

# Wpływ zabiegu FemtoLASIK na parametry filmu łzowego i stan powierzchni oka u pacjentów z krótkowzrocznością

The effect of FemtoLASIK surgery on tear film parameters and ocular surface condition in patients with myopia

Marcin Smorawski,<sup>1,2</sup> Janusz Sierdziński,<sup>3</sup> Joanna Wierzbowska<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Studia Doktoranckie WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz

<sup>2</sup>Klinika Okulistyczna Optegra w Warszawie; kierownik: dr n. med. J. Oficjalska

<sup>3</sup>Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny WUM w Warszawie; p.o. kierownika: dr n. med. Andrzej Cacko

<sup>4</sup>Klinika Okulistyki CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

**Streszczenie.** Wprowadzenie. Zabieg FemtoLASIK jest obecnie najczęściej na świecie wykonywaną procedurą laserowej korekcji wad wzroku. Cel. Ocena wpływu grubości wytworzonego w czasie zabiegu FemtoLASIK płątki rogówki na parametry filmu łzowego oraz stan powierzchni oka u pacjentów z krótkowzrocznością. Materiał i metody. Badanie prospektywne, interwencyjne, otwarte. Do badania włączono 143 pacjentów (143 oczy, 80 kobiet, śr. wiek 27,6 ±5,9 roku) z krótkowzrocznością od -0,75 do -7,75 dioptrii (D) (średni ekwiwalent sferyczny, śr. ES 4,76 ±1,63 D), u których przeprowadzono zabieg FemtoLASIK z płątkiem o grubości 110 oraz 140 μ. Badania filmu łzowego (test Schirmera I, II, czas przzerwiania filmu łzowego [TBUT]) oraz ocena barwienia rogówki za pomocą fluoresceiny były przeprowadzane przed zabiegiem, następnie po 1 tygodniu oraz 1, 2, 4 i 6 miesiącach po zabiegu. Wyniki. Wszystkie badane parametry filmu łzowego uległy zmianie po zabiegu FemtoLASIK i pozostały zmniejszone w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Wnioski. Zmiany parametrów filmu łzowego i występowanie zespołu suchego oka są bardziej nasilone w oczach, w których wykonano grubszy płatek rogówki, oraz u kobiet.

**Słowa kluczowe:** krótkowzroczność, chirurgiczne procedury refrakcyjne, laser *in situ* keratomileusis, laser femtosekundowy, zespół suchego oka, film łzowy

**Abstract.** Introduction. FemtoLASIK is currently the world's most common laser surgery to correct sight defects. Purpose. Evaluation of influence of thickness the corneal flap made as an effect of FemtoLASIK surgery on tear film parameters and ocular surface condition in patients with myopia. Materials and methods. Prosepective, interventive and open study involved 143 patients (143 eyes, 80 females, av. age 27.6 ±5.9 yrs) with myopia (-0.75 to -7.75 diopters), mean SE of 4.76 ±1.63 D. The patients underwent FemtoLASIK surgery with 110 or 140 microns flap created. Schirmer I and II, TBUT and fluorescein eye stain tests were conducted before the surgery and on week 1 and months 1, 2, 4 and 6 after the surgery. Results. All the evaluated tear film parameters altered after the surgery and remained lower throughout the whole 6-month follow-up period. Conclusions. Tear film alterations and dry eye syndrome are more frequent after thicker corneal flap creation and in females.

**Key words:** dry eye syndrome, femtosecond laser, laser *in situ* Keratomileusis, myopia, refractive surgical procedures, tear film

Nadesłano: 16.08.2018. Przyjęto do druku: 17.09.2015

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2018; 96 (4): 325–334

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**

lek. Marcin Smorawski

Klinika Okulistyczna Optegra

ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. nr 18, 02-366 Warszawa

e-mail: marcin.smorawski@interia.pl

## Wstęp

Nieskorygowane wady refrakcji są jedną z głównych przyczyn obniżonego widzenia i ślepoty na świecie. Badania populacyjne wskazują, że 10–18% populacji świata cierpi z powodu krótkowzroczności, a 35–55% populacji z powodu nadwzroczności i starczowzroczności [1,2]. Od 30 lat alternatywą dla klasycznych metod korekcji wad wzroku – okularów korekcyjnych i soczewek kontaktowych, jest chirurgia laserowa rogówki, która, wykorzystując technologię lasera ekscymerowego i/lub femtosekundowego, koryguje błąd refrakcyjny poprzez zmianę krzywizny przedniej rogówki.

Wśród metod laserowej korekcji wzroku wyróżnia się zabiegi powierzchniowe i głębokie. Zabiegi powierzchniowe polegają na usunięciu nabłonka rogówki i wykonaniu ablacji laserowej na odstłoniętą błonę Bowmana oraz leżącą pod nią istotę właściwą. Zabiegi głębokie polegają na wypreparowaniu płatką rogówki w stromie rogówki, o grubości 110–160  $\mu\text{m}$ , za pomocą mikrokatratomu (w metodzie LASIK [*laser in situ Keratomileusis*]) lub lasera femtosekundowego (w metodzie FemtoLASIK [*femtosecond laser in situ Keratomileusis*]), a następnie wykonaniu ablacji laserowej na odstłoniętą istotę właściwą rogówki przez laser ekscymerowy. Jednym z najczęstszych powikłań laserowych zabiegów refrakcyjnych jest zespół suchego oka (ZSO).

ZSO jest wieloczynnikową chorobą powierzchni oka i filmu łzowego, objawiającą się zmiennym w czasie dyskomfortem, uczuciem ciała obcego i światłowstrętem, mogącymi doprowadzić do przejściowego lub stałego uszkodzenia powierzchni oka. Związany jest ze zwiększoną osmolarnością filmu łzowego [3].

Towarzyszące zabiegom keratorefrakcyjnym uszkodzenie aferentnych włókien nerwowych czuciowych rogówki powoduje dysregulację sprzężenia zwrotnego pomiędzy powierzchnią oka a gruczołem łzowym, zmniejsza odruchowe wydzielanie łez, osłabia reakcje obronne rogówki, a także spowalnia procesy naprawcze powierzchni rogówki [4]. Innymi czynnikami przyczyniającymi się do powstania ZSO po laserowych zabiegach refrakcyjnych są: uszkodzenie komórek kubkowych spojówki przez pierścień ssący (w metodach LASIK i FemtoLASIK), rzadsze mruganie, zmiana dystrybucji filmu łzowego na skutek zmiany kształtu rogówki i indukcja subklinicznego stanu zapalnego (zwiększenie stężenia cytokin) [5].

