ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.300921.1

# Aktualne wskazania oraz nowe możliwości zastosowania cross-linkingu w leczeniu chorób rogówki

*Current and new indications for corneal cross-linking in the therapy of corneal diseases*

**Katarzyna Przewłócka, Piotr Kanclerz**

Przychodnia Lekarska Hygeia w Gdańsku
Kierownik: dr n. med. Piotr Kanclerz

**NAJWAŻNIEJSZE**

Sieciowanie kolagenu rogówki, które najczęściej stosuje się w zmianach ektatycznych, znalazło też zastosowanie w bakteryjnych zakażeniach rogówki i keratopatii pęcherzowej. Zabieg powoduje usztywnienie rogówki, często poprawiając ostrość wzroku oraz obraz topograficzny.

**HIGHLIGHTS**

Corneal collagen cross-linking is most often used in ectatic lesions, but it is also may be used in bacterial infections and bullous keratopathy. Corneal collagen cross-linking increases corneal stiffness, commonly improving visual acuity and topographical surface regularity.

## STRESZCZENIE

Sieciowanie kolagenu rogówki jest techniką stosowaną w okulistyce, której mechanizm polega na wytworzeniu nowych wiązań pomiędzy włóknami kolagenu, co prowadzi do stabilizacji i usztywnienia struktury rogówki. Najczęstszym wskazaniem do wykonywania zabiegów sieciowania kolagenu rogówki jest zapobieganie progresji zmian ektatycznych rogówki, tzn. stożka rogówki, zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego oraz ektazji po zabiegach fotokeratorefrakcyjnych. Doniesienia naukowe wskazują także na skuteczność sieciowania kolagenu rogówki w leczeniu bakteryjnych zakażeń rogówki oraz keratopatii pęcherzowej. Technika ta jest skuteczna w stabilizacji ektazji, a leczenie często prowadzi do zwiększenia ostrości widzenia, zmniejszenia maksymalnej wartości keratometrii oraz poprawy obrazu topografii rogówki. Ponadto dzięki zastosowaniu sieciowania kolagenu rogówki możemy uniknąć konieczności wykonania bardziej inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, takich jak przeszczep rogówki, lub odroczyć je w czasie.

**Słowa kluczowe:** sieciowanie kolagenu rogówki, ektazja rogówki, stożek rogówki, topografia

## ABSTRACT

Corneal collagen cross-linking, a technique used in ophthalmology, involves the creation of new bonds between collagen fibers, thus leading to stabilization and corneal stiffening. The most common indication for corneal collagen cross-linking procedures is to prevent the progression of corneal ectasia, i.e., keratoconus, pellucid marginal degeneration, and ectasia after corneal refractive surgery. Clinical data also indicate that it is effective in the treatment of bacterial corneal infections and bullous keratopathy. Corneal collagen cross-linking was shown to inhibit the progression of corneal ectasia, and the treatment commonly leads to the improvement in visual acuity, decreases the maximum keratometry values, and improves the corneal topography image. In addition, it is possible to avoid or postpone the need for more complex and invasive surgery.

**Key words:** corneal collagen cross-linking, corneal ectasia, keratoconus, topography


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

## WSTĘP

Sieciowanie kolagenu rogówki (CXL, *cross-linking*) jest metodą chirurgiczną stosowaną w leczeniu ektazji rogówki [1]. Badania wykazały, że w tych stanach stwierdza się znaczny ubytek w liczbie ukośnych połączeń włókien kolagenowych, które są odpowiedzialne za utrzymanie mechanicznej stabilności struktury rogówki i tym samym powierzchni oka [2]. Wraz z utratą włókien kolagenowych obserwuje się destabilizację rogówki, czego efektami są: nieregularny astygmatyzm, krótkowzroczność oraz pogorszenie ostrości widzenia.

Sam mechanizm CXL prowadzi do wyzwolenia reakcji chemicznej, której rezultat stanowi wytworzenie się mostków krzyżowych między poszczególnymi białkami, co jest inicjowane przez promieniowanie ultrafioletowe. Poprzez zastosowanie ryboflawiny w połączeniu z promieniowaniem ultrafioletowym jest indukowane tworzenie się nowych wiązań w obrębie włókien kolagenu. W efekcie obserwuje się wzmocnienie struktury włókien kolagenowych, które stabilizują oraz usztywniają powierzchnię rogówki, jednocześnie spowalniając lub zatrzymując postęp ektazji [1]. Zastosowanie ryboflawiny ponadto chroni głębsze struktury tkankowe przed szkodliwym oddziaływaniem promieni UV, działając jako selektywny filtr [3]. Tradycyjnie za graniczną grubość rogówki umożliwiającą leczenie metodą CXL uznaje się 400 µm, która to pozwala na uniknięcie powikłań związanych z uszkodzeniem śródbłonka oraz innych struktur gałki ocznej [4]. Obecnie jednak, przy zastosowaniu hipoosmolarnych roztworów ryboflawiny, możliwe jest wykonywanie procedur cross-linkingu u pacjentów z rogówką o mniejszej grubości niż 400 µm [5].

