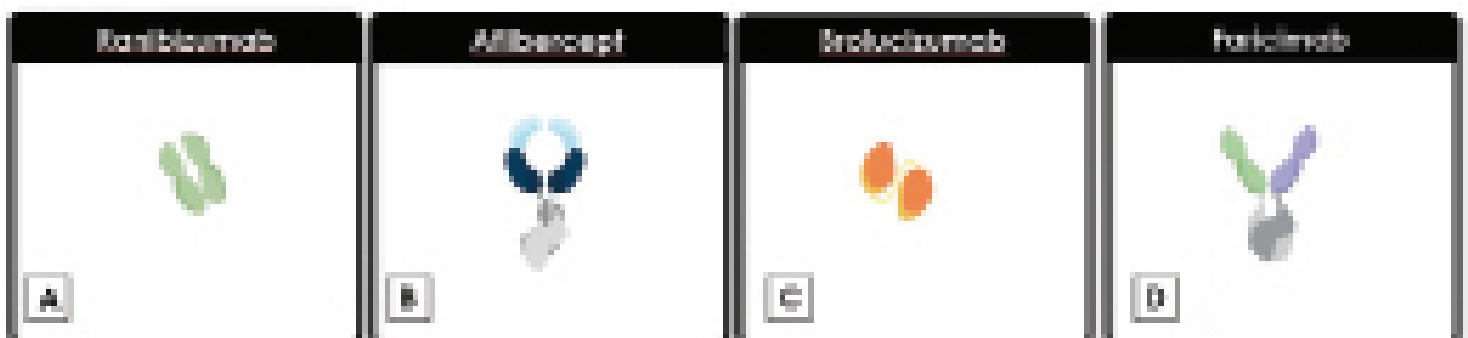
Escherichia Coli rekombinantnou DNA technológiou. Cieľom účinku ranibizumabu sú všetky izotopy VEGF-A, a tým zabraňuje vzniku väzby VEGF-A na jeho receptory VEGF-R1 a VEGF-R2 na endotelových bunkách CNV, čím bráni rastu a zväčšovaniu týchto CNV membrán. Malá veľkosť jeho molekuly umožňuje po intravitreálnej aplikácii ľahkú priestupnosť cez sietnicu k cieľovej CNV membráne. Jeho ďalšou výhodou je krátky plazmatický polčas, čo vedie k rýchlemu odbúravaniu látky z organizmu. Účinnosť, bezpečnosť a spôsoby dávkovania ranibizumabu boli overované niekoľkoročným výskumom. Základnými klinickými štúdiami na zistenie účinnosti a bezpečnosti boli MARINA a ANCHOR, ktoré jednoznačne preukázali pozitívny efekt tejto liečby. Štúdie, ktoré overovali účinnosť pri rôznych spôsoboch dávkovania boli PIER, EXCITE, SUSTAIN, SAILOR a PrONTO. Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 10 mg ranibizumabu. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,165 ml, čo zodpovedá 1,65 mg ranibizumabu. Objem, ktorý možno získať z jednej naplnenej injekčnej striekačky, je 0,1 ml. Poskytuje využiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml, ktoré obsahujú 0,5 mg ranibizumabu [17].

Tretím anti-VEGF preparátom je aflibercept (Eylea, Bayer AG) (Obrázok 1 B) je rekombinantný fúzny proteín s veľkosťou 115 kDa, ktorý kombinuje Fc časť plnej monoklonálnej protilátky a dve najvyššie afinitné domény VEGF receptora typu VEGF-R1 a VEGF-R2. Po intravitreálnom podaní pôsobí svojimi receptormi ako návnada pre VEGF-A, VEGF-B a PlGF, a tým zabraňuje ich pôsobeniu na receptory endotelových buniek sietnicových a choroidálnych membrán, čím bráni rastu a zväčšovaniu týchto CNV membrán. Účinnosť a bezpečnosť afliberceptu overili klinické štúdie VIEW 1 a VIEW 2. Okrem týchto dvoch veľkých klinických štúdií existujú rôzne publikácie, hodnotiace efekt afliberceptu v bežnej klinickej praxi. Prevažne sa jedná o publikácie, porovnávajúce účinnosť liečby afliberceptu s inými anti-VEGF preparátmi, prípadne hodnotia jeho efekt u pacientov po prechádzajúcej liečbe iným anti-VEGF preparátom. 1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,09 ml, čo zodpovedá 3,6 mg afliberceptu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg afliberceptu [18].

Novšie dostupným a zároveň štvrtým anti-VEGF preparátom je Brolucizumab (Beovu, RTH 258, predtým ESBA 1008, Novartis Pharma GmbH) (Obrázok 1 C). EMA schválila brolucizumab na používanie v Európskej únii 17. februára 2020. Na Slovensku je brolucizumab od 1. augusta 2021. Brolucizumab je jednoreťazový fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky Fv s jedným reťazcom (scFv) vytvorenej v bunkách Escherichia Coli rekombinantnou DNA (deoxyribonukleová kyselina) technológiou. Brolucizumab inhibuje všetky izoformy VEGF-A na receptory VEGF-R1 a VEGF-R2. Jeho molekulová hmotnosť je 26 kDa, v porovnaní so 115 kDa afliberceptu a 48 kDa ranibizumabu. Malý rozmer molekuly umožňuje vytvoriť injekčný roztok s vysokou koncentráciou brolucizumabu až 120 mg/ml. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 19,8 mg brolucizumabu v 0,165 ml roztoku. Poskytuje využiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml roztoku, ktorá obsahuje až 6 mg brolucizumabu. Údaje z 3. fázy registračných klinických štúdií HAWK a HARRIER preukázali, že brolucizumab podávaný ako 3 úvodné intravitreálne injekcie a následne podávaný v 8 a 12 týždňových intervaloch bol neinferiórny v porovnaní s afliberceptom v zmene ZO a zároveň v porovnaní s afliberceptom preukázal lepšiu redukciu tekutiny v sietnici (intraretinálnej a/alebo subretinálnej, sub-RPE). Avšak, pri liečbe brolucizumabom bol celosvetovo zaznamenaný vyšší vývoj nežiadúcich účinkov vo forme vnútroočného zápalu, vrátane retinálnej vaskulitídy a/alebo retinálnej vaskulárnej oklúzie, ktoré sa objavili už po prvej intravitreálnej aplikácii a/alebo kedykoľvek počas liečby s následným poklesom BCVA. Hoci, pokles BCVA bol vo väčšine prípadov po začatí protizápalovej liečby kortikosteroidmi reverzibilný, aplikačné centrá pristupujú k indikácii brolucizumabu opatrnejšie a prísnejšie [19,20].

Vývoj zatiaľ piateho anti-VEGF liečiva, napriek dôležitým klinickým úspechom anti-VEGF liečiv, vychádzal z niektorých limitov anti-VEGF liečiv, ktoré stále zostávajú, vrátane vysokej liečebnej záťaže, prítomnosti neuspokojivých výsledkov u určitého percenta pacientov a dlhodobého poklesu ZO v dôsledku komplikácií, ako je makulárna atfia a fibróza. Zacielenie na angiopoetín/Tie (Ang/Tie) dráhu mimo dráhy VEGF môže byť možnou terapeutickou stratégiou, ktorá môže mať potenciál vyriešiť niektoré z vyššie uvedených problémov [21,22].

Piaty anti-VEGF preparát, Faricimab (Vabysmo™, Genentech, San Francisco, CA) (Obrázok 1 D) je liek s kom-



Obrázok 1. Molekuly anti-VEGF liečiv

binovaným mechanizmom so súčasťou a nezávislou väzbou na VEGF-A a angiopoetín-2 (Ang-2). Je to humanizovaná bispecifická IgG protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčej bunkovej kultúre vaječníkov čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO). Faricimab má celkovú veľkosť 150 kDa a jeho štruktúru tvoria 2 fragmenty viažúce antigén (Fab), respektíve viažúce sa na Ang-2 a VEGF-A, a modifikovaná oblasť kryštalizovateľného fragmentu (Fc oblasť). Faricimab bol vyvinutý technológiou CrossMAB. Táto technológia je založená na prekřížení protilátkovej domény v rámci jedného Fab ramena bispecifickej IgG protilátky, aby sa umožnilo správne spojenie reťazca, to umožňuje heterodimerizáciu 2 rôznych domén viažúcich antigén v jednej molekule, preto je tento proces „cross-over“ spojený s vysokou afinitou faricimabu k Ang-2 aj VEGF-A a napriek tomu s lepším profilom stability v porovnaní s prirodzenými protilátkami. Sú však potrebné ďalšie štúdie, ktoré poskytnú ďalší dôkaz o úlohe dráhy Ang/Tie pri prevencii fibrózy pri ochoreniach sietnice. Faricimab bol schválený FDA v januári 2022 a EMA v septembri 2022. Výsledky štúdií fázy III TENAYA a LUCERNE u vlhkej formy VPDM preukázali potenciál faricimabu udržať si klinickú účinnosť pri dlhších liečebných režimoch v porovnaní s afliberceptom (12 alebo 16 týždňov) s dobrým bezpečnostným profilom [21,22].

Bevacizumab je plne humanizovaná re-kombinačná monoklonálna protilátka IgG1 proti VEGF-A o veľkosti 148 kDa schválená na intravenóznú liečbu dospelých pacientov s nádorovým ochorením (metastazujúci karcinóm hrubého čreva alebo rekta, karcinóm prsníka, pľúcny karcinóm). Tento liek je tiež široko používaný v intravitreálnej liečbe očných ochorení v režime „off-label“, pretože neexistuje schválenie FDA pre jeho použitie v oftalmológii [17,23].

Biosimilar je tzv. biologicky podobný liek. To znamená, že liek biosimilar je veľmi podobný inému biologickému lieku (biologikum – pochádza z biologického zdroja – zo živých buniek alebo organizmov), t. j. referenčnému lieku, ktorý je už v Európskej únii povolený. EMA postupne schválila tri biosimiláry, Byooviz (Samsung Bioepis NL B.V, Holandsko) v auguste 2021, Ranivisio (Midas Pharma GmbH, Nemecko) v auguste 2022 a Ximluci (STADA Arzneimittel AG, Nemecko) v novembri 2022. Referenčným liekom pre lieky Byooviz, Ranivisio a Ximluci je liek Lucentis. Liečivo liekov Byooviz, Ranivisio a Ximluci je ranibizumab. V laboratórnych štúdiách, v ktorých sa porovnávali lieky Byooviz, Ranivisio a Ximluci s liekom Lucentis, sa preukázalo, že liečivo liekov Byooviz, Ranivisio a Ximluci je veľmi podobné liečivu lieku Lucentis, pokiaľ ide o štruktúru, čistotu a biologický účinok. Keďže lieky Byooviz, Ranivisio a Ximluci sú biologicky podobné lieku Lucentis, štúdie účinnosti a bezpečnosti ranibizumabu uskutočnené s liekom Lucentis sa v prípade liekov Byooviz, Ranivisio a Ximluci nemusia opakovať. EMA rozhodla, že v súlade s požiadavkami EÚ pre biologicky podobné lieky sa v prípade liekov Byooviz, Ranivisio a Ximluci preukázala veľmi podobná štruktúra, čistota a biologický

účinok ako v prípade lieku Lucentis a že sa v tele distribuujú rovnakým spôsobom. EMA, preto usúdila, že tak, ako v prípade lieku Lucentis, prínos liekov Byooviz, Ranivisio a Ximlu je väčší než identifikované riziká a môžu byť povolené na používanie v EÚ [14].

Liečebné režimy

Stratégiou v procese liečby vlhkej formy VPDM je algoritmus rozhodovania o voľbe najvhodnejšieho spôsobu liečby. Cieľom liečby je dosiahnutie a dlhodobé udržanie maximálnej odpovede na liečbu s čo najlepším funkčným a anatomickým výsledkom. Otázkou preto je, čo je kritériom úspešnosti liečby. Dôležité je reálne si stanoviť, kedy sa zlepšenie ZO stáva klinicky významným. Neovaskulárna forma VPDM vo svojom prirodzenom priebehu vedie k strate 2,7 riadkov ETDRS optotype za rok a 4 riadkov ETDRS optotype za 2 roky. Preto, signifikantným a klinicky významným výsledkom pre pacienta, ktorý zvyšuje pacientovu kvalitu života sa ukázal byť zisk 5 písmen vo videní, t.j. zisk 1 riadka. Zásadným predpokladom úspešnej liečby je včasná diagnostika a najmä včasné začatie bezpečnej a účinnej liečby. V opačnom prípade je liečba minimálne úspešná, alebo dokonca neúspešná a jej začiatok už mnohokrát nie je ani indikovaný. Avšak, ak liečba indikovaná je, trvá u veľkého počtu pacientov roky, častokrát až celoživotne, čo vyplýva z etiopatogenézy vlhkej formy VPDM. Pri celoživotnej liečbe je nevyhnutné zaistiť dlhodobé sledovanie a individuálny prístup. A tak, vývoj nových liečiv a liečebných režimov smeruje k predlžovaniu doby účinku liečiva, k znižovaniu frekvencie dávkovania liečiv a k novým mechanizmom pôsobenia liečiv. Na podávanie liečiv s obsahom anti-VEGF bolo skúmaných a publikovaných niekoľko liečebných režimov [24,25]. Cieľom vývoja liečebných režimov bolo vytvorenie, čo najjednoduchšej a zároveň najefektívnejšej liečebnej schémy. Pôvodné reaktívne liečebné režimy boli prekonané v priebehu rokov a boli nahradené proaktívnymi režimami. Dávkovacia schéma pôvodných reaktívnych režimov je nasledovaná, u tzv. treat-to-target režime s pravidelným mesačným dávkovaním lieku pokiaľ nebolo ochorenie stabilné (monitorovanie odpovede a liečba bola podávaná na základe preddefinovaných kritérií ZO a/alebo anatomických kritérií) alebo režim pro-re-nata (PRN), t.j. podávanie v prípadoch potreby, ktoré vyžadovalo pravidelný monitoring a liečbu na základe preddefinovaných kritérií ZO a/alebo anatomických kritérií, ktoré bolo častokrát spojené s podliečením pacienta, keďže aplikácie liečiva boli aplikované ako odpoveď na zhoršenie ochorenia. Preto proaktívna liečba prináša podstatné výhody oproti reaktívnej. Pôvodné proaktívne fixné pravidelné dávkovanie lieku v plánovaných mesačných alebo 2-mesačných intervaloch, nezávisle od zrakových a/alebo anatomických výsledkoch síce zabraňovalo zhoršeniu ochorenia, ale mohlo byť spojené so zvýšenou liečebnou záťažou. Postupne pri narastajúcej záťaži aplikovaných centier, ktorá súvisela s narastajúcim počtom pacientov v aplikačných centrách, s heterogenitou tohto ochorenia a rôznou reakciou na liečbu, s predlžovaním

dĺžky života, s personálnou kapacitou aplikačných centier bolo potrebné vyhodnocovať a optimalizovať účinnosť liečby a dĺžky aplikačných intervalov medzi jednotlivými intravitreálnymi aplikáciami a strategicky nájsť najvhodnejší liečebný režim umožňujúci prispôsobenie liečby stavu pacienta, jeho spolupráce pri liečbe, a to, s prihliadnutím na kontinuitu a organizáciu práce na pracovisku. Preto v súčasnosti, vďaka novým klinickým skúsenostiam bol zavedený proaktívny liečebný režim, tzv. treat and extend (TAE), t.j. podávanie liečiva na plánovanej návšteve bez ohľadu na stav ZO a/alebo anatomický stav s postupným predlžovaním liečebných intervalov medzi jednotlivými podaniami po prvom roku liečby, a najnovšie podávanie liečiva s postupným predlžovaním liečebných intervalov medzi jednotlivými podaniami už po 4. aplikácii v prvom roku liečby. Proaktívny TAE aplikačný režim najviac rešpektuje individuálne potreby pacienta s cieľom zabrániť podliečeniu alebo preliečeniu pacienta a prináša nami očakávanú individualizovanú liečbu pacienta. Proaktívny TAE aplikačný režim je zároveň aj celosvetovo najpreferovanejším režimom liečby. Liečivo je podané na plánovanej návšteve bez ohľadu na stav ZO a/alebo anatomický stav a k prispôsobeniu injekčných intervalov dochádza na základe ZO a/alebo anatomických výsledkov k dosiahnutiu rovnováhy medzi liečebnou záťažou a jej prínosom [26,27].

Liečba sa začína po sebe nasledujúcimi tromi intravitreálnymi aplikáciami anti-VEGF preparátu v štvortýždňových intervaloch (t.j. raz mesačne), ide o tzv. nasycovaciu (loadovaciu) fázu liečby. Donedávna, v proaktívnom TAE aplikačnom režime sa následne pokračovalo do 1.roka liečby v 8 týždenných intervaloch, a až po prvom roku liečby bolo možné individualizovať liečebné intervaly na základe aktivity choroby stanovenej prostredníctvom ZO a/alebo anatomických parametrov. Nasledujúci apli-

kačný interval sa potom adekvátne upravil, buď sa predĺžil o 2 týždne do dosiahnutia a udržania maximálnej odpovede na liečbu, alebo sa pri recidíve známkov aktivity ochorenia vyplývajúcej zo zhoršených funkčných a/alebo anatomických parametrov liečebný interval skrátil o 2 týždne až do stabilizácie ochorenia, alebo sa liečebný interval ponechal nezmenený. Najnovšie je možné v proaktívnom TAE aplikačnom režime na každej plánovanej návšteve individualizovať liečebné intervaly na základe aktivity choroby stanovenej prostredníctvom ZO a/alebo anatomických parametrov už po 4. injekcii. Nasledujúci aplikačný interval sa potom adekvátne upraví, buď sa predĺži o 2 alebo až 4 týždne do dosiahnutia maximálnej odpovede na liečbu, alebo sa liečebný interval pri recidíve známkov aktivity CNV vyplývajúcej zo zhoršených funkčných a/alebo anatomických parametrov skráti o 2 alebo až 4 týždne (podľa toho v ktorom týždni liečby sa pacient nachádza) alebo sa liečebný interval ponechá nezmenený [28,29].

Na Slovenku sú vypracované štandardné postupy liečby vlhkej formy VPDM anti-VEGF liekmi prostredníctvom režimu treat and extend, ktoré vydalo Ministerstvo zdravotníctva s účinnosťou od 1. 7. 2022 [30].

Monitorovanie liečby a možnosť kritérií pre úpravy aplikačných intervalov

Na každej vizite je potrebné určiť NKZO na ETDRS optotype, odmerať VOT, vyšetriť predný segment štrbinovou lampou, vyšetriť zadný segment stereoskopicky, realizovať OCT a/alebo A-OCT.

Definícia maximálnej odpovede na liečbu a kritéria pre udržanie aplikačného intervalu (Tabuľka 1)

Podľa OCT vyšetrenia rezorbcia intraretinálnej a/alebo subretinálnej tekutiny, tekutina intraretinálna a/alebo

Tabuľka 1. Liečebné intervaly liečby vlhkej formy VPDM anti-VEGF liekmi prostredníctvom režimu treat and extend na základe špecifických kritérií

Udržanie intervalu	Predĺženie intervalu (o 2 až 4 týždne max. na 12–16 týždňov dľa SPC konkrétneho liečiva)	Skrátenie intervalu (o 2 až 4 týždne)	Prerušenie liečby	Ukončenie liečby
<ul style="list-style-type: none"> ● Rezorbcia IRT a/alebo SRT ● IRT a/alebo SRT sa už nezmenšuje na dvoch po sebe nasledujúcich vizitách podľa OCT ● NKZO sa už nemení o $\pm 5P$ ETDRS optotype počas dvoch po sebe idúcich návštevách s podaním liečby ● Bez novej CNV ● Bez nového makulárneho krvácania 	<ul style="list-style-type: none"> ● Žiadna IRT a/alebo SRT tekutina ● NKZO sa už nemení o $\pm 5P$ ETDRS optotype počas dvoch po sebe idúcich návštevách s podaním liečby ● Pri dlhodobej stabilizácii (tri po sebe nasledujúce aplikačné kontroly) ● Bez novej CNV ● Bez nového makulárneho krvácania 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nová IRT a/alebo SRT ● Nárast ablácie RPE spojený so zhoršením NKZO počas dvoch po sebe idúcich návštevách s podaním liečby ● Nová CNV ● Nové makulárne krvácanie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Maximálna odpoveď na troch po sebe nasledujúcich aplikáciách v 12 až 16 týždňových intervaloch dľa NKZO alebo OCT 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pri poklese NKZO pod 20/200 alebo ● Pod 20/320, pri monokule

VPDM – vekom podmienená makulárna degenerácia, anti-VEGF – antivaskulárny endotelový rastový faktor, IRT – intraretinálna tekutina, SRT – subretinálna tekutina, OCT – optická koherenčná tomografia, NKZO – najlepšie korigovaná zraková ostrosť, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, CNV – choroidálna neovaskularizácia, Max. – maximálna, SPC – súhrn charakteristických vlastností lieku, P – písmeno

subretinálna, ktorá sa už nezmenšuje na dvoch po sebe následných vizitách podľa OCT vyšetrenia, neprítomnosť novej hemorágie, bez prítomnej novej neovaskularizácie, NKZO sa už nemení o ± 5 písmen na optotype ETDRS počas dvoch po sebe idúcich návštevách s podaním liečby.

Kritériá pre predĺženie aplikačných intervalov

(Tabuľka 1)

Dosiahnutá maximálna odpoveď na liečbu, t.j. žiadna intraretinálna a/alebo subretinálna tekutina podľa OCT vyšetrenia, NKZO sa už nemení o ± 5 písmen na optotype ETDRS v porovnaní s dvomi po sebe idúcimi poslednými návštevami alebo pri dlhodobej stabilizácii (tri po sebe nasledujúce aplikačné kontroly) s podaním liečby, bez novej neovaskularizácie, bez nového makulárneho krvácania. V tom prípade je možné predĺžovať aplikačný interval o 2 až 4 týždne, na maximálny počet 12–16 týždňov, a to v zmysle súhrnu charakteristických vlastností (SPC) konkrétneho anti-VEGF lieku.

Kritériá pre skrátenie aplikačných intervalov

(Tabuľka 1)

Prítomnosť novej tekutiny alebo zvýšený objem intraretinálnej a/alebo subretinálnej tekutiny podľa OCT vyšetrenia, hlavne ak je spojený so zhoršením NKZO, nová neovaskularizácia, nové akékoľvek makulárne krvácanie, nárast ablácie RPE spojený so zhoršením NKZO počas dvoch po sebe idúcich návštevách s podaním liečby.

Kritériá umožňujúce prerušenie liečby (Tabuľka 1)

Liečba sa môže prerušiť, ak je maximálna odpoveď na liečbu dosiahnutá a udržaná na troch po sebe nasledujúcich aplikáciách v 12 až 16 týždňových intervaloch podľa SPC (súhrn charakteristických vlastností lieku) konkrétneho anti-VEGF preparátu hodnotená podľa OCT vyšetrenia alebo hodnotená podľa NKZO.

Následne sa pacient monitoruje v 4 až 12 týždňových intervaloch podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára. Pri reaktivácii ochorenia sa liečba obnovuje po sebe tromi idúcimi injekciami v štvortýždňových intervaloch a následne sa postupuje podľa vyššie uvedených pokynov.

Kritéria pre ukončenie liečby (Tabuľka 1)

Liečba sa ukončí pri poklese NKZO pod 20/200, alebo pod 20/320, ak ide o monokulus.

ZÁVER

Neexistuje žiadna zhoda o tom, ktorý z liečebných režimov dávkovania optimalizuje zrakové a anatomické výsledky. Avšak, v súčasnosti celosvetovo najpreferovanejší liečebný režim na podávanie liečiv s obsahom anti-VEGF pri liečbe vlhkej formy VPDM používaný u väčšiny pacientov je proaktívny TAE liečebný režim. Na rozdiel od režimov reaktívnych s dávkovaním raz mesačne je hlavným prínosom proaktívneho TAE liečebného režimu možnosť identifikácie pacientov, ktorí si nevyžadujú fixnú liečbu. Po iniciálnej 3 mesačnej nasycovacej fázy je minimálny liečebný interval 8 týždňov a maximálny liečebný interval je 16 týždňov. Predĺženie intervalu o 2 až 4 týždne môže byť pre vytitrovanú skupinu pacientov postačujúce. Hlavným prínosom proaktívneho TAE liečebného režimu v bežnej klinickej praxi je individualizovaný prístup podľa funkčných a anatomických nálezov v závislosti na progresii ochorenia a minimalizovanie výskytu progresie ochorenia so súčasnou maximalizáciou dlhodobých zrakových výsledkov. Tento liečebný režim zároveň zneumožňuje nadliečeni alebo podliečeni pacientov. Takisto znamená menšiu záťaž pre pacientov, centrá a menšiu finančnú nákladovosť. Umožňuje dosiahnuť a dlhodobo udržať veľmi dobré zisky zrakovéj ostrosti s relatívne malým počtom aplikácií, a to bez nutnosti rutinného monitorovania.

LITERATÚRA

1. Moon BH, Kim Y, Kim SY. Twenty years of anti-vascular endothelial growth factor therapeutics in neovascular age-related macular degeneration treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug;24(16):13004. doi:10.3390/ijms241613004
2. Campa C, Costagliola C, Incorvaia C, et al. Inflammatory mediators and angiogenic factors in choroidal neovascularization: pathogenetic interactions and therapeutic implications. *Mediators Inflamm.* 2010 Aug;2010. pii: 546826. doi:10.1155/2010/546826
3. Stěpanov A, Studnicka J. Použití anti-VEGF léku v oftalmologii. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(1):19-24. Czech. doi:10.36290/far.2019.032
4. Heloterä H, Kaamiranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cells.* 2022;11(21):3453. doi.org/10.3390/cells11213453
5. Kaiser SM, Arepalli S, Ehlers JP. Current and future anti-VEGF agents for neovascular age-related macular degeneration. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:905-912. doi:10.2147/JEPS.S259298
6. Gualino V, Tadayoni R, Cohen SY, et al. Optical coherence tomography, fluorescein angiography, and diagnosis of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina.* 2019 Sep;39(9):1664-1671. doi:10.1097/IAE.0000000000002220
7. Told R, Sacu S, Hecht A, et al. Comparison of SD-Optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography in Type 1 and 2 Neovascular Age-related Macular Degeneration. *IOVS.* 2018 May;59(6):2393-2400. doi:10.1167/iovs.17-22902
8. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmid S, Strarengi G. High resolution imaging in microscopy and ophthalmology: New frontiers in biomedical optics [Internet]. Cham (Switzerland): Springer; 2019. Chapter 6, OCT Angiography (OCTA) in retinal diagnostics; p. 135-160. doi:10.1007/978-3-030-16638-0
9. Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis.* 2021 Feb;9(1):62-79. doi:10.1016/j.gendis.2021.02.009
10. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Jul;117(29-30):513-520. doi:10.3238/arztebl.2020.0513
11. Hang A, Feldman S, Amin AP, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies for retinal disorders. *Pharmaceuticals.* 2023;16(8):1140. doi:10.3390/ph16081140

12. Luu KT, Seal J, Green M, Winskill C, Attar M. Effect of Anti-VEGF therapy on the disease progression of neovascular age-related macular degeneration: A systematic review and model-based meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2022 May;62(5):594-608. doi:10.1002/jcph.2002
13. Song D, Liu P, Shang K, et al. Application and mechanism of anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Fron Biotechnol.* 2020;10:943915. doi:10.3389/fbioe.2022.943915
14. Hariprasad SM, Gale RP, Weng ChY, et al. An Introduction to Biosimilars for the Treatment of Retinal Diseases: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther.* 2022;11:959-982. doi:10.1007/s40123-022-00488-w
15. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham JR, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351:2805-2816.
16. Gonzales CR. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina.* 2005;25:815-827.
17. Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): A systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *J.Clin.Med.* 2020;9(5):1522. doi:10.3390/jcm9051522
18. DeCroos FCh, Reed D, Adam MK, et al. Treat-and-extend therapy using aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a prospective clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:142-150. doi:10.1016/j.ajo.2017.06.002
19. Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(7):963-976. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031
20. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology.* 2020;127(10):1345-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.017
21. Khanani AM, Guymer RH, Basu, et al. TENAYA and LUCERNE: Rationale and Design for the Phase 3 Clinical Trials of Faricimab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Sci.* 2021 Nov;1(4):100076. doi:10.1016/j.xops.2021.100076
22. Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J. Aflibercept versus Faricimab in the treatment of neovascular age-Related macular degeneration and diabetic macular edema: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug;23(16):9424. doi:10.3390/ijms23169424
23. Estarreja J, Mendes P, Silva C, Camacho P, Mateus V. The efficacy, safety, and efficiency of the off-Label use of bevacizumab in patients diagnosed with age-related macular degeneration: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *JMIR Res Protoc.* 2023; 12: e38658. doi:10.2196/3858
24. Khanna S, Komati R, Eichenbaum DA, et al. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1):e000398. doi:10.1136/bmjophth-2019-000398
25. Horner F, Lip PL, Mohammed BR, et al. Comparing effectiveness of three different anti-VEGF treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration: two years' real-world clinical outcomes. *Clin Ophthalmol.* 2021 Apr;23(15):1703-1713. doi:10.2147/OPTH.S305141
26. Gemenetzis M, Patel PJ. A Systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-VEGF agents for neovascular age-Related macular degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:79-92. doi:10.1007/s40123-017-0087-5
27. Patel PJ, Villavicencio P, Hanumunthadu D. Systematic review of neovascular age-related macular degeneration disease activity criteria use to shorten, maintain or extend treatment intervals with anti-VEGF in clinical trials: implications for clinical practice. *Ophthalmol Ther.* 2023;12:2323-2346. doi:10.1007/s40123-023-00768-z
28. Abdin AD, Mohamed A, Munteanu C, et al. Intravitreal aflibercept following treat and extend protocol versus fixed protocol for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Int J Retina Vitreous.* 2021;7:74. doi:10.1186/s40942-021-00349-x
29. Rosenberg D, Deonarain DM, Gould J, et al. Efficacy, safety, and treatment burden of treat-and-extend versus alternative anti-VEGF regimens for nAMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye.* 2022 Apr;37(1):6-16. doi:10.1038/s41433-022-02020-7
30. <https://health.gov.sk> > Zdroje > Oftlamologia-Liecba-vlhkej-formy-vekom-podmienenej-degeneracie-makuly-anti-VEGF-liek-mi-prostr-rezimu-Treat-and-Extend

REFRAKČNÍ CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ U PACIENTA S DIAGNÓZOU ALPORTOVA SYNDROMU. KAZUISTIKA

**Pospíšilová Darina, Němcová Iveta, Pašta Jiří, Hladíková
Kateřina, Vyplašilová Eva, Havlík Jan, Tesař Jan, Šín Martin**

**Oční klinika 1.LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice Praha**

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna, s výjimkou kongresových abstrakt a doporučených postupů.