Częstość występowania objawów ZSO po zabiegach laserowej korekcji wady wzroku wynosi 10–40%, przy czym u niektórych pacjentów objawy mają charakter przejściowy i ustępują w ciągu kilku tygodni, u niektórych zaś mogą utrzymywać się nawet przez kilka lat po zabiegu. Obserwacje kliniczne wskazują, że zaburzenia filmu łzowego i powierzchni oka szybciej ustępują po zabiegach powierzchniowych niż po zabiegach

głębokich, takich jak LASIK i FemtoLASIK. Podczas tych ostatnich dochodzi do uszkodzenia zakończeń nerwowych w strefie ablacji laserowej oraz dodatkowo w miejscu cięcia płatką (*flap cut*). Innym czynnikiem mogącym przyczynić się do częstszego występowania pooperacyjnego ZSO po metodach LASIK i FemtoLASIK jest wielkość strefy ingerencji – średnica płatką waha się w granicach 8,5–9,5 mm i jest znacznie większa od przeciętnej strefy ablacji wynoszącej około 6,5 mm [6].

Brak jest jednoznacznych dowodów na to, że śródoperacyjne aspekty zabiegów LASIK i FemtoLASIK, takie jak grubość płatką czy szerokość zawiasu płatką, wpływają na występowanie pooperacyjnego ZSO. Według niektórych autorów cieńszy płatek rogówki i szerszy zawias płatką mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia zaburzeń filmu łzowego i powierzchni oka po tych procedurach [7].

Celem badania było określenie i porównanie częstości występowania zaburzeń ilościowych i jakościowych filmu łzowego oraz zaburzeń powierzchni rogówki u pacjentów z krótkowzrocznością poddanych zabiegowi FemtoLASIK z wytworzeniem płatką rogówki o mniejszej (110  $\mu\text{m}$ ) i większej grubości (140  $\mu\text{m}$ ) w czasie 6-miesięcznej obserwacji.

## Materiał i metody

Projekt badawczy uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie (uchwała nr 48/WIM/2015 z dnia 16.09.2015 r.). Wszystkie osoby wyraziły świadomą zgodę na zabieg laserowej korekcji wady wzroku i badanie oraz wykorzystanie uzyskanych wyników do celów naukowych. Zabieg laserowej korekcji wzroku przeprowadzono w Klinice Okulistycznej Optegra w Warszawie.

Do badania włączono osoby dorosłe, obu płci, z krótkowzrocznością, które zgłosiły się do Kliniki Okulistycznej Optegra w celu przeprowadzenia laserowej korekcji wady wzroku i zostały zakwalifikowane do zabiegu FemtoLASIK. Kryteria wykluczające z badania obejmowały: przebyty lub aktualny ZSO, aktywną chorobę oczu, przebyte zabiegi laserowe i chirurgiczne oczu, urazy oczu, keratoepiteliopatię, neowaskularyzację rogówki, stożek i inne dystrofie rogówki, nawrotowe erozje rogówki w wywiadzie, miejscowe lub ogólne stosowanie leków mogących mieć wpływ na rozwój ZSO (beta-blokery, leki przeciwdepresyjne, hormonalna terapia zastępcza, pochodne izotretynoiny, leki przeciwhistaminowe, leki moczopędne), choroby ogólne (zespół Sjögrena, cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby tkanki łącznej, choroby tarczycy), zaćmę, ciążę lub okres karmienia piersią. Pacjenci nie zostali uwzględnieni w analizie końcowej, jeśli nie stosowali się do zaleconego leczenia lub nie zgłosili się na badanie kontrolne.

Do badania prospektywnego, otwartego, włączono 143 pacjentów (143 oczy, 80 kobiet, śr. wieku  $27,6 \pm 5,9$  roku) z krótkowzrocznością od  $-0,75$  do  $-7,75$  dioptrii (D) (śr. ekwiwalent sferyczny ES  $-4,76 \pm 1,63$  D), zakwalifikowanych do zabiegu FemtoLASIK. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od grubości wytworzonego podczas zabiegu płata rogówki: grupę 110 i grupę 140, w których grubość płata wynosiła odpowiednio 110 i 140 mikronów ( $\mu$ ). Grupę 110 stanowiło 73 pacjentów (73 oczy, 43 kobiety, śr. wiek  $27,2 \pm 5,1$  roku, śr. ES  $-4,93 \pm 1,11$  D), zaś grupę 140 – 70 pacjentów (70 oczu, 37 kobiet, śr. wiek  $28,0 \pm 6,1$  roku, śr. ES  $-4,67 \pm 1,43$  D).

### Badania przedoperacyjne

U wszystkich pacjentów zebrano wywiad medyczny oraz przeprowadzono następujące badania: autorefraktometrię i tonometrię bezkontaktową (Nidek Tonoref II), badanie śródbłonna rogówki (NIDEK CEM 530), nieskorygowaną ostrość wzroku do dali (*uncorrected distance visual acuity* – UDVA), najlepiej skorygowaną ostrość wzroku do dali (*best corrected distance visual acuity* – BCDVA). Następnie wykonano testy oceniające stan powierzchni oka: ocenę barwienia rogówki i czas przerwania filmu łzowego po miejscowym zabarwieniu powierzchni oka fluoresceiną (*tear break up time* – TBUT), test Schirmmera I oraz Schirmmera II (po podaniu kropli roztworu Alcaine [TearFlo, Ophthalmic People]). W dalszej kolejności wykonano badanie obrazowe rogówki za pomocą kamery Scheimpfluga (Pentacam, Zeiss), topografię rogówki (Atlas, Zeiss) oraz aberrometrię (Wasca CRS, Zeiss). Następnie po trzykrotnym podaniu do worka spojówkowego kropli 1% roztworu tropikamidu przeprowadzono pomiar autorefrakcji i BCVA po cykloplegii, badanie przedniego i tylnego odcinka oka przy użyciu biomikroskopu, soczewki Volk oraz trójlustra Goldmana. Przed wykonaniem badań kwalifikacyjnych zalecono dwutygodniową przerwę w stosowaniu miękkich soczewek kontaktowych. Wszystkie testy diagnostyczne były przeprowadzane przez jednego lekarza.

### Ocena barwienia rogówkowego

Oceny barwienia rogówkowego dokonywano w biomikroskopie w powiększeniu  $10 \times$  i z użyciem filtra kobaltoowego po 2 minutach od podania do worka spojówkowego  $3 \mu\text{l}$  roztworu sodowego fluoresceiny. Powierzchnię rogówki oceniano w 5 strefach (centralnej i 4 peryferyjnych: nosowej, dolnej, skroniowej i górnej) za pomocą nałożonej na okular biomikroskopu specjalnej okrągłej podziałki, której brzeg odpowiadał granicy rąbka rogówki.

Intensywność barwienia rogówki oceniano w każdej strefie w 5-stopniowej skali Baylora (8,9), według której brak punktów barwienia = 0 pkt, występowanie 1–5 punktów barwienia = 1 pkt, 6–15 punktów

barwienia = 2 pkt, 16–30 punktów barwienia = 3 pkt, >30 punktów barwienia = 4 pkt. Uzyskaną punktację z każdej z 5 stref sumowano, a do łącznej wartości dodatkowo dodawano jeden punkt w przypadku występowania zlewnego barwienia w jednym miejscu oraz dwa punkty, gdy zlewno barwienia występowały w co najmniej dwóch punktach rogówki. Za kryterium zespołu suchego oka przyjęto według de Paiva łączny wynik minimum 3 punkty [10].

