

Univerzitetni klinični center Ljubljana
Očesna klinika, Ljubljana

OČESNA POVRŠINA

Izbrana poglavja iz oftalmologije

Ješetov dan
Ljubljana, april 2018

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Očesna klinika, Ljubljana

OČESNA POVRŠINA

Izbrana poglavja iz oftalmologije

Ješetov dan
Ljubljana, april 2018

Učbenik je izdala:

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uredniki:

Asist. Petra Schollmayer, dr. med.

Izr. prof. dr. Mojca Globočnik Petrovič, dr. med.

Izr. prof. dr. Branka Stirn Kranjc, dr. med.

Doc. dr. Nataša Vidović Valentinčič, dr. med.

Izr. prof. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

Recenzenti:

Asist. Petra Schollmayer, dr. med.

Izr. prof. dr. Mojca Globočnik Petrovič, dr. med.

Izr. prof. dr. Branka Stirn Kranjc, dr. med.

Doc. dr. Nataša Vidović Valentinčič, dr. med.

Izr. prof. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

Naklada: 200 izvodov

Tisk: Fota-Cop, Ljubljana

Ljubljana, april 2018

CIP- Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

617.7(082)

JEŠETOV dan (2018 ; Ljubljana)

Očesna površina : izbrana poglavja iz oftalmologije / Ješetov dan, Ljubljana, april 2018 ; [uredniki Petra Schollmayer ... et al.].- Ljubljana : Univerzitetni klinični center, Očesna klinika, 2018

ISBN 978-961-6442-85-5

1. Gl. stv. nasl. 2. Schollmayer, Petra

294531072

KAZALO

Petra Schollmayer, Katja Matovič: Nove smernice zdravljenja suhega očesa	7
Nataša Vidović Valentinčič, Maja Potrč, Petra Schollmayer: Očesni pemfigoid	25
Gregor Hawlina: Ploščatocelične neoplazije očesne površine	39
Alenka Lavrič Groznik, Brigita Drnovšek-Olup, Katrina Novak Andrejčič: Melanocitične spremembe očesne površine	55
Saša Počkar: Nevrotrofična keratopatija.....	61
Nataša Švent Kučina, Samo Jeverica, Miroslav Petrovec: Mikrobiološke preiskave okužb očesne površine	79
Branka Stirn Kranjc: Vernalni keratokonjunktivitis	87
Manca Tekavčič Pompe: Bolezni očesne površine v otroškem obdobju	97
Polona Jaki Mekjavić: Prizadetost očesne površine pri ščitnični orbitopatiji	107
Brigita Drnovšek-Olup, Eva Novinec Prlja: Kemične in termične poškodbe očesa	117

Petra Schollmayer, Zala Lužnik, Luka Lapajne, Marko Hawlina: Pomanjkanje limbalnih matičnih celic	129
--	-----

Barbara Cvenkel: Spremembe očesne površine povezane s topično antiglavkomo terapijo	137
---	-----

Mirna Štabuc Šilih, Ana Gornik: Vpliv kontaktnih leč na očesno površino	147
--	-----

Špela Štunf: Vpliv topičnih nesteroidnih protivnetnih zdravil na očesno površino	163
--	-----

Makedonka Atanasovska Velkovska: Adenovirusni keratokonjunktivitis	171
---	-----

NOVE SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLEZNI SUHEGA OČESA

Petra Schollmayer, Katja Matovič

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Bolezen suhega očesa (*angl.* dry eye disease, DED) je najpogostejša bolezen očesne površine. Ključno vlogo pri nastanku imajo nestabilnost in hiperosmolarost solznega filma, vnetje in okvara očesne površine ter nevrosenzorne motnje. Diagnostični postopek se prične z oceno očesne simptomatike, za postavitev diagnoze pa mora biti pozitiven vsaj eden izmed treh kazalnikov homeostaze solznega filma: TBUT (*angl.* tear break-up time), hiperosmolarnost solznega filma ali barvanje očesne površine. Pomembna je tudi določitev primarne podvrste suhega očesa – pretežno evaporativno ali hiposekretorno suho oko, kar prikazuje osnovno etiologijo in usmerja zdravljenje. Ne glede na etiologijo so pri napredovani bolezni zaradi začaranega kroga bolezni suhega očesa prisotne značilnosti obeh oblik. Zdravljenje obsega nadomeščanje, ohranjanje in stimulacijo izločanja solz, zdravljenje bolezni vek, protivnetno terapijo ter kirurške posege.

Ključne besede: suho oko, keratoconjunctivitis sicca, bolezen očesne površine, vnetje očesne površine, solzni film

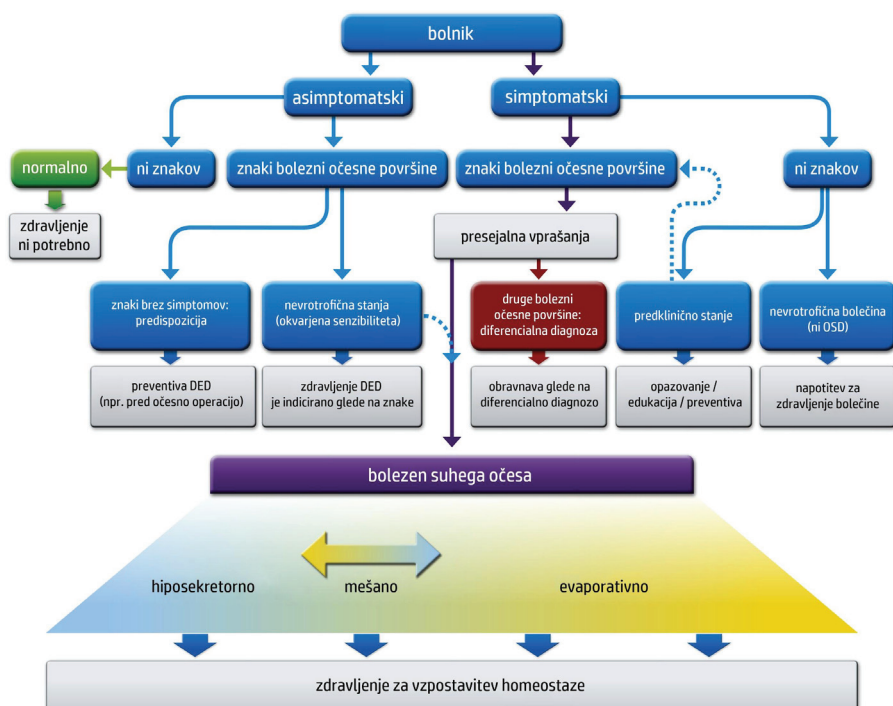
UVOD

Bolezen suhega očesa (*angl.* dry eye disease, DED) sodi med bolezni očesne površine (*angl.* ocular surface disease, OSD). Njena vse pogostejša pojavnost je povezana z današnjim načinom življenja. Po novi definiciji, sprejeti leta 2017, je bolezen suhega očesa multifaktorsko obolenje očesne površine, za katero je značilna izguba ravnovesja solznega filma, ki jo spremljajo očesni simptomi in pri kateri imajo ključno etiološko vlogo nestabilnost in hipe-

rosmolarnost solznega filma, vnetje in okvara očesne površine ter nevrosenzorne motnje (1).

KLASIFIKACIJA

Nova klasifikacijska shema temelji na patofiziologiji suhega očesa, pri čemer sta hiposekretorno suho oko (*angl.* aqueous deficient dry eye, ADDE) in evaporativno suho oko (*angl.* evaporative dry eye, EDE) povezana, elementi obeh pa morajo biti upoštevani pri diagnostiki in zdravljenju (slika 1) (1).



SLIKA 1: SHEMATSKI PRIKAZ KLASIFIKACIJE (1) (POVZETO PO: TFOS DEWS II MANAGEMENT AND THERAPY REPORT, OBLIKOVNA PRIREDBA V SLOVENŠČINI BARBARA KLEMENC).

Nova klasifikacijska shema bolezni suhega očesa ima dva dela. V prvem delu ločimo med asimptomatskim in simptomatskim bolnikom in nadalje v vsaki

kategoriji med bolniki z znaki bolezni očesne površine in tistimi brez njih. Bolezen suhega očesa je prisotna, če so prisotni tako simptomi kot tudi znaki, razen v primeru, ko simptomov ni zaradi zmanjšane občutljivosti očesne površine. Pri tem je potrebno z usmerjenimi vprašanji in morebitnimi dodatnimi testiranjem izključiti druge bolezni očesne površine (glej poglavje diferencialna diagnoza). V primeru prisotnosti simptomov in odsotnosti kliničnih znakov gre lahko za predklinično bolezen očesne površine ali pa za nevropatično bolečino. Nasprotno gre pri asimptomatskih bolnikih s prisotnimi znaki bolezni očesne površine lahko bodisi za bolnike z zmanjšano občutljivostjo roženice ali pa za prodromalne znake, ki se lahko ob določenem sprožilnem dejavniku, na primer očesni operaciji, razvijejo v manifestno bolezen suhega očesa. V drugem, spodnjem delu sheme so bolniki razdeljeni glede na etiologijo. Lahko gre primarno za hiposekretorno (ADDE) ali evaporativno (EDE) obliko, pri čemer slednja prevladuje, a se z napredovanjem bolezni prikažejo značilnosti obeh oblik (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca bolezni suhega očesa je od 5-50%, vendar epidemiološke raziskave niso imele enakih diagnostičnih meril (2). Prevalenca narašča s starostjo, ženske so pogostejše prizadete, prav tako je suho oko bolj razširjeno v azijski populaciji.

Drugi pomembni dejavniki tveganja so disfunkcija meibomovih žlez (*angl.* meibomian gland dysfunction, MGD), bolezni vezivnega tkiva, Sjögrenov sindrom, pomanjkanje androgenov, nadomestno hormonsko zdravljenje, presaditev kostnega mozga, dejavniki okolja kot so onesnaženost, nizka vlažnost, sindrom bolnih stavb (*sick building syndrome*), uporaba računalnika, kontaktne leče, nekatera sistemska zdravila: antihistaminiki, antidepresivi, anksiolitiki, izotretinoin. Verjetno so dejavniki tveganja tudi sladkorna bolezen, rozacea, virusne okužbe, alergijski konjunktivitis, pterigij, bolezen ščitnice, psihiatrična stanja, prehrana z malo maščobnimi kislinami, refraktivna kirurgija in med sistemskimi zdravili antiholinergiki, diuretiki in beta blokatorji (2).

PATOFIZIOLOGIJA

Za normalno homeostazo solznega filma je potrebno nemoteno delovanje solznih žlez, očesne površine, vek ter senzornega, motoričnega in avtonomnega živčevja, ki delujejo kot funkcionalna enota (3). Nove smernice predlagajo dvoslojni model solznega filma, in sicer mucinsko-vodni sloj, ki prekriva epitelne celice in njihov glikokaliks, ter lipidni sloj nad njim (4).

Osnovni mehanizem nastanka bolezni suhega očesa je z izhlapevanjem sprožena hiperosmolarnost solznega filma, ki je tudi glavna značilnost suhega očesa. Hiperosmolarni solzni film povzroči okvaro očesne površine, in sicer neposredno in posredno preko sprožitve vnetja. Hiperosmolarnost sproži kaskado signalnih dogodkov v epitelnih celicah, posledica katerih je sproščanje vnetnih mediatorjev ter proteaz. Vnetni mediatorji iz epitelnih celic, aktiviranih T limfocitov ter sama hiperosmolarnost solznega filma poškodujejo čašaste in epitelne celice, vključno z njihovim glikokaliksom. Posledica je značilna punktatna epitelopatija in nestabilnost solznega filma, ki privede do krajšega TBUT (*angl.* tear break-up time). S tem se še poveča hiperosmolarnost solznega filma in vzpostavi začaran krog bolezni suhega očesa (5).

Glede na primarni mehanizem nastanka lahko še vedno razlikujemo med hiposekretornim suhim očesom in evaporativnim suhim očesom. Pri ADDE je hiperosmolarnost povzročena z zmanjšanim izločanjem solz ob, na začetku bolezni normalnem, izhlapevanju z očesne površine. Vzrokov za manjše izločanje solzne žleze je več. Lahko gre za avtoimunsko vnetje solzne žleze, Sjögrenov sindrom, ki je lahko primaren ali pa se pojavi v povezavi z boleznimi vezivnega tkiva, predvsem z revmatoidnim artritisom. Delovanje solzne žleze se zmanjša tudi s starostjo ali v povezavi s sistemskimi zdravili (antihistaminiki, beta blokatorji, diuretiki in določenimi psihotropnimi zdravili). Manjše izločanje solz je lahko posledica prekinjenega refleksnega solzenja, bodisi po roženični refraktivni kirurgiji, operaciji sive mrežnice, zaradi okvare trigeminalnega živca ali zaradi zlorabe topičnih anestetikov. Pri brazgotinskih boleznih očesne površine (trahom, mukozno-membranski pemfigoid, sindrom Stevens-Johnson, bolezen presadka proti gostitelju (*angl.* graft versus host disease, GVHD) in kemične opekline) lahko pride do zapore izvodil solzne žleze (5,6).

Pri EDE je prisotno povečano izhlapevanje solznega filma ob na začetku bolezni normalnem delovanju solzne žleze. Izhlapevanje je lahko povezano s strukturo in dinamiko vek, lahko pa je posledica sprememb očesne površine. Slednje se pojavi pri kroničnih boleznih očesne površine, na primer alergijskem konjunktivitisu, pomanjkanju vitamina A, pri toksičnih učinkih topičnega zdravljenja ali pri nošnji kontaktnih leč (5,7). Z vekami povezani vzroki povečanega izhlapevanja solz so lahko posledica izpostavljenosti očesne površine pri proptozu in lagofthalmosu, zmanjšane frekvence mežikanja, najpogosteje pa gre za MGD. Slednja je lahko posledica atrofije meibomovih žlez ali zapore njihovih izvodil. Atrofija se pojavi s starostjo in je lahko povezana z znižanim nivojem androgenov, povzroči pa jo lahko tudi jemanje cis-retinoične kisline pri zdravljenju aken ali topično antiglavkomsko zdravljenje s timololom in pilokarpinom. Obstrukcija meibomovih žlez je lahko brazgotinska (pri zgoraj omenjenih brazgotinskih boleznih veznice) ali ne-brazgotinska (pri kožnih boleznih, kot so rozacea, atopijski dermatitis, seboroični dermatitis in psoriaza). Ne-brazgotinska obstrukcija nastane zaradi spremembe v sestavi oziroma viskoznosti meibuma, posledica je hiperkeratinizacija izvodil. Pri brazgotinski obstrukciji pride zaradi progresivnega brazgotinjenja do posteriornega vleka in zoženja izvodil, vključno z njihovimi ustji. Posledica MGD je pomanjkanje in sprememba sestave lipidne komponente solznega filma. Robovi vek so pri tem pogosto vneti, vnetni mediatorji in abnormalni lipidi, sproščeni na očesno površino, pa lahko povzročijo okvaro epitela (5).

DIAGNOSTIKA

Diagnostični postopek se prične z usmerjenimi vprašanji za oceno dejavnikov tveganja ter za izključitev diferencialnodiagnostičnih stanj, ki posnemajo bolezen suhega očesa.

Za postavitev diagnoze je potrebna prisotnost simptomov in vsaj eden izmed kazalnikov homeostaze (8).

Simptome lahko ocenimo s ciljanimi vprašanji ali različnimi vprašalniki (priporočena vprašalnika: DEQ-5 $\geq$ 6 ali OSDI $\geq$ 13) (8).

Simptomi suhega očesa so lahko: občutek suhosti, draženja, utrujenosti, zba-

danja, tujka ali peska v očeh, pekoče oči, rahlo srbenje, bolečina, slabši vid, ki fluktuirajo preko dneva, solzenje, občutljivost na svetlobo in veter, slabo prenašanje kontaktnih leč, vlecljiv izcedek. Simptomi se lahko sprožijo ali poslabšajo ob sprožilnih dejavnikih: mraz, suh zrak, veter in delo, pri katerem je zmanjšana frekvenca mežikanja (branje, delo na računalniku, gledanje televizije, vožnja)

Kazalniki homeostaze:

1. **TBUT:** je kazalec nestabilnosti solznega filma. Določanje je lahko neinvazivno (z roženično topografijo ali interferometrijo) ali invazivno s fluoresceinom. Fluorescein nanese s navlaženim lističem na bulbarno veznico v zunanjem kantsu. Bolniku naročimo, naj trikrat pomežikne in nato ne mežika več. TBUT je interval, po katerem se pojavi prvo suho mesto na roženici. Mejna vrednost je 10 sekund (8,9). V primeru invazivnega določanja BUT je le tega potrebno narediti po določanju osmolarčnosti, saj aplikacija barvila v solzni film vpliva na rezultate meritev osmolarčnosti.
2. **Osmolarčnost solznega filma:** se določa z osmolarometrom. Pozitivna ocena testa je absolutna vrednost osmolarčnosti več ali enako 308 mOsmol/l ali razlika med osmolarčnostjo solznega filma med obema očesoma več kot 8 mOsmol/l (8).
3. **Barvanje s fluoresceinom ali lizamin zelenim barvilom:** opazujemo roženico, veznico in rob veke.
 - Barvanje s fluoresceinom pokaže porušeno integriteto epitelnih celic. Po 1 do 3 minutah obarvanja solznega filma gledamo obarvanost roženice in test ocenimo kot pozitiven v primeru več kot petih točk barvanja (8).
 - Lizamin zeleno barvilo obarva odmrle epitelne celice in je v ta namen bolj priporočljiv kot Rose Bengal barvilo, ki ima sicer podobne lastnosti barvanja, vendar je bolj neprijetno in toksično za očesno površino. 1 do 4 minute po nanosu barvila opazujemo obarvanost veznice in test ocenimo kot pozitiven v primeru več kot devetih točk obarvanosti (8).

Sledijo testi za določitev podvrste (pretežno ADDE ali pretežno EDE) in stopnje suhega očesa, kar usmerja nadaljnje zdravljenje. Ocenjuje se predvsem volumen solz, lipidno komponento solznega filma in stanje meibomovih žlez.

Volumen solz

Volumen solz lahko ocenjujemo z oceno in/ali meritvami solznega meniskusa in Schirmerjevim testom.

Solzni meniskus ocenjujemo v centralnem delu spodnje veke s špranjsko svetilko z ozkim snopom svetlobe pri veliki povečavi. Ocenjujemo njegovo regularnost in višino (7).

Schirmerjev test izvajamo brez anestetika (Schirmer I), lističe vstavimo v temporalno tretjino spodnjih forniksov, preiskovanec ima med preiskavo oči zaprte. Po 5 minutah določamo navlaženost lističev. Normalne vrednosti so nad 10 mm, mejne vrednosti med 6 in 10 mm, vrednosti 5 ali manj pa kažejo na suho oko (7-11).

Meibomove žleze

S špranjsko svetilko pregledamo ustja izvodil meibomovih žlez. Keratinizacijo si najboljše prikažemo z barvilom lizamin zeleno. Z izstisom meibomovih žlez, ki ga izvedemo z rahlim pritiskom vzdolž roba celotne zgornje in spodnje veke, ocenjujemo odprtost izvodil in kakovost izločka. Pri zdravih vekah je odprtih 75% ali več izvodil, meibum je normalno tekoč in prozoren. V primeru MGD je gostejši, moten in težje iztisljiv (12). Pregled meibomovih žlez je mogoč tudi z meibomografijo, ki nam prikaže strukturo meibomovih žlez v spodnji in zgornji vek. Vedno ocenjujemo tudi znake vnetja robov vek.

Lipidni sloj

Lipidni sloj solznega filma in njegovo debelino je mogoče prikazati s pomočjo interferometrije.

Mežikanje

Ocenjujemo frekvenco in popolnost mežikanja. V normalnih pogojih mežikamo 10 do 15-krat v minuti, ženske mežikajo pogosteje kot moški (8). Pri suhem očesu je interval med posameznimi mežiki krajši. Kronično nepopolno ali manj pogosto mežikanje lahko vodi v MGD in ekspozicijsko keratopatijo.

Občutljivost očesne površine

Zmanjšana občutljivost roženice je lahko vzrok ali posledica dolgotrajne bolezni suhega očesa. Določamo jo z vlakni vatirane palčke ali gaze, natančneje kvantificiramo pa z esteziometrom (7). Občutljivost veznice naj bi bolje korelirala z boleznijo suhega očesa kot roženična občutljivost (8).

Sestava solznega filma

Poleg določanja osmolarnosti solznega filma je med diagnostičnimi testi v uporabi tudi določanje koncentracije proteinov v solznem filmu, predvsem lizocima in laktoferina, ter testi lokalnega vnetnega dogajanja, npr. določanje matriksnih metaloproteinaz, citokinov in kemokinov v solznem filmu.

Sistemska obravnava

Ob sumu na vezivnotkivno bolezen je potrebno narediti laboratorijske preiskave (hemogram, CRP, SR, revmatoidni faktor, ANA, ENA) in pregled pri revmatologu (7).

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

Bolezen suhega očesa ima lahko podobne simptome in znake kot alergijske očesne bolezni, infekcijski konjunktivitis, toksični keratokonjunktivitis, konjunktivohalaza, superiorni limbični keratokonjunktivitis, delno pomanjkanje limbalnih epitelnih matičnih celic in blefaritis.

Prisotnost bolečin je redka pri DED in usmerja diagnostiko v izključitev poškodbe, okužbe ali razjede. Pri naštetih je pogost tudi hiter začetek simptomov ali začetek, povezan z določenim dogodkom, ter krajše trajanje simptomov v nasprotju s suhim očesom, kjer so simptomi kronični. Enostranski simptomi prav tako niso značilni za suho oko, čeprav je pogosto simptomatika asimetrična. Močno srbenje nakazuje na alergijsko bolezen, medtem ko je rahlo srbenje pogosto prisotno pri blefaritisu, pa tudi MGD. Mukopurulenten izcedek je znak okužbe očesne površine, medtem ko je mukozni izcedek z mucinskimi nitkami pogost pri izrazitem hiposekretornem suhem očesu. Pomembna je anamneza o zdravljenju in o morebitni nošnji kontaktnih leč. Pri pregledu s špransko svetilko izključujemo znake anteriornega blefaritisa in infestacijo s pršico (*Demodex folliculorum*).

ZDRAVLJENJE

Svetovano je stopenjsko zdravljenje. Bolnika je potrebno podučiti o naravi, poteku in zdravljenju bolezni. Ne glede na izraženost bolezni vsem bolnikom s suhim očesom svetujemo ukrepe za prilagoditev okolja: čim manj zadrževanja v suhih, klimatiziranih, onesnaženih in zakajenih prostorih. Delo za računalnikom naj poteka s premori, za zmanjšane izpostavljenosti očesne površine oziroma zmanjšanje očesne reže naj bo računalniški zaslon pod nivojem oči. Pogovorimo se tudi o sistemske in topični terapiji, ki lahko povzroči ali poslabša simptome suhega očesa. V kolikor je mogoče, je potrebno odpraviti vzroke suhega očesa, zdravljenje pa je sicer usmerjeno predvsem v podporno lubrikantno zdravljenje, zdravljenje vek in protivnetno terapijo.

Priporočeni algoritem zdravljenja, ki ga prilagajamo glede na stopnjo in obliko bolezni (povzeto po TFOS DEWS II Management and Therapy Report):

1. Stopnja:

- vzgoja bolnika o naravi bolezni, zdravljenju, prognozi
- prilagoditev dejavnikov okolja
- seznanitev z možnostmi prilagoditve prehrane (omega 3 maščobne kisline)
- odprava dejavnikov tveganja (sistemska in topična terapija)
- umetne solze
- nega vek (gretje, masaža, čiščenje)

2. Stopnja:

- umetne solze brez konzervansov
- olje čajevca, če je prisoten Demodex
- ohranjanje volumna solz (zapora punktumov s čepki, vlažna komora)
- zaščita očesne površine ponoči (mazila, vlažna komora)
- ambulantno gretje in ekspresija meibomovih žlez (LipiFlow),
- IPL v primeru MGD
- zdravila:
 - anteriorni blefaritis: topični antibiotiki ali kombinacija antibiotika s kortikosteroidom

- topični kortikosteroidi (za krajše obdobje zdravljenja)
- topični sekretagogi
- topični imunomodulatorji (ciklosporin)
- topični LFA-1 antagonist (lifitegrast)
- makrolidi ali analogi tetraciklinov per os

3. Stopnja:

- sekretagogi per os
- avtologne ali alogene serumske kapljice
- terapevtska kontaktna leča

4. Stopnja:

- topični kortikosteroidi za daljše obdobje zdravljenja
- amnijska membrana
- kirurška zapora punktumov
- druge kirurške možnosti: tarzorafija, presaditev slinavke

Glavna področja zdravljenja:

Zdravljenje pomanjkanja solz:

Pomanjkanje solz se zdravi z nadomeščanjem solz (umetne solze, avtologni serum), ohranjanjem volumna solz (zapora solznih kanalov, vlažna komora, tarzorafija) ter s stimulacijo izločanja solz (sekretagogi, nazalna stimulacija).

Umetne solze so izotonične ali hipotonične vodne raztopine, ki vsebujejo polimere, viskozne substance, ki podaljšajo obstojnost na očesni površini. Umetne solze za razliko od naravnih solz ne vsebujejo citokinov in rastnih faktorjev ter jih morda celo spirajo. V umetnih solzah prisotni polimeri so: polietilen- in propilen-glikol, polivinil alcohol (PVA), hidroksi-propil-metil-celuloza (HPMC), karboksi-metil-celuloza in hialuronska kislina. Hialuronska kislina (HA) je naraven glikozaminoglikan, ki je v našem telesu prisoten v živčnem in vezivnem tkivu, sklepni tekočini in steklovini. Vlogo HA kot aktivne substance v umetnih solzah so preiskovali že pred več kot 30 leti in ugotovili, da se HA mnogo dlje zadrži na očesni površini kot HPMC ali PVA v koncentracijah, ki so prisotne v umetnih solzah (13). Poleg tega HA zadržuje vodo na očesni povr-

šini, povečuje stabilnost prekornealnega solznega filma in pospešuje migracijo epitelnih celic in vitro (14). Novejši nadomestki solz vsebujejo tudi osmo- in bioprotektorje, antioksidante, posebno sestavo elektrolitov ter lipide (15,16). Osmoprotektorji so neionski topljenci, ki v hiperosmolarnih okoljih celice ščitijo preko uravnavanja osmotskega pritiska. Z vstopom v celico uravnavajo njeno osmolarnost in vzdržujejo volumen celic, a pri tem ne vplivajo na celični metabolizem. Osmoprotektorji, ki so prisotni v umetnih solzah, so karnitin, eritrol, glicerol in trehaloza. Trehaloza je v naravi pogosto prisoten disaharid, ki celicam omogoči preživetje v neugodnih pogojih. Poleg osmoprotektivnih ima tudi bioprotektivne značilnosti. Raziskave so pokazale, da trehaloza preprečuje izsušitev roženičnih celic, jih varuje pred oksidativnimi poškodbami UV svetlobe ter ščiti roženične in veznične celice pred apoptozo (7,15). Umetne solze, ki so shranjene v klasičnih stekleničkah za večkratno uporabo, vsebujejo konzervanse, ki preprečujejo razrast mikrobov. Znano je, da kronična uporaba očesnih kapljic, ki vsebujejo konzervanse, vodi v bolezen očesne površine. Najbolj toksičen je benzalkonijev klorid, zato ga za zdravljenje suhega očesa ne priporočamo. V primeru znakov okvare očesne površine in pri pogosti uporabi umetnih solz so umetne solze s konzervansi, tako z benzalkonijevim kloridom kot novejšimi, odsvetovane (12,15).

Avtologni serum je tekoča komponenta bolnikove krvi, ki vsebuje rastne faktorje, fibronektin, vitamine, imunoglobuline in proteine, ki so so izjemnega pomena za obnovo roženičnega in vezničnega epitela. Poleg vlaženja očesne površine deluje protivnetno, epitelo- in nevrotrofično ter zvišuje število čašastih celic (15,17). Zaradi zahtevne in drage priprave se uporablja le pri bolnikih z izrazitimi oblikami suhega očesa, ki nezadostno odgovorijo na ostalo terapijo.

Okluzija solznih kanalov

Solzne kanalčke se zapre bodisi s čepki, ki so lahko resorbilni (resorpcija v enem do šestnajstih tednih) ali neresorbilni (silikonski), bodisi kirurško s termično kavterizacijo. Zapora solznih punktumov je indicirana pri simptomatskih bolnikih s pozitivnim Schirmerjevim testom in barvanjem očesne površine, v kolikor na očesni površini ni evidentnih znakov vnetja. Zapora je kontraindicirana pri okluziji solznih poti, okužbah, ektropiju punktumov ali pri

alergiji na material. Pri klinično evidentnem vnetju očesne površine, je pred zaporo punktumov priporočeno zdravljenje vnetja (15). Med zapleti je najpogostejši izpad čepkov, redkeje globlji pomik, kanalikulitis ali dakriocistitis, pri čemer je potrebno čepke kirurško odstraniti (18,19).

Stimulacija izločanja solz

Za stimulacijo izločanja vodne, mucinske in/ali lipidne komponente solz obstajajo različni topični pripravki, ki so prisotni na določenih tržiščih ali pa so v fazi raziskav (diqufasol, rebamipide) (15). Oralna sekretagoga pilokarpin in cevilemin se uporabljata predvsem pri Sjögrenovem sindromu. Uporabo omejujejo številni stranski učinki, najpogostejše potenje, navzea in trebušni krči. Nazalna nevrostimulacija prav tako spodbuja izločanje solz, in sicer preko nazolakrimalnega refleksa ob kemični ali mehanični stimulaciji nosne sluznice (15).

Zdravljenje vek

Pri katerikoli obliki blefaritisa ter MGD je bistvenega pomena za zdravljenje nega vek, ki vključuje gretje robov vek, masažo (in ekspresijo meibomovih žlez) ter čiščenje robov vek. Disfunkcija meibomovih žlez nastane zaradi zapore terminalnih izvodil žlez, zato je zdravljenje usmerjeno k odstranitvi zapore.

Veke grejemo enkrat do dvakrat dnevno s toplimi obkladki ali drugimi pripomočki v obliki posebnih očal ali blazinic, ki dlje časa oddajajo toploto. Namen gretja je utekočinjenje meibuma, ki ga nato lažje iztisnemo s fizičnim pritiskom na rob veke oziroma z masažo vek. Ker je sodelovanje bolnikov pri tovrstnem zdravljenju slabo, so na tržišču prisotne naprave, ki naj bi nadomestile in v učinku celo presegle ročno nego vek. V večih dobro zasnovanih raziskavah, vključno z nedavno prospektivno multicentrično študijo, ki je vključila 200 bolnikov, je bila pokazana dolgotrajna učinkovitost naprave LipiFlow®, ki istočasno greje ter masira veke in učinek enkratne aplikacije traja od 6 mesecev do enega leta (20-23). Vse več se metoda uporablja pri bolnikih z MGD, ki so predvideni za opearcijo sive mreže, še posebej z multifokalnimi lečami. Druga za zdravljenje MGD je na tržišču prisotna naprava, ki se večinoma uporablja v dermatologiji, je IPL (*angl.* intense pulsed light, IPL). Gre za dovajanje intenzivnih pulzov nekoherentne svetlobe med 500 in 1200nm. Učinkovitost in varnost pri zdravljenju MGD je bila dokazana v večih raziskavah, zato je v vse širši uporabi (24-26). Za odstranitev zapore se ponekod izvaja intraduk-

talna sondaža, ki je bila prvič opisana leta 2010 (27). Dodatne raziskave so potrebne predvsem glede na invazivnost posega, a je iz doslej objavljenih podatkov razvidno, da je intraduktalna sondaža učinkovita pri bolnikih z MGD, pri katerih neinvazivna terapija ni bila uspešna (28-30). Druga predlagana metoda za odstranitev zapore je mikroblefaroeksfoliacija, katere učinkovitost je bila prikazana v dveh manjših prospektivnih študijah, ki niso vključevale kontrolne skupine s placebo terapijo (31,32). Ker je pri MGD prisotna zmanjšana debelina lipidne komponente solznega filma, nekatere umetne solze vsebujejo lipide v obliki emulzij. Več raziskav je pokazalo izboljšanje simptomov in znakov ter debelejši lipidni sloj solznega filma po uporabi umetnih solz z lipidi. Izrednega pomena za zdravljenje vek je čiščenje robov vek, saj se že s samim čiščenjem brez uporabe antibiotika zmanjša bakterijska kolonizacija veznice in robov vek. Po naših izkušnjah se najlažje in najtemeljitejše robove vek čisti s čistilom za veke prepojenimi krpicami, ki so na razpolago v lekarnah. Čiščenje z omenjenimi pripravki je primernejše od pred časom predlaganega čiščenja z otroškim šamponom. Po naših izkušnjah tudi čiščenje z vatiranimi paličicami pogosto ni dovolj učinkovito, najverjetneje, ker ga starejši težko izvajajo. V primeru izrazitih oblog ob trepalnicah pri anteriornem blefaritisu svetujemo pred čiščenjem aplikacijo toplih vlažnih obkladkov ter izpiranje robov vek s toplo vodo tudi po čiščenju s krpicami, saj so obloge lahko zelo trdovratne in jih je težko očistiti. V kolikor jih ne moremo očistiti mehanično, je indicirana uporaba antibiotičnega mazila ali kapljic. Pri izrazitih primerih blefaritisa je indicirano tudi sistemsko protivnetno zdravljenje s tetraciklini in njihovimi derivati (minociklin, doksiciklin). Enotnih smernic o optimalnem odmerjanju še ni, so pa omenjena zdravila kontraindicirana v nosečnosti in pri otrocih do 10. leta starosti zaradi obarvanja zobne sklenine (15,33).

Protivnetno zdravljenje

Protivnetno zdravljenje prekine začaran krog imunskega odgovora. Protivnetne učinke imajo: topični kortikosteroidi, ciklosporin A, takrolimus, lifitegrast, nesteroidna protivnetna zdravila, sistemski tetraciklini in njihovi analogi (doksiciklin), topični in sistemski makrolidi (azitromicin) in sistemske omega-3 maščobne kisline.

Topične kortikosteroide se uporablja kratkotrajno za hitro umiritev vnetja. Pogosto je potrebno začeti z bolj potentnimi kortikosteroidi, kot je 0,1% de-

ksametazon, zatem nadaljevati s takoimenovanimi "mehkimi kortikosteroidi", 0,5% loteprednolom ali 0,1% fluorometolonom. Previdnost je potrebna pri dolgotrajni uporabi zaradi stranskih učinkov, kot so zviševanje očesnega pritiska, nevarnost nastanka katarakte in oportunističnih okužb.

Ciklosporin A je ciklični peptid, ki zavira aktivacijo T celic in sintezo vnetnih mediatorjev ter tako vpliva na začaran krog bolezni suhega očesa. Številne pomembne študije so pokazale učinkovitost ciklosporinskih kapljic za zdravljenje DED (34-37). Maksimalen učinek doseže šele po 3 mesecih, indicirana je dolgotrajna uporaba. Pri nas je na registriran nekonzerviran pripravek v obliki kapljic za oči, ki vsebuje 0,1 % ciklosporina v oljno-vodni emulziji in se dozira le enkrat dnevno (38).

Topični takrolimus je indiciran v primeru neodzivnosti ali intolerance na ciklosporin A. Uporablja se v koncentraciji 0,03% enkrat dnevno.

Sistemiški tetraciklini in njihovi analogi (minociklin, doksiciklin) ter makrolidi (azitromicin) se uporabljajo pri MGD. Oboji vplivajo na metabolizem lipidov in imajo protivnetno delovanje. Tetraciklini in njihovi analogi zmanjšujejo tvorbo in aktivacijo vnetnih citokinov, metaloproteinaz, kolagenaz in fosfolipaz, zavirajo tvorbo bakterijskih lipaz, tako na tetracikline občutljivih kot tudi rezistentnih stafilokokov, kar je pomembno pri zdravljenju disfunkcije Meibomovih žlez. Azitromicin deluje stimulatorno na delovanje epitelnih celic meibomovih žlez (39). Enotnih smernic o optimalnem doziranju ni, svetuje pa se vsaj nekajtedensko sistemsko zdravljenje.

Omega-3-maščobne kisline, ki se nahajajo predvsem v ribjem olju in lanenih semenih, vodijo v nastanek protivnetnih citokinov. Njihovo učinkovanje pri zdravljenju bolezni suhega očesa so pokazale že različne raziskave, trenutno pa poteka multicentrična, randomizirana raziskava DREAM (15).

Pri bolnikih s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi je indicirana tudi sistemska imunomodulatorna terapija v sodelovanju z revmatologom.

Kontaktne leče in kirurško zdravljenje

Kontaktne leče lahko zaščitijo epitel, povečajo hidracijo roženice ter pospešijo celjenje okvar epitela. Potrebna je previdnost, saj podaljšana nošnja kontaktnih leč, predvsem ob sočasni uporabi kortikosteroidov, poveča možnost okužb očesne površine.

Med kirurške posege pri zdravljenju suhega očesa sodi korekcija položaja vek (operacija entropija, ektropija, lagoftalmusa), presaditev amnijske membrane ali ustne sluznice in delna ali popolna tarzorafija, ki zmanjšuje izpostavljenost in izhlapevanje solz. Indicirana je predvsem pri nepopolnem zapiranju oči, pa tudi pri trajnih okvarah epitela, nevrotrofičnem ulkusu in epitelopatiji.

ZAKLJUČKI

Bolezen suhega očesa je pogosta, kronična in zelo raznolika bolezen očesne površine. Enotna diagnostična merila so pomembna za postavitve diagnoze in sledenje. Dognanja o patofizioloških mehanizmih so pripomogla k razvoju novih možnosti zdravljenja in k izboljšanju kvalitete življenja bolnikov.

LITERATURA

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334-65.
3. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
4. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017;15:366-403.
5. Bron AJ, dePaiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
6. Dry eyes: clinical features. In: Denniston, AKO, Murray, PI. *Oxford handbook of ophthalmology*. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 198-200
7. Dry eye. In: Krachmer, JH, Mannis, MJ, Holland, EJ. *Cornea*. Mosby/Elsevier; 2011. p. 425-42.
8. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.
9. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.

10. American Academy of Ophthalmology. Dry eye syndrome-preferred practice patterns. American Academy of Ophthalmology;2003.
11. Petriček I. Dry eye. *Int J Clin Ophthal Vis Sci*, 2008
12. Schollmayer, P, Kraut, A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje suhega očesa. *Zdrav Vestn* 2010;79:127–33
13. Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333
14. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):821-5.
15. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.
16. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348–55.
17. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390–5.
18. Horwath-Winter J, aci A, Gruber A, Boldin I. Long-term retention rates and complications of silicone punctal plugs in dry eye. *Am J Ophthalmol* 2007;144:441–4.
19. Smart Plug Study Group. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. *Ophthalmology* 2006;113:1859 e1–6.
20. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396-404.
21. Blackie CA, Carlson AN, Korb DR. Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):306-13.
22. Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 2014;12(2):146-54.
23. Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1385-96.
24. Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1965-70.
25. Vegunta S, Patel D, Shen JF. Combination Therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) Can Improve Dry Eye Symptoms and Meibomian Gland Function in Patients With Refractory Dry Eye: A Retrospective Analysis. *Cornea* 2016;35(3):318-22.

26. Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol* 2016;51(4):249-53.
27. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(10):1145-52.
28. Fermon S, Hindi Zaga I, Alvarez Melloni D. Intraductal meibomian gland probing for the treatment of blepharitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90(2):76-80.
29. Nakayama N, Kawashima M, Kaido M, Arita R, Tsubota K. Analysis of Meibum Before and After Intraductal Meibomian Gland Probing in Eyes With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* 2015;34(10):1206-8.
30. Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012 Nov-Dec;28(6):416-8.
31. Korb DR, Blackie CA. Debridement-scaling: a new procedure that increases Meibomian gland function and reduces dry eye symptoms. *Cornea* 2013;32(12):1554-7.
32. Ngo W, Caffery B, Srinivasan S, Jones LW. Effect of Lid Debridement-Scaling in Sjögren Syndrome Dry Eye. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):e316-20.
33. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Update on General Medicine: Section 1, 2008–2009. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology;2008:72.
34. Baiza-Duran L, Medrano-Palafox J, Hernandez-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la O JF. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 2010;94(10):1312-5.
35. Chen M, Gong L, Sun X, Xie H, Zhang Y, Zou L, et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:361-6.
36. Su MY, Perry HD, Barsam A, Perry AR, Donnenfeld ED, Wittmann JR, et al. The effect of decreasing the dosage of cyclosporine A 0.05% on dry eye disease after 1 year of twice-daily therapy. *Cornea* 2011;30(10):1098-104.
37. Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol* 2014;34:1043-8.
38. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016;26(4):287-96.
39. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342-6.

OČESNI PEMFIGOID

Nataša Vidovič Valentinčič, Maja Potrč, Petra Schollmayer

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Očesni pemfigoid (*angl.* ocular cicatricial pemphigoid, OCP) ali po novejši terminologiji mukozno membranski pemfigoid (MMP) je vid ogrožujoča bolezen, ki sodi v skupino avtoimunih buloznih dermatoz (AIBD).

Za AIBD je značilna tvorba toksičnih avtoprotiteles in intraepidermalnih/intraepitelnih ter subepidermalnih/subepitelnih mehurjev v koži in sluzničnih membranah. Oči so najpogostejše in najbolj prizadete pri mukozno membranskem pemfigoidu, znanem tudi kot očesni pemfigoid, medtem ko so pri drugih buloznih dermatozah očesne manifestacije manj pogoste ter manj resne. Najpogostejša očesna manifestacija buloznih dermatoz je kronični, ponavljajoči se brazgotinski konjunktivitis z erozijami, ki v primeru nezdravljenosti na koncu privede do simblefarona, ankiloblefarona, entropija, trihiaz, keratinizacije očesne površine in slepote. Zgodnja diagnoza je osnovni pogoj za ustrezno zdravljenje in preprečevanje poznih zapletov.

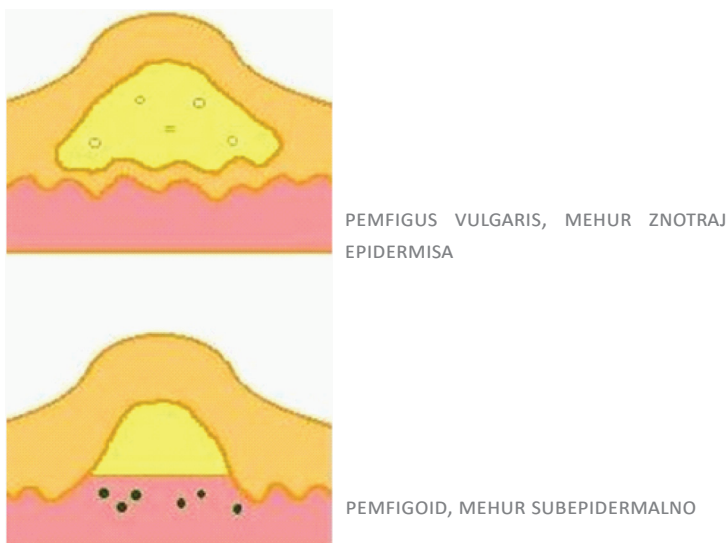
Ključne besede: avtoimune očesne bolezni, bulozne dermatoze, očesni pemfigoid, brazgotinski konjunktivitis

1 UVOD

Bulozne dermatoze so skupina avtoimunih bolezni, za katere je primarna in najznačilnejša lastnost tvorba mehurčkov (vezikul) in/ali mehurjev (bul). Mehurček je s tekočino napolnjen prostor, ki leži intraepidermalno oziroma subepidermalno, in nastane zaradi ločitve dveh plasti tkiva in prehajanja plazemske tekočine v omenjeni prostor (1).

2 RAZDELITEV

Bulozne dermatoze lahko razdelimo v pemfigusne in pemfigoidne. (slika 1) Pemfig – beseda, ki izvira iz grške beside pemphix, kar pomeni mehur (1).



SLIKA 1: RAZLIKA MED PEMFIGUSOM IN PEMFIGOIDOM

([HTTPS://WWW.ANATOMYNOTE.COM/DISEASE-ANATOMY/DERMATOLOGY/PEMPHIGUS-VULGARIS-PEMPHIGOID-DERMATITIS-HERPETIFORMIS/](https://www.anatomynote.com/disease-anatomy/dermatology/pemphigus-vulgaris-pemphigoid-dermatitis-herpetiformis/))

2.1 PEMFIGUS

Gre za družino AIBD, ki se kažejo z razširjenimi buloznimi spremembami na koži in sluznicah. Najpogostejše se pojavlja v obliki pemfigus vulgarisa in pemfigus foliaceusa. Pri pemfigusu prihaja do akantolize zaradi izgube medcelične adhezije med keratociti in do intradermalnih fisur in cist. Akantoliza je posledica vezave IgG avtoprotiteles na glikokaliksni antigen v intercelularnem prostoru stratificiranega skvamoznega epitela. Ta vezava inhibira adhezivno funkcijo dezmostogleinov, torej zmanjša adhezijo keratocitov – nastanejo mehurji. Avtoprotitelesa prekinajo povezave med skvamoznimi celicami epidermisa in povzročijo zelo površinske, intradermalne in krhke bule (2).

2.1.1 Pemfigus vulgaris (PV) – Vulgaris je najpogostejši tip pemfigusa. Pojavlja se med 30. - 60. letom. Zanj so značilne velike, ohlapne bule, povzročene z avtoprotitelesi proti celičnim vezem epidermisa, ki hitro počijo. Ponavadi se najprej pojavijo v ustih, sluznice so prizadete prej.

Očesne manifestacije: lahko se pojavijo kožne spremembe na vekah, erozije na robovih vek, tudi konjunktivitis z mukoznim izcedkom. Mehurji in erozije veznice so redki, prav tako brazgotinjenje veznice. Lahko pride do keratolize. Očesne manifestacije so lahko spregledane, ne korelirajo z resnostjo bolezni in so ponavadi kronične (3).

Stranski učinki kroničnega zdravljenja (velikokrat prekomernega) s steroidi lahko predstavljajo večji vzrok očesne morbidnosti kot sam PV (3).

2.1.2 Pemfigus foliaceus – luščeci se pemfigus

Je relativno blaga, kronična oblika pemfigusa z značilnimi ohlapnimi bulami, a s hujšim luščenjem. Histološko so bule bolj površinske v subkeratocitnem epidermisu. Lahko je prisoten konjunktivitis, panus in sekundarna infiltracija roženice zaradi entropija in trihaze (1).

2.1.3 Paraneoplastični pemfigus

Manifestira se z obsežnimi ustnimi in vezničnimi lezijami ter vijoličnimi plaki na koži. Povezan je z neoplazmami, najpogosteje limfoidne geneze (1,2).

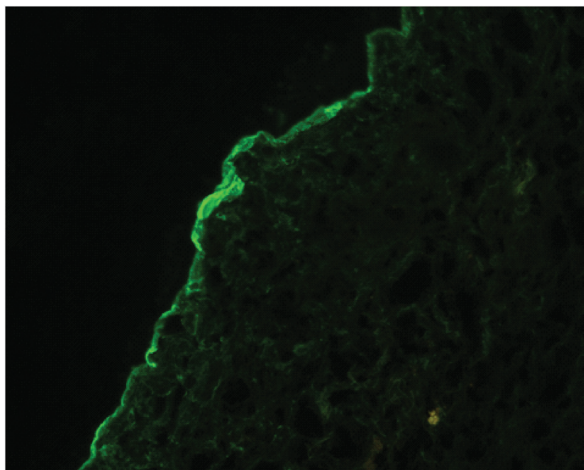
2.2 PEMFIGOID

Pemfigoid je skupina avtoimunih bolezni z značilnimi avtoprotitelesi, ki so usmerjena proti specifičnim strukturnim komponentam dermalno-epidermalnega stika. To vodi v ločitev dermisa in epidermisa, na stiku se pojavijo mehurčki in erozije (2).