Kazuistika byla prezentována na XXI. Live a Video Surgery 2022.

Do redakce doručeno dne: 30. 1. 2024

Přijato k publikaci dne: 5. 4. 2024

Publikováno on-line: 7. 6. 2024



MUDr. Pospíšilová Darina
Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední
vojenská nemocnice – Vojenská
fakultní nemocnice Praha
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
E-mail: darina.pospisilova@uvn.cz

SOUHRN

Ve své práci autoři prezentují kazuistiku 38letého pacienta s Alportovým syndromem, u kterého bylo přítomno hned několik očních projevů tohoto onemocnění. Se systémovými projevy tohoto onemocnění se pacient léčil již od svých 15 let, kdy také podstoupil transplantaci ledvin pro renální insuficienci. Dodnes užívá imunosupresiva a antihypertenziva. Pacient má také percepční poruchu sluchu. V roce 2021 přichází na naši kliniku s prosbou o řešení jeho vysoké refrakční vady, kterou už prakticky nelze korigovat brýlemi. Vstupní nejlépe korigovaná zraková ostrost byla 0,6 s korekcí -8,0sph/-4,0cyl/ax15 na pravém oku a 0,7partim s korekcí -8,0sph/-4,0cyl/ax155 na levém oku. Hodnoty autorefraktoru byly -6,25sph/-6,75cyl/ax17 na pravém oku a -6,75sph/-6,5cyl/ax155 na levém oku. Při celkovém očním vyšetření nacházíme několik očních projevů, které se u Alportova syndromu vyskytují. Na rohovce byly přítomny opacity po proběhlých erozích, při jedné z dalších kontrol pacient přišel i s nově vzniklou erozí. Dále byl přítomen přední lentikonus čočky a incipientní katarakta. Při vyšetření v arteficiální mydriáze byla skvrnitá retinopatie klinicky vyjádřena jen minimálně. Po provedení OCT byla patrná typická temporální makulární atrofie. U pacienta jsme se vzhledem ke klinickému nálezu rozhodli pro operaci incipientní katarakty s implantací monofokální torické IOL na obou očích. Během operací, které proběhly bez komplikací, chirurg zaznamenal nestandardní charakter pouzdra čočky ve smyslu větší křehkosti a horší manipulace při kapsulorhexi. Ještě týden po operaci zůstává vyšší cylindrická hodnota dioptrií, k úpravě a poklesu dochází až zhruba po měsíci od operace. Operace jednoho a druhého oka byly provedeny s odstupem jednoho měsíce. Pacient byl po operaci s refrakčním výsledkem velmi spokojen. Došlo ke zlepšení naturálního visu o 4 řádky a pacientovi zůstala slabá brýlová korekce do dálky a na čtení. U našeho pacienta byly oční projevy Alportova syndromu zjištěny a řešeny až po letech po stanovení diagnózy onemocnění. Avšak včasné odhalení očních příznaků Alportova syndromu u mladých jedinců před vznikem renální dysfunkce může vést k včasné léčbě. Při podezření na toto onemocnění je tedy vhodné pacienta ihned odeslat k dětskému lékaři, v pozdějším věku k internistovi, k dalšímu vyšetření.

Klíčová slova: Alportův syndrom, lentikonus, katarakta

SUMMARY

REFRACTIVE SURGERY IN A PATIENT WITH ALPORT SYNDROME. A CASE REPORT

The authors present a case of a thirty-eight-year-old patient with Alport syndrome. The patient had several ocular symptoms of the disease and has been treated for systemic problems in connection with Alport syndrome since he was fifteen years old. At that age the patient also underwent a kidney transplant in order to deal with renal insufficiency. To date, he still uses immunosuppressants and antihypertensives. Furthermore, the patient suffers from perceptive deafness. The patient visited our clinic in 2021 with a request to solve his high refractive error, in which the diopters were so high that it was not possible to place them in spectacles. The patient's best corrected visual acuity was 0.6 with -8.0sph/-4.0cyl/ax15 in the right eye and 0.7partim with -8.0sph/-4.0cyl/ax155 in the left eye. The autorefractometer values were -6.25sph/-6.75cyl/ax17 in the right eye and -6.75sph/-6.5cyl/ax155 in the left eye. During the eye examination we found a number of ocular manifestations that are typical of Alport syndrome. On the cornea there were opacities as a residue of corneal erosions, and at one of the following check-ups we also found a newly developed corneal erosion. Subsequently, we found an anterior lenticonus and incipient cataract. Upon performing OCT, a typical temporal macular atrophy was evident. Fundus examination in artificial mydriasis showed just a minimal manifestation of fleck retinopathy. Due to the clinical manifestation we decided to perform cataract surgery and implant a monofocal toric intraocular lens in both eyes. There were no complications during the operations, however the surgeon registered a non-standard structure of the lens capsule. The capsule was more fragile, and performing capsulorhexis was much more complicated. A week after the surgery, higher cylinder diopters were still present. A decrease of the higher diopters was noticeable one month after surgery. The time interval between the first operation and the second operation was one month. The patient was highly satisfied with result, and uncorrected visual acuity improved by over four lines. After surgery the patient needed low diopters for near as well as far distance. In the case of this patient, the ocular manifestations were detected and treated in adulthood. Nevertheless, early detection of ocular symptoms of Alport syndrome in young patients before renal failure could lead to timely start of the treatment and delay a possible renal transplant. In case of

any suspicion of Alport syndrome it is advised to send the patient to a pediatrician, and at an older age to an internal medicine specialist, for further examination.

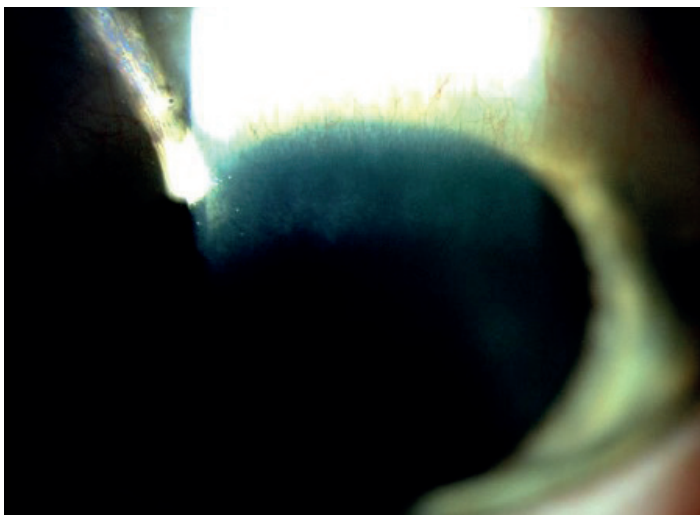
Key words: Alport syndrome, lenticonus, cataract

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024 No. x, p. xx-xx

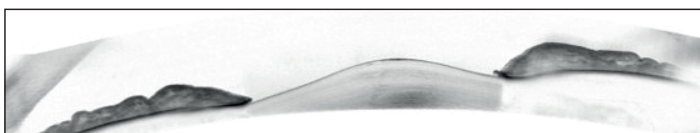
ÚVOD

Alportův syndrom (AS) je progresivní dědičné onemocnění s variabilní dědičností a fenotypovou heterogenitou. Je přítomna mutace v genech pro řetězce α a kolagenu IV, který je součástí bazální membrány ledvinných glomerulů, vnitřního ucha a některých částí oka.

V těchto tkáních dochází k poškození jejich struktury a funkce a následnému vzniku typických příznaků [1,2]. Jeden z nejčastějších a nejčasnějších příznaků je hematurie. Senzorineurální (percepční) porucha sluchu se dostavuje v pozdějším dětství [3,4]. Hlavními očními příznaky, které nalézáme u AS jsou přední lentikonus, centrální a periferní skvrnitá retinopatie [5,6]. Další oční, ale ne tak častý nález, který se může u AS objevit, jsou opacity rohovky po opakovaných erozích, zadní polymorfni rohovková dystrofie, katarakta, zadní lentikonus, atrofie temporální makulární krajiny sítnice, makulární díra [6]. Zatímco změny rohovky nebo čočky často zhoršují vidění, změny na sítnici dopad na zrakovou ostrost nemívají [7]. Pro stanovení diagnózy AS není oční nález nezbytný, avšak může pomoci k včasné diagnóze a také léčbě, což může vést k oddálení renálního selhání [5]. Interní stanovení tohoto onemocnění spočívá ve fyzikálním vyšetření, anamnéze, včetně té rodinné, analýze moči, vyšetření renální biopsie [8]. Při potvrzení AS by měl být pacient odeslán k dalším specialistům, jako je ORL a oční lékař.



Obrázek 1. Opacifikace rohovky pravého oka po opakovaných erozích



Obrázek 2. Přední lentikonus pravého oka

Genetické testování pomáhá nejen stanovit diagnózu, ale také určit dědičnost u daného jedince i odhalit AS u jeho rodinných příslušníků [4].

KAZUISTIKA

V roce 2021 přichází na naši kliniku 38letý pacient s prosbou o řešení jeho vysoké refrakční vady, kterou už prakticky nebylo možné korigovat brýlemi či kontaktními čočkami. Subjektivně udával zhoršené vidění do dálky v posledních několika letech, kdy bylo také nutné několikrát změnit brýlovou korekci. Brýle do dálky nosí od svých 15 let. Dle pacienta byla jeho brýlová korekce do 30 let okolo $-3,0\text{sphD}$, další roky se hodnota postupně zvyšovala. Dále



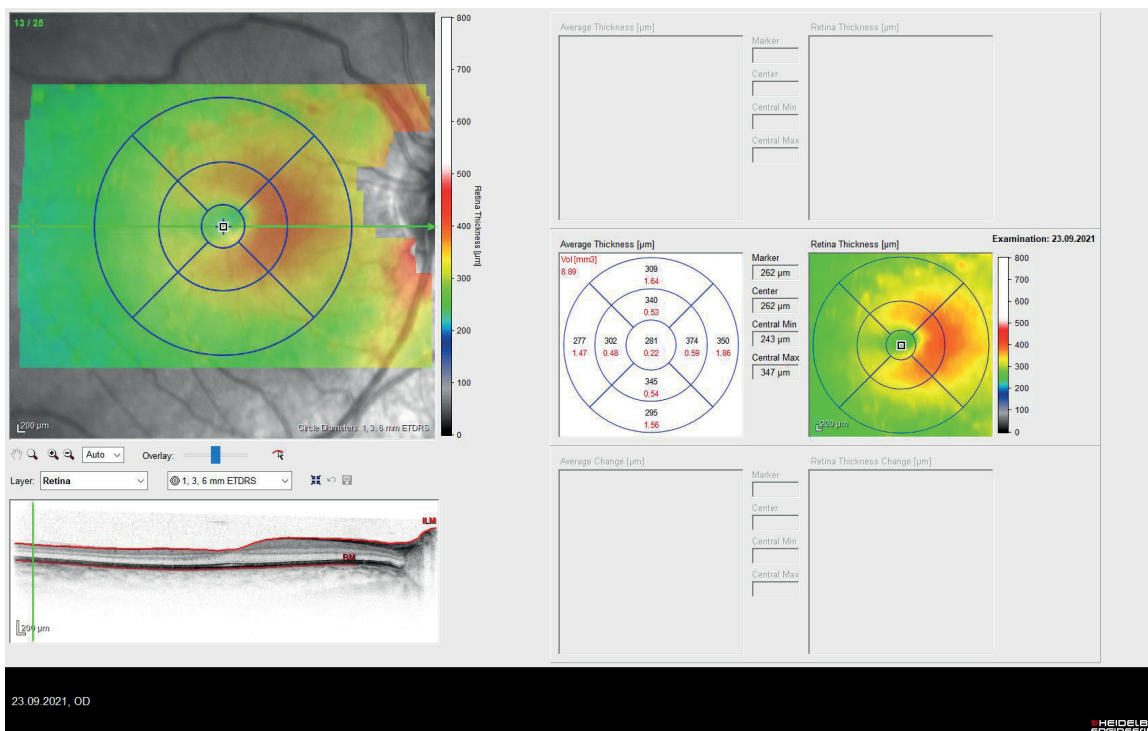
Obrázek 3. Foto fundu pravého oka, kde je patrný diskretní nález centrální i periferní tečkovité retinopatie



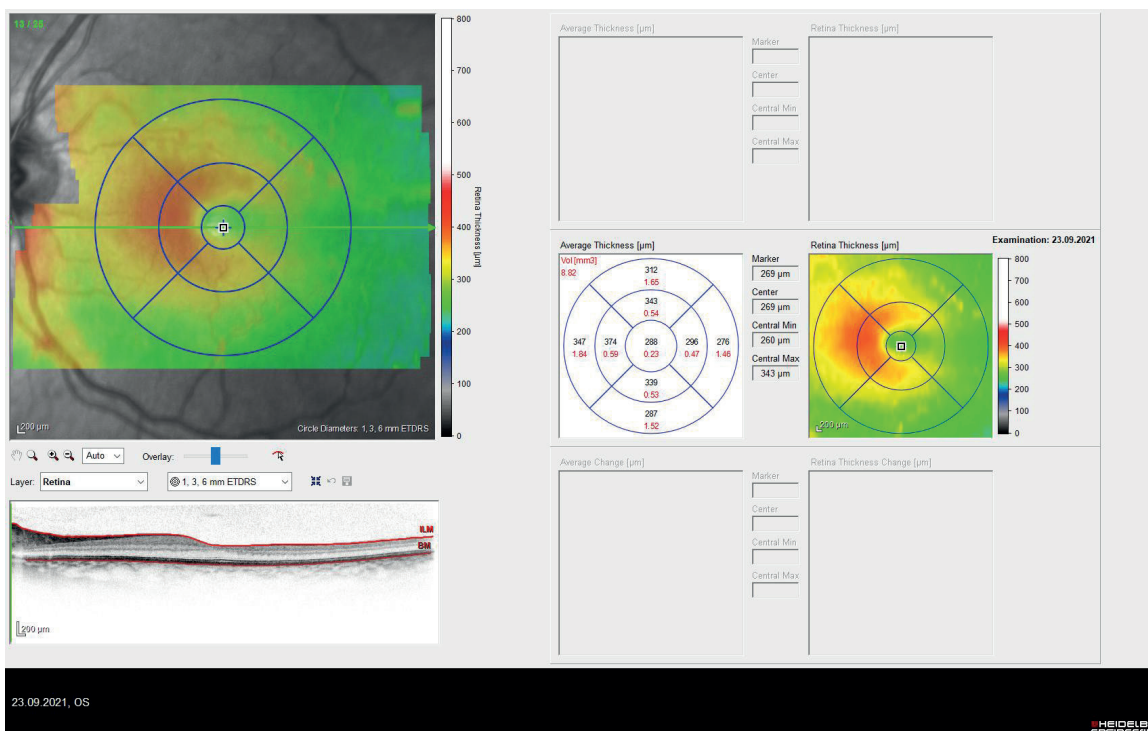
Obrázek 4. Foto fundu levého oka s velmi obdobným nálezem jako na oku pravém

z oční anamnézy popisoval opakované eroze rohovky, které většinou zaléčil lubrikancii doma sám. Z osobní anamnézy pacient upozornil na Alportův syndrom. S celkovými projevy tohoto onemocnění se pacient léčí již od svých 15 let, kdy také podstoupil transplantaci ledvin pro renální insuficienci. Dlouhodobě užívá imunosupresiva a anti-hypertenziva. Pacient má také percepční poruchu sluchu. Vstupní nejlépe korigovaná zraková ostrost byla 0,6 s korekcí -8,0sph/-4,0cyl/ax15 na pravém oku a 0,7partim s korekcí -8,0sph/-4,0cyl/ax155 na levém oku, hodnoty odpovídaly

vlastní korekci pacienta. Hodnoty na autorefraktoru byly -6,25sph/-6,75cyl/ax17 na pravém oku a -6,75sph/-6,5cyl/ax155 na levém oku. Nitrooční tlak byl normální. Při vyšetření na šterbinové lampě jsme na rohovce popsali lokální zašednutí, které bylo pravděpodobně místem po opakovaných erozích (Obrázek 1). Přední komora, zornice i duhovka byly v normě. V arteficiální mydriáze byla přední plocha čočky neobvykle konicky vyklenuta v její centrální části, tedy byl přítomen oboustranný přední lentikonus čočky, což jsme si také zobrazili na předněkomorové opti-



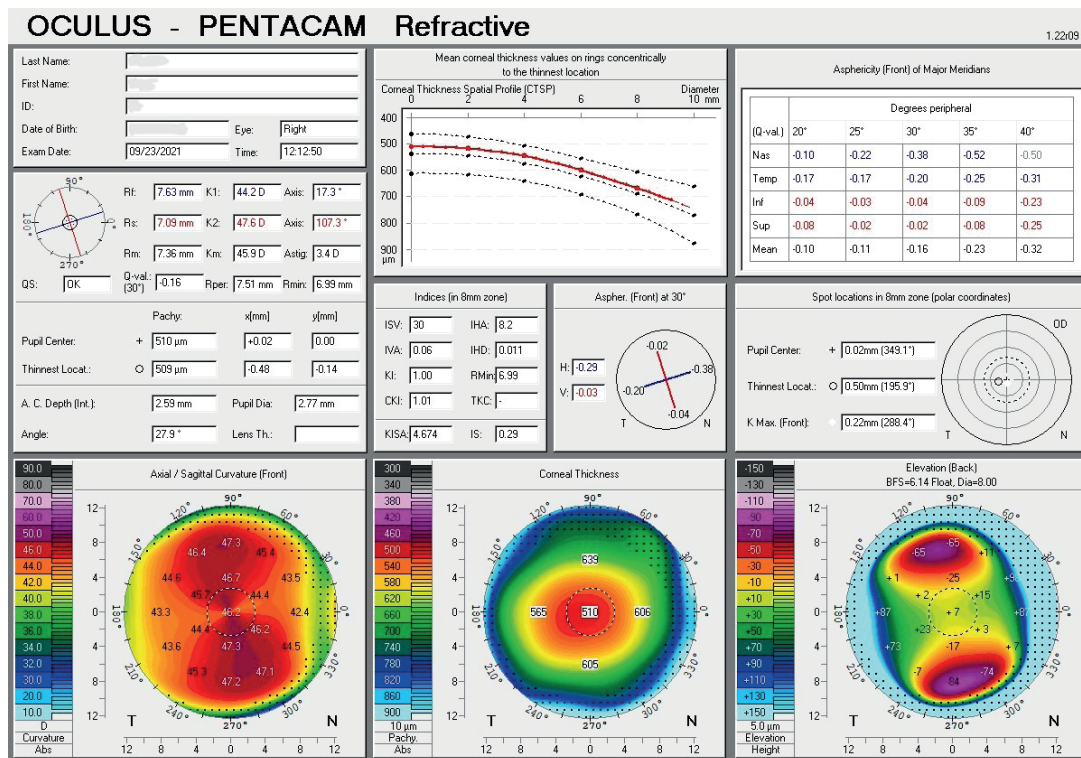
Obrázek 5. Snímek OCT pravého oka s poklesem retinální tloušťky v temporální polovině makuly



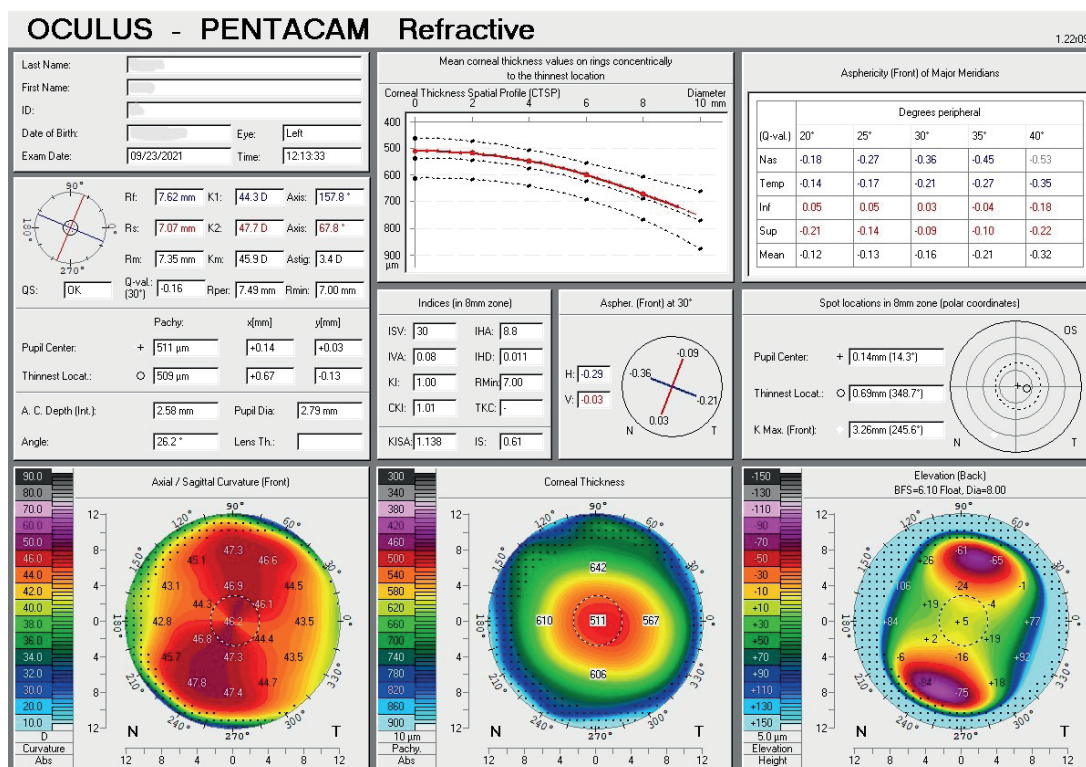
Obrázek 6. Snímek OCT levého oka s poklesem retinální tloušťky v temporální polovině makuly

ké koherentní tomografii (Obrázek 2). Byla přítomna incipientní, převážně nukleární, katarakta. Sklivec byl v normě. Na pozadí papila zrakového nervu v normě. Na sítnici jen velmi diskrétní nález běložlutavých skvrn v makulární oblasti na obou očích, což jsme zdokumentovali na fotografii fundu (Obrázky 3, 4). Bylo provedeno vyšetření optickou koherentní tomografií, kde byla patrna atrofie temporální

části makuly na levém i pravém oku (Obrázky 5, 6). Pentacam ukazoval astigmatismus podle pravidla o velikosti 3.4 cyl D na obou očích, pachymetrie byla normální (Obrázky 7, 8). Biometrické parametry naměřené na IOL Maste-ru 700 by svědčily spíše pro hypermetropickou oční vadu. Avšak tento fakt byl porušen právě přítomností předního lentikonu čočky, který vedl k progresivní myopii a vyššímu



Obrázek 7. Pentacam pravého oka, kde vidíme astigmatismus podle pravidla



Obrázek 8. Pentacam levého oka, kde vidíme astigmatismus podle pravidla

astigmatismu, než jaký byl dle Pentacamu. Délka oka paradoxně byla vpravo 21,52 mm a vlevo 21,66 mm, hloubka přední komory byla 2,59 mm vpravo a 2,58 mm vlevo. Pacientovi byla navržena operace počínající katarakty s implantací torické monofokální čočky do obou očí. Optická mohutnost IOL byla vypočítána tak, aby výsledná refrakce byla -2,0sphD pro zachování brýlí do dálky na přání pacienta. Samotný výkon byl bez komplikací, nicméně chirurg upozornil na neobvyklou křehkost a tenkost přední kapsuly čočky. Byla implantována monofokální torická IOL o velikosti +29,0sph/4,25cyl/ax65 do levého oka a o velikosti +29,0sph/3,5cyl/ax110 do pravého oka.

Po první operaci levého oka bylo nutné s odstupem dvou dnů provést dorotování IOL do plánované osy 65 stupňů, protože došlo k posunu o 10 stupňů. Pooperačně měl pacient standardní terapii tobramycinum/dexamethasonum gtt 5x denně jeden týden a poté další týden 3x denně. Během pooperačních kontrol trvalo několik týdnů, než došlo k poklesu zbytkových cylindrických dioptrií. Pacientův naturální visus po operaci byl 0,5partim vpravo a 0,2 vlevo. Vidění do blízka bylo 0,5 a 0,63 naturálně. Výsledná refrakce pacienta byla -0,75sph/-1,0cyl/ax172 na pravém oku a -1,50sph/-0,75cyl/ax13 na levém oku. Nejlépe korigovaná zraková ostrost do dálky byla 1,0 na obou očích. Nejlépe korigovaná zraková ostrost do blízka byla 1,0 na obou očích. Pacient byl s výsledkem operace spokojen a nadále zůstává v našich kontrolách. Při roční kontrole zjišťujeme, že se pacientovi vidění nezhoršilo, ani nedošlo k progresi nálezu na sítnici.

DISKUZE

Alportův syndrom je progresivní dědičné onemocnění, které postihuje jednoho člověka z 5000 [1]. Dědičnost je nejčastěji X-vázaná, tvoří až okolo 80 %, méně častá je potom autosomálně recesivní a dále autosomálně dominantní dědičnost. Muži jsou AS postiženi více než ženy. Jednotlivé geny, ve kterých k mutaci dochází, jsou COL4A3, COL4A4 při autosomálně dominantní a autosomálně recesivní dědičnosti, a COL4A5 při X-vázané dědičnosti [1,2]. Protože při AS dochází také k poškození bazální membrány kapsuly čočky, Descementovy membrány, Bowmanovy membrány, vnitřní limitující membrány sítnice a bazální membrány retinálního pigmentového epitelu, jsou přítomny i oční příznaky [6,9,10]. Hlavními očními příznaky, které nalézáme u AS jsou přední lentikonus, a centrální a periferní skvrnitá retinopatie [5,6]. Zatímco změny rohovky nebo čočky často zhoršují vidění, změny na sítnici dopad na zrakovou ostrost nemívají [7]. Lentikonus je morfologická oční patologie, kdy při ztenčení pouzdra čočky dochází ke konické protruzi pouzdra čočky, což má za následek refrakční změny ve smyslu progresivní myopie a nepravidelného astigmatismu. Při vyšetření na šterbinové lampě můžeme pozorovat příznak olejové kapky, který je umístěn axiálně. Lentikonus bývá častěji přední, ale může být i zadní [6]. Výměna morfologicky změněné čiré čočky (popř. i s kataraktou) za čočku umělou je efek-

tivní možností, jak zbavit pacienta refrakční vady a zlepšit zrakovou ostrost [11]. Ve srovnání s operací senilní katarakty je operace čočky s předním lentikonem technicky náročnější pro větší křehkost a ztenčení předního pouzdra čočky [12]. Dle popsaných histologických nálezů při vyšetření předního pouzdra elektronovým mikroskopem byla pozorována abnormální struktura. Při vyšetření bylo nalezeno ztenčení předního pouzdra nejen v jeho centrální části, kde je konické vyklenutí, ale také v jeho periférii. Byly patrné vertikální dehiscence ve vnitřních dvou třetinách pouzdra, nepravidelnost epitelu čočky i samotné buňky epitelu vykazovaly patologické změny [13,14]. Hlavními odlišnostmi, které u operace katarakty u AS máme, na rozdíl od běžné operace senilní katarakty, jsou nestandardní struktura předního pouzdra čočky, přístup ke kalkulaci IOL, kdy je potřeba vycházet také z topografie rohovky při volbě cylindrické hodnoty a osy astigmatismu a v poslední řadě zvážit po pohovoru s pacientem implantaci torické buď monofokální nebo multifokální čočky [12]. V případě našeho pacienta jsme na základě biometrického měření zvolili torickou monofokální čočku s cílovou refrakcí -2,0 sph. Pacient byl na brýlovou korekci od puberty zvyklý a přál si ji zachovat. Z několika prací vyplývá, že při operaci katarakty za asistence femtosekundového laseru snižuje riziko komplikací při provádění kapsulorhexe, kdy křehkost přední kapsuly může mít za následek její nechtěné rozšíření do periférie a nepravidelný tvar [11,12,15]. Ze zkušenosti jiných autorů, kdy je kapsulorhexe prováděna standardním způsobem, je doporučeno při kapsulorhexi použití mikrokleští pro technicky větší náročnost tohoto kroku operace, aby nedošlo k rozšíření do periférie [16]. Během operací u našeho pacienta byla prováděna manuální kapsulorhexe, za použití běžných nástrojů, která proběhla bez komplikací. Z patologií zadního segmentu oka je nejčastější skvrnitá retinopatie, která se projevuje bělavými a žlutavými tečkami a skvrnami. Při pohledu na fundus lze někdy vidět tzv. „lozegne“ příznak neboli dull macula reflex, který vzniká snížením tloušťky temporální oblasti makuly. Tyto změny vznikají na podkladě ztenčené membrány limitans interna, vrstvy nervových vláken a bazální membrány RPE [9]. Centrální nebo periferní retinopatie bývá často přítomna již od pacientova dospívání [8]. Sítnicová komplikace, která se velmi vzácně může objevit a významně zhoršit vidění je makulární díra. Velikost bývá obvykle větší, než makulární díra z jiných příčin a pooperační výsledky nebývají dobré [6,7,9,17]. U našeho pacienta naštěstí tato patologie přítomna nebyla, a tak nebyla nutná operace zadního segmentu oka. Pro stanovení diagnózy AS nejsou oční příznaky potřebné. Avšak při podezření na toto onemocnění a odeslání internímu specialistovi mohou pomoci při včasné k diagnóze a léčbě [5].

ZÁVĚR

Zjištěním typických očních patologií AS při očním vyšetření a odesláním takto suspektního pacienta za interním specialistou, který včas nasadí patřičnou léčbu,

máme možnost pacientovi oddálit selhání ledvin a následnou transplantaci ledvin. Dále máme jako oční lékaři možnost zlepšit zrakovou ostrost pacienta operací morfologicky změněné čiré čočky výměnou za čočku umělou.