### Czas przerwania filmu łzowego BUT

Do wykonania testu stosowany był pasek fluoresceiny (BioGlo, Ophthalmic People) nasączony kroplą 0,9% roztworu NaCl. Nasączony pasek fluoresceiny został przyłożony do spojówki tarczki dolnej pacjenta. Pacjenta poproszono o kilkakrotne mrugnięcie okiem w celu równomiernej dystrybucji barwnika w worku spojówkowym. Następnie po 30 s od aplikacji fluoresceiny zmierzono czas od ostatniego mrugnięcia do pierwszego przerwania filmu łzowego. Test powtarzano trzykrotnie, a do obliczeń użyto średniej z trzech pomiarów. Wynik uznawany był za prawidłowy, jeśli czas przerwania filmu łzowego wynosił co najmniej 10 s.

### Test Schirmmera I i II

Do wykonania testu stosowano pasek bibuły (TearFlo, Ophthalmic People), który umieszczano w załamku dolnym spojówki w 1/3 odległości od kąta boczno-oko na 5 minut. W pierwszej kolejności wykonywano test Schirmmera I (badanie odruchowego wydzielania filmu łzowego). 15 minut po jednorazowym podaniu kropli znieczulających zawierających 0,5% chlorowoderek proksymetakainy (Alcaine 0,%) wykonywano test Schirmmera II (badanie podstawowego wydzielania łez) przy użyciu paska bibuły (TearFlo, Ophthalmic People). Zwilżenie paska diagnostycznego mierzono w milimetrach (mm) od krawędzi powieki dolnej. Za prawidłowe wartości testów uznano zwilżenie paska co najmniej 10 mm dla testu Schirmmera I i 5 mm dla testu Schirmmera II. Wszystkie testy wykonywała ta sama osoba w tych samych warunkach pod względem temperatury i wilgotności powietrza. Badanie przeprowadzono w pozycji siedzącej pacjenta; worek spojówkowy przez aplikację paska diagnostycznego wysuszone za pomocą bawełnianego patyczka.

### Technika zabiegowa

Wszystkie zabiegi wykonał jeden chirurg (MS). Po podaniu kropli znieczulających z 0,5% chlorowodorkiem proksymetakainy (Alcaine 0,%) i założeniu rozwórki powiekowej na oko umieszczano pierścień ssący lasera femtosekundowego (Ziemer Femto LDV4, Ziemer) i wypreparowywano płatek warstwowy rogówki o zaprogramowanej grubości  $110 \mu$  w grupie 110 i  $140 \mu$

**Tabela 1. Charakterystyka badanych grup**  
**Table 1. Characteristics of study groups**

	grupa 110	grupa 140	P
oczy (n, prawe oko, lewe oko)	73, (40,33)	70, (35,35)	0,673
płeć (K/M)	43/30	37/33	0,057
wiek (śr. ±SD)	27,19 ±5,70	28,03 ±6,12	0,412
ES (D) (śr. ±SD)	4,93 ±1,11	4,67 ±1,43	0,112
CCT (μ) (śr. ±SD)	542,15 ±26,93	567,22 ±25,053	0,0474
głębokość ablacji (μ) (śr. ±SD)	77,3 ±19,8	70,9 ±17,4	0,0712
grubość płatk + głębokość ablacji (μ) (śr. ±SD)	197,3 ±19,8	210,9 ±17,4	0,0712

w grupie 140. Po odchyleniu płatk wykonywano ablację odsoniętej stromy rogówki za pomocą lasera ekscymerowego MEL 80 (Zeiss) według programu SCA Tissue Save. Strefa ablacji laserowej wynosiła 6,5 mm w każdym oku. Po przyłożeniu płatk rogówki na pierwotne miejsce zakładano soczewkę kontaktową i podawano krople z antybiotykiem (Ilewofloksacyna, Oftaquix®, Santen) i sztuczne łzy. W przebiegu pooperacyjnym dla każdego pacjenta zalecano następujące leczenie farmakologiczne: etabonian loteprednolu 0,5% (Lotemax, Bausch & Lomb) 3× dziennie przez pierwszą dobę, następnie 2× dziennie przez 6 dni, lewofloksacyna (Oftaquix, Santen) co 2 godziny przez pierwszą dobę, potem 4× dziennie przez tydzień, Systane Ultra co 2 godziny przez pierwszą dobę, następnie 6× dziennie przez 2 tygodnie oraz 4× dziennie przez dwa miesiące.

Wizyty kontrolne przeprowadzono po 1 tygodniu oraz 1, 2, 4 i 6 miesięcy po zabiegu. Wykonywano autorefaktometrię, tonometrię bezkontaktową, ocenę UDVA, BCDVA, badania filmu łzowego (test Schirmera I, II, TBUT) oraz ocenę barwienia rogówki za pomocą fluoresceiny. Dodatkowo po 6 miesiącach od zabiegu wykonywano badanie obrazowe rogówki za pomocą kamery Scheimpfluga (Pentacam, Zeiss).

W analizie porównawczej dwóch grup – grupy 100 oraz grupy 140 – zastosowano test t-Studenta. Do porównania wyników uzyskanych w badaniu i ich analizy użyto analizy wariancji Anova oraz testu Bonferroniego.

## Wyniki

Analizę przeprowadzono u 73 pacjentów grupy 110 (73 oczu, 43 kobiety, śr. wiek 27,2 ±5,7 roku) i u 70 pacjentów grupy 140 (70 oczu, 37 kobiet, śr. wiek 28,3 ±6,1 roku). Charakterystyka obydwu grup pacjentów była podobna. Grupy badane nie różniły się statystycznie pod względem liczebności, płci, wieku, wielkości ES i głębokości ablacji. W obu grupach w badaniu przedoperacyjnym nie stwierdzono również różnic pod względem wartości parametrów ilościowych i jakościowych filmu

łzowego oraz barwienia rogówki fluoresceiną. Żaden z pacjentów grup 110 i 140 nie wykazywał cech ZSO według zastosowanych kryteriów de Paiva [10]. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Analiza mierzonych parametrów oceniających stan powierzchni oka wykazała ich redukcję po zabiegu FemtoLASIK w czasie trwania obserwacji w obu badanych grupach. Większość badanych parametrów filmu łzowego uległa istotnym zmianom już po tygodniu od zabiegu. W grupie 110 parametr TBUT zmniejszył się istotnie z wartości 10,9 ±2,0 s przed zabiegiem do wartości 7,1 ±1,3 s po tygodniu i 7,4 ±2,2 s po 6 miesiącach od zabiegu (p =0,042). Ten sam parametr w grupie 140 zmniejszył się istotnie z wartości 10,4 ±1,7 s przed zabiegiem do 6,1 ±1,6 s po tygodniu i 6,4 ±1,6 s po 6 miesiącach od zabiegu (p =0,034) (tab. 2.). Analiza porównawcza grup 110 i 140 wykazała statystycznie większe zmniejszenie parametru TBUT w grupie 140 (p <0,001). Charakterystykę zmian TBUT w czasie 6-miesięcznej obserwacji przedstawiono na rycinie 1.