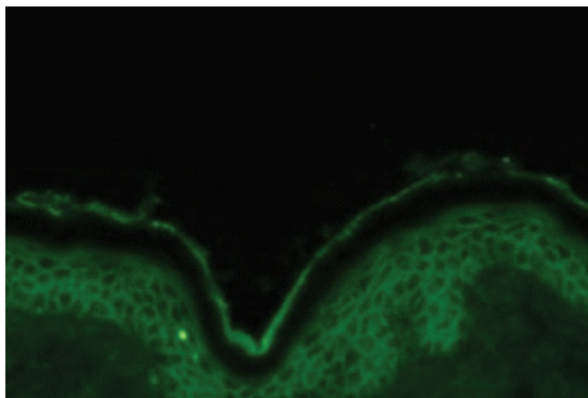
Najpogostejši obliki sta bulozni pemfigoid in mukozno membranski pemfigoid.

2.2.1 Bulozni pemfigoid – kronična bulozna dermatoza, klinična slika je podobna pemfigusu. Za pemfigus so značilna avtoprotitelesa proti vezem epidermalnih celic. Pri pemfigoidu so avtoprotitelesa prav tako prisotna, a ne proti vezem med epitelnimi celicami, pač pa proti hemidezmosomskim proteinom (specializirane intercelularne vezi, ki povezujejo epitelne celice z

bazalno membrano), oziroma proti coni bazalne membrane kože (2). Torej so bule dejansko subepidermalne, tako da niso tako krhke – če vidimo bolnika z buloznim pemfigoidom, vidimo veliko intaktnih bul, ne pa veliko počenih. Tudi imunofluorescenca je različna – vidimo samo črto na bazi epidermisa, ne pa čipkaste obrobe epidermalnih celic, kot pri pemfigusu vulgarisu (slika 2,3).



SLIKA 2: PEMFIGOIDNA IMUNOFLUORESCENCA – PRIZADETOST BAZALNE MEMBRANE
(PROF. DR. JOŽE PIŽEM, DR. MED.)



SLIKA 3: PEMFIGUSNA IMUNOFLUORESCENCA – INTERCELULARNA PRIZADETOST
([HTTPS://WWW.SLIDESHARE.NET/SHAYMAAAA1/ULCERATION-SLIDES090331](https://www.slideshare.net/shaymaaaa1/ulceration-slides090331))

Bolniki so v glavnem starejši, bolezen je večinoma lažjega poteka kot PV, saj pogosto ne pride do pokov in sekundarnih okužb in brazgotinjenja bul, ker so le te globlje. Prisoten je eritem, srbeči urtikarialni plaki po celem telesu.

Očesne manifestacije: redke, oralne lezije pa so prisotne v 10-40% (2).

Temeljiteje se bomo posvetili

2.2.2 Mukozno membranskemu pemfigoidu (MMP), kjer je prizadetost oči najpogostejša. MMP je skupina heterogenih avtoimunih, kroničnih vnetnih subepitelnih buloznih bolezni. Ima različne klinične manifestacije in različne tarčne avtoantigene – za bolezen je značilno linearno odlaganje IgG, IgA ali C3 vzdolž področja epiteljske bazalne membrane (*angl.* basement membrane zone, BMZ) (1,2,4,5).

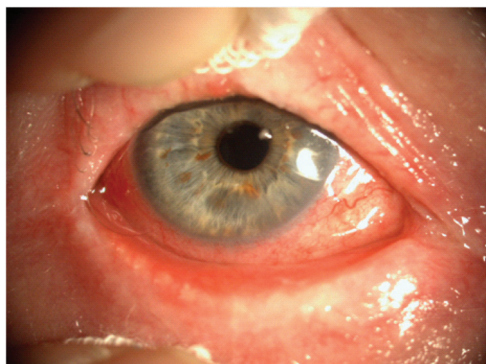
MMP je bil znan predvsem kot očesni brazgotinski pemfigoid. Druga poimenovanja za MMP vključujejo še brazgotinski pemfigoid, oralni pemfigoid (5). Incidenca očesnega pemfigoida je 1 na 15000 očesnih bolnikov (1).

Klinična slika

MMP prizadene predvsem sluznice, lahko tudi kožo. Najpogostejše prizadene ustno sluznico - v 85%, očesno veznico – v 65%, nazalno sluznico - v 20-40%, kožo - v 25-30% (5). Brazgotinjenje je značilno za vse sluznice, razen za ustno, kjer je redko (6). Približno 70% - 80% bolnikov z MMP ima očesno prizadetost (očesni MMP). Očesni MMP, omejen le na oko, je prisoten v 19-36% (7,8). Očesna prizadetost se kaže z rekurentni konjunktivitisom in progresivim brazgotinjenjem. MMP je najpogostejši vzrok brazgotniskega konjunktivitisa v Veliki Britaniji (6).

Tipična klinična slika očesne prizadetosti v sklopu MMP je kronični, rekurentni, enostranski konjunktivitis. Po Fosterju ločimo več stopenj (1):

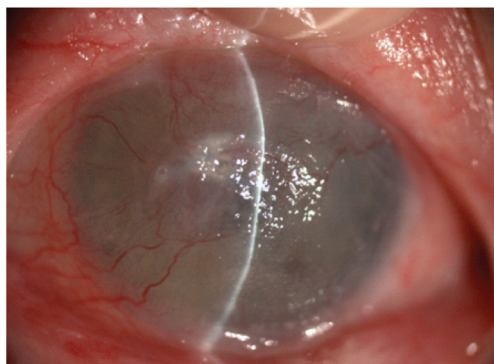
1. Stopnja I - subepitelna fibroza (slika 4)
2. Stopnja II – skrajšanje forniksa
3. Stopnja III – simblefaron (slika 5)
4. Stopnja IV – končna stopnja, ankiloblefaron in keratinizacija očesne površine (slika 6).



SLIKA 4: SUBEPITELNA FIBROZA



SLIKA 5: SIMBLEFARON



SLIKA 6: ANKILOBLEFARON IN KERATINIZACIJA OČESNE POVRŠINE

Zapora solznih vodov in meibomovih izvodil vodi v nestabilni solzni film in progresivni sindrom, vendar očesni MMP ni sindrom suhega očesa do IV., končne stopnje. Zaradi subepitelne fibroze se pojavi trihiza in entropion, posledično keratopatija, roženična neovaskularizacija, roženična ulceracija in brazgotinjenje (1). Pri nekaterih bolnikih je prisotno progresivno brazgotinjenje brez kliničnih znakov vnetja.

Očesna veznica je drugo najpogostejše mesto prizadetosti MMP. Oslepi 15% bolnikov (5).

Povprečna starost ob izbruhu bolezni je 65 let, ženske so prizadete dvakrat pogosteje kot moški. Veznične lezije se lahko pojavijo 10 let pred ostalimi lezijami sluznic in kože (1).

Diagnoza MMP

Diagnoza je izjemnega pomena, saj je narava bolezni neugodna, zdravljenje sicer učinkovito, a toksično, lahko s hudimi stranskimi učinki. Poznati je potrebno diferencialno diagnozo, saj je zdravljenje različnih brazgotinizirajočih sprememb očesne površine povsem različno.

Po priporočilih 1. Mednarodnega konsenza o MMP se dokončno diagnozo postavi na podlagi kliničnih kriterijev za MMP in prisotnosti imunopatoloških znakov (4) (tabela 1).

TABELA 1: DIAGNOSTIČNI KRITERIJI ZA MMP

Klinična slika	kronična, vnetna, mehurjasta bolezen, prvenstveno prizadene eno ali vse mukozne membrane, z ali brez prizadetosti kože, z ali brez brazgotinjenja
Direktna imunofluorescenca	kontinuirani depoziti IgG, IgA in/ali C3 na epitelni BMZ

Dokončna diagnoza glede na 1. Mednarodni konsenz o MMP potrebuje imunohistokemično potrditev pred uvedbo zdravljenja (slika 2,3). Diagnoza je potrjena s prikazom enega ali več imunoreaktantov na epiteljski BMZ.

Problem potrditve z direktno imunofluorescenco (DIF) se pokaže pri podskupini očesnega MMP, ki je omejena le na oči (*angl.* ocular-only MMP); polovica bolnikov ima intermitentno negativen ali vedno negativen DIF iz veznične biopsije (8,9). Kljub predlogu, da se bolniki z očesnim MMP in značilno klinično sliko, negativnim DIF in izključenimi drugimi vzroki brazgotinjenja obravnavajo kot MMP bolniki in se torej agresivno sistemsko zdravijo (10), skupina v okviru 1. Mednarodnega konsenza za MMP (4) predloga ni sprejela. Vzrok za negativno imunohistokemijo je v tem, da je koncentracija protiteles lahko nizka, nezaznavna, občutljivost DIF v veznici je nizka ali pa bolezen ni MMP (4, 11,12). Študija Thornove je na večji skupini - 123 bolnikov z MMP (74 je bilo očesno prizadetih z ali brez drugih ekstraokularnih manifestacij, 49 je imelo samo očesno prizadetost) ugotovila, da ima enkratna veznična biopsija 80% občutljivost za bolnike z očesnim MMP in za 97% bolnikov z očesnim MMP iz vsaj enega očesnega ali ekstraokularnega mesta (7). Poleg tega je bila druga biopsija 100% pozitivna, če je bila odvzeta z ekstraokularnega mesta, a le 25% pozitivna, če je bila odvzeta ponovno z veznice. V to statistiko pa ni bilo vključenih 12 bolnikov, ki so imeli progresivno veznično brazgotinjenje, enako kot pri MMP, a ponovljajoče negativne DIF in indirektno imunofluorescenco (IIF) iz seruma. V študiji so uvedli nov termin - možni MMP. Ne glede na to avtorica priporoča, da bolnikom z začetno negativno biopsijo le to ponavljamo, ob tem je bistveno bolj občutljiva ponovitev biopsije z ekstraokularnih mest. Prav tako nam je lahko v pomoč IIF. Lanskoletna študija Darta pa je pokazala, da je DIF negativnih bolnikov z značilno klinično sliko očesnega MMP več kot DIF pozitivnih, a vzorec je bil majhen - 20 bolnikov z očesnim MMP (6). 55% bolnikov je imelo negativen DIF, a klinično značilno bolezen. Pri primerjanju obeh podskupin bolnikov, DIF pozitivnih in DIF negativnih ni bilo nobenih razlik, razen pogostejša prizadetost roženice pri DIF negativni skupini. Študija zaključuje, da status DIF ne vpliva na klinični fenotip. Tej študiji je pritrdila tudi študija Lebovskyjeve, ki prav tako ni našla razlik v klinični sliki, odgovoru na zdravljenje in prognozi med bolniki ki so DIF pozitivni in DIF negativni (13).

Dodatna diagnostična potrditev je dosežena z imunoblot analizo bolnikovega seruma, z indentifikacijo avtoprotitelesa, ki se veže na 205-kDa proteinski trak iz vezničnih ali epidermalnih lizatov: anti-beta4 protitelo (1). V literaturi je odstotek zaznanih avtoprotiteles z IIF tehniko okrog 10% (14-16), oziroma višji v študiji Thornove s sodelavci – MMP bolniki 24% in 30,6 % očesni MMP bolniki (8).

Diferencialna diagnoza

MMP moramo ločiti od naslednjih bolezni:

1. *Lichen planus*: prizadene kožo in mukozne membrane, na koži se pojavlja kot srbeča, vijolična poligonalna papula in plak. Najpogosteje prizadene ustno sluznico. Očesna prizadetost v obliki brazgotinizarajočega konjunktivitisa ali keratokonjunktivitisa je izjemo redka, poročajo o posameznih primerih (17,18).
2. *Stevens-Johnson sindrom / toksična nekrotizantna epidermoliza*: bolezen z nenadnim začetkom, vnetnimi kožnimi spremembami, pred tem bolniki občutijo prodrome – vročino, slabost, glavbol, boleče grlo, rinitis, artralgie. Najprej se pojavijo makule na obrazu, koži in vratu, nato se širijo na periferijo. Sluznične spremembe so lahko manifestirane vzporedno ali se pojavijo pred kožnimi spremembami - pojavi se edem, nato eritem in mehurji, erozije in plitve razjede. Smrtnost je do 35%, 20-79% preživelih pa ima kronočno očesno prizadetost, ki zaradi začetnega suhega očesa, epitelnih defektov in nekroze robov vek lahko vodi v roženično slepoto (19).
3. *Pemfigus vulgaris*: se tipično začne z obsežnimi lezijami ustne sluznice in obsežno prizadetostjo kože (4).
4. *Paraneoplastični pemfigus*
5. *Bulozni pemfigoid*: se manifestira z velikimi, napetimi mehurji kože, redkokdaj je prizadeta sluznica (4).
6. *Linearna IgA bulozna dermatoz* se začne s srbečimi papulami in mehurčki na koži ekstenzornih površin in trupa, ki se zacelijo brez brazgotinjenja; približno polovica bolnikov ima prizadeto tudi veznico.. Značilni so linearni IgA depoziti v lamini lucidi ali sublamini densi (1,4).
7. *Pseudopemfigoid* (glej poglavje 2.2.3)
8. *Očesne poškodbe*
9. *Očesna rozacea*
10. *Atopični keratokonjunktivitis*
11. *Kemične poškodbe*
12. *Bolezen presadka proti gostitelju (angl. graft versus host disease, GVHD)*

Večino diferencialnih diagnoz lahko izločimo že na podlagi dobre anamneze, kliničnega pregleda in šele na koncu imunopatoloških preiskav (6).

Zdravljenje

Ker je diagnoza zakasnjena, je bolezen pred pravo izbiro zdravljenja lahko zelo napredovala.

Očesna prizadetost v sklopu MMP ali izolirana očesna prizadetost pri MMP zahteva agresivno sistemsko imunosupresivno zdravljenje (1). Bolezen je vidjemajoča, če se jo zdravi le lokalno. Številne bolezni očesne površine lahko povzročijo brazgotinjenje veznice in simblefaron, ki posnema MMP - psevdopemfigoid. Bistvena razlika nastopi v zdravljenju bolnika - le redke bolezni, ki povzročajo psevdopemfigoid, zahtevajo sistemsko zdravljenje (lichen planus, paraneoplastični pemfigus), večina psevdopemfigoidnih bolezni pa potrebuje le topično zdravljenje (8).

Režimi sistemskega zdravljenja bolezni so različni. Po shemi Fosterja, ki se uporablja največ, zdravljenje pričnemo s sistemskimi kortikosteroidi, ki pa ob zniževanju doze vodijo v ponovitev bolezni (1). Kortikosteroide vedno kombiniramo z drugimi imunosupresivi, lahko z diaminodifenil sulfonom (Dapsonom), ki je zdravilo prvega izbora, ali z metotreksatom. Lahko uporabljamo tudi mikofenolat mofetil ali azatioprin. Če vnetje še vedno ni umirjeno, imamo na razpolago še ciklofamid. Če bolniki ne prenašajo teh imunosupresivov ali če je vnetje refraktarno, imamo na razpolago intravenske imunoglobuline in v zadnjem času rituksimab. Zadnja kombinacija ima največ možnosti, da bolnik ostane v dolgotrajni remisiji (20).

Kirurški pristopi: kirurško posegamo samo v fazi popolnoma umirjenega vnetja, ob uporabi sistemskih kortikostroidov perioperativno pri posegih na roženici in veznici.

2.2.3 Pemfigoid, povzročen z zdravili (psevdopemfigoid)

Med pemfigoidom in psevdopemfigoidom je veliko podobnosti, a vidna ostrina slabša pri psevdopemfigoidu, čeprav je konjunktivalnega brazgotinjenja malo. Slabša vidna ostrina je lahko povezana z očesnimi komorbidnostmi - 97,4 % bolnikov s psevdopemfigoidom jemlje več topičnih antiglavkomskih zdravil (21). Psevdopemfigoid povzročajo tudi druga topična zdravila, npr. pilokarpin, epinefrin, timolol..., a je imunofluorescenca nespecifična ali negativna (22,23).

3 NAŠI BOLNIKI

Očesna klinika kot terciarni center obravnava veliko večino bolnikov z napredujočim ali obsežnejšim brazgotinskim konjunktivitisom; obravnava pa vse bolnike, ki zaradi brazgotinskega konjunktivitisa potrebujejo sistemsko imunomodulatorno zdravljenje. Tako imamo lahko dobro predstavbo o spektru bolezni, kot je očesni pemfigoid.

Med letoma 2011 in 2018 smo pemfigoid dokazali pri 7 bolnikih (od tega je imelo 5 bolnikov mukozno membranski pemfigoid in 2 bulozni pemfigoid), pemfigus vulgaris pri 3 bolnikih, psevdopemfigoid in lichen planus vsak pri 1 bolniku. Pri večini ustrezno zdravljenih pacientov se v času obravnave vidna ostrina ni pomembno poslabšala in je ostala enaka kot pri prvem pregledu.

4 PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO

4.1 KDAJ SE ODLOČIMO ZA ŠIRŠO DIAGNOSTIKO PRI BRAZGOTINSKEM KONJUNKTIVITISU? (24)

1. Enostranska prizadetost (izključimo ploščatocelične neoplazije očesne površine - OSSN)
2. Ni jasne anamneze oziroma podatkov o povezani očesni/sistemski bolezni (MMP, pemphigus vulgaris, sarkoid...)
3. Očesna ali sistemska bolezen z vnetjem in brazgotinjenjem, ki se ne odziva na lokalno zdravljenje (Stevens Johnson, toksična epidermalna nekroliza...)

4.2 KDAJ SISTEMSKO ZDRAVLJENJE?

Glede na literaturo v zadnjih letih, ki propagira t.i. medicino, podkrepljeno z dokazi, je pri obravnavi bolnika s sumom na MMP najprej potrebno izključiti druge najpogostejše vzroke za brazgotinski konjunktivitis (kemične poškodbe, poškodbe, rozacea, Stevens Johnson, atopija, GVHD, topična zdravila) in potem, kljub morebitni negativni biopsiji, začeti z agresivnim imunosuprimirajočim zdravljenjem (6,13). Sistemsko imunomodulatorno zdravljenje je potrebno tudi pri lichen planusu in paraneoplastičnem pemfigusu.

Večina bolnikov, ki imajo manifestacije ostalih buloznih dermatoz na očeh, potrebuje lokalno imunosupresivno zdravljenje in reden nadzor očesnega stanja.

LITERATURA

1. Krachmer J, Mannis M, Holland E. *Cornea*. Mosby; 2010 (citirano 21.2.2018). Dostopno iz: <https://expertconsult.inkling.com/read/cornea-krachmer-mannis-holland-3rd/>
2. Werth V, Okon L. *Bullous Pemphigoid, Mucous Membrane Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris: An Update on Pathobiology*. *Current Oral Health Reports*. 2014;1(3):180–9.
3. Palleschi GM, Giomi B, Fabbri P. *Ocular involvement in pemphigus*. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):149–52.
4. Chan LS, Razaque AA, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ et al. *The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment and Prognostic Indicators*. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):370–8.
5. Hong-Hui X, Werth VP, Parisi E, Sollecito. *Mucous Membrane Pemphigoid*. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):611–30.
6. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, Dart JK. *Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement: The Clinical Phenotype and Its Relationship to Direct Immunofluorescence Findings. For the Mucous Membrane Pemphigoid Study Group 2009–2014*. *Ophthalmology*. 2018;125(4):496–504.
7. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VPJ, Dart JKG. *Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom*. *Eye*. 2012;26(9):1199–1208.
8. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. *Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid*. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45–52.
9. Jonkman MF, Groot AC, Slegers TP, Jong MC, Pas HH. *Immune diagnosis of pure ocular mucous membrane pemphigoid: indirect immunofluorescence versus immunoblot*. *Eur J Dermatol*. 2009;19(5):456–460.
10. Saw VP, Dart JK. *Ocular mucous membrane pemphigoid: diagnosis and management strategies*. *Ocul Surf*. 2008;6(3):128–142.
11. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP et al. *Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions*. *Bullous Diseases French Study Group*. *Arch Dermatol*. 1995;131(1):48–52.
12. Bertram F, Bocker EB, Zillikens D, Schmidt E. *Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(5):434–40.
13. Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, Daluvoy M, Hall RP, Shieh C. *Clinical implications of direct immunofluorescence findings in patients with ocular mucous membrane pemphigoid*. *Am J Ophthalmol*. 2017; 183:48–55.
14. Foster CS. *Cicatricial pemphigoid*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527–663.
15. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. *Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid*. *Ophthalmology*. 1982;89:340–5.

16. Fine JD, Neises GR, Katz SI. Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1984;82(1):39–43.
17. Huang S, Channa P. Cicatricial keratoconjunctivitis associated with lichen planus. *GMS Ophthalmol Cases.* 2015;5:Doc08.
18. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):239–43.
19. Saeed HN, Chodosh J. Ocular manifestations of Stevens Johnson syndrome and their management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(6):522-9.
20. You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Hernandez Diaz M, Foster SC. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(6):1221-8.
21. <https://emedicine.medscape.com/article/1191261-treatment#d6>
22. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(11):1437–45.
23. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug induced pemphigoid: a spectrum of diseases. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(12):1660-3.
24. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye.* 2017;31(2):301-332.

PLOŠČATOCELIČNE NEOPLAZIJE OČESNE POVRŠINE

Gregor Hawlina

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Izraz ploščatocelične neoplazije očesne površine uporabljamo za razvrstitev širokega spektra displastičnih sprememb, ki prizadanejo epitel veznice, roženice ali limbusa. Histološke podskupine, ki so združene v to skupino bolezni, so ploščatocelična displazija, veznična in roženična intraepitelna neoplazija (CIN) ter ploščatocelični karcinom (SCC). Ploščatocelične neoplazije očesne površine zdravimo z ekscizijsko biopsijo in krioterapijo robov izreza ali topično kemoterapijo z interferonom alfa-2b, 5-fluorouracilom, mitomicinom C ter brahiterapijo s stroncijem-90.

Ploščatocelične neoplazije očesne površine so relativno redka obolenja, pri katerih je pravočasno in pravilno zdravljenje izjemno pomembno. Raziskav uspešnosti zdravljenja z različnimi zdravili in brahiterapijo ni veliko, zato je težko potrditi, kateri način je najbolj učinkovit in ima najmanjšo toksičnost in bi ga priporočili v klinični praksi. V prispevku so predstavljena priporočila za zdravljenje, ki so bila oblikovana iz izsledkov dosedanjih raziskav.

Ključne besede: ploščatocelične neoplazije očesne površine, OCT, IFN α 2b, 5-FU, MMC, stroncij-90

UVOD

Izraz ploščatocelične neoplazije očesne površine (OSSN iz *angl.* Ocular surface squamous neoplasia) uporabljamo za razvrstitev širokega spektra displastičnih sprememb, ki prizadanejo epitel veznice, roženice ali limbusa (1). Histološke podskupine, ki jih združuje izraz OSSN, so: ploščatocelična displazija, veznična in roženična intraepitelna neoplazija (CIN) ter ploščatocelični karcinom (SCC) (2).

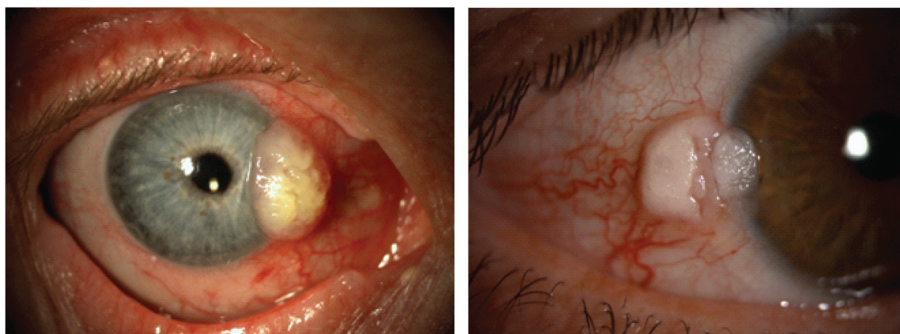
EPIDEMIOLOGIJA

OSSN je redka bolezen (0.02 do 3.5 primerov na 100.000). Incidenca se razlikuje glede na geografsko lego, in sicer je bolezen pogostejša v predelih ob ekvatorju - Avstraliji in državah Afrike (3,4). Znan dejavnik tveganja za nastanek OSSN predstavlja namreč izpostavljenost UV svetlobi. Pri OSSN so našli mutacije, ki jih povzroča UV svetloba na tumor-supresorskem genu p53. Bolezen se tako pogosteje pojavlja pri bolnikih s kserodermo pigmentozum, kjer gre za prirojeno pomanjkanje mehanizmov za popraviljanje DNK in pri osebah z bledejšo poltjo. OSSN povezujejo še z okužbo s podtipoma 16 in 18 humanega papiloma virusa (HPV) ter okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). S HIV-om povezana OSSN je zelo pogosta v podsaharski Afriki, kjer je potrebno pomisliti na okužbo z virusom HIV pri vsakemu bolniku z OSSN, ki je mlajši od 50 let. V Evropi, kjer je okužba z virusom HIV redkejša, pa je smiselno opraviti serološko testiranje, če odstranimo OSSN pri mlajših odraslih osebah (5). Rizični dejavniki za nastanek OSSN so še imunosupresija, starost in kajenje. V zadnjih letih v ekvatorialnih državah opažajo porast incidence OSSN, kar pripisujejo večji izpostavljenosti soncu ter pogostejši okužbi s HIV in HPV virusi (6).

KLINIČNA SLIKA

Ploščatocelične neoplazije očesne površine (OSSN) običajno zrastejo v bližini limbusa, na predhodni pingvekuli, ki predstavlja področje solarne elastoze, podobno aktinični keratozi na koži. Za klinični izgled OSSN je značilna zadebelitev epitela, sprememba pa se lahko iz veznice širi na periferno roženico. Prisotno je lahko izrazito zvijugano žilje, površina pa daje vtis želatine ali levkoplakije, kar kaže na prisotnost poroženevanja oz. keratinizacije (slika 1). Keratinizacija površine ni patognomonična za OSSN, saj je lahko prisotna na vsaki privzdignjeni spremembi, ki se nezadostno prekrije s solznim filmom. Kakorkoli že je pa keratinizacija pri OSSN zelo pogosta, zato mora vzbuditi sum in zahteva pravočasno ukrepanje. Pri OSSN je veznica v okolici lezije običajno injicirana s poudarjenimi dovodnimi žilami. Pri roženični prizadetosti pa neovaskularizacija značilno ni prisotna, kar OSSN loči od insuficience limbalnih celic. Pri sumljivih spremembah na očesni površini moramo biti pozorni

na znake displazije, ki so levkoplakija (keratinizacija), nastanek simblefarona, vnetje in invazija (5). Glede na obliko in razširjenost OSSN klasificiramo na različne stopnje, pri čemer je pomembna velikost tumorja, prizadetost regionalnih bezgavk in prisotnost metastaz (tabela 1).



SLIKA 1: FOTOGRAFIJI DVEH PRIMEROV OSSN NAREJENIH POD ŠPRANJSKO SVETILKO
(FOTO: B. KLEMENC)

TABELA 1: STOPNJE PRIMARNEGA VEZNIČNEGA KARCINOMA (T)A

Stopnja	Opis	Komentar
TX	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti	
T0	Ni dokazov primarnega tumorja	
Tis	Carcinoma in situ	Vključuje displazijo nizke stopnje, ki jo skupno imenujemo veznična intraepitelna neoplazija.
T1	Ploščatocelični karcinom velikosti 5 mm ali manj v največjem premeru	Stopnja T1 in stopnje nad njo predstavljajo invazivni karcinom
T2	Ploščatocelični karcinom velikosti > 5 mm v največjem premeru, brez širjenja v sosednje strukture	Izključuje karcinome, ki se širijo v roženico, zrklo, veznico v forniksah, tarz, lakrimalni punktum, solzni kanalček, semilunarno gubo, žmurko, sprednjo ali zadnjo lamelo veke ali rob veke
T3	Ploščatocelični karcinom se širi v sosednje strukture, vendar ne v orbito	Vključuje sosednje strukture, ki niso vključene v T2
T4	Ploščatocelični karcinom se širi v orbito z ali brez nadaljnje razširitve	
T4a	Ploščatocelični karcinom se širi v kost	
T4c	Ploščatocelični karcinom se širi v paranazalne sinuse	
T4d	Ploščatocelični karcinom se širi v možgane	
Regionalne bezgavke (N)		
Nx	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti	
N0a	Ni metastaz v regionalnih bezgavkah (biopsija je bila opravljena)	
N0b	Ni metastaz v regionalnih bezgavkah (biopsija ni bila opravljena)	
N1	Metastaze v regionalnih bezgavkah	
Metastaze (M)		
M0	Ni oddaljenih metastaz	
M1	Oddaljene metastaze	

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Histološko je za OSSN značilna hiperplazija epitelnih celic, izguba čašastih celic, izguba polarnosti celic, hiperkromazija in pleomorfizem v jedrih celic ter mitotska aktivnost. Pogosta je keratinizacija površine, ki sovпада s klinično vidno levkoplakijo. Lahko je prisotna tudi diskeratoza, za katero je značilno, da nepovršinske celice proizvajajo keratin. V substantii proprie je pogosto prisoten vnetni odziv (8).

Pri histološki analizi OSSN je najpomembnejša ocena ali je neoplazija v globini omejena z epitelno bazalno membrano ali pa so jo neoplastične celice prešle in so prisotne v stromi. Pri lezijah, ki so omejene z bazalno membrano lahko uporabimo izraz veznična intraepitelna neoplazija (CIN). Intraepitelna neoplazija se nato gradira kot blaga, zmerna ali huda glede na stopnjo celične atipije (čeprav ta ocena nima nujno klinične uporabnosti pri prognozi bolezni). Pri najhujši obliki atipije je histološko prisotna prizadetost celotne debeline epitela, pogosto s ploščatimi celicami v obliki vrtincev ali keratinskimi spiralami in biseri. Za te lezije lahko uporabimo diagnozo ploščatocelični karcinom in situ. V kolikor pa neoplastične celice preraščajo preko bazalne membrane v stromo uporabljamo izraz invazivni ploščatocelični karcinom. Ker pri kliničnem pregledu ni mogoče ugotoviti ali je prisotna rast preko bazalne membrane v stromo, se je izraz CIN opustil in ga je nadomestil bolj splošen izraz OSSN. CIN se uporablja kot histološki izraz, ki je rezerviran za neinvazivne lezije. Preraščanje skozi sklero ali roženico in intraokularno širjenje je redek zaplet invazivnega ploščatoceličnega karcinoma. Intraokularno širjenje se pogosteje pojavi na mestu predhodnega kirurškega posega, kot je npr. incizijska rana po operaciji sive mreže, vendar je možna razširitev tudi preko intaktne beločnice, zlasti pri imunosuprimiranih bolnikih in v predelih sveta, kjer je prisotno stanjšanje ozonske plasti. Bolezen poteka namreč v teh delih sveta bolj agresivno. Metastaze v regionalne bezgavke so redkejšje kot pri ploščatoceličnih karcinomih kože in drugih lokacij, so pa možne in lahko privedejo do razširitve bolezni in smrti (8).

Mukoepidermoidni in vretenastocelični karcinom sta redki obliki ploščatoceličnega karcinoma. Pri mukoepidermoidnemu karcinomu vidimo histološko, poleg neoplastičnih epitelnih celic, tudi maligne čašaste celice, ki jih prikažemo z barvanjem mucina. Pri vretenastoceličnem karcinomu pa anaplastične

celice izgledajo kot vretenastocelični fibroblasti. Oba tumorja sta bolj agresivna kot običajni ploščatocelični karcinom z večjo možnostjo ponovitve in intraokularne razširitve (8).

Pri pripravi patohistološkega vzorca je potrebno odstranjeno lezijo postaviti ravno na filtrirni papir in pustiti, da se tam suši 30-60 sekund (tako se ohrani pravilna usmeritev na papirju in se lezija ne prepogne preko same sebe), nato pa papir z vzorcem pazljivo namestimo v kozarec s formalinom. Priporočljivo je tudi, da kirurg na vzorcu označi 2 sosednja robova s šivi različne barve in na obrazec za oddajo patohistološkega vzorca vključi skico, ki prikazuje usmeritev. Za prognozo je pomembno stanje stranskih in globokih robov.

DIAGNOSTIČNE METODE

Tradicionalne diagnostične metode pri boleznih očesne površine vključujejo anamnezo, klinični pregled, impresijsko citologijo in histopatologijo. V zadnjih letih so se za diagnostiko in spremljanje uveljavile nove tehnologije za analizo sprednjega segmenta: ultrazvočna biomikroskopija (UBM) (9), konfokalna mikroskopija (10-12) in visokoločljivostna optična koherentna tomografija sprednjega segmenta (HR OCT) (9,13,14).

HR OCT razlikuje različne patološke spremembe na podlagi optičnih značilnosti. Natančneje se na HR OCT pri OSSN vidi hiperreflektivno epitelno zadebelitev, medtem ko se pri pterigiju in pingvekuli vidi subepitelno maso pod tanjšim epitelijem. Pri limfomskih lezijah pa opisujejo hiporeflektivno homogeno subepitelno maso. Pigmentne spremembe HR OCT slabše razlikuje, vendar opisujejo nekatere značilnosti, ki pomagajo pri razlikovanju. Tako pri nevusu kot tudi pri melanomu se vidi intenzivno hiperreflektivne bazalne epitelne plasti in diskretne subepitelne lezije. Vendar lahko nevus od melanoma ločimo po prisotnosti čist pri nevusu in intenzivnem senčenju tkiva pod lezijo pri večini melanomov (15).

ZDRAVLJENJE

Obstaja več možnih načinov zdravljenja OSSN. Izbor najustreznejšega načina lahko zmanjša poškodbe, ki so posledica zdravljenja in izboljša nadzor nad boleznijo (16-26).

Zdravljenje suspektnih sprememb očesne površine vključuje ekscizijsko biopsijo s 3-4 mm varnostnim robom in krioterapijo robov izreza (26); ali topično kemoterapijo z interferonom alfa-2b (IFN α 2b), 5-fluorouracilom (5-FU) ali mitomicinom C (MMC) ter brahiterapijo.

Zgodovinsko je bila ekscizijska biopsija s širokim varnostnim robom in čistimi robovi zlati standard primarne oskrbe. Vendar pa so poročali o visoki stopnji ponovitve pri uporabi kirurške resekcije brez dodatne adjuvantne terapije. Glavni razlog za visoko stopnjo recidivov po kirurških posegih je mikroskopska razširitev bolezni preko kirurških robov. Kasneje je Shields s sodelavci poročal o metodi, ki vključuje ekscizijsko biopsijo s tehniko brez dotika ("no-touch technique") in dodatno krioterapijo. Pri uporabi Shields-ove kirurške tehnike so zabeležili manjšo možnost ponovitve bolezni (7-20%) (26). Glavni prognostični dejavniki, ki so povezani z večjo možnostjo ponovitve bolezni so prizadetost kirurških robov, velikost lezije in prisotnost pred- ali invazivne bolezni (27).

V zadnjem času se v klinični praksi v obliki monoterapije vse več uporablja lokalne, topične kemoterapevtike, kot so 5-fluorouracil (5-FU), mitomicin C (MMC) in interferon (IFN α 2b) (16). Topična monoterapija ima prednost pred kirurškim zdravljenjem, ker zdravi celotno prizadeto področje, tudi tisto, ki je prizadeto subklinično. Nasprotno pa je pomanjkljivost uporabe kemoterapevtikov počasnejši klinični odziv, pri čemer zmanjšanje tumorja ni takojšnje. Trenutno se še vedno razpravlja o najboljšem načinu obravnave in zdravljenja OSSN (16).

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje pri OSSN je enako za displastične spremembe, kot tudi za SCC, saj oblike OSSN ne poznamo pred zaključkom histološke preiskave. Lezijo ekscidiramo z varnostnim robom 3-4 mm. Rose bengal ali lizamin zele-no barvanje nam lahko pomaga pri določitvi omejitve robov tumorja. Če tumor raste tudi na roženico, apliciramo absolutni alkohol za 30-40 sekund na prizadeto področje ter 1-2 mm v predel normalne roženice. Pri tem si lahko pomagamo z Maloney keratometrom, da omejimo predel področja, kjer deluje alkohol. Alkohol odstranimo s pivniki. Kirurške robove se nato zamrzne s kriosondo. V retrospektivni študiji so ugotovili, da adjuvantna krioterapija

statistično značilno zmanjša tveganje za ponovitev (27). Predel kirurške resekcije lahko zašijemo primarno ali pa v primeru večjih defektov transplantiemo amnijsko membrano. Amnijska membrane pospešuje reepitelizacijo in zmanjšuje pooperativno vnetje. Presadek mora biti nekoliko večji od defekta, ki ga krijemo, uporabimo pa resorbilne (9-0 ali 10-0 polyglactin) ali neresorbilne šive (10-0 nylon). Za fiksacijo membrane na podlago lahko uporabimo tudi fibrinsko lepilo, pri čemer kasneje ni potrebno odstranjevati šivov. Če odstranimo več kot 2/3 limbusa bo najverjetneje potrebna tudi transplantacija limbalnih celic.

Če SCC ne zdravimo oz. bolnik pride na pregled prepozno, lahko tumor invadira v notranjost očesa, kjer se hitro razraste. Poleg tega lahko invadira tudi v šarenico in trabekularno mrežo, kar omogoči tumorju dostop do sistemske cirkulacije, ki predstavlja pot za nastanek oddaljenih metastaz. V tem primeru je kot pomožna terapija na mestu tudi obsevanje.

Kemoterapevtiki

Klasifikacija, način delovanja in aplikacije ter opisani neželeni učinki kemoterapevtikov so predstavljeni v Tabeli 2. V terapiji OSSN se uporablja interferon alfa-2b (IFN α 2b), 5-fluorouracil (5-FU) in mitomicin C (MMC) (17-21,25,28-31). Kemoterapevtike se lahko uporablja za primarno zdravljenje, pogosteje pa se jih uporablja adjuvantno po kirurški eksciziji OSSN. Rezultati zdravljenja iz predhodnih neprimerjalnih raziskav kažejo, da so IFN α 2b, 5-FU in MMC v obliki adjuvantne terapije podobno učinkoviti pri nadzoru bolezni. Vendar pa so opažali najmanjšo toksičnost pri zdravljenju z IFN α 2b (32). Izdelavo smernic zdravljenja otežuje odsotnost randomiziranih in primerjalnih raziskav, ki bi ocenjevale učinkovitost različnih odmerkov zdravil in načinov aplikacij. Viani s sod. je kljub temu uspel na podlagi dosedanjih raziskav izdelati priporočila za obravnavo bolnikov z OSSN (tabela 3).

TABELA 2: KLASIFIKACIJA KEMOTERAPEVTIKOV, NAČIN DELOVANJA IN APLIKACIJE TER OPISANI NE-ŽELENI UČINKI (2).

Zdravilo	Klasifikacija zdravila	Način delovanja	Način aplikacije	Neželeni učinki
MMC	Alkilirajoči agent	Proizvaja proste radikale v aerobnih pogojih ↓ Citotoksičnost ↓ Peroksidacija lipidov ↓ → Inhibicija sinteze DNA in beljakovin → Inhibira migracijo celic in proizvodnjo ekstracelularnega matriksa	Topično 0.02-0.04% (0.04% = 0.4 mg/ml) 4x/dan 4x/teden 4 tedne Interval brez zdravljenja 2 tedna	Hiperemija veznice Blefarospazem Punktatne erozije roženice Stenoza punktumov Insuficienca limbalnih celic
5-FU	Analog pirimidina	Inhibira timidilat sintetazo Inhibira produkcijo in vgrajevanje timidina v DNA Inhibira sintezo RNA	Topično 1% 5-FU 3-4x/dan 3-4 tedne ali 3-4x/dan 4-7 dni Interval brez zdravljenja 30-45 dni in cikel se ponavlja	Eritem vek Hiperemija veznice Punktatne erozije roženice Površinska punktatna keratopatija

IFN α 2b	Tip 1 IFN	Imunsko posredovana supresija IL-10, stimulacija IL-2 in IFN- γ mRNA ↓ Antiproliferativno delovanje Protivirusno delovanje	Topično 1 mil. IU/ml 4x/dan ali intralezijsko 3 mil. IU/ml 10 mil. IU/ml v obliki subkonjunktivalnih injekcij 1x/tedensko	Folikularni konjunktivitis Sistemski sindrom podoben gripi Vročina/mialgija
-----------------	-----------	--	---	--

Brahiterapija

V brahiterapiji se najpogosteje uporablja adjuvantno zdravljenje s stroncijem-90 (90Sr). V preteklih letih so za zdravljenje OSSN uporabljali različne izotope, kot so 125I, 106Ru, 90Sr in 103Pd. Prednost stroncija-90 je hiter prenos visoke doze sevanja in zato skrajšan čas zdravljenja v primerjavi z 125I in 106Ru. Poleg tega ima stroncij dolg razpolovni čas (28,8 let), zato ga ni potrebno pogosto menjati. Večinoma se za zdravljenje uporablja aplikator SIA-6, ki je konkavne oblike in se lepo prilega zrklu. Glede na gama sevalce kot je 125I, je prednost β sevalcev kot je 90Sr manjša možnost nastanka suhega očesa in potencialnega ulkusa roženice, saj obseva le nekaj milimetrov debeline tkiva in ne globjih struktur očesa.

Opravljenih je bilo zelo malo raziskav o zdravljenju OSSN z brahiterapijo. Kearsley s sod. je leta 1988 na podlagi odličnega lokalnega nadzora bolezni z minimalno obolevnostjo za zdravljenje površinskega ploščatoceličnega karcinoma priporočal uporabo preproste kirurške ekscizije (minimalni varnostni rob), ki ji sledi obsevanje s stroncijem-90 z dozo 30 Gy (33). Med 131 obravnavanimi bolniki so le pri 7 bolnikih opažali pomembne neželene učinke. Recidiv so opažali pri 3 bolnikih, 2 od teh sta prejela dozo manjšo od 30 Gy (33). Laskar s sod. pa je leta 2015 poročal o lokalni kontroli bolezni, preživetju in posledicah adjuvantnega zdravljenja z brahiterapijo s stroncijem-90 (90Sr) na 13 bolnikih (34). Pri bolnikih so najprej opravili ekscizijo z 1-2 mm varnostnim robom in nato področje obsevali s stroncijem-90. Sprejemanje zdravljenja je bilo dobro pri vseh bolnikih. Pri dveh bolnikih so opažali manj pomembne ne-

želene učinke, pri nobenem pa ni bila prizadeta vidna ostrina. V raziskavi niso opazili pomembnih neželenih učinkov, kot so nastanek sive mreže, insuficience limbalnih celic ali kronične očesne bolečine (34). Pri dveh bolnikih z SCC se je lokalno pojavil recidiv. Oba bolnika sta bila uspešno ozdravljena z reekscizijo, od tega je bil en bolnik po reeksciziji ponovno zdravljen z brahiterapijo s 90Sr. Bolezen je bila ob naslednjih kontrolah lokalno nadzorovana. Pri bolnikih niso zabeležili razsoja v regionalne bezgavke ali oddaljenih metastaz. V primerjavi z drugimi možnostmi zdravljenja, kot sta kemo- in imunoterapija, brahiterapija omogoča enake oz. celo boljše rezultate glede na toksičnost in nadzor bolezni. Poročajo, da se lahko brahiterapijo s stroncijem-90 učinkovito in varno uporablja kot adjuvantno zdravljenje pri primarnih ali ponavljajočih invazivnih malignomih veznice (34).

TABELA 3: PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE, KI TEMELJIJO NA RAVNI DOKAZOV PRI ZDRAVLJENJU OSSN (2).

OSSN ≤1 kvadrant	• Indicirana je ekscizijska biopsija + krioterapija robov rane + alkoholna epiteliectomija (priporočeno). • Če so po op. robovi negativni je priporočeno spremljanje na 3 mesece za 1 leto, da se prepričamo, da ni recidiva. • Če so robovi rane pozitivni je potrebna topična adjuvantna kemoterapija, z mesečnim spremljanjem v prvih 6 mesecih in nato na 3 mesece dalje. Če ni recidiva v 1 letu se priporoča spremljanje na 6 mesecev. • Alternativno, se lahko opravi diagnostično biopsijo in nato predpiše topično terapijo glede na obliko zdravlila.
------------------	---

OSSN 1≤2 kvadranta	• Potrebna je diagnostična biopsija. • Pre-invazivna lezija: indicirana je primarna topična kemoterapija z mesečnimi kontrolami v prvih 6 mesecih in nato na 3 mesece dalje. Če se pojavi recidiv ali delni odgovor na topično terapijo, je indicirana kirurška ekscizija. Če ni nevarnosti za pojav insuficience limbalnih celic in če je tumor T2 ali večji ali so prisotni pozitivni kirurški robovi, je indicirana ekscizijska biopsija + krioterapija + topična kemoterapija. • Invazivna lezija: indicirana je predoperativna topična kemoterapija, kateri sledi kirurška ekscizija + krioterapija, z mesečnim spremljanjem v prvih 6 mesecih, nato na 3 mesece.
OSSN >2 kvadranta	• Potrebna je diagnostična biopsija. • Pre-invazivna lezija: indicirana je primarna topična kemoterapija z mesečnimi kontrolami v prvih 6 mesecih in nato na 3 mesece dalje. Če se pojavi recidiv ali delni odgovor na topično terapijo, je indicirana kirurška ekscizija. Če ni nevarnosti za pojav insuficience limbalnih celic in če je tumor T2 ali večji ali so prisotni pozitivni kirurški robovi, je indicirana ekscizijska biopsija + krioterapija + topična kemoterapija. • Invazivna lezija: indicirana je predoperativna topična kemoterapija, kateri sledi kirurška ekscizija + krioterapija, z mesečnim spremljanjem v prvih 6 mesecih, nato na 3 mesece. Če ni odgovora na kemoterapijo, priporočajo alternativno zdravljenje z brahiterapijo.

ZAKLJUČEK

OSSN je relativno redka bolezen, pri kateri pa je pravočasno in pravilno zdravljenje izjemno pomembno. Raziskav uspešnosti zdravljenja z različnimi zdravili in brahiterapijo ni veliko, zato je težko potrditi, kateri način je najbolj učinkovit in ima najmanjšo toksičnost ter bi ga priporočili v klinični praksi. V prispevku so predstavljena priporočila za zdravljenje, ki so bila oblikovana iz izsledkov dosedanjih raziskav.

LITERATURA

1. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995; 39(6):429-450.
2. Viani GA, Fendi LI. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2017; 80(2):131-136.
3. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, Burton MJ. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health* 2013; 18(12):1424-1443.
4. Yang J, Foster CS. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37(4):73-85.
5. AAO. *External Disease and Cornea*, vol. 8. American Academy of Ophthalmology; 2011.
6. Scott IU, Karp CL, Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 2002; 109(3):542-547.
7. Edge SB, Byrd DR, Carducci M, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn. Springer; 2009.
8. Ocular surface squamous neoplasia [<https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=ea3703b1-3d1c-4d98-9401-60751d23f992>]
9. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, Romanelli-Gobbi M, Mazzuca D, Jr., Green WR, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology* 2011; 118(7):1297-1302.
10. Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, Kampik A. In vivo confocal microscopy of pigmented conjunctival tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(11):1437-1445.
11. Parrozzani R, Lazzarini D, Dario A, Midena E. In vivo confocal microscopy of ocular surface squamous neoplasia. *Eye (Lond)* 2011; 25(4):455-460.
12. Xu Y, Zhou Z, Xu Y, Wang M, Liu F, Qu H, Hong J. The clinical value of in vivo confocal microscopy for diagnosis of ocular surface squamous neoplasia. *Eye (Lond)* 2012; 26(6):781-787.
13. Shields CL, Belinsky I, Romanelli-Gobbi M, Guzman JM, Mazzuca D, Jr., Green WR, et al. Anterior segment optical coherence tomography of conjunctival nevus. *Ophthalmology* 2011; 118(5):915-919.
14. Shousha MA, Karp CL, Canto AP, Hodson K, Oellers P, Kao AA, et al. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013; 120(5):883-891.
15. Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, Dubovy S, Karp CL. High-Resolution Fourier-Domain Optical Coherence Tomography as an Adjunctive Tool in the Diagnosis of Corneal and Conjunctival Pathology. *Ocul Surf* 2015; 13(3):226-235.