Avšak je třeba pečlivě předoperační plánování a zkušený chirurg, aby pooperační výsledek byl co nejuspokojivější. Nutno také myslet na vyšetření zbylých členů rodiny pro možný výskyt tohoto onemocnění i u nich.

LITERATURA

1. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:158-168. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1629-4>
2. Kashtan C. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment, Published: July 22, 2020, doi: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2020.03.026>
3. Češka R, a kolektiv. Interna, 2. aktualizované vydání. Praha (Česká republika). Triton; 2015. Vrozená onemocnění ledvin; p.588.
4. Watson S, Padala SA, Hashmi MF, et al. Alport Syndrome. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470419/>
5. Xu JM, Zhang SS, Zhang Q, et al. Ocular manifestations of Alport syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2010;3(2):149-151. Epub 2010 Jun 18. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.02.13
6. Kaur K, Gurnani B. Lenticonus. 2023 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 36943989.
7. Ramakrishnan R, Shenoy A, Meyer D. Ocular Manifestations and Potential Treatments of Alport Syndrome: A Systematic Review. *J Ophthalmol.* 2022 Sep 8;2022:9250367. doi: 10.1155/2022/9250367
8. Krejčířová I, Varadyová B, Doležel Z, Autrata R, Matušová J, Gregorová E. Vzácná oční manifestace u podezření na Alportův syndrom [Rare Ocular Manifestation with Suspect Alport Syndrome]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2014;70(3):114-118.
9. Savige J, Liu J, DeBuc DC, et al. Retinal basement membrane abnormalities and the retinopathy of Alport syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Mar;51(3):1621-1627. Epub 2009 Oct 22. doi: 10.1167/iovs.08-3323
10. Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, Ricardo S, Barua M. Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. *Kidney Med.* 2023 Mar 21;5(5):100631. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100631
11. Barnes AC, Roth AS. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in anterior lenticonus due to Alport syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017 Mar 14;6:64-66. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.03.004
12. Orts-Vila P, Amparo F, Rodríguez-Prats JL, Tañá-Rivero P. Alport Syndrome and Femtosecond Laser-assisted Cataract Surgery. *J Ophthalmic Vis Res.* 2020 Apr 6;15(2):264-269. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6748
13. Choi Jh, Na Ks, Bae Sh, Roh Gh. Anterior lens capsule abnormalities in Alport syndrome. *Kor J Ophthalmol.* 2005 Mar;19(1):84-89. doi: 10.3341/kjo.2005.19.1.84
14. Jiayue Zhou, Jing Wu, Qichuan Yin, et al. (2021) Ultrastructural and immunofluorescence analysis of anterior lens capsules in autosomal recessive Alport syndrome, *Opht Genetics.* 42:2,132-138, doi: 10.1080/13816810.2020.1852575
15. Nath M, Gireesh P. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in Alport's syndrome - A case report. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Nov;67(11):1891-1893. doi: 10.4103/IJO_586_19
16. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Haghghi B, Moshirfar M. Phacoemulsification in bilateral anterior lenticonus in Alport syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(39):e17054. doi: 10.1097/MD.0000000000017054
17. Karimi S, Mohammad Bagheri Rafsanjani N. Bilateral Giant Full Thickness Macular Holes: An Infrequent Manifestation of Alport Syndrome. *J Ophthalmic Vis Res.* 2023 Jul-Sep; 18(3):328-333. Published online 2023 Jul 28. doi:10.18502/jovr.v18i3.13781

POUŽITÍ SKLÉRÁLNÍCH ŠTĚPŮ V OČNÍ CHIRURGII. PŘEHLED

Dítě Jakub, Netuková Magdaléna, Procházková Alexandra,
Poláchová Martina, Krivosheev Katarína, Studený Pavel

Oftalmologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

*Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení
a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou
farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde
otištěna.*

Do redakce doručeno dne: 29. 8. 2023

Přijato k publikaci dne: 20. 12. 2023



MUDr. Jakub Dítě
Oftalmologická klinika 3. lékařské
fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní
nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
Praha 10
E-mail: jakub.dite@gmail.com

SOUHRN

Cíle: Shrnutí historie i současné trendy ve využití sklérálních štěpů v oftalmologii.

Materiál a metody: Provedli jsme analýzu literatury prostřednictvím databází MEDLINE a Cochrane Library. Hledaná hesla byla "sclera", "graft", "surgery". Výsledkem vyhledávání bylo 1596 článků, z nichž jsme 192 vyhodnotili jako relevantní. Relevantní články byly seřazeny chronologicky a dle způsobu využití sklérálních štěpů, což umožnilo vypracování přehledového článku.

Výsledek: Skléra se v oftalmologii rutinně používá od padesátých let dvacátého století, a to v mnoha různých indikacích. Některé z nich se časem staly prakticky obsoletními (například využití při operačním řešení amoce sítnice), ale velká část nachází uplatnění dodnes (zejména využití v glaukomové či okuloplastické chirurgii, případně jako záplata při defektu skléry nebo rohovky).

Závěr: I přesto, že je v současné době alogenní skléra oproti jiným produktům tkáňového bankovníctví v oftalmologii využívána spíše méně často a okruh jejích indikací se částečně zúžil, zůstává vzhledem ke své dostupnosti a vlastnostem užitečným a perspektivním materiálem.

Klíčová slova: skléra, štěp, chirurgie, oftalmologie, přehled

SUMMARY

SCLERAL GRAFTS IN OPHTHALMIC SURGERY. A REVIEW

Aim: To summarize the history and current trends in the use of scleral grafts in ophthalmology.

Materials and methods: We conducted a review of the literature through the MEDLINE and Cochrane Library databases. The search terms were "sclera", "graft", and "surgery". The search resulted in 1596 articles, of which we evaluated 192 as relevant. The relevant articles were sorted chronologically and according to the method of using scleral grafts, which enabled the development of a review article.

Results: The sclera has been routinely used in ophthalmology since the 1950s in many different indications. Some of these indications have become practically obsolete over time (for example, use in the surgical management of retinal detachment), but a large number still find application today (especially use in glaucoma or oculoplastic surgery, or as a patch for a defect in the sclera or cornea).

Conclusion: Even though allogeneic sclera is currently used less frequently in ophthalmology compared to other tissue banking products and the range of its indications has partially narrowed, it remains a useful material due to its availability and properties.

Key words: sclera, graft, surgery, ophthalmology, review

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

ÚVOD

Skléra vzniká během embryologického vývoje z buněk neurální lišty a společně s rohovkou vytváří takzvanou tunica fibrosa oculi. Tvoří přibližně pět šestin povrchu očního bulbu a podobně jako rohovka je tvořena zejména vlákny kolagenu 1. typu, která ale nejsou v případě skléry tak pravidelně organizovaná, následkem čehož není opak od rohovky transparentní. Dále obsahuje jen rela-

tivně velmi malé množství buněk a krevních cév. Skládá se ze čtyř vrstev – episkléra, stroma, lamina fusca a endotel. Tloušťka skléry je 0,3–1,0 mm, přičemž největších hodnot dosahuje v oblasti zadního pólu a nejmenších v okolí úponů okohybných svalů.

Vzhledem ke své stavbě, která jí dodává pevnost a zároveň díky malému množství krevních cév a buněk i relativně nízkou antigenicitu a malou náchylnost k rejekci, je skléra už dlouho považována za výhodný materiál. V oční

chirurgii ji lze využít nejen při autologní, ale i při alogenní transplantaci.

MATERIÁL A METODY

Při vypracování přehledového článku jsme provedli analýzu literatury prostřednictvím databází MEDLINE a Cochrane Library. Hledaná hesla byla "sclera", "graft", "surgery". Výsledkem vyhledávání bylo 1596 článků, z nichž jsme 192 vyhodnotili jako relevantní. Relevantní články byly seřazeny chronologicky a dle způsobu využití sklerálních štěpu, což umožnilo vypracování přehledového článku. Zdroje nalezených článků byly rovněž prohledány za účelem možného nalezení dalších relevantních literárních zdrojů, které nebyly při původním vyhledávání v databázi zachyceny.

PRVNÍ ZMÍNKY O VYUŽITÍ SKLÉRY

První zmínka o využití skléry v oční chirurgii pochází ze čtyřicátých let dvacátého století, kdy Costa publikoval článek na téma subkonjunktiválních sklerálních štěpů [1] a Larsson popsal řešení perforace rohovky pomocí záplaty z autologní skléry [2], náhradou defektu v rohovce sklerálním štěpem se v následujících letech zabývali i další autoři včetně Kurze [3,4]. Další možný způsob využití skléry popsal na začátku padesátých let Paufigue, který využil sklerální záplatu při chirurgickém řešení skleromalácie [5].

Původně se používala výhradně autologní [2], nebo čerstvá alogenní tkáň [6,7]. V padesátých a šedesátých letech dvacátého století ale začalo období velkého rozvoje tkáňového bankovníctví, které díky novým metodám konzervace a uchování tkání umožnilo do té doby nemyšlitelné rozšíření využití alogenních tkání v oční chirurgii, což se týkalo i skléry. Payrau v roce 1961 jako první publikoval využití lyofilizované skléry [8], Rodriguez-Vasquez v roce 1962 popsal využití skléry konzervované v xylolu [9], Wilson v roce 1964 publikoval využití skléry konzervované v glycerolu [10] a Knobloch v roce 1965 popsal využití skléry konzervované v etanolu [11]. Tyto nové postupy umožnily další výrazné rozšíření možností použití skléry v oční chirurgii.

DEFEKTY ROHOVKY

Jak je zmíněno již v úvodu, jednou z nejstarších dostupných publikací popisujících využití skléry v oftalmologii je Larssonův článek z roku 1948, popisující její úspěšné využití k uzavření defektu rohovky při rohovkovém vředu [2]. Na jeho práci v padesátých letech dvacátého století navázali další autoři včetně Kurze [3,4]. I přesto, že se jedná spíše o raritní metodu, má stále své uplatnění a ve velmi komplikovaných případech nebo při nedostatku jiných možností se k uzavření perforací rohovky různé etiologie

používá dodnes [12–22]. Zajímavé je, že skléra má po implantaci do rohovky tendenci k projasnění [3,13,15]. Dále oproti rohovkovým štěpům stačí k utěsnění defektu jen tenká sklerální záplata, díky čemuž dle Prydala při použití na periferii rohovky dochází k rychlejší zrakové rehabilitaci a zároveň menšímu indukovanému pooperačnímu astigmatismu [15].

DEFEKTY A ZTENČENÍ SKLÉRY VČETNĚ SKLEROMALÁCIE

Chirurgické řešení skleromalácie za pomoci sklerální záplaty popsal už Paufigue v roce 1953 [5] a postupně na něj navázali i další autoři [7,23], během následujících let byly úspěšně popsány metody řešení imunitně podmíněného [24–30], chirurgicky indukovaného – nejčastěji jako následek operace pterygia [8,28,31–40], infekčního [41–46], posttraumatického [40,47] i postradiačního [35,37,48–50] ztenčení skléry.

Kanagasundaram publikoval v roce 1959 možnost využití sklerálního štěpu při řešení traumatické ruptury bulbu [6]. I v této indikaci byla skléra nadále často používaná [51,52]. Karaca popsal dobré výsledky při řešení penetrujícího poranění oka s použitím pouze lamelárního autologního štěpu skléry [22]. Turaga zase popsal úspěšné využití sklerální záplaty u pacienta s Marfanovým syndromem trpícím rekurentními spontánními rupturami bulbu [53].

Další častou indikací k využití sklerálních nebo sklerokorneálních štěpů se staly rekonstrukce oční stěny po rozsáhlých resekcích výkonech, nejčastěji pro melanom uvey. Jako první tuto techniku popsal Tarkkanen v roce 1967 při operaci melanomu na limbu [54], poté další autoři popsal možnost rekonstrukce například po korneoskleroiroidocyklektomii pro melanom řasnatého tělesa [55,56] nebo po sklerochororetinektomii pro melanom choroidey [57]. Obdobným způsobem lze řešit i spinocelulární karcinom [58] nebo benigní tumory – například limbální dermoid [59,60]. Z raritních indikací byla popsána i rekonstrukce oka po resekcii Kaposiho sarkomu předního segmentu oka u dítěte po transplantaci kostní dřeně pro akutní lymfoblastovou leukémii [61].

V současné době je využití sklerálního štěpu k řešení defektu nebo ztenčení skléry stále velmi aktuální technika, alternativně lze použít fascii lata femoris [27,62], periost [45], perichondrium [63,64], perikard [65–67], temporální fascii [68], bukální sliznici [49,69], tarzokonjunktivální lalok [70], amnion [71,72] nebo rohovku [71,73–75].

SKLEROPLASTIKA

Možnost řešení progresivní myopie u dětí za pomoci skleroplastiky s využitím sklerálního štěpu publikoval jako první Borley v roce 1958 a postupně na něj navázali i další autoři [76–80]. V roce 2018 publikoval Xue dobré výsledky při použití alogenní skléry ošetřené metodou crosslinkingu [81].

Jako alternativa se při skleroplastice používají i jiné biologické materiály, například preparáty z porcinní (prasečí) kůže [82], dura mater [83] nebo lyofilizovaná fascia lata femoris [84], případně i syntetické materiály (Gore-Tex) [80].

VITREORETINÁLNÍ CHIRURGIE

Na základě práce Rodrigueze-Vasqueze z roku 1962 [9] se skléra dlouho používala jako alternativní materiál při operaci amoce sítnice zevním přístupem a v následujících letech ji v této indikaci s různými modifikacemi úspěšně používali i další autoři [10,11,85–89].

Vzhledem k tomu, že v dnešní době je za zlatý standard při řešení amoce sítnice považována pars plana vitrektomie [90] a v případě operace zevním přístupem se v naprosté většině případů používají syntetické materiály – mj. silikon, hydrogel, Gore-Tex [91,92], je v dnešní době využití skléry v této indikaci již prakticky obsoletní.

Další inovativní využití skléry ve vitreoretinální chirurgii publikoval v roce 2017 Shah. Popisuje možnost řešení makulárního edému způsobeného jamkou zrakového nervu implantací sklerálního štěpu za účelem uzavření jamky [93].

OKULOPLASTICKÁ CHIRURGIE

V rámci okuloplastické chirurgie našla skléra první využití v roce 1968, kdy Helveston publikoval výsledky řešení extruze orbitálního implantátu u pacientů po enukleaci překrytím sklerální záplatou [94]. Na toto téma bylo postupně publikováno velké množství prací [95–103] a dodnes se v této indikaci v různých modifikacích používá. Vzhledem k velmi dobrým výsledkům těchto operací a relativně častým extruzím hlavně u některých typů orbitálních implantátů (zejména implantáty z hydroxyapatitu) Soll v roce 1974 publikoval svou práci, ve které popisuje velmi dobré výsledky při krytí orbitálních implantátů sklerální záplatou už při primární operaci [104]. I tato technika se uchytila a v následujících letech publikovali své výsledky mnozí další autoři [105–110]. Vzácnější možnost využití skléry u pacientů po enukleaci popsal v roce 1983 Smith, které ji využil jako výplňový materiál při atrofii tkání oční [111].

Jako alternativní materiál pro krytí implantátů se využívá fascia lata femoris [101], bovinní perikard [107,112], labiální sliznice [113] nebo Vicrylová síťka [114].

Další možnost využití skléry v okuloplastické chirurgii popsal Bodian v roce 1968 [115]. Při tarzofrontálním závěsu za účelem korekce ptózy používal čerstvou nebo konzervovanou skléru jako alternativu k fascia lata femoris. Na jeho práci navázal v roce 1975 Helveston, který doporučoval skléru zpevnit nevstřebatelným stehem [116].

V současné době výrazně častěji využívané materiály při tarzofrontálním závěsu jsou ale zejména již zmíněná autogenní nebo alogenní fascia lata femoris [117–119]

a syntetické materiály jako silikon, Gore-Tex nebo polypropylen [119–121].

Další indikací využití skléry je náhrada zadní lamely očního víčka při řešení jizevnatého entropia, což publikovali jako první Tenzel a Rubenzik v roce 1975 [122,123] a v následujících letech i mnozí další autoři [124–126]. Obdobným způsobem, tedy náhradou zadní lamely očního víčka sklérou, lze řešit i retrakci víček různé etiologie (mj. endokrinní orbitopatie), což prvně publikoval Crawford v roce 1976 [127] a po něm mnoho dalších autorů [124,128–136], nebo rozsáhlejší defekty po resekčních výkonech, například v rámci modifikace plastiky dle Cutlera a Bearda [137,138], případně po resekcii pro těžkou keratoconjunctivitis lignea [139].

Obecně mezi autory panuje konsenzus, že v případě náhrady části víčka sklérou je zapotřebí použít implantát větších rozměrů, než je konkrétní defekt, protože postupem času dochází ke kontrakci sklerálního štěpu [123,129].

Zejména využití skléry při řešení retrakce víček při endokrinní orbitopatii je i nadále velmi aktuální a často používaná metoda. Jako alternativní materiál lze k náhradě zadní lamely očního víčka úspěšně využít i syntetické materiály jako je porózní polyethylen (Medpor) [136], dále například volný tarzokojunktivální lalok [135], sliznici tvrdého patra [135,136], tragální chrupavku (odebranou z ušního tragu obvykle jako autotransplantát) [136,138] nebo bezbuněčnou tkáňovou matrix (AloDerm) [136]. U pacientů po resekcích víček se často využívá i autologní štěp z periostu okraje oční, který zároveň poskytuje fixaci ke kosti a tím pádem je výhodný k rekonstrukci zejména laterálního koutku [140].

CHIRURGIE GLAUKOMU

První, kdo využil skléru při chirurgickém řešení glaukomu, byl Nesterov. Ve své práci z roku 1978 popsal metodu implantace sklerálních proužků do supraciliárního prostoru, případně v kombinaci s provedením cyklodialýzy [141].

V roce 1987 publikoval Fredman možnost prevence extruze Moltenovy chlopně za pomoci překrytí sklérou [142], což je dodnes v případě krytí glaukomových implantátů běžně používaná metoda, kterou v různých variacích publikovali i další autoři [143–154]. Lam obdobným způsobem popsal krytí Ahmedovy chlopně [143], Aslanides navrhl v této indikaci využití autologní skléry z důvodu lepší dostupnosti [144] a Zeppa publikoval modifikaci s fixací skléry za pomoci tkáňového lepidla [155].

Další materiály, které byly úspěšně použity při krytí glaukomových implantátů, jsou perikard [145,148,150,156–159], dura mater [145,146], rohovka [152,154,156,157,160,161], tragální perichondrium [162], kolagenový implantát Ologen [163], fascia lata femoris [157] nebo amniová membrána [157,158]. Případně lze implantát zavést do sklerálního tunelu, kdy není potřeba žádný další krycí implantát [151,157,164,165]. Zejména rohovka se v poslední době

v této indikaci jeví jako výhodná alternativa vzhledem k dobré dostupnosti (jako odpadní produkt refrakčních operací) a dobrému kosmetickému efektu [152].

Další velmi častou indikací k využití skléry v chirurgii glaukomu je řešení pooperačních komplikací. Melamed v roce 1991 publikoval metodu řešení perzistentního sáknutí z filtračního polštáře za pomoci sklerální záplaty [166], což je při sáknutí nebo nadměrné filtraci dodnes používaná technika, kterou poté popsali i mnozí další autoři [167–179]. King v roce 2009 navrhl modifikovanou techniku s pouze drobnou sklerální záplatou fixovanou tkáňovým lepidlem [176]. Sklerální záplatou se dá efektivně řešit i extruze glaukomového implantátu [180,181], případně ji lze využít při revizi pro pooperační blebitidu s endoftalmitidou [182].

Při řešení komplikací s filtračním polštářem byla jako alternativa ke sklěře v minulosti úspěšně využita i fascia lata femoris [183], rohovka [183,184], dura mater [183], perikard [183], acelulární dermální štěp [183], bukální sliznice [183], tragální perichondrium [183], amniová membrána [183], polytetrafluorethylen [183] nebo Ologen [183].

Jako další možnost využití skléry v chirurgii glaukomu byla navrhována i její implantace při hluboké sklerektomii, což v minulosti popsala Devloo a následně Mousa [185,186].

DALŠÍ INDIKACE

Sklerální nebo sklerokorneální štěpy lze využít i při řešení pooperační nebo pouřazové epitelové invaze do přední komory oka, což jako první publikoval Naumann v roce 1992 [187] a následně Forster a Rummelt, kteří tuto techniku také úspěšně využívali [188,189].

Relativní novinkou je metoda operace strabismu, kterou v roce 2018 publikovala Thorisdottir. V komplikovaných případech úspěšně využívá k nastavení délky okohybného svalu proužek skléry [190,191].

STATISTICKÁ DATA

Abychom demonstrovali četnost využití skléry v různých indikacích v reálných podmínkách moderní oční chirurgie, prezentujeme zde data z Katalánska, které ve svém přehledovém článku z roku 2020 publikovala Sabater-Cruz a její tým [192]. Ta nám říkají, že z celkového počtu 874 sklerálních štěpů bylo 77,5 % využito při chirurgii glaukomu, 5,2 % při okuloplastické chirurgii, 5 % při řešení defektů rohovky a skléry, 3,8 % při rekonstrukcích očního bulbu a 2,9 % při krytí orbitálních implantátů. Autoři popisují narůstající trend ve využití skléry při rekonstrukcích víček, a naopak klesající trend v jejím využití při řešení defektů rohovky a skléry.

ZÁVĚR

Jak vyplývá z výše prezentovaných prací, skléra se v oftalmologii během posledních cca 80 let využívala v mnoha různých indikacích. Některé jsou již prakticky obsoletní (například využití při operaci amoce sítnice zevním přístupem), některé spíše raritní (uzávěr perforace rohovky), ale v mnoha dalších případech je skléra i nadále buď jednoznačnou metodou volby (zejména využití v chirurgii glaukomu, případně řešení retrakce očních víček, extruze orbitálních implantátů nebo defektů skléry), nebo alespoň relevantní variantou v případě nedostupnosti jinak častěji používaného materiálu (například řešení rozsáhlých defektů víček nebo skleroplastiky). Její hlavní výhodou jsou dobré mechanické vlastnosti a nízká imunogenita díky vysokému obsahu kolagenu a jen minimálnímu obsahu krevních cév a buněk. Proto i přesto, že se oproti jiným produktům tkáňového bankovníctví používá relativně méně často, zůstává zajímavým a perspektivním materiálem pro použití v oční chirurgii.

LITERATURA

1. Costa LR. [Subconjunctival scleral grafts]. Arch Soc Cir Hosp. 1945 Dec;15:755-758. Spanish.
2. Larsson S. Treatment of perforated corneal ulcer by autoplasic scleral transplantation. Br J Ophthalmol. 1948 Jan;32(1):54-57.
3. Kurz J. Přeměna sklerální tkáně po implantaci do lidské rohovky. [Transformation of the scleral tissue following implantation in the human cornea]. Cesk Oftalmol. 1953 Oct;9(5):393-401. Czech.
4. Kok-Van Alphen CC. Corneal grafting of sclera, skin and mucous membrane. Ophthalmologica. 1951 Dec;122(6):382-384.
5. Paufigue L, Moreau PG. [Scleromalacia perforans: histologic aspect, treatment by scleral transplant]. Ann Ocul (Paris). 1953 Dec;186(12):1065-1076.
6. Kanagasundaram CR. Repair of perforating injury with a scleral graft. Br J Ophthalmol. 1959 Jul;43(7):440-441.
7. Obear MF, Winter FC. Technique of overlay scleral homograft. Arch Ophthalmol. 1964 Jun;71:837-838.
8. Payrau P, Remky H. [Scleroplasty with preserved sclera]. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild. 1961 Jul;138:797-804.
9. Rodriguez-Vasquez F. New implant for retinal detachment surgery. Am J Ophthalmol. 1962;53:937-943.
10. Wilson FM. Homografts of preserved sclera in retinal detachment surgery. Arch Ophthalmol. 1964 Aug;72:212-218.
11. Knobloch WH, Cibis PA. Retinal detachment surgery with preserved human sclera. Am J Ophthalmol. 1965 Aug;60:191-204.
12. Stilma JS. Conjunctival excision or lamellar scleral autograft in 38 Moore's ulcers from Sierra Leone. Br J Ophthalmol. 1983 Jul;67(7):475-478.
13. Wang B, Wang Y, Ding J. [Repair of cornea-sclera defect by autogenous sclera graft from the same eye]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 1997 Jul;11(4):206-207.
14. Chaidaroon W, Sonthi W, Manassakorn A. Penetrating keratoplasty following scleral patch graft procedure. J Med Assoc Thai. 2004 Jan;87(1):53-58.
15. Prydal JI. Use of an autologous lamellar scleral graft to repair a corneal perforation. Br J Ophthalmol. 2006 Jul;90(7):924.
16. Levartovsky S, Springer A, Leiba H, Marcovich AL, Pollack A. Homologous scleral graft for corneal perforation in a child. Cornea. 2008 Feb;27(2):230-231.
17. Turner SJ, Johnson Z, Corbett M, Prydal J. Scleral autoplasty for the repair of corneal perforations: a case series. Br J Ophthalmol. 2010 May;94(5):669-670.
18. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Scleral Patch Graft Augmented Cyanoacrylate Tissue Adhesive for Treatment of Moderate-Sized Noninfectious Corneal Perforations (3.5-4.5 mm). Cornea. 2013 Oct;32(10):1326-1330.