Pierwsze badanie dotyczące CXL zostało przeprowadzone przez Wollensaka i wsp., a jego wyniki zostały opublikowane w 2003 r. [6]. W pracy, w której wzięło udział 23 pacjentów, wykazano skuteczność CXL w utrzymaniu stabilności topografii rogówki w 4-letniej obserwacji [6]. Do poprawy wartości keratometrycznych doszło u ok. 70% chorych, natomiast u 65% przebadanych nastąpiła poprawa skorygowanej ostrości wzroku. Z kolei Caporossi i wsp. odnotowali znaczną poprawę obserwowanej topograficznie morfologii rogówki u 85% badanych oraz zmniejszenie średniej wartości keratometrii przy jednoczesnym obniżeniu wartości ekwiwalentu sferycznego wady refrakcji [7, 8]. Podobnych obserwacji dokonali Asri i wsp., którzy przeprowadzili badanie 42 oczu oraz zaobserwowali całkowite zatrzymanie progresji ektazji u 68,8% badanych w okresie 12 miesięcy [9]. Jednocześnie maksymalna wartość keratometrii zmniejszyła się o 2 D.

Po zabiegu CXL stosuje się miejscowo krople oczne: antybiotyk, glikokortykosteroid, a także niesteroidowy lek przeciwzapalny. Rekomendowane jest również zastosowanie opatrunkowej soczewki kontaktowej. Przegląd dostępnej literatury wskazuje na niską częstość występowania powikłań po CXL. Metoda ta jest powszechnie stosowana na świecie, w Europie została uznana za jedną z najbardziej skutecznych i bezpiecznych procedur chirurgicznych. Dotychczas obserwowano krótkotrwałe występowanie obrzęku zrębu rogówki bezpośrednio po CXL lub efektu *haze*, jednak obydwa te stany są zwykle przemijające [10]. Doniesienia naukowe sugerują wyższe ryzyko wystąpienia zakaźnego zapalenia rogówki u kobiet w ciąży, u których podwyższone stężenie estrogenów może negatywnie wpływać na biochemiczną stabilność rogówki, powodując jej nadmierną sztywność i przez to obniżając efekty zabiegu [11].

## WSKAZANIA DO CROSS-LINKINGU

### Stożek rogówki

Stożek rogówki jest postępującą, niezapalną chorobą oczu, prowadzącą do jej ścieńczenia i nadmiernego uwypuklenia. Etiologia stożka rogówki jest złożona, do jego wystąpienia predysponują czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. Do czynników ryzyka zalicza się: alergie, nadmierne przecieranie oczu lub częste urazy gałek ocznych [12]. Stan ten nierzadko jest również związany z innymi schorzeniami, takimi jak: zespół Downa, zespół Turnera, wypadanie płatka zastawki mitralnej, a także ze schorzeniami tkanki łącznej czy zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki [13]. Stożek rogówki może powodować znaczne pogorszenie ostrości widzenia, zniekształcenie obrazu oraz nasilenie wrażliwości na światło. Dodatkowo, ze względu na znaczną asymetrię rogówki, zmiany te nie są możliwe do odwrócenia poprzez zastosowanie szkieł korekcyjnych [14]. Obecnie stożek rogówki jest najczęstszym wskazaniem do wykonania zabiegu przeszczepu rogówki w Polsce.