16. Adler E, Turner JR, Stone DU. Ocular surface squamous neoplasia: a survey of changes in the standard of care from 2003 to 2012. *Cornea* 2013; 32(12):1558-1561.
17. Bahrami B, Greenwell T, Muecke JS. Long-term outcomes after adjunctive topical 5-fluorouracil or mitomycin C for the treatment of surgically excised, localized ocular surface squamous neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42(4):317-322.
18. Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, Lowen MS, Barros JN. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2009; 25(4):296-299.
19. Chen C, Louis D, Dodd T, Muecke J. Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(1):17-18.
20. Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, Zindamoyen AM, Rono H, Ollando E, et al. Topical fluorouracil after surgery for ocular surface squamous neoplasia in Kenya: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2016; 4(6):e378-385.
21. Kusumesh R, Ambastha A, Kumar S, Sinha BP, Imam N. Retrospective Comparative Study of Topical Interferon alpha2b Versus Mitomycin C for Primary Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Cornea* 2017; 36(3):327-331.
22. Moon CS, Nanji AA, Galor A, McCollister KE, Karp CL. Surgical versus Medical Treatment of Ocular Surface Squamous Neoplasia: A Cost Comparison. *Ophthalmology* 2016; 123(3):497-504.
23. Nanji AA, Moon CS, Galor A, Sein J, Oellers P, Karp CL. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology* 2014; 121(5):994-1000.
24. Rudkin AK, Dempster L, Muecke JS. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy. *Clin Exp Ophthalmol* 2015; 43(1):20-25.
25. Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, Al-Dahmash S, Shah SU, Lally SE, et al. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea* 2013; 32(3):248-256.
26. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(6):808-815.
27. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology* 2012; 119(10):1974-1981.
28. Parrozzani R, Lazzarini D, Alemany-Rubio E, Urban F, Midena E. Topical 1% 5-fluorouracil in ocular surface squamous neoplasia: a long-term safety study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(3):355-359.
29. Hirst LW. Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia: early resolution. *Ophthalmology* 2007; 114(5):976-982.

30. Gupta A, Muecke J. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with Mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(5):555-558.
31. Rudkin AK, Muecke JS. Adjuvant 5-fluorouracil in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(7):947-950.
32. Kusumesh R, Ambastha A, Sinha B, Kumar R. Topical Interferon alpha-2b as a Single Therapy for Primary Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015; 4(5):279-282.
33. Kearsley JH, Fitchew RS, Taylor RG. Adjunctive radiotherapy with strontium-90 in the treatment of conjunctival squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(3):435-443.
34. Laskar S, Gurram L, Laskar SG, Chaudhari S, Khanna N, Upreti R. Superficial ocular malignancies treated with strontium-90 brachytherapy: long term outcomes. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7(5):369-373.

MELANOCITNE SPREMEMBE OČESNE POVRŠINE

Alenka Lavrič Groznik,¹ Brigita Drnovšek-Olup,^{1,2} Katrina Novak Andrejčič¹

¹ *Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,*

² *Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Melanocitne spremembe očesne površine predstavljajo širok spekter tumorjev, ki so benigni ali maligni in vključujejo nevus, očesno melanocitozo, pigmentacijo veznice povezano s poltjo, primarno pridobljeno melanozo in melanom. Opisan je pregled pigmentiranih sprememb veznice s klinično diagnozo, histopatološkimi značilnostmi in zdravljenjem.

Ključne besede: tumorji veznice, melanocitni tumorji, pigmentirani tumorji veznice, maligni melanom, nevus

UVOD

Melanocitni tumorji veznice predstavljajo 52 -53 % vseh vezničnih tumorjev (1,2). Mednje uvrščamo melanocitni nevus, očesno melanocitozo, pigmentacijo veznice povezano s poltjo (rasna melanoza), primarno pridobljeno melanozo (*angl.*, primary acquired melanosis - PAM) in maligni melanom. Pri klinični razpoznavi sprememb veznice so poleg značilnosti tumorja (anatomska lega spremembe, barva in omejenost lezije, prisotnost cist, ožiljenosti) pomembna tudi starost bolnika in pojav spremembe na enem ali obeh očesih. Čeprav je veznični melanoma redek, njegova incidenca v zadnjih desetletjih narašča, ima visoko tveganje za razvoj metastaz. Namen prispevka je opisati klinične in histopatološke značilnosti ter zdravljenje melanocitnih tumorjev veznice.

MELANOCITNI NEVUS VEZNICE

Nevus je najpogostejši melanocitni tumor veznice in predstavlja 52% vseh primerov (2). Pojavi se v mladosti, v prvem ali drugem desetletju starosti in je običajno sporadičen. Redko je povezan z displastičnim nevus sindromom za katerega so značilni številni kožni displastični nevusi in višja incidenca kožnega in tudi vezničnega melanoma. Običajno je nevus dvignjena pigmentirana sprememba, pogosto s pridruženimi cistami. Najpogosteje se nahaja intra-palpebralno, na bulbarni veznici (72%), karunkuli (15%) ali semilunarni gubi (11%) (3). Če se sprememba pojavi na palpebralni veznici, v forniksu ali na roženici, je potrebno pomisliti na melanom, ki se lahko iz nevusa razvije v manj kot 1% (2).

Nevus se začne kot skupek benignih melanocitov v bazalni plasti epitela (junkcijski nevus). V drugem in tretjem desetletju celice počasi potujejo v stromo (kombinirani nevus), v četrtem desetletju pa se v celoti nahajajo v stromi (intradermalni nevus). Zdravljenje stabilnih nevusov ni potrebno. V primeru nenadne rasti, večjega tumorja, odsotnosti cist, atipične lokacije, pozitivne anamneze za veznični ali kožni melanom in pojava nevusa pri starejših bolnikih je potreben izrez spremembe in histopatološki pregled (4).

OČESNA MELANOCITOZA: SKLERALNI IN EPISKLERALNI PIGMENT

Prirojena episkleralna melanocitoza se lahko pojavi kot posamična sprememba, pogosteje pa kot del očesne melanocitoze ali okulodermalne melanocitoze (nevus Ota). Za okulodermalno melanocitozo je poleg pigmentacije beločnice in uvee značilna še pigmentacija periokularne kože. Obe sta povezani z večjim tveganjem za razvoj uveanega melanoma ter melanoma kože, orbite, možganskih ovojnic.

Klinično so melanocitozne spremembe pigmentirane skleralne in episkleralne lise brez vezničnega pigmenta. Od vezničnih tumorjev jo ločimo po premični veznici nad njo. Patohistološko so spremembe sestavljene iz pigmentiranih dendritičnih melanocitov z benignimi citološkimi značilnostmi.

Zdravljenje pigmentiranih sprememb beločnice ni potrebno. Vsi bolniki z očesno melanocitozo pa se morajo redno spremljati s pregledom očesnega ozadja zaradi možnega razvoja uvealnega melanoma ali glavkoma (5). Približno 1

od 400 bolnikov z očesno ali okulodermalno melanocitozo bo dobilo melanom uvee (6).

PIGMENTACIJA VEZNICE POVEZANA S POLTJO (RASNA MELANOZA)

Ta pigmentacija se pojavlja obojestransko in simetrično pri temnopoltnih rasah. Najpogostejša je pri Afroameričanih (95%), Azijcih (35%), Latinoameričanih (30%) (2). Zanj je značilna ravna, razpršena veznična pigmentacija. Pigmentacija je gostejša na limbusu in je pogosto prisotna 360° okoli limbusa. Redko lahko zajame forniks in palpebralno veznico. Histopatološko je zanj značilna premočna pigmentacija bazalnih celic vezničnega epitela brez hiperplazije ali atipije melanocitov (4).

Zdravljenje ni potrebno, saj ni povezana z malignimi spremembami. Pri asimetrični prizadetosti je potrebna previdnost, da je ne zamenjamo za primarno pridobljeno melanozo.

PRIMARNO PRIDOBLEJENA MELANOZA

Primarno pridobljena melanoza predstavlja 25% vezničnih melanocitnih sprememb (2). Običajno se pojavi v srednjih letih in pri svetlopoltnih ljudeh kot enostranska, asimetrična pigmentacija kateregakoli dela veznice in periferne roženice. Pigmentacija je lahko posamična, difuzna ali multifokalna. Na epiteliju roženice razpršen površinski pigment ni ožiljen in ni premičen, na bulbarni veznici in v forniksih pa je pigment gibljiv skupaj z veznico. PAM se lahko razširi tudi na solzni kanalček in kožo vek. Pomembna je ločitev na PAM brez atipije in PAM z atipijo, ki pa ju klinično ne moremo ločiti.

Patohistološko je PAM sestavljen iz nenormalnih melanocitov v bazalni plasti epitela. PAM brez atipije je definiran kot melaninska pigmentacija bazalnega epitela z ali brez hiperplazije citološko benignih melanocitov. PAM z atipijo ima podobne pigmentne spremembe, vendar s citoskopsko atipičnimi melanociti. Okoli 13 - 50% bolnikov s PAM z atipijo razvije melanom (7). Indikacije za biopsijo pri PAM so: spremembe večje od 5 mm, napredovanje, zadebelitev prizadete veznice oziroma pojav vozlička, dovodna žila, prizadetost roženice ali tarzalne veznice, sindrom displastičnega nevusa, pozitivna anamneza za kožni ali uvealni melanom (4).

Manjše področje PAM lahko opazujemo. Večji in sumljivi PAM zdravimo z izrezom, krioterapijo roba izrezane veznice in alkoholno odstranitvijo pigmentiranega eitelija roženice. V primeru razpršene prizadetosti se lahko uporablja 0.04% mitomicin C (MMC) v obliki kapljic (4).

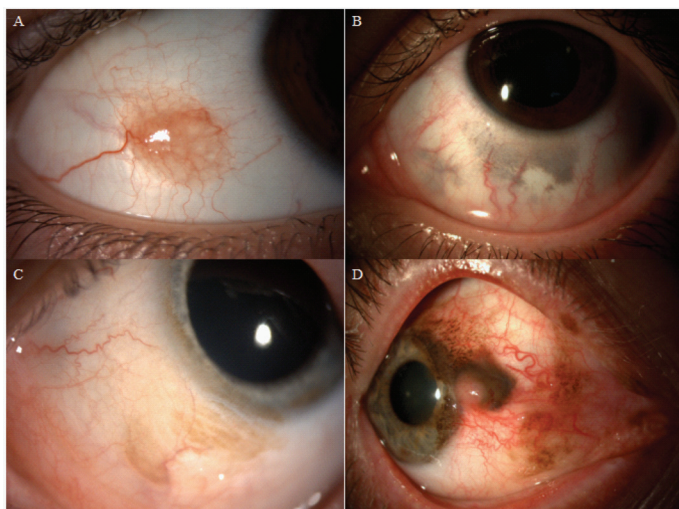
MALIGNI MELANOM VEZNICE

Maligni melanom se najpogosteje pojavlja pri svetlopoltih ljudeh srednje ali višje starosti. Nastane lahko iz PAM (74%), predhodnega nevusa (7%) ali de-novo (19%) (8). Občasno je povezan s stanji kot so displastični nevus sindrom, nevrofibromatoza, pigmentna kseroderma. Melanom se pojavi kot pigmentirana dvignjena masa na bulbarni veznici, lahko tudi v forniksih ali na palpebralni veznici. Redkeje je difuzno razširjen ali multifokalen. Pridružene ima lahko ciste, dovodno žilo, lastno ožiljenost ali krvavitve (1).

Histopatološko je sestavljen iz različno pigmentiranih malignih melanocitov. V primeru nepopolnega izreza tumorja se lahko lokalno ponovno pojavi in takrat je tipično amelanotičen. Lokano metastazira v preavrikularne in submandibularne bezgavke. Pri tumorjih debelejših od 2 mm je indicirana biopsija varovalne bezgavke (9). Oddaljene metastaze nastanejo v možganih, jetrih, koži, kosti. Poleg že zgoraj opisanih melanocitnih tumorjev veznice lahko za maligni melanom zamenjamo sledeče spremembe: izvenočno širjenje melanoma ciliarnika, veznični tujek, hematom veznice, stafilom beločnice (4). Pri operaciji melanoma veznice je protrebno uporabiti tehniko brez dotika tumorja.

Izrežemo celoten tumor s 3-4 mm varnostnim robom in naredimo krioterapijo roba izrezane veznice. V primeru širjenja na roženico naredimo alkoholno odstranitev epitela. Če je prizadeta beločnica, je indicirana delna lamelarna sklerotomija. V primeru izreza večjih tumorjev odkrito beločnico pokrijemo s presadkom ustne sluznice ali amnijsko membrano. Dodatna terapija, v primeru nepopolnega izreza tumorja ali ponovitve bolezni, najpogosteje vključuje brahiterapijo s stroncijem ali uporabo 0.04 % MMC (10). Vloga interferona alfa-2B, ki se uspešno uporablja pri zdravljenju ploščatoceličnih neoplazij očesne površine, pri terapiji melanoma veznice še ni povsem jasna in se uporablja le v primeru netolerantnosti na MMC. Prilagojena enukleacija ali eksenteracija sta upravičeni pri razširjeni bolezni v zrklo oziroma v orbi-

to. Bolnika z melanomom veznice moramo vedno napotiti k onkologu zaradi odkrivanja sistemskih zasevkov in sledenja. Ker je lokalna ponovitev bolezni visoka, vse do 45 % v petih letih (10), je nujno redno sledenje bolnikov. Verjetnost metastaziranja v lokalne bezgavke je do 52%, oddaljeni zasevki se pojavijo do 42% v petih letih (10). Celokupna smrtnost za bolnike z melanomom veznice je okoli 25% (8). Prognoza in tveganje za metastaze sta odvisni od stadija bolezni.



SLIKA 1. A. NEVUS VEZNICE.

B. LISASTE PIGMENTACIJE SKLERE PRI OČESNI MELANOCITOZI.

C. PRIMARNO PRIDOBLJENA MELANOZA VEZNICE IN PERIFERNE ROŽENICE.

**D. PIGMENTIRANA DVIGNJENA SPREMEMBA NA BULBARNI VEZNICI
JE MELANOM VEZNICE.**

LITERATURA

1. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, et al. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 2017;173:106–33.
2. Shields CL, Demirci H, Karatzas E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology*. 2004 ;111(9):1747–54.
3. Gerner N, Nørregaard JC, Jensen OA, Prause JU. Conjunctival naevi in Denmark 1960–1980. A 21-year follow-up study. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1996;74(4):334–7.
4. Shields JA, Shields CL ed. *Eyelid, Conjunctival and Orbital Tumors. An Atlas and Textbook*, third edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
5. Teekhasaene C, Ritch R, Rutnin U, Leelawongs N. Glaucoma in oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology*. 1990;97(5):562–70.
6. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105(1):195–8.
7. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, et al. Primary Acquired Melanosis of the Conjunctiva: Risks for Progression to Melanoma in 311 Eyes. *Ophthalmology*. 2008;115(3):511–19.
8. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, Schwartzstein H, George NS, Lally SE, et al. Conjunctival Melanoma. *Ophthalmology*. 2011;118(2):389–95.
9. Cohen VML, Tsimpida M, Hungerford JL, Jan H, Cerio R, Moir G. Prospective study of sentinel lymph node biopsy for conjunctival melanoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(12):1525–9.
10. Wong JR, Nanji AA, Galor A, Karp CL. Management of conjunctival malignant melanoma: A review and update. *Expert Review of Ophthalmology*. 2014;9(3):185–204.

NEVROTROFIČNA KERATOPATIJA

Saša Počkar

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Nevrotrofična keratopatija je degenerativna motnja roženičnega epitela, ki nastane kot posledica zmanjšane ali ukinjene roženične senzibilitete zaradi prizadetosti trigeminalne oživčenosti. Številne očesne in sistemske bolezni lahko prizadanejo senzibiliteto roženice, najpogostejši vzrok pa je herpetični keratitis. Prizadeta je obnova roženičnega epitela, kar lahko vodi v nastanek perzistentnih epitelnih defektov, ki se ne celijo, do roženičnih ulkusov ali celo perforacije. Zdravljenje je odvisno od stopnje keratopatije, v vsakem primeru pa mora biti zgodnje in agresivno, da se preprečita progresivna roženična ulceracija in perforacija. Zaradi pomanjkanja zdravil, ki vplivajo na obnovo živcev in epitelnih roženičnih celic, zdravljenje roženične keratopatije predstavlja velik izziv. Pred kratkim je bilo registrirano novo zdravilo, cenegermin, rekombinantni humani živčni rastni dejavnik, ki se je izkazal za učinkovitega pri obnovi roženičnih živcev pri nevrotrofični keratopatiji.

Ključne besede: občutljivost očesne površine, nevrotrofični dejavniki, NGF, epitelni defekti.

UVOD

Nevrotrofična keratopatija je degenerativna bolezen roženice, ki nastane kot posledica okvare trigeminalnega živca, kar vodi do zmanjšane (hipestezija) ali ukinjene (anestezija) senzibilitete roženice (1,2). Bolezni roženice so pomemben vzrok slepote v svetu (3). Staranje populacije in s tem povezanih bolezni, kot so sladkor na bolezen, očesne operacije, tudi nekatere okužbe, kot je npr. okužbe s herpes

virusi, povzročajo večanje števila bolnikov z nevrotrofično keratopatijo, ki predstavlja vse večji izziv za obravnavo in preprečevanje te bolezni (4).

PATOFIZIOLOGIJA

Senzorno oživčenje roženice, veznice in očesnih adneksov izvira iz petega možganskega živca oz. trigeminalnega živca. Jedro trigeminalnega živca leži v ponosu, živca pa izvirata iz njegove osrednje-lateralne površine. Trigeminalni živec se razdeli na oftalmično, maksilarno in mandibularno vejo. Oftalmična veja izlobanje v orbito vstopa skozi zgornjo orbitalno fisuro in se ob vstopu razdeli v tri veje, lakrimalno, frontalno in nazociliarno. Nazociliarni živec vstopi skozi Zinnov obroč. Ena izmed njegovih vej, dolgi ciliarni živec, senzorno oživčuje ciliarno telo, šarenico in roženico (5). Takšno oživčenje očesa preko oftalmične veje služi kot aferentni del dveh refleksnih lokov. Prvi je motorični refleksni lok, ki regulira odpiranje in zapiranje veke preko motorične veje sedmega možganskega živca, drugi pa je avtonomni refleksni lok, ki regulira izločanje solzne žleze, Meibomovih žlez in čašastih celic preko avtonomnega oživčenja. Refleksna loka tvorita osnovno nevroanatomska integracijo obrambe celotne očesne površine, zagotavljata stabilnost solznega filma in skupaj z nevrotrofičnimi dejavniki zagotavljata vitalnost roženičnega epitela in strome. Okvara na kateremkoli nivoju refleksnega loka vodi do očesne bolezni (6).

Roženica je najbolj občutljivo tkivo v telesu in je 300x-400x bolj občutljiva od kože. Oživčena je z gostimi živčnimi vlakni mrežaste strukture. Živčni snopi vstopijo skozi periferni del osrednje strome v radialnem vzorcu, se širijo navzpred in oddajajo številne veje, ki oživčujejo anteriorno in osrednjo stromo (7). Veje v anteriorni stromi penetrirajo Bowmanovo plast skozi centralno in periferno roženico, se razdelijo in potekajo vzporedno s površino med Bowmanovo plastjo in bazalnim epitelom in tvorijo sub-bazalni živčni plexus, ki oskrbuje roženični epitel nad njim. Poleg senzornih živčnih vlaken roženica vsebuje tudi avtonomna simpatična živčna vlakna (8). Visoka gostota živčnih vlaken v roženici je nujno potrebna za zaznavo zelo blagih dražljajev, ki bi jo lahko poškodovali. Senzorni živčni končiči omogočajo občutljivost na mehanske, kemične in termične dražljaje. Sedemdeset odstotkov aksonov roženičnih senzornih nevronov je polimodalnih nocioreceptorjev, 15-20% mehanoreceptorjev in 15-20% receptorjev, občutljivih na mraz (9).

Roženična senzibiliteta torej ustvarja zelo občutljiv obrambni refleks, ki je pomemben za zaščito roženice in celega očesa. Vendar roženično oživčenje ne omogoča le njene občutljivosti in zaščitne funkcije, ampak ima tudi trofično vlogo, vpliv na uravnavanje integritete epitela, na njegovo proliferacijo in celjenje (7). Hranilni in trofični dejavniki, ki jih roženica potrebuje, so na voljo ne le preko solznega filma, ampak tudi preko roženičnih živcev. Ti izločajo nevromediatorje, ki ustvarjajo trofično podporo za roženične celice, spodbujajo celjenje ran in vzdržujejo anatomsko integriteto (10). Primeri nevromediatorjev, ki so prisotni v roženici so substanca P, acetilholin, holecistokinin, galanin, noradrenalin, serotonin, neuropeptid Y, vazointestinalni peptid, možganski natriuretični peptid, vazopresin, nevrotenzin, beta endorfin in številni drugi (11). Substanca P je nevrottransmitter in nevrotrofični dejavnik, ki je prisoten v senzornih živčnih vlaknih v roženičnem epitelu, zaznali so ga tudi v solznem filmu. Ima pomembno vlogo v številnih fizioloških procesih, med drugim spodbuja sintezo in rast roženičnih epitelnih celic ter keratinocitov, imel naj bi pomembno vlogo tudi pri stromalnem celjenju (12). Ugotovljeno je bilo, da imata pri migraciji epitelnih celic substanca P in inzulinu podoben rastni dejavnik (IGF-1) sinergistični učinek (13). Tudi roženične epitelne celice in keratinociti imajo pomembno vlogo pri preživetju, diferenciaciji in dozorevanju živčnih vlaken, saj sproščajo neuropeptide, nevrotrofine in rastne dejavnike, kot so npr. živčni rastni dejavnik (NGF), epidermalni rastni dejavnik (EGF) in številni drugi. NGF ima pomembno nevrotrofično vlogo pri preživetju in obnovi roženičnih živcev in ima vpliv tudi na proliferacijo, diferenciacijo in migracijo roženičnih epitelnih celic (14,15). Pravzaprav je pleiotropni dejavnik, saj mu pripisujejo številne druge funkcije, med drugim tudi vpliv na roženične zarodne celice (16).

Vsi omenjeni dejavniki so pomembni v vzajemni povezavi med roženičnimi epitelom, ki sprošča nevrotrofične dejavnike, in med živci, ki proizvajajo trofične nevromediatorje. Ti dve tkivi se med seboj aktivirata in spodbujata sproščanje citokinov, neuropeptidov in nevromediatorjev, ki skupno podpirajo tropizem in celjenje roženičnih celic (10,13,17). Kadar so roženični živci poškodovani, so ti procesi spremenjeni, kar vodi do zmanjšanja oz. okvare obnove epitela in do nevrotrofične keratopatije (18). Okvara senzornega oživčenja okvari refleks solzenja ter vitalnost, metabolizem in mitozo epitelnih celic, kar vodi do okvare epitelne obnove, do stromalnega in znotrajceličnega edema, izgube mikrovilov

in nenormalni razvoj bazalne lamine. Študije so dokazale, da so v nevrotrofični roženici prisotne spremenjene koncentracije nekaterih dejavnikov, npr. zmanjšano je število receptorjev za NGF, poveča se koncentracija NGF, zmanjšane so tudi koncentracije substance P (19,20).

Študije so pokazale, da histopatološke spremembe pri nevrotrofični keratopatiji korelirajo s kliničnimi najdbami. Kot posledica roženične denervacije se poveča osmolarnost solznega filma, zmanjša se vsebnost glikogena v roženičnem epiteliju, nastopijo morfološke spremembe vezničnih celic in zmanjša se gostota čašastih celic, kar lahko vodi do spremenjene sestave solznega filma. Zmanjšana je debelina epitela in manj je mikropik na površini roženice, s površinskih celic izginejo tudi mikrovili, kar zmanjša adhenenco solznega filma (21). Epitelne celice otečejo in pride do nenormalne sinteze bazalne lamine. Znižana je aktivnost mitoze epitelnih celic in povečana je epitelna permeabilnost. Pojavita se okvara medceličnih tesnih stikov in razširjenost medceličnih prostorov, prisotna je tudi zakasnjeno celjenje ran zaradi zmanjšane adhezije med roženičnim epitelnimi celicami in bazalno membrano (22). Vse te spremembe vodijo v okrnjeno adhezijo epitelnih celic, kar vodi do njihovega pospešenega luščenja. Histopatološke preiskave niso odkrile nepravilnosti strome ali endotela (21).

VZROKI

Vzroki za nevrotrofično keratopatijo so številni in so lahko posledica sistemskih ali očesnih bolezni, ki povzročajo poškodbo trigeminalnega živca (1). Najpogostejši vzrok je okužba s herpes virusom, bodisi z virusom herpes simpleks ali varičela zoster (2,5). Tudi Hansenova bolezen (lepra) je lahko povezana z nevrotrofično keratopatijo (2).

Poškodba intrakranialnega dela lahko nastane zaradi poškodbe glave, kirurške poškodbe (ablacija trigeminalnega ganglija), cerebrovaskularnih dogodkov, anevrizme, multiple skleroze ter tumorjev, ki lahko vodijo do kompresije živca in zmanjšane roženične senzibilitete (1,23). Poškodba lahko nastane tudi pri ablativnih procesih trigeminalnega ganglija (24).

Zmanjšanje roženične senzibilitete je prisotno tudi pri sladkorni bolezni tipa 1 in 2 v sklopu senzorne nevropatije, ki je prisotna pri pacientih s sladkorno boleznijo (25). Zmanjšano senzibiliteto roženice najdemo tudi pri nekaterih redkih kongenital-

nih boleznih. Riley-Dayev sindrom ima za posledico roženično hipestezijsko in hipolakrimijsko, ki vodita do nastanka ulkusa pri 50% bolnikov (1,2,26). Ostali dedni vzroki so še Moebius sindrom, Goldenhar-Gorlin sindrom in kongenitalna roženična hipestezijska (1).

Roženična hipestezijska ob poškodbi periferije trigeminalnega živca lahko nastane zaradi uporabe nekaterih topičnih zdravil. Dokazano je bilo, da dolgotrajna uporaba nekaterih antiglavkomskih zdravil, kot so beta blokatorji in inhibitorji karbonske anhidraze, ter topičnih anestetikov in antibiotikov lahko povzroči roženično hipostezijsko (27,28). Tudi nekateri topični nesteroidni antirevmatiki imajo podobne učinke (1). Možen vzrok so tudi kemične poškodbe (28).

Trigeminalni živec lahko poškodujejo nekateri laserski posegi, npr. panretinalna laserska fotokoagulacija lahko poškoduje dolgi ciliarni živec ter tudi ciklodestruktivni posegi ciliarnika (29). Dejavniki tveganja so refraktivni laserski posegi, ki lahko poškodujejo sub-bazalni živčni pletež, npr. LASIK ter fotorefraktivna keratektomija, in penetrantna keratoplastika (30). Pojavi se lahko tudi po operaciji katarakte (31).

Možni vzroki so tudi nošnja mehkih in trdih kontaktnih leč in roženične distrofije, npr. palisadna (*angl.* lattice) in granularna distrofija (23).

Trigeminalna senzorna nevropatija je bila opisana tudi pri 4-8-% ljudi s primarnim Sjögrenovim sindromom (32). Prav tako naj bi bila znižana roženična senzibiliteta povezana z naraščajočo starostjo (33).

TABELA 1: VZROKI NEVROTROFIČNE KERATOPATIJE

Sistemiški vzroki	<u>Dedni:</u> famiarna disavtonomija (Riley-Day sindrom) Goldenhar-Gorlin sindrom Moebius sindrom famiarna roženična hipestezijska <u>Ostali:</u> sladkorna bolezen multipla skleroza
-------------------	--

Centralni živčni sistem	<u>Operacije:</u> tumorji nevralgija <u>Ostalo:</u> tumorji anevrizma cerebrovaskularni inzult poškodba
Očesni vzroki	<u>Okužbe:</u> herpes simpleks herpes zoster <u>Zdravila:</u> anestetiki beta blokatorji antibiotiki nesteroidni antirevmatiki <u>Poškodba:</u> kemične poškodbe mehanske poškodbe (nošnja kontaktnih leč) operacije (refraktivni posegi, roženične incizije, presaditev roženice) distrofije (lattice, granularna) laserski posegi na mrežnici tumorji (orbitalni)

KLINIČNA SLIKA IN KLASIFIKACIJA

Nevrotrofična keratopatija se kaže z zelo tipično klinično sliko. Klasificiramo je glede na obsežnost poškodbe epitela v 3 stopnje (34). Najbolj zgodnji znak so hiperemija in edem perilimbalne in palpebralne veznice. V prvi stopnji gre za prisotno interpalpebralno barvanje epitelinih defektov veznice in roženice, skrajšan razpolovni čas solznega filma (BUT), opazujemo lahko Gaulove pege (razpršeni delčki posušenega epitela) (4). Če te spremembe postanejo kronične, nastopijo epitelna hiperplazija, brazgotinjenje in nepravilnosti strome ter

roženična površinska neovaskularizacija. Na drugi stopnji epitelne celice ob robovih defektov otečejo, postanejo motne ter tvorijo gladek sivkast podvihan rob defektov (2,5). Kmalu se razvije edem roženice in odmrtnje epitelnih celic. To povzroči nastanek perzistentnih epitelnih defektov, ki so ovalni ali krožni in so pogosto razporejeni interpalpebralno paracentralno oz. v zgornjem delu roženice (1,2,23). S časom se ti defekti zlijejo v večja področja, ker rasti epitela ni več (23). Obkroženimi so z iregularnim, edematoznim, motnim epitelom, ki lahko spontano odstopi. Pojavi se lahko tudi vnetna reakcija v sprednjem prekatu, zelo redko se pojavi tudi sterilni hipopion (1,23). Možen je pojav otekline strome in gub membrane Descemete (23). V tretji fazi pride do prizadetosti strome, s pojavom stromalne roženične ulceracije, otekline strome in njene infiltracije. Če se ulceracija ne zdravi, lahko pride do stromalne lize in do perforacije roženice (1,2). Sekundarna okužba ali neprimerno zdravljenje s kortikosteroidi povečata nevarnost perforacije (23).

TABELA 2: KLASIFIKACIJA NEVROTROFIČNE KERATOPATIJE

<u>Stopnja 1:</u> roženična epitelna hiperplazija in iregularnost epitela hiperemija veznice punktatno barvanje epitela roženice in veznice skrajšan BUT Gaulove pege stromalno brazgotinjenje površinska neovaskularizacija
<u>Stopnja 2:</u> perzistentni defekti epitela z okolnim robom epitela, ki lahko odstopa redko vnetna reakcija v sprednjem prekatu oteklina strome
<u>Stopnja 3:</u> roženični ulkus stromalna liza perforacija

Nevrotrofična keratopatija pri herpesu

Okužba s herpes virusom je najpogostejši vzrok nevrotrofične keratopatije (35). Le-ta se razvije pri 6% bolnikov s herpes simpleks keratitisom (36) in pri 12,8% bolnikov s herpes zoster keratitisom (37). Herpes zoster oftalmicus lahko vodi v zelo hudo obliko nevrotrofične keratopatije. Študije so pokazale, da uporaba sistemskih virostatikov zmanjša verjetnost nastanka keratopatije, zato je njihova uporaba priporočljiva (38). Topografija hipestezije pri obeh virusih se razlikuje, pri herpes zostru je bolj sektorsko razporejena, pri simpleksu pa bolj difuzno (39). Spremembe zajemajo centralni in spodnji paracentralni del roženice. Čeprav ima večina bolnikov med akutno fazo, ko je prisotna kožna eflorescenca, prehodno zmanjšanje senzibilitete roženice, pa pri približno 25% okvarjena senzibiliteta roženice ostane trajna. Vsakemu bolniku, ki kaže druge znake herpes zoster oftalmicusa, bi morali preveriti senzibiliteto roženice (2).

KLINIČNA OCENA

Prvi korak v klinični oceni bolnikov z nevrotrofično keratopatijo je pridobitev natančne anamneze glede morebitnih obolenj ali kirurških posegov, da lahko določimo vzrok okvarjene senzibilitete. Simptomi so odvisni od obsežnosti nevrotrofične keratopatije, bolniki navadno navajajo pordelo oko in nekoliko zmanjšano vidno ostrino (2).

Klinični pregled mora zajemati pregled zunanjih delov. Oceniti je potrebno mežikanje, zenične reakcije in funkcijo možganskih živcev za izključitev morebitnih intrakranialnih obolenj. Opravimo Schirmerjev test (2).

Ključna je ocena senzibilitete. Izpad senzibilitete moramo oceniti po stopnji in vzorcu. Če pregledamo vsak kvadrant posebej, lahko odkrijemo, če gre morda le za sektorsko razporeditev izpada. Pred pregledom roženične občutljivosti ne apliciramo anestetika, prav tako ni priporočljivo, da si pacient aplicira topično terapijo neposredno pred preiskavo. V namene kliničnega pregleda se uporablja le kvalitativna meritev, brez instrumentov, z dotikom z vatirancem, kar je manj občutljiva metoda, kvantitativna esteziometrija pa je uporabna za namene raziskav. Ročni esteziometer (Coche-Bonnet) je kontaktna naprava, ki nam poda kvantitativne podatke o občutljivosti roženice ter natančno locira področja izpada (2).

Potreben je skrben pregled s špranjsko svetilko in barvanjem očesne površine. S tem ocenimo zmanjšan BUT in ocenimo obseg epitelnih defektov roženice in veznice ter prizadetost strome. Za barvanje lahko uporabimo fluorescein, »rose bengal« ali lizamin zeleno barvilo. Oceniti moramo tudi sprednji prekat za izključitev vnetic in hipopiona. Presvetlitev irisa lahko prikaže sektorsko atrofijo ob herpetični okužbi ali lepri (1,5).

Opraviiti moramo tudi pregled očesnega ozadja v midriazi. Ob tem ocenjujemo optični živec (za izključitev intrakranialnega procesa) in morebitne mrežnične spremembe (5).

Na nevrotrofično keratopatijo moramo pomisliti pri vseh bolnikih, pri katerih je prisotno neskladje med težavami, ki jih navajajo, in znaki ter pri bolnikih, pri katerih je prisotna zmanjšana frekvenca mežikanja (1).

Opredelevitev integritete ožvčenja je možna tudi s konfokalno mikroskopijo, ki nam lepo prikaže strukturo roženice in živčna vlakna ter njihovo gostoto, ki je pri določenih boleznih zmanjšana (40).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Predvsem prvo fazo bolezni lahko zamenjamo z nekaterimi drugimi boleznimi, kot so npr. suho oko, ekspozicijski keratitis, toksičnost nekaterih topičnih zdravil, zloraba kontaktnih leč, deficienca roženičnega limbusa. Prisotnost simptomov pekočih oči, občutka tujka, fotofobije in suhega očesa nas lahko napeljejo na misel drugih bolezni očesne površine. Ne smemo pozabiti, da je glavni znak nevrotrofične keratopatije zmanjšana ali odsotna občutljivost. Pozorni moramo biti tudi, ker so občasno zlivajoči se epitelni defekti lahko podobni dendritični obliki herpetičnega keratitisa. Natančna anamneza, pregled in bris mikrobioloških testov nam lahko podajo pravo diagnozo (1).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je odvisno od stopnje nevrotrofične keratopatije in mora biti hitro. Cilj je preprečiti nadaljnje poškodbe roženice in izboljšati celjenje epitela (1,2,23).

V prvi stopnji bolezni je potrebno prenehati vsa topična zdravila in preveriti, katero sistemsko terapijo bolnik prejema, saj lahko nekatera zdravila, kot so

antihistaminiki, nevroleptiki in antipsihotiki poslabšajo nevrotrofično keratopatijo. Potrebno je vlaženje očesne površine z umetnimi solzami brez konzervansa vsake 2-4 ure ter uporabiti mazilo ali gel pred spanjem (15). Cilj zdravljenja na tej stopnji je izboljšati kvaliteto roženičnega epitela, preprečiti nadaljnje poškodbe in ohraniti prozornost roženice (1,23). Morebitne dodatne bolezni očesne površine, npr. izpostavljenost roženice, morajo biti v tej stopnji agresivno zdravljene. Po možnosti zdravimo tudi vzrok. Kadar je le mogoče, uporabimo topična zdravila brez konzervansa (2).

Cilj zdravljenja druge stopnje bolezni je izogniti se nastanku roženičnega ulkusa in izboljšati zdravljenje epitelnih defektov ter zmanjšati ponovitve njihovega nastanka (23). Potrebni so enaki ukrepi kot na prvi stopnji, poleg tega pa moramo pacienta skrbno spremljati, ker ob prisotnosti asimptomatske bolezni, lahko le-ta hitro napreduje do perforacije. Razvoj številnejših epitelnih defektov zahteva bolj agresivno zdravljenje (2). Potrebno je ustrezno zdraviti morebitni spremljajoči keratitis z ustrezno topično antibiotično terapijo. V namene spodbujanja ponovne epitelizacije in zmanjšanja poškodbe epitela lahko uporabimo terapevtsko kontaktno lečo, ob tem moramo seveda biti pozorni na povečano tveganje sekundarne okužbe in pojav sterilnega hipopiona ob nošnji kontaktnih leč (1,2,40). Lahko uporabimo tudi skleralno kontaktno lečo (41). Funkcija leče je, da zaščiti roženico pred vekami in proizvede tekočinsko plast nad roženico ter na ta način omogoča nemoteno celjenje. Anestetične roženice so bolj nagnjene k okužbam, zato moramo ob aplikaciji kontaktne leče dodati tudi topični antibiotik (2,5). Če je prisotno suho oko je potrebna vstavev čepkov v punktume (42).

Kortikosteroide uporabimo z visoko previdnostjo, le če je potrebno, v nizkih odmerkih in kratkotrajno. Topični kortikosteroidi povzročajo aktivacijo kolagenaz, hkrati pa lahko zavrejo stromalno celjenje in povečajo tveganje topljenja roženice in perforacije. Izogibati se moramo tudi topičnim NSAID, saj lahko povečajo roženično hipestezijo (4,43).

Na tretji stopnji bolezni je glavni cilj zdravljenja preprečiti stanjšanje roženice in perforacijo. Ker gre pri teh pacientih za povečano tveganje okužbe, moramo v primeru ulkusa odvzeti bris roženice na patogene bakterije, glive in viruse. V primeru sekundarne okužbe uporabimo topične antibiotike.

Dolgotrajna deepitelizacija lahko vodi do povečanih aktivnosti kolagenaz v

stromi roženice in zdravila s specifično aktivnostjo proti tem encimom, kot npr. 10-20% N-acetilcisteine, topični 1% medroksiprogesteron ter sistemski in topični tetraciklini, ki imajo učinek tudi na matriksne metaloproteinaze, lahko pomagajo preprečiti ali ustaviti topljenje strome (4). V začetnih fazah topljenja roženice je bil pri nekaterih pacientih učinkovito uporabljen kolagenski »cross-linking« (2).

V primeru perforacije roženice lahko uporabimo cianoakrilatno lepilo, fibrinsko lepilo ali kontaktno lečo, če je defekt manjši od 2-3 mm (44). Vsi defekti, ki so večji, morajo biti razrešeni z lamelarno tektonsko ali penetrantno keratoplastiko (45).

Študije zadnjih let so pokazale, da lahko stanje roženice ob nevrotrofični keratopatiji izboljšamo z uporabo specifičnih topičnih zdravil (1).

Avtologni serum vsebuje nekatere rastne dejavnike in komponente solz, npr. epidermalni rastni dejavnik (EGF), vitamin A, transformirajoči dejavnik beta (TGF- β), fibroblastni rastni dejavnik, hepatocitni rastni dejavnik, fibronektin in številne druge. Te substance izboljšajo proliferacijo, migracijo in diferenciacijo roženičnega epitela. Zaradi svojih značilnosti je avtologni serum uporaben pri boleznih očesne površine, tudi pri perzistentnih epitelnih defekti. Avtologni serum prav tako vsebuje nevrotrofične dejavnike, kot so substanca P, IGF-1 in NGF (46), zato je uporaben pri zdravljenju nevrotrofične keratopatije (2).

Serum popkovnice (»umbilical cord serum«) se je prav tako izkazal za učinkovito zdravljenje pri številnih boleznih očesne površine, tudi pri nevrotrofični keratopatiji. Podobno kot avtologni serum vsebuje komponente solz, rastne dejavnike in nevrotrofične faktorje, vitamin A in fibronektin. Vsebnost EGF in TGF- β je višja kot v avtolognem serumu, prav tako je višja vsebnost substance P in NGF, manjša pa vsebnost IGF-1 in vitamina A. Popkovnični serum omogoča epitelno obnovo ter pospešuje proliferacijo, migracijo in diferenciacijo očesnega epitela (47).

RGTA (»matrix regenerating agent«) je polimer, podoben matriksnemu heparan sulfatu, vezanem na roženične zunajcelične matriksne proteine. Ob topični aplikaciji se veže na zunajcelični matriks, prepreči proteolizo ter omogoči rastnim dejavnikom in citokinom delovanje na mestu poškodbe. Študije so pokazale mešane rezultate, v nekaterih je bilo ob aplikaciji zdravila celjenje

roženice izboljšano, spet v drugih pozitiven učinek ni bil potrjen (48). Novejše registrirano zdravilo, ki se je pokazalo kot učinkovito pri zdravljenju nevrotrofične keratopatije, je rekombinantna oblika humanega NGF (cenergermin), v obliki raztopine za topično uporabo. NGF ima trofične in regenerativne učinke na senzorne živce. Študije so pokazale, da NGF v obliki topične terapije pomaga pri obnovi roženičnih živcev in senzibilitete in s tem spodbuja celjenje roženice. Glede na izsledke študij gre za varno učinkovino, ki jo pacienti dobro prenašajo (49).

Kirurško zdravljenje

Pogosto se pri pojavu epitelnih defektov ob zdravljenju nevrotrofične keratopatije poslužujemo tarzorafije, ki je zelo enostaven in učinkovit način zdravljenja. Tarzorafija zmanjšuje izhlapevanje solznega filma in zmanjša njegovo osmolarnost, najverjetneje kot posledica zmanjšane površine izpostavljene roženice ter na ta način izboljša celjenje. Alternativna metoda je sprožitev začasne ptoze z injekcijo botulina v veko (2,5).

Naslednji kirurški ukrep je transplantacija amnijske membrane, kar je zelo koristno pri zdravljenju perzistentnih epitelnih defektov s sterilnim ulkusom (2). Amnijska membrana je tanka avaskularna membrana iz notranje plasti fetalne membrane in je sestavljena iz 3 delov: epitela, bazalne membrane in strome. Vsaka plast ima določene biološke značilnosti. Epitel vsebuje rastne dejavnike in citokine, bazalna membrana kolagen, laminin in fibronektin, ki izboljšajo epitelno celično migracijo in adhezijo na bazalne celice, inducirajo diferenciacijo epitela, čašastih celic in preprečujejo apoptozo. TGF- β , protivnetni in antiangiogeni proteini ter inhibitorji proteaz v stromi lahko zavrejo roženične miofibroblaste, proliferacijo in diferenciacijo normalnih in patoloških vezničnih fibroblastov ter na ta način ustavijo brazgotinjenje, inhibirajo vnetje in neovaskularizacijo. Pri nevrotrofični keratopatiji se amnijska membrana uporablja za podporo adheziji epitela, rasti in diferenciaciji ter za podajanje življenske dobe epitelnih progenitornih celic. Membrano lahko apliciramo v eni ali več plasteh, odvisno od globine defekta (50).

Če je okužba izključena, lahko kot skrajni ukrep za rešitev očesa uporabimo tudi veznični reženj, ki lahko prepreči topljenje roženice (2).

Uspešnost presaditve roženice pri nevrotrofični keratopatiji je zmanjšana za-

radi slabega celjenja ran in nastanka perzistentnih epitelnih defektov zaradi osnovne bolezni in verjetnost zavrnitve je velika. Hkrati zmanjšana senzibiliteta poveča dovzetnost presadka za imunsko posredovano zavrnitev tkiva. Zelo dosledno vlaženje in parcialna tarzorafija dokazano izboljšajo uspeh presaditve (2).

Možnosti zdravljenja v prihodnosti

Raziskave novih pristopov zdravljenja nevrotrofične keratopatije so usmerjene predvsem v študijo neuropeptidov in rastnih dejavnikov. Topična terapija s substanco P in IGF-1 se je izkazala za učinkovito pri pacientih z nevrotrofično keratopatijo v številnih študijah, saj njuna kombinacija ugodno vpliva na obnovo epitelnih celic z neposrednim delovanjem nanje (51). Prav tako naj bi ugodne učinke imela aplikacija timozina 4 (52) in uporaba oralnega nicergolina, ki se uporablja pri zdravljenju kognitivnega upada pri degenerativni demenci ali kapi (53). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so nekatere študije pokazale, da aplikacija topičnih ali sistemskih inhibitorjev aldozne reduktaze izboljša občutljivost roženice (54).

Zanimiv pristop je tudi poskus nevronizacije pri nevrotrofični keratopatiji. Roženična nevronizacija omogoči nov vir oživčenja. Tehnika vključuje presaditev normalnega senzornega živca z drugega dela telesa na funkcionalni del trigeminalnega živca (kontralateralni supraorbitalni ali supratrohlearni živec) na eni strani in s perilimbalnim subvezničnim prostorom na drugi strani, z namenom sprožitve ponovne rasti senzornih vlaken. V literaturi so opisani posamezni primeri bolnikov z uspešnim rezultatom zdravljenja (55).

TABELA 3: ZDRAVLJENJE NEVROTROFIČNE KERATOPATIJE

<u>STOPNJA 1:</u> UMETNE SOLZE BREZ KONZERVANSA PRENEHANJE MOREBITNE TOPIČNE TERAPIJE OKLUZIJA PUNKTUMOV ZDRAVLJENJE PRIDRUŽENIH BOLEZNI
<u>STOPNJA 2:</u> UKREPI KOT PRI STOPNJI 1 TERAPEVTSKA KONTAKTNA LEČA BRIS ROŽENICE TOPIČNI ANTIBIOTIKI TARZORAFIJA
<u>STOPNJA 3:</u> UKREPI STOPNJE 1 IN 2 INIBITORJI KOLAGENAZ TRANSPLANTACIJA AMNIJSKE MEMBRANE CIANOAKRILATNO LEPILO VEZNIČNI REŽENJ KERATOPLASTIKA

PROGNOZA IN SPREMLJANJE

Prognoza nevrotrofične keratopatije je odvisna od številnih dejavnikov, v največji meri od stopnje okvare roženične senzibilitete in hkratne prisotnosti bolezni roženične površine. Večja je stopnja senzorične okvare, večja je možnost napredovanja bolezni (39).

Bolnike s prvo stopnjo nevrotrofične keratopatije moramo spremljati na 3-7 dni, z drugo stopnjo na 1-2 dni do izboljšanja, nato na 3-5- dni do ozdravitve. Bolnike s stopnjo 3 moramo hospitalizirati. Če smo napravili tarzorafijo, jo lahko čez nekaj tednov odstranimo, vendar moramo biti previdni zaradi možnosti recidivov (1).

ZAKJUČEK

Nevrotrofična keratopatija je degenerativna bolezen roženice, ki prizadene roženično oživčenje. Diagnoza in zdravljenje predstavljata velik izziv. Pristopi k zdravljenju, ki so na voljo, pospešujejo celjenje roženice, preprečijo napredovanje bolezni in roženično perforacijo. Rekombinantna oblika humanega NGF (cenegermin) je prvo registrirano zdravilo, ki deluje na obnovo živcev. Razvoj novih specifičnih zdravil, ki delujejo na živčno in epitelno regeneracijo bo prinesel nove, uspešnejše možnosti zdravljenja te bolezni.