19. Prasher P. Use of an autologous lamellar scleral graft to repair a corneal perforation. *Int Ophthalmol*. 2014 Aug;34(4):957-960.
20. Jovanovic V, Jankov M, Nikolic L. Treatment of perforated cornea with an autologous lamellar scleral graft: histologic findings. *Arq Bras Oftalmol*. 2018 Jan-Feb;81(1):59-62.
21. Jyothi ELS, Krishna OG, Rao PL, Sekhar PR. Case series of scleral patch grafts during COVID-19 pandemic. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Sep;69(9):2530-2532.
22. Karaca U, Usta G. The usability of lamellar scleral autograft in ocular perforation treatment. *Int Ophthalmol*. 2022 Feb;42(2):377-383.
23. Armstrong K, McGovern VJ. Scleromalacia perforans with repair grafting. *Trans Ophthalmol Soc Aust*. 1955;15:110-121.
24. Sevel D, Abramson A. Necrogranulomatous scleritis treated by an onlay scleral graft. *Br J Ophthalmol*. 1972 Nov;56(11):791-799.
25. de la Maza MS, Tauber J, Foster CS. Scleral grafting for necrotizing scleritis. *Ophthalmology*. 1989 Mar;96(3):306-310.
26. Saito N, Mori T, Kubota Y, Tochikubo T, Matsuhashi M, Komoto M. [A case of lamellar keratoplasty and autoscleroplasty combined with keratoepithelioplasty for Wegener's sclerocorneal ulcer]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1992 Aug;96(8):1061-1066. Japanese.
27. Kachmaryk M, Bouchard CS, Duffner LA. Bilateral fascia lata patch grafts in a patient with progressive scleromalacia perforans. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996 May;27(5):397-400.
28. Sangwan VS, Jain V, Gupta P. Structural and functional outcome of scleral patch graft. *Eye (Lond)*. 2007 Jul;21(7):930-935.
29. Aldasoro-Cáceres V, Aldasoro-Cáceres I, Pérez-Moreiras JV, Murrié-Fernández M, Ibáñez-Bosch R. Escleritis necrotizante c-ANCA positivo y escleritis múltiple compatible con Wegener ocular: tratamiento con rituximab [C-ANCA positive necrotising scleritis and multiple sclerosis compatible with ocular Wegener: treatment with rituximab]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014 Jan;89(1):31-34. Spanish.
30. Wen JC, Lam J, Baniitt MR. Scleral Patch Graft With a Suture Reinforcement Technique in Surgical Management of Necrotizing Scleritis With Ectasia. *Cornea*. 2018 Jul;37(7):933-935.
31. Ryan SJ, Goldberg MF. Scleral surgery: selected indications and techniques. *Doc Ophthalmol*. 1971 May 14;29(2):261-287.
32. Gopal L, Badrinath SS. Autoscleral flap grafting: a technique of scleral repair. *Ophthalmic Surg*. 1995 Jan-Feb;26(1):44-48.
33. Oh JH, Kim JC. Repair of scleromalacia using preserved scleral graft with amniotic membrane transplantation. *Cornea*. 2003 May;22(4):288-293.
34. Ozcan AA, Bilgic E, Yagmur M, Ersöz TR. Surgical management of scleral defects. *Cornea*. 2005 Apr;24(3):308-311.
35. Esquenazi S. Autogenous lamellar scleral graft in the treatment of scleral melt after pterygium surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Dec;45(12):1869-1871.
36. Jain V, Shome D, Natarajan S, Narverkar R. Surgically induced necrotizing scleritis after pterygium surgery with conjunctival autograft. *Cornea*. 2008 Jul;27(6):720-721.
37. de Farias CC, Sterlenich T, de Sousa LB, Vieira LA, Gomes JÁP. Randomized trial comparing multilayer amniotic membrane transplantation with scleral and corneal grafts for the treatment of scleral thinning after pterygium surgery associated with beta therapy. *Cornea*. 2014 Nov;33(11):1197-1204.
38. Polat N. Use of an Autologous Lamellar Scleral Graft to Repair a Scleral Melt After Mitomycin Application. *Ophthalmol Ther*. 2014 Dec;3(1-2):73-76.
39. Pujari A, Chaniyara MH, Sharma P, Sharma N. Necrotizing scleritis following uncomplicated strabismus surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2555-2557.
40. Rajagopal R, Matai HD, Gopal L, Susvar P, Bhende PS. Anterior staphyloma repair following trauma and surgery - A retrospective review of techniques and outcomes over 25 years. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Aug;70(8):2967-2971.
41. Lamba PA, Shukla KN, Ganapathy M. Rhinosporidium granuloma of the conjunctiva with scleral ectasia. *Br J Ophthalmol*. 1970 Aug;54(8):565-568.
42. de Doncker RM, de Keizer RJ, Oosterhuis JA, Maes A. Scleral melting in a patient with conjunctival rhinosporidiosis. *Br J Ophthalmol*. 1990 Oct;74(10):635-637.
43. Lin CP, Wu YH, Chen MT, Huang WL. Repair of a giant scleral ulcer with a scleral graft and tissue glue. *Am J Ophthalmol*. 1991 Feb 15;111(2):251.
44. Lin CP, Tsai MC, Wu YH, Shih MH. Repair of a giant scleral ulcer with preserved sclera and tissue adhesive. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996 Dec;27(12):995-999.
45. Castelino AM, Rao SK, Biswas J, Gopal L, Madhavan HN, Kumar SK. Conjunctival rhinosporidiosis associated with scleral melting and staphyloma formation: diagnosis and management. *Cornea*. 2000 Jan;19(1):30-33.
46. Siatiri H, Mirzaee-Rad N, Aggarwal S, Kheirkhah A. Combined Tenonplasty and Scleral Graft for Refractory Pseudomonas Scleritis Following Pterygium Removal with Mitomycin C Application. *Ophthalmic Vis Res*. 2018 Apr-Jun;13(2):200-202.
47. Nakazawa M, Tamai M, Kiyosawa M, Watanabe Y. Homograft of preserved sclera for post-traumatic scleral staphyloma in Ehlers-Danlos syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224(3):247-250.
48. Barman M, Finger PT, Milman T. Scleral patch grafts in the management of uveal and ocular surface tumors. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2631-2636.
49. Zahiti-Rashiti K, Meyer P, Goldblum D. Oral Mucosa as a Treatment Option in Perforating Scleral Necrosis after Proton Beam Radiation Therapy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Apr;235(4):459-460.
50. Correa ZM, Huth B, Augsburg JJ. Scleral necrosis in patients with posterior uveal melanomas evaluated by transcleral fine needle aspiration biopsy and treated by 125I plaque. *Arq Bras Oftalmol*. 2018 Jul-Aug;81(4):330-335.
51. Rodríguez-Ares MT, Touriño R, Capeans C, Sánchez-Salorio M. Repair of scleral perforation with preserved scleral and amniotic membrane in Marfan's syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999 Jun;30(6):485-487.
52. Jain V, Natarajan S, Shome D, Gadgil D. Spectacle-induced ocular trauma: an unusual mechanism. *Cornea*. 2007 Jan;26(1):109-110.
53. Turaga K, Senthil S, Jalali S. Recurrent spontaneous scleral rupture in Marfan's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2016 May 19.
54. Tarkkanen A, Vannas S. Corneoscleral grafting in the treatment of malignant melanoma of the limbus. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1967;56(3):327-329.
55. Wilensky JT, Holland MG. A pigmented tumor of the ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 1974 Sep;92(3):219-220.
56. Rummelt V, Naumann GO, Folberg R, Weingeist TA. Surgical management of melanocytoma of the ciliary body with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol*. 1994 Feb 15;117(2):169-176.
57. Peyman GA, Apple DJ. Local excision of choroidal malignant melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1974 Sep;92(3):216-218.
58. Shields JA, Eagle RC, Marr BP, Shields CL, Grossniklaus HE, Stulting RD. Invasive spindle cell carcinoma of the conjunctiva managed by full-thickness eye wall resection. *Cornea*. 2007 Sep;26(8):1014-1016.
59. Paufigue L, Charleux J. [Corneo-scleral graft for the treatment of dermoids of the limbus]. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1967 May-Jun;67(5):463-467.
60. Burillon C, Durand L. Solid dermoids of the limbus and the cornea. *Ophthalmologica*. 1997;211(6):367-372.
61. Guo H, Huang K, Zhou D et al. [Acute leukemia child with ocular Kaposi's sarcoma after hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literatures review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013 May;34(5):445-448. Chinese.
62. Kobtan H. Use of autologous fascia lata as a natural biomaterial for tectonic support in surgically induced necrotizing scleritis. *Eye (Lond)*. 2015 Apr;29(4):580-584.
63. Yoo WS, Kim CR, Kim BJ et al. Successful Treatment of Infectious Scleritis by Pseudomonas aeruginosa with Autologous Perichondrium Graft of Conchal Cartilage. *Yonsei Med J*. 2015 Nov;56(6):1738-1741.
64. Kim JT, Kim KW, Mun S, Chun YS, Kim JC. Transplantation of autologous perichondrium with amniotic membrane for progressive scleral necrosis. *Ocul Surf*. 2019 Jul;17(3):571-577.
65. Alkharashi M, Dagi AF, Dagi LR. Pericardial patch graft repair of severe localized scleral thinning encountered during strabismus surgery. *J AAPOS*. 2017 Apr;21(2):156.
66. Bhalla M, Luk S, Jolly R, Ahmed F. Two-stage aqueous drainage tube implant with pericardial graft patch. *Eye (Lond)*. 2019 Sep;33(9):1509-1516.
67. Droutsas K, Giachos I, Katsiampoula V, Kourti P, Kymionis G, Petrou P. Treatment of Progressive Scleromalacia Perforans by Tectonic Enhancement With Lyophilized Equine Pericardium. *Cornea*. 2021 May 1;40(5):648-651.
68. Zgolli HM, Mabrouk S, Fekih O, Malek I, Nacef L. Superficial Temporal Muscle Fascia Grafting: Successful Transplant of Surgical-induced Necrotizing Scleritis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021 Jan 19;27(4):238-240.

69. Lamarca-Mateu J, Salvador-Culla B, Gómez-Benlloch A, Barraquer RI. Oral mucosa for reconstructive surgery in a case of severe inflammatory necrotizing sclero-uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Jan;68(1):221-223.
70. Finger PT, Reddy HS, Maheshwari A. Tarsoconjunctival flap for scleromalacia related to treatments for conjunctival melanoma. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2023 Jan 18.
71. de Farias CC, Sterlenich T, de Sousa LD, Vieira LA, Gomes JÁP. Randomized trial comparing multilayer amniotic membrane transplantation with scleral and corneal grafts for the treatment of scleral thinning after pterygium surgery associated with beta therapy. *Cornea.* 2014 Nov;33(11):1197-1204.
72. Syed YA, Rapuano CJ. Umbilical amnion and amniotic membrane transplantation for infectious scleritis and scleral melt: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021 Jan 23.
73. Naseripour M, Aghaei H, Sedaghat A, Kheirkhah A, Jaber R, Azma Z. Corneal Patch Graft: A New Approach for Scleral Necrosis Secondary to Plaque Radiotherapy. *Cornea.* 2016 Apr;35(4):565-568.
74. Burcu A, Yalınz-Akkaya Z, Özdemir ES, Özbek-Uzman S. Donor Cornea 74. Use in Scleral Surface Reconstruction. *Turk J Ophthalmol.* 2021 Aug 27;51(4):192-198.
75. Balestrazzi E, Mosca L, Blasi MA, Giannico MI, Balestrazzi A. Tectonic Keratoplasty to Restore the Bulbar Wall after Block Excision of Benign and Malignant Intraocular Tumors. *J Ophthalmol.* 2019 May 2.
76. Borley WE, Snyder AA. Surgical treatment of high myopia; the combined lamellar scleral resection with scleral reinforcement using donor eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1958 Nov-Dec;62(6):791-801.
77. Miller WW, Borley WE. Surgical treatment of degenerative myopia. Scleral reinforcement. *Am J Ophthalmol.* 1964 May;57:796-804.
78. Thompson FB. A simplified scleral reinforcement technique. *Am J Ophthalmol.* 1978 Dec;86(6):782-790.
79. Ward B, Tarutta EP, Mayer MJ. The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia. *Eye (Lond).* 2009 Dec;23(12):2169-2174.
80. Autrata R, Šenková K, Unčová E, Řehůřek J. Skleroplastika při progresivní mopi u dětí: 20-leté výsledky. *Folia strabologica et neuroophthalmologica.* 2011;10(1):18-19. Czech.
81. Xue A, Zheng L, Tan G et al. Genipin-Crosslinked Donor Sclera for Posterior Scleral Contraction/Reinforcement to Fight Progressive Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jul 2;59(8):3564-3573.
82. Gerinec A, Slezakova G. Posterior scleroplasty in children with severe myopia. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(2):73-78.
83. Chen M, Dai J, Chu R, Qian Y. The efficacy and safety of modified Snyder-Thompson posterior scleral reinforcement in extensive high myopia of Chinese children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Nov;251(11):2633-2638.
84. Széll N, Boross A, Fackó A, Sohajda Z. Results with Posterior Scleral Reinforcement for Progressive Highly Myopic Children in Hungary. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022 Sep;239(9):1125-1131.
85. Miller HA. Scleral buckling with human preserved sclera in retinal detachment surgery. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1966 Nov;70(11):2771-2778.
86. Pischel DK. The use of scleral transplants in the treatment of retinal detachment. *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet.* 1967;51:9-12.
87. Breffeilh LA. The use of human sclera as an encircling band for surgical treatment of retinal detachment. *South Med J.* 1971 Nov;64(11):1346-1347.
88. O'Gawa GM, Carey JD. Homologous scleral explant buckles in retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol.* 1974 Apr;77(4):505-508.
89. François J, Verbraeken H, Hanssens M. Scleral pockets and lyophilized sclera in retinal detachments. *Ophthalmologica.* 1979;179(3):153-157.
90. Poulsen CD, Peto T, Grauslund J, Green A. Epidemiologic characteristics of retinal detachment surgery at a specialized unit in Denmark. *Acta Ophthalmol.* 2016 Sep;94(6):548-555.
91. Roldán-Pallarés M, del Castillo Sanz JL, Susi SA, Refojo MF. Long-term complications of silicone and hydrogel explants in retinal reattachment surgery. *Arch Ophthalmol.* 1999 Feb;117(2):197-201.
92. Sheu SJ, Chou LC, Lee IY, Wang CC. Histopathology of polytetrafluoroethylene (Gore-tex) as a scleral buckle in humans. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001 May-Jun;32(3):245-247.
93. Shah PK, Karandikar SS, Narendran V. Scleral Autograft for Optic Nerve Head Pit Associated Chronic Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017 Mar 1;48(3):251-254.
94. Helveston EM, Young LL. Human scleral patch for repair of exposed or extruded orbital implants. *Surg Forum.* 1968;19:490-492.
95. Helveston EM. Human bank scleral patch; for repair of exposed or extruded orbital implants. *Arch Ophthalmol.* 1969 Jul;82(1):83-86.
96. Helveston EM. A scleral patch for exposed implants. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1970 Nov-Dec;74(6):1307-1310.
97. Zolli C, Shannon GM. Experience with donor sclera for extruding orbital implants. *Ophthalmic Surg.* 1977 Feb;8(1):63-70.
98. Soll DB. The use of sclera in surgical management of extruding implants. *Ophthalmology.* 1978 Aug;85(8):863-868.
99. McCarthy RW, Swann ES. Autogenous scleral graft in implant extrusion. *Ophthalmic Surg.* 1980 Oct;11(10):686-687.
100. Goldberg MF. A simplified scleral graft technique for covering an exposed orbital implant. *Ophthalmic Surg.* 1988 Mar;19(3):206-211.
101. Rubin PA. Enucleation, evisceration, and exenteration. *Curr Opin Ophthalmol.* 1993 Nov;4(5):39-48.
102. Kim J-H, Khwarg S-I, Choung HK, Yu YS. Management of porous polyethylene implant exposure in patients with retinoblastoma following enucleation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004 Nov-Dec;35(6):446-452.
103. Axmann S, Paridaens D. Anterior surface breakdown and implant extrusion following secondary alloplastic orbital implantation surgery. *Acta Ophthalmol.* 2018 May;96(3):310-313.
104. Soll DB. Donor sclera in enucleation surgery. *Arch Ophthalmol.* 1974 Dec;92(6):494-495.
105. Oestreicher JH, Liu E, Berkowitz M. Complications of hydroxyapatite orbital implants. A review of 100 consecutive cases and a comparison of Dexon mesh (polyglycolic acid) with scleral wrapping. *Ophthalmology.* 1997 Feb;104(2):324-329.
106. Inkster CF, Ng SGJ, Leatherbarrow B. Primary banked scleral patch graft in the prevention of exposure of hydroxyapatite orbital implants. *Ophthalmology.* 2002 Feb;109(2):389-392.
107. Arat YO, Shetlar DJ, Boniuk M. Bovine pericardium versus homologous sclera as a wrapping for hydroxyapatite orbital implants. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2003 May;19(3):189-193.
108. Yoon JS, Lew H, Kook KH, Lee SY. The use of autogenous sclera as wrapping material in hydroxyapatite implantation. *Ophthalmologica.* 2009;223(1):7-11.
109. Gawdat TI, Ahmed RA. Scleral shield: primary results of a new surgical technique in augmenting porous orbital implant protection. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Nov-Dec;24(6):948-952.
110. Nadal J, Daien V, Jacques J, Hoa D, Mura F, Villain M. Evisceration with autogenous scleral graft and bioceramic implantation without the modified scleral shell: 133 cases over 17 years. *Orbit.* 2019 Feb;38(1):19-23.
111. Smith B, Lisman RD. Use of sclera and liquid collagen in the camouflage of superior sulcus deformities. *Ophthalmology.* 1983 Mar;90(3):230-235.
112. Gayre GS, Debacker C, Lipham W, Tawfik HA, Holck D, Dutton JJ. Bovine pericardium as a wrapping for orbital implants. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2001 Sep;17(5):381-387.
113. Chow K, Satchi K, McNab AA. Combined use of bulbar conjunctival pedicle flap and labial mucous membrane graft for porous orbital implant exposure: Long-term outcome. *Orbit.* 2018 Aug;37(4):293-298.
114. Wang J-K, Liao S-L, Lai P-C, Lin LLK. Prevention of exposure of porous orbital implants following enucleation. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):61-67.
115. Bodian M. Repair of ptosis using human sclera. *Am J Ophthalmol.* 1968 Mar;65(3):352-358.
116. Helveston EM, Wilson DL. A suture-reinforced scleral sling. Technique for suspension of the ptotic upper lid. *Arch Ophthalmol.* 1975 Aug;93(8):643-645.
117. Wasserman BN, Sprunger DT, Helveston EM. Comparison of materials used in frontalis suspension. *Arch Ophthalmol.* 2001 May;119(5):687-691.
118. Krásný J, Měřicka P. Možnosti řešení ptózy v dětství i v dospělosti [Treatment of ptosis in children and adults]. *Cesk Slov Oftalmol.* 1999 May;55(3):145-154. Czech.
119. Chen L, Li J, Zhang C, Li Y, Hou L, Ma J. Surgical Interventions for Congenital Ptosis: a Systematic Review and Meta-analysis of 14 Randomized Controlled Trials. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 May 5.
120. Nakauchi K, Mito H, Mimura O. Frontal suspension for congenital ptosis using an expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) sheet: one-year follow-up. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:131-136.
121. Théra JP, Tiama JM, Konipo A, Napo A, Bamani S. Traitement du ptosis congénital dans un pays à faible revenu: suspension du

- releveur au muscle frontal par le polypropylène à l'Institut d'Ophthalmologie tropicale de l'Afrique (IOTA) [Treatment of congenital ptosis in a low-income country: polypropylene frontalis sling at the African Institute of Tropical Ophthalmology]. *J Fr Ophtalmol*. 2020 Feb;43(2):123-127. French.
122. Tenzel RR, Miller GR, Rubenzik R. Cicatricial upper lid entropion. Treated with banked scleral graft. *Arch Ophthalmol*. 1975 Oct;93(10):999-1000.
 123. Rubenzik R, Tenzel RR, Miller GR. Repair of cicatricial entropion of the upper eyelid. *Am J Ophthalmol*. 1975 Aug;80(2):302-303.
 124. Dryden RM, Soll DB. The use of scleral transplantation in cicatricial entropion and eyelid retraction. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1977 Jul-Aug;83(4 Pt 1):669-678.
 125. Thommy CP. Scleral homograft inlay for correction of cicatricial entropion and trichiasis. *Br J Ophthalmol*. 1981 Mar;65(3):198-201.
 126. Zhang L, Hou Z, Li Y, Li D. Combined Surgical Strategies Adjusted to Clinical Evaluations for Severe Upper Eyelid Cicatricial Entropion and Trichiasis. *J Craniofac Surg*. 2023 Mar-Apr;34(2):764-767.
 127. Crawford JS, Easterbrook M. The use of bank sclera to correct lid retraction. *Can J Ophthalmol*. 1976 Oct;11(4):309-322.
 128. Cooper WC. The surgical management of the lid changes of Graves' disease. *Ophthalmology*. 1979 Dec;86(12):2071-2080.
 129. Flanagan JC. Retraction of the eyelids secondary to thyroid ophthalmopathy--its surgical correction with sclera and the fate of the graft. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1980;78:657-685.
 130. Doxanas MT, Dryden RM. The use of sclera in the treatment of dysthyroid eyelid retraction. *Ophthalmology*. 1981 Sep;88(9):887-894.
 131. Hurwitz JJ, Archer KF, Gruss JS. Treatment of severe lower eyelid retraction with scleral and free skin grafts and bipedicle orbicularis flap. *Ophthalmic Surg*. 1990 Mar;21(3):167-172.
 132. Mourits MP, Koornneef L. Lid lengthening by sclera interposition for eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 1991 Jun;75(6):344-347.
 133. Feldman KA, Putterman AM, Farber MD. Surgical treatment of thyroid-related lower eyelid retraction: a modified approach. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1992;8(4):278-286.
 134. Olver JM, Rose GE, Khaw PT, Collin JR. Correction of lower eyelid retraction in thyroid eye disease: a randomized controlled trial of retractor tenotomy with adjuvant antimetabolite versus scleral graft. *Br J Ophthalmol*. 1998 Feb;82(2):174-180.
 135. Oestreicher JH, Pang NK, Liao W. Treatment of lower eyelid retraction by retractor release and posterior lamellar grafting: an analysis of 659 eyelids in 400 patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2008 May-Jun;24(3):207-212.
 136. Park E, Lewis K, Alghoul MS. Comparison of Efficacy and Complications Among Various Spacer Grafts in the Treatment of Lower Eyelid Retraction: A Systematic Review. *Aesthet Surg J*. 2017 Jul 1;37(7):743-754.
 137. Wesley WE, McCord Jr CD. Transplantation of eyebank sclera in the Cutler-Beard method of upper eyelid reconstruction. *Ophthalmology*. 1980 Oct;87(10):1022-1028.
 138. Carroll RP. Entropion following the Cutler-Beard procedure. *Ophthalmology*. 1983 Sep;90(9):1052-1055.
 139. Berlin AJ, Carim M, Langston RH, Price RL. Scleral grafting in the management of ligneous conjunctivitis. *Ophthalmic Surg*. 1982 Apr;13(4):288-291.
 140. Leone Jr CR. Periosteal flap for lower eyelid reconstruction. *Am J Ophthalmol*. 1992 Oct 15;114(4):513-514.
 141. Nesterov AP, Kolesnikova LN. Implantation of a scleral strip into the supraciliary space and cyclodialysis in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978 Oct;56(5):697-704.
 142. Freedman J. Scleral patch grafts with Molteno setons. *Ophthalmic Surg*. 1987 Jul;18(7):532-534.
 143. Lam SA, Cheuk W, Lai JS. Short-term results of using Lamellar Corneo-scleral patch graft for the Ahmed glaucoma valve implant surgery. *Yan Ke Xue Bao*. 1997 Sep;13(3):109-112.
 144. Aslanides IM, Spaeth GL, Schmidt CM, Lanzl IM, Gandham SB. Autologous patch graft in tube shunt surgery. *J Glaucoma*. 1999 Oct;8(5):306-309.
 145. Smith MF, Doyle JW, Ticerney Jr JW. A comparison of glaucoma drainage implant tube coverage. *J Glaucoma*. 2002 Apr;11(2):143-147.
 146. Zalta AH. Long-term experience of patch graft failure after Ahmed Glaucoma Valve® surgery using donor dura and sclera allografts. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012 Sep-Oct;43(5):408-415.
 147. Choudhari NS, Neog A, Sharma A, Iyer GK, Srinivasan B. Our experience of fibrin sealant-assisted implantation of Ahmed glaucoma valve. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Jan-Feb;61(1):23-27.
 148. Muir KW, Lim A, Stinnett S, Kuo A, Tseng H, Walsh MM. Risk factors for exposure of glaucoma drainage devices: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2014 May 2.
 149. Tsoukanas D, Xanthopoulou P, Charonis AC, Theodossiadi P, Kopsinis G, Filippopoulos T. Heterologous, Fresh, Human Donor Sclera as Patch Graft Material in Glaucoma Drainage Device Surgery. *J Glaucoma*. 2016 Jul;25(7):558-564.
 150. Wijsard MH, Haan M, Rietveld E, van Rijn LJ. Donor sclera versus bovine pericardium as patch graft material in glaucoma implant surgery and the impact of a drainage suture. *Acta Ophthalmol*. 2018 Nov;96(7):692-698.
 151. Pakravan M, Hatami M, Esfandiari H et al. Ahmed Glaucoma Valve Implantation: Graft-Free Short Tunnel Small Flap versus Scleral Patch Graft after 1-Year Follow-up: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmol Glaucoma*. 2018 Nov-Dec;1(3):206-212.
 152. Wang Y, Li X, Huang W et al. Partial thickness cornea tissue from small incision lenticule extraction: A novel patch graft in glaucoma drainage implant surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar.
 153. Kitnarong N, Srikulsasitorn B, Aurboonsong T. Glycerin-preserved Human-donor Corneoscleral Patch Grafts for Glaucoma Drainage Devices. *J Glaucoma*. 2020 Nov;29(11):1065-1069.
 154. Panda S, Khurana M, Vijaya L, George R, Balekudaru S. Comparison of conjunctiva-related complications between scleral and corneal patch grafts in Ahmed glaucoma valve implantation. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Mar;71(3):881-7.
 155. Zeppa L, Romano MR, Capasso L, Tortori A, Majorana MA, Costagliola C. Sutureless human sclera donor patch graft for Ahmed glaucoma valve. *Eur J Ophthalmol*. 2010 May-Jun;20(3):546-51.
 156. Wigton E, Swanner JC, Joiner W et al. Outcomes of shunt tube coverage with glycerol preserved cornea versus pericardium. *J Glaucoma*. 2014 Apr-May;23(4):258-261.
 157. Lind JT, Shute TS, Sheybani A. Patch graft materials for glaucoma tube implants. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Mar;28(2):194-198.
 158. Sheha H, Tello C, Al-Aswad LA, Sayed MS, Lee RK. Outcomes of the Shunt Tube Exposure Prevention Study: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019 Nov-Dec;2(6):392-401.
 159. Ahmed F, Mohamed NG. TAG (Tube and Graft) Sandwich Technique: A Novel Single-Stage Scleral Reinforcement and Aqueous Drainage Tube Implantation. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2021 Jul 14.
 160. Singh M, Chew PTK, Tan D. Corneal patch graft repair of exposed glaucoma drainage implants. *Cornea*. 2008 Dec;27(10):1171-1173.
 161. Spierer O, Waisbourd M, Golan Y, Newman H, Rachmiel R. Partial thickness corneal tissue as a patch graft material for prevention of glaucoma drainage device exposure. *BMC Ophthalmol*. 2016 Feb 27.
 162. Chun YS, Kim KW, Kim JC. Autologous tragal perichondrium patch graft for ahmed glaucoma valve tube exposure. *J Glaucoma*. 2013 Dec.
 163. Stephens JD, Sarkisian SR Jr. The use of collagen matrix (Ologen) as a patch graft in glaucoma tube shunt surgery, a retrospective chart review. *F1000Res*. 2016 Aug 1.
 164. Gdih G, Jiang K. Graft-free Ahmed valve implantation through a 6 mm scleral tunnel. *Can J Ophthalmol*. 2017 Feb;52(1):85-91.
 165. Eslami Y, Azaripour E, Mohammadi M, Kiarudi MY, Fakhraie G, Zarei R et al. Single long scleral tunnel technique for prevention of Ahmed valve tube exposure. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Jan;29(1):52-56.
 166. Melamed S, Ashkenazi I, Belcher DC 3rd, Blumenthal M. Donor scleral graft patching for persistent filtration bleb leak. *Ophthalmic Surg*. 1991 Mar;22(3):164-165.
 167. Clune MJ, Shin DH, Olivier MM, Kupin TH. Partial-thickness scleral-patch graft in revision of trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1993 Jun 15;115(6):818-820.
 168. Yan L, Zhang S, Dong Q. [The effect of heterogeneous scleral transplantation on hypotony after filtration surgery of glaucoma with mitomycin C]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1997 May;33(3):181-183.
 169. Kosmin AS, Wishart PK. A full-thickness scleral graft for the surgical management of a late filtration bleb leak. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997 Jun;28(6):461-468.
 170. Morris DA, Ramocki JM, Shin DH, Glover BK, Kim YY. Use of autologous Tenon's capsule and scleral patch grafts for repair of excessively draining fistulas with leaking filtering blebs. *Glaucoma*. 1998 Dec;7(6):417-419.
 171. Oyakhire JO, Moroi SE. Clinical and anatomical reversal of long-term hypotony maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004 May;137(5):953-955.

172. Kompa S, Redbrake C, Arend O, Remky A. [Defect closure with scleral grafts]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004 Oct;221(10):867-871.
173. Halkiadakis I, Lim P, Moroi SE. Surgical results of bleb revision with scleral patch graft for late-onset bleb complications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jan-Feb;36(1):14-23.
174. Harizman N, Ben-Cnaan R, Goldenfeld M, Levkovitch-Verbin H, Melamed S. Donor scleral patch for treating hypotony due to leaking and/or overfiltering blebs. *J Glaucoma*. 2005 Dec;14(6):492-496.
175. Au L, Wechsler D, Spencer F, Fenerty C. Outcome of bleb revision using scleral patch graft and conjunctival advancement. *J Glaucoma*. 2009 Apr-May;18(4):331-335.
176. King AJ, Rotchford AP. The use of a scleral micro-patch graft and fibrin glue to treat scleral flap defects following trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2009 Sep;93(9):1269-1270.
177. Mardelli PG, Mardelli ME, Bakkour Z. A Novel Hinged Scleral Patch Graft for the Repair of Overfiltration and Bleb Leaks. *J Glaucoma*. 2018 Apr;27(4):377-381.
178. Prokosch-Willing V, Lamparter J, Hassan SNU, Toshev AP, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Results of an Adaptive Surgical Approach for Managing Late Onset Hypotony After Trabeculectomy With Mitomycin C. *J Glaucoma*. 2018 Apr;27(4):307-314.
179. O'Rourke M, Moran S, Collins N, Doyle A. Bleb reconstruction using donor scleral patch graft for late bleb leak and hypotony. *Eur J Ophthalmol*. 2021 May;31(3):1039-1046.
180. Rai P, Lauande-Pimentel R, Barton K. Amniotic membrane as an adjunct to donor sclera in the repair of exposed glaucoma drainage devices. *Am J Ophthalmol*. 2005 Dec;140(6):1148-1152.
181. Liu X, Law SK. Autologous Partial-thickness Scleral Flap and Donor Corneal Graft in Management of Tube Erosion of Glaucoma Drainage Device. *J Glaucoma*. 2019 Apr;28(4):347-351.
182. Zheng P, Pang X. Bleb-associated endophthalmitis treated by sclera patch graft, vitrectomy and endoscopic cyclophotocoagulation. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Sep;125(18):3344-3345.
183. Thakur S, Ichhpujani P, Kumar S. Grafts in Glaucoma Surgery: A Review of the Literature. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Sep-Oct;6(5):469-476.
184. Bochmann F, Kaufmann C, Kipfer A, Thiel MA. Corneal patch graft for the repair of late-onset hypotony or filtering bleb leak after trabeculectomy: a new surgical technique. *J Glaucoma*. 2014 Jan;23(1):e76-80.
185. Devloo S, Deghislage C, van Malderen L, Goethals M, Zeyen T. Non-penetrating deep sclerectomy without or with autologous scleral implant in open-angle glaucoma: medium-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Dec;243(12):1206-1212.
186. Mousa ASG. Preliminary evaluation of nonpenetrating deep sclerectomy with autologous scleral implant in open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007 Sep;21(9):1234-1238.
187. Naumann GO, Rummelt V. Block excision of cystic and diffuse epithelial ingrowth of the anterior chamber. Report on 32 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 1992 Feb;110(2):223-227.
188. Forster RK. Corneoscleral block excision of postoperative anterior chamber cysts. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:83-97.
189. Rummelt V, Naumann GO. Blockexzision mit tektonischer Korneoskleralplastik wegen zystischer und/oder diffuser Epithelinvasion des vorderen Augenabschnitts - Bericht über 51 konsekutive Patienten (1980-1996) [Block excision with tectonic corneoscleroplasty for cystic and/or diffuse epithelial invasion of the anterior eye segment. Report of 51 consecutive patients (1980-1996)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1997 Nov;211(5):312-323. German.
190. Thorisdottir RL, Sheikh R, Blohmé J, Stigmar G, Malmsjö M. A novel surgical technique employing donor sclera in strabismus surgery. *J AAPOS*. 2018 Jun;22(3):225-227.
191. Thorisdottir RL, Blohmé J, Malmsjö M. Clinical evidence supporting the use of donor sclera as spacer material in complicated cases of strabismus surgery - retrospective evaluation of surgical results in 117 patients with thyroid-associated ophthalmopathy or congenital strabismus. *Acta Ophthalmol*. 2019 Feb;97(1):74-79.
192. Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, Ventosa AG, Padró-Pitarch L, Tort J, Casaroli-Marano RP. Current clinical application of sclera and amniotic membrane for ocular tissue bio-replacement. *Cell Tissue Bank*. 2020 Dec;21(4):597-603.

ZKUŠENOSTI S OPERATIVOU STRABISMU U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S DIAGNÓZOU EXCESU DIVERGENCE

Hrubá Pavla^{1,2}, Marková Alice^{1,2}, Rusňák Štěpán¹

¹Oční klinika Fakultní nemocnice Plzeň

²Oční Optimar s.r.o., Plzeň

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou. Práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Do redakce doručeno dne: 14. 8. 2023

Přijato k publikaci dne: 10. 2. 2024

Publikováno on-line: 10. 4. 2024



MUDr. Pavla Hrubá
Oční klinika Fakultní nemocnice
Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
E-mail: hrubapa@fnplzen.cz

SOUHRN

Cíl: Retrospektivní klinická studie hodnotí výsledky chirurgické terapie u pacientů s diagnózou excesu divergence. Studie srovnává data pacientů operovaných s prodlevou po 8. roce věku v důsledku probíhající pandemie Covidu-19 oproti skupině pacientů operovaných v nižším věku.