TABELA 1

Estymowane zmiany maksymalnej wartości keratometrii u pacjentów ze stożkiem rogówki na podstawie badań zebranych w metaanalizie opracowanej przez Ferdiego i wsp. (na podstawie [15]).

| Wiek pacjenta [lata] | Średnie zwiększenie maksymalnej keratometrii w 12-miesięcznym okresie obserwacji [D] |
|---|---|
| 10 | 2 |
| 15 | 1,6 |
| 20 | 1,2 |
| 25 | 0,8 |
| 30 | 0,4 |
| 35 | 0 |

W diagnozowaniu stożka rogówki, zwłaszcza we wczesnych jego stadiach, zastosowanie znajdują techniki obrazowe, tj.: topografia rogówki, tomografia rogówki, a także


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka [16]. Głównymi czynnikami ryzyka progresji stożka rogówki są młody wiek pacjenta w momencie rozpoznania, a także maksymalna wartość keratometrii powyżej 55 D [15]. O ile u większości pacjentów, którzy w momencie rozpoznania mają 40 lat, nie możemy spodziewać się progresji choroby, o tyle stwierdzenie stożka rogówki w wieku późnomłodzieńczym lub wczesnodorosłym raczej będzie jednoznaczne z pogorszeniem obrazu topograficznego w ciągu 12 miesięcy (tab. 1).

Nowsze prace pokazują jednak, że progresja stożka może występować również u pacjentów po 30. r.ż. W badaniu przeprowadzonym przez Gokula i wsp. u chorych w wieku 38,45 ± 12,86 roku progresja wartości maksymalnej keratometrii wyniosła 0,3 ± 1,21 D w okresie obserwacji przynajmniej 12 miesięcy [17]. Nasilone pogorszenie parametrów topograficznych stwierdzono u ok. 20% pacjentów po 40. r.ż. Dlatego istotna – nawet u chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do CXL – jest regularna kontrola okulistyczna z badaniem topografii lub tomografii rogówki. Ryzyko progresji stożka rogówki jest również wyższe u pacjentów z Bliskiego Wschodu, niższe u Europejczyków, a najniższe u Azjatów [15]. Innym czynnikiem ryzyka progresji jest duży ekwiwalent sferyczny wady refrakcji w momencie rozpoznania [18].

## Zwyrodnienie brzeżne przezroczyste

Zwyrodnienie brzeżne przezroczyste (*pellucid marginal degeneration*) jest ektazją rogówki, która ma charakter postępujący i z reguły niezapalny. Termin *przezroczyste* oznacza przejrzystość rogówki, mimo występowania ektazji. Charakterystyczną cechę choroby stanowi półksiężycowate, obwodowe ścieńczenie rogówki, nad którą obserwuje się wyraźne zwiększenie mocy optycznej [19]. Pod względem histopatologicznym zwyrodnienie brzeżne przezroczyste jest uznawane za postać stożka rogówki [20]. Choroba dotyka zarówno kobiety, jak i mężczyzn, jednak najczęściej diagnozuje się ją u mężczyzn między 30. a 50. r.ż. Etiologia zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego nie została jednoznacznie wyjaśniona. W obrazie mikroskopowym centralna grubość rogówki i układ włókien kolagenowych są prawidłowe. Jednakże w pewnych ogniskach obwodowo stwierdza się ścieńczenie, zmianę struktury kolagenu, a także obecność histiocytów [21, 22].

Leczenie zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego jest trudne ze względu na obecność zaawansowanego ścieńczenia oraz znacznego uwypuklenia rogówki w tym obszarze. Terapia u pacjentów we wczesnym stadium i z lekkim lub umiarkowanym przebiegiem polega przede wszystkim na zastosowaniu korekcji wzroku z użyciem szkieł czy stabilnokształtnych soczewek kontaktowych [23]. W leczeniu chirurgicznym natomiast są wykorzystywane CXL oraz wszczepienie pierścieni śródrogówkowych (*intrastromal corneal ring segments*), a w zaawansowanych stadiach choroby – zabiegi keratoplastyki.