LITERATURA

1. Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica* 2014;231:191–7.
2. Skuta LG, Cantor BL, Weiss JS. *External disease and cornea*. San Francisco: American academy of ophthalmology; 2012.
3. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001;79:214–21.
4. Goins KM. New insights into the diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. *Ocul Surf* 2005;3:96–110.
5. Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *Int Ophthalm Clin* 2001;41:1–11.
6. Tseng SCG, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997;124:825–35.
7. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20:374–384.
8. Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves: Analysis and Clinical Correlation. *Semin Ophthalmol* 2010;25:171–7.
9. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513–25.
10. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521–42.
11. Tervo T, Tervo K, Eränkö L. Ocular neuropeptides. *Med Biol* 1982;60:53–60.
12. Reid TW, Murphy CJ, Iwahashi CK, Foster BA, Mannis MJ. Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *J Cell Biochem* 1993;52:476–85.

13. Nishida T, Nakamura M, Ofuji K, Reid TW, Mannis MJ, Murphy CJ. Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea. *J Cell Physiol* 1996;169:159-66.
14. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80.
15. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000;107:1347-51.
16. Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuropharmacol* 2015;13:294-303.
17. Garcia-Hirschfeld J, Lopez-Briones LG, Belmonte C. Neurotrophic influences on corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 1994;59:597-605.
18. Beuerman RW, Schimmelpfennig B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol* 1980;69:196-201.
19. Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: Structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1063-9.
20. Shimizu T, Izumi K, Fujita S, Koja T, Sorimachi M, Ohba N, et al. Capsaicin-induced corneal lesions in mice and the effects of chemical sympathectomy. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;243:690-5.
21. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12.
22. Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34.
23. Okada Y, Reinach PS, Kitano A, Shirai K, Kao WW, Saika S. Neurotrophic keratopathy; its pathophysiology and treatment. *Histol Histopathol* 2010;25:771-780.
24. Mackie IA. Neuroparalytic keratitis; v Roy FH, Meyer SM, Fraunfelder F (eds): *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, WB Saunders 1995, 452-4.
25. Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:368-71.
26. Goldberg MF, Payne JW, Brunt PW. Ophthalmologic studies of familial dysautonomia. *Arch Ophthalmol* 1968;80:732-43.
27. Weissman SS, Asbell PA. Effects of topical timolo (0.5%) and betaxolol (0.5%) on corneal sensitivity. *Br J Ophthalmol* 1990;74:409-12.
28. Rosenwasser GO, Holland S, Plugfelder SC, Lugo M, Heidemann DG, Culbertson WW, et al. Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology* 1990;97:967-72.

29. Miele G, Gloor B. [Corneal ulcer after intraocular interventions and after cyclocryocoagulation]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;206:320-1.
30. Kanellopoulos AJ, Pallikaris IG, Donnenfeld ED, Detorakis S, Koufala K, Perry HD. Comparison of corneal sensation following photorefractive keratotomy and laser in-situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:34-8.
31. Rao GN, John T, Ishida N, Aquavella JV. Recovery of corneal sensitivity in grafts following penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1985;92:1408-11.
32. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Int Med* 1997; 36:690-3.
33. Millodot M. The influence of age on the sensitivity of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:240-2.
34. Mackie IA (ed): Neuroparalytic (neurotrophic) keratitis. Symposium on contact lenses: transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. St Louis, Mosby, 1973.
35. Cavanagh HD, Pihlaja D, Thoft RA, Dohlman CH. The pathogenesis and treatment of persistent epithelial defects. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81:754-69.
36. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, Crochard A, Danilowski M, Bouée S, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 2005;112:888-95.
37. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44 Suppl 1:S1-S26.
38. Severson EA, Baratz KH, Hodge DO, Burke JP. Herpes zoster ophthalmicus in Olmsted County, Minnesota – have systemic antivirals made a difference? *Arch Ophthalmol* 2003;121:386-90.
39. Cobo ML. Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus: prevention and treatment. *Cornea* 1988;7:50-6.
40. Kent HD, Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ. Microbial keratitis and corneal ulceration associated with therapeutic soft contact lens. *CLAO J* 1990; 16:49-52.
41. Pfister R.R. Clinical measures to promote corneal epithelial healing. *Acta Ophthalmol* 1992;70:73-83.
42. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002; 21: 135–9.
43. Hersh PS, Rice BA, Baer JC, Wells PA, Lynch SE, McGuigan LJ, et al. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Arch Ophthalmol* 1990;108:577-83.
44. Vote BJ, Elder MJ. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28:437-42.

45. Alper MG. *The anesthetic eye: an investigation of changes in the anterior ocular segment of the monkey caused by interrupting the trigeminal nerve at various levels along its course.* *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975;73:323–65.
46. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, et al. *Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy.* *Ophthalmology* 2004; 111:1115–20.
47. Yoon KC, You IC, Im SK, Jeong TS, Park YG, Choi J. *Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis.* *Ophthalmology* 2007;114:1637–42.
48. Aifa A, Gueudry J, Portmann A, Delcampe A, Muraine M. 2012. *Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8181–5.
49. Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. *Nerve growth factor promotes corneal healing: Structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1063–9.
50. Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. *Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers.* *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 826–33.
51. Yamada N, Matsuda R, Morishige N, Yanai R, Chikama TI, Nishida T, et al. 2008. *Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin-like growth factor-1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy.* *Br J Ophthalmol* 2008; 92:896–900.
52. Dunn SP, Heidemann DG, Chow CY, Crockford D, Turjman N, Angel J, et al. *Treatment of chronic nonhealing neurotrophic corneal epithelial defects with thymosin beta4.* *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1194:199–206.
53. Lee YC, Kim SY. *Treatment of neurotrophic keratopathy with nicergoline.* *Cornea* 2015;34:303–7
54. Hosotani, H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota, K. *Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112.* *Am J Ophthalmol* 1995;119:288–94
55. Elbaz U, Bains R, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. *Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem.* *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1289–95.

MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE OKUŽB OČESNE POVRŠINE

Nataša Švent – Kučina, Samo Jeverica, Miroslav Petrovec

*Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

V prispevku opisujemo različne metode in tehnike, ki jih uporabljamo za mikrobiološko diagnostiko okužb površine očesa; pravilen odvzem in transport kliničnih vzorcev in interpretacijo rezultatov mikrobioloških preiskav.

Ključne besede: okužbe očesne površine, mikrobiološka diagnostika, odvzem vzorcev, interpretacija rezultatov

IZHODIŠČA

Okužbe očesne površine so zelo pogoste. Na očesni veznici so, zaradi stika z okoljem in kožo veke, prisotni različni mikroorganizmi, ki so del stalne ali prehodne mikrobiote. Stalno mikrobioto očesne veznice najpogosteje sestavljajo bakterije iz rodu *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Simonsiella* in *Veillonella*. Bakterije na površini očesa lahko predstavljajo nenevarne simbiotske mikroorganizme, potencialne patogene ali patogene (1). Naloga mikrobiološkega laboratorija je, da s pomočjo različnih mikrobioloških preiskav in tehnik oftalmologu pomaga etiološko opredeliti vzrok okužbe. Za uspeh mikrobiološke preiskave sta poleg izbire ustrezne metode najpomembnejša tudi pravi odvzem in transport vzorcev očesa ter podatki o bolnikovem kliničnem stanju in sumu na določenega povzročitelja (2).

VRSTE KLINIČNIH VZORCEV

Oko z mikrobiološkega stališča lahko razdelimo na dve področji. Tako ločimo vzorce očesa s področij z normalno mikrobioto, ki so v neposrednem stiku z okoljem (bris veke, bris očesne veznice, izločki iz solznega kanala) in primarno sterilne vzorce očesa (vzorci roženice, leče, šarenice, mrežnice, beločnice, steklovine, prekatna vodka ter vzorci odvzeti med operacijo npr. postržki, tkiva, biopsijski vzorci). Ena izmed poglavitnih značilnosti mikrobioloških vzorcev očesa je njihova zelo majhna količina. Prav tako se je pri odvzemu in načrtovanju preiskav potrebno zavedati, da ponoven odvzem primarno sterilnih vzorcev očesa največkrat ni možen. Pri blagih znakih okužbe ali sumu na okužbe s povzročitelji, ki so samoomejujoče (npr. z adenovirusi), rutinsko ne odvajamo vzorcev za mikrobiološke preiskave (3).

ODVZEM IN TRANSPORT VZORCEV ZA MIKROBIOLOŠKO PREISKAVO

Mikrobiološka preiskava se prične s predanalitično fazo, ki vključuje odvzem vzorcev v zdravstveni ustanovi in transport do mikrobiološkega laboratorija ter sprejem vzorcev v mikrobiološkem laboratoriju. Vzorce za mikrobiološko preiskavo mora odvzeti strokovno ustrezno usposobljeno osebje ob znakih okužbe, v kolikor je mogoče pred pričetkom zdravljenja z antibiotiki, aseptično s sterilnimi pripomočki in z ustrezno tehniko na način, da prepreči kontaminacijo vzorcev iz primarno sterilnih mest z normalno mikrobioto. Primarno sterilne vzorce očesa naj vedno odvzame zdravnik oftalmolog. V kolikor je v oko apliciral barvilo ali anestetik, je potrebno pred odvzemom vzorcev oko sprati s sterilno fiziološko raztopino ali destilirano vodo, da preprečimo inhibitorni vpliv teh snovi na dokazovanje povzročiteljev, bodisi s kultivacijo ali z molekularnimi metodami. Pri odvzemu vzorcev je pomembno paziti na varnost bolnika, osebe, ki vzorec odvzame, in osebe, ki vzorec transportira. Vzorce je potrebno prenašati v ustrezno označeni sterilni embalaži oziroma transportnem gojišču. Vzorce očesne veznice za preiskavo na patogene bakterije odvajamo z brisom z bombažno konico, ki ga je potrebno predhodno navlažiti s sterilno fiziološko raztopino in vstaviti v Ameisovo ali Stuartovo transportno gojišče. Pri odvzemu smo pozorni, da se z brisom ne dotaknemo kože obraza ali vek (3,4). Ugotovili so, da zasejevanje vzorcev, odvzetih z bri-

si, neposredno na bakteriološka in mikološka gojišča nima prednosti oziroma boljše občutljivosti v primerjavi z uporabo transportnih gojišč, ki so za uporabnika tudi bolj prijazna (5). Poleg brisov z bombažno konico so v zadnjem desetletju pogostejši tudi brisi s konicami iz umetnih materialov z različnimi strukturami konice (npr. poliuretanska pena, krtačasti brisi), vendar zaenkrat nimamo dokazov, da bi imeli tovrstni brisi boljši izplen pri kultivaciji bakterij od običajnih bombažnih brisov. Tudi če je prizadeto le eno oko, vzorce brisov vek in brise veznice odvzememo iz obeh oči, saj zaradi prisotne normalne mikrobiote s primerjavo rasti iz obeh vzorcev lahko lažje ugotovimo patogena. Za vzorce, poslane na preiskavo na klamidije, je potrebno uporabiti transportno gojišče za klamidije in bris z dakronsko konico. Za vzorce, poslane na virusne povzročitelje, je primerno transportno gojišče za viruse. Ker so virusi in klamidije znotrajcelični paraziti, je potrebno pri odvzemu zajeti kar največje število okuženih celic, kar dosežemo z odločnim obrisanjem očesne veznice ali roženice. Brisov, ki so poslani v transportnem gojišču za viruse, ne moremo uporabiti za dokaz bakterij, saj ta gojišča vsebujejo antibiotike. Vzorce tkiva, biopsijske vzorce, postržke, vzorce prekatne vodke, kontaktne leče in tujke vstavimo v sterilno posodico in ustrezno navlažimo s sterilno fiziološko raztopino ali zasejemo neposredno na bakteriološka in mikološka gojišča, ki jih zagotovi mikrobiološki laboratorij. Pomembno je, da uporabljamo gojišča z ustreznim rokom trajanja in da predhodno preverimo morebitno kontaminacijo in kontaminirana gojišča zavržemo (3).

Vzorce pošljemo v laboratorij skupaj s spremnim listom za mikrobiološke preiskave, ki mora poleg osnovnih podatkov o bolniku in pošiljatelju vsebovati tudi podatke o času odvzema vzorca, kliničnih znakih, diagnozi, predhodni operaciji in morebitnem zdravljenju z antibiotiki pred odvzemu vzorca (npr. zdravljenje aken). Pomembno je, da navedemo, če sumimo na okužbo s patogeni ki so zahtevnejši za rast in identifikacijo (npr. akantamebe, glive, mikobakterije, aktinomicete, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, anaerobne bakterije), saj je v teh primerih pogosto potrebno prilagoditi laboratorijske tehnike dokaza. Če smo uporabili transportno gojišče, vzorce transportiramo pri sobni temperaturi v 24 urah po odvzemu. V dveh urah po odvzemu in pri sobni temperaturi moramo dostaviti v mikrobiološki laboratorij vzorce, ki smo jih vstavili v sterilno fiziološko raztopino ali zasejali neposredno na bakteriološka in mikološka gojišča (3,4,6).

Pred odvzemom vzorcev vedno mislimo na možne povzročitelje, saj se način jemanja kužnin, posodice za odvzem in tudi transport za bakteriološke, virološke ali parazitološke preiskave razlikujejo. Pri dvomu v pravilnost postopkov za odvzem ali pri nekaterih redkih preiskavah se je vedno koristno posvetovati s kliničnim mikrobiologom, ki poleg navodil za odvzem poskrbi tudi za ustrezne transportne sisteme (2).

POSTOPKI V MIKROBIOLOŠKEM LABORATORIJU

Izvanje preiskav spada v analitično fazo mikrobiološke preiskave. Izbor mikrobiološke diagnostične metode je odvisen od klinične slike in najverjetnejšega povzročitelja okužbe (bakterija, gliva, virus ali parazit).

Vzorci, poslani na preiskavo na patogene bakterije in glive, zasejemo na bakteriološka in mikološka gojišča (npr. krvni agar, čokoladni agar, Sabouraudov agar, tioglikoladni bujon), inkubiramo v ustreznih pogojih (npr. atmosfera obogatena s 5 % CO₂ pri temperaturi 35 - 37 °C) in dnevno preverjamo rast. Porasle kolonije identificiramo do vrste, najpogosteje s pomočjo masne spektrometrije (*angl.* matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; MALDI TOF MS) in določimo občutljivost za antibiotike oziroma antimikotike s standardizirano metodo z difuzijo v agarju z diski ali z določanjem minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) z metodo difuzijskega gradienta po Evropskih smernicah (*angl.* European committee on antimicrobial susceptibility testing, EUCAST). Iz vzorcev očesa na bakterioloških gojiščih praviloma poraste nekaj kolonijskih enot (*angl.* colony forming units, CFU) mikroorganizmov, ki za kultivacijo in identifikacijo niso zahtevni. Na ta način najpogosteje izoliramo *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp, koagulazno negativne stafilokoke, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, alfa hemolitične streptokoke, *Haemophilus influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Moraxella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium acnes*, hitro rastoče netuberkulozne mikobakterije, kvasovke iz rodu *Candida* in filamentozne glive iz rodu *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* in *Paecilomyces* (1,3). Za primarno kultivacijo kvasovk najpogosteje uporabljamo standardno gojišče po Sabouraudu in kromogeno gojišče, kjer se različne vrste kvasovk iz rodu *Candida* različno obarvajo. Pri diagnostiki filamentoznih gliv ima pomembno vlogo direktni mikro-

skopski preparat vzorca. Obarvamo ga s fluorescenčnim barvilom za glivne elemente (kalkofluor belo, *angl.* CalcouFluor White, CFW) in preparat opazujemo z UV-mikroskopom. Plesen, ki raste na mikoloških gojiščih, lahko identificiramo s pomočjo neposrednega mikroskopskega preparata obarvanega z laktofenol modrilom v katerem s svetlobnim mikroskopom prepoznamo značilne glivne strukture. Vedno večji pomen v diagnostiki gliv dobivajo molekularne diagnostične metode. Velika prednost je njihova visoka občutljivost in kratek čas, v katerem dobimo rezultate testiranja (6).

Z namenom delne potrditve klinične diagnoze je smiselno, če seveda količina vzorca to dopušča, izdelati tudi neposredni ali direktni razmaz in ga obarvati po Gramu. Na ta način lahko dokažemo prisotnost bakterij ali gliv in preliminarno identificiramo bakterijske povzročitelje na osnovi njihovih barvilnih in oblikovnih značilnosti, kar omogoča ustrezno izkustveno izbiro antibiotika ali antimikotika. Če je kužnina bris in želimo direktni razmaz in kulturo (npr. bris očne veznice v primeru, ko vnetje spremlja obilen gnojav izcedek), moramo odvzeti dva brisa. Iz prvega naredimo direktni razmaz, drugega zasejemo na gojišča (2,3,6).

Okužbo s *C. trachomatis* dokazujemo predvsem z dokazom nukleinskih kislin *C. trachomatis* s pomočjo molekularne metode verižne reakcije s polimerazo (*angl.* polymerase chain reaction, PCR) v realnem času, ko pomnoževanje in detekcija pridelkov reakcije potekata istočasno. Hitro diagnostiko okužbe s klamidijo omogoča tudi dokaz klamidijskih antigenov v kužnini z neposrednim imunofluorescenčnim testom (DIF). Prednost metode PCR pred drugimi diagnostičnimi testi je v veliki občutljivosti (>90 %), veliki specifičnosti (98 %) in hitrem dokazu patogena. Zadnja leta tudi za mikrobiološko diagnostiko gonokoknih okužb (npr. primarno gonokokno vnetje očne veznice pri novorojencih) in sifilisa (npr. sifilitični uveitis pri novorojencih) uporabljamo diagnostične teste, ki temeljijo na dokazu nukleinskih kislin neposredno v kužnini (6). Okužbe očesa z *Mycobacterium tuberculosis* dokazujemo z osamitvijo bacilov tuberkuloze v obogatenih tekočih in poltrdnih gojiščih s pomočjo polavtomatiziranih sistemov. Zaradi počasne rasti bacilov tuberkuloze vse pogosteje uporabljamo molekularne metode, ki temeljijo na dokazu nukleinskih kislin v kužnini, ki so tudi bolj občutljive in specifične.

Za identifikacijo redkih in neobičajnih bakterij in gliv neposredno iz očesnih vzorcev oziroma identifikacijo izolatov iz kulture, lahko uporabimo metodo

določanja nukleotidnih zaporedij (sekvenciranje), ki temelji na določanju zaporedja gena za 16S ribosomsko RNA za bakterije in ITS ribosomsko RNA za glive (7). Veliko diagnostičnih možnosti kakor tudi možnosti za analizo sestave normalne mikrobiote očesa ponuja v zadnjem času vedno bolj uveljavljena metoda sekvenciranja naslednje generacije (*angl.* next generation sequencing, NGS), s katero lahko dokazujemo mikroorganizme, ki jih ne moremo kultivirati ali rastejo zelo počasi, hkrati pa zaznamo že majhne spremembe v njihovem genomu, kot je npr. pridobitev genov za virulenco (1).

Na prvem mestu po pomembnosti in uporabnosti v diagnostični virologiji je metoda PCR v realnem času. Iz vzorcev očesa najpogosteje dokažemo virus herpesa simpleksa tipa 1 in 2 (HSV-1, HSV-2), virus varičele zostra (VZV), virus citomegalije (CMV) in adenoviruse (najpogosteje serotipe 3,4,7,8,19 in 37) (8). Za hitro diagnostiko okužb s HSV, VZV in adenovirusi neposredno iz kužnine je bila do nedavno uporabljana tudi metoda DIF, ki pa jo je zaradi slabše občutljivosti v celoti nadomestila metoda PCR. Še posebej to velja za vzorce očesne veznice, kjer je ob izraženem vnetju in bolečini zelo težko odvzeti kakovosten vzorec (9). Metodo sekvenciranja pa v diagnostični virologiji največkrat uporabimo za določanje mutacij v genomu povezanih z odpornostjo proti protivirusnim zdravilom (npr. odpornost HSV proti aciklovirju). Serološke metode dokazovanja okužb s HSV-1, HSV-2, VZV in CMV imajo zaradi verjetne reaktivacije latentnih okužb majhno diagnostično vrednost (2,3).

Okužbe z akantamebo (npr. akantamebni keratitis) so najpogostejše pri uporabnikih kontaktnih leč. Iz postržka roženice lahko naredimo direktni mikroskopski preparat, ga obarvamo po Giemsi ali Gramu in pregledujemo s svetlobnim mikroskopom na prisotnost amebnih trofozoitov ali cist. Ciste amebe lahko iščemo tudi v direktnih preparatih obarvanih s CFW z UV-mikroskopom. Odvzeto kužnino lahko kultiviramo na agarju, na katerem je bila predhodno cepljena enterobakterija *Escherichia coli*. Za pripravo gojišča se vsaj 24 h prej dogovorimo z mikrobiološkim laboratorijem. Po nekaj dneh trofozoiti ameb, ki se prehranjujejo z bakterijami, za seboj puščajo vidne sledi. V materialu, ki ga odvezamo s površine agarja, lahko z mikroskopskim pregledom prepoznamo značilne trofozoite in ciste ameb (10). Ciste ameb ostanejo viable zelo dolgo časa, zato je še posebej pomembna ustrezna zaščita pri odvzemu, transportu in procesiranju vzorcev ter pregledovanju kultur in mikroskopiranju (vedno uporabimo rokavice) (3). Slabost kultivacije je dolg čas, ki

je potreben za inkubacijo in nizka občutljivost metode, zato se za dokaz okužbe vedno bolj uveljavljajo molekularne metode, kot je PCR v realnem času. V centrih, kjer imajo kadrovske in tehnične možnosti, pride v poštev tudi konfokalna mikroskopija očesa, s katero ugotavljajo prisotnost amebnih cist, in jo lahko izvede le izkušen operater (11). Velika prednost molekularnih metod poleg hitrih rezultatov in visoke občutljivosti je, da jih lahko izvedemo iz majhne količine vzorca (100 µL) (3).

INTERPRETACIJA REZULTATOV MIKROBIOLOŠKIH PREISKAV

Postanalitična faza mikrobiološke preiskave vključuje zapis rezultatov in poročanje z interpretacijo rezultatov. Interpretacija rezultatov osamitve je zelo pomembna, saj rast bakterij na gojiščih ne pomeni nujno povezave z okužbo in klinično sliko pri bolniku. Za pravilno interpretacijo rezultatov je pomembno poznavanje anatomije očesa in podatkov o bolniku (klinični znaki, diagnoza, predhodna operacija, zdravljenje z antibiotiki pred odvzemom vzorca). Nekateri virusi (npr. adenovirus) se lahko izločajo zelo dolgo časa po preboleli okužbi, zato je pomembno, da izvide interpretiramo v povezavi s klinično sliko. Še posebej velja previdnost pri interpretaciji rezultatov metode PCR, ki lahko zazna že zelo majhno količino DNK, ki pa ni nujno povezana s klinično sliko (2,8). Laboratorij mora lečečemu zdravniku takoj (še pred izdajo izvida) sporočiti prisotnost pomembnih patogenov (npr. prisotnost gliv, saj bolniki večinoma dobijo antibiotično zaščito, prisotnost *N. gonorrhoeae* v vzorcih očesne veznice, *P. aeruginosa* v vzorcih roženice in *Bacillus* spp v vzorcih notranjega očesa) (3).

ZAKLJUČKI

Posebnost vzorcev očesa je njihova zelo majhna količina. Mikrobiološki laboratorij z uporabo različnih mikrobioloških preiskav lahko odkrije vzrok okužbe. Pogoji za pravilno identifikacijo povzročitelja so pravilen odvzem in transport vzorcev očesa ter podatki o bolnikovem kliničnem stanju in sumu na določenega povzročitelja. Vedno bolj se v diagnostični mikrobiologiji očesnih okužb uveljavljajo visoko občutljive in specifične molekularne metode, s katerimi lahko dokazujemo tudi mikroorganizme, ki jih ne moremo kultivirati

ali rastejo zelo počasi, za njihovo izvedbo pa zadostuje že minimalna količina vzorca. Molekularne metode imajo tudi vedno večjo vlogo v epidemiologiji, etiologiji in patogenezi okužb, taksonomiji mikroorganizmov in pri ugotavljanju odpornosti proti protimikrobnim učinkovinam.

LITERATURA

1. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect.* 2016;643:7-12.
2. Petrovec M. Vloga mikrobiološkega laboratorija pri diagnosticiranju infekcijskih bolezni. In: Tomažič J, Sterle F ed. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 33-38.
3. Gray DL, Gilligan PH, Fowler WC. 2011. Cumitech 13B, Laboratory diagnosis of ocular infections. Coordinating ed., JW Snyder. ASM Press, Washington, DC.
4. Linscott AL. Specimen collection transport and acceptability. In: Leber AL, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 4th eds. ASM Press, Washington, DC; 2016. p. 2.0.1.-3.0.1.
5. Nielsen SE, Gertsen JB, Kjaersgaard M, Ivarsen A, Hjortdal J. New diagnostic tool in bacterial keratitis is not superior to traditional agar plates. *Acta Ophthalmol.* 2016;7:671-2.
6. Kotnik V, Petrovec M ed. *Praktikum iz mikrobiologije in imunologije za študente medicine*. 2nd eds. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2014.
7. Daroy ML, Lopez JS, Torres BC, Loy MJ, Tũaño PM, Matias RR. Identification of unknown ocular pathogens in clinically suspected eye infections using ribosomal RNA gene sequence analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;5:776-9.
8. Petrovec M. Adenovirusi. In: Poljak M, Petrovec M. *Medicinska virologija*. Ljubljana, Medicinski razgledi; 2011. p. 9-14.
9. Koren S, Meško Meglič K, Jeverica S. Herpesvirusi. In: Poljak M, Petrovec M. *Medicinska virologija*. Ljubljana, Medicinski razgledi; 2011. p. 15-30.
10. Logar J. Parazitologija človeka. Radovljica, Didakta; 2010. p. 49-52.
11. Goh JWY, Harrison R, Hau S, Alexander CL, Tole DM, Avadhanam VS. Comparison of In Vivo Confocal Microscopy, PCR and Culture of Corneal Scrapes in the Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis. *Cornea.* 2018;4:480-5.

VERNALNI KERATOKONJUNKTIVITIS

Branka Stirn Kranjc

*Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Opisane so klinične značilnosti in zdravljenje vernalnega keratokonjunktivitisa (VKC) s podano diferencialno diagnostiko drugih poznanih pogostejših oblik alergijskih konjunktivitisov kot alergijski rinokonjunktivitis, atopijski blefarokeratokonjunktivitis ter kontaktni blefarokonjunktivitis. Kljub napredku patofiziološkega in imunopatološkega znanja o alergijskih konjunktivitisih, še vedno ni na razpolago specifičnega in učinkovitega imunskega zdravljenja. V prispevku so podane možnosti in priporočena izbira zdravljenja, zlasti VKC.

Ključne besede: alergija, keratitis, konjunktivitis, oko, otroci

UVOD

Vernalni keratokonjunktivitis (VKC) sodi med relativno redke obojestranske oblike očesnih alergij, sicer kroničnega in potencialno vid ogrožujočega stanja. VKC kot recidivantno veznično vnetje se pojavlja predvsem pri otrocih in mladih odraslih, ki so poznani alergiki, pojavlja se sezonsko, z astmo ali ekcemi (1,2). V Sloveniji zaradi urejenega zdravstva ne povzroča hude slabovidnosti in slepote, ali celo izgubo očesa, je pa hudo neprijeten za bolnika, otrokove starše in okolico. V prispevku je glede na sedanje poznavanje patofiziologije in klinični potek opisanih več oblik alergijskih vezničnih vnetij, njihova diferencialna diagnoza in zdravljenje.

V našem okolju konjunktivitis predstavlja do 5 % oftalmoloških diagnoz (3) alergijski konjunktivitis pa prizadenejo preko 15 % prebivalstva, zlasti mlajše (4). Prevalenca vseh alergijskih obolenj vključno s konjunktivitisom zadnja de-

setletja še narašča, kar se pripisuje vplivu okolja (4). Gre za preobčutljivostno reakcijo tkiv na snovi iz okolja, večinoma beljakovine - alergene, od cvetnega in hišnega prahu, živalske dlake, hraniva, zdravila idr. Doslej je poznanih že več deset tisoč snovi, ki delujejo alergeno (5).

Površina očesa je zelo izpostavljena, imunski odgovori so kot pri drugih sluznicah v telesu. Obstojajo pa genetske razlike pri alergijskemu konjunktivitisu in atopični astmi, kar kaže na obstoj genov za specifičen organ in bolezen, ki skupaj s splošnimi atopijskimi geni sprožijo specifičen alergijski odgovor določene sluznice (6). Pri alergijskem konjunktivitisu povzročajo prostanoidi (PG) srbenje in rdečino očesne veznice (PGD2, PGE2, PGF2 alfa), edem (PGD2, TxA2), eozinofilno infiltracijo (PGD2, PGJ2), sluzast izcedek (PGD2, PGJ2, TxA2) (7).

Očesna veznica je v stiku s številnimi delci iz zraka, kar povzroča draženje tarzalne in bulbarne očesne veznice, različne oblike alergijske reakcije z razlikami v pogostnosti in starosti obolenosti, obliki in teži bolezni ter področju pojavljanja. Tako so milejše oblike alergijskih konjunktivitisov prisotne v Evropi, hujše pa v toplejših in vlažnejših krajih. Resnost bolezni je v določeni meri odvisna od tipa celic, ki izzovejo alergijsko reakcijo (8). Pri blagih oblikah alergijskega konjunktivitisa prevladujejo tkivni mastociti, ki že v zgodnji fazi reakcije sproščajo histamin. Pri hujših oblikah alergijskega konjunktivitisa prevladujejo T limfociti, ki so povezani s porastom eozinofilcev. CD4+ spominske T celice uravnavajo imunopatologijo pri kronični alergijski bolezni očesa, kar je pomembno vedeti pri načrtovanju zdravljenja (9).

KLINIČNE OBLIKE ALERGIJSKEGA KONJUNKTIVITISA

Klasifikacija očesnih alergijskih bolezni ni povsem enotna. Po sedanjem patofiziološkem razumevanju in kliničnem poteku se najpogosteje opisuje naslednje klinične oblike alergijskega konjunktivitisa (10,11):

- alergijski (rino)konjunktivitis (sezonski in kronični)
- vernalni keratokonjunktivitis (palpebralni, limbalni, mešani)
- atopijski blefaro in keratokonjunktivitis (tudi pri nosilcih kontaktnih leč, očesne proteze, šivalnem materialu)
- kontaktni blefarokonjunktivitis

Sezonski in kronični alergijski (rino)konjunktivitis

Ocena prevalence tega obolenja je 18 primerov/10.000 prebivalcev (11). Sezonski alergijski konjunktivitis se pojavlja v času cvetenja trav, dreves, grmov, rož, medtem ko so alergeni pri kroničnem celoletnem konjunktivitisu predvsem pršice, hišni prah, živalske dlake idr (12). Odgovor na alergen je navadno nenaden, lahko v minutah, po reakciji tipa I. Vstopna pot alergena je površina očesa - solzni film, veznica. Alergen z vezavo na IgE in mastocit veznice povzroči izplavljanje histamina ter drugih mediatorjev, kar povzroči dilatacijo vezničnih žilic, oteklino, kopičenje vnetnic in eozinofilcev (13). Tudi interleukin (IL)-4 lahko vpliva na razvoj te oblike konjunktivitisa (14).

Simptomi

V napadih se pojavljajo pordele, srbeče oči, solzenje, lahko tudi z vodenim izcedkom iz nosu, kihanje.

Znaki

Navadno je prisoten blag edem vek, v hudih primerih lahko periorbitalni edem. Očesna veznica ima mlečnato rožnat izgled zaradi edema in draženja - injekcije. Na zgornji tarzalni veznici so lahko prisotne male papile. Papile predstavljajo nespecifično veznično reakcijo. So iz skupka krvnih žilic, celičnih elementov in eksudatov (15).

Zdravljenje

Pomembno je preprečevanje stika z alergeni. Bolezen je lahko samoomejitvena. Zdravljenje je v blagih primerih lahko le simptomatsko s hladnimi obkladki, izpiranje veznice s fiziološko raztopino, s čimer tudi redčimo alergen in izplavljamo mediatorje vnetja (16). Kot lokalno zdravljenje je umestna tudi raba tesnilcev membrane mastocitov (nedokromil, lodoksamid) ali lokalnih antihistaminikov (levokabastin, azelastin), ki so antagonisti H-1 receptorjev. Uporaba kortikosteroidov navadno ni potrebna, oziroma le izjemoma zelo kratek čas, s preparati, ki jih spremlja čim manj stranskih učinkov, npr. fluorometolon.

Alergik s hujšo obliko bolezni poleg splošnega, družinskega zdravnika, pediatra, lahko potrebuje še obravnavo alergologa, pulmologa, otorinolaringologa. Potrebuje običajno oralne antihistaminike idr. zdravljenje.

Vernalni keratokonjunktivitis (VKC)

Imenovan je tudi spomladanski katar (VKC), ker so spomladi navadno hujši zagoni te bolezni, ki sicer mnogokrat poteka tudi vse leto. VKC je pogostejši v toplih, suhih podnebjih kot je Sredozemlje in mnogo redkeje v mrzlih krajih, kar bi lahko kazalo tudi na genetsko predispozicijo. Prizadene predvsem otroke in mlade odrasle, zlasti dečke. Pri VKC so v očesni veznici dokazali prisotnost estrogenskih in progesteronskih receptorjev, kar lahko vpliva na izraženost VKC. Zlasti estrogen se veže na receptorje eozinofilcev in vpliva na njihovo aktivnost pri VKC (17). VKC po poenostavljeni patofiziologiji poteka po tipu I in IV preobčutljivostne reakcije, kjer imajo pomembno vlogo IgE in celični imunski mehanizmi z izločanjem različnih proteinov, ki regulirajo imunost in vnetje kot npr. kemokini, citokini, metaloproteinaze, rastni faktorji. Velika večina bolnikov z vernalnim konjunktivitisom so atopiki, ali pa imajo za alergijo pozitivno družinsko anamnezo. Med njimi so pogosto astmatiki in otroci z ekcemi v otroštvu. VKC je najpogostejši po 5 letu starosti do pubertete. Najmlajši opisani bolnik je bil star 5 mesecev. Bolnik ima v krvi lahko prisotno eozinofilijo in povišan serumski IgE (12).

Klinična slika

VKC spremljajo simptomi: srbenje oči, solzenje, fotofobija, občutek tujka, pečenje. Izcedek iz očesa je lahko gost, sluzast. Koža vek in robovi vek običajno niso prizadeti.

Po prizadetosti očesnih delov razlikujemo:

- **palpebralni vernalni keratokonjunktivitis;** po veznični hiperemiji se pojavi difuzna papilarna hipertrofija, predvsem na veznici zgornjega tarzusa. Papile se povečujejo in dobe ploščato obliko kot tlakovci (slika 1). Pri hujših oblikah VKC lahko veznična septa med papilami počijo, nastanejo gigantske papile, vmes pa je lahko viden sluzast izloček. Za aktivno obliko VKC je značilna rdečina, oteklina in na gosto posejane papile. Ob regresiji VKC pa se te papile zmanjšujejo in redčijo. Diferencialno diagnostično je kronični papilarni konjunktivitis pričakovan tudi pri sezonskem ali celoletnem alergijskem konjunktivitisu, kjer pa roženica ni prizadeta.

- **limbalni vernalni keratokonjunktivitis;** prognostično je boljši. Zanj so značilni mukoidni vozlički z gladko, okroglo površino okrog limbusa roženice, na vrhu lezij pa so lahko vidne belkaste površinske točke (Trantasove točke), ki jih tvorijo predvsem eozinofilci, epitelni in celični debris (slika 2).
- **mešani vernalni keratokonjunktivitis;** poteka z obema oblikama hkrati na istem očesu.



SLIKA 1. PAPILE KOT TLAKOVCI NA ZGORNJI TARZALNI VEZNICI PRI PALPEBRALNI OBLIKI VKC.

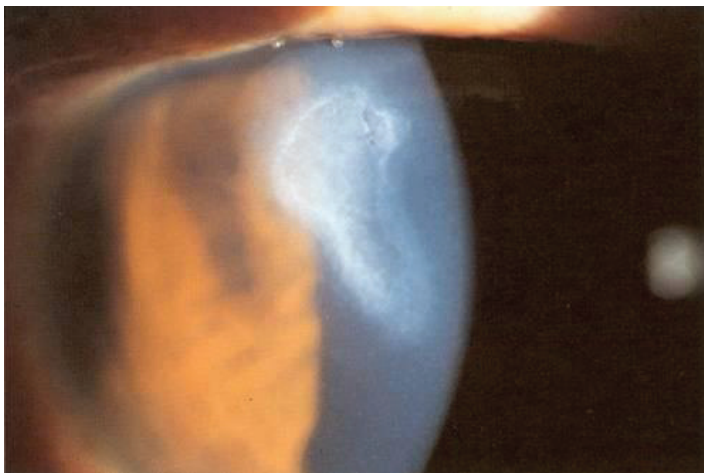


SLIKA 2. LIMBALNA OBLIKA VKC S TRANTASOVIMI TOČKAMI NA LIMBUSU.

Roženične spremembe pri VKC

- punktatna epiteliopatija je prisotna zelo zgodaj
- makroerozije - nastanejo zaradi dolgotrajne izgube epitela roženice
- roženični plaki - navadno slede makroerozijam, ki jih prekrije izločena sluz, normalno vlaženje s solznim filmom pa je okrnjeno, prav tako reepitelizacija roženice (slika 3)

- subepitelijske brazgotine - kažejo na predhodno prizadeto roženico
- psevdogerontokson - je viden v predelu limbusa roženice kot bočen predel predhodno vnetega dela roženice, ki spominja na arkus senilis.



SLIKA 3. ROŽENIČNI PLAK PO MAKROEROZIJI PRI VKC.

Zdravljenje vernalnega keratokonjunktivitisa

Poleg meril, ki veljajo na splošno za vse alergike, vključno s psihološko podporo, so priporočene naslednje oblike zdravljenja VKC:

- tesnilci mastocitov kot 0,1 % nedokromil dvakrat dnevno, oziroma 0,1 % lodoksamid štirikrat dnevno kapljice v oči stalno, oziroma začeti vsaj nekaj tednov pred običajnim pojavom VKC. Gre za učinkovita zdravila, ki subjektivno lahko dajejo občutek kratkotrajnega pečenja ob uporabi, vendar tudi po dolgotrajni uporabi stranski učinki niso poznani.
- možna je kombinacija z antihistaminiki (levokabastin, azelastin)
- steroidne kapljice lokalno ob poslabšanju - naj jih uporablja le oftalmolog (11,16-18) in to najmanjšo učinkovito dozo, najkrajši potreben čas, brez primesi antibiotikov, če ni znakov okužbe. Uporaba steroidov naj bi bila učinkovita pri keratopatijah in hudi simptomatiki VKC, vendar so komplikacije kot katarakta, zvišan intraokularni tlak pogosto prisotne v zelo kratkem času uporabe. Za VKC se priporoča šibki steroid kot fluorometolon, deksametazon ali prednizolon sta vezana na več zapletov in nista

prvi terapevtski izbor.

- 5 % acetilcistein kapljice štirikrat dnevno v oči so učinkovite za zgodnjo zdravljenje plakov zaradi mukolitičnih lastnosti.
- Umetne solze – za stabilizacijo solznega filma, spiranje zrkla, dilucijo koncentracije alergenov.
- Imunomodulatorji: ciklosporin A - lokalno je priporočen pri primerih, ki ne odgovorijo na lokalne steroide; študije so pokazale, da sta tako ciklosporin A 0,1% do 2% in 0,005% do 0,1% tacrolimus s podobnim delovanjem, a kemijsko različnostjo, enako učinkovita in varna pri terapiji VKC (19,20). Gre za kontrolo z VKC povezanim vnetjem z blokado Th2 limfocitne proliferacije in produkcije interleukina 2, inhibicijo sproščanja histamina iz mastocitov in bazofilcev z redukcijo interleukina 5 ter redukcijo eozinofilcev. Le pri < 5% bolnikov je od stranskih učinkov poročano draženje oči (20,21).
- supratarzalna injekcija steroida pospeši zmanjševanje papil
- abrazija mukoznih plakov lahko pospeši celjenje dolgotrajnih defektov roženičnega epitela.
- kriokoagulacija ali kirurška obravnava trdovratnih vezničnih papil je priporočena izjemoma v izbranih primerih, da ni dodatnega brazgotinjenja (19).
- lamelarna keratektomija ali keratoplastika sta potrebni v redkih primerih gostih adherentnih roženičnih plakov, ali po zamotnitvi roženice zaradi okužb.

Atopijski keratokonjunktivitis

Gre za sicer redko bolezen, vendar potencialno nevarno za vid. Prizadene predvsem mlade bolnike, ki imajo tudi atopijski dermatitis, lahko tudi astmo, seneni nahod, migreno. Klinično je atopijski keratokonjunktivitis podoben VKC, lahko je tudi posledica VKC v otroštvu. Preobčutljivostna reakcija je tipa I, prisotna je tudi znižana celična imunost, kar pomeni večjo dovzetnost za okužbe, zlasti herpetični keratokonjunktivitis, stafilokokni blefaritis, mikrobní keratokonjunktivitis. Posebna, sicer še ne povsem jasna podobna preobčutljivostna reakcija je poznana pri nosilcih kontaktnih leč, zlasti mehkih, bolnikih z očesno protezo ali s kirurškim šivalnim materialom v sprednjih očesnih delih.

Klinična slika

- veke so rdeče, zadebeljene, z zgubano, macerirano kožo, pogosto je prisoten blefaritis
- prizadeta je predvsem tarzalna veznica in spodnja veznična prehodna guba, ki ima ob infiltraciji brezobličen bledikast izgled, možna je hemoza - edem veznice. Pri hudih zagonih bolezní veznica lahko brazgotini, razvije se cikatrijelni simblefaron.
- keratopatija kot punktatna epiteliopatija je pogosta, v napredujočih primerih so kronično prisotne lezije roženičnega epitela, z brazgotinami v sprednji roženični stromi, neovaskularizacija roženice. Herpetična in mikrobna vnetja so neredki zapleti.

Zdravljenje

Načela veljajo kot za VKC, vendar zaradi kronične narave atopijskega keratokonjunktivitisa gre za dolgotrajen postopek.

- lokalni steroidi - priporočeni le pod kontrolo oftalmologa, zelo kratek čas pri hudih zagonih, keratopatiji
- tesnilci mastocitov lokalno so zaželeni skozi celo leto kot profilaksa
- oralni antihistaminiki so lahko koristni pri hudem srbenju
- sistemski antibiotiki npr. azitromicin 500 mg enkrat dnevno tri dni lahko zmanjšajo vnetja

Kontaktni blefarokonjunktivitis

Predstavlja preobčutljivostno reakcijo, ki poteka akutno kot tipa I ali pa tipa IV zapoznelo, po 24-72 urah po lokalni uporabi očesne terapije, kozmetike idr. Od očesne terapije povzročajo kontaktni blefarokonjunktivitis midriatiki (atropin, homatropin), lokalni antibiotiki kot neomicin, ki je v Bivacyn kapljicah in mazilu, v Dexamethason-Neomycinu, pa tudi na gentamicin, tobramicin, različne konzervanse, shranjevalne tekočine, čistilci, razkužila za kontaktne leče idr. Veke otečejo, pordijo, koža je ekcematozna, otrdela, se lušči, srbi, veznica je otekla, z razširjenimi žilami, srbeča, prisotno je solzenje (11).

Zdravljenje

Bolnik naj ne uporablja več snovi, ki je kontaktni blefarokonjunktivitis pov-

zročila. Simptomatsko stanje ublažijo hladni obkladki, lokalni antihistaminik, vazokonstriktor ali tesnilec mastocitov. Za kožne spremembe vek je blažilno kortikosteroidno očesno mazilo nekaj dni.

ZAKLJUČEK

VKC kot alergijski konjunktivitis je imunska sprožena očesna bolezen. Pojavlja se v povezavi z okoljem in je po opazovanju v porastu. Njegova spoznava je težja predvsem pri kroničnih oblikah in po napačno zastavljenem zdravljenju, npr. z vrsto lokalnih antibiotikov in kortikosteroidnimi kapljicami. Zdravljenje VKC je najučinkoviteje po spoznanju alergena, če ga iz okolja lahko odstranimo. Farmacevtska industrija je že razvila zdravila za lajšanje simptomov, z novimi spoznanji o imunskem dogajanju v očesni veznici pa lahko pričakujemo še učinkovitejša zdravila z enostavnejšo uporabo.

Razločevanje alergije od nespecifičnega vnetja je za diagnozo in zdravljenje pomembno. Različne kronične oblike alergijskega konjunktivitisa je včasih med seboj težko ločiti. Histamin je glavni mediator, ki se izloča po specifični alergijski in nespecifični aktivaciji mastocitov. Količina IgE v solzah določa resnost alergijskega konjunktivitisa.

Srbenje, edem in hiperemijo blažijo lokalni antihistaminiki in novi stabilizatorji mastocitov, kar omogoča manjšo uporabo kortikosteroidov. Mnogo alergijskih konjunktivitisov je mogoče zdraviti z izogibom alergenom ali z nespecifično terapijo kot fiziološka raztopina, umetne solze. Za učinkovito imunsko zdravljenje v bodočnosti pa je potrebno še več znanja o imunopatologiji alergijskega konjunktivitisa s prisotno mešano celično infiltracijo.

LITERATURA

1. Rubenstein JB, Virasch V. *Allergic Conjunctivitis*. V: Yanoff M, Duker JS eds. *Ophthalmology*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby, Elsevier, 2009: 237-40.
2. Kunitomo DY, Kanitkar KD, Makar MS eds. *Vernal Atopic Conjunctivitis. The Wills Eye Manual*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 2004: 92.
3. Howarth PH. *Is allergy increasing?* Clin Exp Allergy 1998; 28 (Suppl 6): 2-7.
4. Exl BM, Wallrafen A. *Allergien vermeiden. Deutscher Allergie und Asthmabund*. Ratlingen: Medical Vision, 2001: 1-50.

5. Nishimura A, Campbell-Meltzer RS, Chute K, Orrell J, Ono SJ. Genetics in allergic disease: evidence for organ-specific susceptibility genes. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 197-200.
6. Woodward DF, Nieves AI, Hawley SB, Joseph R, Merlino GF, Spada CS. The pruritogenic and inflammatory effects of prostanooids in the conjunctiva. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995; 11: 339-47.
7. Buckley RJ. Allergic eye disease - a clinical challenge. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 6): 39-43.
8. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 686-96.
9. Calonge M. Classification of ocular atopic/allergic disorders and conditions: an unsolved problem. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 228 (Suppl): 10-3.
10. Verin P. Treating severe eye allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 6): 44-8.
11. Kanski JJ. Disorders of the conjunctiva. In: Kanski JJ (ed). *Clinical ophthalmology*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1999: 55-90.
12. Kraut A. Oko in alergija pri otroku. *Slov Pediatr* 2000; 7: 18-21.
13. Fujishima H, Shimazaki J, Takeuchi T, Saito I, Tsubota K. Interleukin-4 and IgE in seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmologica* 1996; 210: 325-8.
14. Stirn Kranjc B. Konjunktivitis, diferencialna diagnoza. Košnik, M. Kraut, A. (ur.). *Alergijske bolezni oči : Alergološka in imunološka sekcija SZD, Združenje oftalmologov Slovenije, Ljubljana 20.3.2004. Medicinska fakulteta, Ljubljana 2004: 20-7.*
15. Joss JD, Craig TJ. Seasonal allergic conjunctivitis: overview and treatment update. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99 (Suppl 7): S13-8.
16. Stockwell A, Easty DL. Group comparative trial of 2% nedocromil sodium with placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *European J Ophthalmol* 1994; 4: 19-23.
17. Allansmith MR. Ocular allergy and mast cell stabilisers. Therapeutic review. *Surv Ophthalmol* 1986; 30: 229-44.
18. Bremond-Gignac D, Beydon N, Laroche L. Skin tests and cutaneous anergy in children with ocular allergy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 230 (Suppl): 76-7.
19. Leonardi A. Management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol Ther* 2013; 2: 73-88.
20. Wan Q, Tang J, Han Y, Wang D, Ye H. Therapeutic effect of 0,1% Tacrolimus eye drops in the tarsal form of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmic Res* 2017; 12:Aug. Doi: 10.1159/000478704.
21. Kumar S. Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 133-47.