Wartości testów Schirmera I oraz Schirmera II uległy statystycznie znamiennej zmniejszeniu w grupie 110 z wartości wyjściowych 22,3 ±4,2 mm i 18,1 ±4,8 mm do 19,4 ±3,4 oraz 16,6 ±3,1 mm po 6 miesiącach po zabiegu (p =0,0019 i p =0,00001). Analogicznie w grupie 140 wartości testów Schirmera uległy statystycznie znamiennej zmniejszeniu z wartości wyjściowych 21,9 ±3,2 mm i 17,3 ±3,0 mm do 16,9 ±3,8 oraz 14,5 ±3,1 mm po 6 miesiącach po zabiegu (p =0,0014 i p =0,000001) (tab. 2.).

Największą redukcję wydzielania łez mierzoną za pomocą testu Schirmera II zaobserwowano po tygodniu od zabiegu w grupie 110 (13,3 ±1,45 mm) i po miesiącu od zabiegu w grupie 140 (11,9 ±1,2 mm). Analiza porównawcza grup 110 i 140 wykazała statystycznie większe zmniejszenie parametrów testów Schirmera I i II w grupie 140 w porównaniu z grupą 110 (odpowiednio: p <0,0001 i p <0,0001) (tab. 2.). Charakterystykę zmian parametrów testów Schirmera I i II w czasie 6-miesięcznej obserwacji w obu badanych grupach przedstawiono na rycinach 2. i 3.

**Tabela 2. Charakterystyka parametrów powierzchni przed zabiegiem i 6 miesięcy po zabiegu FemtoLASIK w obu badanych grupach**  
**Table 2. Characteristics of ocular surface parameters before and 6 months after FemtoLASIK in both study groups**

	BUT (s)	Schirmer I (mm)	Schirmer II (mm)	średnia punktacja barwienia fluoresceiną	przypadki zespołu suchego oka n (%)
grupa 110 przed zabiegiem	10,9	22,3	18,1	0,42	0 (0%)
6 m po FL	7,7	19,4	16,6	0,91	4 (5,4%)
p	0,042	0,0019	0,00001	0,0004	0,0000
grupa 140 przed zabiegiem	10,4	21,9	17,3	0,39	0 (0%)
6 m po FL	6,4	16,9	14,5	2,12	15 (21,4%)
p	0,034	0,0014	0,000001	0,00023	0,0000

**Tabela 3. Charakterystyka grup pacjentów z ZSO i bez ZSO**  
**Table 3. Characteristics of dry-eye-syndrome group (DES) and no dry-eye-syndrome group (nDES)**

	grubość płatk 110 $\mu$ n (%)	grubość płatk 140 $\mu$ n (%)	kobiety n (%)	wiek (lata) śr. $\pm$ SD	głębokość ablacji ( $\mu$ ) śr. $\pm$ SD
ZSO (DES) n = 19 (13,2%)	4 (21,0%)	15 (78,9%)	14 (73,6%)	37,9 $\pm$ 7,83	74,3 $\pm$ 19,9
bez ZSO (nDES) n = 124 (86,8%)	69 (55,6%)	55 (44,3%)	66 (53,2%)	28,15 $\pm$ 6,78	75,9 $\pm$ 21,2
p	0,0000	0,0000	0,0001	0,0012	0,2

Po 6 miesiącach od zabiegu refrakcyjnego barwienie powierzchni rogówki fluoresceiną było istotnie bardziej nasilone w grupie oczu, w których wypreparowano płatek o grubości 140  $\mu$  (grupie 140) niż w oczach z płatkem rogówki o grubości 110  $\mu$  (grupie 110) (2,1 vs 0,9,  $p < 0,0001$ ) (tab. 2., ryc. 4.). Średnia punktacja barwienia rogówki fluoresceiną w grupie oczu z grubszym płatkem była największa po miesiącu od zabiegu (3,44 pkt) i uległa zmniejszeniu do 2,12 pkt po 6-miesięcznej obserwacji. W grupie oczu z cieńszym płatkem średnia punktacja barwienia rogówki fluoresceiną była największa po tygodniu od zabiegu (2,67 pkt) i uległa zmniejszeniu do 0,91 pkt na zakończenie obserwacji.

Cechy ZSO według przyjętych w badaniu kryteriów występowały istotnie częściej w grupie oczu z grubszym płatkem niż w grupie oczu w cienkim płatkem i po tygodniu od zabiegu obserwowano je u 48% oczu grupy 140 i u 15,0% oczu grupy 110. W trakcie obserwacji liczba oczu z ZSO zmniejszała się stopniowo w obu grupach i po 6 miesiącach wynosiła odpowiednio 21,4 i 5,4% ( $p < 0,001$ ) (tab. 2., ryc. 5.).

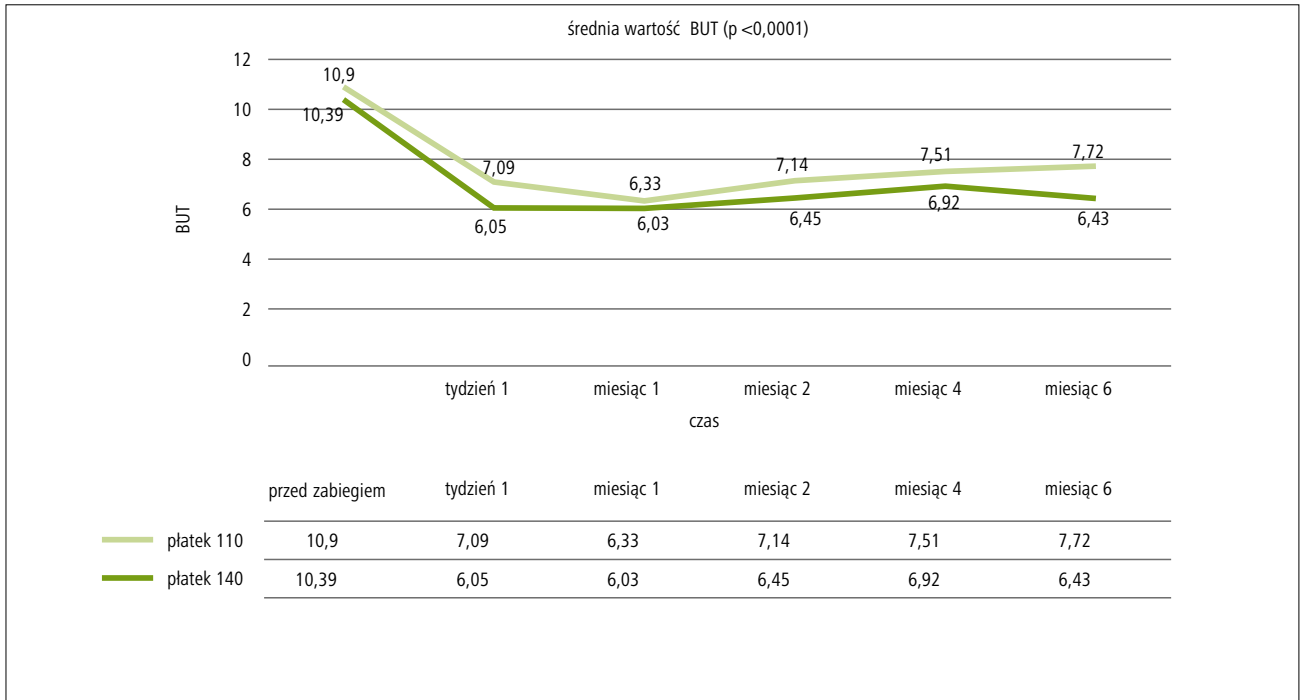
Analiza wykazała zależność statystyczną występowania pooperacyjnego ZSO z płcią żeńską (RR 1,38) oraz grubością płatk 140  $\mu$  (RR 1,78). Kumulacyjne ryzyko dla obu tych cech wynosiło 2,45 (*Bayes estimator risk ratio*). Nie stwierdzono związku między występowaniem