Materiál a metody: Byly sledovány objektivní úchytky a kvalita a vývoj binokulárních funkcí u pacientů operovaných pro exces divergence ve sledovací době šesti měsíců po operaci. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle věku: 4–7 let a 8–13 let. Každá skupina obsahuje 20 operovaných dětí. Druhou skupinu starších dětí tvoří pacienti s odkladem operačního výkonu pro omezení elektivní operativy při pandemii. Operační výkony byly realizovány na Oční klinice FN Plzeň. Byly sledovány objektivní úchytky šilhání a binokulární funkce před operací, po provedeném operačním výkonu, po třech a šesti měsících od operace. Získané údaje byly následně statisticky zpracovány a hlavní sledované parametry vyneseny do grafů.

Výsledek: V obou skupinách pacientů byla statisticky prokázána shoda v objektivním úhlu šilhání před operačním výkonem (limit tolerance ± 3). Byl hodnocen vývoj objektivní úchytky v pooperačním období ve sledovací době šesti měsíců. Statisticky nebyl prokázán rozdíl v mediánu objektivní pooperační úchytky mezi oběma skupinami ve sledovaném období. Výstupní objektivní úchytky byly v limitu ± 5 stupňů u 65 % pacientů z první skupiny a 75 % pacientů ze skupiny druhé.

Před operačním výkonem nebyl statisticky prokázán rozdíl ve kvalitě binokulárního vidění mezi skupinami pacientů. Půl roku po operačním výkonu však byl rozdíl mezi skupinami statisticky prokázán: pacienti z první skupiny, tj. operovaní mezi 4.–7. rokem života, vykazovali vyšší úroveň binokulárních funkcí v porovnání se skupinou druhou.

Závěr: Objektivní úchytky šilhání před operací i v pooperačním období byla u obou skupin pacientů srovnatelná. Mladší pacienti z první skupiny dosáhli v šestiměsíční sledovací době vyšší kvality binokulárních funkcí ve srovnání s dětmi operovanými po osmém roce věku. Toto tvrzení bylo statisticky podloženo.

Klíčová slova: exces divergence, binokulární vidění, retropozice m. rectus externus, resece m. rectus internus, covid-19

SUMMARY

EXPERIENCE WITH STRABOLOGIC SURGERY ON PEDIATRIC PATIENTS WITH DIVERGENCE EXCESS EXOTROPIA

Aim: This retrospective clinical study evaluates the results of surgical treatment of patients diagnosed with intermittent exotropia of the divergence excess type. The study compares the results of surgery delayed due to the Covid-19 pandemic (patients underwent the surgery after the age of eight), versus a group of younger children.

Materials and methods: The objective angle of deviation and quality of binocular functions were examined. The follow-up period was six months after surgery. The patients were divided into two groups according to age: 4–7 years and 8–13 years.

Each group included 20 patients. The second group comprised patients whose surgery was postponed due to restrictions on elective surgery during the ongoing pandemic. The surgery took place at the University Hospital in Pilsen. Angle of deviation and binocular functions were examined before surgery, postoperatively, and three and six months after surgery. Data were collected retrospectively and statistically processed. The main values were plotted in charts.

Results: Accordance between the angle of deviation before surgery in both groups was statistically demonstrated. During the six-month follow-up period, the median angle of deviation was statistically without proof of disparity between the groups. Six months after surgery, an objective angle of deviation within the limit ± 5 degrees was achieved in 65% of patients from the first group and in 75% from the second group. Binocular vision before surgery was statistically without proof of difference between both groups. However the statistical processing demon-

strated a difference between the two groups six months after the surgery. Better binocular functions were achieved by the younger children in the first group.

Conclusion: The objective deviation angle was comparable in both study groups prior to surgery as well as six months after the surgery. The first group of younger patients attained a higher quality of binocular functions within the six-month follow-up period compared to children operated on after the age of eight. This claim was statistically verified.

Key words: divergence excess, intermittent exotropia, binocular vision, lateral rectus recession, medial rectus resection, Covid-19

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

ÚVOD

Proběhlá pandemie Covid-19 představovala náhlý zásah do fungování zdravotnického systému. Nyní lze s odstupem vyhodnocovat pozdní dopady restriktivních opatření, které byly v rámci pandemie uplatňovány. Jedním z opatření bylo plošné omezení elektivní operativy, což vyústilo v prodloužení čekací doby na operační výkony. Na našem pracovišti je tento dopad dobře patrný u dětských pacientů indikovaných ke strabologickým výkonům, neboť tyto operace jsou prováděny výhradně v celkové anestezii, a kromě samotného operátora je nutná též přítomnost anesteziologa.

Na základě zpracování údajů ze zdravotnického softwaru našeho pracoviště vyplynulo, že v první vlně covidových opatření v roce 2020 došlo na našem pracovišti k úplnému zastavení operativy strabismu od března do poloviny května. I přes následné navýšení počtu výkonů po skončení restrikcí došlo během roku 2020 k poklesu celkového ročního počtu strabologických výkonů u dětí o 15 % oproti průměru ročního počtu operací z let 2015–2019. Během roku 2021 došlo k úplnému zastavení operativy v období od konce ledna do konce dubna. V tomto roce poklesl na našem pracovišti počet strabologických výkonů o 13 % oproti průměru ročního počtu operací z let 2015–2019. Pokles počtu provedených strabologických operačních výkonů se projevil v prodloužení čekací doby na výkon a následkem toho byly děti operovány ve vyšším věku, než bylo původně plánováno. Prioritně byly operovány děti, které vyžadovaly brzký operační výkon.

Operace strabismu je obecně plánována do období, kdy lze po výkonu očekávat kromě zlepšení postavení bulbů i rozvoj binokulárních funkcí. Zajímalo nás, zda se odložení operačního výkonu projevilo na kvalitě získaných binokulárních funkcí či na velikosti pooperační úchylny. Pro účely tohoto srovnání jsme zvolili pacienty s diagnózou excesu divergence, neboť u této diagnózy je deteriorace zrakových funkcí či dekompenzace úchylny pomalejší, než u esotropie [1]. Tito pacienti proto nebyli upřednostňováni v rámci pořadníku a čekací doby na operaci byly u nich nejvýrazněji prodlouženy.

Exces divergence je jednou z forem intermitentní exotropie. V zahraniční literatuře může být termín intermitentní exotropie v širším slova smyslu použit pro popsání jakékoliv nekonstantní exotropie. Častěji se v anglicky psané literatuře používá výraz intermitentní exotropie X(T) k popisu exodeviace, která se projevuje do dálky, do blízka je úchylna menší či žádná – ve stejném významu je používán též výraz exces divergence, periodická exotro-

pie či divergence při nepozornosti [2]. V literatuře české je nejčastěji používán termín exces divergence.

Intermitentní exotropie v širším slova smyslu je rozčleňována dle různých klasifikací. Jednou z nich je klasifikace podle Buriana založená na klinickém nálezu. Dle této klasifikace je exotropie rozdělena na základní (bazální) exotropii, exces divergence a insuficienci konvergence [3].

V případě bazální exotropie je deviace osy bulbů do dálky i do blízka shodná nebo menší než 10 prizmatických dioptrií. U excesu divergence je úchylna větší do dálky než do blízka, a to alespoň o 10 prizmat. U insuficience konvergence je rozdíl deviace osy bulbů větší než 10 prizmatických dioptrií, úchylna je větší do blízka než do dálky [2,4–6].

Tato klasifikace byla dále doplněna. Klasifikace dle Kushnera rozděluje exces divergence na pravý exces divergence a pseudodivergenční exces. Pro rozlišení těchto dvou stavů je používán patch test, po němž je znovu změřen stupeň úchylny do dálky a do blízka [2,7–9]. Okluze vyražuje tonus fúzní konvergence. Dále lze k rozlišení obou stavů použít spojných čoček (+3 D), kdy je vyražen vliv akomodace na měřenou úchylnu [8,9].

U pseudodivergenčního excesu lze pozorovat pokles rozdílu měřené úchylny do dálky a do blízka [4]. U pravého excesu divergence nedochází ke změně úchylny fúzním ani akomodačním mechanismem, a proto je při pohledu do dálky měřená úchylna stále větší než úchylna do blízka, a to minimálně o 10 prizmatických dioptrií [2,4,7].

Etiologie intermitentní exotropie není zcela objasněna, předpokládá se postupná dekompenzace exoforie. Nepanuje shoda ani stran vývoje intermitentní exotropie, kdy je různými autory udávané rozdílné zastoupení pacientů s deteriorací binokulárních funkcí i pacientů stabilních, u kterých nebylo operační řešení indikováno [2].

Úchylna může být přítomna jen občasně, může být měnlivá během dne, kdy odpoledne bývá více patrna, závisí též na únavě pacienta a případné stresové reakci. [9]. Výrazné subjektivní obtíže pacienti většinou nemívají. Manifestní úchylna se typicky projevuje při pohledu do velké vzdálenosti, nesoustředění, nemoci, únavě či oslnění [1,2,9].

Terapie excesu divergence je chirurgická a konzervativní [6,9].

Konzervativní terapie se sestává z dispenzarizace pacienta (watchful waiting), ortoptického cvičení, předpisu korekce, pokud je přítomna refrakční vada, či antikorekce [11].

U pacientů s excesem divergence může, ale nemusí být přítomen vysoký poměr akomodační konvergence k akomodaci (AC/A). Podkladem rozdílu úchylny do dálky a do

blízka může být též snížení pozitivní fúzní vergence [7,8]. Často je poměr AC/A v normě [7,10].

Vliv ortoptického cvičení před operačním výkonem je diskutován, může přinést zlepšení binokulárních funkcí již před operací u menších úchylek. Lze použít též okluzní terapii [6,11].

Exces divergence nebývá spojen s amblyopií a ve většině případů není přítomna dioptrická vada [2,7,9]. Pokud však přítomna je, vyžaduje předpis korekce. V případě hypermetropie není doporučena plná cykloplegická refrakce; myopie a astigmatismus mají být korigovány plně [9,11].

Někteří autoři doporučují antikorekci (negativní adici) -1,0 až -2,0 sférické dioptrie [11]. Antikorekcí dochází ke stimulaci akomodace, následně je stimulována i synkinetická vergence (nebo excesivní vergence, pokud je AC/A zvýšený). Stimulovaná vergence navozená antikorekcí pak vede ke snižování divergentní úchyly [7]. U myopie není antikorekce doporučována z důvodu rizika astenopických obtíží [11].

V souvislosti s intermitentní povahou šilhání je obtížná i jednoznačná definice indikačních kritérií operačního výkonu. Načasování operace není striktně stanoveno a řídí se klinickým nálezem. Rozhodujícími faktory jsou věk dítěte v době vzniku strabismu, velikost úchyly a její eventuelní nárůst, rodiči popisovaná frekvence a doba trvání pozorované divergentní úchyly během bdělé doby dítěte a případná deteriorace binokulárních funkcí [1,2,9,11] a nedostatečný efekt konzervativní terapie.

Operace není indikována v nízkém věku pacienta, přesto je nutné ji provést v období, kdy lze očekávat zlepšení binokulárních funkcí po operaci [4,11]. Při pozdním operačním zákroku dochází k rozvoji binokulárních funkcí již omezeně. Obecně je operační výkon plánován mezi 4.–7. rokem věku pacienta [12].

Pro operační řešení excesu divergence lze použít několik operačních postupů. Doporučení optimálního operačního postupu u excesu divergence není konsenzuální.

Pro velké úchyly je v literatuře doporučován bilaterální výkon s retropozicí m. rectus externus (BLR – Bilateral Lateral Rectus Recession) nebo operace na dvou svalech jednoho oka resekce m. rectus internus a retropozice m. rectus externus (RR – Unilateral Recess-Resect) [2,4,6,9]. Vhodnost jedné či druhé varianty je diskutována, někteří autoři prosazují spíše BLR, jiní RR.[2] Pro menší úchyly je možné operovat jen na jednom svaly [2,4]. Tento postup přináší menší riziko překorigování do konsekutivní esotropie a také šetří ostatní okohybné svaly pro další případnou operaci.

Při operaci doporučováno mírné překorigování úchyly [4], které obvykle do 4 týdnů od operace ustupuje. S tímto stavem může být spojena dočasná diplopie. Pokud diplopie přetrvává déle, lze ji řešit předpisem prizmatické korekce [5]. U pacientů s vysokým AC/A poměrem lze použít hypermetropickou či bifokální korekci [5,8,9].

Nutnost opakované operace excesu divergence je častá a vzrůstá s časem, který uplynul od primárního výkonu [2]. Postupem růstu středních oblastí obličejového skele-

tu dochází k odklonu předozadní osy orbit do divergentního postavení [13], což může vyústit v nárůst objektivní úchyly.

Po operačním výkonu je vhodné rozvoj binokulárních funkcí podpořit ortoptickým cvičením [6,14]. Je vhodné zařadit cvičení hybnosti svalů na trenažéru motility, nácvik konvergentního souhybu a cvičení šíře fúze s prizmaty v prostoru [15].

MATERIÁL A METODIKA

V retrospektivní studii byly porovnány výsledky chirurgické léčby excesu divergence u 40 dětských pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle věku: 4–7 let a 8–13 let, každá skupina obsahuje 20 pacientů. První skupinu tvoří pacienti operovaní v obvyklém věkovém rozmezí. Druhou skupinu starších dětí tvoří pacienti, kteří byli operováni v období covidové pandemie, tj. mezi lety 2020–2022. Tito pacienti byli indikováni k operaci excesu divergence, avšak z důvodu odkladu operačních výkonů byli operováni s prodlevou.

Všechny operační výkony proběhly na Oční klinice FN Plzeň. Sledovací doba byla stanovena na šest měsíců po operačním výkonu.

Do studie jsme zařadili pouze pacienty indikované k operaci pro diagnózu exces divergence. Vyřadili pacienty, u kterých byla nekompletní dokumentace ve sledovaných parametrech a sledovací době 6 měsíců od operace. Dále pacienty s jinou diagnózou než izolovaný exces divergence, pacienty s ARK, s pseudoexcesem divergence. Vyřadili jsme též pacienty s neurologickým onemocněním či pacienty po strabologickém výkonu v minulosti. Zároveň jsme vyřadili pacienty starší 13 let.

U každého pacienta jsme zohlednili věk v den operace. Zjišťovali jsme binokulární funkce před operačním výkonem, po operačním výkonu, po třech a po šesti měsících po operaci. Sledovali jsme též výskyt pooperační diplopie a velikost úchyly před i po operaci.

Při oftalmologickém vyšetření byla zjištěna zraková ostrost do dálky i do blízka, byl proveden cover-uncover test, alternující cover test, prizmatický test, při kterém byla změřena deviace osy bulbů do dálky a do blízka, a byla zhodnocena motilita bulbů. Byl proveden Worthův test a Bagoliniho test do dálky a do blízka. Dále byla vyšetřena korespondence sítnic pomocí Hering-Bielschowky testu [15]. Byl proveden třicetiminutový patch test [16].

Byl vyšetřen stav binokulárních funkcí na synoptoforu. Byl zjišťován úhel úchyly objektivně i subjektivně. Pro hodnocení kvality binokulárních funkcí byla při vyšetření synoptoforem zjišťována schopnost superpozice, fúze I (periferní), fúze II (makulární), fúze III (foveolární) a případná stereopse. Vyšetření byla prováděna na přístroji Synoptophore, typ 2001 (výrobce Haag-Streit UK, Harlow, Essex, UK).

Byla stanovena cykloplegická refrakce a provedeno vyšetření předního a zadního segmentu oka.

U pacientů s diagnostikovaným excesem divergence byla nejprve zahájena konzervativní terapie: rodiče byli

poučení o provedení nácviku konvergentního souhybu a ortoptickém nácviku v domácím prostředí. Pacienti docházeli k aktivnímu ortoptickému cvičení do ortoptické cvičebny jednou týdně, pokud to bylo ze strany pacienta možné.

Většina pacientů neměla dioptrickou vadu, avšak v případech zjištění dioptrické vady byla tato korigována brýlemi. Hypermetropie do +2 D cykloplegické refrakce nebyla korigována.

Operační výkon byl obecně plánován mezi 4.–7. rokem života a pacienti byli do operace dispenzarizováni. U části pacientů došlo vzhledem ke covidové pandemii k odložení operačního výkonu.

Operační postup byl indikován podle velikosti změřené úchyly do dálky pomocí alternujícího zakrývacího testu s prizmaty. U menších úchylek byl indikován výkon na jednom svalu jednoho oka, u větších úchylek pak výkon na dvou oko-hybných svalech (monolaterální operace na dvou svalech či bilaterální operační výkon na dvou oko-hybných svalech). Při nealterujícím šilhání byl operační výkon proveden na divergujícím oku.

Po operačním výkonu pacienti opět absolvovali aktivní ortoptické cvičení. Se cvičením bylo započato ihned po operačním výkonu ještě v rámci hospitalizace a dále s ním bylo pokračováno ambulantně. Pacienti dlouhodobě docházeli na ortoptické cvičení jedenkrát týdně.

Statistická analýza dat byla provedena užitím software SAS verze 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Grafy byly zpracovány v software STATISTICA (Data Analysis Software System), verze 12 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Pro měřené parametry byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum, maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich absolutní a relativní četnosti. Vybrané parametry byly graficky zpracovány do podoby krabíčkových grafů (Box plots), mean plotů a histogramů.

Na porovnání distribucí zkoumaných parametrů mezi testovanými skupinami byly použity neparametrické testy (Wilcoxonův dvouvýběrový test a Mediánový test). Ekvivalence byla testována pomocí TOST (two one sided test). Rozdíly četností byly testovány pomocí Chi-kvadrát testu. Vývoj zkoumaných parametrů v čase byl testován pomocí párového Wilcoxon testu a parametrické repeated ANOVY.

Statistická významnost byla stanovena na hranici $\alpha = 5\%$.

Grafické zpracování výsledků bylo provedeno s využitím standardizovaných grafů.

VÝSLEDKY

Medián věku pacientů ze skupiny časně operovaných byl 6,0 roku, ve skupině starších dětí pak 10,2 roku.

Před operací byl ve skupině včasně operovaných medián objektivní úchyly měřený na synoptoforu -11,0 stupně, dle prizmatického testu byl medián úchyly do

dálky 25 prizmat bazí nazálně. Ve druhé skupině dětí byl medián měřený úchyly -10,0 stupňů dle synoptoforu, respektive 23,6 prizmatických dioptrií bazí nazálně při prizmatickém testu do dálky.

Údaje o objektivní měřené úchylce pacientů z obou skupin byly statisticky zpracovány. Byl proveden test rozdílu neparametrická ANOVA (Wilcoxon test), který neprokázal rozdíl mezi skupinami ($p = 0,672$). Dále byla testována hypotéza o shodě, kde se pomocí TOST (two one sided tests) podařilo v rámci nastaveného limitu tolerance ± 3 stupně prokázat shodu měřené úchyly mezi testovanými skupinami ($p = 0,012$). Lze prohlásit, že se ve zvoleném limitu tolerance podařilo prokázat shodu v objektivním úhlu šilhání před operací u obou skupin.

Operační výkon na jednom svalu byl indikován u 50 % dětí ve skupině mladších dětí. Monolaterální výkon na dvou svalech pak u 40 % dětí a u 10 % dětí bilaterální výkon.

Ve druhé skupině dětí starších osmi let byla u 55 % dětí provedena operace na jednom svalu. U 40 % dětí byl proveden monolaterální výkon na dvou oko-hybných svalech, u 5 % byl proveden bilaterální výkon.

Po operačním výkonu byl medián objektivní úchyly dle synoptoforu 0 stupně v první skupině pacientů, jeden pacient udával diplopii (5 %). Ve druhé skupině byl medián objektivní úchyly po operaci 0 stupňů a diplopii udávaly 4 děti (20 % pacientů). Diplopie ustoupila do 2–3 týdnů po operaci. U žádného z těchto sledovaných pacientů nebylo nutno předepsat prizmatickou korekci.

Pro statistického hodnocení bylo provedeno zpracování údajů o objektivní úchylce měřené po operaci dle synoptoforu. Pomocí Wilcoxon dvouvýběrového testu se nepodařilo prokázat rozdíl zkoumaného parametru mezi testovanými skupinami ($p = 0,643$).

Při vyšetření po třech měsících od operačního výkonu byl u dětí včasně operovaných medián objektivní úchyly -3,0 stupně dle synoptoforu, po šesti měsících pak -4,0 stupně. U pozdních výkonů byl medián objektivní úchyly po třech měsících -2,0 stupně, po půl roce od operace pak -3,5 stupně. Při kontrolních vyšetřeních po třech a šesti měsících od výkonu žádné z dětí neudávalo diplopii.

Pro statistické hodnocení bylo provedeno zpracování údajů o objektivní úchylce měřené dle synoptoforu. Pomocí Wilcoxon dvouvýběrového testu se nepodařilo prokázat rozdíl zkoumaného parametru mezi testovanými skupinami ($p = 0,627$ pro hodnocení nálezu 3 měsíce po operaci a $p = 0,808$ pro hodnocení nálezu šest měsíců po operačním výkonu). Dále byla testována hypotéza rozdílné změny v objektivní úchylce měřené před operačním výkonem a objektivní úchyly měřené šest měsíců po operaci. V rámci první skupiny mladších pacientů byl medián změny roven 7,5, v rámci druhé skupiny starších dětí byl medián změny roven 7,0. Pomocí Wilcoxon testu se nepodařilo prokázat různou hodnotu změny objektivní úchyly v čase mezi skupinami ($p = 0,968$), ani s pomocí F testu se nepodařilo prokázat rozdílnou hodnotu rozptylu ($p = 0,998$) mezi testovanými skupinami.

Lze tedy prohlásit, že nebyl prokázán statistický rozdíl mezi skupinami v objektivně měřených úchylných šilhání ve sledovaném období.

Medián objektivní úchylny byl u první skupiny -4,1 stupně a ve skupině druhé pak -4,3 stupně. Půl roku po operaci spadalo do intervalu objektivního úhlu šilhání ± 5 stupňů 65 % pacientů ze skupiny první a 75 % pacientů ze skupiny druhé.

Vývoj objektivní úchylny v čase je shrnut do Grafu 1.

Dále jsme sledovali stav a vývoj binokulárních funkcí při vyšetření na synoptoforu. Před operací excessu divergence v první skupině, tedy skupině mladších dětí, 70% dětí při vyšetření na synoptoforu nevykazovalo binokulární funkce ani na úrovni superpozice. Pouze superpozice byla před operací přítomna u 30 % pacientů, fúze neudávalo žádné dítě a stereopse také nebyla přítomna u žádného z dětí.

Ve druhé skupině starších dětí při vyšetření 55 % dětí nevykazovalo ani superpozici, pouze superpozice byla přítomna u 35 % dětí a fúze I. stupně byla přítomna u 10 % dětí. Vyšší binokulární funkce nebyly před operací přítomny.

V pooperačním období byly pro statistické zpracování dat a grafické znázornění vzaty v úvahu vždy nejvyšší dosažené binokulární funkce u daného pacienta.

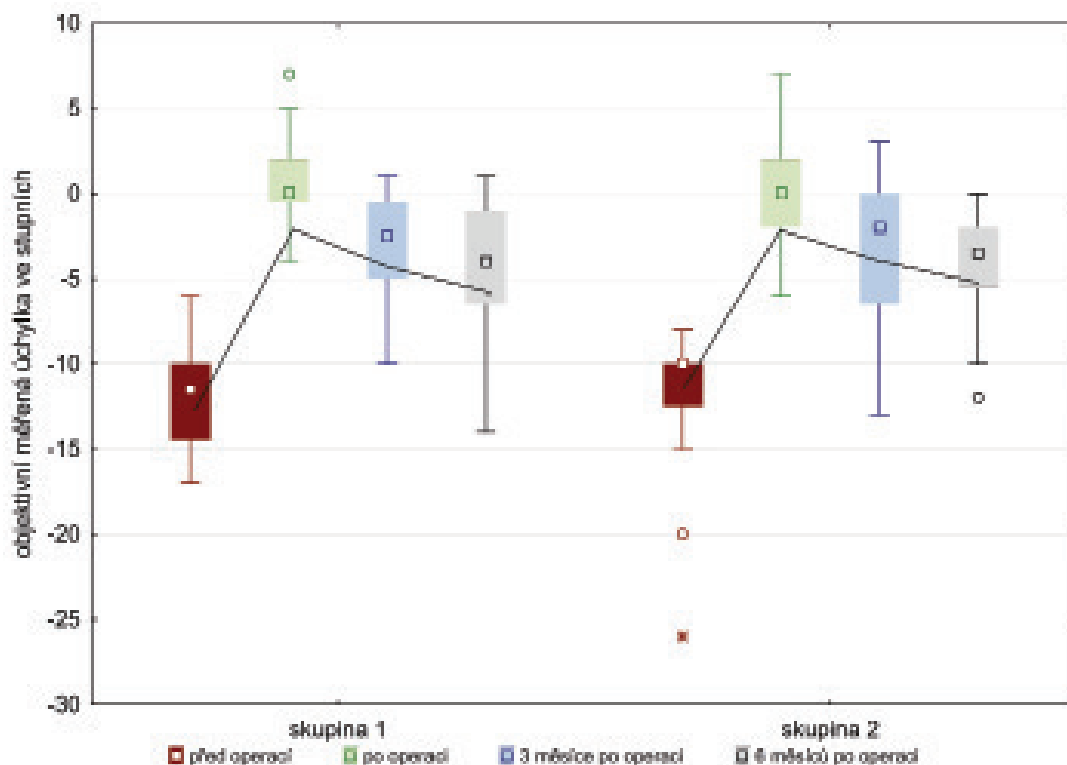
Při vyšetření po operačním výkonu v první skupině 10 % pacientů nevykazovalo binokulární funkce ani na úrovni superpozice. Nejlepší dosažené binokulární funkce po operačním výkonu udávalo superpozici 25 %

pacientů, 10 % fúzi I, 35 % fúzi II, a nejvyšší binokulární funkce při tomto vyšetření byla fúze III, kterou vykazovalo 20 % pacientů. Při vyšetření po 3 měsících od operace všechny děti byly schopny spojit obrázky pro superpozici, nejvyšší dosaženou binokulární funkcí byla stereopse u 5 % pacientů a fúze III, přítomná u 25 % pacientů. Ve výsledném hodnocení po 6 měsících od operace všechny děti měly binokulární funkce na úrovni alespoň superpozice či vyšší. Jako nejlepší binokulární funkci vykazovalo 5 % dětí superpozici, 10 % fúzi I, 15 % fúzi II, 35 % fúzi III a 35 % pacientů dosáhlo stereopse.

Ve druhé skupině se v pooperačním období po operaci nepodařilo dosáhnout ani superpozice u 25 % pacientů a po půl ročním období od operace spadalo do této kategorie 30 % pacientů. Nejlepší binokulární funkce po operačním výkonu byla fúze I, kterou vykazovalo 20 % pacientů při první pooperační kontrole. Po třech měsících 5 % pacientů dosáhlo stereopse, ostatní pacienti byli schopni spojit obrázky maximálně pro fúzi I či byl výsledek horší. Při výsledném vyšetření šest měsíců od operace 30 % pacientů ze druhé skupiny starších dětí nevykazovalo ani superpozici, nejlepší binokulární funkce byla u 55 % dětí superpozice, u 10 % pacientů fúze I a 5 % vykazovalo stereopsi.

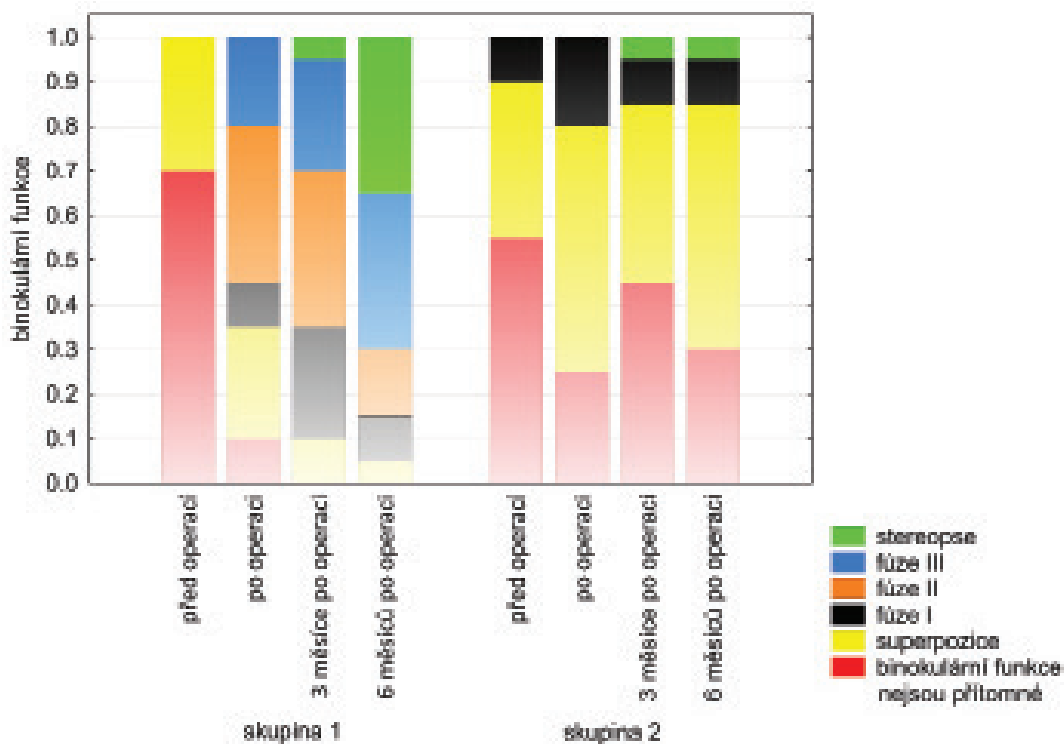
Výsledky statistického zpracování dat nejlepší dosažené úrovně binokulárních funkcí před operací a v šestiměsíčním období po operaci jsou shrnuty do Grafu 2.