CXL jest uznaną metodą terapii zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego rogówki, zarówno w ujęciu klinicznym, jak i histopatologicznym [24]. Problemem technicznym w zastosowaniu CXL w leczeniu zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego mogą być trudności z decentralizacją wiązki promieniowania ultrafioletowego w celu uzyskania pożądanego efektu na obwodowej części rogówki [25]. Natomiast w większości przypadków jest możliwe wykonanie procedury. W badaniu przeprowadzonym przez Stojanovicia i wsp. zaobserwowano, że u pacjentów leczonych CXL w połączeniu z indywidualnie dobraną ablacją poprawiły się zarówno wyniki wizualne, refrakcyjne, jak i topograficzne, a także został zahamowany postęp keraktazji w 12-miesięcznej obserwacji. Autorzy sugerowali, że w niektórych przypadkach metoda ta może odroczyć lub wyeliminować konieczność przeszczepienia rogówki [26]. Podobnych obserwacji dokonali Kymionis i wsp., którzy wykazali skuteczność metody CXL w terapii zwyrodnienia przezroczystego rogówki u 34-letniej pacjentki [27]. Roczna obserwacja wskazała na poprawę nieskorygowanej oraz skorygowanej ostrości wzroku po zabiegu. Poprawił się również obraz topografii w obojgu oczach. Przypadek opisany przez Hassana i wsp. dotyczący leczenia metodą CXL 55-letniego mężczyzny z zaawansowaną postacią zwyrodnienia przezroczystego potwierdził skuteczność i bezpieczeństwo procedury, wskazując na zatrzymanie progresji choroby oraz poprawę ostrości widzenia. Nie zaobserwowano żadnych powikłań śródoperacyjnych ani pooperacyjnych [28]. Podsumowując, CXL należy rozważyć u pacjentów ze zwyrodnieniem brzeżnym przeźroczystym, zwłaszcza w przypadku udowodnionego pogorszenia parametrów topograficznych lub ostrości wzroku.

## Ektazja rogówki po zabiegu fotokeratorefrakcyjnym

W 1998 r. po raz pierwszy opisano zjawisko ektazji rogówki po zabiegu *laser-assisted in situ keratomileusis* (LASIK). Zaobserwowano postępujące zmniejszenie grubości rogówki wraz z lokalnym wzrostem jej mocy optycznej, a także towarzyszącym obniżeniem skorygowanej i nieskorygowanej ostrości widzenia [29]. Keratektazja często ma podłoże genetyczne, jednak zabiegi typu LASIK mogą przyspieszać wystąpienie jej objawów u takich osób [30]. Częstość występowania ektazji została oszacowana na 0,02–0,6%, z czego większość obserwowano po zabiegach z wytworzeniem płatka (a zwłaszcza o dużej grubości) [31]. Do czynników ryzyka ektazji po zabiegach fotokeratofrakcyjnych zalicza się przede wszystkim ukrytą postać stożka rogówki (*forme fruste keratoconus*) [32, 33]. Brenner i wsp. w swoim badaniu wykazali, że ok. 75% pacjentów, u których doszło do ektazji po LASIK, miało ukrytą postać stożka rogówki [34]. Podobnych obserwacji dokonali Tatar


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

i wsp., jednak w przeprowadzonych przez nich badaniach liczba ta była znacznie mniejsza i wynosiła 21,4% [35].
Dzięki coraz doskonalszym technikom obrazowania tylnej powierzchni rogówki, a także właściwości biomechanicznych rogówki obecnie ryzyko ektazji po zabiegach keratorefrakcyjnych jest bardzo niskie [36]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Hafezego i wsp. pokazały, że leczenie CXL może odwrócić postępującą jatrogenną keraktazję po LASIK, przejawiającą się zmniejszeniem maksymalnych wartości keratometrycznych [37]. Zmiany są najprawdopodobniej związane z przywróceniem stabilności biochemicznej rogówki po jej usieciowaniu. Korzystne wyniki były widoczne w trakcie 25-miesięcznej obserwacji.