pooperacyjnego ZSO a wiekiem i głębokością ablacji laserowej (tab. 3.).

## Dyskusja

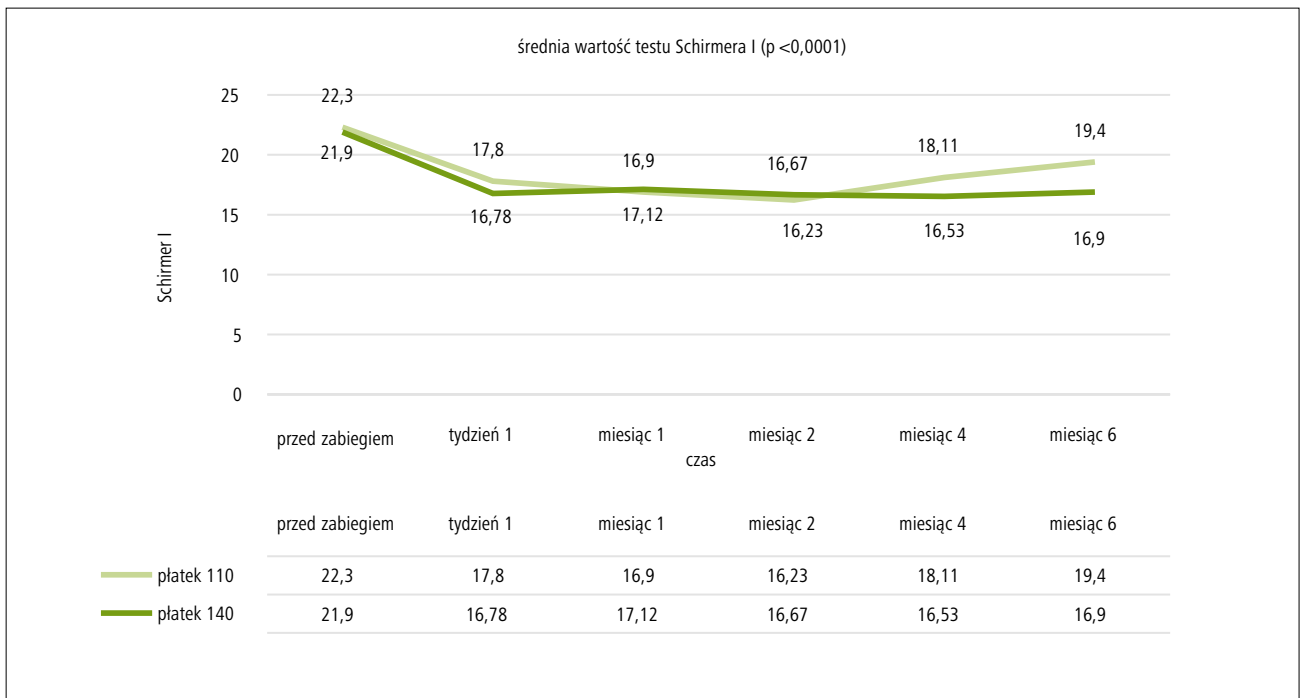
Rogówka jest bogato unerwiona za pomocą gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego. Zakończenia nerwowe pochodzące głównie z nerwów rzęskowych długich przechodzą z rąbka do przejrzystej rogówki w jej przedniej 2/3 części, gdzie biegną równolegle, a następnie wzajemnie się przeplatają. Po przebiciu błony Bowmana włókna nerwowe tworzą splot podstawny pod nabłonkiem rogówki. Najbardziej powierzchowne włókna czuciowe kończą przebieg między komórkami nabłonka rogówki.

ZSO jest najczęstszym powikłaniem zabiegów chirurgii refrakcyjnej, a zwłaszcza zabiegów głębokich: LASIK i FemtoLASIK. Zwiększona predylekcja występowania tego powikłania po zabiegach głębokich wynika z istotnego uszkodzenia unerwienia czuciowego rogówki oraz kompresyjnego uszkodzenia gruczołów Meiböma. ZSO oka po zabiegach głębokich jest zwykle łagodny i przejściowy, ale w nielicznych przypadkach, zwłaszcza gdy dotyczy centralnej rogówki, może prowadzić do zaburzeń refrakcji, wtórnych aberracji układu optycznego, a nawet do zmniejszenia przezroczystości rogówki.



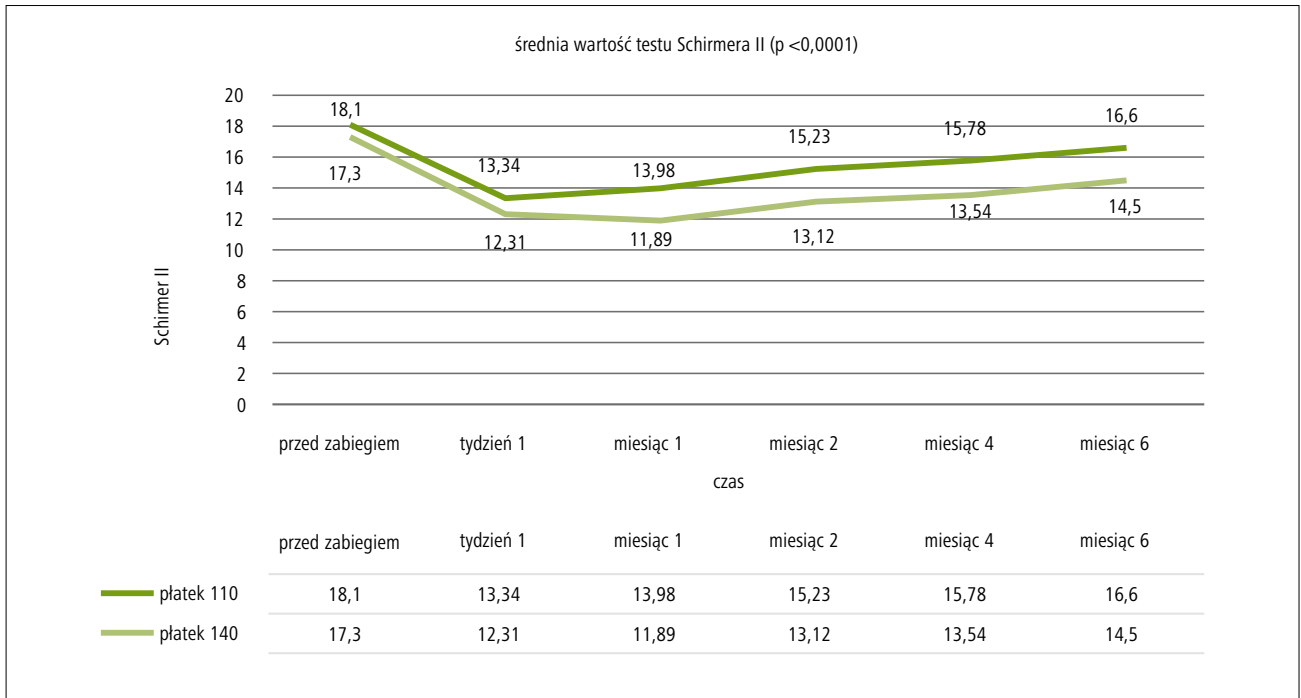
Rycina 1. Średni czas przerywania filmu łzowego (TBUT) w obu badanych grupach w czasie 6-miesięcznej obserwacji