K porovnání výstupních údajů o binokulárních funkcích byl pro statistické zpracování použit mediánový test. Pro jeho účely byla přiřazena číselná hodnota úrov-



Graf 1. Medián objektivní měřené úchylny u pacientů před operací, po operačním výkonu, po třech a šesti měsících od výkonu. Porovnání první skupiny dětí operovaných mezi 4. a 7. rokem života a skupiny dětí operovaných ve věku 8–13 let

▭ medián hodnot, □ 25 %–75 % hodnot, ↓ rozsah bez odlehlých hodnot, * odlehlé hodnoty, ° extrémní hodnoty



Graf 2. Nejvyšší dosažená kvalita binokulárních funkcí vyšetřovaných na synoptoforu před operačním výkonem, po něm, 3 a 6 měsíců po operaci. Srovnání úrovně binokularity pacientů ze skupiny jedna a dva

ni binokulárního vidění: -1 bez přítomnosti superpozice, 0 přítomnost superpozice, 1 přítomnost fúze I, 2 fúze II, 3 fúze III, 4 přítomnost stereopse. Mediánový test statisticky neprokázal rozdíl mezi skupinami v předoperačním období ($p = 0,333$). Při hodnocení dat vyšetření po šesti měsících od operačního výkonu, byl však statisticky prokázán rozdíl, kdy první skupina včas operovaných dětí vykazovala vyšší hodnoty ($p = <0,001$).

Na základě výše uvedených výsledků statistických testů se podařilo prokázat tvrzení, že po šesti měsících od operačního výkonu pacienti v první skupině dosáhli vyšší úrovně binokulárních funkcí než pacienti ve skupině druhé při srovnatelném předoperačním stavu binokulárních funkcí v obou skupinách.

DISKUZE

V našem souboru pacientů jsou retrospektivně srovnávána data pacientů indikovaných k operaci pro exces divergence. Pacienti léčení konzervativně nejsou v našem souboru zařazeni.

Sledovaní pacienti byli dvou do skupin rozděleny podle věku, nikoliv podle velikosti objektivní úchytky před operačním výkonem. Statistickým testem TOST s limitem tolerance ± 3 byla prokázána shoda v objektivním úhlu před operačním výkonem v obou skupinách dětí.

Doporučení k indikaci a načasování operace excesu divergence u dětí nejsou striktní a závisí na klinickém nálezu. Operace excesu divergence by měla být provedena v době, kdy lze ještě očekávat dobrý nácvik binokulárních funkcí. Zároveň však není indikována v nízkém věku dítěte vzhledem k pokračujícímu růstu centrálního obličejového

skeletu a vyššímu riziku ztráty binokulárních funkcí při konsektivní esotropii [9]. Na našem pracovišti je obecně plánován operační výkon mezi 4. a 7. rokem věku pacienta a indikace se odvíjí od klinického nálezu.

Pacienti s excesem divergence jsou dispenzarizováni, je-li přítomna dioptrická vada, pak je korigována; u menších úchylek volíme těž antikorekci. Ortoptická terapie je indikována k udržení a rozvoji binokulárních funkcí. Při nárůstu úhlu šilhání, špatném stavu či zhoršení binokulárních funkcí a častější manifestaci během dne indikujeme operační výkon.

Z operačních postupů indikujeme u menších úchylek operační výkon jen na jednom svalu. Tento postup považujeme za výhodný pro úsporu ostatních okohybných svalů pro případný další operační výkon a také kratší dobu operace. Limitací výkonu je především velikost manifestní úchytky [17].

U větších úchylek či při nealterujícím strabismu byl indikován operační výkon na dvou svalech. U minority pacientů byl primárně indikován bilaterální výkon.

U pacientů s excesem divergence vzrůstá s časem nutnost indikace následné strabologické operace. Je zapříčiněna především divergentním odklonem předozadních os orbit v průběhu růstu. Předpokládáme proto možný nárůst objektivní měřené úchytky v čase.

Výsledky objektivní pooperační úchytky po šesti měsících od operačního výkonu byly v obou skupinách dětí srovnatelné. Medián úchytky byl u obou skupin 0 stupňů po operačním výkonu, v šestiměsíčním sledovacím čase byla průměrná úchytky do dálky -4 stupně ve skupině první a -3,5 ve skupině druhé. Objektivní úchytky se pohybovaly v intervalu ± 5 stupňů u 65 % pacientů mladších a 75 % dětí ze skupiny starších dětí.

Srovnání výsledků s jinými autory je obtížné, neboť se velmi liší doba sledování pacientů po operačním výkonu v jednotlivých studiích, provedený operační výkon i definice úspěšného výsledku [6]. Častěji je za úspěšnou považována operace s výslednou úchylnou do 10 prizmatických dioptrií, tedy 5 stupňů. V naší práci nesrovnáváme mezi sebou výsledky jednotlivých operačních postupů.

V souboru je větší zastoupení pacientů, u kterých byl zvolen operační výkon jen na jednom svalu. Tato technika je na našem pracovišti u menších úchylek a alternujícím šilhání volena prioritně. Jednostranný výkon u menších úchylek a dětských pacientů je publikován s dobrými výsledky [17,18].

Pooperační diplopie byla častěji pozorována ve skupině dětí operovaných ve vyšším věku (20 % vs. 5 % u včasně operovaných). U všech pacientů ze sledovaného souboru diplopie ustoupila bez nutnosti přepisu prizmatické korekce. Všeobecně je prizmatická korekce na našem pracovišti předepisována ke kompenzaci rušivé pooperační diplopie u školních dětí, avšak u pacientů v našem souboru nebyla použita.

Po operaci považujeme za důležité navázat ortoptickým cvičením. Je používán treňažer motility (především v pooperačním období), treňažer konvergence, cheioskop, cvičení šířky fúze s kontrolou Bagoliniho skel [15]. Lze použít též nácvik superpozice pomocí Remyho separátoru jako doplňkové cvičení.

Možnost rozvoje binokulárních funkcí je závislá na věku pacienta. Na našem souboru dětí operovaných ve věku 4–7 let jsme pozorovali vysokou úspěšnost v dosažení binokulárního vidění, kdy všechny děti dosáhly superpozice a 35 % pacientů dosáhlo stereopse. U starších dětí, které absolvovaly operaci po 8. roce života, po šesti měsících dokázalo spojit obrázky po superpozici 70 % dětí, stereopse dosáhlo však jen 5 % ze sledovaného vzorku pacientů.

Statisticky nebyl prokázán rozdíl mezi skupinami v úrovni binokulárního vidění před operací, avšak statistické zpracování dat z vyšetření šest měsíců po operaci prokázalo rozdíl mezi skupinami a vyšší úroveň binokulárního vidění vykazovali pacienti ze skupiny první.

ZÁVĚR

V retrospektivní studii porovnávané výsledky chirurgické terapie excessu divergence u dětí operovaných před a včetně 7. roku věku a dětí operovaných po 8. roku věku.

Ze zpracování dat vyplývá, že v předoperačním objektivně stanoveném úhlu šilhání byla statisticky prokázána shoda. Při hodnocení vývoje v šesti měsících následujících po operačním výkonu nebyl statisticky prokázán rozdíl v mediánu objektivní měřené úchylny v pooperačním období mezi porovnávanými skupinami pacientů. Lze tedy tvrdit, že motorický výsledek chirurgické terapie je u obou skupin pacientů srovnatelný.

Při výstupním vyšetření po šesti měsících od operace se objektivní úchylna pohybovala v intervalu ± 5 stupňů u 65 % pacientů z první skupiny a 75 % dětí z druhé skupiny starších dětí. Medián výsledné objektivní úchylny byl -4 ve skupině první a -3,5 ve skupině druhé.

Při srovnání zjištěných údajů o binokulárních funkcích pacientů byl statisticky prokázán rozdíl mezi skupinami, kdy mladší pacienti z první skupiny vykazovali vyšší úroveň dosažených binokulárních funkcí. Předoperační data o binokulárních funkcích pacientů z obou skupin byla statisticky bez průkazu rozdílu.

Obě skupiny pacientů profitovaly z operačního řešení excessu divergence stran kosmetického výsledku i zisku binokulárních funkcí nižšího řádu. Po šesti měsících od operačního výkonu dosáhly úrovně superpozice všechny děti z první skupiny a 70 % pacientů operovaných po ukončeném osmém roku věku.

LITERATURA

1. Pediatric Eye Disease Investigator Group; Writing Committee; Mohny BG, Cotter SA, Chandler DL et al. Three-Year Observation of Children 3 to 10 Years of Age with Untreated Intermittent Exotropia. *Ophthalmology* 2019 Sep;126(9):1249-1260.
2. Pang Y, Gnanaraj L, Gayleard J, et al. Interventions for intermittent exotropia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 9. Art. No.: CD003737.
3. HM. Exodeviation: Their Classification, Diagnosis And Treatment. *American Journal of Ophthalmology* 1966; 62(6):1161-1166.
4. Hwang JM. How to Better Treat Patients with Intermittent Exotropia: A Review of Surgical Treatment of Intermittent Exotropia, *Kor J Ophthalmol*. 2022 Dec; 36(6):550-564.
5. Lee BJ, Lim HT. High Accommodative Convergence/Accommodation Ratio Consecutive Esotropia following Surgery for Intermittent Exotropia: Clinical Feature, Diagnosis and Treatment. *J Clin Med*. 2021;10:2135.
6. Joyce KE, Beyer F, Thomson RG, et al. A systematic review of the effectiveness of treatments in altering the natural history of intermittent exotropia. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:440-450.
7. Kushner BJ. Diagnosis and treatment of exotropia with a high accommodation convergence-accommodation ratio. *Arch Ophthalmol*. 1999 Feb;117(2):221-224.
8. Kushner BJ, Morton GV. Distance/Near Differences in Intermittent Exotropia. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(4):478-486.
9. Von Noorden GK, Campos EC. *Binocular vision and ocular motility*, 6th edition. Missouri (USA): Mosby Inc.; 2002. Exodeviations; p. 356-377.
10. Cooper J, Ciuffreda KJ, Kruger PB. Stimulus and response AC/A ratios in intermittent exotropia of the divergence excess type. *Br J Ophthalmol*. 1982;66:398-404.
11. Kushner BJ. Conservative management of intermittent exotropia to defer or avoid surgery. *J AAPOS* 2019;23(5):256.e1-256.e6.
12. Gerinec A. *Detská oftalmológia*. Martin (Slovenská republika): Vydavateľstvo Osveta, s. r. o.; 2005. Chirurgia strabismu; p.187.
13. Gerinec A. *Detská oftalmológia*. Martin (Slovenská republika): Vydavateľstvo Osveta, s. r. o.; 2005. Postnatálny vývoj oka; p. 33.
14. Kolektiv autorů. *Dětská Oftalmologie*, 1. vydání. Praha: Grada Publishing a. s.; 2022. Ortoptika; p. 170-179.
15. Rowe F.J. *Clinical Orthoptics*, 3rd Edition. West Sussex (UK): Wiley-Blackwell; 2012. Orthoptic Investigative Procedures, p. 45-129.
16. Sprunger DT, Lambert SR et al. *Esotropia and Exotropia Preferred Practice Pattern*. San Francisco (USA): American Academy of Ophthalmology; 2022. Exotropia; p. 203.
17. Spierer O, Spierer A. Unilateral lateral rectus recession is an effective surgery for intermittent exotropia in young children. *BMC Ophthalmology* 2021 Jan 6;21(1):10.
18. Wang L, Nelson, LB. One muscle strabismus surgery. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010 Sept;21(5):335-340.

LACK OF RESPONSE TO INTRAVITREAL RANIBIZUMAB TREATMENT IN ADULT ONSET FOVEOMACULAR VITELLIFORM DYSTROPHY COMPLICATED WITH CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION: A CASE REPORT

Berhuni Mustafa¹, Tıskaoğlu Nesime Setge¹, Ozturkmen Cem²

¹Ersin Arslan Research and Education Hospital, Gaziantep, Turkey

²Goznuru Eye Hospital, Gaziantep, Turkey

There is no conflict of interest for all authors. We confirm that this study is original and has not been published elsewhere nor is it currently under consideration for publication elsewhere.

Submitted to the editorial board: January 24, 2024

Accepted for publication: February 17, 2024

Available on-line: May 10, 2024



Mustafa Berhuni, MD
Batikent mah 9005 no street 4/3
Gaziantep
Turkey
E-mail: mustafaberhuni@gmail.com

SUMMARY

Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy (AOFVD) is a rare disease characterized by accumulation of yellowish deposits in the macula. Rarely, it may be complicated by choroidal neovascularization (CNV). Cases with CNV may be confused with occult CNV in age-related macular degeneration. In our case, we will present the visual and anatomical results of a patient with AOVF-related CNV, in which we administered 3 doses of intravitreal ranibizumab (IVR). A 59-year-old female patient, who attended our clinic with the complaint of decreased vision in both eyes, was diagnosed with AOVF-related CNV in both eyes and was treated with 3 doses of IVR for 3 months. Despite the improvement in visual and anatomical functions 1 month after the first dose, vision decreased, and anatomical functions regressed to the pre-injection state in continued injections. IVR therapy is not an appropriate treatment option in the treatment of AOVF-associated CNV.

Keywords: adult onset vitelliform dystrophy, anti-VEGF, retinal dystrophy, subretinal deposits, optic coherence tomography

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

INTRODUCTION

Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy (AOFVD) is a rare macular dystrophy characterized by subretinal yellowish material deposition similar to Best vitelliform dystrophy, first described by Gass et al. in 1974 [1]. It causes visual disturbances, due to slowly progressive macular atrophy [2]. While some cases may be asymptomatic, there may be complaints of metamorphopsia, hazy vision and scotoma in the 4th and 7th decades of life [2]. Although there is a different genetic inheritance in the etiology of the disease, most cases are sporadic [3]. The most important disease in the differential diagnosis is age-related macular degeneration. AOFVD, although rare, may be complicated by choroidal neovasculariza-

tion (CNV). Although there is no definitive treatment, recent studies have shown that intravitreal anti-VEGF treatments are possibly beneficial to visual acuity and anatomical functions [4,5]. In our case, we will present the visual and anatomical results of a patient with AOFVD-associated CNV, to whom we applied intravitreal ranibizumab (IVR) for 3 months.

CASE PRESENTATION

A 59-year-old female patient attended our department with the complaint of decreased vision in her right and left eyes. The patient had no history of any other systemic disease. On ophthalmological examination of the pa-

tient, the best corrected visual acuity (BCVA) measured with the Snellen chart was 0.7 in the right eye and 0.3 in the left eye. Right and left slit-lamp examinations were normal. Intraocular pressures measured by Goldman applanation tonometry were 13 mmHg in the right eye and 14 mmHg in the left eye. Fundus examination of the patient with a 90-diopter lens revealed bilateral yellowish lesions (vitelliform material) in the macula in both eyes. With these findings, fundus fluorescein angiography (FFA) and optical coherence tomography (OCT) were requested for the patient. The color fundus photograph showed yellowish deposits in the macula (Figure 1 A, B). Increased hyperfluorescence in the early and late phases on FFA was consistent with typical classical CNV (Figure 1: C, D, E, F). OCT imaging showed dome-shaped accumulation of vitelliform material and subretinal fluid in the macula, between the retinal pigment epithelium and the inner segment/outer segment (IS/OS) band (Figure 2 A, B). With the current findings, the patient was scheduled to be treated with 3 doses of IVR (Lucentis; Genentech, South San Francisco, California, USA) injection once a month. IVR (0.05 ml/0.5 mg) was applied to the right and left eyes under sterile operating room conditions. At the patient's follow-up 1 month later, the BCVA of the right eye was 0.8, and the BCVA of the left eye was 0.6, and it was observed that the subretinal vitelliform material and subretinal fluid had regressed and the central

macular thickness (CRT) had decreased on OCT (Figure 2 C, D). One month after the second IVR dose, there was no change in BCVAs and OCT findings of both eyes (Figure 2 E, F). One month after the third injection, BCVAs had decreased in both eyes, the BCVA of the right eye was 0.6 and left eye BCVA was 0.4. OCT showed an increase in CRT and an increase in subretinal fluid (Figure 2 G, H). It was concluded that the patient was unresponsive to IVR treatment with her current findings, as there was no change in BCVAs and OCT of both eyes at the follow-up 2 months later (6th Month) (Figure 2 I, J).

DISCUSSION

Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy is macular dystrophy characterized by fragmentation and reabsorption of subretinal yellowish vitelliform material, with macular atrophy developing in the advanced stage of the disease [2]. Choroidal neovascularization is a rare complication of the disease. In our presented case, although there was an increase in BCVA and a decrease in subretinal fluid in OCT at the 1st month after IVR applied to both eyes, due to CNV developed in a patient with AOFVD, a decrease in BCVA and an increase in subretinal fluid in OCT were observed after the 3rd injections. On the contrary, in some case series and case reports, it has been reported that IVR treatment increases BCVA in AOFVD complicated with CNV [4–6]. Mimoun et al. in their case series of AOFVD complicated by CNV, argued that 3-dose IVR treatment was successful in stabilizing BCVA at 1 year and IVR was a reasonable treatment option [4]. Gallego-Pinazo et al. reported that after 3 months of IVR injection they administered to 6 female patients with AOFVD, mistakenly diagnosed with occult

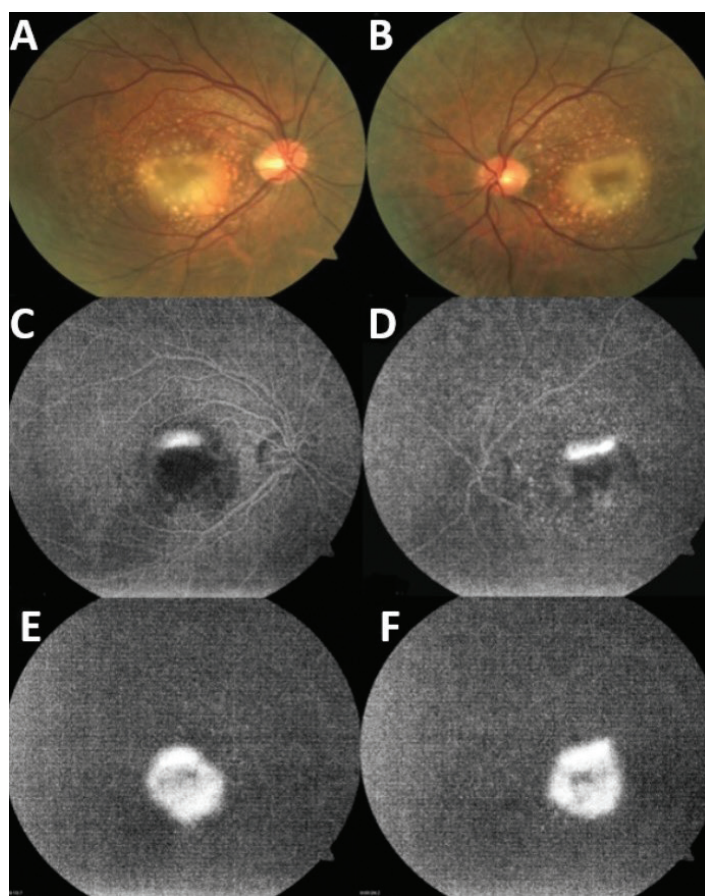


Figure 1. Preinjection, fundus imaging of right (A) and left (B) eye, fundus fluorescein angiography early phase of right (C) and left (D) eye, late phase of right (E) and left (F) eye

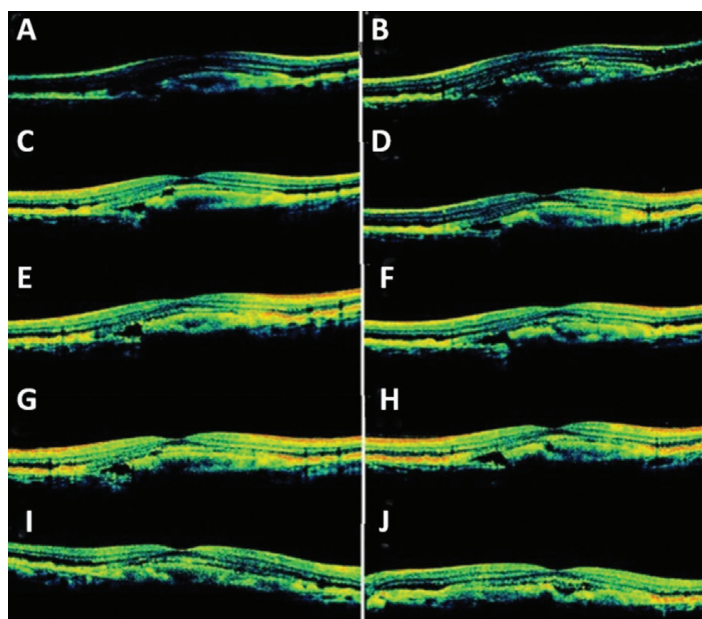


Figure 2. Optical coherence tomography imaging, preinjection right (A) and left (B) eye, postinjection 1st month right (C) and left (D) eye, 2nd month right (E) and left (F) eye, 3rd month right (G) and left (H) eye, 6th month right (I) and left (J) eye

CNV due to age-related macular degeneration, there was a significant increase in BCVA 1 month after the last injection, compared to the pre-injection values. However, the anatomical improvement did not reflect this [5]. After short-term follow-up (3 doses of IVR) in a patient with AOFVD, complicated with Type 3 CNV, Querques et al. reported that IVR was effective in preventing the progression of CNV and was an important treatment option [6]. Tiosano et al. reported that the effect of intravitreal bevacizumab (IVB) treatment on BCVA was controversial in their case series with AOFVD-related CNV, but it provided a significant improvement in anatomical results [7]. Similarly to our presented case, Montero et al. reported that although IVB treatment provided morphological improvement in a patient with CNV associated with AOFVD,

it had no effect on visual outcomes [8]. In our case, an early good response was obtained after the first dose of IVR in CNV associated with AOFVD, but visual and anatomical functions returned to the pre-injection state with repeated injections.

CONCLUSIONS

Although there was an increase in BCVA and a decrease in subretinal fluid 1 month after the first IVR injection in AOFVD-related CNV, BCVA decreased and subretinal fluid increased in subsequent injections. Ranibizumab treatment is not an appropriate treatment option in CNV associated with AOFVD.

REFERENCES

1. Gass JD. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1974;72:139-156.
2. Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJ. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2015;47:64-85.
3. Grunin M, Tiosano L, Jaouni T, Averbukh E, Sharon D, Chowers I. Evaluation of the association of single nucleotide polymorphisms in the PRPH2 gene with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2016;37:285-289.
4. Mimoun G, Caillaux V, Querques G, Rothschild PR, Puche N, Souied EH. Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: one-year results. *Retina.* 2013;33:513-521.
5. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Pardo-López D, Arevalo JF, Díaz-Llopis M. Primary intravitreal ranibizumab for adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:455-458.
6. Querques G, Querques L, Leveziel N, Bandello F, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for type 3 choroidal neovascularization complicating adult onset foveomacular vitelliform dystrophy. *J Fr Ophtalmol.* 2013;36:e1-4.
7. Tiosano L, Jaouni T, Averbukh E, Grunin M, Banin E, Chowers I. Bevacizumab treatment for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:890-896.
8. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, De La Vega C. Intravitreal bevacizumab for adult-onset vitelliform dystrophy: a case report. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:983-986.

VÝSLEDKY 25-GAUGE PARS PLANA VITREKTÓMIE V LIEČBE IDIOPATICKEJ MAKULÁRNEJ DIERY

Takáčová Adriana¹, Kéri Petra¹, Krišková Petra¹,
Majtánová Nora^{1,2}, Kolář Petr^{1,2}

¹Očná klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita

Autori práce vyhlasujú, že vznik aj téma odborného oznámenia a jeho zverejnenia nie sú v strete záujmov a nie sú podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Práca nebola zadaná inému časopisu ani inde vytlačená, s výnimkou kongresových abstraktov a odporúčaných postupov.

Do redakcie doručeno dne: 13. 2. 2024

Prijato k publikácii dne: 26. 2. 2024

Publikováno on-line: 10. 4. 2024



Prvı autor
MUDr. Adriana Takáčová

Korešpondujúci autor
Prim. MUDr. Nora Majtánová, PhD.
Očná klinika SZU a UNB
Antolská 11
851 07 Bratislava
E-mail: nora.majtanova@gmail.com

SÚHRN

Ciele: Hlavným cieľom práce je zhodnotenie anatomických a funkčných výsledkov operácie idiopatickej makulárnej diery (IMD) pomocou pars plana vitrektómie (PPV) s peelingom vnútornej limitujúcej membrány (MLI) s využitím membránovej modrej a s následnou tamponádou expanzným plynom (perfluórpropánom).

Materiál a metódy: Do retrospektívnej analýzy bolo zaradených 100 očí, celkovo 100 pacientov (61 žien a 39 mužov) s IMD, ktorí v období od 1. 1. 2021 do 1. 1. 2024 na Očnej klinike SZU a UNB podstúpili 25-gauge PPV s peelingom MLI a tamponádou perfluórpropánom (C3F8) v zriedenej koncentrácii 15 %. Po operácii bolo pacientom doporučené polohovať tvárou nadol po dobu aspoň 1 týždňa. Hodnotenými parametrami boli najlepšia korigovaná centrálna zraková ostrosť (NKCZO), minimálny lineárny diameter (MLD) na optickej koherentnej tomografii, typ uzáveru makulárnej diery a výskyt komplikácií. Získané výsledky boli číselne vyjadrené pomocou aritmetických priemerov a zobrazené v prehľadných grafoch.

Výsledky: K primárnemu uzáveru makulárnej diery došlo u 93 pacientov (93 %). Najčastejšie sa vyskytujúci spôsob uzáveru bol typ 1A. U všetkých pacientov došlo po operácii k zlepšeniu NKczo, a to z priemernej hodnoty 0,101 predoperačne na 0,300 rok po operácii. V priebehu ročného sledovania došlo ku postupnému nárastu NKczo s jej stabilizáciou po 6 mesiacoch vo všetkých skupinách pacientov (nezávisle od veľkosti makulárnej diery pred operáciou). Hlavné faktory ovplyvňujúce pooperačnú NKczo boli predoperačné hodnoty MLD a NKczo.

Záver: PPV s peelingom MLI a tamponádou perfluórpropánom je efektívnou liečbou idiopatickej makulárnej diery s úspešnosťou jej uzavretia viac než 90 %. Tento operačný postup spojený s relatívne nízkym počtom komplikácií prináša pacientom jednoznačné zlepšenie NKczo.

Kľúčové slová: makulárna diera, pars plana vitrektómia, peeling MLI, perfluórpropán

SUMMARY

OUTCOMES OF 25-GAUGE PARS PLANA VITRECTOMY IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC MACULAR HOLE

Aim: The main aim of this study is to evaluate the anatomical and functional results of pars plana vitrectomy (PPV) with peeling of the internal limiting membrane (ILM), membrane blue staining and subsequent expansile gas tamponade (perfluoropropane) in the treatment of idiopathic macular hole (IMH).

Material and methods: The retrospective analysis consisted of 100 eyes of a total of 100 patients (61 women and 39 men) with IMH, operated on at the Department of Ophthalmology of the Slovak Medical University and University Hospital Bratislava from 1 January 2021 to 1 January 2024, using 25-gauge PPV with ILM peeling and perfluoropropane tamponade (C3F8) of 15% concentration. After surgery, the patients were required to remain in a face-down position for at least one week. Best corrected visual acuity (BCVA), minimal linear diameter (MLD) on optic coherence tomography, macular hole closure type and occurrence of complications were evaluated. The obtained results were expressed with the use of arithmetic averages and displayed in graphs.

Results: Primary closure of macular hole was achieved in 93 patients (93%). The most frequently occurring type of closure was 1A. After surgery, the BCVA of all patients improved, from an average value of 0.101 preoperatively to 0.300 one year after surgery. In all groups of patients (regardless of the size of the macular hole before surgery), during the one-year follow-up period there was a gradual increase in BCVA with its stabilization by 6 months. The main factors that influenced postoperative BCVA were the preoperative values of MLD and BCVA.

Conclusion: PPV with ILM peeling and perfluoropropane tamponade is an effective treatment for idiopathic macular holes with a success rate of more than 90%. This surgical procedure, associated with a relatively low number of complications, brings patients a definite improvement of BCVA.

Key words: macular hole, pars plana vitrectomy, ILM peeling, perfluoropropane

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

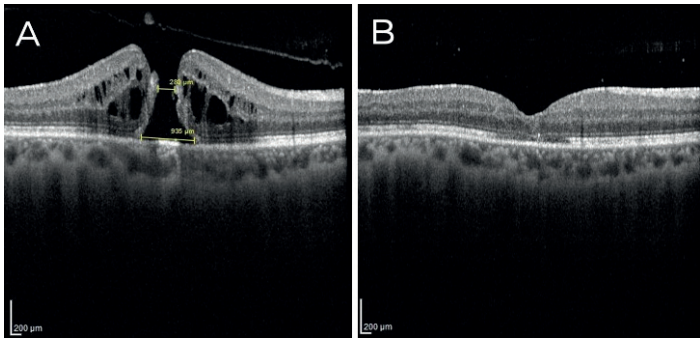
ÚVOD

Makulárna diera (MD) predstavuje defekt v centre fovey v jej plnej hrúbke od vnútornej limitujúcej membrány (MLI) až po vonkajšie segmenty fotoreceptorov. Prevalencia idiopatických makulárnych dier (IMD) dosahuje v populácii nad 60 rokov 0,5 %, pričom bilaterálny výskyt bol zaznamenaný u 10 % pacientov [1]. Incidenca predstavuje celosvetovo 4 až 8 prípadov na 100 tisíc ročne, čím sa makulárna diera stáva významnou príčinou zrakovkej morbidity [2].