## Infekcyjne zapalenie rogówki

Patofizjologia infekcyjnego zakażenia rogówki jest związana z inwazją mikroorganizmów, której towarzyszą migracja komórek odpornościowych oraz wyzwolenie reakcji zapalnej. Sekrecja cytokin prozapalnych (w tym metaloproteinaz) prowadzi do degradacji włókien kolagenowych, co w rezultacie powoduje śmierć komórek. W efekcie powstałych zmian dochodzi do stopniowego ścieńczenia rogówki. Mimo że w wyniku terapii przeciwbakteryjnej możliwe jest opanowanie infekcji, uszkodzenie struktur utrzymuje się jeszcze przez długi czas. Z tego powodu w leczeniu infekcyjnego zakażenia rogówki niezwykle istotne jest stosowanie metod terapeutycznych łączących ze sobą postępowanie przeciwzapalne oraz przeciwdrobnoustrojowe, ale i antykolagenolityczne [38]. Wydaje się, że metoda CXL może być skuteczna w leczeniu infekcji rogówki ze względu na wysoki potencjał odbudowy włókien kolagenowych.
W literaturze światowej została opisana skuteczność terapii CXL infekcyjnego zakażenia rogówki – zarówno leczenia pierwotnego, jak i uzupełniającego w przypadku braku efektu farmakoterapii. W badaniu przeprowadzonym przez Iselego i wsp. zaobserwowano, że w wyniku leczenia metodą CXL doszło do zahamowania rozmiękania rogówki oraz do zmniejszenia nacieku zapalnego u czterech z pięciu pacjentów opornych na terapię antybiotykiem [39]. Podobnych obserwacji dokonali Sorkhabi i wsp. w grupie 10 pacjentów z owrzodzeniem rogówki opornych na leczenie antybiotykiem. Badacze uzyskali wygojenie rogówki z towarzyszącą poprawą widzenia u 8 z 10 pacjentów po zastosowaniu terapii CXL [40]. Również Makdoumi i wsp. dostarczyli dowodów naukowych potwierdzających skuteczność CXL w leczeniu ciężkiego, infekcyjnego zapalenia rogówki. U wszystkich siedmiu pacjentów osiągnięto całkowitą epitelializację oraz zatrzymano rozmiękanie rogówki. Dodatkowo w przypadku sześciu z siedmiu leczonych oczu odnotowano zmniejszenie objawów subiektywnych w ciągu 24 h od zabiegu [41]. Skuteczność metody CXL jako terapii wspomagającej w opornej na leczenie antybiotykami infekcji mikrobiologicznej rogówki udokumentowali Shetty i wsp. Spośród 15 pacjentów, którzy przed wykonaniem zabiegu CXL zostali poddani 14-dniowej antybiotykoterapii, odnotowano ustąpienie infekcji u dziewięciu z nich oraz ustąpienie bólu u wszystkich chorych w 1. dobie po operacji. Ustąpienia objawów nie obserwowano w przypadku pacjentów z głębokim, śródmiąższowym zapaleniem rogówki [42]. W świetle aktualnej literatury wydaje się, że leczenie infekcyjnego zakażenia rogówki metodą CXL jest skuteczną i bezpieczną strategią terapeutyczną. Wydaje się mieć duży potencjał jako alternatywna metoda wspomagająca w leczeniu bakteryjnych owrzodzeń rogówki, zwłaszcza w przypadku zapaleń nawrotowych [38]. W razie zapaleń o podłożu grzybiczym, tych spowodowanych zakażeniem wywołanym przez *Acanthamoeba*, a także w opryszczkowym zapaleniu rogówki dowody na temat skuteczności CXL są niejednoznaczne [43, 44].

## Keratopatia pęcherzowa

Keratopatia pęcherzowa jest zaliczana do śródbłonkowych chorób rogówki. Patologiczne zmiany dotyczą pompy śródbłonkowej, powodują obrzęk rogówki i pogorszenie ostrości wzroku [45]. W przeszłości keratopatia pęcherzowa była najczęściej powikłaniem po operacji zaćmy. Obecnie znacznie częściej jest ona spowodowana dystrofią Fuchsa, a także uszkodzeniem śródbłonka rogówki pourazowo lub po wszczepieniu soczewek przedniokomorowych. Keratopatia pęcherzowa to główna przyczyna wykonywania keratoplastyki śródbłonkowej [46]. Za alternatywną metodę leczenia, popartą dowodami naukowymi, uważa się CXL, w której wyniku dochodzi do zmniejszenia obrzęku rogówki i tym samym do poprawy ostrości widzenia. Metoda ta może opóźnić lub wyeliminować konieczność wykonania keratoplastyki. Za mechanizmy powodujące poprawę stanu miejscowego po CXL uznaje się wzrost gęstości włókien kolagenowych oraz zmniejszenie ciśnienia wewnątrz zrębu rogówki [47].
Większość z badań dotyczących zastosowania CXL w keratopatii pęcherzowej dotyczyła jej postaci, która rozwinęła się po operacji zaćmy. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Ghanema i wsp. obserwowano znaczną poprawę przejrzystości rogówki, zmniejszenie grubości rogówki, a także zmniejszenie dolegliwości bólowych ze strony gałki ocznej w 1. miesiącu po CXL. Autorzy wskazali jednak na przypuszczalny brak efektu w dłuższej perspektywie czasowej, ponieważ korzystne zmiany zmniejszały się w ciągu 6 miesięcy po zabiegu [48]. Pozytywne rezultaty w zakresie pachymetrii oraz przejrzystości rogówki odnotowali w swoich badaniach Krueger i wsp. Po zastosowaniu leczenia CXL możliwe było odroczenie zabiegu o 6 miesięcy, natomiast najlepsza skorygowana ostrość wzroku znacznie się poprawiła, osiągając do 20/80 k.n.p. [49]. Również dobre efekty zabiegu CXL zaobserwowali Wollensak i wsp., wskazując na znaczną poprawę ostrości