BOLEZNI OČESNE POVRŠINE V OTROŠKEM OBDOBJU

Manca Tekavčič Pompe

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

V prispevku bo predstavljena specifičnost problematike bolezni očesne površine v otroškem obdobju. Podrobneje bodo obravnavane nekatere najpogostejše bolezni očesne površine pri otrocih, vključno z navodili za diagnostiko in zdravljenje.

Ključne besede: očesna površina, otroci, konjunktivitis, keratitis, molluscum contagiosum, veznični nevus.

Specifičnost problematike bolezni očesne površine v otroške obdobju:

- **Bolezni, značilne za določeno starostno obdobje.**

Nekatere bolezni očesne površine se pojavljajo zgolj v določeni starosti ali pa je njihova pogostnost bistveno višja v določenem starostnem obdobju. Sem sodi npr. konjunktivitis pri novorojenčku, vernalni keratokonjunktivitis, ki se najpogosteje pojavlja pri fantih pred 15. letom.

- **Neznačilna klinična slika.**

Otrok pogosto na težavo reagira drugače od pričakovanj, kar lahko vodi v pozno prepoznavanje določenega stanja. Pogosto je npr. mežikanje in bizarni očesni gibi pri suhih očeh, kar lahko napačno interpretiramo kot pojav tikov, otrok je lahko ob tem nemiren, kar lahko pediater zmotno oceni za motnjo pozornosti itd.

- **Posebnosti zdravljenja otrok.**

Zdravljenje določenih stanj pri otroku ni enako kot pri odraslem. Večina zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje očesne površine ni registriranih

za uporabo pred dopolnjenim tretjim letom starosti, obstajajo pa tudi zdravila, ki so za zdravljenje otrok kontraindicirana npr. za otroke pred dopolnjenim 8. letom doksiciklin ni primeren zaradi podobnih stranskih učinkov kot pri tetraciklinih – hipoplazija zobne sklenine, rumenkasto obarvanja zob... Pomembno je tudi stalno prilagajanje sistemske doze zdravila otrokovi teži.

- **Ambliogeni učinek.**

V primeru, da določeno stanje povzroči poslabšanje vidne funkcije pri otroku v ambliogenem obdobju, pride lahko do trajnih posledic za razvoj vida. Zato naj zdravljenje ambliopije vedno sovпада z zdravljenjem osnovnega stanja. Zavedati se moramo dejstva, da npr. v zgodnjem dojenčkovem obdobju ambliogeno deluje že nekaj dni trajajoče stanje slabše vidne funkcije.

NAJPOGOSTEJŠE BOLEZNI OČESNE POVRŠINE V OTROŠKEM OBDOBJU

Nekatera pogostejša stanja so predstavljena v Tabeli 1, ki vključuje tudi znane podatke o deležu posamezne bolezni v otroškem obdobju.

TABELA 1. BOLEZNI OČESNE POVRŠINE V OTROŠKEM OBDOBJU.

Alergijske bolezni očesne površine	Delež bolezni v populaciji <14. letom
• Alergijski konjunktivitis	4.7- 44% (1,2)
• Vernalni keratokonjunktivitis	1 – 4% (3)
• Fliktenski keratokonjunktivitis	?
Vnetne bolezni očesne površine	
• Konjunktivitis novorojenčka	0.5 – 24% (novorojenčki) (4)
• Herpetični keratitis	? *
Molluscum contagiosum	5 – 11% (5)
Veznični nevus	?

**-razširjenost in letna pojavnost sta podcenjeni zaradi pogosto (v 2/3) asimptomatskega poteka primarne okužbe s HSV*

Alergijski konjunktivitis

Alergijski konjunktivitis pri otroku ima večinoma značilno klinično sliko rdečega očesa z vodenim izločkom, oteklino in srbenjem. Vzrok je stik očesne površine z alergenom (trave, pelod, prah, pršica, živalska dlaka...), na katerega je otrok preobčutljiv. Ker otrok pogosto ne zna opisati občutka, ki ga ima v očeh (srbenje, pekoč občutek, občutek tujka...), se zanašamo na klinični izgled, ki pa je lahko zelo različen, od blagih do hudih sprememb. Zaradi neprijetnih občutkov v očeh otrok pogosto oči menca, izrazito mežika, obrača oči in sčasoma lahko razvije tudi druge neznačilne navade, ki lahko spominjajo na tike. Diagnozo postavimo z natančno anamnezo in kliničnim pregledom, pogosto za postavitev diagnoze alergološko testiranje niti ni potrebno. Blaženje težav zaradi alergijskega konjunktivitisa je podobno ne glede na alergen: izogibanje alergenu, ob sezonskem pojavu - zmanjševanje aktivnosti na prostem med višjimi koncentracijami alergena v zraku, uporaba zaščitnih očal, hladne komprese, umivanje obraza po prihodu v prostor v primeru, da so vzrok zunanji alergeni, izogibanje mencanju oči... Zdravljenje obsega enake substance kot pri odraslih, še večja previdnost pa je potrebna pri uporabi lokalnih kortikosteroidov, ki jih praviloma predpišemo za čimkrajše obdobje in ob tem otroka redno spremljamo (1,2).

Vernalni keratokonjunktivitis

Navadno se pojavi med 3.-5.letom starosti in v 90% izzveni do odrasle dobe. Težave so prisotne skozi celo leto s sezonskim poslabšanjem spomladi (vernalni = spomladanski). Pogosteje se pojavi pri dečkih, pri otrocih s pozitivno družinsko anamnezo na atopijo in v toplejših podnebjih.

Otrok ima težave z obojestranskim srbenjem, solzenjem, občutkom tujka in fotofobijo. Pojavi se gost mukozni izloček.

Vernalni keratokonjunktivitis delimo v dve obliki, tarzalno in limbalno. Pri tarzalni obliki je izrazitejša reakcija tarzalne veznice, kar se značilno kaže s pojavom gigantskih papil, ki lahko vodijo v zadebelitev veke in pojav ptoze. Pri limbalni obliki pa pogosto opazujemo t.i. Trantasove pege – na vrhu limbalnih papil se pojavijo skupki eozinofilcev. Roženica je pogosteje bolj prizadeta pri tarzalni obliki. Navadno je najbolj prizadeta zgornja polovica roženice, ki je v

stiku z zgornjo veko. Najpogostejši pojav so pikčasti defekti epitela, ki se lahko združijo, nastane makroerozija. Če se na erozijo prilepi mukozni izloček, pa to lahko vodi v pojav t.i. vernalnega plaka, ki lahko trajno okvari vidno ostrino. Zdravljenje zajema uporabo kombinacije zdravil, ki vključuje stabilizatorje mastocitov, lokalne in sistemske antihistaminike, lokalna nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroide in ciklosporin (3).

Fliktenski keratokonjunktivitis

Ime se nanaša na fliktene, ki so veznični in roženični vnetni nodusi in predstavljajo pozen celični odziv na antigene – najpogosteje na stafilokoke. Veznične fliktene se običajno pojavijo na limbusu, so okrogle, rožnate, prosojne lezije velikosti 1-3 mm. Roženične fliktene pa so pogosto trikotne oblike, z bazo obrnjeno proti limbusu, pogosto globoko ožiljene s periferije. Ob pojavu flikten pri otroku v našem okolju najprej izključimo znake kroničnega stafilokoknega blefaritisa. Fliktene nastanejo lahko tudi kot odziv na tuberkulozne antigene, na vnetje s protozoi (*Leishmania*), paraziti (uši), kot posledica lokalne okužbe s klamidijo ali kandido.

Pristop k otroku, pri katerem opazimo fliktene, mora biti kombinacija zdravljenja osnovnega vzroka (npr. veke), vnetja (npr. *Staph. aureus*) in celičnega odziva na antigen (6,7):

- Nega robov vek
- Odvzamemo bris veznice in zdravimo vnetje (npr. kloramfenikol po robovih vek)
- Kronična in trdovratna stanja včasih zahtevajo sistemsko zdravljenje (eritromicin 250 mg 2x / dan 10 dni ali azitromicin 5mg / kg / dan v enkratni dozi 3-6 dni)
- Lokalno zdravljenje s kortikosteroidi (npr. loteprednol 4x 1 teden, nato postopno nižanje za eno kapljico vsak teden v naslednjih 4 tednih)

Zavedati se moramo, da otrok s fliktenskim keratokonjunktivitisom potrebuje redno spremljanje, starši se morajo zavedati kroničnosti stanja, zagotoviti poskušamo čimboljše sodelovanje.

Konjunktivitis novorojenčka (ophthalmia neonatorum)

Z izrazom konjunktivitis novorojenčka označujemo konjunktivitis v prvem mesecu po rojstvu. Predstavlja najpogostejšo obliko vnetne bolezni v 1. mesecu starosti, s pogostostjo do 24% vseh rojstev. Delimo ga v tri etiološke kategorije: kemični, bakterijski in virusni. Večina oblik je samoomejujočih in ne zahtevajo zdravljenja, nekatere redke pa imajo lahko tudi resne sistemske povezave. Konjunktivalno draženo zrklo, hemoza veznice, izcedek in predvsem izrazita oteklina vek so glavne značilnosti vseh vrst konjunktivitisov novorojenčka, o podvrsti pa lahko sklepamo ob pojavu specifičnih znakov, kot so vrsta izcedka, prisotnost vezničnih pseudomembran, prisotnost kožnega izpuščaja, lateralizacija... Pomembni so tudi anamnestični podatki matere pred porodom, ki lahko olajšajo odločitev glede povzročitelja.

Profilakso pred (gonokoknim) neonatalnim konjunktivitisom je prvi vpeljal Carl Crede, ki je uporabljal 2% srebrov nitrat. V večini evropskih držav danes ne izvajamo profilakse za novorojenčkov konjunktivitis, saj je prevalenca okuženih žensk v Evropi nižja od 1%, v ZDA pa je v večini zveznih držav zakonsko določeno, da novorojenček dobi kapljico eritromicina v prvi uri po rojstvu kot preventivo gonokokne okužbe.

Kemični konjunktivitis se najpogosteje pojavlja kot posledica profilakse s srebrovim nitratom. Navadno zadošča izdatno spiranje očne površine z umetnimi solzami.

Gonokokni konjunktivitis je najhujša oblika konjunktivitisa novorojenčka, saj je *N. gonorrhoeae* sposobna preiti skozi nepoškodovano roženico. Simptomi se tipično prično pojavljati 2.-5. dan po rojstvu s hujšo klinično sliko purulentnega konjunktivitisa, ki se v 16% nadaljuje s keratitisom. Gonokokna okužba ima lahko resne sistemske posledice, kot so sepsa, meningitis, septični artritis itd., zato je antibiotično zdravljenje sistemsko (25-50 mg/kg ceftriaksona i.v. dnevno). Od lokalne antibiotične terapije danes najpogosteje uporabljamo azitromicin.

Klamidijski konjunktivitis novorojenčka se značilno razvije med 5.-14. dnem po rojstvu. V Evropi je prevalenca bakterije *Chlamydia trachomatis* med nosečnicami okrog 2%, verjetnost da otrok okužene matere razvije simptomatski konjunktivitis pa variira od 20-50%. Klamidijski konjunktivitis novorojenčka ima značilen mukopurulenten izcedek, pogosto se tvorijo pseudomembrane,

lahko pride do brazgotinjenja tako veznice kot roženice. Približno 4-12 tednov po konjunktivitisu sistemska okužba s klamidijo lahko privede do vnetja srednjega ušesa in klamidijske pljučnice, zato potrjen klamidijski konjunktivitis s sistemskimi znaki zdravimo z eritromicinom p.o. 50mg/kg v 4 odmerkih 14 dni. Prav tako je treba zdraviti mamo in njenega spolnega partnerja, uporablja se 1-gramski odmerek azitromicina per os (4).

Herpetični keratitis pri otroku

Herpetični keratitis je v razvitem svetu vodilni vzrok za slepoto kot posledico roženične patologije. HSV-1 se prenaša s telesnimi izločki (solze, slina...) ali neposredno iz aktivne lezije ali aktivnega žarišča. 90% svetovne populacije starosti do 60. leta starosti ima latentni HSV-1 virus v trigeminalnih ganglijih. Otroci, ki živijo v nižjih socialno-ekonomskih pogojih postanejo prej seropozitivni. HSV keratitis lahko zajame različne plasti roženice:

- Epitelni keratitis se kaže kot dendritični keratitis ali geografski ulkus
- Stromalni keratitis brez ulkusa, t.i. intersticijski keratitis
- Stromalni keratitis z ulkusom, t.i. nekrotizantni keratitis
- Endotelni keratitis, t.i. disciformni keratitis

Če se herpetični keratitis ponovi, ne zajame vedno iste plasti roženice in se lahko pojavlja v različnih oblikah.

Pri otrocih herpetični keratitis poteka pogosto agresivneje kot pri odraslih. Med bolniki s primarnim HSV keratitisom je 7% otrok mlajših od 5 let in 41% starejših od 5 let. Ponavljajoče epizode HSV keratitisa pri otrocih so pogostejše kot pri odraslih (v 25-80%). Otroci tudi pogostejše razvijejo obojestranski HSV keratitis kot odrasli (5-25%). Atopija je dokazan dejavnik tveganja za težjo obliko HSV keratitisa z več ponovitvami. Ocenjeno pa je, da je pri približno 30% otrok s HSV keratitisom prva diagnoza postavljena napačno, kar upočasni ustrezno zdravljenje in poveča možnosti trajnih okvar vidne funkcije (8-11).

Zdravljenje epitelnega HSV keratitisa pri otroku je podobno kot pri odraslem. Stromalni keratitis brez ulkusa zahteva uporabo lokalnih kortikosteroidov ter sistemskega virostatika. Najbolj široko uporabljan virostatik v pediatrični po-

pulaciji je aciklovir, ki ga predpisujemo 3x dnevno 100mg (za otroka do dopolnjenega 18. meseca starosti), 200mg (od 18. mes – 3. leta), 300mg (od 3.-5. leta), 400mg (za otroke starejše od 6. leta), pri čemer naj dnevna doza ne bi presegala 40-80mg/kg/dan. Pri terapevtski dozi je smiselno vztrajati vsaj 10 tednov, nato sledi profilaktična doza, pri kateri praviloma veljajo iste količine zdravila, vendar le v dveh dnevni odmerkih. Profilaktično dozo otrok prejema 1 leto od zadnje ponovitve keratitisa (12). Pomembno je tudi skrbno spremljanje telesne teže otroka in prilagajanje doze zdravila, predvsem v obdobju hitre rasti, zato je na mestu tesno sodelovanje s pediatrom-infektologom. Prav tako je v času prejemanja sistemskega virostatika na 6 mesecev potrebno kontrolirati otrokovo ledvično in jetrno funkcijo.

Otroci s herpetičnim keratitisom pogosto razvijejo ambliopijo, bodisi zaradi samih motnjav v roženici ali sekundarno povzročene refraktivne napke. Roženične brazgotine so lahko prisotne pri 80%, vidna ostrina <0.5 pri 25%, več kot 2D astigmatizma pa pri 30% oči otrok s keratitisom (12). Sodelovanje staršev je ključno pri zdravljenju otroka s HSV keratitisom, predvsem zaradi velike verjetnosti ambliopije. Ker aciklovir kot pomožno snov v tableti vsebuje laktozo, lahko pri otrocih z laktozno intoleranco izzove prebavne težave in posledično neredno jemanje zdravila. Težave lahko omilimo z dodajanjem laktaze.

Molluscum contagiosum

Molluscum contagiosum oz. moluske povzroča DNA poxvirus. Prenaša se z neposrednim stikom in direktnim vnosom na očno površino. Pojavijo se značilne okrogle, v sredini umbilicirane lezije. Lahko se pojavijo kjerkoli po koži, okrog oči, na samem robu vek ali celo na sami trepalnični meji, kjer jih ni težko spregledati. Povzročajo lahko kronični folikularni konjunktivitis, ki se praviloma pojavlja enostransko, z vrhom pojavnosti pri 2.-4. letih. Številnejše moluske najdemo pri imunsko oslabeledih otrocih ter pri atopikih. Zdravljenje vključuje ekskohleacijo moluske v celoti, za kar je pri otroku pogosto potrebna splošna anestezija (5).

Veznični nevus

Veznični nevus predstavlja najpogostejši veznični tumor v otroškem obdobju in zajema 64% vseh vezničnih tumorjev. Večina nevusov (65%) je temneje pigmentiranih, 20% blago, 15% je nepigmentiranih. Večina se jih pojavi na nazalni ali temporalni strani limbusa in lahko prehajajo na roženico, drugo najpogostejše mesto je karunkula, v forniksu so nevusi redki. Pri več kot 60% vezničnih nevusov opazimo ciste znotraj lezije. Vsaj 13% nevusov dokumentirano raste, vsaj 5% pa s časom spreminja barvo. Maligna alteracija v melanom je v otroštvu izjemno redka in je ocenjena na manj kot 1%, v retrospektivni raziskavi Shields in sodelavcev iz leta 2004 so v 7 letih maligno alterirali 3 od 410 nevusov pri otrocih (13,14). Zdravljenje vključuje kirurško ekscizijo v splošni anesteziji, spremembo pošljemo na histološko analizo.

ZAKLJUČEK

Bolezni očesne površine v otroškem obdobju imajo določene specifične značilnosti glede pojavnosti, klinične slike, zdravljenja in vplivov na razvijajočo se vidno funkcijo. V prispevku so izpostavljeni nekateri vidiki teh bolezni pri otroku. Tako kot za večino očesne patologije pri otrocih pa tudi za bolezni očesne površine velja izpostaviti timski pristop, ki vključuje poleg (pediatričnega) oftalmologa tudi pediatre različnih subspecialnosti. Le celostna obravnava otroka bo lahko omogočila optimalno zdravljenje in znižala stopnjo prehoda v kroničnost, ki je sicer pogosta pri številnih boleznih očesne površine.

LITERATURA

1. Ibanez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:61–8.
2. Hugg T, Ruotsalainen R, Jaakkola MS, Pushkarev V, Jaakkola JJ. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children. *Eur J Epidemiol* 2008;23:123–33.
3. Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambarretta F et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92:1097-102.
4. Isenberg SJ, Apt L, Del Signore M, Gichuhi S, Berman NG. A double application approach to ophthalmia neonatorum prophylaxis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1449-52.
5. Olsen JR, Gallacher J, Piquet V, Francis NA. Epidemiology of *Molluscum contagiosum* in children: a systematic review. *Fam Pract* 2014;31:130-6.
6. Beauchamp GR, Gillete TE, Friendly DS. Phlyctenular keratoconjunctivitis. *J Ped Ophthal Strab* 1981;18:22-8.
7. Viswalingam M, Rauz S, Morlet N, Dart JKG. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment. *Br J Ophthalmol* 2005;89:400-3.
8. Traish A. Pediatric ocular surface disease. In: Djalilian A, ed. *Ocular surface disease*. Springer International Publishing;2018. p. 233-54
9. Tuft SJ. External eye disease and the oculocutaneous disorders. In: Lambert SR, Lyons CJ, eds. *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 5th ed. New York: Elsevier;2017. p.105-31.
10. Beigi B, Algawa K, Foley-Nolan A, O'Keefe M. Herpes simplex keratitis in children. *Br J Ophthalmol* 1994;78:458-60.
11. Hsiao CH, Yeung L, Yeh LK, Kao LY, Tan HY, Wang NK, Lin KK et al. Pediatric herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 2009;28:249-53.
12. Liu S, Pavan-Langston D, Colby KA. Pediatric herpes simplex of the anterior segment: characteristics, treatment and outcomes. *Ophthalmology* 2012;119:2003-8.
13. Shields CL, Shields JA. Conjunctival tumors in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:351-60.
14. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2004;122:167-75.

PRIZADETOST OČESNE POVRŠINE PRI ŠČITNIČNI ORBITOPATII

Polona Jaki Mekjavić

*Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Že v zgodnji fazi ščitnične orbitopatije (ŠO) ima veliko bolnikov težave povezane z draženjem očesne površine, kot so občutek peska, fotofobija in povečano solzenje. Težave se lahko stopnjujejo in pri napredovanju ŠO privedejo tudi do najtežje, t.i. vid ogrožujoče oblike ŠO zaradi izpostavljenosti roženice. Vsi roženični znaki so sekundarni znaki ŠO. Široko odprta očesna reža, redko utripanje vek, protruzija očesa, hemoza veznice, zaostajanje zgornje veke za zrklo pri pogledu navzdol in oslavljen Bellov fenomen že anatomske vodijo do povečane evaporacije in nastanka pikčastih defektov epitela. Lahko pripeljejo do razjede roženice, ki zahteva takojšnje ukrepanje, saj je prav zaradi anatomskih sprememb obočesnih struktur pri ŠO možnost perforacije roženice toliko večja.

Bolniki s ŠO imajo težave z očesno površino tako v akutni, aktivni kot v kronični, neaktivni fazi bolezni. Zdravimo najprej osnovno bolezen – orbitopatijo. Potrebno je vzpostaviti evtirozo. Za očesno površino priporočamo lokalno vlaženje oči in lokalno protivnetno zdravljenje. Pri izraziti ŠO je potrebno tudi kirurško zdravljenje.

Ključne besede: ščitnična orbitopatija, očesna površina, očesna reža

1. UVOD

Ščitnična orbitopatija (ŠO) je kronična vnetna avtoimunska bolezen peribitalnega tkiva in veznice in retrobulbarnih struktur. Je najpogostejši zunajšči-

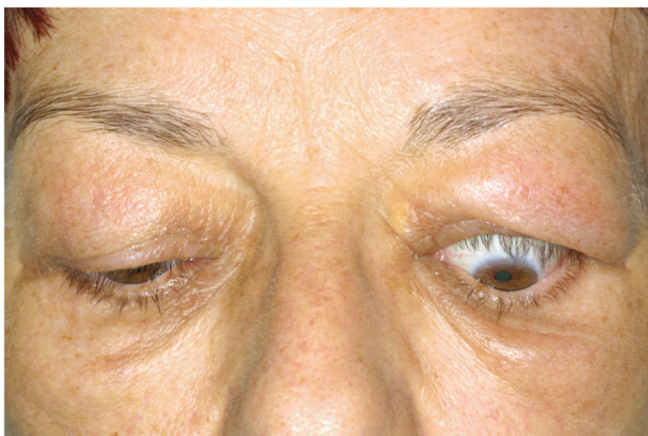
tnični znak avtoimunske bolezni ščitnice, t.i. bazedovke. Pogosto sovпада z avtoimunsko pogojeno hipertirozo, lahko pa se pojavi tudi brez znakov hipertiroze - do dve leti pred začetkom hipertiroze ali pa pri bolnikih s hipotirozo zaradi avtoimunskega tiroiditisa ali zaradi radiojodnega zdravljenja bazedovke. Lahko se pojavi, sicer redko, celo pri vedno evtirotičnih bolnikih, ki pa imajo biokemične znake ščitnične avtoimunosti, torej protitelesa proti receptorju za tirotropin (TSH-R) (1).

2. MEHANIZEM, ZNAKI IN SIMPTOMI

Retrakcija zgornje veke in s tem široko odprta očesna reža je skoraj patognomonični znak ŠO. Retrakcija zgornje veke je posledica povečane simpatetične stimulacije Mullerjeve mišice in kontrakcije mišice dvigovalke veke zaradi avtoimunskega vnetja le-te (2). Posebej značilna je izrazitejša retrakcija v zunanjem delu očesne reže (3), ki je posledica brazgotinjenja med fascijo solzne žleze in mišice dvigovalke veke. Zaradi take anatomske situacije je izpostavljenost očesne površine večja (slika 1). Značilen znak ŠO je tudi zaostajanje zgornje veke za zrklo pri pogledu navzdol (slika 2). Pogost znak je eksoftalmus ali proptoza, ki značilno kolerira z retrakcijo spodnje veke (4). Očesna reža je pri bolnikih s ŠO torej pogosto izrazito širša. Bolnikih s ŠO očesne reže pogosto ne zapirajo popolno, imajo lagoftalmus (slika 3). Značilno zanje je tudi, da manj pogosto utripajo z vekami, za to se razporeditev solzniga filma po izpostavljeni očesni površini ne obnavlja dovolj pogosto. Ko je ŠO aktivna, okvare očesne površine pomembno korelirajo tudi z zmanjšanim izločanjem solz zaradi avtoimunske infiltracije solzne žleze. Predpostavljajo, da se protitelesa TSH-R, ki so značilno prisotna pri bolnikih s ŠO, vežejo na receptorje v solzni žlezi in s tem zmanjšajo funkcijo le-te (5).



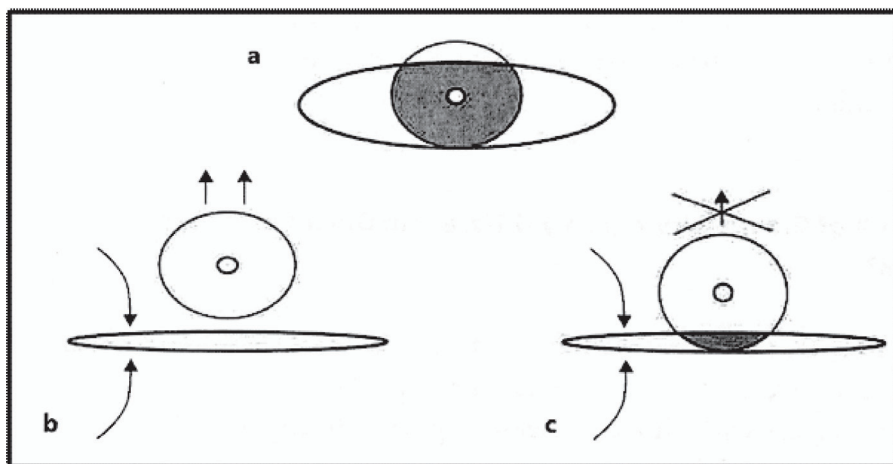
SLIKA 1: SPREMENJEN POLOŽAJ VEK PRI BOLNIKU S ŠČITNIČNO ORBITOPATIJO, ZARADI ČESAR JE IZPOSTAVLJEN VEČJI DEL OČESNE POVRŠINE. OČESNA REŽA JE ŠIROKA ZARADI RETRAKCIJE ZGORNJE IN SPODNJE VEKE, RETRAKCIJA ZGORNJE VEKE JE ŠE BOLJ IZRAZITA V ZUNANJEM DELU.



SLIKA 2: ZAOSTAJANJE ZGORNJE VEKE ZA ZRKLOM PRI POGLEDU NAVZDOL (LEVO OKO) PRI BOLNIKU Z ENOSTRANSKO ŠČITNIČNO ORBITOPATIJO. ZGORNJA VEKA DESNO LEPO SLEDI ZRKLU PRI POGLEDU NAVZDOL.

Znaki prizadetosti očesne površine pri bolnikih s ŠO so površinska punktatna keratopatija, hemoza, hipertrofija žmurke, injekcija, mukozni izloček in razširjene žile veznice, zlasti na narastišču zunanjih premih mišic.

Če se defekti epitela stopnjujejo v razjedo na roženici, v absces in celo v perforacijo, imenujemo to stanje vid ogrožujoča ŠO. To je sicer zelo redko stanje, vendar ga je potrebno prepoznati, saj zahteva hitro ukrepanje (6). Razjeda na roženici se pri bolnikih s ŠO pojavi, kadar ni normalne zaščite roženice. To se zgodi pri bolnikih, ki imajo lagoftalmus in pri katerih po zapiranju vek roženica ostane izpostavljena. Pri bolnikih s ŠO je namreč pogosto Bellov znak močno oslavljen ali izgubljen. Pri večini zdravih ljudi se pri zapiranju vek zrklo zarotira navzgor in se s tem zaščiti roženica; ta refleks imenujemo Bellov znak. Pri bolnikih s ŠO pa je spodnja prema zunanja očesna mišica pogosto zadebeljena in zaradi zadebeljenega trebuha ne more slediti gibanju zrkla navzgor pri zapiranju oči. Roženica se tako ne skrije pod veko in ostane izpostavljena (slika 3).



SLIKA 3: ZAPIRANJE OČESNE REŽE - SHEMATSKO: LAGOFTALMUS IN BELLOV ZNAK. A ODPRTO OKO. B POSKUS ZAPRETI OKO, KI IMA LAGOFTALMUS, PRI KATEREM PA ROŽENICA NI IZPOSTAVLJENA, SAJ SE ZARADI DOBREGA BELLOVEGA ZNAKA ZRKLO ZAROTIRA NAVZGOR. C POSKUS ZAPRETI OKO, KI IMA LAGOFTALMUS IN OSLABLJEN BELLOV REFLEKS, ZATO ROŽENICA OSTANE IZPOSTAVLJENA. (POVZETO PO DICKINSON (3))



SLIKA 4: BOLNICA S ŠČITNIČNO ORBITOPATIJO, KI IMA IZPOSTAVLJENO ROŽENICO ZARADI LA-GOFTALMUSA IN OSLABLJENEGA BELLOVEGA REFLEKSA

Bolnik s ŠO pogosto navaja značilne simptome suhega očesa, lahko tudi moten vid, kar je potrebno še posebej pozorno obravnavati. Če je poleg motnega vida tudi slabše zaznavanje barv, tega ne smemo pripisati samo okvari očesne površine. Z natančnim usmerjenim pregledom je vsekakor potrebno izključiti vid ogrožujočo distiroidno optično nevropatijo (DON).

3. PREISKAVE OČESNE POVRŠINE PRI ŠO

Pri bolnikih s ŠO s kliničnim pregledom vidimo tudi znake površinskega vnetja: difuzno injekcijo veznice, lokalizirano injekcijo, zlasti v predelu očesne reže in na narastiščih zuanjih očesnih mišic, hemozo; pogosto je prisoten tudi blefaritis.

Povečana izpostavljena površina očesa, oslABLJENA gibljivost zrkla in avtoimunska okvara solzne žleze (v vnetni fazi bolezni) vodijo v sušenje očesne površine. Pri bolnikih s ŠO sta Schirmerjev test in BUT test pogosto patološka, osmolarnost solz je povečana (7,8).

Pogosto z vitalnimi barvanji prikažemo pikčaste defekte na epiteliju roženice (9) in veznice (10). Barvanje je po vzorcu "keratitis sicca", torej najbolj izrazi to v predelu očesne reže. Če je oko med spanjem nepopolno zaprto ali če je prisoten lagoftalmus, je barvanje v spodnji tretjini roženice in v predelu spodnjega limbusa. Kadar je prisoten zgornji limbalni keratitis, ki je tudi pogost znak ŠO, je barvanje v predelu zgornjega limbusa, pogosto pa najdemo na tem delu tudi filamente (11).

Bolniki s ŠO imajo zelo pogosto poleg suhega očesa tudi zmanjšano senzitivnost roženice. Ugotovili so, da je tako suho oko kot zmanjšana senzitivnost prisotna pri dveh tretjinah bolnikov s ŠO že v začetni fazi aktivne bolezni, tudi če nimajo proptoze (8).

4. ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo težave z očesno površino in ŠO, je najprej potrebno zdraviti osnovno bolezen, saj so znaki okvare očesne površine pri teh bolnikih sekundarni znaki. Potrebno je vzpostaviti in vzdrževati evtirozo. Bolniku je potrebno razložiti močno negativno povezavo med kajenjem in ŠO ter nujnost takojšnjega prenehanja s kajenjem (6). S sistemskim zdravljenjem ŠO s kortikosteroidi (in retrobulbarnim obsevanjem), ko je bolezen v aktivni fazi, zmanjšamo avtoimunsko in vnetno infiltracijo orbitalnih in periorbitalnih struktur, s tem edem le-teh in posledično izpostavljenost zrkla. V neaktivni, povnetni fazi bolezni imunomodulatorno zdravljenje ni indicirano.

Simptome okvare očesne površine lahko blažimo z umetnimi solzami, priporočamo solze z natrijevim hialuronatom in brez konzervansov in solze z osmoprotektivnim učinkom, saj je osmolarnost solznega filma pri bolnikih s ŠO izrazito povečana (12,13). Pri težjih oblikah vnetja je indiciran ciklosporin A topično (14), v koncentraciji 0,05% - 0,1%, 2-4 krat dnevno.

Pogosto pomagajo tudi sončna očala, ki mehansko nekoliko zaščitijo izpostavljenost zrkla zaradi široko odprte očesne reže in zmanjšajo fotofobijo.

Kadar je prisoten izrazit eksoftalmus in lagoftalmus, je ponoči indicirano mehansko zapreti očesno režo z lepilom čez veke. Če to ne zadostuje, je ponoči potrebna vlažna komora (15).

Vid ogrožujočo ŠO zaradi razjede roženice je potrebno obravnavati kot urgentno stanje. Lokalno zdravljenje z antibiotiki in vlažno komoro izvajamo, dokler se razjeda ne zaceli; indicirana je tudi začasna delna lateralna tarzorafija. Če omenjeni pristop ne zadostuje, je potrebna kirurška dekompresija orbite (6). Če pride do perforacije roženice, je indicirano kritje z amnijsko membrano (16) ali drugi posegi kirurškega zapiranja perforacije (lepljenje, zapiranje peraforacije s presaditvijo roženice). Ko je roženica zaceljena, je vsekakor potrebno nadaljevati rehabilitativno zdravljenje s ciljem omogočiti boljše zapiranje očesne reže, da se prepreči kronično izpostavljenost in ev. ponavljajoče se razjede.

Ko je ŠO neaktivna vsaj pol leta, je indicirano rehabilitativno kirurško zdravljenje. Obširnost kirurškega zdravljenja je odvisna od stopnje ŠO. Pri izraziti protruziji je indicirana orbitalna dekompresija, ki poleg zmanjšanja eksoftalmusa lahko zmanjša tudi retrakcijo zgornje in spodnje veke (17). Tudi operacija ev. vertikalne tropije lahko vpliva na pozicijo vek, zato je operacija strabizma indicirana pred operacijo vek. Kirurško rehabilitativno zdravljenje je potrebno torej izvajati v omenjenem zaporedju, saj predhodnji korak lahko vpliva na potrebo in obširnosti naslednjega. Zadnji korak je običajno podaljšanje vek, ev. z blefaroplastiko (korekcija dermatohalaze).

5. ZAKLJUČEK

Bolniki s ŠO imajo težave z očesno površino tako v akutni, aktivni kot v kronični, neaktivni fazi bolezni. Težave so zaradi proptoze, retrakcije vek in lagoftalmusa, kar vodi v ekspozicijski keratitis, zaradi mehanskega draženja roženice in veznice s pretesno prilegajočimi se vekami in zaradi spremenjenega solznega filma v smislu povečanega izhlapevanja in zmanjšane delovanja solzne žleze kot tudi refleksne hipersekrecije. Zdravimo najprej osnovno bolezen, torej bazedovko in ŠO. Težave lahko blažimo lokalno z umetnimi solzami, s protivnetnimi kapljicami in zaščitnimi očali. Pri težji obliki ŠO moramo preprečiti perforacijo roženice.

LITERATURA

1. Wiersing WM, Smith T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1988;11:615-9.
2. Frueh BR, Musch DC, Garber FW. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmol Surg* 1986;17:216-220.
3. Dickinson AJ, Hintschich C. Clinical Manifestations. In *Graves' Orbitopathy. A multidisciplinary approach-questionnaire and answers*. Wiersinga WM and Kahaly GJ eds. Karger 2017, Basel, New York.
4. Frueh BR, Musch DC, Garber FW. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmol Surg* 1986;17:216-220.
5. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler RK. Dry eye syndrome in thyroid associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:291-7.
6. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al; European Group on Graves' Orbitopathy guidelines on management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5:9-26.
7. Rocha EM, Alves M, Garcia DM. Diagnostic correlates indicative of dry eye disease related with Graves orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:1973.
8. Achtsidid V, Tentolouris N, Theodoropoulou, Panagiotidis D, Vaikoussis E, Saldana M, et al. Dry eye in Graves' ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23:473-9.
9. Gilbert JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; 61:108-116.
10. Rocha EM, Alves M, Garcia DM. Diagnostic correlates indicative of dry eye disease related with Graves orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:1973.
11. Kadrmas EF, Bartley GB. Superior limbic keratoconjunctivitis. A prognostic sign for severe Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmopathy* 1995; 102:1472-5.
12. Gilbert JP, Farris RL. Ocular surface drying and ocular tear osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61:108-16.
13. Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, et al. randomized phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J ophthalmol* 2012, 22:751-61).
14. Gupta A, Sadeghi PB, Apkek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye syndroms. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:919-23.
15. Akamizu T, Kaneko H, Noguchi N, Kashii S, Nakao K. Moisture chamber for management of corneal ulcer due to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2000;10:1123-4.

16. *Heinz C, Eckstein A, Steuhl HP, Meller D. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in Graves' ophthalmopathy. Cornea 2004; 23:524-6.*
17. *Baldeschi L, Wakelkamp IMMJ, Lindeboom R, Prummel MF, Wiersinga WM. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. Ophthalmology 2006; 113:8744-8.*

KEMIČNE IN TOPLOTNE POŠKODBE OČESA

Brigita Drnovšek-Olup,^{1,2} Eva Novinec Prlja³

¹ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Zdravstveni dom Bled

IZVLEČEK

Izhodišča: Kemične in toplotne poškodbe očesa so urgentno stanje v oftalmologiji, kjer je pravilno in takojšnje ukrepanje vitalnega pomena za ohranitev funkcije prizadetega očesa. Z ustrezno terapijo želimo preprečiti ali vsaj omiliti pozne zaplete tovrstnih poškodb.

Zaključki: V članku predstavljamo klinično delitev kemičnih poškodb, njihovo klinično sliko ter podajamo smernice za takojšnje zdravljenje ter možnosti reševanja poznih zapletov. Predstavljamo tudi stopnje, klinično sliko in zdravljenje toplotnih poškodb.

Ključne besede: kemične poškodbe, toplotne poškodbe, očesne poškodbe

KEMIČNE POŠKODBE

Kemične poškodbe so ena od pravih nujnih stanj v oftalmologiji, kjer je pravilno in takojšnje ukrepanje odločilnega pomena za ohranitev očesnih funkcij. Poškodbe se lahko zgodijo v domačem okolju ali v industriji. Doma so najpogostejši agensi detergenti, dezinficiens, topila, kozmetična sredstva, belila, amoniak idr. V industriji pa močne kisline in baze, redko druge kemične spojine (1-3). So relativno pogoste in predstavljajo 10% vseh očesnih poškodb (4-7).

Poškodovanci so največkrat mladi ljudje in predvsem zaposleni, pri katerih je še kako pomembno, da s pravilnim ukrepanjem preprečimo dolgoročne zaplete kemičnih poškodb (1).

Kemični agens je lahko v trdni obliki, tekoči, v obliki prahu ali pare.

Kemične poškodbe delimo glede na agense v dve veliki skupini, na poškodbe s kislinami in bazami. Poškodbe s kislinami v tkivu povzročajo koagulacijsko nekrozo – denaturacijo tkivnih beljakovin, pri čemer nastajajo produkti, ki tvorijo bariero, ki onemogoči ali pa vsaj upočasni prehod kislin v globino. Zato kisline praviloma povzročajo že takoj po stiku s tkivi očesa okvaro, ki kasneje ne napreduje. Od moči same kisline in časa izpostavljenosti je odvisno, ali bo poškodba povrhnja ali globlja (1,2).

Baze sprožijo povišanje pH in s tem saponifikacijo maščobnih kislin v celičnih membranah – kolikvacijsko nekrozo, zato prodirajo globlje in povzročajo hujše poškodbe ne samo veznice in roženice, temveč tudi sprednjega prekata, šarenice, leče, ciliarnika ... - uveitis, sekundarni glavkom, katarakta. Prodiranje nekroze lahko poteka tudi več dni po poškodb (1,3).

Teža poškodbe, čas celjenja in končni izid so zato odvisni od tipa kemične snovi, površine in časa izpostavljenosti ter globine poškodbe in s tem od poškodovanih struktur (1).

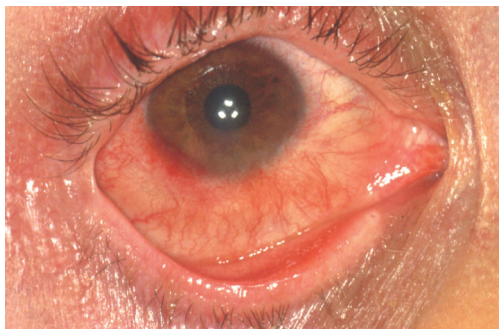
Delitev kemičnih poškodb

Kemične poškodbe klinično največkrat delimo v blage in srednje težke ter težje poškodbe, saj nam to olajša zdravljenje in spremljanje stanja (1,2). Zlasti za delitev površinskih poškodb očesa se v angleški literaturi uporablja delitev po Hugesu, Ballenu in Roperhallu, ki nam glede na izgled roženice in stopnjo ishemije limbusa nakaže stopnjo poškodbe limbalnih celic, s tem pa izid poškodbe (1).

Klinična delitev kemičnih poškodb:

1. Blage in srednje težke poškodbe:

- epitelni defekti roženice, ki obsegajo superficialni keratitis, fokalne defekte ali odlusčenje celotnega epitela,
- ni vidnih področij perilimbalne ishemije (ni prekinjenega dotoka krvi v veznično in episkleralno žilje),
- na veznici so področja hemoze ali/in krvavitve,
- lahko je prisotna blaga reakcija sprednjega prekata,
- blag edem vek, opekline okolne kože prve in druge stopnje.



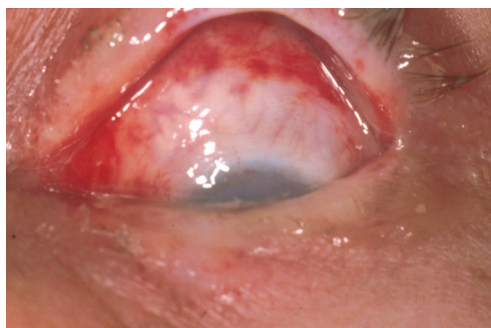
SLIKA 1: BLAGA KEMIČNA POŠKODBA S HIPEREMIJOM VEZNICE IN MANJŠIMI DEFEKTI ROŽENICE

2. Hude poškodbe (slika 2 in 3):

- na veznici poudarjena hemoza,
- edem, zamotnitev roženice,
- reakcija sprednjega prekata,
- pridružene poškodbe leče, šarenice, ciliarnika,
- povišan očesni pritisk,
- lokalna nekrotična retinopatija, ki je posledica direktnega prodiranja baze skozi beločnico,
- poškodbe vek in okolne kože.



*SLIKA 2: HUDA KEMIČNA POŠKODBA VEZNICE IN ROŽENICE.
VEZNICA JE NEKROTIČNA, ROŽENICA V CELOTI ZAMOTNjena.*



SLIKA 3: OMEJENA HUDA KEMIČNA POŠKODBA VEZNICE IN ROŽENICE.

Delitev površinskih poškodb očesa po Hugesu, Ballenu in Roperhallu (1):

1. stopnja: roženica je prozorna, ni ishemije limbusa,
2. stopnja: roženica je rahlo motna, sprednji deli očesa so dobro pregledni, manj kot tretjina limbusa je ishemičnega,
3. stopnja: motna roženica, sprednji deli so slabše pregledni, ishemija limbusa od tretjine do polovice,
4. stopnja: roženica je v celoti belkasta, sprednji deli so nepregledni, več kot polovica limbusa je ishemičnega, prisotna je ishemična nekroza proksimalne veznice in beločnice.

Prva pomoč in zdravljenje kemičnih poškodb

Zdravljenje mora biti takojšnje:

1. Izpiranje s fiziološko raztopino, Ringer laktatom ali v skrajnem primeru s tekočo vodo 30 minut oziroma do nevtralizacije. Potreben je natančen pregled forniksov (delci kemikalije, kristalizirani delci), nujno je dvojno evertiranje vek. Z izpiranjem je potrebno pričeti takoj na mestu poškodbe in nadaljevati, dokler poškodovanca ne pregleda oftalmolog (2,3).
2. Anamneza: kaj je padlo v oko, kdaj, kako dolgo je bil stik s kemikalijo, ali je bila nudena prva pomoč (3)?
3. Biomikroskop: odstranimo preostale delce, odmrlo tkivo, barvanje s fluresceinom za določitev obsega poškodbe roženice, izmerimo očesni pritisk (3).

Zdravljenje blagih in srednje težkih poškodb:

1. Cikloplegik: 1 % atropin (izogibamo se fenilefrina, ker povzroča dodatno vazokonstrikcijo) (3).
2. Kortikosteroidi so močni zaviralci polimorfonuklearnih levkocitov, ki so glavni vir encimov, ki raztapljajo kolagen v roženični stromi. V prvih dveh tednih po poškodbi je zato priporočljivo intenzivno kapljanje. Kasneje je potrebno doziranje zmanjšati, ker zavirajo celjenje z onemogočanjem migracije keratocitov v prizadeto področje roženice in zaviranjem sproščanja fibroblastov in sinteze kolagena (8).
3. Antibiotično mazilo za preprečevanje sekundarne okužbe (1,3).
4. Umetne solze brez konzervansa (pospešijo reepitelizacijo in zmanjšajo tveganje za nastanek erozij na roženici) (1,3) .
5. Vitamin C ali citrat (pospešujeta celjenje, zmanjšata pojavnost erozij in nastanka sterilne razjede roženice, zlasti pri poškodbah z bazami, nevtralizira proste radikale). Pomanjkanje kalcija v membrani polimorfonuklearnih levkocitov zavira njihovo zmožnost da degranulirajo. Askorbinska kislina je je močan chelator zunajceličnega kalcija. Ker je vitamin C tudi koencim pri sintezi kolagena, je priporočljivo pri poškodbah z bazami jemati dnevno 2 grama askorbinske kisline. S tem se zviša njegova vrednost tudi v prekatni vodki in s tem se zmanjša pojavnost razjed.
6. Beta bloker pri povišanem očesnem pritisku lokalno in/ ali inhibitor karboanhidraze peroralno (3).
7. Oralno analgetik

Zdravljenje hudih poškodb:

Priporočena je hospitalizacija poškodovanca zaradi neprekinjene aplikacije zdravil, spremljanja očesnega pritiska in celjenja same poškodbe

1. Cikloplegik: 1 % atropin.
2. Antibiotično mazilo in raztopina.
3. Kortikosteroidi, lahko v kombinaciji z antibiotikom. Indikacija je reakcija sprednjega prekata in / ali edem roženice, saj steroid zmanjša infiltracijo vnetnih celic. Uporabljamo jih le toliko časa, dokler njihov protivnetni učinek prevladuje, to je 7- 10 dni. Zmanjša tudi verjetnost nastanka uveitisa in simblefarona.

4. Beta bloker lokalno in/ali inhibitor karboanhidraze peroralno.
5. Umetne solze brez konzervansa.
6. Vitamin C.
7. Tetraciklini peroralno, ker podobno kot vitamin C preprečujejo razpadanje kolagena, povzročenega s polimorfonuklearnimi levkociti.
8. Kapalna infuzija bolnikovega seruma v prvih dveh dneh. Kri ima največjo pufersko kapaciteto, vsebuje tudi rastne faktorje, ki pospešujejo epitelizacijo.
9. Mehke kontaktne leče lahko uporabimo po 14 dneh, če so še prisotni defekti epitela.