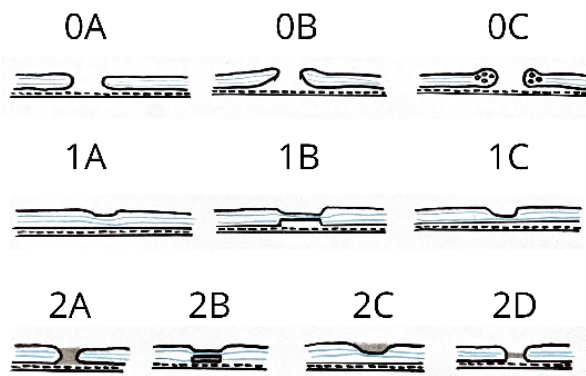
Na základe pozorovaní optickej koherentnej tomografie (OCT) bola v roku 2013 zavedená klasifikácia IVTS

Tabuľka 1. Klasifikácia makulárnych dier podľa minimálneho lineárneho diametra navrhnutá študijnou skupinou „CLOSE“ v roku 2023 [4]

Typ makulárnej diery	Minimálny lineárny diameter (MLD)
„Small“ (S)	≤ 250 μm
„Medium“ (M)	> 250 a ≤ 400 μm
„Large“ (L)	> 400 a ≤ 550 μm
„X-Large“ (XL)	> 550 a ≤ 800 μm
„XX-Large“ (XXL)	> 800 a ≤ 1000 μm
„Giant“	> 1000 μm



Obrázok 1. OCT makuly. (A) Makulárna diera v plnej hrúbke s cystoidne zmenenými okrajmi – nález pred operáciou, (B) Uzatvorená makulárna diera s vytvorenou foveolárnou depresiou – nález 3 mesiace po pars plana vitrektómii



Obrázok 2. Schematické znázornenie typu uzáverov makulárnych dier. Modré línie reprezentujú vnútornú a vonkajšiu plexiformnú vrstvu a sivou farbou je znázorňovaná autológnu alebo heterológnu výplň (pre detailný popis typu uzáverov vid. text)

(„International Vitreomacular Traction Study“), ktorá rozdeľuje MD podľa minimálneho lineárneho diametra (MLD) na malé (≤ 250 μm), stredné (250–400 μm) a veľké (> 400 μm) [3].

Študijná skupina „CLOSE“ v roku 2023 vytvorila nový klasifikačný systém, ktorý zohľadňuje predovšetkým chirurgické výsledky a implementuje nové operačné postupy pri riešení takých MD, ktoré boli donedávna považované za inoperabilné (Tabuľka 1). Autori tejto štúdie majú za to, že diery typu L, XL a XXL je možné primárne chirurgicky riešiť pomocou peelingu MLI a/alebo vytvorením flapu z MLI. Alternatívne operačné techniky (tzn. perifoveálna hydrodisekcia, štep z amnionovej membrány a autológnu transplantácia retiny) by mali byť vyhradené pre také MD, ktoré sa peelingom MLI či flapom z MLI neuzatvorili alebo ak je MLD > 800 μm [4].

Aj napriek tomu, že existujú aj nechirurgické modalities liečby MD (napríklad intravitreálna injekcia okriplazmínu), pars plana vitrektómia (PPV) ostáva stále hlavným štandardom. V roku 1971 Robert Machemer prvýkrát realizoval operáciu zadného segmentu oka uzavretým systémom s využitím 17-gauge inštrumentária [5] a následne prešla PPV mnohými modifikáciami až do mini-invazívnej podoby, v ktorej ju poznáme dnes [6–8]. V súčasnosti sa najčastejšie realizuje 25-gauge až 27-gauge PPV s peelingom MLI, plynovou tamponádou a následným pooperačným polohovaním pacienta v pronačnej polohe, ktoré je dôležité najmä u dier s MLD > 400 μm [9].

Ako operačný úspech je hodnotený stav, kedy dôjde k uzatvoreniu fenestrácie a vytvoreniu foveolárnej depresie (Obrázok 1), ale taktiež stav, kedy síce nedôjde ku uzatvoreniu diery, ale oplošťa sa jej okraje [10].

V závislosti od spôsobu reštitúcie retinálnych vrstiev po operácii rozlišujeme 3 možné typy uzáveru MD (Obrázok 2):

typ 0 – MD otvorená (0A: priložené okraje; 0B: vyvýšené okraje; 0C: edematózne okraje),

typ 1 – MD uzatvorená (1A: rekonštrukcia všetkých vrstiev retiny; 1B: prerušenie vo vonkajších vrstvách; 1C: prerušenie vo vnútorných vrstvách),

typ 2 – MD uzatvorená autológnu alebo heterológnu výplňou (v prípade použitia flapu MLI alebo už spomenutých alternatívnych operačných techník), ktorá narúša normálnu anatómiu fovey (2A: výplň cez všetky vrstvy retiny; 2B: výplň vo vonkajších vrstvách a rekonštrukcia vnútorných vrstiev retiny; 2C: výplň vo vnútorných vrstvách a rekonštrukcia vonkajších vrstiev retiny; 2D: výplň v tvare písmena H) [11].

MATERIÁL A METÓDY

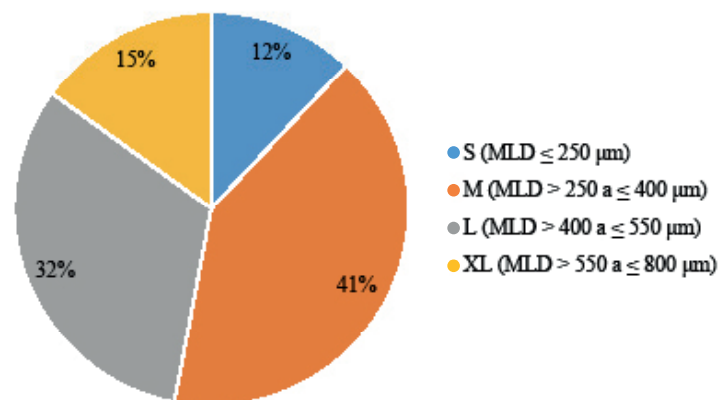
Do retrospektívnej štúdie sme zaradili 61 žien a 39 mužov (celkovo 100 očí) s idiopatickou MD, vo veku 48 až 81 rokov (v priemere 66 rokov), ktorí boli operovaní na Očnej klinike SZU a UNB za obdobie od 1. 1. 2021 do 1. 1. 2024. Každý pacient mal pred operáciou vyšetrený vnútroočný tlak, najlepšie korigovanú centrálnu zrakovú

ostrosť (NKCZO) na ETDRS optotypoch a predný i zadný segment oka na štrbinovej lampe. Všetci pacienti boli v čase indikácie na operáciu pseudofakickí. Podľa MLD meraného kaliperom na OCT (Heidelberg Engineering, Germany) sme pacientov rozdelili do 4 skupín. V skupine S (MLD $\leq 250 \mu\text{m}$) bolo 12 očí (12 %), v skupine M (MLD > 250 a $\leq 400 \mu\text{m}$) bolo 41 očí (41 %), v skupine L (MLD > 400 a $\leq 550 \mu\text{m}$) bolo 32 očí (32 %) a v skupine XL (MLD > 550 a $\leq 800 \mu\text{m}$) bolo 15 očí (15 %) (Graf 1). Makulárne diery s MLD $> 800 \mu\text{m}$ sa v našom súbore počas doby sledovania nevyskytovali. Pacienti, ktorí mali v anamnéze iné ochorenie sietnice (okrem epiretinálnej membrány), glaukóm, predchádzajúcu vitreoretinálnu operáciu, diabetickú retinopatiu alebo vysokú myopiu s axiálnou dĺžkou bulbu nad 27,0 mm, neboli do súboru zaradení. Epiretinálna membrána bola prítomná u 21 pacientov (21 %).

Všetci pacienti podstúpili v celkovej anestézii 25-gauge PPV na prístroji Constellation (Alcon). Po zavedení troch trokárov cez oblasť pars plana bola odstránená zadná kôra sklovca a realizovaná kontrola periférie sietnice pod sklerálnou indentáciou. Po ofarbení membránovou modrou bol pomocou „endgripping“ pinzety (Alcon) realizovaný peeling MLI, prípadne aj epiretinálnej membrány (ak bola prítomná). Rozsah peelingu bol približne 2–4 PD (papila diameter). Následne bola použitá tamponáda expanzným plynom C3F8 (perfluórpropán) v zriedenej koncentrácii 15 % a po extrakcii trokárov boli sklerotómie, ako aj spojovka suturované vstrebatelným stehom Vicryl 7-0. Pacientom bolo doporučené polohovať v pronačnej polohe po dobu jedného týždňa, s najväčším dôrazom na dodržiavanie tejto polohy počas prvých 24–48 hodín po operácii.

Pacienti boli hodnotení 1, 3, 6 a 12 mesiacov po operácii. U všetkých pacientov sme hodnotili najlepšie korigovanú centrálnu zrakovú ostrosť (NKCZO) prostredníctvom ETDRS optotypov pred operáciou (decimálne hodnoty) a následne 1, 3, 6 a 12 mesiacov po operácii.

Pooperačné uzavretie MD, tzn. anatomickú rekonštrukciu foveolárnej oblasti sietnice sme posudzovali po



Graf 1. Predoperačné zloženie súboru pacientov s makulárnou dierou podľa minimálneho lineárneho diametra (MLD) meraného kaliperom na OCT

operácii pomocou OCT, na základe čoho boli pacienti rozdelení do 4 skupín podľa typu uzáveru MD – skupina 1 (uzáver typu 1A), skupina 2 (uzáver typu 1B), skupina 3 (uzáver typu 1C) a skupina 4 (uzáver typu 0A). Vzhľadom k tomu, že sme nevyužívali flap z MLI, ani vyššie spomenuté alternatívne operačné techniky, uzávěry typu 2 sa v našom súbore nevyskytovali.

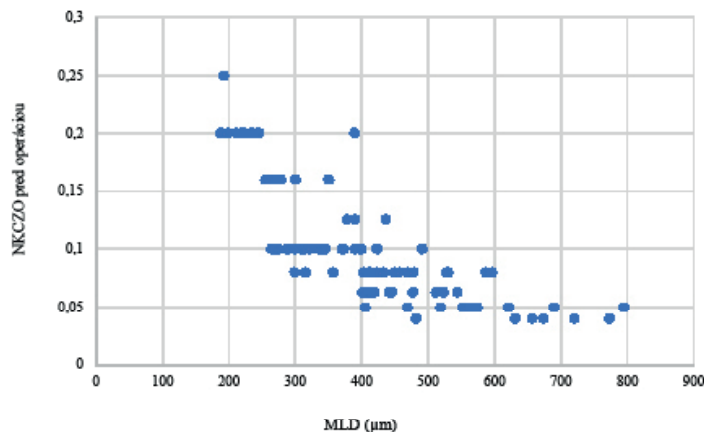
Číselné hodnoty sme vyjadrili aj v percentách a pri vyjadrovaní výsledkov sme využili predovšetkým aritmetický priemer (s uvedením minimálnych a maximálnych hodnôt v zátvorkách), a taktiež zobrazenie pomocou prehľadných grafov.

VÝSLEDKY

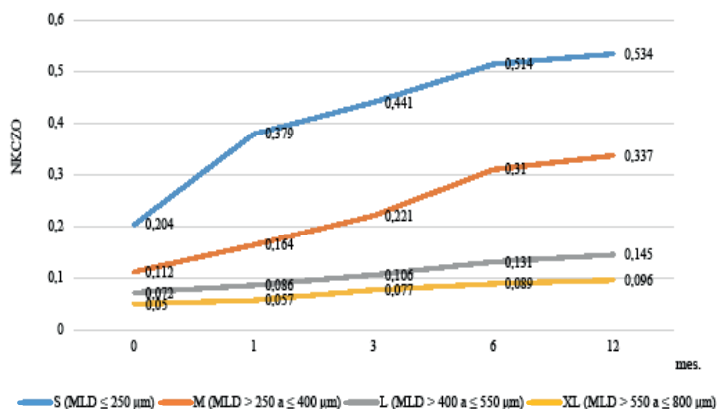
Priemerná sledovacia doba bola 8 mesiacov (1–24). Priemerná veľkosť MD predoperačne dosahovala hodnotu 401,26 μm (188–795).

V sledovanom súbore bola priemerná hodnota NKZO pred operáciou 0,10 (0,04–0,25). Priemerná NKZO pred operáciou bola vyššia u tých pacientov, ktorí mali menší MLD (Graf 2). Prvý mesiac po operácii došlo k zlepšeniu priemernej NKZO na 0,15 (0,05–0,63), následne tretí mesiac na 0,19 (0,06–0,63), šiesty mesiac na 0,24 (0,08–0,63) a po roku od operácie na priemernú hodnotu 0,30 (0,08–0,63). Po jednom roku od operácie ostala zraková ostrosť rovnaká u 3 pacientov (3 %) a vo všetkých ostatných prípadoch nastalo jej zlepšenie. U 86 % pacientov sa po roku zraková ostrosť zlepšila o 3 a viac riadkov na ETDRS optotype. Na Graf 3 môžeme pozorovať, že po operácii došlo ku lineárnemu zlepšeniu NKZO v čase, a to vo všetkých skupinách pacientov, nezávisle od veľkosti makulárnej diery pred operáciou.

V čase 1 mesiac od operácie sme dosiahli u 93 očí (93 %) uzatvorenie MD niektorým z uzáverov typu 1. Typ 1A sa vyskytoval až u 73 očí (73 %), typ 1B u 14 očí (14 %) a typ 1C u 6 očí (6 %). U 7 pacientov (7 %) ostala MD otvorená, ale s priloženými okrajmi typu 0A, pričom vo všetkých prípadoch sa jednalo o makulárne diery typu XL. Úspešnosť uzáveru pri dierach typu S, M a L bola 100 % a pri dierach typu

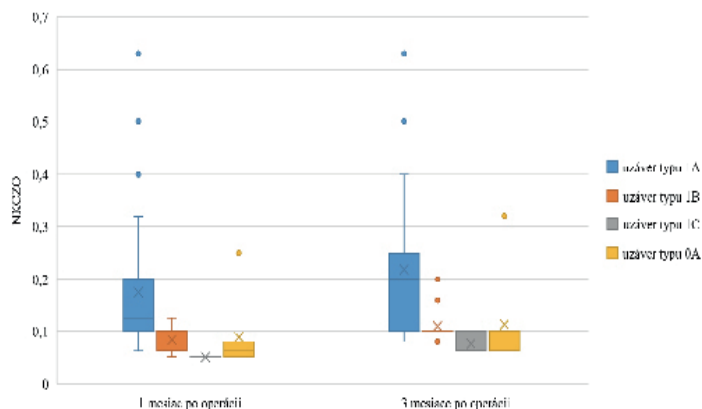


Graf 2. Bodový graf zobrazujúci koreláciu medzi veľkosťou makulárnej diery pred operáciou a hodnotou NKZO
MLD – minimálny lineárny diameter v μm , NKZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť



Graf 3. Čiarový graf, ktorý znázorňuje priemernú NKCZO pred operáciou a jej postupne narastajúce zlepšenie v čase 1, 3, 6, 12 mesiacov po operácii

NKCZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť



Graf 4. Krabicový graf znázorňujúci hodnotu NKCZO v závislosti od typu uzáveru makulárnej diery v čase 1 mesiac a 3 mesiace po operácii MLD – minimálny lineárny diameter v μm, NKCZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť

XL 46,7 %. Pri porovnaní jednotlivých skupín pacientov na základe typu uzáveru sme pozorovali, že najvyššie hodnoty NKCZO dosiahli pacienti, u ktorých vznikla rekonštrukcia foveolárnej oblasti uzáverom typu 1A (Graf 4).

Výskyt komplikácií bol relatívne nízky. U 26 pacientov (26 %) sme pri kontrole periférnej sietnice detekovali trhliny či degenerácie sietnice, ktoré boli vo všetkých prípadoch ošetrené endolaserkoaguláciou s doplnením laserovej baráže cirkulárne. Vzostup vnútroočného tlaku po operácii bol zaznamenaný u 10 pacientov (10 %) a zvládnutý podávaním lokálnej antiglaukómovej terapie. U 7 pacientov (7 %) došlo tesne po operácii ku rozvoju disperzie erytrocytov do sklovcového priestoru so spontánnym ústupom maximálne do 3 dní od operácie. Všetky uvedené komplikácie, ktoré sa v našom súbore vyskytovali neboli závažné a boli dobre zvládnuteľné.

DISKUSIA

Kolář a Vlková publikovali v roku 2006 súbor 28 pacientov po PPV s peelingom MLI a plynovou tamponádou pre IMD. V tom čase dosiahli úplný uzáver IMD u 87 % pacientov, pričom u 77 % očí došlo ku zlepšeniu NKCZO o viac než 1 riadok na ETDRS optotype a u všetkých pacientov vymizli obťažujúce metamorfopsie MLI [14].

Následne v roku 2011 priniesol Hejsek a kol. ročné anatomické a funkčné výsledky operácie makulárnej diery s využitím 20-gauge PPV s peelingom MLI. V súbore 32 očí zaznamenali primárny uzáver IMD u 90 % očí a v troch prípadoch sa IMD neuzavrela. Vstupná NKCZO sa pohybovala od 0,1 až 0,5 a po jednom roku sledovania sa zlepšila o 2 a viac riadkov u 84 % očí, o 3 a viac riadkov u 56 % očí a o 4 a viac riadkov u 16 % očí [15].

Tieto zistenia dokazujú, že so zlepšením diagnostiky a operačnej techniky došlo aj ku zvýšeniu percenta úspešnosti PPV. Uvedené výsledky však nie je možné spoľahlivo porovnať s našim súborom vzhľadom k tomu, že sme využívali metódu 25-gauge PPV.

Porovnateľné dáta obsahuje retrospektívna analýza Veitha a kol., do ktorej bolo v roku 2015 zaradených 53 očí po 25-gauge PPV s peelingom MLI a plynovou tamponádou pre IMD. Anatomická úspešnosť bola dosiahnutá u 92,5 % a NKCZO sa zlepšila u 94,3 % pacientov, pričom u 79,2 % o 3 a viac riadkov na ETDRS optotype [16], čo koreluje s výsledkami v našom súbore. Je však nevyhnutné zdôrazniť, že sa jedná o súbor pacientov menší takmer o polovicu a s rozvojom vitreoretinálnej chirurgie sa anatomické a funkčné úspechy tejto operácie ešte zvýšili.

Dáta študijnej skupiny „CLOSE“ uvádzajú takmer 100 % mieru úspešnosti PPV pri použití peelingu MLI a/alebo vytvorením flapu z MLI pri dierach typu S a M, pričom pri dierach typu L je úspešnosť redukovaná na 97 %, pri dierach typu XL na 86 % a pri dierach typu XXL na 80 % [4]. V našom súbore bola celková úspešnosť primárneho uzáveru makulárnej diery 93 %, pričom u dier s predoperačným MLD ≤ 550 μm sme dosiahli 100% mieru úspešnosti, čím sú výsledky nášho pozorovania porovnateľné s najnovšími zahraničnými zdrojmi.

Úspešnosť operácie pri dierach typu XL bola v našom súbore iba 46,7 %, a tak sa naskytuje otázka, či by u takýchto dier nebolo lepšie zvoliť techniku flapu z MLI ako metódu prvej voľby. Autori študijnej skupiny „CLOSE“ v roku 2023 síce preukázali, že pri použití flapu z MLI u dier typu L, XL a XXL je vyššia úspešnosť uzáveru, ale zisky NKCZO sú nižšie v porovnaní so ziskami NKCZO pri samotnom peelingu MLI [4, 11]. Nižšie zisky NKCZO pravdepodobne súvisia s tým, že manipulácia s flapom z MLI predstavuje vyššie riziko mechanického poškodenia RPE, samotný flap môže viesť ku nadmernej glióznjej reakcii a hyperproliferácii Müllerových buniek, ktorá následne bráni adekvátnej rekonštrukcii vnútorných vrstiev retiny [17]. Rosi a jeho kolektív v roku 2020 opísali, že rekonštrukciou vonkajších vrstiev sa dosahujú vyššie hodnoty NKCZO po operácii v porovnaní s pacientami s rekonštrukciou vnútorných vrstiev retiny [11]. Vzhľadom na tieto poznatky, sme sa rozhodli využiť ako primárnu metódu u všetkých typov makulárnych dier PPV s peelingom MLI. Cieľom nášho pozorovania bolo

zhodnotiť výsledky pacientov po PPV s peelingom MLI, preto nie sme oprávnení hodnotiť jednotlivé chirurgické metódy, ich výsledky, zisky zrakovej ostrosti a/alebo porovnávať ich medzi sebou. V budúcnosti sú však jednoznačne potrebné ďalšie štúdie na porovnanie chirurgických metód, ktoré operátorm uľahčia výber tej správnej metódy, predovšetkým s ohľadom na dosiahnutie čo najlepšej reštitúcie fovey, a tým pádom čo najvyššieho zisku zrakovej ostrosti po operácii.

V súčasnosti je PPV s peelingom MLI tak minimálne invazívnou procedúrou, že poskytuje rekonvalescenciu a návrat zrakových funkcií za relatívne krátky čas od operácie. V našom pozorovaní sme popísali, že NKCZO sa lineárne zlepšila počas prvých 12 mesiacov od operácie, pričom tento nárast bol nezávislý od veľkosti MD pred operáciou. Tento fakt je vysvetľovaný tým, že rekonštrukcia foveolárnych vrstiev a obnova kontinuity zóny elipsoidov nastáva postupne a pomaly [12]. Ku stabilizácii zrakovej ostrosti dochádza väčšinou približne 6 mesiacov po operácii [13], čo je takisto v súlade s našimi pozorovaniami.

V literatúre sú popísané viaceré prognostické faktory, ktoré ovplyvňujú výslednú zrakovú ostrosť po operácii makulárnej diery [1]. Štatisticky významné sú predovšetkým NKCZO a veľkosť makulárnej diery pred operáciou [13]. Kaňovský a kol. v roku 2009 analyzovali prognostické faktory u 91 pacientov, ktorí podstúpili PPV s peelingom MLI pre IMD, pričom preukázali štatisticky významný vzťah medzi dĺžkou trvania príznakov a výslednou pooperačnou zrakovou ostrosťou. U pacientov s kratšou anamnézou môžeme teda očakávať výraznejšie zlepšenie zrakovej ostrosti po operácii [18]. Aj napriek tomu, že sme v našom súbore nehodnotili dĺžku anamnézy, naše

výsledky potvrdili, že pacienti s lepšou zrakovou ostrosťou a menším MLD pred operáciou, dosiahli vyššie zisky NKCZO po operácii.

Už spomínané alternatívne operačné techniky priniesli so sebou aj nové spôsoby anatomickej rekonštrukcie foveolárnej oblasti, čím vznikla potreba preklasifikovať typy uzáverov makulárnych dier. Výsledky práce Rossi a kol. preukázali, že NKCZO po operácii je v korelácii so spôsobom uzáveru, pričom lepšie výsledky dosahujú pacienti s uzávermi typu 1 alebo 2 [11]. Tieto zistenia sa zhodujú aj s pozorovaniami u našich pacientov.

ZÁVER

Môžeme konštatovať, že po realizovanej PPV došlo u 93 % pacientov ku primárnemu uzatvoreniu makulárnej diery, čím týchto pacientov považujeme za vyliečených. U veľkého množstva z nich došlo k relatívne rýchlemu návratu zrakových funkcií a vymiznutiu nepríjemných metamorfopsií. Dôležité je myslieť na to, že chirurgické ciele sa menia a uzáver makulárnej diery už nie je jediným cieľom operácie makulárnej diery. Do popredia sa v súčasnosti dostáva obnova integrity vonkajších vrstiev fovey, teda vonkajšej limitujúcej membrány a zóny elipsoidov. PPV je rokmi overená chirurgická technika, ktorá si prešla mnohými modifikáciami do dnešnej 25-gauge až 27-gauge podoby. Naše výsledky preukázali, že 25-gauge PPV s peelingom MLI a plynovou tamponádou je efektívnou liečbou idiopatickej MD, s úspešnosťou jej uzavretia viac než 90%. V súčasnosti už predstavuje rutinnú operáciu, z ktorej profitujú pacienti s makulárnymi dierami rozličných veľkostí.

LITERATÚRA

1. Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D; BEAVRS Macular hole outcome group. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):316-325.
2. Murphy DC, Al-Zubaidy M, Lois N, Scott N, Steel DH; Macular Hole Duration Study Group. The Effect of Macular Hole Duration on Surgical Outcomes: An Individual Participant Data Study of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmology*. 2023 Feb;130(2):152-163.
3. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2611-2619.
4. Rezende FA, Ferreira BG, Rampakakis E, et al. Surgical classification for large macular hole: based on different surgical techniques results: the CLOSE study group. *Int J Retina Vitreous*. 2023 Jan 30;9(1):4.
5. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971 Jul-Aug;75(4):813-820.
6. Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, et al. Vitrectomy for idiopathic macular hole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 12;2015(5):CD009080.
7. Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, et al. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1807-1812. Discussion p.1813.
8. Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina*. 2005 Feb-Mar;25(2):208-211.
9. Ye T, Yu JG, Liao L, et al. Macular hole surgery recovery with and without face-down posturing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2019 Dec 21;19(1):265.
10. Kolář P. Idiopatická makulární díra – epidemiologie, klasifikace, přirozený průběh, terapie. *Praktický lékař*. 2005;85(12):697-700.
11. Rossi T, Bacherini D, Caporossi T, et al. Macular hole closure patterns: an updated classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Dec;258(12):2629-2638.
12. Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Continuous changes in macular morphology after macular hole closure visualized with spectral optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Sep;248(9):1249-1255.
13. Kim SH, Kim HK, Yang JY, et al. Visual Recovery after Macular Hole Surgery and Related Prognostic Factors. *Korean J Ophthalmol*. 2018 Apr;32(2):140-146.
14. Kolář P, Vlčková E. Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány [The Long-Term Results of Surgical Treatment of the Idiopathic Macular Hole with the Peeling of the Internal Limiting Membrane].: *Cesk Slov Oftalmol*. 2006;62(1):34-41. Czech.
15. Hejssek L, Langrová H, Ernest J, Němec P, Rejmont L. Příspěvek k vyšetřování funkce makulární krajiny při chirurgické léčbě idiopatické makulární díry [Contribution to the Investigation Macular Function for the Surgical Treatment of Idiopathic Macular Holes]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2011 Nov-Dec;67(5-6):159-164. Czech.
16. Veith M, Straňák Z, Penčák M, Studený P. Chirurgické řešení idiopatické makulární díry 25-gauge pars plana vitrektomií s peelingem vnitřní limitující membrány asistované brilliantovou modří a plynovou tamponádou [Surgical Treatment of the Idiopathic Macular

- Hole by Means of 25-Gauge Pars Plana Vitrectomy with the Peeling of the Internal Limiting Membrane Assisted by Brilliant Blue and Gas Tamponade]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2015;71(3):170-174. Czech.
17. Xu Q, Luan J. Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. *Int J Ophthalmol.* 2020 May 18;13(5):822-831.
18. Kaňovský R, Jurečka T, Gelnarová E. Analýza prognostických faktorů anatomického a funkčního výsledku operace idiopatické makulární díry [Analysis of Prognostic Factors of Anatomical and Functional Results of Idiopathic Macular Hole Surgery]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2009;65(3):91-96. Czech.

VÝSLEDKY 25-GAUGE PARS PLANA VITREKTÓMIE V LIEČBE IDIOPATICKEJ MAKULÁRNEJ DIERY

Takáčová Adriana¹, Kéri Petra¹, Krišková Petra¹,
Majtánová Nora^{1,2}, Kolář Petr^{1,2}

¹Očná klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita

Autori práce vyhlasujú, že vznik aj téma odborného oznámenia a jeho zverejnenia nie sú v strete záujmov a nie sú podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Práca nebola zadaná inému časopisu ani inde vytlačená, s výnimkou kongresových abstraktov a odporúčaných postupov.

Do redakcie doručeno dne: 13. 2. 2024

Prijato k publikácii dne: 26. 2. 2024

Publikováno on-line: 10. 4. 2024



Prvı autor
MUDr. Adriana Takáčová

Korešpondujúci autor
Prim. MUDr. Nora Majtánová, PhD.
Očná klinika SZU a UNB
Antolská 11
851 07 Bratislava
E-mail: nora.majtanova@gmail.com

SÚHRN

Ciele: Hlavným cieľom práce je zhodnotenie anatomických a funkčných výsledkov operácie idiopatickej makulárnej diery (IMD) pomocou pars plana vitrektómie (PPV) s peelingom vnútornej limitujúcej membrány (MLI) s využitím membránovej modrej a s následnou tamponádou expanzným plynom (perfluórpropánom).

Materiál a metódy: Do retrospektívnej analýzy bolo zaradených 100 očí, celkovo 100 pacientov (61 žien a 39 mužov) s IMD, ktorí v období od 1. 1. 2021 do 1. 1. 2024 na Očnej klinike SZU a UNB podstúpili 25-gauge PPV s peelingom MLI a tamponádou perfluórpropánom (C3F8) v zriedenej koncentrácii 15 %. Po operácii bolo pacientom doporučené polohovať tvárou nadol po dobu aspoň 1 týždňa. Hodnotenými parametrami boli najlepšia korigovaná centrálna zraková ostrosť (NKCZO), minimálny lineárny diameter (MLD) na optickej koherentnej tomografii, typ uzáveru makulárnej diery a výskyt komplikácií. Získané výsledky boli číselne vyjadrené pomocou aritmetických priemerov a zobrazené v prehľadných grafoch.

Výsledky: K primárnemu uzáveru makulárnej diery došlo u 93 pacientov (93 %). Najčastejšie sa vyskytujúci spôsob uzáveru bol typ 1A. U všetkých pacientov došlo po operácii k zlepšeniu NKczo, a to z priemernej hodnoty 0,101 predoperačne na 0,300 rok po operácii. V priebehu ročného sledovania došlo ku postupnému nárastu NKczo s jej stabilizáciou po 6 mesiacoch vo všetkých skupinách pacientov (nezávisle od veľkosti makulárnej diery pred operáciou). Hlavné faktory ovplyvňujúce pooperačnú NKczo boli predoperačné hodnoty MLD a NKczo.

Záver: PPV s peelingom MLI a tamponádou perfluórpropánom je efektívnou liečbou idiopatickej makulárnej diery s úspešnosťou jej uzavretia viac než 90 %. Tento operačný postup spojený s relatívne nízkym počtom komplikácií prináša pacientom jednoznačné zlepšenie NKczo.

Kľúčové slová: makulárna diera, pars plana vitrektómia, peeling MLI, perfluórpropán

SUMMARY

OUTCOMES OF 25-GAUGE PARS PLANA VITRECTOMY IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC MACULAR HOLE

Aim: The main aim of this study is to evaluate the anatomical and functional results of pars plana vitrectomy (PPV) with peeling of the internal limiting membrane (ILM), membrane blue staining and subsequent expansile gas tamponade (perfluoropropane) in the treatment of idiopathic macular hole (IMH).