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

widzenia, grubości rogówki oraz odczuwania bólu oczu przez pacjentów [50]. Natomiast wyniki randomizowanego badania klinicznego wykazały, że zastosowanie metody CXL w przypadku keratopatii pęcherzowej może mieć korzystny efekt w perspektywie krótkoterminowej, jednak autorzy uznali za mało prawdopodobne, aby te korzyści przeważały nad ryzykiem nawrotu ubytków nabłonka. Redukcja centralnej grubości rogówki była istotnie wyższa w grupie pacjentów leczonej metodą CXL w porównaniu z grupą kontrolną w 2. i 4. tygodniu, jednak nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w 12. tygodniu po zabiegu. Również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie percepcji bólu po zabiegu, ostrości widzenia oraz przejrzystości rogówki w okresie 12 miesięcy po zabiegu. U pacjentów po CXL obserwowano również nawrotowe ubytki nabłonka rogówki, które wystąpiły u 12% osób [51]. Podsumowując, CXL można uznać za metodę przynoszącą krótkoterminowe korzyści u chorych z keratopatią pęcherzową. Może być polecana zwłaszcza u osób, które nie chcą lub nie mogą się poddać keratoplastyce śródbłonkowej.

## TECHNIKA WYKONANIA ZABIEGU CROSS-LINKINGU

Tradycyjnie podczas zabiegu pacjent przyjmuje pozycję leżącą w znieczuleniu miejscowym kroplowym. Następnie jest usuwany nabłonek rogówki (tzw. technika *epi-off*), co może być wspomagane alkoholem, tak jak przy metodzie LASEK. Alternatywnie niektórzy badacze proponują stosowanie techniki CXL bez usunięcia nabłonka (tzw. technika przeznabłonkowa, *epi-on*). Wiadomo, że metoda *epi-on* jest preferowana przez chorych. Jednocześnie problem w przypadku wykonania zabiegu poprzez nabłonek stanowi słaba penetracja ryboflawiny do istoty właściwej rogówki, która może być wspomagana przez jontoforezę lub czynniki chemiczne [52]. Chociaż to kontrowersyjny temat, obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, że metoda *epi-on* w CXL ma taką samą skuteczność jak *epi-off* [52].

Następnie rogówka zostaje nasączona ryboflawiną i jest zastosowane naświetlanie jej światłem UVA o długości 370 nm. Powtórzenie nasączania ryboflawiną wykonuje się co 2–3 min. W standardowym protokole stosuje się energię 3 mW/cm$^2$ przez 30 min, zaś w protokołach przyspieszonych wykorzystuje się energię 7 mW/cm$^2$ przez 15 min, 9 mW/cm$^2$ przez 10 min lub 18 mW/cm$^2$ przez 5 min. O ile wyniki badań laboratoryjnych dotyczących protokołów przyspieszonego CXL były zachęcające [53, 54], o tyle nie można jednoznacznie stwierdzić, że protokoły te są tak samo skuteczne jak protokół standardowy.

Nowością w przypadku techniki cross-linkingu jest możliwość jej stosowania w pozycji siedzącej, poprzez fiksację lampy UVA do lampy szczelinowej. Potencjalnie korzyści z takiego zastosowania są duże. Przede wszystkim nie istnieje konieczność dostępu do sali operacyjnej. Zatem procedura może być wykonywana w mniejszych ośrodkach i gabinetach okulistycznych. Pozwoli to zwiększyć do niej dostęp, co ma istotne znaczenie w krajach rozwijających się, gdzie dojazd do zwykłego gabinetu okulistycznego może wymagać kilku godzin (a do ośrodka z gabinetem zabiegowym jeszcze więcej). Co więcej, urządzenie jest proste w obsłudze, małe i przenośne. Lampę szczelinową można również uznać za naturalne środowisko pracy dla okulisty (ryc. 1).

RYCINA 1

Zabieg cross-linkingu wykonywany przy lampie szczelinowej. Po usunięciu nabłonka oraz nasączeniu rogówki ryboflawiną sieciowanie rogówki jest wykonywane przy użyciu lampy UVA (C-Eye, EMAGine AG, Zug, Szwajcaria) zamontowanej do lampy szczelinowej typu Haag Streit.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

## PODSUMOWANIE

Badania kliniczne wskazują, że CXL jest skuteczną metodą zahamowania progresji ektazji rogówki. Dzięki niej możemy uniknąć konieczności zastosowania bardziej inwazyjnych procedur takich jak przeszczep rogówki lub odroczyć to w czasie. Doniesienia naukowe wskazują także na skuteczność CXL w leczeniu bakteryjnych zakażeń rogówki oraz keratopatii pęcherzowej.

