

Zdravljenje okužb roženice s prečnim povezovanjem kolagenih vlaken

Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis

Mirna Štabuc Šilih

Očesna klinika, UKC
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Mirna Štabuc Šilih,
e: mirna.stabuc@kclj.si

Ključne besede:

riboflavin; ultravijolična svetloba; infekcijski keratitis; roženična razjeda; mehčanje roženice

Key words:

riboflavin; ultraviolet-A; infectious keratitis; corneal ulcer; corneal melting

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85: 195–203

Prispelo: 22. jan. 2016,
Sprejeto: 16. feb. 2016

Izvleček

Prečno povezovanje kolagenih vlaken roženice z ultravijolično svetlobo poveča stabilnost roženice z uporabo fotosenzitivne snovi – riboflavina (vitamina B2) in ultravijoličnih žarkov A. Osnovna indikacija je napredujoči keratokonus, poseg pa se v svetu vse pogosteje uporablja. Ker gre pri tem postopku za fiziološke spremembe vsega vezivnega tkiva, so bile predlagane še dodatne indikacije. Te so ektazija po operaciji, bulozna keratopatija in predvsem, najbolj zanimiva, infekcijski keratitis.

Okužbe roženice lahko brez ustreznega zdravljenja povzročijo slepoto. Vendar je tudi takojšnje in ustrezno antimikrobno zdravljenje odvisno od senzitivnosti in rezistence mikroorganizmov.

Prispevek opisuje sedanje možnosti zdravljenja okužb roženice s prečnim povezovanjem kolagenih vlaken.

Ta način zdravljenja bo morda postal pomemben, vendar pa ostajajo odprta še mnoga neodgovorjena vprašanja. Odgovore nanje naj bi dali rezultati večjih, prospektivnih primerjalnih raziskav.

Abstract

Corneal collagen cross-linking increases the stability of the cornea through the use of the photosensitive material–riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A radiation. Progressive keratoconus is the most common indication and the frequency of these procedures is increasing worldwide. As cross-links in the cornea are a physiological principle of all connective tissues, additional indications were proposed. These include post-refractive surgery ectasia, bullous keratopathy, and, infectious keratitis.

Without proper antimicrobial therapy, infectious keratitis can lead to blindness. But even prompt initial management with appropriate antimicrobial treatment depends on microorganism sensitivity and resistance.

This article presents current data regarding the use of corneal collagen cross-linking in the treatment of corneal infections. This treatment modality may become important, but unanswered questions remain. Larger, prospective comparative studies should provide the answers.

Uvod

Vnetni keratitis lahko brez ustreznega antimikrobnega zdravljenja privede do slepote. Tudi če ga odkrijemo v začetni fazi in pravilno zdravimo, lahko napreduje in privede do mehčanja roženice. Zaradi agresivne narave roženičnih pa-

togenov in nevarnosti odpornosti na antibiotike je potrebno razviti nove načine obvladovanja tega hitro napredujočega stanja.¹

O prečnem povezovanju kolagenih vlaken roženice z ultravijolično svetlo-

bo (*angl.* corneal collagen cross linking – CXL) je v literaturi objavljenih več kot 400 recenziranih člankov. Tedensko so opisane nove ideje in razprave o novih usmeritvah. CXL ostaja vroča tema za zdravljenje ne samo ektazij, ampak tudi drugih indikacij. Razvoj CXL poudarja pomen translacijskih znanosti. Čeprav so nove usmeritve vznemirljive, pa so vseeno vse še vedno v zgodnjih fazah.²

Trenutne raziskave kažejo na zaskrbljujoče povečanje odpornosti očesnih patogenov na pogosto uporabljena protimikrobna zdravila. Ta ugotovitev je že sedaj problematična in bo še bolj v prihodnje, saj so aktualne antibiotične kapljice temelj zdravljenja bakterijskega vnetja roženice. Obstaja torej potreba po drugačnih in novejših načinih zdravljenja roženičnih okužb, ki jih povzročajo očesni patogeni mikroorganizmi, odporni na antibiotike. Zato bi bilo zelo dragoceno antimikrobno zdravljenje infekcijskega keratitisa, ki ne bi bilo odvisno od občutljivosti in odpornosti mikroorganizmov, poleg tega bi pa vključevalo še prednost, da se zaustavi encimski proces mehčanja roženice, ko bi se seveda njegova učinkovitost lahko potrdila. S tem namenom so bile zasnovane in objavljene številne eksperimentalne in klinične raziskave.³