Takojšnje medikamentozno zdravljenje je usmerjeno v reepitelizacijo roženice, kontrolo vnetja in preprečevanje zapletov, ki lahko nastanejo dva do tri tedne po poškodbi (sterilna razjeda, descemetokela, ...) (2).

Takojšnje kirurško zdravljenje je potrebno za odstranitev nekrotičnega tkiva in hkratno vzpostavitev prekrvljenosti prizadetega področja. Po odstranitvi nekrotičnih predelov je potrebno prekrivanje bodisi z autologo veznico in tenonijem ali ustno sluznico. Večja področja lahko prekrijemo tudi z amnijsko membrano. Če grozi perforacija roženice, jo prav tako prekrijemo z enim od omenjenih transplantatov. V kolikor po dveh tednih ni znakov roženične epitelizacije, je potrebno transplantirati roženične zarodne ("stem") celice. Keratoplastika ima pri teh poškodbah slabo prognozo in je z njo potrebno počakati tudi več let.

Pozni zapleti kemičnih poškodb

Najpogostejši kasni zapleti kemičnih poškodb so: zraščanje veznice zrkla in vek (simblefaron), entropij, ektropij, ki nastaneta zaradi brazgotin bodisi zunanje ali notranje očesne lamele, brazgotine na vekah. Zaradi simblefarona in poškodb veznice je lahko moteno izločanje solz. Na roženici se lahko pojavijo makule ali večji defekti epitela. Pojavi se lahko tudi sekundarni glavkom. Najhujša posledica pa je atrofija zrkla (1,2,3).

Kirurška terapija poznih zapletov

Zaradi zgoraj navedenih kasnih zapletov po kemičnih poškodbah je potrebno

kirurško zdravljenje, ki je sestavljeno iz različnih in večstopenjskih postopkov. Potrebno je ločevanje vezivnih trakov in zarastlin veznice. Defekte veznice nadomeščamo bodisi z avtologno veznico, ustno sluznico ali amnijsko membrano. Potrebno je korigirati entropij ali ektropij, da se veka prilagodi zrklu. Za ponovno vzpostavitev vidne ostrine je potrebna keratoplastika, s katero pa moramo počakati nekaj let. V primerih, ko zaradi hujše okvare povrnitev vida ni možna, pa pripravimo oko na nošenje terapevtske obarvane kontaktne leče, s katero skušamo doseči čim boljši estetski rezultat. V skrajnem primeru pa je potrebna odstranitev zrkla - enukleacija. Pri posegu vstavimo integrirani implant, nato pa v fornikse vstavimo očesno protezo.

TOPLOTNE POŠKODBE OČESA

Opekline so relativno redke poškodbe očesa. Različni materiali v gospodinjstvu in industriji kot so pare, vrela voda, vrela olja, stopljene kovine, lahko povzročijo opekline oči (7).

Opekline lahko zajamejo veke, veznico in roženico in se lahko pojavljajo v treh stopnjah. Poškodovanec občuti bolečino, solzenje, fotofobijo in blefarospazem, zmanjšano vidno ostrino, glede na težo poškodbe (7).

Poškodba tkiva je odvisna od temperature, časa trajanja stika toplotnega vira in lokacije, na katero vir deluje.

Klinična delitev toplotnih poškodb:

1. Stopnja opeklín: rdečina kože vek brez mehurjev, bolečina je zmerna, hiperemija veznice, zamotnitev epitela roženice.
2. Stopnja: Rdečina kože z mehurji, hemoza veznice s posameznimi ishemičnimi področji veznice zrkla, na roženici večja erozija, manjša razjeda. Transparentnost roženice je zmanjšana. Bolečina je huda.
3. Stopnja: Koža je belkasto siva ali rjavkasto temna. Veznica je ishemična in nekrotična, roženica v celoti motna in nekrotična. Občutljivosti in bolečine ni zaradi poškodbe čutilnih teles in živčnih končičev.

Zdravljenje:

Prva pomoč pri opeklínah je predvsem hlajenje., ki zmanjša bolečino in pre-

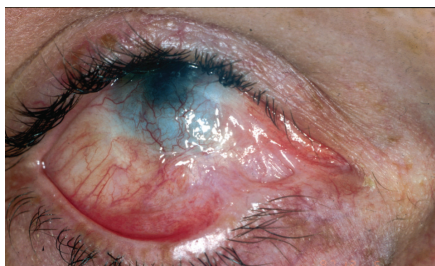
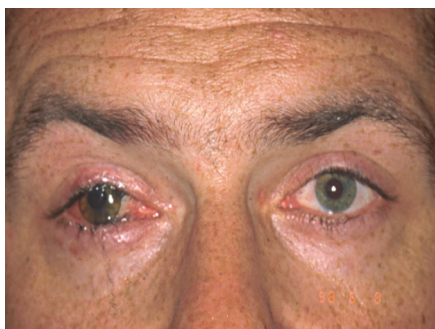
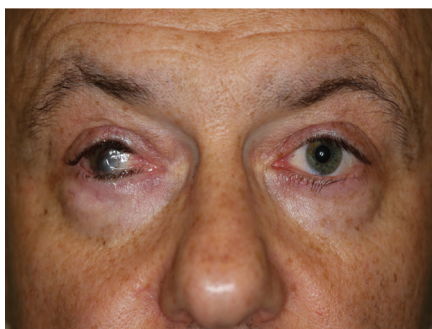
prečuje nadaljnjo poškodbo tkiva. Hladimo s hladno vodo od 30-60 minut. V primeru prve stopnje opeklin v oko kapljamo anestetik, ki zmanjša bolečino in omogoči lažji pregled poškodovanega očesa. Oko nato oko spiramo s fiziološko raztopino, s katero odstranjujemo odpadle nekrotične delce. Predpišemo antibiotične kapljice in mazilo, ter umetne solze. Oko pokrijemo. Zdravljenje je v domačem okolju (7).

Pri drugi in tretji stopnji opeklin pa je potrebno hospitalno zdravljenje, ki poleg zdravljenja z lokalnimi zdravili sestoji tudi iz kirurškega zdravljenja, ki zahteva odstranitev odmrlega tkiva in posledično rekonstrukcijo.

Pozne posledice so podobne kot pri kemičnih poškodbah, prav tako tudi zdravljenje.

PRIKAZ PRIMERA 1:

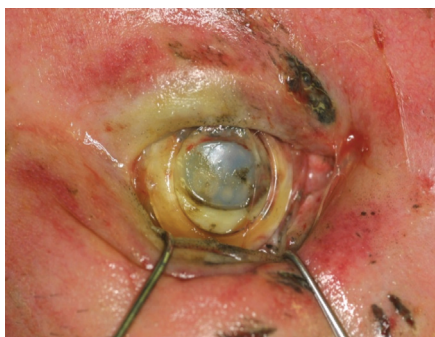
Takrat 36-letni bolnik je imel leta 1992 poškodbo desnega očesa in spodnje veke z natrijevim hidroksidom. Večkrat je bil operiran v Splošni bolnišnici Celje. Od poškodbe dalje je na poškodovano oko slabo videl (prsti na 50 centimetrov). Leta 1996 je bil sprejet na Očesno kliniko zaradi operacije simblefaron in psevdopterigija na tem očesu. Naredili smo ablacijo psevdopterigija, sprostili smo simblefaron spodnje veke, odstranili limbalne zarastline, defekt roženice smo krili z veznico, defekt veznice pa s transplantatom ustne sluznice, bolnik je tekom hospitalizacije prejemal sistemsko antibiotično zaščito. Simblefaron spodnje veke se je ponovil, zato smo leta 1997 ponovno opravili poseg - sprostili smo simblefaron in všili aloplant. Sprostitev sinehij je bolniku omogočila nošenje terapevtske kozmetične kontaktne leče. Bolnik je od zadnje hospitalizacije brez večjih težav do leta 2017, ko so se mu ponovno pojavile zarastline v spodnjem forniksu in nazalno. V letu 2018 je bila ponovno narejena sinehioliza.

**SLIKA 1: SIMBLEFARON****SLIKA 2: TRANSPLANTACIJA AMNIJSKE
MEMBRANE****SLIKA3: VSTAVLJENA KOZMETIČNA OBARVANA KL****SLIKA 4: PO 20 LETIH PONOVRNO ZARASTLINE
NAZALNO NAZALNO**

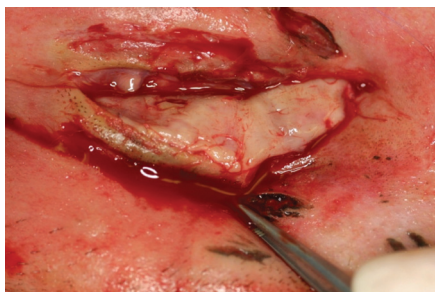
PRIKAZ PRIMERA 2:

Leta 2006 se je takrat 32-letni bolnik poškodoval s pirotehnično raketo. Utrpel je opekline vek in levega očesa 3. stopnje: popolna nekroza vek, poškodba veznice in roženice. Po obrazu je imel številne tetovaže.

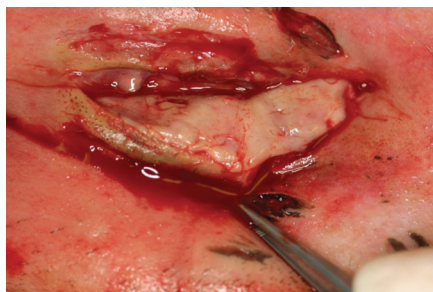
Opravljen je bil nekrektomija in rekonstrukcija vek s prostim kožnim (retro-avrikularnim) transplantatom, veznice z ustno sluznico in amnijsko membrano. Roženica je bila prekrita z amnijsko membrano. Po zacelitvi je bila vstavljena luskasta proteza. Tetovaže smo odstranili z Er: YAG laserjem.



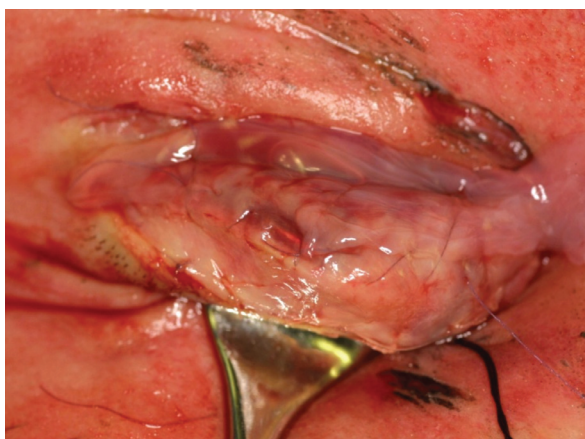
SLIKA 1A IN 1B: NEKROTIČNE VEKE IN OČESNA POVRŠINA



SLIKA 2: NEKREKTOMIJA OČESNE POVRŠINE



SLIKA 3: TRANSPLANTACIJA USTNE SLUZNICE



SLIKA 4: PREKRIVANJE OČESNE POVRŠINE IN NOTRANJOSTI VEK Z AMNIJSKO MEMBRANO



SLIKA 5: TRANSPLANTACIJA RETROAURIKULARNE KOŽE



SLIKA 6: VSTAVLJENA LUSKASTA OČESNA PROTEZA

ZAKLJUČEK

Kemične poškodbe so nujna stanja v oftalmologiji, kjer je pravočasno in pravilno ukrepanje odločilnega pomena za ohranitev funkcije prizadetega očesa. Pravilno zdravljenje prepreči ali pa vsaj omili pojav poznejših zapletov, ki zahtevajo več kirurških posegov in dolgotrajno rehabilitacijo.

LITERATURA

1. M. D. Wagoner. *Chemical Injuries of the eye: Current Concepts in Pathophysiology and Therapy. Survey of ophthalmology*, Elsevier. January 1997;275-313.
2. Jack J. Kanski: *Clinical Ophthalmology, A systematic approach. Fifth ed. Butterworth – Heinemann, London 2003;677-680.*
3. Fred M. Wilson II: *Practical Ophthalmology, Fourth edition, American Academy of Ophthalmology, New York;1996;57- 71.*
4. Chang CH, Chen CL, Ho CK, Ali YH Hu RC, Yen YI. Hospitalized eye injury in a large industrial city of South- Eastern Asia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(2):223-228.
5. Merle H, Gerard M, Schrage N. Ocular burns. *J Fr Ophthalmol* 2008;31(7):723-734.
6. Radosavljević A, kalezić T, Golubović S. The frequency of Chemical Injuries of the Eye in a Tertiary Referral Centre. *Srp Arh Celokj Lek.* 2013;141(9.10):592-596.
7. Jovanović M. Hemijske povrede oka u: *Hitna stanja u Oftalmologiji.. Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu* 2015;41-46.
8. Weingeist TA, Liesegang TJ, Grand MG. *Clinical aspects of toxic and traumatic injuries of the anterior segment.*In: *External Disease and Cornea.*American Academy of Ophthalmology, San Francisco 1998;356-362.

POMANJKANJE LIMBALNIH MATIČNIH CELIC

Petra Schollmayer,¹ Zala Lužnik,¹ Luka Lapajne,¹ Marko Hawlina^{1,2}

¹ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Limbalne matične celice (LEMC) omogočajo obnovo roženičnega epitela in hkrati tvorijo pregrado za rast vezničnih epitelnih celic na roženico. Nahajajo se v limbusu, anatomskem prehodu med veznico in roženico. Pomanjkanje ali okvara funkcije LEMC (*angl.* limbal stem cell deficiency – LSCD) privede do konjunktivalizacije in vaskularizacije roženice, vztrajajočih okvar epitela, kroničnega vnetja in poslabšanja vida. Enostransko popolno pomanjkanje LEMC lahko zdravimo z avtologno presaditvijo LEMC z zdravega očesa, medtem ko je v primeru obojestranske prizadetosti potrebna alogenska presaditev. LEMC lahko presadimo neposredno s presaditvijo limbalnega tkiva ali s presaditvijo ex vivo vzgojenega limbalnega epitela (*angl.* cultivated limbal epithelial transplantation, CLET). Tehnika izbora pri enostranskem LSCD je zaenkrat avtologni veznično-limbalni presadek (*angl.* conjunctival limbal autograft, CLAU).

Ključne besede: pomanjkanje limbalnih zarodnih celic, presaditev limbusa, gojenje limbalnih matičnih celic, konjunktivalizacija roženice, presaditev roženice

UVOD

Limbalne epitelne matične celice (LEMC)

Zunanji sloj očesne površine je v neposrednem stiku z okoljem in ščiti globlje

očesne strukture pred zunanjimi dejavniki. Tvorijo ga hitro obnavljajoči se neporoženevajoči ploščati večskladni epitel ektodermalnega izvora (tj. roženični, limbalni in veznični epitel). Že v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja sta Davanger in Evensen s pionirskim raziskovalnim delom postavila hipotezo o lokalizaciji roženičnih matičnih celic v predelu limbusa, koncept t. i. limbalne paradigme (2). Dokazala sta, da se v bazalnih slojih limbalnega epitela nahaja največje število roženičnih epitelnih matičnih celic, t. i. limbalnih epitelnih matičnih celic (LEMC), ki so ključnega pomena za obnovo roženičnega epitela. Regeneracijska sposobnost epitela je torej odvisna od maloštevilčne celične populacije matičnih celic, ki se nahaja v ustreznih podpornih mikro-okoljih oz. nišah. Hkrati ima limbus pomembno vlogo pregrade in preprečuje vraščanje vezničnega epitela na roženico. Posledica pomanjkanja LEMC ali njihove disfunkcije je bolezen očesne površine (*angl.* limbal stem cell deficiency, LSCD). Zanj je značilna rast vezničnega epitela na roženico – konjunktivalizacija roženice, vaskularizacija roženice in ponavljajoče se in vztrajajoče okvare epitela, ki pogosto vodijo v razjede roženice, kronično vnetje, brazgotinjenje in poslabšanje vida. Pomanjkanje je lahko enostransko ali obojestransko ter delno ali popolno. Vzroki pomanjkanja LEMC so največkrat pridobljeni (kemične in termične poškodbe, Stevens-Johnsonov sindrom, mukozno membranski ali očesni pemfigoid, nepravilno nošenje kontaktnih leč), redkeje prirojeni (aniridija). Diagnozo bolezni postavimo na podlagi anamneze in klinične slike. Zdravljenje je kirurško in je odvisno od obsega prizadetosti (popolno ali delno) (3).

TEHNIKE ZDRAVLJENJA POMANJKANJA LEMC

V primeru delnega pomanjkanja LEMC se lahko z roženice kirurško odstrani vraščajoči veznični epitel s takoimenovano sekvenčno sektorsko veznično epiteliektomijo (*angl.* sequential sector conjunctival epitheliectomy, SSCE). S tem se lahko prepreči konjunktivalizacija roženice že v akutni fazi po poškodbi ali odstrani že dlje časa obstoječ veznični epitel z roženice (4). Za pospešitev epitelizacije roženice z zdravim roženičnim epitelom je Tseng s sodelavci leta 1998 priporočal kritje razgaljene roženice s presadkom amnijske membrane (AM), kar je pospešilo celjenje in izboljšalo končno vidno ostrino (5). Kadar je pomanjkanje LEMC popolno, je potrebna presaditev LEMC za rekonstrukcijo očesne površine. Poznamo klasične kirurške pristope zdravlje-

nja z neposredno presaditvijo limbalnega tkiva in zdravljenje s pomočjo presaditve ex vivo vzgojenega limbalnega epitela iz majhne limbalne biopsije, ki vsebuje tudi LEMC (*angl.* cultivated limbal epithelial transplantation, CLET) (6,7). Glede na prizadetost enega ali obeh oči je presaditev lahko avtologna ali alogenska, tako pri klasični presaditvi limbusa kot pri CLET. Zdravljenje popolnega pomanjkanja LEMC z neposredno presaditvijo limbusa sta leta 1989 uvedla Kenyon in Tseng (8). Opisala sta tehniko avtologne presaditve limbalnega tkiva, ki pride v poštev v primeru enostranske prizadetosti očesa in jo danes imenujemo avtologni veznično-limbalni presadek (*angl.* conjunctival-limbal autografts, CLAU) (9). Pri obojestranski prizadetosti oči je potrebna presaditev alogenskega limbalnega tkiva, ki je lahko kadaverskega izvora – keratolimbalni alograft (*angl.* keratolimbal allograft, KLAL) ali darovano od živega sorodnika (*angl.* living-related conjunctival-limbal allografts, lr-CLAL). Pri slednjem je kirurška tehnika enaka kot pri CLAU. Preživetje alogenskega limbalnega tkiva je v nasprotju z avtolognim kratko, saj v več kot 50 % v 5 letih pride do imunske zavrnitvene reakcije kljub sistemski imunosupresivni terapiji (10-13).

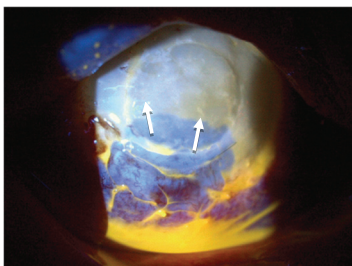
Avtologni veznično-limbalni presadek (CLAU)

CLAU je uspešna metoda zdravljenja enostranske popolne insuficience LEMC (3,8,12,14-16). Na Očesni kliniki smo opravili že več uspešnih presaditev limbusa s tehniko avtolognega veznično-limbalnega presadka (CLAU) pri bolnikih z enostranskim popolnim pomanjkanjem LEMC (3). Ta tehnika vključuje avtologno presaditev dveh veznično-limbalnih presadkov v obsegu 2 ur z zdravega na prizadeto oko. Presadka, veznica in roženica, so nato kriti z amnijsko membrano (AM), ki je prišita na veznico. Prav tako z AM krijemo odvezemna mesta na zdravem očesu. Zaradi relativno velikega odvezemnega mesta lahko ta tehnika v redkih primerih povzroči iatrogeno pomanjkanje LEMC na zdravem očesu (14-17). V našo študijo so bili vključeni 4 bolniki z enostranskim popolnim pomanjkanjem LEMC po kemični poškodbi. Pri vseh smo opažali izraščanje epitela iz limbalnih presadkov po odstranitvi AM 3.-6. dan po posegu. Pri 3 bolnikih se je roženica epitelizirala znotraj 14 dni, pri četrtem bolniku pa šele po 35 dneh. Pri treh bolnikih smo za časa sledenja opažali klinične znake roženičnega epitela, ostal je gladek, prozoren in stabilen

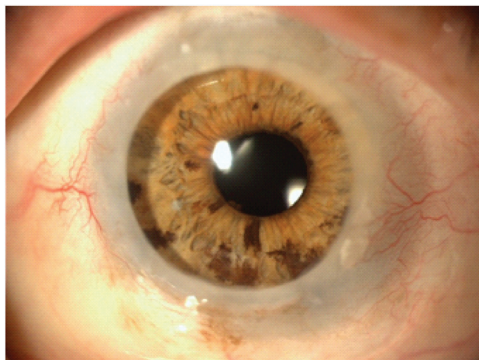
brez neovaskularizacije (slika 3). Vidna ostrina se je pri vseh treh bolnikih izboljšala. Pri bolniku, pri katerem smo istočasno s CLAU naredili še korekcijo simblefaron, smo ob koncu sledenja opazili epitelizacijo z nestabilnim, mozaičnim epitelom roženice in veznice, torej delno pomanjkanje LSCD. Pri nobenem primeru nismo opazili iatrogenih poškodb na donorskem očesu, pri vseh so se odvzemna mesta epitelizirala v nekaj dneh. Naše izkušnje kažejo, da je CLAU varna metoda za rekonstrukcijo očesne površine pri enostranskem pomanjkanju LEMC. Glede na slabši izid pri bolniku, pri katerem smo s CLAU sprostili tudi simblefaron, predlagamo, naj bo presaditev limbusa zadnji poseg pri rekonstrukciji očesne površine, saj vsak dodaten poseg povzroči vnetje ter posledično slabši izid operacije (3). Za uspešnost CLAU je ključnega pomena tudi prepoznavanje izraščanja vezničnega epitela proti limbusu in preprečevanje rasti na roženico, kot je prvi opisal Dua (18).



SLIKA 1: FOTOGRAFIJA OČESA S POPOLNIM ENOSTRANSKIM POMANJKANJEM LEMC IN ZAMOTNJENIM PRESADKOM ROŽENICE 4 LETA PRED CLAU: KRONIČNO VNETHJE, VASKULARIZACIJA IN KONJUNKTIVALIZACIJA ROŽENICE IN PRESADKA ROŽENICE. (FOTO BARBARA KLEMENC)



SLIKA 2: BARVANJE OČESNE POVRŠINE OČESA PO CLAU S FLUORESCIEINOM: IZRAŠČANJE NOVEGA EPITELA (PUŠČICI) IZ SPODNJEGA LIMBALNEGA PRESADKA 3. POOPERATIVNI DAN. (FOTO BARBARA KLEMENC)

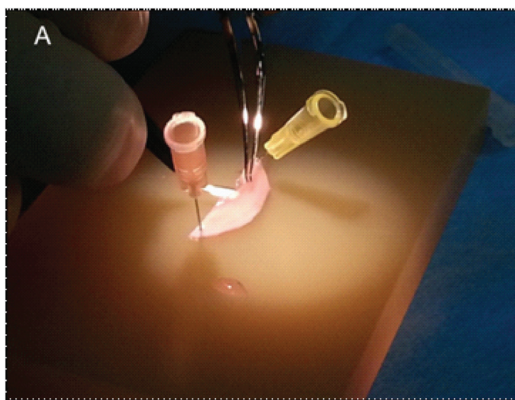


SLIKA 3: POOPERATIVNA FOTOGRAFIJA PREJEMNEGA OČESA 5 LET PO CLAU IN NAKNADNI PRESADITVI ROŽENICE IN OPERACIJI SIVE MRENE: EPITELA LASTNE ROŽENICE IN PRESADKA ROŽENICE JE ŠE VEDNO PROZOREN, GLADEK IN STABILEN. (FOTO BARBARA KLEMENC)

Presaditev gojenega limbalnega epitela (CLET)

Tehnika presaditve ex vivo gojenega limbalnega epitela je novejša metoda zdravljenja, s katero lahko zdravimo tako enostranska delna pomanjkanja LEMC kot tudi popolna obojestranska. Pri enostranskem pomanjkanju je presadek avtolognega izvora, prednost te tehnike pa je, da z zdravega očesa odvzamemo manjšo biopsijo limbalnega tkiva (1-2mm²) v primerjavi z mnogo večjo pri zgoraj opisanem postopku CLAU. Na ta način zmanjšamo možnost iatrogenih poškodb na zdravem, donorskem očesu, sicer pa nima drugih prednosti pred CLAU. Predvsem pa je tehnika CLET pomembna za zdravljenje popolnega obojestranskega pomanjkanja LEMC. Pri teh poškodbah namreč avtologna presaditev ni možna, presaditev alogenskega tkiva kadaverskega izvora (KLAL) ali darovanega od živega sorodnika (Ir-CLAL) pa ima zaradi zavrnitvenih reakcij zelo slabo dolgoročno uspešnost. V raziskavah se je izkazalo, da limbalne matične celice v kulturi izgubijo del svojih imunogenih lastnosti, kar je postavilo temelje za uspešno uporabo CLET v klinični praksi. Odkar je leta 1997 Pellegrini s sod. opisala prvi klinični primer uporabe CLET, so se po svetu razvili številni protokoli gojenja limbalnega epitela (6). Poročana dolgoročna uspešnost CLET je nad 75% (7), z okoli 3 % pojavom zavrnitvenih reakcij v primeru alogenske transplantacije CLET (15-17,19). Klinično sta se najbolj izkazala dva protokola: suspenzijska metoda gojenja LEMC na podpornem mišjem fibroblastnem sloju

(fibroblasti izolirani iz embrionalnih miši – 3T3 J2) ter gojenje eksplantiranega limbalnega tkiva na človeški AM. Na Očesni kliniki smo kot del doktorske naloge dr. Zale Lužnik opravili številne raziskave s področja gojenja limbalnih matičnih celic na AM in raziskovali njihove imunske lastnosti (16,17,20). Tekom teh bazičnih raziskav smo se v preteklosti že povezali z Očesno banko v Benetkah, kjer uporabljajo podporni mišji fibroblastni sloj, in univerzitetno bolnišnico v Antwerpnu, kjer smo se spoznavali s pripravo tkiva in klinično uporabo gojenih limbalnih matičnih celic na AM pod vodstvom prof. dr. Marie-Jose Tassignon. Z omenjenimi izkušnjami ter s sodelovanjem z Zavodom RS za transfuzijsko medicino želimo tehniko gojenja in presaditve LEMC vpeljati v klinično prakso na Očesni kliniki, predvidoma v letu 2018 ali 2019.



**SLIKA 4: PRIPRAVA LIMBALNE BIOPSIJE (VELIKOSTI 2 x 2 x 0.25MM)
S KORNEOSKLERALNEGA OBROČA ZA GOJENJE LEMC POD STERILNIMI POGOJI**

ZAKLJUČKI

Zdravljenje pomanjkanja limbalnih matičnih celic je zahtevno in dolgotrajno. Enostransko pomanjkanje LEMC pri nas uspešno zdravimo z avtologno presaditvijo limbusa s kirurško tehniko CLAU. Alogenska presaditev limbusa (KLAL in Ir – CLAL) ni dolgotrajno uspešna. V razvoju so metode presaditve gojenega limbalnega epitela, ki bi omogočile dolgotrajno preživetje presajenih LEMC z manj zavrnitvenih reakcij v primeru alogenske presaditve ter pomenile manj invazivni poseg na zdravem očesu v primeru avtologne presaditve LEMC.

LITERATURA

1. De Luca M, Pellegrini G, Green H. Regeneration of squamous epithelia from stem cells of cultured grafts. *Regen. Med.* 2006;1(1):45–57.
2. Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature.* 1971;229(5286):560–1.
3. Schollmayer P, Lužnik Z. Conjunctival-limbal autograft in total unilateral limbal stem cell deficiency. *Zdrav Vestn.* 2017;86:266–75.
4. Shortt AJ, Secker GA, Notara MD, Limb GA, Khaw PT, Tuft SJ, et al. Transplantation of Ex Vivo Cultured Limbal Epithelial Stem Cells: A Review of Techniques and Clinical Results. *Surv. Ophthalmol.* 2007;52(5):483–502.
5. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116(4):431–41.
6. Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Cancedda R, De Luca M. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet.* 1997;349(9057):990–3.
7. Baylis O, Figueiredo F, Henein C, Lako M, Ahmad S. 13 Years of cultured limbal epithelial cell therapy: A review of the outcomes. *J. Cell. Biochem.* 2011;112(4):993–1002.
8. Kenyon KR, Tseng SCG. Limbal Autograft Transplantation for Ocular Surface Disorders. *Ophthalmology.* 1989;96(5):709–23. Daya SM, Chan CC, Holland EJ. Cornea society nomenclature for ocular surface rehabilitative procedures. *Cornea.* 2011;30(10):1115–9.
9. Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(22):1697–703.
10. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2002;109(6):1159–66.
11. Miri A, Al-Deiri B, Dua HS. Long-term Outcomes of Autolimbal and Allolimbal Transplants. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1207–13.
12. Ilari L, Daya SM. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology.* 2002;109(7):1278–84.
13. Clinch TE, Goins KM, Cobo LM. Treatment of contact lens-related ocular surface disorders with autologous conjunctival transplantation. *Ophthalmology* 1992;99:634– 8.

13. Mashima Y, Yamada M, Yamada H, et al. Limbal autograft transplantations for chronic ocular surface failures. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1993;47:607–10.
14. Jenkins C, Tuft S, Liu C, et al. Limbal transplantation in the management of chronic contact-lens-associated epitheliopathy. *Eye*. 1993;7:629–633.
15. Li W, Hayashida Y, He H, Kuo CL, Tseng SCG. The fate of limbal epithelial progenitor cells during explant culture on intact amniotic membrane. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007;48(2):605–13.
16. Dua HS, Azuara-Blanco A. Autologous limbal transplantation in patients with unilateral corneal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:273–278.
17. Ahmad S, Osei-Bempong C, Dana R, Jurkunas U. The culture and transplantation of human limbal stem cells. *J. Cell. Physiol*. 2010;225(1):15–9.
18. Lužnik Z, Hawlina M, Maličev E, Bertolin M, Kopitar AN, Ihan A, et al. Effect of Cryopreserved Amniotic Membrane Orientation on the Expression of Limbal Mesenchymal and Epithelial Stem Cell Markers in Prolonged Limbal Explant Cultures. *PLoS One*. 2016;11(10):1–17.

SPREMEMBE OČESNE POVRŠINE POVEZANE S TOPIČNO ANTI-GLAVKOMSKO TERAPIJO

Barbara Cvenkel

*Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Glavkomski bolniki imajo večjo prevalenco suhega očesa kot starostno primerljiva populacija brez glavkoma. Kronična topična terapija je najpomembnejši vzrok za nastanek in poslabšanje bolezni suhega očesa. Stranski učinki zdravljenja se kažejo redkeje kot alergijske reakcije, pogostejše kot toksično vnetni učinki, ki jih sprožijo konzervansi, ekscipienti in sama aktivna učinkovina. Konzervans benzalkonijev klorid (BAK) ima citotoksičen in vnetni učinek, ki se kaže z večjo ekspresijo vnetnih markerjev, povečano apoptozo, zmanjšanjem števila čašastih celic, večjo infiltracijo veznice z vnetnimi celicami, večjim številom dendritičnih celic in metaplastičnimi spremembami epitelnih celic veznice in roženice. To vodi do nestabilnega solznega filma z zvišano osmolarnostjo solz, ta pa sproži signalne poti, ki aktivirajo izločanje vnetnih mediatorjev in celice imunskega odziva. Tak odgovor poškoduje očesno površino in pripomore k še večji nestabilnosti solznega filma ter ustvari začaran krog. Slaba povezanost med simptomi in znaki suhega očesa pri glavkomskih bolnikih je verjetno posledica hipestezije roženice, ki nastane zaradi nevrotoksičnega učinka BAK-a. Zato je za opredelitev stopnje suhega očesa pri kliničnem pregledu potrebno opraviti vsaj ključne diagnostične teste kot sta razpolovni čas solznega filma in fluoresceinsko barvanje roženice. Pri bolnikih s suhim očesom zamenjava kapljic s konzervansi s kapljicami brez konzervansa zmanjša simptome suhega očesa in okvaro očesne površine.

Ključne besede: antiglavkomska terapija, glavkom, očesna površina, suho oko

UVOD

Glavkom in suho oko sta pogosto sočasno prisotna pri očesnih bolnikih in njuna pogostost se s staranjem zvišuje. Prevalenca suhega očesa pri glavkomskih bolnikih znaša 60% in je večja kot pri starostno primerljivi populaciji brez glavkoma, kjer je opisana prevalenca med 6-34% (1,2). Spremembe solznega filma in simptomi suhega očesa dodatno poslabšajo vidno funkcijo in kvaliteto življenja pri glavkomskih bolnikih (3). Stara razdelitev suhega očesa, ki temelji na prizadetosti posamezne komponente solznega filma (npr. vodni ali lipidni sloj) ali na obliko zaradi zmanjšane izločanja solz in evaporativno obliko v praksi ne velja, saj imajo bolniki s simptomi in znaki suhega očesa več dejavnikov tveganja ali disfunkcijo več kot ene vrste celic ali žlez, kar povzroči nestabilen solzni film. Nestabilen solzni film spremlja povečana osmolarnost solz, ki sproži signalne poti v epitelu očesne površine z izločanjem vnetnih mediatorjev in aktivacijo celic imunskega odziva (CD4+ Tcelic), kar nadaljuje in okrepi začaran krog vnetja (4). Na nastanek in poslabšanje že prisotnega suhega očesa pri glavkomskih bolnikih vpliva več dejavnikov, ki niso v celoti pojasnjeni. Klinične in laboratorijske raziskave kažejo, da ima kronična terapija s konzervansi pomembno vlogo pri nastanku suhega očesa (5). Drugi vzroki za disfunkcijo solznega filma pri glavkomskih bolnikih so: spremenjena očesna površina po filtracijskih operacijah glavkoma, vpliv aktivne učinkovine v kapljicah na Meibomove žleze, toksično-vnetni učinki ekscipientov v očesnih kapljicah ter pridružene sistemske bolezni in njihova terapija (npr. parkinsonizem in jemanje antiholinergikov) (6-8).

Učinki topične antiglavkomske terapije na očesno površino

Topična antiglavkomska terapija lahko povzroči alergijske reakcije, še pogostejše pa toksične in vnetne spremembe očesne površine, ki so povezane s kronično terapijo.

Alergijske reakcije nastanejo zaradi aktivne učinkovine, dodanih farmakološko neaktivnih snovi ali ekscipientov in konzervansov. Lahko se pojavijo takoj po uvedbi terapije (tip 1 alergijske reakcije) ali po več mesecih terapije (tip IV alergijske reakcije). Klinična slika je različna od periorbitalnega dermatitisa, konjunktivitisa do blefaritisa (9,10). Najpogostejše so alergijske reakcije na brimonidin in na fiksne kombinacije z brimonidinom in se pojavijo po več mesecih te-

rapije. Kažejo se kot kontaktni dermatitis, folikularni konjunktivitis in veznična hiperemija (10).

Toksično-vnetne spremembe očesne površine pripisujejo predvsem učinkom konzervansov, od katerih je najbolj proučevan benzalkonijev klorid (BAK). Zaradi svojega detergentskega učinka BAK poškoduje hidrofobno roženično pregrado in poveča prehajanje aktivne učinkovine v oko. BAK ima tudi pri nizkih koncentracijah, ki jih vsebujejo očesne kapljice, citotoksičen in vnetni učinek na očesno površino, ki se kaže z večjo ekspresijo vnetnih markerjev, povečano apoptozo, zmanjšanjem števila čašastih celic, večjo infiltracijo veznice z vnetnimi celicami, večjim številom dendritičnih celic in metaplastičnimi spremembami epitelnih celic veznice in roženice (5). Z impresijsko citologijo in pretočno citometrijo so ugotovili večjo ekspresijo humanega levkocitnega antigena (HLA)-DR, intercelične adhezijske molekule (ICAM)-1, interlevkinov (IL)-6, IL-8, IL-10 in dveh kemokinskih receptorjev CCR4 in CCR5 na vezničnem epitelu pri bolnikih, ki so prejeli kronično antiglavkomoško terapijo s konzervansom (11,12). Večja sočasna ekspresija obeh kemokinskih receptorjev (CCR4 in CCR5) kaže, da kronična terapija aktivira obe vrsti imunske reakcije z vključnostjo Tcelic pomagalk (Thelper – Th)1 in Th2. To pomeni, da je vnetje očesne površine pri glavkomaških bolnikih kompleksno in vključuje tako alergijske (Th2 z izločanjem IgE) in toksične mehanizme (Th1 tip IV reakcije) (12). S konfokalno mikroskopijo so ugotovili zmanjšano gostoto sub-bazalnih živčnih vlaken in povrhnjih epitelnih celic roženice pri bolnikih s kronično terapijo s konzervansom (13). Nevrotoksičnost BAK-a so potrdili na živalskem modelu tudi pri nizkih koncentracijah BAK-a (0,0001% in 0,001%) (14).

Ker večina očesnih kapljic vsebuje konzervans BAK, so učinki drugih konzervansov manj raziskani. Polikvaternium-1 (Polikvad®) je konzervans v travoprostu in fiksni kombinaciji travoprost/timolol. Spada v skupino kvarternih amonijevih spojin (podobno kot BAK), njegova molekula je 25x daljša kot molekula BAK-a in nima detergentskega učinka. Laboratorijska raziskava na kulturi humanih celic roženice in veznice je pokazala manjšo citotoksičnost konzervansa polikvada kot BAK-a, klinična študija z uporabo impresijske citologije pa manj sprememb očesne površine (več čašastih celic in manjše metaplastične spremembe epitelnih celic veznice) pri bolnikih na terapiji s travoprostom in polikvadam kot pri tistih, ki so imeli travoprost z BAK-om (15,16). Nasprotno pa so v raziskavi, kjer so učinke travoprost s konzervansom polikvadam (Travatan®) primerjali z

učinki latanoprost z BAK-om (Xalatan®), ugotovili večje izločanje vnetnih markerjev IL-6 in IL-8 pri kapanju kapljic s konzervansom polikvadam (17). S konfokalno mikroskopijo so pri bolnikih s suhim očesom in asimptomatskih glavkomskih bolnikih z eno ali dvema vrstama očesnih kapljic s konzervansom ugotovili večje število dendritičnih celic v roženici in na limbusu kot pri kontrolni skupini (18). Gostota dendritičnih celic je pri glavkomskih bolnikih pozitivno korelirala s fluoresceinskim barvanjem roženice in simptomi suhega očesa. Dendritične celice so antigen-predstavitvene celice in imajo pomembno vlogo pri imunskem odzivu na različne patogene dražljaje, kot so npr. infektivni keratitis, suho oko, vernalni keratokonjunktivitis, nošenje kontaktnih leč, medikamentna in kirurška terapija. Pri vnetjih očesne površine pride do povečanja števila dendritičnih celic v roženici in na limbusu ter do njihove aktivacije z večjo ekspresijo molekul HLA-DR (19). Primerljiva gostota dendritičnih celic pri glavkomskih bolnikih z bolniki s suhim očesom kaže na podobno imunsko posredovano vnetno mikrookolje pri suhem očesu in pri spremembi očesne površine povezane z glavkomsko terapijo (18).

Učinki aktivne učinkovine na očesno površino

Pri bolnikih s topično terapijo z analogi prostaglandinov (PGA) so opazili večjo prevalenco disfunkcije Meibomovih žlez, saj je kar ena petina bolnikov, pri katerih je bila napravljena ekskoleacija halacija, jemala očesne kapljice s PGA (20). V presečni raziskavi so ugotovili, da je imela skupina bolnikov s topičnimi PGA več sprememb v morfologiji in funkciji Meibomovih žlez (7). Na večji skupini glavkomskih bolnikov z različno antiglavkomsko terapijo so potrdili, da je bila prevalenca disfunkcije Meibomovih žlez prisotna pri 95% bolnikov z monoterapijo s PGA in le pri 58% bolnikov, ki so imeli topično terapijo brez PGA (21). Pri vseh je bila prisotna obstruktivna oblika disfunkcije, ki je povezana s hiperkeratinizacijo izvodil Meibomovih žlez. Dolgotrajna terapija s PGA lahko povzroči keratinizacijo Meibomovih izvodil skupaj s hipertrihozo in periokularno hiperpigmentacijo verjetno preko skupne molekularne poti.

Učinki dodanih farmakaloško neaktivnih snovi (ekscipientov)

Ekscipienti v očesnih kapljicah imajo različne funkcije, na primer kot pufri, antioksidanti, za povečanje topnosti in boljšega prehajanja aktivne učinkovine v oko. Analiza glavkopskih kapljic je pokazala, da so med njimi velike razlike v vsebnosti prostih radikalov in pH-jih (8). Prosti radikali povečajo oksidativni stres neodvisno od konzervansa in poškodujejo očesno površino, in so skupaj z nefiziološkim pH-jem raztopine vzrok za slabo prenašanje kapljic. Najvišjo raven prostih radikalov med glavkopskim kapljicami so izmerili za apraklonidin (Iopidine®), ki zaradi pogostosti alergijsko-toksičnih reakcij ni registriran za kronično zdravljenje glavkoma, temveč le za preprečitev skokov očesnega tlaka po kirurških posegih (22,23). Generična zdravila vsebujejo druge pomožne snovi kot originatorji, zato smernice Evropskega glavkopskega združenja opozarjajo, da je po zamenjavi originatorja z generikom potrebno bolj skrbno spremljati glavkopske bolnike. Ekscipienti lahko povzročijo enako okvaro očesne površine kot konzervansi. To so in vitro ugotovili za makrogolglicerol hidroksistearat 40 (MGHS40), ki je v generiku latanoprostu v 1000x večji koncentraciji kot v drugih kapljicah (originatorji) zaradi izboljšanja vodotopnosti latanoprost (24).

Simptomi in znaki suhega očesa pri glavkopskih bolnikih

Bolniki, ki kapajo več kapljic na dan imajo večjo okvaro roženičnega epitela in krajši razpolovni čas solznega filma (TBUT) (25,26). V raziskavi, ki je vključila bolnike s topično terapijo le v enem očesu (drugo nezdravljeno kot kontrola), so ugotovili, da so imele zdravljene oči statistično značilno krajši TBUT, višjo osmolarnost solz, nižji solzni meniskus, krajši Schirmer test in več blefaritisa kot kontrolne oči (27). Simptome suhega očesa zajamejo različni vprašalniki, največkrat vprašalnik OSDI (Ocular Surface Disease Index), ki pa pri glavkopskih bolnikih ni specifičen za suho oko, saj zajame simptome, ki so povezani z izpadi v vidnem polju (25). Vprašalnik, ki vključi le očesne simptome (brez motenj vida pri različnih aktivnostih kot OSDI), npr. DEQ-5, je zato verjetno primernejši za glavkopske bolnike (28).

Korelacija med simptomi in znaki suhega očesa je slaba. Le 11% bolnikov s simptomi suhega očesa opredeljenimi z OSDI je imelo vse 3 klinične teste (TBUT, Schirmerjev test in barvanje z lizamin zelenim barvilom) patološke (1). Slaba ko-

relacija med simptomi in znaki bolezni suhega očesa pri glavkoma bolnikih je verjetno posledica hipestezije roženice zaradi nevrotoksičnosti BAK-a.

Po trabekulektomiji z delujočo filtracijsko blazinico imajo bolniki pogosto simptome suhega očesa. Nekatere filtracijske blazinice se postopno povečajo, zvišajo in lahko povzročajo težave kot so bolečina, sklenje in pečenje. Čeprav ti bolniki ne kapajo antiglavkomske terapije, imajo več povrhnjih epitelnih defektov in skrajšan TBUT kot kontrolna skupina (6). Ugotovili so, da imajo bolniki s kronično antiglavkomo terapijo in po funkcionalni trabekulektomiji več simptomov suhega očesa, skrajšan TBUT in višjo osmolarnost solz v primerjavi s kontrolno skupino (29).

ZAKLJUČKI

Spremembe očesne površine, ki jih povzroči kronična antiglavkomska terapija so odvisne od posameznikove občutljivosti (npr. že obstoječi simptomi/znaki suhega očesa), od števila kapljic na dan, konzervansov, dolžine trajanja terapije, same aktivne učinkovine in ekscipientov. Zato bolnikom predpišemo čim manjše število učinkovitih zdravil. Kronična terapija ima toksično-vnetni učinek na očesno površino, ki se pri kliničnem pregledu najpogosteje kaže z disfunkcijo Meibomovih žlez obstruktivnega tipa, skrajšanim TBUT, in Schirmerjevim testom in epitelijskimi defekti roženice ter veznice. Zaradi šibke povezanosti simptomov in znakov suhega očesa so diagnostični testi (fluoresceinski test, TBUT) ključni za opredelitev okvare očesne površine. Če so prisotni simptomi in/ali znaki suhega očesa pri uvedbi terapije ali se pojavijo med zdravljenjem glavkoma, je priporočljivo kapljice s konzervansom BAK-om zamenjati s kapljicami brez konzervansa oziroma z manj toksičnim konzervansom.

Poleg kliničnega pregleda so na trgu tudi diagnostični testi, s katerimi kvantitativno izmerimo osmolarnost solz (TearLab, Sandiego, Kalifornija, ZDA) in matriksno metaloproteinazo (MMP)-9. Hiperosmolarnost solz je pomemben pokazatelj stopnje suhega očesa (30). MMP-9 je pomemben označevalec vnetja, katerega raven je zvišana v solzah bolnikov s suhim očesom (31). Kvantitativno merjenje MMP-9 v solzah s komercialno dostopnim kitom (InflammaDry, Rapid Pathogen Screening, Sarasota, Florida, ZDA) lahko omogoči zgodnjo diagnozo, zdravljenje in spremljanje bolezni očesne površine tudi pri glavkoma bolnikih (32).

LITERATURA

1. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17:350-5.
2. Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:136-43.
3. Skaliky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1-9 e2.
4. Pflugfelder SC, de Paiva CS. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology* 2017;124:S4-S13.
5. Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312-34.
6. Neves Mendes CR, Hida RY, Kasahara N. Ocular surface changes in eyes with glaucoma filtering blebs. *Curr Eye Res* 2012;37:309-11.
7. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1181-5.
8. Lockington D, Macdonald EC, Stewart P, Young D, Caslake M, Ramaesh K. Free radicals and the pH of topical glaucoma medications: a lifetime of ocular chemical injury? *Eye (Lond)* 2012;26:734-41.
9. Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:459-63.
10. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2002;37:21-6.
11. Baudouin C, Hamard P, Liang H, Creuzot-Garcher C, Bensoussan L, Brignole F. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004;111:2186-92.
12. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115:109-15.
13. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009;147:725-35 e1.
14. Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, et al. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1792-802.
15. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-pre-

- served, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010;27:837-45.
16. Sezgin Akcay BI, Guney E, Bozkurt TK, Topal CS, Akkan JC, Unlu C. Effects of Polyquaternium- and Benzalkonium-Chloride-Preserved Travoprost on Ocular Surfaces: An Impression Cytology Study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014.
 17. Paimela T, Ryhanen T, Kauppinen A, Marttila L, Salminen A, Kaarniranta K. The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF-kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1189-96.
 18. Mastropasqua R, Agnifili L, Fasanella V, et al. In Vivo Distribution of Corneal Epithelial Dendritic Cells in Patients With Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5996-6002.
 19. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, et al. Epithelial dendritic cell distribution in normal and inflamed human cornea: in vivo confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:736-44.
 20. Cunniffe MG, Medel-Jimenez R, Gonzalez-Candial M. Topical antiglaucoma treatment with prostaglandin analogues may precipitate meibomian gland disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27:e128-9.
 21. Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S, Karakaya J, Irkeç M. The Association of Chronic Topical Prostaglandin Analog Use With Meibomian Gland Dysfunction. *J Glaucoma* 2016;25:770-4.
 22. Araujo SV, Bond JB, Wilson RP, Moster MR, Schmidt CM, Jr., Spaeth GL. Long term effect of apraclonidine. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1098-101.
 23. Chen TC. Brimonidine 0.15% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1707-12.
 24. Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, Sinha D, Wylegala E, Kaarniranta K. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. *J Biochem Pharmacol Res* 2014;2:175-84.
 25. Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, Utine CA, Akpek EK. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:2241-8.
 26. Pflugfelder SC, Baudouin C. Challenges in the clinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1575-83.
 27. Wong ABC, Wang MTM, Liu K, Prime ZJ, Danesh-Meyer HV, Craig JP. Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. *Ocul Surf* 2018.
 28. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.

29. Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye (Lond)* 2013;27:1142-50.
30. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2039-47.
31. Sambursky R, Davitt WF, 3rd, Latkany R, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:24-8.
32. Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A. Matrix Metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. *Ophthalmology* 2016;123:2300-8.

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA OČESNO POVRŠINO

Mirna Štabuc Šilih,^{1,2} Ana Gornik¹

¹ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Kontaktne leče so široko dostopen pripomoček za korekcijo vida. S svojo prisotnostjo povzročajo strukturne in metabolne spremembe očesne površine, kar lahko vodi v nelagodje, zaplete in tudi prekinitev uporabe kontaktnih leč. Poznavanje vpliva na očesno površino je pomembno za vsakega, ki se pri svojem delu srečuje z uporabniki kontaktnih leč.

Kontaktne leče zaradi stika umetnega materiala s prilegajočimi strukturami očesne površine kljub velikim napredkom v materialih in oblikovanju predstavljajo tujek. Z aplikacijo postanejo sestavni del optičnega sistema očesa. Vplivajo prav na vse dele očesa, s katerimi so v stiku: na veke, veznico in roženico. Spremembe nastanejo zaradi mehanskih in metabolnih dejavnikov in so lahko reverzibilne ali ireverzibilne. Njihovo poznavanje je pomembno, saj se pri vsakdanjem delu vedno pogosteje srečujemo z nosilci kontaktnih leč.

Ključne besede: kontaktne leče, očesna površina, veke, veznica, roženica

UVOD

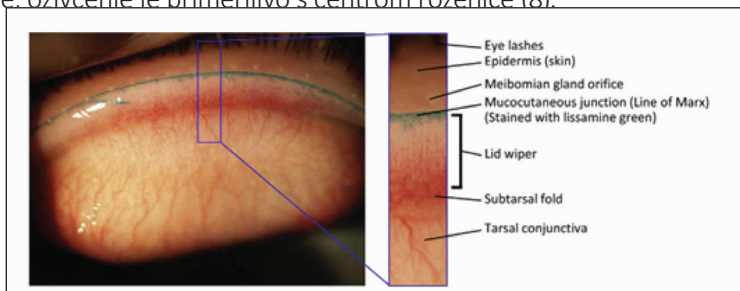
Kontaktne leče (KL) so razširjen in tudi v prosti prodaji dostopen pripomoček, ki se največkrat uporablja za korekcijo vida. Uporablja jih že več kot 140 milijonov ljudi (1), od tega kar 85% nosi mehke KL leče (2). Gre za pripomoček, ki je vstavljen neposredno na očesno površino, s tem postane del optičnega sistema očesa, še vedno pa zaradi umetnega materiala predstavlja tujek v očesu (3). Približno 12% do 51% nosilcev prekine nošnjo (4), glavni razlog je nelagodje pri uporabi KL (5). Na voljo je širok spekter KL, najpogosteje se uporabljajo silikon-hidrogelne meh-

ke KL (mKL) in poltrde KL (pKL) iz novejših polimerov, ki so prepustni za kisik (RGP – rigid gas permeable); redkeje trde (tKL) iz polimetil-metakrilata. Večinoma se uporabljajo za korekcijo refraktivne napake; za korekcijo iregularnega astigmatizma v prisotnosti keratokonusa in drugih sprememb roženice (marginalne pelucidne degeneracije, po vnetjih in operacijah roženice), v terapevtske (pri bolezenskih stanjih, poškodbah in po operacijah) in kozmetične namene (npr. pri kolobomih oz. popoškodbenih defekti šarenice, albinizmu).

V nadaljevanju se bomo osredotočili na spremembe v tkivih očesne površine, ki se zgodijo zaradi nošnje KL. V literaturi so opisane spremembe vek in disfunkcija Meibomovih žlez, spremembe veznice, limbusa in roženice, KL vplivajo tudi na zmanjšano mežikanje. Opisane spremembe pogosto vodijo v nelagodje ob nošnji KL, občasno pa tudi v zaplete. V članku bomo metodično predstavili spremembe očesne površine ob uporabi KL.

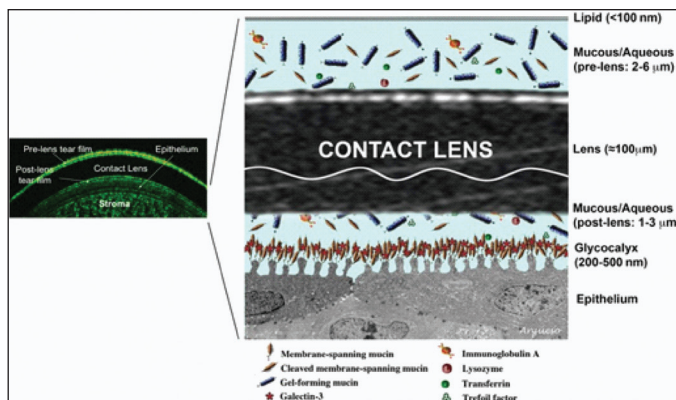
VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA VEKE

Rob veke lahko strukturno in anatomsko razdelimo na tri področja – anteriorni in posteriorni del in prosti rob veke. Na posteriornem delu roba so prisotna izvodila Meibomovih žlez, pod njimi stik epidermisa in veznične sluznice (Marxova linija); 0,6 mm pod notranjim robom veke sledi zona marginalne veznice (*angl.* lid wiper zone; LWZ) (6). Nekeratinizirana marginalna veznica (LWZ) je neposredno v stiku z zrkлом, ob mežikanju razporeja prekornealni solzni film. Izločanje mucina iz čašastih celic v marginalni veznici služi kot mazivo in zmanjša trenje med zrkлом in robom veke (7). LWZ spada med najbolj oživčene predele veznice, oživčenje je primerljivo s centrom roženice (8).



SLIKA 1. PRIKAZ NORMALNEGA TKIVA VEKE PRI EVERTIRANJU. VIDNA JE MARGINALNA TARZALNA VEZNICA (LWZ) V ODNOSU DO OSTALIH ANATOMSKIH STRUKTUR VEKE, MARXOVA LINIJA (MUKOKU-

TANI STIK) JE PRIKAZANA Z BARVILOM LISAMIN ZELENLO. (MARIA NAVASCUES-CORNAGO. NORMAL EVERTED EYELID, SHOWING THE LOCATION OF THE LID WIPER AND ADJACENT ANATOMICAL STRUCTURES. LISSAMINE GREEN STAIN HIGHLIGHTS THE MUCOCUTANEOUS JUNCTION (LINE OF MARX). N. EFRON ET AL. LID WIPER EPITHELIOPATHY. PROG RETIN EYE RES. 2016 JUL;53:140-174.)



SLIKA 2. PRIKAZ VPLIVA KONTAKTNE LEČE NA RAZDELITEV PREKORNEALNEGA SOLZNEGA FILMA. (P. ARGÜESO. TEAR FILM STRUCTURE WITH A CONTACT LENS IN SITU. CRAIG JP, WILLCOX MDP, ARGÜESO P, ET AL. THE TFOS INTERNATIONAL WORKSHOP ON CONTACT LENS DISCOMFORT: REPORT OF THE CONTACT LENS INTERACTIONS WITH THE TEAR FILM SUBCOMMITTEE. INVEST OPHTHALMOL Vis Sci. 2013;54:TFOS123–TFOS156.)

LWZ je v neposrednem stiku s KL in izpostavljena trenju zaradi tanjšanja solznega filma in nestabilne vlažnosti KL. Trenje vodi v poškodbo LWZ, barvanje (9) in strukturne spremembe epitela, ki se splošči - pride do atipične keratinizacije (10). Po raziskavah so spremembe v predelu LWZ prisotne pri 85% nosilcev KL (11) - pri nosilcih pKL v 84,4% in pri nosilcih mKL v 58,1% (12).

Poznavanje mikrobioma veke oz. kolonizacije veke z mikroorganizmi pri nosilcih KL lahko pomaga v odločitvi pri zdravljenju zapletov, povezanih z uporabo KL, kot so infektivni keratitis in druga infektivna vnetja. Po literaturi nekateri avtorji sicer niso ugotavljali razlik v mikrobiomu vek med nosilci in ne-nosilci KL (13). Večina avtorjev pa je ugotavljala razlike med ne-nosilci KL in nosilci KL, pri slednjih so ugotavljali spremenjeno mikrobo populacijo vek, ki je bila primerljiva mikrobiomu kože (*Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Micrococcus*, *Rothia*, *Pseudomonas*) (14).

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA MEŽIKANJE

Mežikanje razporeja prekornealni solzni film, omogoča optimalno optično površino roženice, in odstranjuje naslage in tujke iz solznega filma (15). Frekvenca mežikanja je povezana s senzibiliteto roženice in občutkom suhosti (16-19). Po več študijah je pri nosilcih mKL in pKL zaradi znižane občutljivosti roženice ob uporabi KL zmanjšana frekvenca mežikanja. (20-22). Interakcija KL z očesnimi tkivi ob mežikanju in nestabilnem solznem filmu povzroča zgoraj opisano poškodbo LWZ. Pri uporabi novejših materialov je trenje pri mežikanju med KL, površino roženice in veznice manjše, zaradi tega je tudi občutek pri uporabi KL boljši (23,24).

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA MEIBOMOVE ŽLEZE

Meibomove žleze (MŽ) so velike sebaceozne žleze, ki so locirane v predelu tarzusa vek in izločajo lipidni meibum, ki tvori lipidni del solznega filma in preprečuje pretirano izhlapevanje vodne komponente solznega filma (25), omogoča enakomerno razporejanje solznega filma in ga stabilizira (26). Disfunkcija MŽ, ki je kronična, difuzna motnja v delovanju MŽ, se kaže z obstrukcijo izvodil in kvantitativnimi in kvalitativnimi spremembami v sestavi žleznih izločkov (26). Predstavlja glavni etiološki dejavnik za nastanek evaporativnega suhega očesa (27,28). Simptomatika suhega očesa je pri nosilcih KL pogosta, pojavlja se pri 30-50% (29-31). Uporaba KL spremeni strukturo in delovanje MŽ pri do 30% nosilcev KL (32-40): pride do izgube in odsotnosti acinusov in periglandularnega intersticija, skrajšanja dolžine MŽ (spremembe so pri nosilcih mKL bolj izrazite na spodnji, pri nosilcih pKL pa na zgornji vek); spremenjena sta sestava in izločanje meibuma (38), ki je močno zmanjšano (39). V literaturi so opisane tudi spremembe vek, povezane z blagim vnetjem očesne površine pri disfunkciji MŽ ob uporabi KL: vaskulariziran in iregularen rob vek (41-43), obstrukcija izvodil s skupki odluščenih epitelnih celic (44).

VPLIV NOŠNJE KONTAKTNIH LEČ NA BULBARNO IN TARZALNO VEZNICO

Normalno veznico predstavlja tanek neporoženevajoč sloj epitelnih celic z vmesnimi čašastimi celicami (45). Ob uporabi KL lahko pride zaradi mehanskega

učinka v paralimbarnem delu veznice do ploščatocelične metaplazije oz. spremembe v poroženjavajoč epitel - celice se sploščijo, njihova površina se poveča, pride do sprememb jedra (piknocitytoza) in izgube čašastih celic (46). Opisane spremembe so prisotne pri skoraj vseh nosilcih KL (47), pojavijo se lahko že po dveh tednih uporabe KL.

Hiperemija je lahko prisotna pri nosilcih mKL in pKL. Pri nosilcih mKL nastane zaradi mehanskega učinka, ko neposredni pritisk mKL na tkivo veznice povzroči zaporo drobnega žilja ali poškodbo vezničnega tkiva (48). V predelih mehanskega delovanja mKL na veznico se veznica tudi barva, tipično 2 mm od limbusa (49), kjer na veznico pritiska rob KL in po njej ob mežikanju drsi (50). Zaradi veznične topografije, ki je najbolj ploska v nazalnem kvadrantu, je barvanje tam najbolj izrazito, najmanj pa v zgornjem kvadrantu (49). Barvanje veznice je posledica različnih premerov mKL, slabšega prileganja KL in oblike roba KL (51). Pri nosilcih pKL se lahko veznica barva »na 3 in 9 uri«, barvanju sta lahko pridružena bulbarna in limbalna hiperemija (52).

Opisane so tudi gube in zavihki veznice, ki nastanejo zaradi mehanskega vpliva KL (53). Zavihki so iregularni, prosto premični deli veznice, ki nastanejo 1,5 mm od limbusa pri nosilcih mKL, kjer rob slabo prilegajoče KL mehansko odriva veznico (54), ob prekinitvi nošnje KL pa izzvenijo. Histološko predstavljajo normalen dislociran veznični epitel, ki je izgubil pritrditev na podlago, med premaknjenimi epitelnimi celicami pa so se vzpostavile nove povezave (55). Gube veznice se pojavljajo v spodnji polovici bulbarne veznice in potekajo vzporedno z robom veke (56); njihov nastanek je povezan s suho očesno površino in mehansko poškodbo veznice zaradi povečanega trenja. Po raziskavah sta epitelioopatija LWZ in prisotnost vezničnih gub najboljša kazalnika suhosti očesne površine pri nosilcih KL (57).

Konjunktivohalaza, ki opredeljuje ohlapno odvečno veznico v predelu roba spodnje veke (v odsotnosti edema), se običajno pojavlja pri starejših. Zaradi bližine solznega meniskusa mehansko preprečuje enakomerno porazdelitev solznega filma po očesni površini. Pri daljši nošnji KL je konjunktivohalaza pogostejša (58). Pojavi se zaradi razgrajevanja kolagena (59), zato je veznica tudi stanjšana (60).

Tarzalna veznica je nežna veznična membrana na notranji strani veke, ki je normalno gladka ali nežno zrnata (pri 85% ljudi prekrita z drobnimi papilami) (61). Kombinacija mehanske poškodbe veznice zaradi KL in hipersenzitivnosti tipa I.

in IV. na alergene (najverjetneje na mucinski sloj KL) vodi v sekundarno obliko gigantopapilarnega konjunktivitisa (GPK). GPK je običajno simptomatski, povečanje papilarne reakcije na tarzalni veznici povzroča nelagodje ob uporabi KL, običajno pride do mukoznega izločka. Terapija je usmerjena v zmanjšanje vpliva mehanskih in imunoalergijskih dejavnikov z namenom omogočanja nadaljne uporabe KL. Primarni ukrep je prekinitev uporabe KL za 2-4 tedne, ponovna postopna uvedba KL s poudarkom na temeljiti higieni in pogostejšim čiščenjem KL. Svetuje se uporaba tekočin za čiščenje brez konzervansov, pred vstavljanjem pa spiranje KL s fiziološko raztopino. Smiselna je menjava mKL za enodnevne z nižjim modulom rigidnosti, pri pKL pa sprememba diametra in materiala KL (s srednjimi vrednostmi difuzijskega koeficienta prepustnosti za kisik za zmanjšanje adherence proteinskih depozitov na KL) (62). V kolikor se simptomi ponovijo, je smiselna uvedba stabilizatorja mastocitov ali kombinacije antihistaminika s stabilizatorjem mastocitov (63). Uporaba steroidov je vprašljiva (62), nekateri jih odsvetujejo zaradi možnosti sekundarne okužbe (63).

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA LIMBUS ROŽENICE

Limbalne epitelijske zarodne celice se nahajajo v obroču premera 1,5 mm na meji med prozorno roženico in sklero (64). So esencialne za obnavljanje epitela roženice in delujejo kot pregrada, ki onemogoča rast vezničnega epitela čez roženico. Vzrokov za insuficienco limbalnih celic (ILC) je veliko: poškodbe (kemične, kirurške), kongenitalne anomalije, sevanje, imunske bolezni očesne površine, uporaba KL. Zaradi mehanskih in metabolnih vzrokov ob nošnji KL pride do disfunkcije mikrookolja limbalnih kript in zarodnih celic, ki sčasoma vodi v izgubo zarodnih celic (66-68,70). Kasneje lahko pride do preraščanja roženice z veznico, perzistentnih epitelnih defektov, superficialne neovaskularizacije strome roženice ter fotofobije, nelagodja in poslabšanja vida (69). Pri pregledu je opazna izguba prozornosti roženice, vidni so opačni epitelni podaljški (od dela prizadetega limbusa proti centru roženice), v pozni stopnji pride do vaskularizacije (71). Pri rednih pregledih je potrebno biti pozoren na zgodnja, subtilna znaka ILC, predvsem v zgornjem delu roženice, ki sta: vrtinčast vzorec zakasnjene barvanja s fluoresceinom (»late staining«) zaradi poroznosti prizadetega epitela in punktatna epitelopatija. V literaturi je uporaba KL kot vzrok ILC opisana pri približno 15-73% primerov ILC (65,66), ILC pa se pojavlja pri 2,4–5% nosilcev

KL, več pri ženskah (67-69). Najpogosteje je ILC opisana v zgornjem kvadrantu (67,70). V kolikor so prisotni znake ILC je svetovana prekinitev nošnje KL. Prehodno je smiselno tudi lokalno zdravljenje s kortikosteroidi brez konzervansa in umetnimi solzami. V kolikor pacient ne želi prekiniti nošenja KL, je potrebno optimizirati očesno površino in omejiti čas uporabe KL, smiselna je tudi menjava za dnevne KL (68). Pri napredovalih oblikah ILC pridejo v poštev kirurške oblike zdravljenja (70-74).

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA ROŽENICO

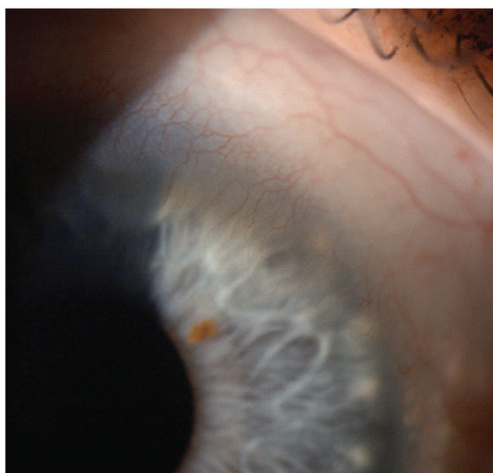
VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA EPITEL ROŽENICE

Roženične epitelne celice se menjajo pri procesu apoptotične deskvamacije zaradi strižnih sil vek in centripetalnega pritiska (42). Zaradi mehanskih in metabolnih vzrokov, kompresije in hipoksije (75), KL upočasni obnovljanje epitela, epitelne celice se sploščijo in so bolj iregularne (76,77). Metabolne posledice zaradi uporabe KL (hipoksija, acidoza) in zastajanje solznega filma pod KL vplivajo na zmanjšano barierno funkcijo roženice (42). Občasno zaradi kombinacije izsušene, na očesno površino prilepljene KL, sprememb v epitelu in prisotnosti bakterijskih proteaz (78) pri odstranitvi KL pride do erozij, ki so vedno simptomatske. Sicer se površina roženice pri 19,5-60% nosilcev KL barva (79, 80), tudi pri asimptomatskih posameznikih. Zaradi izsuševanja ob nepopolnemu mežikanju je pri uporabnikih mKL značilno pasasto arkuatno barvanje v spodnjem delu roženice. Ob uporabi tanjših in zelo hidrofilnih mKL pa lahko pride (ob izsušitvi KL) do vzorca centralnega barvanja roženice zaradi osmotskega vleka tekočine na KL z roženice (42). Nosilci pKL imajo lahko tipično barvanje roženice »na 3 in 9 uri« zaradi slabšega pokritja roženice z veko ob mežikanju (52) ali tesnejšega prileganja KL na teh mestih (62), pridruženi sta lahko limbalna in vežnična hiperemija.

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA STROMO ROŽENICE

Ob uporabi KL pride do izgube keratocitov v anteriorni (18-30%) in posteriorni stromi (7-18%) (75,81-83). Avtorji navajajo kot vzrok sproščanje IL-8 in epidermalnega rastnega faktorja iz epitelnih celic, ki so mehansko stimulirane s KL

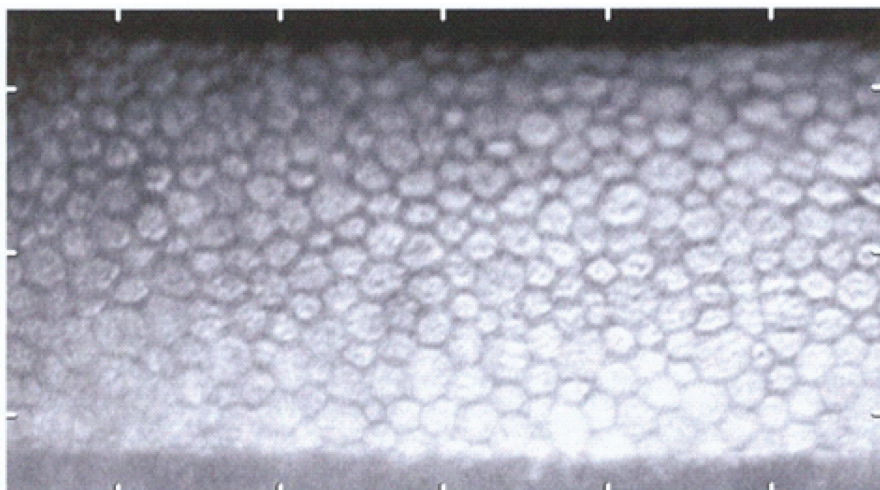
(84). Pri nosilcih so opisane tudi globoke stromalne opacifikacije, katerih etiologija še ni pojasnjena (42). Pomemben zaplet pri uporabnikih KL so infektivni stromalni infiltrati - nošnja KL za 3x poveča možnost mikrobnega keratitisa, ob podaljšani nošnji (čez noč) pa se verjetnost poveča za 5x (86). Pri nekaterih nosilcih KL so prisotni manjši infiltrati z difuzno infiltracijo velikosti do 0,2 mm, ki se ne barvajo in niso posledica mikrobne okužbe (3). Pri pretirani nošnji KL pride sčasoma do vraščanja limbalnega žilja v prozorno stromo, proces je asimptomatski (85).



SLIKA 3. NEOVASKULARIZACIJA ROŽENIČNE STROME PRI NOSILKI KL.
LJUBLJANA, OČESNA KLINIKA, FEBRUAR 2018.

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA ENDOTEL ROŽENICE

Spremembe v endotelni morfologiji so najboljši indikator kornealnega stresa (87). Uporaba KL vodi v acidozo zaradi kronične hipoksije (ki povzroči prevedbo na anaerobni metabolizem) in zastajanja CO₂ pod KL. Acidoza lahko akutno privede do edema endotelnih celic in tvorbe endotelnih mehurčkov (bočenje endotelnih celic v spr. prekat), kronično pa vodi v endotelni polimegatzem (raznolikost v velikosti celic) in pleomorfizem (raznolikost v obliki celic) (3,85). Dolgotrajna uporaba KL lahko privede tudi do izgube endotelnih celic (87).



SLIKA 4. PLEOMORFIZEM IN POLIMEGATIZEM PRI NOSILCU KONTAKTNIH LEČ. LJUBLJANA, OČESNA KLINIKA, NOVEMBER 2015.

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA ROŽENIČNO TOPOGRAFIJO

KL naj bi v manjši meri, a statistično značilno, vplivale na roženično topografijo, največ tKL (75%) in pKL (57%), manj mKL (31%) (88) – centralni del roženice se splošči za od 0,04 mm (pri mKL) do 0,13 mm (pri pKL) s posledičnimi spremembami v refrakciji (89). Nekateri avtorji vpliva mKL na roženično topografijo niso potrdili (90,91).

VPLIV KONTAKTNIH LEČ NA TEMPERATURO OČESNE POVRŠINE

Pri nosilcih KL je bila z infrardečo kamero izmerjena višja temperatura očesne površine kot pri ne-nosilcih ($37,1 \pm 1,7$ °C v primerjavi z $35,1 \pm 1,1$ °C), spremembe naj bi bile posledice dobre prevodnosti KL za toploto in zmanjšane evaporacije z očesne površine (92). Drugi avtorji so s simulacijskimi modeli ocenili, da se z nošnjo KL temperatura očesne površine zmanjša zaradi povečane evaporacije (93).

ZAKLJUČEK

KL kljub izboljšavam v materialih, oblikah in tekočinah za vzdrževanje še vedno vplivajo na očesno površino, zato je potrebno še posebej vztrajati na edukaciji pacientov in rednih kontrolnih pregledih. Tako lahko zmanjšamo tveganje za resne zaplete povezane s slabim vzdrževanjem in nepravilno uporabo KL.

LITERATURA

1. Stapleton F, Keay L, Jalbert I & Cole N. The epidemiology of contact lens related infiltrates. *Optom Vis Sci* 2007; 84: 257– 272.
2. Morgan PB, Woods CA, Tranoudis IG et al. International contact lens prescribing in 2015. *Cont Lens Spectr* 2016; 31: 24–29.
3. Štabuc M. Dejavniki tveganja za zaplete pri uporabi kontaktnih leč. *Zdravniški vestnik, letnik 85, številka 2, str. 109-118.*
4. López-de la Rosa A. et al. Ocular response to environmental variations in contact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2017 Jan;37(1):60-70.
5. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E & Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea* 2007; 26: 168–174.
6. N. Efron et al. Lid wiper epitheliopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2016 Jul;53:140-174.
7. Knop, N., Korb, D.R., Blackie, C.A., Knop, E., 2012. The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink. *Cornea.* 2012 Jun;31(6):668-79.
8. Lowther GE, Hill RM. Sensitivity threshold of the lower lid margin in the course of adaptation to contact lenses. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1968;45:587–594.
9. Korb DR Herman JP Greiner JV Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* . 2005; 31: 2–8
10. Knop E Knop N Zhivov A The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* . 2011; 218: 449–461.
11. Schulze MM, Srinivasan S, Hickson-Curran SB, et al. Lid Wiper Epitheliopathy in Soft Contact Lens Wearers. *Optom Vis Sci.* 2016;93(8):943–954.
12. Shiraishi, A. e tal. Prevalence of upper- and lower-lidwiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. *Eye Contact Lens.* 2014 Jul;40(4):220-4.
13. Zhang H, et al. Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:128–136.

14. Willcox MD. 2013. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res* 117:99–105, Shin H, Price K, Albert L, et al. Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *mBio*. 2016;7:e00198-16
15. Pult H et al. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf*. 2015 Jul;13(3):236-49.
16. Collins M, Seeto R, Campbell L, Ross M. Blinking and corneal sensitivity. *Acta Ophthalmol* 1989;67:525–31.
17. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4–12.
18. Collins MJ, Iskander DR, Saunders A, Hook S, Anthony E, Gillon R. Blinking patterns and corneal staining. *Eye Contact Lens* 2006;32:287–93.
19. York M, Ong J, Robbins JC. Variation in blink rate associated with contact lens wear and task difficulty. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1971;48: 461–7.
20. Stapleton F et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: report of the sub-committee on neurobiology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS71–97.
21. Situ P et al. Effects of silicone hydrogel contact lens wear on ocular surface sensitivity to tactile, pneumatic mechanical, and chemical stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6111–7.
22. Murphy PJ, Patel S, Marshall J. The effect of long-term, daily contact lens wear on corneal sensitivity. *Cornea* 2001;20:264–9.
23. Dunn AC et al. Lubrication regimes in contact lens wear during a blink. *Tribol International* 2013;63:45-50.
24. Pult H et al. Spontaneous Blinking from a Tribological Viewpoint. *Ocul Surf*. 2015 Jul;13(3):236-49.
25. Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film—a review. *Exp Eye Res* 2015; 137:125–138.
26. Arita R. et al. Meibomian Gland Dysfunction and Contact Lens Discomfort. *Eye Contact Lens*. 2017 Jan;43(1):17-22.
27. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 1266–1270.
28. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347–351.
29. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the contact lens dry eye questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469–475.
30. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610–618.
31. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, et al. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40–46.

32. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980;51:243–251.
33. Ong BL, Larke JR. -Meibomian gland dysfunction: Some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:144–148.
34. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116:379–384.
35. Villani E, Ceresara G, Beretta S, et al. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5215–5219.
36. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Association of contact lens-related allergic conjunctivitis with changes in the morphology of meibomian glands. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:14–19.
37. Rohit A, Willcox M, Stapleton F. Tear lipid layer and contact lens comfort: A review. *Eye Contact Lens* 2013;39:247–253.
38. Machalinska A, Zakrzewska A, Adamek B, et al. Comparison of morphological and functional meibomian gland characteristics between daily contact lens wearers and nonwearers. *Cornea* 2015;34:1098–1104.
39. Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, et al. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36:120–131.
40. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319–1328.
41. Craig JP, Willcox MD, Argueso P, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:TFOS123–TFOS156.
42. Efron N, Jones L, Bron AJ, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the contact lens interactions with the ocular surface and adnexa subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:TFOS98–TFOS122.
43. Efron N. Is contact lens wear inflammatory? *Br J Ophthalmol* 2012;96: 1447–1448.
44. Blackie CA, Korb DR, Knop E, et al. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29:1333–1345.
45. Doughty MJ. Objective assessment of squamous metaplasia of conjunctival epithelial cells as associated with soft contact lens wear versus non-lens wearers. *Cornea*. 2014 Oct;33(10):1095–102.
46. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* . 1992; 1: 125–134.
47. Sengor T, Gurdal C, Kirimlioglu H, Irkeç M, Aydin S. Colour-coded mapping technique in impression cytology—findings in soft contact lens wearers and patients with other external eye diseases. *Ophthalmologica* . 2002; 216: 155–158.

48. Cheung AT Hu BS Wong SA Microvascular abnormalities in the bulbar conjunctiva of contact lens users. *Clin Hemorheol Microcirc* . 2012; 51: 77–86.
49. Maissa C Guillon M Garofalo RJ. Contact lens-induced circumlimbal staining in silicone hydrogel contact lenses worn on a daily wear basis. *Eye Contact Lens* . 2012; 38: 16–26.
50. Maldonado-Codina C Morgan PB Schnider CM Efron N. Short-term physiologic response in neophyte subjects fitted with hydrogel and silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci*. 2004; 81: 911–921.
51. Meadows DL, et al. IOVS 2009;50:ARVO E-Abstract 5652.
52. van der Worp E De Brabander J Swarbrick H Nuijts R Hendrikse F. Corneal desiccation in rigid contact lens wear: 3- and 9-o'clock staining. *Optom Vis Sci* . 2003; 80: 280–290.
53. Tighe B. Contact lens materials. In: Phillips A Speedwell L eds. *Contact Lenses* . Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2006: 59–78.
54. Markoulli M, et al. IOVS 2007;43:ARVO E-Abstract 5391; Bergmanson JP Tukler J Leach NE Alabdelmoneam M Miller WL. Morphology of contact lens-induced conjunctival epithelial flaps: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye* . 2012; 35: 185–188.
55. Bergmanson JP Tukler J Leach NE Alabdelmoneam M Miller WL. Morphology of contact lens-induced conjunctival epithelial flaps: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye* . 2012; 35: 185–188.
56. Miller WL Narayanan S Jackson J Bergmanson J. The association of bulbar conjunctival folds with other clinical findings in normal and moderate dry eye subjects. *Optometry* 2003; 74: 576–582.
57. Pult H Purslow C Berry M Murphy PJ. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci*. 2008; 85: E924–E929.
58. Mimura T Usui T Yamamoto H. Conjunctivochalasis and contact lenses. *Am J Ophthalmol* . 2009; 148: 20–25.e1.
59. Li DQ Meller D Liu Y Tseng SC. Overexpression of MMP-1 and MMP-3 by cultured conjunctivochalasis fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2000; 41: 404–410.
60. Zhang XR Zhang ZY Hoffman MR Li QS Liu B Zhou HM. The effect of age and conjunctivochalasis on conjunctival thickness. *Curr Eye Res* . 2013; 38: 331–334.
61. Allansmith MR. Pathology and treatment of giant papillary conjunctivitis. I. The US perspective. *Clin Ther* . 1987; 9: 443–450.
62. Pissela PJ Baudouin C Hoang-Xuan T. Rapport annuel : Surface Oculaire. Société Française d'Ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson. 2015. p.381-93.
63. Elhers WH, Donshik PC. Giant papillary conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;8(5):445-9.
64. Oyster CW. The cornea and the sclera. In: Oyster CW ed. *The Human Eye: Structure and Function* . Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc; 1999: 325–378

65. Donisi PM, Rama P, Fasolo A, Ponzin D. Analysis of limbal stem cell deficiency by corneal impression cytology. *Cornea*. 2003;22: 533-538.
66. Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, et al. Medically reversible limbal stem cell disease. *Ophthalmology*. 2014;121:2053-8.
67. Martin R. Corneal conjunctivalisation in long-standing contact lens wearers. *Clin Exp Optom*. 2007;90:26-30.
68. Bhatia RP, Srivastava R, Ghosh A. Limbal stem cell study in contact lens wearers. *Ann Ophthalmol*. 2009;41:87-92.
69. Termote K et al. Focal limbal stem cell deficiency associated with soft contact lens wear. *Can J Ophthalmol*. 2017 Dec;52(6):552-558.
70. Jeng BH Halfpenny CP Meisler DM Stock EL. Management of focal limbal stem cell deficiency associated with soft contact lens wear. *Cornea*. 2011; 30: 18–23.
71. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol*. 2000;48:83-92.
72. Anderson DF, Ellies P, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:567-75.
73. Dua HS, Azuara-Blanco A. Autologous limbal transplantation in patients with unilateral corneal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:273-8.
74. Dua HS, Miri A, Said DG. Contemporary limbal stem cell transplantation—a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38:104-17.
75. Yagmur M, Okay O, Sizmaz S, Unal I, Yar K. In vivo confocal microscopy: corneal changes of hydrogel contact lens wearers. *Int Ophthalmol*. 2011;31:377–383.
76. Ladage PM. What does overnight lens wear do to the corneal epithelium? Is corneal refractive therapy different? *Eye Contact Lens*. 2004;30:194–197; discussion 205–206.
77. Bergmanson JP. Effects of contact lens wear on corneal ultrastructure. *Cont Lens Anterior Eye*. 2001;24:115–120.
78. Markoulli M, Papas E, Cole N, Holden B. Corneal erosions in contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35:2–8.
79. Brautaset RL, Nilsson M, Leach N, et al. Corneal and conjunctival epithelial staining in hydrogel contact lens wearers. *Eye Contact Lens*. 2008;34:312–316.
80. Guillon JP, Guillon M, Malgouyres S. Corneal desiccation staining with hydrogel lenses: tear film and contact lens factors. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1990;10:343–350.
81. Efron N, Perez-Gomez I, Morgan PB. Confocal microscopic observations of stromal keratocytes during extended contact lens wear. *Clin Exp Optom*. 2002;85:156–160.

82. Jalbert I, Stapleton F. Effect of lens wear on corneal stroma: preliminary findings. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27:211–213.
83. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*. 2007;21:614–623.
84. Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lenses. *Cornea*. 2006;25:1–10.
85. Efron N. Corneal neovascularization. In: Efron N, ed. *Contact Lens Complications*. London: Elsevier, 2012:214–224.
86. Forte R et al. Scanning Electron Microscopy of Corneal Epithelium in Soft Contact Lens Wearers. *Cornea*. 2010 Jul;29(7):732–6.
87. Sheng H, Bullimore MA. Factors affecting corneal endothelial morphology. *Cornea*. 2007 Jun;26(5):520–5.
88. Ruiz-Montenegro J, Mafrá CH, Wilson SE, Jumper JM, Klyce SD, Mendelson EN, Gan IM. Corneal topographic alterations in normal contact lens wearers. *Ophthalmology*. 1993;100: 128–134.
89. Maldonado-Codina C, Morgan PB, Efron N, Efron S. Comparative clinical performance of rigid versus soft hyper Dk contact lenses used for continuous wear. *Optom Vis Sci*. 2005;82:536–548.
90. Alba-Bueno F, Beltran-Masgoret A, Sanjuan C, Biarnes M, Marín J. Corneal shape changes induced by first and second generation silicone hydrogel contact lenses in daily wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2009;32:88–92.
91. Santodomingo-Rubido J, Gilmartin B, Wolffsohn J. Refractive and biometric changes with silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci*. 2005;82:481–489.
92. Purslow C, Wolffsohn JS, Santodomingo-Rubido J. The effect of contact lens wear on dynamic ocular surface temperature. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005;28:29–36.
93. Ooi EH, Ng EY, Purslow C, Acharya R. Variations in the corneal surface temperature with contact lens wear. *Proc Inst Mech Eng H*. 2007;221:337–349.

VPLIV TOPIČNIH NESTEROIDNIH PROTIVNETNIH ZDRAVIL NA OČESNO POVRŠINO

Špela Štunf

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Nesteroidna protivnetna zdravila (*angl.* nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) uporabljamo topično z namenom zmanjševanja vnetja in bolečine po operaciji katarakte in po refraktivnih posegih. Po operaciji katarakte se z uporabo topičnih NSAID preprečuje cistoidni makularni edem, pri diabetikih se s tem namenom topični NSAID uporablja nekaj mesecev po operaciji. Topični NSAID vplivajo na očesno površino. Ker so se v preteklosti ob dolgotrajnejši uporabi predvsem generično pripravljenih topičnih NSAID-ov pojavljala poročila o aseptični roženični razjedi (*angl.* corneal melt), se kljub varnejšemu profilu novih registriranih pripravkov, svetuje nadzorovana uporaba in dodatna previdnost pri pacientih s povečanim tveganjem za roženične zaplete.

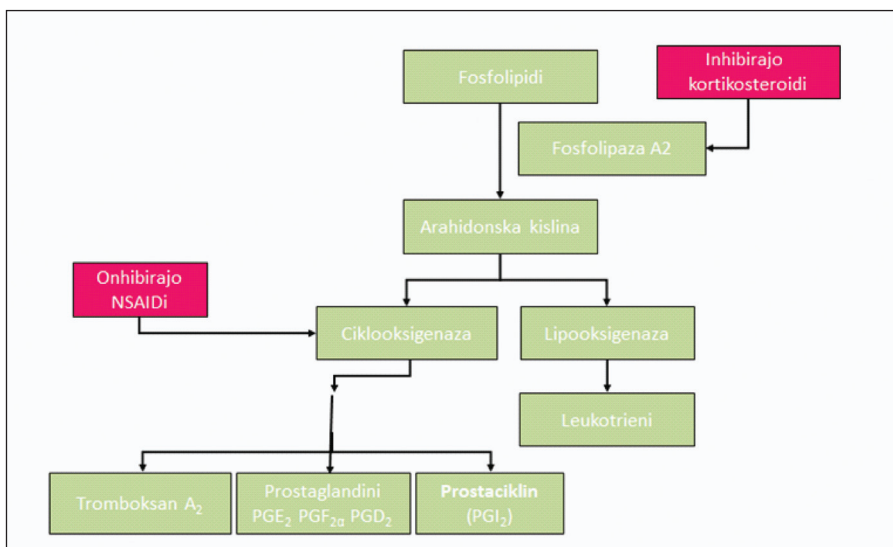
Ključne besede: topični nesteroidni antirevmatiki, operacija katarakte, očesna površina

Nesteroidna protivnetna zdravila; kemična sestava in delovanje

Nesteroidna protivnetna zdravila (*angl.* nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) so heterogena skupina zdravil s podobnimi terapevtskimi značilnostmi in stranskimi učinki. Kemično gre za relativno vodotopne fenil-acetatne in fenil-alkaloidne kisline ter derivate indolov. Slednji so za oftalmološko uporabo bolj primer-
ni.

NSAID delujejo sinergistično s kortikosteroidi na bolečino in vnetje. V verigi metabolizma fosfolipidov inhibirajo ciklooksigenazo - COX (slika 1) in preprečujejo nast-

nek vnetnih mediatorjev – prostaglandinov (1). Čeprav je encim COX pomemben za vzdrževanje celične integritete in pri preprečevanju apoptoze, pa se pri poškodbi tkiva sproži povišana aktivnost COX encimov, kar privede do povišane koncentracije eikozanoidov in posledično mediatorjev vnetja. Kortikosteroidi delujejo na fosfolipazo A2 in tako vplivajo na širši spekter celičnih funkcij, medtem ko NSAID primarno inhibirajo COX izoforme in delujejo bolj specifično. Dokazano delujejo tudi supresivno na lokomocijo polimorfonuklearnih celic in kemotakso, zmanjšajo ekspresijo vnetnih citokinov in degranulacijo mastocitov. S tem pospešijo vzpostavitev pregrade med krvjo in prekatno vodico in zmanjšujejo vnetje (1).



SLIKA 1: MESTA DELOVANJA NSAID-OV IN KORTIKOSTEROIDOV.

Pregled topičnih NSAID

Bromfenak 0.9 mg/ml (YELLOX®) – uporablja se 2x dnevno, registriran za kapanje neposredno pred operacijo katarakte in 2 tedna po operaciji. Vsebuje konzervans benzalkonijev klorid (2).

Zaradi bromidne skupine je bromfenak bolj lipofilen in boljše prehaja v rožnico, ima podaljšano aktivnost in povečano inhibitorno učinkovitost na COX-2 izoformo (3). v primerjavi z diklofenakom je učinkovitost 4-krat večja, v primerja-

vi z amfenakom 6-krat (2).

Napafenac 1 mg/ml (NEVANAC®) – uporablja se 3x dnevno, registriran za kapanje 1 dan pred operacijo katarakte, neposredno pred operacijo in 2-3 tedne po operaciji, za preprečevanju makularnega edema pri diabetikih 60 dni po operaciji katarakte. Vsebuje konzervans benzalkonijev klorid (4).

Napafenac je nenabita prekurzorska manj učinkovita molekula, ki dobro prehaja roženico in se šele s pomočjo hidrolize intraokularnih encimov pretvori v bolj aktivno abliko amfenak. Največji del pretvorbe se dogaja v intraokularnih ožiljenih tkivih, mrežnici in žilnici (4). V primerjavi z diklofenakom so v predkliničnih študijah dokazali pomembno daljše delovanje na inhibicijo sinteze prostaglandinov v šarenici in ciliarniku in pomembno večjo učinkovitost v mrežnici in žilnici (5).

Diklofenac 1mg/ml (NACLOF®) – uporablja se 3-5x dnevno, registriran je za kapanje neposredno pred in kolikor je potrebno po operaciji katarakte, vsebuje benzalkonijev klorid (6).

V kombinaciji z ali brez kortikosteroidov je učinkovit pri zaviranju pooperativnega vnetja v sprednjem prekatu (7), vendar je toksičen za epitelne celice roženice in ne dosega pomembnih koncentracij v tkivih zadnjega segmenta (8,9).

Uporaba topičnih NSAID

Uporaba topičnih NSAID je široka. Najpomembnejša vloga je pri zmanjševanju pooperativnega vnetja po operaciji katarakte in različnih kirurških refraktivnih posegih. Uporabljajo se tudi za preprečevanje in zdravljenje cistoidnega makularnega edema in pri alergijskih konjunktivitisih. Če jih uporabimo predoperativno, vplivajo na s prostaglandini povzročeno miozo in posledično izboljšajo midriazo med operacijo.

Glede na nedavno izvedeno multicentrično študijo PREMEDI kombinacija topičnega NSAID bromfenaka in kortikosteroida zmanjša verjetnost za pooperativni CME v primerjavi s posameznim zdravilom (10).

Stranski učinki topičnih NSAID

Topični NSAID neposredno toksično delujejo na membrane epitelnih celic, zavirajo senzorno občutljivost roženice in celjenje defektov epitela roženice (2,

4). Vsi možni stranski učinki na očesni površini so naštet v tabeli 1. Lokalno draženje povzroči konjunktivalno hiperemijo, pekoč občutek, srbenje. Redkeje se razvije alergična ali hipersenzitivna reakcija. Na roženici se lahko razvije površinski punktatni keratitis, defekti epitela, zamotnjenje (haze) roženice, zakasnjeno celjenje rane, keratomalacija. Roženica je lahko anestetična. Resni stranski učinki pa so tudi roženični ulkus in perforacija. Podobno lahko pride do litičnih zapletov tudi na veznici in beločnici.

TABELA 1: STRANSKI UČINKI TOPIČNIH NSAID NA OČESNO POVRŠINO

Draženje	Veke	Roženica	Veznica	Beločnica
Pekoč občutek	Alergija	Pikčasti epitelni defekti	Konjunktivitis	Topljenje
Srbenja	Edem	Anestezija	Erozija	Perforacija
Solzenje		Upočasnjeno celjenje epitela	Perforacija	
		Vztrajajoči epitelni defekt	Hiperemija	
		Keratoliza (<i>angl.</i> corneal melt)		
		Ulkus roženice		
		Edem, haze		

Pacienti, ki so imeli zahteven kirurški poseg na očesu, imajo denervacijo roženice, defekt roženičnega epitela, sladkorno bolezen, bolezni na površini očesa (npr. sindrom suhega očesa), revmatoidni artritis ali so imeli v krajšem časovnem obdobju večkratne kirurške posege na očesu, imajo prisotno povečano tveganje za neželene učinke na roženici, ki lahko celo ogrozijo bolnikov vid. Pri teh pacientih je zato potrebno topični NSAID uporabljati previdno. Daljša uporaba topičnega NSAID lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila na roženico. Prav tako ob hkratni uporabi topičnih kortikosteroidov, pogosteje nastopi okvara roženice.

Pri pacientih, ki prejemajo topični NSAID in razvijejo defekte epitela, je potrebno prekiniti s terapijo in natančno slediti.

Lokalni stranski učinki so neprimerno pogostejši od sistemskih, ki nastopijo zaradi absorpcije preko nazalne sluznice in v resnih ali redkih primerih povzročijo celo poslabšanje astme.

Mehнизem nastanka stranskih učinkov NSAID

Največ poročil o hudih posledicah uporabe topičnih NSAID je povezanih z generičnih diklofenakom.

Za nastanek defektov roženice in v skrajnem primeru keratolize je več teorij. Po prvi naj bi prišlo do nespecifičnega vnetja z aktivacijo matriksmetaloproteaz 1 in 8. Le-te imajo keratolitični učinek (10). Druga teorija pravi, da topični NSAID-i upočasnijo zgodnje faze celjenja epitela in povzročijo supresijo množenja keratocitov (11,12). Po tretji teoriji pa naj bi topični NSAID-i direktno blokirali aferentne živčne končiče in povzročili reverzibilno hipestezijo (13, 14). Najverjetneje gre za kombinacijo vseh naštetih mehanizmov, poleg tega pa obstaja potencialna vzročna povezava med nastankom keratopatije in direktnim toksičnim učinkom pomožnih sestavin, kot so surfaktanti in konzervansi (15).

Z NSAID povezana keratopatija in keratoliza

V obdobju uporabe registriranega diklofenaka smo na Očesni kliniki ugotavljali okoli 2 primera keratolize na leto, pri večini je bil prisoten dodatni dejavnik tveganja kot npr. Sjögrenov sindrom, revmatoidni artritis, ipd. (slika 2).



SLIKA 2: KERATOLIZA PRI 81-LETNI BOLNICI S SINDROMOM SUHEGA OČESA OB UPORABI TOPIČNEGA DIKLOFENAKA 3X NA DAN PO 1 MESECU.

Zadnjih nekaj let se ob zavestnejši uporabi novejših generacij topičnih NSAID, pri nas so to bromfenac in napafenac, prava keratoliza povezane z uporabo topičnih NSAID-ov ne pojavi več. V študiji so pokazali, da se izločanje solz in občutljivost roženice pri zdravih posameznikih, ki kapajo bromfenak 1 mesec, ne

spremeni (16). Kljub temu, pa v SmPC-jih še vedno opozarjajo na previdno uporabo pri bolnikih, ki imajo dodatna tveganja za okvaro očesne površine ter prekinitve uporabe, če pride do defektov epitela roženice.