*Źródło rycin: Rycina pochodzi z materiałów własnych autorów.*

**ADRES DO KORESPONDENCJI**
**dr n. med. Piotr Kanclerz**
Przychodnia Lekarska Hygeia
80-286 Gdańsk, ul. Jaśkowa Dolina 57
tel.: +48 58 776 40 46; faks: +48 58 776 40 46
e-mail: p.kanclerz@gumed.edu.pl

**ORCID**
Piotr Kanclerz – ID – http://orcid.org/0000-0002-8036-7691
Katarzyna Przewłócka – ID – http://orcid.org/0000-0003-0736-6008

For non-commercial use only

### *Piśmiennictwo*

1. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr Opin Ophthalmol. 2006; 17: 356-60.
2. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. Clin Exp Ophthalmol. 2004; 32: 211-7. http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2004.00805.x.
3. Wollensak G, Spörl E, Reber F et al. Corneal Endothelial Cytotoxicity of Riboflavin/UVA Treatment in vitro. Ophthalmic Res. 2003; 35: 324-8. http://doi.org/10.1159/000074071.
4. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea. 2007; 26: 385-9.
5. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP et al. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. J Cataract Refract Surg. 2009; 35: 621-4. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.10.060.
6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003; 135: 620-7.
7. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin–ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. J Cataract Refract Surg. 2006; 32: 837-45. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.01.091.
8. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S et al. Long-term Results of Riboflavin Ultraviolet A Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 585-93. http://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.10.021.
9. Asri D, Touboul D, Fournié P et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: Multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. J Cataract Refract Surg. 2011; 37: 2137-43. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.08.026.
10. Kymionis GD, Mikropoulos DG, Portaliou DM et al. An overview of corneal collagen cross-linking (CXL). Adv Ther. 2013; 30: 858-69.
11. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2008; 34: 1219-21.
12. Brancati F. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. J Med Genet. 2004; 41: 188-92. http://doi.org/10.1136/jmg.2003.012872.
13. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol. 1998; 42: 297-319.
14. Asimellis G, Kaufman EJ. Keratoconus. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
15. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM et al. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. Ophthalmology. 2019; 126: 935-45.
16. Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. Br J Ophthalmol. 2018; 102: 1436-41.
17. Gokul A, Patel DV, Watters GA et al. The natural history of corneal topographic progression of keratoconus after age 30 years in non-contact lens wearers. Br J Ophthalmol. 2017; 101: 839-44.
18. Piñero DP, Alio JL, Tomás J et al. Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 4054-62.
19. Walker RN, Khachikian SS, Belin MW. Scheimpflug photographic diagnosis of pellucid marginal degeneration. Cornea. 2008; 27: 963-6.