Figure 1. Mean TBUT in both study groups during 6-month follow-up



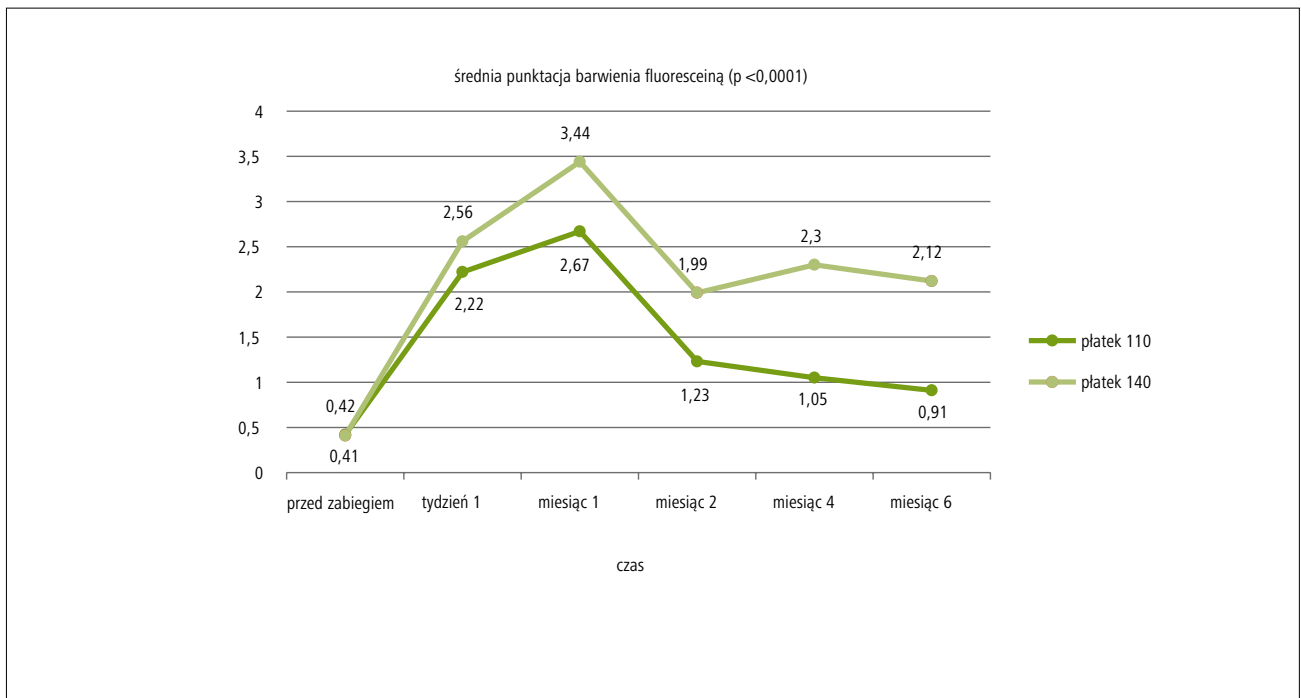
Rycina 2. Średnie wartości testu Schirmera I w obu badanych grupach w czasie 6-miesięcznej obserwacji

Figure 2. Mean values of Schirmer I test in both study groups during 6-month follow-up



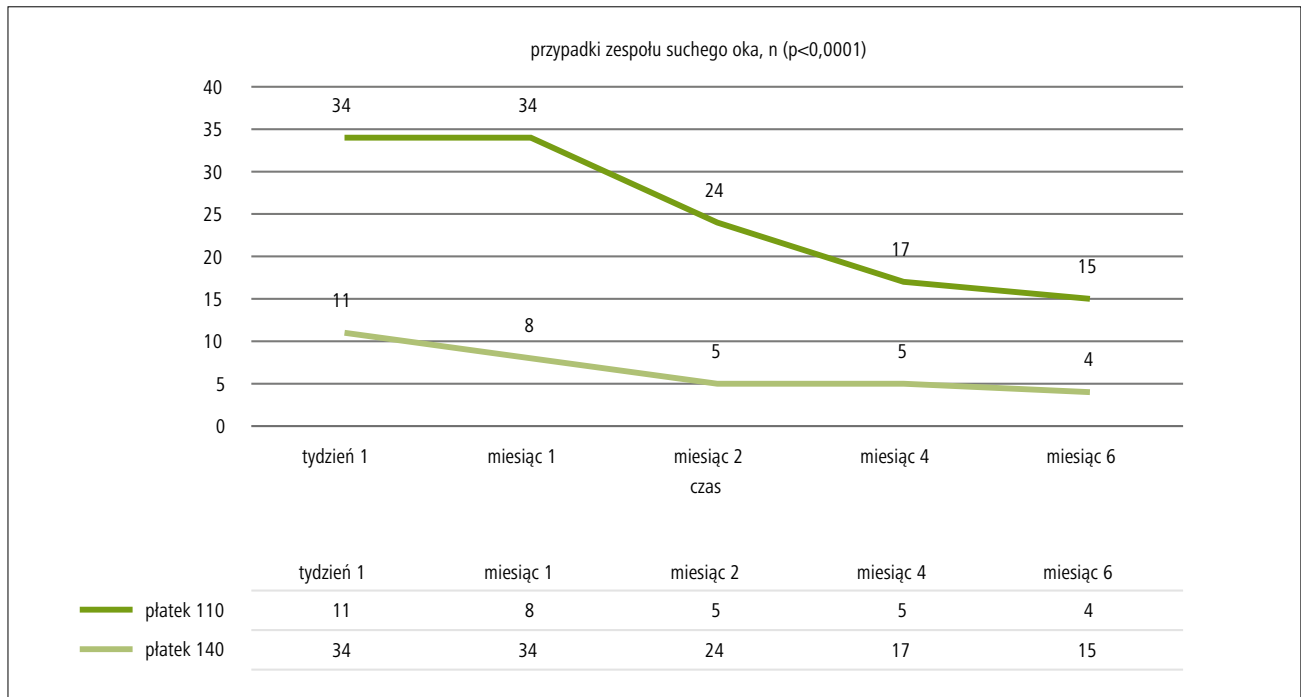
**Rycina 3.** Średnie wartości testu Schirmera II w obu badanych grupach w czasie 6-miesięcznej obserwacji