Prečno povezovanje kolagenih vlaken roženice z ultravijolično svetlobo

CXL se uporablja predvsem za učvrstitev roženice pri napredujočem keratokonusu.⁴ Pri teh bolnikih je biomehantična rezistenca roženice za polovico nižja od normalne vrednosti in ima nižjo vrednost križnih vezav (*angl.* corneal collagen cross linking). Biomehantične lastnosti roženice so odvisne od značilnosti kolagenih vlaken, interfibrilarnih vezi in njihove prostorske – strukturne razporeditve. CXL povzroči več križnih vezav

med kolagenimi vlakni in s tem poveča čvrstost in odpornost roženice.⁵ CXL je sorazmerno novo zdravljenje. Prvi rezultati zdravljenja roženičnih ektazij s CXL so bili objavljeni leta 2003. Napredujoče ektatične spremembe s tanjšanjem roženice lahko povzročijo predvsem keratokonus, pelucidna marginalna degeneracija, keratoglobus, posteriorni keratokonus in iatrogeno povzročeno stanje po LASIK-u (*angl.* laser-assisted in situ keratomileusis). Nove vezi med kolagenimi vlakni roženico okrepijo in jo naredijo za 328,9 % bolj toga, kar vpliva na zaustavitev napredovanja ektazij in stabilnost roženice. Običajno se tudi zmanjšajo vrednosti keratometrije, apikalne moči lomljenja žarkov in totalne roženične aberacije, kar vodi do izboljšanja in stabilnosti vida. Vzpodbudna je tudi uporaba pri mlajših bolnikih.⁶⁻¹²

CXL je minimalno invazivna tehnika, ki poveča stabilnost roženice z uporabo na svetlobo občutljive snovi – riboflavin (vitamina B₂) in ultravijoličnih A žarkov, kar privede do nastanka kovalentnih vezi med kolagenimi vlakni roženice in v njih.¹

Pri klasični metodi po standardnem dresdenskem protokolu, ki ga je prvi opisal Wollensack s sodelavci, se po topični anesteziji mehanično odstrani roženični epitel v premeru 7–9 mm; 0,1-odstotno raztopino riboflavina se kapa 30 minut. Prodiranje riboflavina v roženico in v sprednji prekat je potrebno nadzorovati z biomikroskopom. UVA žarčenje se izvaja z optičnim sistemom z izvorom svetlobe 370 nm in močjo 3 mW/cm², 30 minut, kar ustreza površinskemu odmerku 5,4 J/cm². Tudi med postopkom je potrebno kapti kapljice riboflavina, da se zasiti roženica z riboflavinom. Po posegu dobijo bolniki terapevtsko kontaktno lečo in antibiotik lokalno, dokler se roženični epitel popolnoma ne zaraste. Očesne kapljice dobivajo še 6 tednov po posegu.^{13,14}

Raziskuje se tudi uporaba CXL brez odstranive roženičnega epitela z dodatno uporabo kemičnih spodbujevalcev in metod, ki povečajo prepustnost riboflavina.

Zdi se, da je transepitelni CXL varen postopek pri otrocih. Vendar je bilo že leta 2012 ugotovljeno, da, čeprav se je vidna ostrina izboljšala 18 mesecev po zdravljenju, ta način dejansko ne zaustavi napredovanja keratokonusa pri otrocih v primerjavi s standardno CXL.¹⁵ Študije transepitelnega CXL sicer kažejo nekaj učinkovitosti, vendar manj kot pri CXL z odstranitvijo epitela. Dolgoročnih podatkov pa sedaj še ni na voljo.¹⁶ Tudi Mastropasqua meni, da ima transepitelni CXL nižji terapevtski učinek kot standardni CXL, a je povezan z nižjo stopnjo zapletov. CXL z iontoforezo je obetajoča tehnika, vendar so klinični rezultati še vedno pomanjkljivi.¹⁷ Uporaba iontoforeze se še proučuje in jo je zato potrebno obravnavati z večjo previdnostjo.¹⁸

Enak površinski odmerek CXL se lahko doseže tudi v krajšem času, če se uporabi večja moč; 9 mW/cm² za 10 minut, 7 mW/cm² za 15 minut ali 18 mW/cm² za 5 minut.^{19,20} Trenutno pa za pospešeni CXL ne obstaja enoten protokol.^{17,21,22}

Okužbe

Naraščajoči trend odpornosti proti antibiotikom predstavlja resno nevarnost za javno zdravje, saj postane zdravljenje zaradi tega neučinkovito.²³ Bakterijske okužbe očesne površine se običajno zdravijo empirično z antibiotiki širokega spektra. Zaradi zaskrbljenosti glede naraščajoče odpornosti na antibiotike, so Sanfilippo in sod. ocenili trenutne vzorce občutljivosti očesnih bakterijskih patogenov v sedmih evropskih državah. Stopnja odpornosti ni bila odvisna le od antibiotika in vrste, ampak se je močno razlikovala tudi glede na posamezno državo. Širok razpon različ-

ne odpornosti po vsej Evropi potrjuje v tej raziskavi pomembnost upoštevanja trenutnih lokalnih vzorcev odpornosti, predvsem kadar se empirično odločamo, katero antibakterijsko zdravilo bomo izbrali za zdravljenje očesnih okužb.²⁴

ARMOR (*angl.* The Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms) je edini stalni nacionalni program, specifičen za očesne patogene, ki v različnih centrih po celotnih Združenih državah Amerike, nadzira odpornost na antibiotike. Ugotovili so, da se celokupna očesna odpornost v 5-letnem obdobju študije ni povečala.²⁵ Ne glede na to spodbudno ugotovitev pa je vsaka dodatna možnost zdravljenja očesnih okužb zelo dobrodošla.