V literaturi je par primerov litičnih sprememb roženice ali perforacije, ki so povezani z uporabo bromfenaka pri buloznih spremembah roženice, ob prepozni uporabi po operaciji katarakte in pterigija in po zaceljenem infektivnem ulkusu (17,18). Poročila o hudih zapletih roženice povezanih z uporabo napafenaca so pri pacientih z oslABLJENO sposobnostjo celjenja epitela, večmesečno uporabo, pogosto uporabo po PTK, po epi LASIKU pa so ugotavljali pomembno zakasnitev celjenja in haze v primerjavi s ketorolakom (19-22).

Obravnava in zdravljenje bolnikov s keratolizo

- Ukinemo topični NSAID
- Bris na mikrobiološke povzročitelje
- Topično medikamentozno zdravljenje: antibiotska zaščita zdravljenje suhega očesa
- Sistemsko medikamentozno zdravljenje: antibiotska zaščita doksicilin kot inhibitor matriks metaloproteaz, vitamin C
- Kirurško zdravljenje: amnijska membrana, tarzorafija, tektonska presaditev roženice

ZAKLJUČKI

Keratomalacija je bila v obdobju uporabe topičnega diklofenaka redka, v zadnjih letih z bolj pazljivo uporabo bromfenaka in napafenaca je praktično ni več. V povezavi s topičnimi NSAID-i še vedno ugotavljamo blažje oblike keratopatij. V literaturi je nekoliko več poročil o posameznih hudih zapletih na roženici ob uporabi napafenaca. Previdnost je potrebna pri uporabi napafenaca ali bromfenaca pri pacientih z dodatnimi tveganji kot so diabetiki, revmatiki in pri suhem očesu. Prav tako je potrebno kontrolirati paciente, ki hkrati uporabljajo topični kortikosteroid in/ali imajo topični NSAID predpisan daljši čas. Ob nastanku sprememb epitela se svetuje prekinitve, ob nastanku stranskih učinkov pa ustrezna obravnava in zdravljenje.

LITERATURA

1. Jampol LM. Pharmacologic therapy of aphakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982;89:894.
2. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138576/anx_138576_sl.pdf
3. Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22:1133-40.
4. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135459/anx_135459_sl.pdf
5. Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal pro-drug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation.* 2000;24:357-70.
6. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D57A5DEBA1AEAE8C12579C2003F5B83/\\$File/s-012096.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D57A5DEBA1AEAE8C12579C2003F5B83/$File/s-012096.pdf)
7. Herbolt CP, Jauch A, Othenin-Girard P, Tritten JJ, Fsadni M. Diclofenac drops to treat inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78:421-4.
8. Lee, Jong Soo, Young Hi Kim, Young Min Park. The Toxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Eye Drops against Human Corneal Epithelial Cells in Vitro. *J Korean Med Sci.* 2015;30:1856-64.
9. Heier JS, Awh CC, Busbee BG, Waterbury LD, Daniel P, Stoller GL, Cleary TS. Vitreous nonsteroidal antiinflammatory drug concentrations and prostaglandin E2 levels in vitrectomy patients treated with ketorolac 0.4%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1%. *Retina.* 2009; 29:1310-3.
10. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimized cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1131-7.
11. Tomas-Barberan S, Fagerholm P. Influence of topical treatment on epithelial wound healing and pain in the early postoperative period following photorefractive keratectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:135-8.
12. Hersh PS, Rice BA, Baer JC et al. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Arch Ophthalmol* 1990;108:577-83.
13. Sun R, Gimbel HV. Effects of topical ketorolac and diclofenac on normal corneal sensation. *J Refract Surg* 1997;13:158-61.
14. Acosta MC, Berenguer-Ruiz L, Garcia-Galvez A, Perea-Tortosa D, Gallar J, Belmonte C. Changes in Mechanical, Chemical, and Thermal Sensitivity of the Cornea after Topical Application of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Invest Ophth Vis Sci* 2005;46:282-6.

15. Doran M. Demystifying NSAIDs. <http://www.aao.org/publications/eyenet/200503/cornea.cfm>
16. Yanai K, Huang J, Kadosono K, Uchio E. Corneal sensitivity after topical bromfenac sodium eye-drop instillation. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:741-4.
17. Prasher P. Acute corneal melt associated with topical bromfenac use. *Eye Contact Lens*. 2012;38:2602.
18. Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, Hata N, Tsuchiya T, Hotta Y. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea*. 2006;25:224-7.
19. Wolf EJ, Kleiman LZ, Schrier A. Nepafenac-associated corneal melt. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1974-5.
20. Di Pascuale MA, Whitson JT, Mootha VV. Corneal melting after use of nepafenac in a patient with chronic cystoid macular edema after cataract surgery. *Eye Contact Lens*. 2008;34:129-30.
21. Feiz V, Oberg TJ, Kurz CJ, Mamalis N, Moshirfar M. Nepafenac-associated bilateral corneal melt after photorefractive keratectomy. *Cornea*. 2009;28:948-50.
22. Trattler WJ, McDonald M. Double-masked comparison of ketorolac tromethamine 0.4% versus nepafenac sodium 0.1% for postoperative healing rates and pain control in eyes undergoing surface ablation. *Cornea*. 2007;26:665-9.

ADENOVIRUSNI KERATOKONJUNKTIVITIS

Makedonka Atanasovska Velkovska

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Humani adenovirusi so skupina dvoverižnih DNA virusov brez ovojnice. Trenutno je identificiranih 51 serotipov in preko 70 genotipov humanega adenovirusa, ki so razvrščeni v 7 podskupin (A–G) (1–3). Najpogosteje prizadenejo zgornje in spodnje dihalne poti, veznico, gastrointestinalni in urinarni trakt. Lahko se pojavijo sporadično ali pa povzročijo epidemijo.

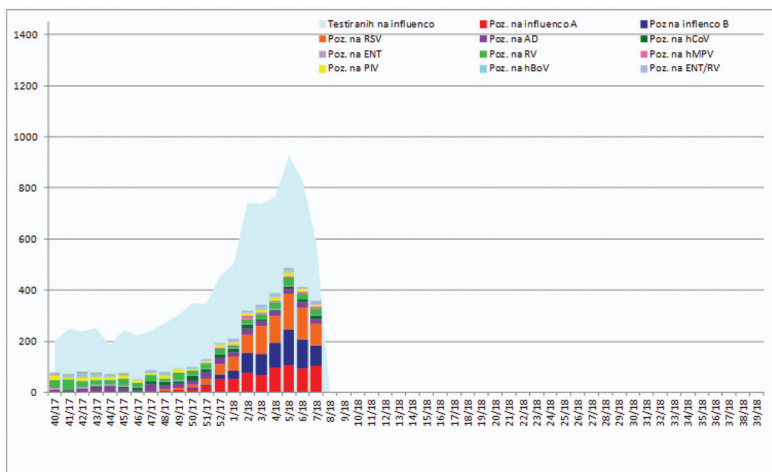
Adenovirusni konjunktivitisi se navadno pojavijo pozimi in spomladi, lahko pa tudi kadarkoli med letom. Okužba se lahko prenese neposredno preko okužene osebe ali posredno preko okuženih predmetov. Simptomi se začnejo z draženjem, zbadanjem, solzenjem, pekočo bolečino, fotofobijo in različnimi stopnjami zameglitve vida. Klinična slika je različna odvisno od serotipa, ki jo povzroča: od pojava folikularnih sprememb veznice z ali brez membran do različne stopnje epitelopatije roženice z ali brez subepitelnih infiltratov. Konjunktivitis traja od enega do treh tednov, medtem ko lahko subepitelni infiltrati vztrajajo celo več let.

Adenovirusna očesna okužba se lahko manifestira v treh obikah: nespecifični folikularni konjunktivitis, faringokonjunktivalna vročica in epidemični keratokonjunktivitis (EKC). Glede na dosedanje raziskave je priporočeno zdravljenje odvisno od klinične slike in simptomov: izpiranje s fiziološko raztopino, umetne solze, hladni obkladki, mehansko odstranjevanje membran, profilaktična antibakterijska ter kortikosteroidna terapija. Eden najpomembnejših ukrepov je preventiva širjenja okužb.

Ključne besede: očesne okužbe, folikularni konjunktivitis, subepitelni infiltrati

UVOD

Adenovirusi so najpogostejši povzročitelji virusnega konjunktivitisa. Letna oziroma sezonska incidenca v Sloveniji je težko določljiva, saj se okužb ne prijavlja. Prvi primeri adenovirusnega keratokonjunktivitisa v urgentni ambulanti na Očesni kliniki v Ljubljani jeseni 2017 so bili zabeleženi v mesecu septembru. Število obolelih je nato hitro naraslo v mesecu oktobru in novembru z maksimalnim številom februarja 2018. V grafu 1 je prikazan delež adenovirusnih okužb dihal v sezoni 2017/2018, ki smo ga dobili iz Nacionalnega laboratorija za zdravje okolje in hrano (NLZOH), Laboratorij za javno zdravstveno virologijo, Ljubljana. Tipe adenovirusov določajo le v posebnih primerih in zato nimajo podatkov o kroženju tipov in podtipov. Gre za vzorce zgornjih dihal (bris nosa, bris žrela, bris nazofarinksa), ki so bili odvzeti v programu spremljanja gripe in gripi podobnih bolezni ali za diagnostiko respiratornih obolenj.



GRAF 1. DELEŽ ADENOVIRUSNIH OKUŽB DIHAL V SEZONI 2017/2018

LEGENDA:

AD-ADENOVIRUS

ENT- ENTERO VIRUS

RV- ROTAVIRUS

HCoV-HUMAN CORONA VIRUS

RSV-RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS

PIV- PARAINFLUENZA VIRUS

HBoV-HUMAN BOCA VIRUS

HMPV-HUMAN METAPNEUVIRUS

ETIOLOGIJA

Humani adenovirusi so skupina dvoverižnih DNA virusov brez ovojnice (double-stranded non-enveloped DNA). Spadajo v rod Mastadenovirusov iz družine Adenoviridae. Adenovirus so leta 1953 prvi izolirali Rowe in sod. Jawetz in sod. so leta 1955 opisali, da so adenovirusi povzročitelji epidemičnega keratokonjunktivitisa (EKC). Trenutno je identificiranih 51 serotipov in preko 70 genotipov humanega adenovirusa, ki so razvrščeni v 7 podskupin (A–G) (1,2,3). Približno tretjina jih je povezanih z boleznimi pri človeku. Najpogosteje prizadejejo zgornje in spodnje dihalne poti, veznice, gastrointestinalni trakt in urinarni trakt (tabela 1). Lahko povzročajo blago klinično sliko ali pa celo življenje ogrožujočo bolezen, še posebej pri imunsko oslabeledih bolnikih.

TABELA 1: ADENOVIRUSNI SEROTIPI, POVEZANI Z RAZLIČNO PATOLOGIJO (2)

Humani adenovirus, podskupina	Serotip	Vrsta okužbe
A	12, 18, 31	gastrointestinalna, dihalna, urinarna
B, tip 1	3, 7, 16, 21	keratokonjunktivitis, gastrointestinalna, dihalna, urinarna
B, tip 2	11, 14, 34, 35	gastrointestinalna, dihalna, urinarna
C	1, 2, 5, 6	dihalna, gastrointestinalna, vključno s hepatitisom, urinarna
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49	keratokonjunktivitis, gastrointestinalna
E	4	keratokonjunktivitis, dihalna
F	40, 41	gastrointestinalna
G	52	Gastrointestinalna

V zadnjem času je prišlo do izbruhov epidemije z novimi genomskimi tipi in nukleotidnimi polimorfizmi (1,2). Novi tipi človeških adenovirusov se razvijejo iz genomskih variacij s substitucijo in rekombinacijo med različnimi tipi obstoječih človeških adenovirusov (3,4). Z DNA sekvenciranjem filogenetska analiza zagotavlja učinkovito in zanesljivo metodo klasifikacije adenovirusov in spremljanje molekularne evolucije. Tako so na Japonskem imenovali dva nova človeška adenovirusa, ki sta povzročala EKC: humani adenovirus-53 in humani adenovirus-54.

EPIDEMIOLOGIJA

Adenovirusi se lahko pojavijo sporadično ali pa povzročijo epidemijo. Navadno se pojavijo pozimi in spomladi, lahko pa tudi kadarkoli med letom (5). Najpogosteje prizadenejo populacijo med dvajsetim in štiridesetim letom starosti (šole, vrtci, bolnice, vojska in podobno). Za širjenje epidemije so posebej izpostavljene očne ambulate in oddelki, zato je treba posebej strogo slediti navodilom o preprečevanju okužb.

Okužba se lahko prenese neposredno preko okužene osebe (kapljično, direktna inokulacija z okuženimi solzami ali fekalno-oralna pot), posredno preko okuženih predmetov (posteljnina, vzglavnik, pohištvo, igrače, medicinska oprema), lahko pa pride do reaktivacije v latentnih nosilcih (virus lahko več let obstaja v limfoidnih tkivih, ledvičnem parenhimu in nekaterih drugih tkivih) (5,6).

Adenovirusi lahko prizadenejo človeške celice na dva načina. V litični akutni okužbi, kjer je prizadet epitel, se virus razmnožuje znotraj celic, povzroči celično smrt in sproščanje 104 do 106 novih virusov, med katerimi je 5% sposobnih okužbe. V latentni okužbi privedane limfoidne celice, sprostijo se le majhna količina virusov. Imunski odzivi na adenovirusne okužbe so odvisni od številnih dejavnikov, kot so mesto vstopa in serotip virusa ter imunskega statusa gostitelja. Obstaja več mehanizmov, s katerimi adenovirusi izničijo imunski odziv gostitelja, vključno z zaviranjem intrinzične celične apoptoze v okuženih celicah, z zaviranjem odzivov na interferon in tumor nekrotizirajoči faktor in s preprečevanjem izražanja glavnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda I na celičnih površinah (7). Trdnih dokazov, ki bi podpirale onkogeno preoblikovanje adenovirusov pri ljudeh, ni.

KLINIČNA SLIKA

Adenovirusna očesna okužba se lahko manifestira v treh obikah: nespecifični folikularni konjunktivitis, faringokonjunktivalna vročica in epidemični keratokonjunktivitis (EKC) (9,10).

Nespecifični folikularni konjunktivitis je najlažja oblika, povzročajo ga serotipi 1–11 (poskupine B–D) in 19. Pogosto se pojavlja pri otrocih skupaj z okužbo zgornjih dihal. Kaže se s hiperemijo in hemozo veznice ter izrazito folikularno reakcijo tarzalne veznice. Bolnik navaja fotofobijo, solzenje, zbadanje in bolečine (8,9,10). Navadno mine brez posledic.

Faringokonjunktivalna vročica je nekoliko težja oblika kot prva, najpogosteje jo povzročajo serotipi 3, 4, 7 (podskupini B in D), redkeje 2 in 14. Sporadičen pojav je lahko posledica serotipov 1, 5, 6, 8, 11 in 19. Gre za zelo nalezljivo obliko, za katero je značilen konjunktivitis, vročina, faringitis in adenopatija (povečane regionalne limfne žleze), pogosto pa je prisotno še bruhanje in diareja. Klinično se na očeh kaže kot akutni folikularni konjunktivitis s petehijalnimi vezničnimi krvavitvami in punktatnimi epitelnimi defekti (zelo redko s subepitelnimi infiltrati). Začne se enostransko in čez 1–3 dni nadaljuje obojestransko. Najpogosteje je bolezen samoomejujoča brez večjih komplikacij (8-10).

Epidemični keratokonjunktivitis (EKC) je najtežja oblika, povzroča ga lahko devetnajst serotipov. Najpogosteje so to serotipi 8 (50 % vseh EKC), 19 in 37 (podskupina D), redkeje pa 2–5, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 21 in 29. Pojavlja se lahko sporadično ali epidemično. Lahko ga spremlja uretritis ali cervicitis. Inkubacijski čas traja 2–14 dni. Akutno nastane enostranski konjunktivitis, v 70 % nadaljuje bilateralno in je lahko hemoragičen. Pogosto so povečane preaurikularne ali submandibularne limfne žleze.

Simptomi se začnejo z iritacijo, zbadanjem, solzenjem, pekočo bolečino, fotofobijo in različnimi stopnjami zameglitve vida (8-10). Že v prvih 24 urah se pojavijo folikli na tarzalni veznici in intraepitelni infiltrati roženice (slika 1). Prvi in drugi dan se lahko pojavijo petehijalne krvavitve veznice in mukopurulentni izcedki v fornixu (8,9,10). Pozneje, med sedmim in desetim dnevom, se lahko pojavijo membrane tarzalnih veznic (slika 2), ki se navadno resorbirajo v drugem ali tre-

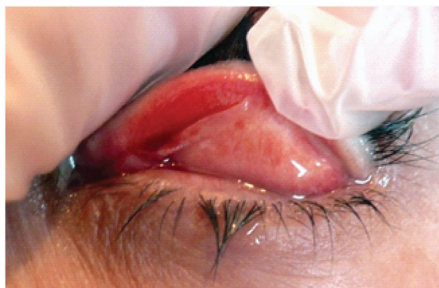
tjem tednu bolezni. Navadno gre za psevdomembrane, ki predstavljajo fibrinski izcedek brez limfnih in krvnih celic. Po odstranitvi ne krvavijo ali pa zelo malo (11). Redkeje se pojavljajo prave membrane, ki vsebujejo levkocite, ekstracelularni matriks, angiogene faktorje in degenerirane veznične celice. Pri odstranitvi močno krvavijo (11). Posledice so lahko veznično brazgotinjenje, v težjih oblikah pa entropij, trihiazia in simblefaron. Adenovirusni keratitis nastane zaradi replikacije virusa v roženičnem epitelu, prve dni v obliki difuznega, po enem tednu pa v obliki fokalnega keratitisa. Multifokalni subepitelni infiltrati na roženici so patognomonični za adenovirusno infekcijo (slika 3). Pojavijo se v drugem do tretjem tednu bolezni in vztrajajo od enega meseca do več let (izjemoma do 15 let). Žariščne lezije predstavljajo celično imunsko reakcijo proti virusnim antigenom v anteriorni stromi roženice pod Bowmanovim slojem.

Opravljen je bila študija in vivo s konfokalno mikroskopijo, ki je ocenjevala spremembe na nivoju roženice tekom kliničnega poteka bolezni (12). Pri fokalnem epitelijskem keratitisu v prvem tednu bolezni so intraepitelni infiltrati, vidni s špranjsko svetilko, ustrezali skupkom hiperreflektivnih celic v bazalnem sloju epitela s subepitelnim kopičenjem dendritičnih celic na nivoju Bowmanovega sloja, vidnih s konfokalno mikroskopijo. V drugem tednu bolezni, ko so se pojavili multifokalni subepitelni infiltrati, so na ustreznih mestih s konfokalnim mikroskopom ugotavljali hiperreflektivne celične skupke v anteriorni stromi, kasneje (po 24 tednih) pa tudi v srednjih plasteh strome (12).

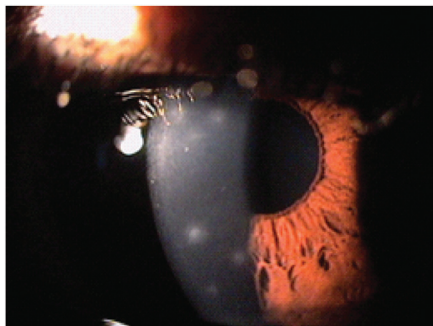
Vid je na začetku skoraj nespremenjen, vendar se s pojavom roženičnih infiltratov vidna ostrina lahko zelo poslabša. Opisani so tudi primeri disciformnega keratitisa in uveitisa kot posledice adenovirusne okužbe (13,14).



SLIKA 1. FOLIKULARNI KONJUNKTIVITIS,



SLIKA 2. PSEVDOMEMBRANE TARZALNE VEZNICE,



SLIKA 3. SUBEPITELNI INFILTRATI ROŽENICE

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

- Folikularni konjunktivitis, povzročen z naslednjimi mikroorganizmi: virus herpesa simpleksa (HSV), virus varicella zoster (VZV), virus Epstein-Barr, virus gripe, paramiksovirusi, virus rdečk in klamidija.
- Akutni membranozni konjunktivitis, povzročen z: *C. diphtheriae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria*, *Streptococci*, *Haemophilus*, *Candida*, HSV.
- Hiperpurulentni konjunktivitis: *N. gonorrhoeae*, *N meningitidis*.
- Erythema mutiforme minor

DIAGNOZA

Pri postavljanju diagnoze sta zelo pomembni klinična slika in anamneza. Najpogosteje ne potrebujemo dodatnih diagnostičnih preiskav. V kolikor je klinična slika nejasna, se lahko opravijo naslednje diagnostične preiskave: verižna reakcija s polimerazo (Polymerase Chain Reaction – PCR), direktna imunofluorescenca in hitri antigen detektirajoči imunološki testi. PCR metoda (senzitivnost 95 %, specifičnost 100 %) in potrditev virusa v celični kulturi z imunofluorescenco sta zelo senzitivni in specifični metodi, vendar zahtevata dobro opremo, izkušene preiskovalce, transportne medije in nekaj časa za rezultate (15). Zadnje čase so na voljo hitri testi za odkrivanje adenovirusne okužbe, ki so namenjeni ambulantni uporabi. To so hitri antigen imunološki testi (Adeno Plus test, RPS Adeno detector), s katerimi lahko potrdimo 51 serotipov adenovirusov v 10 minutah. Zelo so uporabni za hitro preprečitev širjenja okužbe in postavljanje hitre diagnoze (16,17).

ZDRAVLJENJE

Adenovirusni keratokonjunktivitis je samoomejujoča bolezen. Simptomatsko zdravljenje z umetnimi solzami in hladnimi obkladki navadno zadostuje.

Uporaba kortikosteroidov v prvem tednu bolezni je kontroverzna. Na živalskih modelih je bilo pokazano, da se lahko podaljšata bolezen in trajanje okužbe zaradi povečane stopnje replikacije adenovirusa (18-20). Druge študije so pokazale pozitivne učinke kortikosteroidov na zmanjševanje zapletov - membran in subepitelnih infiltratov (20-22). Rezultati in priporočila so zelo različni.

Kovalyuk in sodelavci so v nedavni prospektivni randomizirani kontrolirani študiji raziskovali učinek topične terapije z 1% povidon-jodom in 0,1% deksametazonom na simptome, trajanje bolezni in pojav zapletov (21). Prva skupina je prejela kapljice povidon-joda in deksametazona, druga skupina le deksametazon in tretja skupina samo vlažilno podporno terapijo. Najkrajše simptome bolezni je imela prva skupina, ki je prejela kombinacijo povidon-joda in deksametazona, najdaljše pa tretja skupina, ki je imela le vlažilno podporno terapijo. Prva skupina je bila brez subepitelnih infiltratov, pri tretji skupini so se pojavili v 20% in najpogostejše, v 44%, so bili prisotni pri drugi skupini, ki je prejela le deksametazon. Ta skupina je imela tudi največji titer adenovirusa.

Asena in sodelavci so primerjali topično zdravljenje adenovirusnega keratokonjunktivitisa z 0.1% deksametazonom, 2% ciklosporinom A in umetnimi solzami (20). Najkrajši čas trajanje simptomov in najmanjši pojav subepitelnih infiltratov je imela skupina, ki je dobila deksametazon 0.1%, najdlje trajajoče simptome in največ subepitelnih infiltratov pa je imela skupina, ki je prejela samo umetne solze.

Odobreno antivirusno zdravilo za zdravljenje adenovirusnega konjunktivitisa ne obstaja. V literaturi je opisano, da imajo virostatiki trifluridin, vidarabin in ganciklovir majhen učinek na adenoviruse, zato je njihova uporaba kontroverzna. In vitro ganciklovir na adenoviruse sicer deluje virostatično, vendar nima takšnega pozitivnega učinka tudi in vivo pri ljudeh (23,24). Tudi cidofovir zmanjša število virusov ter pogostost pojava roženičnih motenj v eksperimentalnih študijah, vendar se zaradi toksičnosti ne uporablja. Potrebno bi bilo še raziskati, kakšna koncentracija bi bila idealna, najmanj toksična, vendar še učinkovita (25).

Lokalna uporaba 1% povidon-joda in 0,1% deksametazona je pokazala znižanje števila virusov ter skrajšanje časa trajanja bolezni, vendar te terapije zaenkrat še ne uporabljamo rutinsko. 1% povidon-jod in 0,1% deksametazon učinkovito delujeta na zmanjševanje prostih površinskih virusov, ne pa tudi na število intracelularnih virusov (16). Opisani so bili tudi pozitivni učinki spiranja z 2,5 % povidon-jodom na zdravljenje adenovirusnega konjunktivitisa pri dojenčkih (26). Ciklosporin v očesnih kapljicah (opisane različne koncentracije 0.05%-2%) lahko vpliva na kronične subepitelne infiltrate ter zmanjšanje njihovih simptomov (občutek tujka, fotofobija, meglen vid), ne vpliva pa na akutni potek bolezni. Zamenja lahko kortikosteroide, da bi se izognili njihovim neželenim učinkom (20,27,28).

Nesteroidna protivnetna zdravila pri adenovirusnem keratokonjunktivitisu učinkujejo na olajšanje simptomov, ne pa tudi na potek bolezni (29).

V literaturi je opisano tudi zdravljenje subepitelnih infiltratov ter simptomov, ki jih ti povzročajo (fotofobija, občutek tujka, zmanjšana vidna ostrina in kontrastna senzitivnost), s fototerapevtsko keratektomijo (*angl.* phototherapeutic keratectomy, PTK) (30).

Glede na dosedanje raziskave je priporočljivo zdravljenje:

Folikularni konjunktivitis: spiranje s fiziološko raztopino ter umetnimi solzami, hladni obkladki (8,20,22).

Zdravljenje psevdomembran in membran (v 7–14 dneh bolezni): mehansko odstranjevanje na 2–3 dni, lahko se doda tudi kortikosteroidno terapijo (npr 0,1% deksametazon, po možnosti brez konzervansa) ter profilaktično antibakterijsko topično terapijo pri izrazitih membranah (8,19,20,22).

Za zdravljenje subepitelnih infiltratov roženice se lahko priporoča 0.1% deksametazon ali nizkopotentni kortikosteroid (na primer 0,5% loteprednol ali 0,1% fluorometolon). V kolikor infiltrati perzistirajo še naprej kot kronična oblika bolezni, se priporoča topični 0,05 do 1 % ciklosporin (8,20,27).

RAZPRAVA

Glede na izsledke nedavnih študij je v prvem tednu potrebno razmisliti o uporabi povidon-joda v manjših koncentracijah (1%-2.5%), ev. v kombinaciji z 0,1% deksametazonom (do štirikrat dnevno) (21,26).

Zaradi prikazanega učinka ganciklovira na adenoviruse in majhne toksičnosti lokalne terapije ima potencial tudi uporaba 0,15% ganciklovirja v obliki gela (31).

Potrebno je presoditi, če je smiselna preventivna uporaba antibiotikov tudi pri lažjih primerih ali le pri težjih primerih s psevdomembranami in epitelopatijo roženice, pri katerih obstaja večja verjetnost sekundarne bakterijske okužbe (32-35).

PREPREČEVANJE

Z bolnikom se je potrebno pogovoriti in mu razložiti možnost hitrega širjenja bolezni v družini, med sodelavci, sošolci in podobno (36,37).

Potrebno je razložiti potek in zdravljenje bolezni, da bi se izognili nepotrebnim kontrolnim pregledom ter širjenju okužbe (36,37).

Potreben je bolniški stalež za 10–14 dni (medicinsko osebje 14 dni).

Navodila osebne higiene (razkuževanje rok, uporaba zasebnih brisač, zasebne posteljnine, higiena predmetov doma) (15,38).

Zelo pomembno je preprečevanje širjenja okužb v bolnišnicah oziroma ambulantah (36,37).

Za primerjavo: serotipi 8, 19, 5 preživijo 5 dni na papirju (časopisih), 10 dni na oblačilih, do 5 tednov na plastiki (stol, telefon, daljinski upravljalnik) in do 7 tednov na kovini (kljuke, delovne površine) (15,38,39).

ZAKLJUČEK

Adenovirusni keratokonjunktivitis je pogosta očesna okužba, ki se pojavlja v različnih oblikah. Ponavadi je to samoomejujoča bolezen, vendar je lahko za bolnika zelo travmatska zaradi izrazitega vnetja in bolečin v zgodnjem obdobju ter možnih dlje časa trajajočih posledic, ki vplivajo na vid. Zato je bolniku potrebno dobro razložiti potek bolezni in ga podučiti o preprečevanju širjenja okužbe.

LITERATURA

1. Ariga T et al. Five new genome types of adenovirus type 37 caused epidemic keratoconjunctivitis in Sapporo, Japan, for more than 10 years. *J Clin Microbiol.* 2005;43(2):726-32.
2. Kaneko H et al. Nucleotide sequence variation in the hexon gene of human adenovirus type 8 and 37 strains from epidemic keratoconjunctivitis patients in Japan. *J Gen Virol.* 2009;90(Pt 9):2260-5
3. Aoki K et al. Epidemic keratoconjunctivitis due to the novel hexon chimeric intermediate 22,37/H8 human adenovirus. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3259-69
4. Walsh MP et al. Evidence of molecular evolution driven by recombination events influencing tropism in a novel human adenovirus that causes epidemic keratoconjunctivitis. *PLoS One.* 2009;4(6):e5635
5. Zhang L et al. Virology and epidemiology analyses of global adenovirus-associated conjunctivitis outbreaks, 1953–2013. *Epidemiol Infect.* 2016; 144(8): 1661–72. doi: 10.1017/S0950268815003246. Epub 2016 Jan 6.
6. Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2014;4(1):26–33.
7. Gonzalez-Lopez JJ et al. Adenoviral keratoconjunctivitis: an update. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(3):108-15
8. External disease and cornea. *American Academy of Ophthalmology*; 2013–2014.
9. Pleyer U et al. Adenoviral keratoconjunctivitis *Ophthalmologe.* 2015;112(5):459–69; quiz 469-71.
10. Jhanji V, Chan TC, Li EY, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(5):435–443.
11. Chintakuntlawar AV et al. Cellular and tissue architecture of conjunctival membranes in epidemic keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010; 18(5):341–5.
12. Dosso AA et al. Clinical course of epidemic keratoconjunctivitis: evaluation by in vivo confocal microscopy. *Cornea.* 2008;27(3):263–8.
13. Rana Altan-Yaycioglu et al. Bilateral disciform keratitis of presumed adenoviral etiology, *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(1):132–134.
14. Tsagakaki M et al. Adenoviral keratoconjunctivitis associated with stromal oedema and keratic precipitates. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(7):715–6.
15. Kuo IC et al. A Polymerase Chain Reaction-Based Algorithm to Detect and Prevent Transmission of Adenoviral Conjunctivitis in Hospital Employees. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:38–44.
16. Robert Sambursky, MD et al. Sensitivity and Specificity of the AdenoPlus Test for Diagnosing Adenoviral Conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(1):17–21.

17. Robert Sambursky et al. *The RPS Adeno Detector for Diagnosing Adenoviral Conjunctivitis J Ophtha.* 2006 Volume 113, Issue 10, Pages 1758–1764 DOI:
18. Romanowski EG et al. *The effects of corticosteroids of adenoviral replication.. Arch Ophthalmol* 1996;114(5):581–5.
19. Romanowski EG et al. *Short-term treatment with a potent topical corticosteroid of an acute ocular adenoviral infection in the New Zealand white rabbit. Cornea* 2001;20(6):657–60.
20. Asena L et al. *Comparison of clinical outcome with different treatment regimens in acute adenoviral keratoconjunctivitis. Eye (Lond).* 2017;31(5):781-787.
21. Kovalyuk N et al. *Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):e686-e692.
22. Maychuk DY et al. *Clinical and immunological comparisons of therapeutic regimens for corneal infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis.. Vestn Oftalmol.* 2015;131(4):49–55. .
23. Silvia Berisa Prado, PharmD et al. *Topical Tacrolimus for Corneal Subepithelial Infiltrates Secondary to Adenoviral Keratoconjunctivitis.. Cornea* 2017;36:1102–1105.
24. Yabiku ST et al. *Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis. Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(6):417–21.
25. Hillenkamp J et al. *The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin a 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. Ophthalmology.* 2002;109(5):845–50.
26. Özen Tunay Z et al. *Povidone iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis in infants . Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(1):12–5.
27. Muftuoglu IK et al. *Effect of 0.05% topical cyclosporine for the treatment of symptomatic subepithelial infiltrates due to adenoviral keratoconjunctivitis. Int J Ophthalmol.* 2016;9(4):634–5.
28. Jeng BH et al. *Cyclosporine A 1% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. Cornea.* 2011;30(9):958–61.
29. Gordon YJ et al. *The effects of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on adenoviral replication. Arch Ophthalmol.* 1998;116(7):900–5.
30. Burcin Kepez Yildiz, MD et al. *Changes in Higher-Order Aberrations After Phototherapeutic Keratectomy for Subepithelial Corneal Infiltrates After Epidemic Keratoconjunctivitis. Cornea* 2017;36:1233–1236.
31. Huang J et al *Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. Clin Ophthalmol.* 2014;8:315-20.
32. Babushkin AE et al. *A case of epidemic keratoconjunctivitis complicated by gonococcal infection. Vestn Oftalmol.* 2001;117(5):52-3.

33. Babushkin AE et al. Epidemic keratoconjunctivitis complicated by secondary *P. aeruginosa* infection. *Vestn Oftalmol.* 1991;107(2):52.
34. Andreoli CM et al. Primary meningococcal conjunctivitis in an adult. *Cornea.* 2004;23(7):738-9.
35. A Patwardhan et al. Topical ciprofloxacin can delay recovery from viral ocular surface infection. *J R Soc Med.* 2005;98(6):274–275.
36. Rutala WA et al. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1419–24.
37. Dart, J. K. et al. Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department. *Br J Ophthalmol* 2009;93(1):18–20.
38. Lei Z et al. Outbreaks of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus type 8 in the Tibet Autonomous Region of China in 2016. *PLoS One.* 2017;12(9): e0185048.
39. Gordon YJ et al. Prolonged recovery of desiccated adenoviral serotypes 5, 8, and 19 from plastic and metal surfaces in vitro. *Ophthalmology.* 1993;100(12):1835–9.

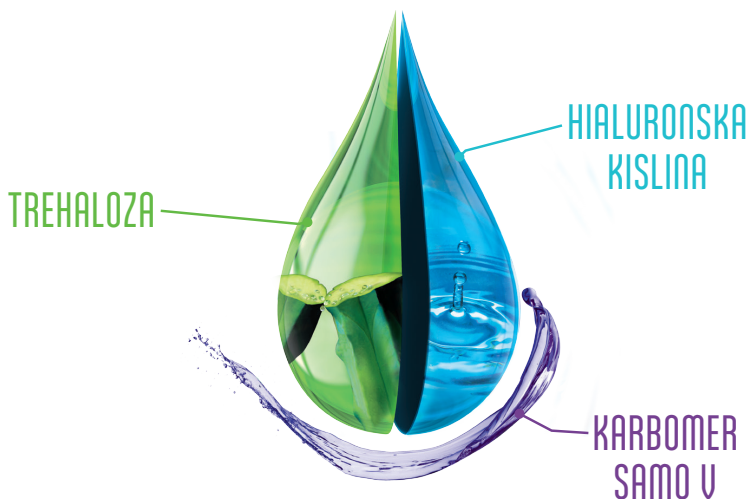
ZA BOLNIKE S SUHIM OČESOM

THEALOZDUO®

TREHALOZA 3 % | HIALURONSKA KISLINA 0,15 %



Edinstvena kombinacija za
BIOPROTEKCIJO očesne površine



ZA BOLNIKE S SUHIM OČESOM

THEALOZDUO GEL

TREHALOZA 3 % | HIALURONSKA KISLINA 0,15 % | KARBOMER 0,25 %

V SMERNICAH



tfosDEWS II

Kombinacija hijaluronske kisline in trehaloze v novi formulaciji kapljic za oko nudi bolnikom prednosti vlaženja in lubriciranja ter bioprotekcijo.¹

1. Jones L. et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. The Ocular Surface 2017;15:575-628.



Monopost®

Kapljice za oko

Latanoprost 0,005 %

brez konzervansa

- **Dokazana učinkovitost.¹**
- **Izboljšano prenašanje na očesni površini.¹**
- **Zanesljiva in varna izbira za vse bolnike.^{1,2}**

1. Rouland JE, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BM-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *B-J Ophthalmol* 2013;97(2):196-200. S. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121.

2. Cochran M, et al. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (TZ345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J Glaucoma* 2014;23(1):e69-75. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182607566.

VISMED® Od vseh najbolj podoben naravnim solzam!

TRB CHEMEDICA
OPHTHALMIC LINE

VISMED®

KAPLJICE IN GEL ZA SUHE OČI

- brez konzervansov
- na voljo v lekarnah, optikah in specializiranih trgovinah



Optimed

Naročnik oglasa: Optimed d.o.o., Litostrojska 44c, 1000 Ljubljana

www.vismed.zamojeoci.com

ilast®

Edinstvena linija za veke

Čistilni robčki
20 krpic



Čistilni gel
50 ml



Negovalna krema
30 ml



Čiščenje vek

Odstranjevanje izločkov z robov vek in nega suhe kože na vekah (pri suhem očesu, vnetju robov vek, vnetju kože na vekah...)

Nega vek in lajšanje težav s kožo na vekah

Nega suhe in razdražene kože na vekah, nega vek pri atopijskem dermatitisu, nega vek pri suhem očesu in blefaritisu...

- Ne vsebuje konzervansov
- Ne vsebuje dišav
- Ne vsebuje alkohola

Horus
PHARMA

MOČ LUMIGANA¹

Ker vsak mmHg šteje



Samo za strokovno javnost.

LUMIGAN 0.3 mg/ml kapljice za oko, raztopina, v enodnemernem vsebniku

Kakovost in količinska sestava: En ml raztopine vsebuje 0,3 mg bimatoprost (Bimatoprost). **Terapevtske indikacije:** Zniževanje zvišanega očesnega tlaka pri kroničnem glavkomu odprtega zakotja in okularni hipertenziji pri odraslih (v monoterapiji ali kot adjuvantna terapija z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta). **Umerjanje in način uporabe:** Priporočen odmerek je ena kapljica v prizadeto oko (oči) enkrat dnevno, zvečer. Umerjanje naj ne presega dajanja enkrat dnevno, kajli pogostejše vkanje lahko zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka. Samo za enkratno uporabo, en vsebnik zadostuje za obe oči. Ne uporabljajte raztopino zavrtje takoj po uporabi. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost zdravljenja LUMIGAN pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Bolniki z okvaro jeter in ledvic: Zdravilo LUMIGAN niso preučevali pri bolnikih z ledvično okvaro ali zmerno do hudo okvaro jeter in ga je zato pri takšnih bolnikih potrebno uporabljati previdno. Pri bolnikih z anamnezo blage bolezni jeter ali nenormalnih vrednosti alamin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali celokupnega bilirubina, bimatoprost 0,3 mg/ml kapljice za oko (večodmerna oblika), raztopina v 24 mesecih ni imela neželenega učinka na delovanje jeter. **Način uporabe:** Če bolnik uporablja več različnih zdravil za oko za lokalno uporabo, jih je potrebno aplicirati v razmiku najmanj 5 minut. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Pozvetek posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov:** Oči: Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnika obvestiti o možni rasti trepalnic, temnenju kože vneti in povečani pigmentaciji irisa, saj so to spremembe, ki si jih opazili med zdravljenjem z zdravilom LUMIGAN. Nekateri od teh sprememb so lahko trajne in lahko vodijo do razlik v videzu oči, če je zdravljenje le eno oko. Povečana pigmentacija irisa bo verjetno trajna. Pigmentacija se spremeni zaradi povečane vsebnosti melanina v melanocitih in ne zaradi povečanega števila melanocitov. Dolgoročni učinki povečane pigmentacije irisa niso znani. Spremembe barve irisa ob uporabi bimatoprost lahko ne zaznamo nekaj mesecev ali let. **Rjava pigmentacija okoli zenice** se v prizadetem očesu običajno koncentrično razširi proti periferiji irisa, ki postane v celoti ali delno bolj rjav. Poročali so, da je pigmentacija periorbitalnega tkiva pri nekaterih bolnikih reverzibilna. Običajno so poročali o cistoideinem makulnem edemu kot posledici zdravljenja z bimatoprostom 0,3 mg/ml kapljicami za oko (večodmerna oblika). Zato je treba pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za makulno edem zdravlilo LUMIGAN uporabljati previdno. Pri uporabi bimatoprost 0,3 mg/ml, kapljice za oko, raztopino (večodmerna oblika), so redko spontano poročali o reaktivaciji predhodnih infiltratov roženice ali očesnih okužbah. Pri bolnikih s pomembnimi vnosnimi okužbami očesa ali uveitisom/iritisom v anamnezi je treba zdravlilo LUMIGAN uporabljati previdno. Zdravilo LUMIGAN niso preizkušali pri bolnikih z očesnimi vnetji, neovaskularnim in z vnetjem pogojenim glavkomom zaprtega zakotja, kongenitalnim glavkomom ali glavkomom zoenega zakotja. **Koža:** Na območjih, kjer je raztopina zdravila LUMIGAN večkrat v stiku s površino kože, se lahko pojavi rasti dlak. Zato je treba zdravlilo LUMIGAN uporabljati v skladu z navodili in preprečiti, da stee na lica ali druge predele kože. **Respiratorni sistem:** Zdravilo LUMIGAN niso preizkušali pri bolnikih z oslabilim delovanjem respiratornega sistema. Čeprav je o bolnikih z anamnezo astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni na voljo malo podatkov, obstajajo poročila o poslabšanju astme, dispenje ali kronične obstruktivne pljučne bolezni in poročila o astmi po prihodni zdravila na trg. Bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo ali oslabilim delovanjem respiratornega sistema zaradi drugih bolezenskih stanj je treba zdraviti previdno. Kardiovaskularni sistem: Zdravilo LUMIGAN niso preučevali pri bolnikih z obliko srčne blokade težjo kot prve stopnje ali pri nekontroliranih kongestivnem srčnem popuščanju. Pri bimatoprostu 0,3 mg/ml kapljicah za oko, raztopini (večodmerna oblika), obstaja omejeno število spontanov poročil o bradikardiji ali hipotenziji. Pri bolnikih, ki so nagajeni k počasnemu srčnemu utripu ali nizkemu krvnemu tlaku, je treba zdravlilo LUMIGAN uporabljati previdno. Druge informacije: Po študijah bimatoprost 0,3 mg/ml pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo lahko večkratna izpostavljenost očesa več kot enemu odmerku bimatoprost dnevno zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka. Pri bolnikih, ki zdravilo LUMIGAN uporabljajo z drugimi analogi prostaglandina, je treba spremljati spremembe očesnega tlaka. Zdravilo LUMIGAN 0,3 mg/ml (enodmerna oblika) niso preučevali pri bolnikih, ki uporabljajo kontaktne leče. Kontaktne leče je potrebno pred vkanjem odstraniti. 15 minut po vkanju se jih lahko ponovno vstavi. **Pozvetek interakcij:** Ker je sistematska koncentracija bimatoprost pri lokalni uporabi bimatoprost 0,3 mg/ml kapljice za oko, raztopino (večodmerna oblika), na oči izjemno nizka (manj kot 0,2 ng/ml), interakcij pri ljudeh ni pričakovati. Bimatoprost se biološko transformira s katekolami do številnih encimov ali poti. Pri predkliničnih študijah ni bilo opaziti učinka na jetrne encime, ki presnavljajo zdravila. Pri kliničnih študijah so zdravilo LUMIGAN 0,3 mg/ml (večodmerna oblika) uporabili sočasno s številnimi drugimi očesnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta brez dokazov o interakcijah. Sočasna uporaba zdravila LUMIGAN in drugih zdravil proti glavkomu, poleg lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta med adjuvantno terapijo glavkoma, ni bila raziskana. Pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo se lahko pri uporabi z drugimi analogi prostaglandina zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka analogov prostaglandina (npr. zdravila LUMIGAN). **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Nosečnost: Ni zadostnih podatkov o uporabi bimatoprost pri nosečnicah. Ni nujno potrebno, zdravilo LUMIGAN med nosečnostjo ni dovoljeno uporabljati. Dojenje: Ni znano, ali se bimatoprost izloča v materino mleko pri človeku. Treba se je odločiti, ali naj se prekine dojenje ali naj se prekine zdravljenje z zdravilom LUMIGAN, pri tem pa je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom LUMIGAN za mater. Plodnost: Ni podatkov o učinkih bimatoprost na plodnost pri ljudeh. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Zdravilo LUMIGAN ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Tako kot pri ostalih zdravilih oči morajo bolniki, če se jim po vkanju pogavi začasno zamegljen vid, počakati z vožnjo ali upravljanjem s stroji, dokler se vid ne zbistri. **Neželeni učinki:** V kliničnih preskušanjih z zdravilom LUMIGAN 0,3 mg/ml (enodmerna oblika) ali po prihodni zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Večina je bila blagih učinkov na oko, noben ni bil resen: Želo pogosti ($\geq 1/10$): hiperemija veznice. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): točkatki keratitis, draženje očesa, občutek tujka v očesu, suhe oči, bolečine v očeh, občutni pruritus, rasti trepalnic, eritem vek, povečana pigmentacija periorbitalne kože. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): astenopija, edem veznice, fotofobija, povečano solzenje, povečana pigmentacija irisa, zamegljen vid, pruritus vek, edem vek, nenormalna rasti dlak, glavbol. Neznano pogostnost: preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi alergije oči in alergijskega dermatitisa, astma, poslabšanje astme, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni in dispenje. Med kliničnimi preskušanjimi z zdravilom LUMIGAN 0,3 mg/ml (večodmerna oblika) kapljice za oko, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, toda z večjo pogostnostjo kot pri zdravilu LUMIGAN 0,3 mg/ml (enodmerna oblika): Želo pogosti ($\geq 1/10$): očesni pruritus, rasti trepalnic. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): glavbol, astenopija, edem veznice, fotofobija, solzenje, povečana pigmentacija irisa, zamegljen vid, pruritus vek. Večina je bila blagih do zmernih učinkov na oko, noben ni bil resen. Poleg neželenih učinkov, ki so jih opazili pri uporabi zdravila LUMIGAN 0,3 mg/ml (enodmerna oblika), so zabeležili dodatne neželeno učinke, opazne pri uporabi zdravila LUMIGAN 0,3 mg/ml (večodmerna oblika). Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): erozija roženice, pekoče oči, alergijski konjunktivitis, blefaritis, slabšanje ostrine vida, občutni izcedek, motnje vida, temnenje trepalnic, hipertenzija, nenormalni testi jetrne funkcije. Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): omotica, retinalna krvavitev, uveitis, cistoideini makulni edem, iritis, blefarospazem, retrakcija vek, navzea, astenija. Neznana pogostnost: periorbitalne spremembe in spremembe vek, vključno s poglobitvijo sulka očesne vee, periorbitalni eritem. Večina je bila blagih do zmernih učinkov na oko, noben ni bil resen. Neželeni učinki pri kapljicah za oko, ki vsebujejo fosfate: O prvih kalifikacijah roženice so poročali v zelo redkih primerih, pri nekaterih bolnikih z znatnimi poškodbami roženice, ki so uporabljali kapljice za oko, ki vsebujejo fosfate. **Pred predpisovanjem in uporabo, prosimo, preberite celoten Pozvete glavni značilnosti zdravila. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Irska **Rp** -- Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. Datum priprave materiala: marec 2018

Laserska
tehnologija,
ki rešuje in
ohranja vid.



OPTOTEK
medical

optotek-medical.com