**Figure 3.** Mean values of Schirmer II test in both study groups during 6-month follow-up



**Rycina 4.** Średnie wartości barwienia fluoresceiną w obu badanych grupach w czasie 6-miesięcznej obserwacji

**Figure 4.** Mean fluorescein staining scores in both study groups during 6-month follow-up



**Rycina 5.** Liczba oczu demonstrujących zespół suchego oka w obu badanych grupach w czasie 6-miesięcznej obserwacji

**Figure 5.** Number of dry-eye-syndrome eyes in both study groups during 6-month follow-up

Główną przyczyną powstania wtórnego ZSO jest zaburzenie odruchowego wydzielania łez przez gruczoł łzowy w wyniku przecięcia większości zakończeń czuciowych gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego, towarzyszącego preparowaniu płata warstwowego rogówki. Dodatkowymi przyczynami wystąpienia tego powikłania są: pooperacyjne reakcje zapalne, toksyczność stosowanych po zabiegu leków czy zwiększone parowanie filmu łzowego.

Dotychczasowe badania wykazały, że w ciągu pierwszych 13 godzin po zabiegu FemtoLASIK dochodzi do znacznej degeneracji nerwów rogówkowych na skutek nacięcia płata. W procesie gojenia w pierwszej kolejności regenerują się zakończenia nerwowe zaopatrujące płatek rogówki od strony stromy, w drugiej zaś te od strony granicy płata. W ciągu pierwszych 6–12 miesięcy po zabiegu w centralnej rogówce pojawiają się zakończenia nerwowe na poziomie warstwy podstawnej nabłonka [11], jednak powrót do przedoperacyjnej morfologii splotu podstawnego i gęstości nerwów następuje dopiero po 1–2 latach od zabiegu [12]. W przypadku zabiegów powierzchniowych czucie rogówkowe i wartość testów Schirmera powracają do stanu pierwotnego już po 3–4 miesiącach po zabiegu [13], a czas przerwania filmu łzowego (TBUT) zdaniem niektórych autorów nie ulega istotnej zmianie.

W opisywanym badaniu ZSO wystąpił łącznie u 13,2% pacjentów poddanych zabiegowi FemtoLASIK

w trakcie 6-miesięcznej obserwacji. Wyniki uzyskane w badaniu są zbliżone do wyników innych autorów, którzy obserwowali występowanie ZSO u 10–18% pacjentów rasy białej po zabiegu LASIK [14,15]. W analizowanym materiale wszystkie mierzone parametry filmu łzowego uległy zmianie po zabiegu FemtoLASIK i pozostały zmniejszone przez cały 6-miesięczny okres obserwacji. Czas przerwania filmu łzowego (TBUT) uległ skróceniu o średnio 30% w obydwu badanych grupach, istotnie większemu w grupie z grubszym płatkem (39% vs 29%). Odruchowe i podstawowe wydzielanie filmu łzowego zmniejszyło się znacznie w grupie oczu z grubszym (140  $\mu$ ) płatkem rogówki niż w grupie oczu z cieńszym płatkem (110  $\mu$ ); w grupie oczu z grubszym płatkem rogówki obserwowano również istotnie wyższą punktację barwienia rogówkowego.

Badania innych autorów wykazały, że po zabiegach głębokich dochodzi do zmniejszenia wydzielania łez mierzonego za pomocą testów Schirmera I oraz II, jednak zaburzenie to jest znacznie mniej nasilonie niż zmniejszenie wartości TBUT [16]. Przypuszcza się, że po zabiegach głębokich dochodzi do zmniejszenia stabilności filmu łzowego na skutek jego zmian jakościowych w mechanizmie upośledzenia wydzielania mucyny z uszkodzonych gruczołów kubkowych spojówki pod wpływem działania podciśnienia i pierścienia ssącego mikrokeratomu lub lasera femtosekundowego [17]. Zdaniem niektórych



autorów większe zaburzenie parametrów jakościowych filmu łzowego obserwuje się po zabiegach LASIK z użyciem mikrokeratomu, w których kompresja tkanek powierzchni oka, a także podciśnienie, są wyższe niż w zabiegach FemtoLASIK [17].

W badaniu własnym największe nasilenie zespołu suchego oka zanotowano podczas pierwszej i drugiej wizyty kontrolnej, tj. po tygodniu i po miesiącu od zabiegu refrakcyjnego. Po tygodniu od zabiegu w grupie pacjentów z płatkami o grubości  $140\ \mu$  prawie 1/2 badanych (48,5%) spełniała kryteria ZSO. W tym samym czasie w grupie z płatkami o grubości  $110\ \mu$  jedynie 15,0% pacjentów doświadczało tego powikłania. W toku dalszej obserwacji odsetek pacjentów z ZSO zmniejszył się stopniowo i na zakończenie obserwacji wynosił 21,4% w grupie 140 i 5,4% w grupie 110. Obserwowano także związek grubości płatka ze średnią punktacją barwienia rogówki za pomocą fluoresceiny. I tak w grupie oczu z grubszym płatkami obserwowano bardziej nasilone i dłużej trwające zaburzenie powierzchni rogówki, a także wolniejszą jej regenerację niż w grupie oczu z cieńszymi płatkami. Średnia punktacja barwienia rogówki w grupie 140 była o 23% większa niż w grupie 110; w obu badanych grupach największe barwienie powierzchni rogówki obserwowano po miesiącu. Na zakończenie obserwacji średnia punktacja barwienia rogówki uległa istotnie większej redukcji w grupie oczu z cieńszymi płatkami (o 65,1%) niż w grupie oczu z grubszymi płatkami (o 39%) w porównaniu z wartościami mierzonymi po tygodniu od zabiegu.

Wyniki podstawowego wydziałania łez mierzone testem Schirmera I i II wykazały występowanie istotnych różnic pomiędzy dwiema grupami pacjentów. Interpretacja wartości testu Schirmera I, mierzącego zwilżanie białki pod wpływem wydziałania odruchowego łez, powinna być ostrożna i uwzględniać ograniczoną wartość diagnostyczną tego testu ze względu na wysoki wskaźnik odpowiedzi fałszywie dodatnich, co wykazali inni autorzy [18,19].