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

20. Krachmer JH. Pellucid marginal corneal degeneration. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 1217-21.
21. Rodrigues MM, Newsome DA, Krachmer JH et al. Pellucid marginal corneal degeneration: a clinicopathologic study of two cases. Exp Eye Res. 1981; 33: 277-88.
22. Rodriguez-Prats J, Galal A, Garcia-Lledo M et al. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration. J Cataract Refract Surg. 2003; 29: 1421-4.
23. Sahu J, Raizada K. Pellucid Marginal Corneal Degeneration. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
24. Wollensak G. Corneal collagen crosslinking: new horizons. Expert Rev Ophthalmol. 2010; 5: 201-15. http://doi.org/10.1586/eop.10.7.
25. Spadea L. Corneal Collagen Cross-Linking with Riboflavin and UVA Irradiation in Pellucid Marginal Degeneration. J Refract Surg. 2010; 26: 375-7. http://doi.org/10.3928/1081597x-20100114-03.
26. Stojanovic A, Zhang J, Chen X et al. Topography-Guided Transepithelial Surface Ablation Followed by Corneal Collagen Cross-Linking Performed in a Single Combined Procedure. J Refract Surg. 2010; 26: 145-52. http://doi.org/10.3928/1081597x-20100121-10.
27. Kymionis GD, Karavitaki AE, Kounis GA et al. Management of pellucid marginal corneal degeneration with simultaneous customized photorefractive keratectomy and collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2009; 35: 1298-301.
28. Hassan Z, Nemeth G, Modis L et al. Collagen cross-linking in the treatment of pellucid marginal degeneration. Indian J Ophthalmol. 2014; 62: 367-70.
29. Rao SN, Epstein RJ. Early onset ectasia following laser in situ keratomileusus: case report and literature review. J Refract Surg. 2002; 18: 177-84.
30. Giri P, Azar DT. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2017; 28: 337-42.
31. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ et al. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. Ophthalmology. 2008; 115: 37-50.
32. Binder PS. Ectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2003; 29: 2419-29. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.10.012.
33. O'Keefe M, Kirwan C. Laser epithelial keratomileusis in 2010 – a review. Clin Exp Ophthalmol. 2010; 38: 183-91. http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02198.x.
34. Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A et al. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2012; 38: 2117-24.
35. Tatar MG, Aylin Kantarci F, Yildirim A et al. Risk Factors in Post-LASIK Corneal Ectasia. J Ophthalmol. 2014; 2014: 204191.
36. Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. Current Developments in Corneal Topography and Tomography. Diagnostics. 2021; 11: 1466. http://doi.org/10.3390/diagnostics11081466.
37. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2007; 33: 2035-40. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.07.028.
38. Garg P, Das S, Roy A. Collagen Cross-linking for Microbial Keratitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2017; 24: 18-23.
39. Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F et al. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. Cornea. 2008; 27: 590-4.
40. Sorkhabi R, Sedgipoor M, Mahdavifard A. Collagen cross-linking for resistant corneal ulcer. Int Ophthalmol. 2013; 33: 61-6.
41. Makdoumi K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. Cornea. 2010; 29: 1353-8.
42. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C et al. Collagen crosslinking in the management of advanced non-resolving microbial keratitis. Br J Ophthalmol. 2014; 98: 1033-5. http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-304944.
43. Feizi S, Karimian F, Esfandiari H. Corneal crosslinking for the treatment of infectious keratitis: a review. Expert Rev Ophthalmol. 2021; 16: 287-95.
44. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cornea. 2016; 35: 62-71.
45. Morishige N, Sonoda KH. Bullous keratopathy as a progressive disease: evidence from clinical and laboratory imaging studies. Cornea. 2013; 32(suppl 1): S77-83.
46. Gonçalves ED, Campos M, Paris F et al. [Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment]. Arq Bras Oftalmol. 2008; 71: 61-4.
47. Pot SA, Gallhöfer NS, Walser-Reinhardt L et al. Treatment of bullous keratopathy with corneal collagen cross-linking in two dogs. Vet Ophthalmol. 2015; 18: 168-73.
48. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti TB et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A in eyes with pseudophakic bullous keratopathy. J Cataract Refract Surg. 2010; 36: 273-6. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.07.041.
49. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kanellopoulos AJ. Staged Intrastromal Delivery of Riboflavin With UVA Cross-linking in Advanced Bullous Keratopathy: Laboratory Investigation and First Clinical Case. J Refract Surg. 2008; 24(7): S730-6. http://doi.org/10.3928/1081597x-20080901-17.

For non-commercial use only


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30

50. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C et al. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. Ophthalmic Res. 2009; 41: 114-7.
51. Choy BNK, Ng ALK, Zhu MM et al. Randomized Control Trial on the Effectiveness of Collagen Cross-linking on Bullous Keratopathy. Cornea. 2020; 39: 1341-7.
52. O'Brart DPS. Corneal collagen crosslinking for corneal ectasias: a review. Eur J Ophthalmol. 2017; 27: 253-69.
53. Wernli J, Schumacher S, Spoerl E et al. The Efficacy of Corneal Cross-Linking Shows a Sudden Decrease with Very High Intensity UV Light and Short Treatment Time. Invest Opthalmol Vis Sci. 2013; 54: 1176. http://doi.org/10.1167/iovs.12-11409.
54. Aldahlawi NH, Hayes S, O'Brart DPS et al. Standard versus accelerated riboflavin–ultraviolet corneal collagen crosslinking: Resistance against enzymatic digestion. J Cataract Refract Surg. 2015; 41: 1989-96. http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.10.004.

For non-commercial use only

**Wkład autorów:**
Wszyscy autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania artykułu.

**Konflikt interesów:**
Nie występuje.

**Finansowanie:**
Nie występuje.

**Etyka:**
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Authors' contributions:**
All authors contributed equally to the article.

**Conflict of interest:**
None.

**Financial support:**
None.

**Ethics:**
The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.


© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 16.07.2025; 08:17,30