Material and methods: The retrospective analysis consisted of 100 eyes of a total of 100 patients (61 women and 39 men) with IMH, operated on at the Department of Ophthalmology of the Slovak Medical University and University Hospital Bratislava from 1 January 2021 to 1 January 2024, using 25-gauge PPV with ILM peeling and perfluoropropane tamponade (C3F8) of 15% concentration. After surgery, the patients were required to remain in a face-down position for at least one week. Best corrected visual acuity (BCVA), minimal linear diameter (MLD) on optic coherence tomography, macular hole closure type and occurrence of complications were evaluated. The obtained results were expressed with the use of arithmetic averages and displayed in graphs.

Results: Primary closure of macular hole was achieved in 93 patients (93%). The most frequently occurring type of closure was 1A. After surgery, the BCVA of all patients improved, from an average value of 0.101 preoperatively to 0.300 one year after surgery. In all groups of patients (regardless of the size of the macular hole before surgery), during the one-year follow-up period there was a gradual increase in BCVA with its stabilization by 6 months. The main factors that influenced postoperative BCVA were the preoperative values of MLD and BCVA.

Conclusion: PPV with ILM peeling and perfluoropropane tamponade is an effective treatment for idiopathic macular holes with a success rate of more than 90%. This surgical procedure, associated with a relatively low number of complications, brings patients a definite improvement of BCVA.

Key words: macular hole, pars plana vitrectomy, ILM peeling, perfluoropropane

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

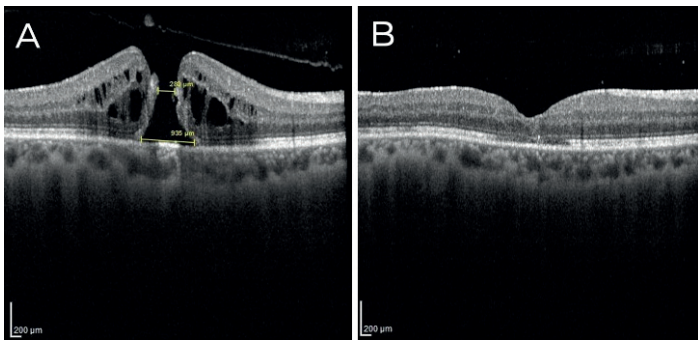
ÚVOD

Makulárna diera (MD) predstavuje defekt v centre fovey v jej plnej hrúbke od vnútornej limitujúcej membrány (MLI) až po vonkajšie segmenty fotoreceptorov. Prevalencia idiopatických makulárnych dier (IMD) dosahuje v populácii nad 60 rokov 0,5 %, pričom bilaterálny výskyt bol zaznamenaný u 10 % pacientov [1]. Incidenca predstavuje celosvetovo 4 až 8 prípadov na 100 tisíc ročne, čím sa makulárna diera stáva významnou príčinou zrakovej morbidity [2].

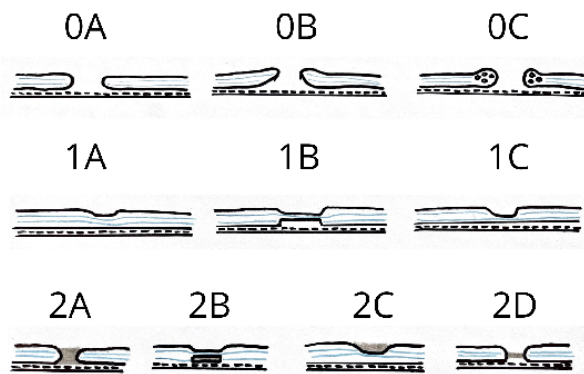
Na základe pozorovaní optickej koherentnej tomografie (OCT) bola v roku 2013 zavedená klasifikácia IVTS

Tabuľka 1. Klasifikácia makulárnych dier podľa minimálneho lineárneho diametra navrhnutá študijnou skupinou „CLOSE“ v roku 2023 [4]

Typ makulárnej diery	Minimálny lineárny diameter (MLD)
„Small“ (S)	≤ 250 μm
„Medium“ (M)	> 250 a ≤ 400 μm
„Large“ (L)	> 400 a ≤ 550 μm
„X-Large“ (XL)	> 550 a ≤ 800 μm
„XX-Large“ (XXL)	> 800 a ≤ 1000 μm
„Giant“	> 1000 μm



Obrázok 1. OCT makuly. (A) Makulárna diera v plnej hrúbke s cystoidne zmenenými okrajmi – nález pred operáciou, (B) Uzatvorená makulárna diera s vytvorenou foveolárnou depresiou – nález 3 mesiace po pars plana vitrektómii



Obrázok 2. Schematické znázornenie typu uzáverov makulárnych dier. Modré línie reprezentujú vnútornú a vonkajšiu plexiformnú vrstvu a sivou farbou je znázorňovaná autológnu alebo heterológnu výplň (pre detailný popis typu uzáverov vid. text)

(„International Vitreomacular Traction Study“), ktorá rozdeľuje MD podľa minimálneho lineárneho diametra (MLD) na malé (≤ 250 μm), stredné (250–400 μm) a veľké (> 400 μm) [3].

Študijná skupina „CLOSE“ v roku 2023 vytvorila nový klasifikačný systém, ktorý zohľadňuje predovšetkým chirurgické výsledky a implementuje nové operačné postupy pri riešení takých MD, ktoré boli donedávna považované za inoperabilné (Tabuľka 1). Autori tejto štúdie majú za to, že diery typu L, XL a XXL je možné primárne chirurgicky riešiť pomocou peelingu MLI a/alebo vytvorením flapu z MLI. Alternatívne operačné techniky (tzn. perifoveálna hydrodisekcia, štep z amnionovej membrány a autológnu transplantácia retiny) by mali byť vyhradené pre také MD, ktoré sa peelingom MLI či flapom z MLI neuzatvorili alebo ak je MLD > 800 μm [4].

Aj napriek tomu, že existujú aj nechirurgické modalities liečby MD (napríklad intravitreálna injekcia okriplazmínu), pars plana vitrektómia (PPV) ostáva stále hlavným štandardom. V roku 1971 Robert Machemer prvýkrát realizoval operáciu zadného segmentu oka uzavretým systémom s využitím 17-gauge inštrumentária [5] a následne prešla PPV mnohými modifikáciami až do mini-invazívnej podoby, v ktorej ju poznáme dnes [6–8]. V súčasnosti sa najčastejšie realizuje 25-gauge až 27-gauge PPV s peelingom MLI, plynovou tamponádou a následným pooperačným polohovaním pacienta v pronačnej polohe, ktoré je dôležité najmä u dier s MLD > 400 μm [9].

Ako operačný úspech je hodnotený stav, kedy dôjde k uzatvoreniu fenestrácie a vytvoreniu foveolárnej depresie (Obrázok 1), ale taktiež stav, kedy síce nedôjde ku uzatvoreniu diery, ale oplošťa sa jej okraje [10].

V závislosti od spôsobu reštitúcie retinálnych vrstiev po operácii rozlišujeme 3 možné typy uzáveru MD (Obrázok 2):

typ 0 – MD otvorená (0A: priložené okraje; 0B: vyvýšené okraje; 0C: edematózne okraje),

typ 1 – MD uzatvorená (1A: rekonštrukcia všetkých vrstiev retiny; 1B: prerušenie vo vonkajších vrstvách; 1C: prerušenie vo vnútorných vrstvách),

typ 2 – MD uzatvorená autológnu alebo heterológnu výplňou (v prípade použitia flapu MLI alebo už spomenutých alternatívnych operačných techník), ktorá narúša normálnu anatómiu fovey (2A: výplň cez všetky vrstvy retiny; 2B: výplň vo vonkajších vrstvách a rekonštrukcia vnútorných vrstiev retiny; 2C: výplň vo vnútorných vrstvách a rekonštrukcia vonkajších vrstiev retiny; 2D: výplň v tvare písmena H) [11].

MATERIÁL A METÓDY

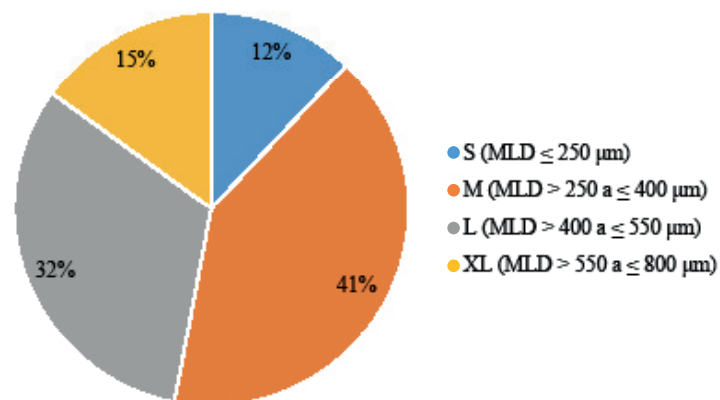
Do retrospektívnej štúdie sme zaradili 61 žien a 39 mužov (celkovo 100 očí) s idiopatickou MD, vo veku 48 až 81 rokov (v priemere 66 rokov), ktorí boli operovaní na Očnej klinike SZU a UNB za obdobie od 1. 1. 2021 do 1. 1. 2024. Každý pacient mal pred operáciou vyšetrený vnútroočný tlak, najlepšie korigovanú centrálnu zrakovú

ostrosť (NKCZO) na ETDRS optotypoch a predný i zadný segment oka na štrbinovej lampe. Všetci pacienti boli v čase indikácie na operáciu pseudofakickí. Podľa MLD meraného kaliperom na OCT (Heidelberg Engineering, Germany) sme pacientov rozdelili do 4 skupín. V skupine S (MLD $\leq 250 \mu\text{m}$) bolo 12 očí (12 %), v skupine M (MLD > 250 a $\leq 400 \mu\text{m}$) bolo 41 očí (41 %), v skupine L (MLD > 400 a $\leq 550 \mu\text{m}$) bolo 32 očí (32 %) a v skupine XL (MLD > 550 a $\leq 800 \mu\text{m}$) bolo 15 očí (15 %) (Graf 1). Makulárne diery s MLD $> 800 \mu\text{m}$ sa v našom súbore počas doby sledovania nevyskytovali. Pacienti, ktorí mali v anamnéze iné ochorenie sietnice (okrem epiretinálnej membrány), glaukóm, predchádzajúcu vitreoretinálnu operáciu, diabetickú retinopatiu alebo vysokú myopiu s axiálnou dĺžkou bulbu nad 27,0 mm, neboli do súboru zaradení. Epiretinálna membrána bola prítomná u 21 pacientov (21 %).

Všetci pacienti podstúpili v celkovej anestézii 25-gauge PPV na prístroji Constellation (Alcon). Po zavedení troch trokárov cez oblasť pars plana bola odstránená zadná kôra sklovca a realizovaná kontrola periférie sietnice pod sklerálnou indentáciou. Po ofarbení membránovou modrou bol pomocou „endgripping“ pinzety (Alcon) realizovaný peeling MLI, prípadne aj epiretinálnej membrány (ak bola prítomná). Rozsah peelingu bol približne 2–4 PD (papila diameter). Následne bola použitá tamponáda expanzným plynom C3F8 (perfluórpropán) v zriedenej koncentrácii 15 % a po extrakcii trokárov boli sklerotómie, ako aj spojovka suturované vstrebatelným stehom Vicryl 7-0. Pacientom bolo doporučené polohovať v pronačnej polohe po dobu jedného týždňa, s najväčším dôrazom na dodržiavanie tejto polohy počas prvých 24–48 hodín po operácii.

Pacienti boli hodnotení 1, 3, 6 a 12 mesiacov po operácii. U všetkých pacientov sme hodnotili najlepšie korigovanú centrálnu zrakovú ostrosť (NKCZO) prostredníctvom ETDRS optotypov pred operáciou (decimálne hodnoty) a následne 1, 3, 6 a 12 mesiacov po operácii.

Pooperačné uzavretie MD, tzn. anatomickú rekonštrukciu foveolárnej oblasti sietnice sme posudzovali po



Graf 1. Predoperačné zloženie súboru pacientov s makulárnou dierou podľa minimálneho lineárneho diametra (MLD) meraného kaliperom na OCT

operácii pomocou OCT, na základe čoho boli pacienti rozdelení do 4 skupín podľa typu uzáveru MD – skupina 1 (uzáver typu 1A), skupina 2 (uzáver typu 1B), skupina 3 (uzáver typu 1C) a skupina 4 (uzáver typu 0A). Vzhľadom k tomu, že sme nevyužívali flap z MLI, ani vyššie spomenuté alternatívne operačné techniky, uzávěry typu 2 sa v našom súbore nevyskytovali.

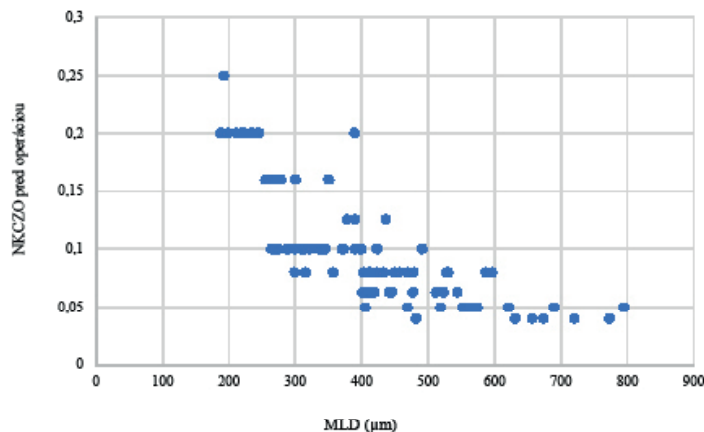
Číselné hodnoty sme vyjadrili aj v percentách a pri vyjadrovaní výsledkov sme využili predovšetkým aritmetický priemer (s uvedením minimálnych a maximálnych hodnôt v zátvorkách), a taktiež zobrazenie pomocou prehľadných grafov.

VÝSLEDKY

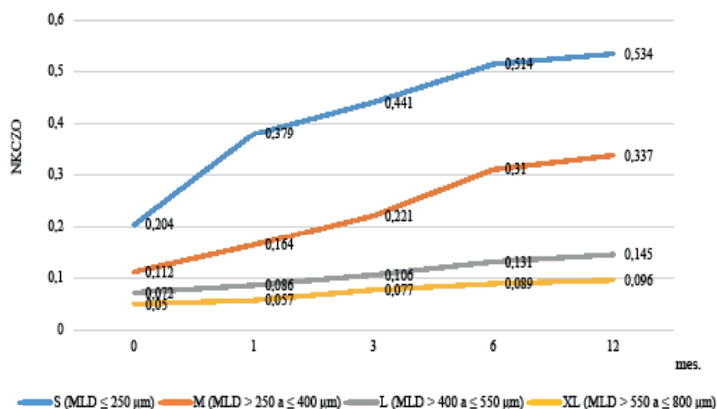
Priemerná sledovacia doba bola 8 mesiacov (1–24). Priemerná veľkosť MD predoperačne dosahovala hodnotu 401,26 μm (188–795).

V sledovanom súbore bola priemerná hodnota NKZO pred operáciou 0,10 (0,04–0,25). Priemerná NKZO pred operáciou bola vyššia u tých pacientov, ktorí mali menší MLD (Graf 2). Prvý mesiac po operácii došlo k zlepšeniu priemernej NKZO na 0,15 (0,05–0,63), následne tretí mesiac na 0,19 (0,06–0,63), šiesty mesiac na 0,24 (0,08–0,63) a po roku od operácie na priemernú hodnotu 0,30 (0,08–0,63). Po jednom roku od operácie ostala zraková ostrosť rovnaká u 3 pacientov (3 %) a vo všetkých ostatných prípadoch nastalo jej zlepšenie. U 86 % pacientov sa po roku zraková ostrosť zlepšila o 3 a viac riadkov na ETDRS optotype. Na Graf 3 môžeme pozorovať, že po operácii došlo ku lineárnemu zlepšeniu NKZO v čase, a to vo všetkých skupinách pacientov, nezávisle od veľkosti makulárnej diery pred operáciou.

V čase 1 mesiac od operácie sme dosiahli u 93 očí (93 %) uzatvorenie MD niektorým z uzáverov typu 1. Typ 1A sa vyskytoval až u 73 očí (73 %), typ 1B u 14 očí (14 %) a typ 1C u 6 očí (6 %). U 7 pacientov (7 %) ostala MD otvorená, ale s priloženými okrajmi typu 0A, pričom vo všetkých prípadoch sa jednalo o makulárne diery typu XL. Úspešnosť uzáveru pri dierach typu S, M a L bola 100 % a pri dierach typu

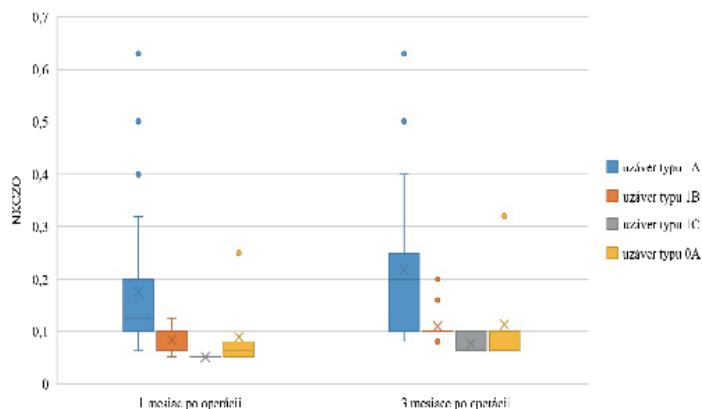


Graf 2. Bodový graf zobrazujúci koreláciu medzi veľkosťou makulárnej diery pred operáciou a hodnotou NKZO
MLD – minimálny lineárny diameter v μm , NKZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť



Graf 3. Čiarový graf, ktorý znázorňuje priemernú NKCZO pred operáciou a jej postupne narastajúce zlepšenie v čase 1, 3, 6, 12 mesiacov po operácii

NKCZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť



Graf 4. Krabicový graf znázorňujúci hodnotu NKCZO v závislosti od typu uzáveru makulárnej diery v čase 1 mesiac a 3 mesiace po operácii MLD – minimálny lineárny diameter v μm, NKCZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť

XL 46,7 %. Pri porovnaní jednotlivých skupín pacientov na základe typu uzáveru sme pozorovali, že najvyššie hodnoty NKCZO dosiahli pacienti, u ktorých vznikla rekonštrukcia foveolárnej oblasti uzáverom typu 1A (Graf 4).

Výskyt komplikácií bol relatívne nízky. U 26 pacientov (26 %) sme pri kontrole periférnej sietnice detekovali trhliny či degenerácie sietnice, ktoré boli vo všetkých prípadoch ošetrené endolaserkoaguláciou s doplnením laserovej baráže cirkulárne. Vzostup vnútroočného tlaku po operácii bol zaznamenaný u 10 pacientov (10 %) a zvládnutý podávaním lokálnej antiglaukómovej terapie. U 7 pacientov (7 %) došlo tesne po operácii ku rozvoju disperzie erytrocytov do sklovcového priestoru so spontánnym ústupom maximálne do 3 dní od operácie. Všetky uvedené komplikácie, ktoré sa v našom súbore vyskytovali neboli závažné a boli dobre zvládnuteľné.

DISKUSIA

Kolář a Vlková publikovali v roku 2006 súbor 28 pacientov po PPV s peelingom MLI a plynovou tamponádou pre IMD. V tom čase dosiahli úplný uzáver IMD u 87 % pacientov, pričom u 77 % očí došlo ku zlepšeniu NKCZO o viac než 1 riadok na ETDRS optotype a u všetkých pacientov vymizli obťažujúce metamorfopsie MLI [14].

Následne v roku 2011 priniesol Hejsek a kol. ročné anatomické a funkčné výsledky operácie makulárnej diery s využitím 20-gauge PPV s peelingom MLI. V súbore 32 očí zaznamenali primárny uzáver IMD u 90 % očí a v troch prípadoch sa IMD neuzavrela. Vstupná NKCZO sa pohybovala od 0,1 až 0,5 a po jednom roku sledovania sa zlepšila o 2 a viac riadkov u 84 % očí, o 3 a viac riadkov u 56 % očí a o 4 a viac riadkov u 16 % očí [15].

Tieto zistenia dokazujú, že so zlepšením diagnostiky a operačnej techniky došlo aj ku zvýšeniu percenta úspešnosti PPV. Uvedené výsledky však nie je možné spoľahlivo porovnať s našim súborom vzhľadom k tomu, že sme využívali metódu 25-gauge PPV.

Porovnateľné dáta obsahuje retrospektívna analýza Veitha a kol., do ktorej bolo v roku 2015 zaradených 53 očí po 25-gauge PPV s peelingom MLI a plynovou tamponádou pre IMD. Anatomická úspešnosť bola dosiahnutá u 92,5 % a NKCZO sa zlepšila u 94,3 % pacientov, pričom u 79,2 % o 3 a viac riadkov na ETDRS optotype [16], čo koreluje s výsledkami v našom súbore. Je však nevyhnutné zdôrazniť, že sa jedná o súbor pacientov menší takmer o polovicu a s rozvojom vitreoretinálnej chirurgie sa anatomické a funkčné úspechy tejto operácie ešte zvýšili.

Dáta študijnej skupiny „CLOSE“ uvádzajú takmer 100 % mieru úspešnosti PPV pri použití peelingu MLI a/alebo vytvorením flapu z MLI pri dierach typu S a M, pričom pri dierach typu L je úspešnosť redukovaná na 97 %, pri dierach typu XL na 86 % a pri dierach typu XXL na 80 % [4]. V našom súbore bola celková úspešnosť primárneho uzáveru makulárnej diery 93 %, pričom u dier s predoperačným MLD ≤ 550 μm sme dosiahli 100% mieru úspešnosti, čím sú výsledky nášho pozorovania porovnateľné s najnovšími zahraničnými zdrojmi.

Úspešnosť operácie pri dierach typu XL bola v našom súbore iba 46,7 %, a tak sa naskytuje otázka, či by u takýchto dier nebolo lepšie zvoliť techniku flapu z MLI ako metódu prvej voľby. Autori študijnej skupiny „CLOSE“ v roku 2023 síce preukázali, že pri použití flapu z MLI u dier typu L, XL a XXL je vyššia úspešnosť uzáveru, ale zisky NKCZO sú nižšie v porovnaní so ziskami NKCZO pri samotnom peelingu MLI [4, 11]. Nižšie zisky NKCZO pravdepodobne súvisia s tým, že manipulácia s flapom z MLI predstavuje vyššie riziko mechanického poškodenia RPE, samotný flap môže viesť ku nadmernej glióznjej reakcii a hyperprolifériácii Müllerových buniek, ktorá následne bráni adekvátnej rekonštrukcii vnútorných vrstiev retiny [17]. Rosi a jeho kolektív v roku 2020 opísali, že rekonštrukciou vonkajších vrstiev sa dosahujú vyššie hodnoty NKCZO po operácii v porovnaní s pacientami s rekonštrukciou vnútorných vrstiev retiny [11]. Vzhľadom na tieto poznatky, sme sa rozhodli využiť ako primárnu metódu u všetkých typov makulárnych dier PPV s peelingom MLI. Cieľom nášho pozorovania bolo

zhodnotiť výsledky pacientov po PPV s peelingom MLI, preto nie sme oprávnení hodnotiť jednotlivé chirurgické metódy, ich výsledky, zisky zrakovej ostrosti a/alebo porovnávať ich medzi sebou. V budúcnosti sú však jednoznačne potrebné ďalšie štúdie na porovnanie chirurgických metód, ktoré operátrom uľahčia výber tej správnej metódy, predovšetkým s ohľadom na dosiahnutie čo najlepšej reštitúcie fovey, a tým pádom čo najvyššieho zisku zrakovej ostrosti po operácii.

V súčasnosti je PPV s peelingom MLI tak minimálne invazívnou procedúrou, že poskytuje rekonvalescenciu a návrat zrakových funkcií za relatívne krátky čas od operácie. V našom pozorovaní sme popísali, že NK-CZO sa lineárne zlepšila počas prvých 12 mesiacov od operácie, pričom tento nárast bol nezávislý od veľkosti MD pred operáciou. Tento fakt je vysvetľovaný tým, že rekonštrukcia foveolárnych vrstiev a obnova kontinuity zóny elipsoidov nastáva postupne a pomaly [12]. Ku stabilizácii zrakovej ostrosti dochádza väčšinou približne 6 mesiacov po operácii [13], čo je takisto v súlade s našimi pozorovaniami.

V literatúre sú popísané viaceré prognostické faktory, ktoré ovplyvňujú výslednú zrkovú ostrosť po operácii makulárnej diery [1]. Štatisticky významné sú predovšetkým NK-CZO a veľkosť makulárnej diery pred operáciou [13]. Kaňovský a kol. v roku 2009 analyzovali prognostické faktory u 91 pacientov, ktorí podstúpili PPV s peelingom MLI pre IMD, pričom preukázali štatisticky významný vzťah medzi dĺžkou trvania príznakov a výslednou pooperačnou zrkovou ostrosťou. U pacientov s kratšou anamnézou môžeme teda očakávať výraznejšie zlepšenie zrakovej ostrosti po operácii [18]. Aj napriek tomu, že sme v našom súbore nehodnotili dĺžku anamnézy, naše

výsledky potvrdili, že pacienti s lepšou zrkovou ostrosťou a menším MLD pred operáciou, dosiahli vyššie zisky NK-CZO po operácii.

Už spomínané alternatívne operačné techniky priniesli so sebou aj nové spôsoby anatomickej rekonštrukcie foveolárnej oblasti, čím vznikla potreba preklasifikovať typy uzáverov makulárnych dier. Výsledky práce Rossi a kol. preukázali, že NK-CZO po operácii je v korelácii so spôsobom uzáveru, pričom lepšie výsledky dosahujú pacienti s uzávermi typu 1 alebo 2 [11]. Tieto zistenia sa zhodujú aj s pozorovaniami u našich pacientov.

ZÁVER

Môžeme konštatovať, že po realizovanej PPV došlo u 93 % pacientov ku primárnemu uzatvoreniu makulárnej diery, čím týchto pacientov považujeme za vyliečených. U veľkého množstva z nich došlo k relatívne rýchlemu návratu zrakových funkcií a vymiznutiu nepríjemných metamorfopsií. Dôležité je myslieť na to, že chirurgické ciele sa menia a uzáver makulárnej diery už nie je jediným cieľom operácie makulárnej diery. Do popredia sa v súčasnosti dostáva obnova integrity vonkajších vrstiev fovey, teda vonkajšej limitujúcej membrány a zóny elipsoidov. PPV je rokmi overená chirurgická technika, ktorá si prešla mnohými modifikáciami do dnešnej 25-gauge až 27-gauge podoby. Naše výsledky preukázali, že 25-gauge PPV s peelingom MLI a plynovou tamponádou je efektívnou liečbou idiopatickej MD, s úspešnosťou jej uzavretia viac než 90%. V súčasnosti už predstavuje rutinnú operáciu, z ktorej profitujú pacienti s makulárnymi dierami rozličných veľkostí.

LITERATÚRA

1. Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D; BEAVRS Macular hole outcome group. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):316-325.
2. Murphy DC, Al-Zubaidy M, Lois N, Scott N, Steel DH; Macular Hole Duration Study Group. The Effect of Macular Hole Duration on Surgical Outcomes: An Individual Participant Data Study of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmology*. 2023 Feb;130(2):152-163.
3. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2611-2619.
4. Rezende FA, Ferreira BG, Rampakakis E, et al. Surgical classification for large macular hole: based on different surgical techniques results: the CLOSE study group. *Int J Retina Vitreous*. 2023 Jan 30;9(1):4.
5. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971 Jul-Aug;75(4):813-820.
6. Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, et al. Vitrectomy for idiopathic macular hole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 12;2015(5):CD009080.
7. Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, et al. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1807-1812. Discussion p.1813.
8. Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina*. 2005 Feb-Mar;25(2):208-211.
9. Ye T, Yu JG, Liao L, et al. Macular hole surgery recovery with and without face-down posturing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2019 Dec 21;19(1):265.
10. Kolář P. Idiopatická makulární díra – epidemiologie, klasifikace, přirozený průběh, terapie. *Praktický lékař*. 2005;85(12):697-700.
11. Rossi T, Bacherini D, Caporossi T, et al. Macular hole closure patterns: an updated classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Dec;258(12):2629-2638.
12. Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Continuous changes in macular morphology after macular hole closure visualized with spectral optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Sep;248(9):1249-1255.
13. Kim SH, Kim HK, Yang JY, et al. Visual Recovery after Macular Hole Surgery and Related Prognostic Factors. *Korean J Ophthalmol*. 2018 Apr;32(2):140-146.
14. Kolář P, Vlčková E. Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány [The Long-Term Results of Surgical Treatment of the Idiopathic Macular Hole with the Peeling of the Internal Limiting Membrane].: *Cesk Slov Oftalmol*. 2006;62(1):34-41. Czech.
15. Hejssek L, Langrová H, Ernest J, Němec P, Rejmont L. Příspěvek k vyšetřování funkce makulární krajiny při chirurgické léčbě idiopatické makulární díry [Contribution to the Investigation Macular Function for the Surgical Treatment of Idiopathic Macular Holes]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2011 Nov-Dec;67(5-6):159-164. Czech.
16. Veith M, Straňák Z, Penčák M, Studený P. Chirurgické řešení idiopatické makulární díry 25-gauge pars plana vitrektomií s peelingem vnitřní limitující membrány asistované brilantovou modří a plynovou tamponádou [Surgical Treatment of the Idiopathic Macular

- Hole by Means of 25-Gauge Pars Plana Vitrectomy with the Peeling of the Internal Limiting Membrane Assisted by Brilliant Blue and Gas Tamponade]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2015;71(3):170-174. Czech.
17. Xu Q, Luan J. Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. *Int J Ophthalmol.* 2020 May 18;13(5):822-831.
 18. Kaňovský R, Jurečka T, Gelnarová E. Analýza prognostických faktorů anatomického a funkčního výsledku operace idiopatické makulární díry [Analysis of Prognostic Factors of Anatomical and Functional Results of Idiopathic Macular Hole Surgery]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2009;65(3):91-96. Czech.