Wpływ większej grubości płatka rogówki na istotnie częstsze występowanie ZSO obserwowali także inni badacze. Battat i wsp. [20] zanotowali średnie obniżenie testu Schirmera I z wartości 24 mm przed zabiegiem do 18 mm po przeprowadzeniu zabiegu FemtoLASIK. Znaczne obniżenie wartości BUT, stwierdzane nawet do 9 miesięcy po zabiegu FemtoLASIK, notowali Benitez-del-Castillo i wsp. [15]. Yu i wsp. wykazali redukcję testu Schirmera z wartości 13,2 mm do poziomu 11,2 mm po tygodniu i 10,8 mm po miesiącu od zabiegu refrakcyjnego [21]. W tym badaniu wartość TBUT uległa zmniejszeniu z 5,3 do 4,1 oraz 4,5 s, odpowiednio jeden dzień i tydzień po zabiegu. Jak dotąd w nielicznych badaniach analizowano związek pomiędzy grubością płatka rogówki a nasileniem objawów ZSO, wykazując wpływ grubszego płatka na częstsze występowanie tego powikłania, choć inni badacze nie stwierdzili

związku pomiędzy badanymi parametrami [22-24]. Badacze potwierdzają częstsze występowanie zaburzeń powierzchni oka u pacjentów operowanych metodą LASIK w porównaniu z operowanymi metodą FemtoLASIK, co może się wiązać z wykonaniem cięcia na większej głębokości rogówki, a także z bezpośrednim wpływem mikrokeratomu na powierzchnię spojówki [25]. Wyniki dotychczasowych badań dotyczące ryzyka występowania ZSO po zabiegach refrakcyjnych znajdują odzwierciedlenie w rekomendacjach odpowiednich towarzystw chirurgów refrakcyjnych, zalecających stosowanie cieńszych cięć warstwowych w zabiegach głębokich chirurgii refrakcyjnej rogówki [26-28].

W badaniu wykazano także, że ZSO po zabiegu FemtoLASIK częściej występował u kobiet, a wiek kobiet był czynnikiem zwiększającym ryzyko jego wystąpienia. Kumulacyjne ryzyko dla płci żeńskiej i płatka rogówki o grubości  $140\ \mu$  wynosiło 2,45, co oznacza że u kobiet poddanych zabiegowi FemtoLASIK z płatkami o grubości  $140\ \mu$  ZSO występował aż 2,45 razy częściej. Rola hormonów płciowych w patogenezie ZSO była tematem wielu analiz. Dowiedziono zwiększonej zapadalności na zespół suchego oka u kobiet poddanych hormonalnej terapii zastępczej [29]. Sugeruje się również wpływ niedoboru androgenów i estrogenów na niewydolność gruczołów Meiböma i w konsekwencji na niestabilność filmu łzowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym [30].

Przeprowadzone badanie wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Po pierwsze, średnica płatka w oczach z grubszym płatkami była nieco większa (9,5 mm) niż w grupie oczu z cienkimi płatkami (9,0 mm), co mogło być jedną z przyczyn częstszego występowania ZSO w tej pierwszej grupie oczu. Po drugie, nie przeprowadzono badania czucia rogówkowego za pomocą kontaktowego estezjometru rogówkowego, co umożliwiłoby analizę korelacji mierzonych parametrów z poziomem regeneracji zakończeń czuciowych.

Podsumowując, w badaniu wykazano, że przeprowadzenie zabiegu FemtoLASIK w oczach w krótkowzrocznością prowadzi do zmian parametrów filmu łzowego i barwienia rogówki za pomocą fluoresceiny w 6-miesięcznej obserwacji. Zmiany te są najbardziej nasilone w pierwszym miesiącu po zabiegu i częściej występują w oczach z grubszymi płatkami rogówki oraz u kobiet.

## Piśmiennictwo

1. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 2004; 23 (3): 272-285
2. Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P. Phenol red thread test versus Schirmer's test: a comparative study. *Eye (London)*, 2006; 20 (8): 913-915
3. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*, 2007; 5 (2): 75-92
4. Beuerman RW, Schimmelpfening B. Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. *Exp Neurol*, 1980; 69: 196-201

5. Ambrosio R, Tervo T, Wilson S. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*, 2008; 24: 396–407
6. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: 393–397
7. Levinson BA, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Referrals to the Wills Eye Institute Corneal Service after laser in situ keratomileusis: reasons for patients dissatisfaction. *J Cataract Refract Surg*, 2008; 34: 32–39
8. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol*, 2006; 141: 438–445
9. Zemova E, Eppig T, Seitz B, et al. Interaction between topographic/tomographic parameters and dry eye disease in keratoconus patients. *Curr Eye Res*, 2014; 39 (1): 1–8
10. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137 (1): 109–115
11. Muller LJ, Vrensen GF, Pels L, et al. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38: 985–994
12. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: 393–397
13. Matsui H, Kumano Y, Zushi I, et al. Corneal sensation after correction of myopia by photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2001; 27: 370–373
14. Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2001; 27: 577–584
15. Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea*, 2001; 20: 30–32
16. Bower KS, Sia RK, Ryan DS, et al. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: Manifestations, incidence, and predictive factors *J Cataract Refract Surg*, 2015; 41: 2624–2634
17. Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Rodriguez AE, et al. Effect of suction ring application during LASIK on goblet cell density. *J Refract Surg*, 2007; 23: 559–562
18. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*, 2004; 23 (3): 272–285
19. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol*, 2012; 5 (4): 478–481
20. Battat L, Macri A, Dursun D, et al. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology*, 2001; 108 (7): 1230–1235
21. Yu EY, Leung A, Rao S, et al. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*, 2000; 107 (12): 2131–2135
22. Salomão MQ, Ambrósio R, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*, 2009; 35 (10): 1756–1760
23. Mian SI, Le AY, Dutta S, et al. Dry eyes and corneal sensation after lasik in situ keratomileusis with femtosecond flap creation. Effect of hinge position, hinge angle, and flap thickness. *J Cataract Refract Surg*, 2009; 25: 2092–2098
24. Li H, Sun T, Wang M, Zhao J. Safety and effectiveness of thin-flap LASIK using a femtosecond laser and microkeratome in the correction of high myopia in Chinese patients *J Refract Surg*, 2010; 26: 99–106
25. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD. The effects of LASIK on the ocular surface, *The Ocular Surf*, 2004; 2 (1): 34–44
26. Lundström L, Manning S, Barry P, et al. The European registry of quality outcomes for cataract and refractive surgery (EUREQUO): a database study of trends in volumes, surgical techniques and outcomes of refractive surgery. *Eye Vis (Lond)*, 2015; 2: 8
27. Professional Standards for Refractive Surgery, Royal College of Ophthalmologists. [www.rcophth.ac.uk](http://www.rcophth.ac.uk)
28. Refractive Errors & Refractive Surgery Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology, September 9, 2017
29. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*, 2001; 286: 2114–2119
30. Sullivan D, Sullivan B, Evans J, et al. Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Ann NY Acad Sci*, 2002; 966: 211–222