Infekcijski keratitis, ki lahko ogroža vid, povzročijo različni očesni patogeni, kot so virusi, bakterije, glive in protozoje.^{26,27} Takojšnje začetno protimikrobno zdravljenje je ključnega pomena za potek vnetja, vendar je prav tako odvisno od občutljivosti in odpornosti mikroorganizmov.^{28,29}

CXL in okužbe roženice

Okužba roženice lahko brez ustreznega zdravljenja vodi v slepoto. Bakterijski keratitis zdravimo z antibiotiki, žal pa narašča odpornost nanje, celo na fluorokinolone. Če vnetja ne moremo ozdraviti z zdravili, je potrebna operacija. Vendar tudi po presaditvi roženice povzročitelji okužbe lahko ostanejo v očesu in povzročijo ponovno okužbo ter odpoved presadka. Zato je potrebno najti nove načine zdravljenja.¹

Že leta 1965 je Tsugita s sodelavci ugotovil, da riboflavin in UVA svetloba inaktivirata virus, ki okuži rastline tobaka.³⁰ Od takrat dalje so to znanje uporabljali za uničenje patogenih organizmov, kadar koli je bila potrebna asepsa, za sterilizacijo vode, površin, hrane in krvnih pripravkov.^{31,32}

Riboflavin namreč prehaja skozi celične membrane in se vgradi med verige nukleinskih kislin. Po aktivaciji z UVA svetlobo se sprostito reaktivne kisikove spojine, ki oksidirajo nukleinske kisline in tako poškodujejo DNA in RNA patogenov. UV sevanje tudi samostojno poškoduje nukleinske kisline in ima baktericidne, sporicidne in virucidne učinke.^{32,33}

Stroma roženice, ki predstavlja 90 % roženične debeline, je sestavljena iz fibril kolagena v matriksu iz proteoglikanov, proteinov in glikoproteinov ter keratocitov, ki se nahajajo med kolagenimi lamelami.³⁴ Patogeni mikroorganizmi izločajo encime, ki lahko razgradijo kolagen in povzročijo mehčanje roženice in perforacijo, tudi med protimikrobnim zdravljenjem. Študija je pokazala učinkovitost CXL proti encimski razgradnji s kolagenazo, tripsinom in pepsinom. Tako je poleg neposredne odstranitve mikroorganizmov in zvečane togosti roženice povečana tudi odpornost roženične strome na proteolizo in progresivno mehčanje.^{35,36}

CXL ima protibakterijski učinek proti številnim bakterijam, ki so odporne na različna zdravila: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* in na meticilin odporen *S. aureus*.¹

CXL so predstavili kot alternativno možnost zdravljenja roženičnih okužb na 9. letnem mednarodnem kongresu v Dublinu in zanj predlagali izraz PACK-CXL (*angl.* Photo Activated Chromophore for Keratitis).³⁷

V literaturi je opisanih več primerov zdravljenja okužb roženice s CXL, večinoma kot posamezni primeri oziroma več primerov skupaj, ne pa kot prospektivne študije.

Bamdad s sodelavci je vključil v študijo 32 bolnikov z zmernim bakterijskim keratitisom. Vsi so prejeli standardno

medikamentno zdravljenje. Razdelil jih je v dve skupini. Ena skupina 16 bolnikov je bila zdravljena tudi s CXL. Njihovi rezultati kažejo na ugoden učinek CXL pri bolnikih z zmernim bakterijskim vnetjem roženice. Poleg pospeševanja epitelizacije ta metoda skrajša potek zdravljenja in lahko zmanjša potrebo po operaciji oziroma prepreči druge resne posledice, na primer perforacijo roženice.³⁸

Solanki opisuje nove možnosti diagnostike in zdravljenja infekcijskega keratitisa. V težkih primerih ima CXL skupaj s četrto generacijo fluorokinolonov in novejših azolov obetavno vlogo pri zdravljenju infekcijskega keratitisa.³⁹

Tudi Xu v svojem preglednem članku opisuje poročila o CXL pri infekcijskem keratitisu, ki so ustvarila dodatno zanimanje za ta način zdravljenja.⁴⁰

Keratitisa s *Pseudomonas* z roženičnim ulkusom so eksperimentalno inducirali na 56 roženicah 28 kuncev. Razdelili so jih v štiri skupine: kontrolna skupina (14 oči), skupina s topikalnim zdravljenjem z 0,5-odstotnim moxifloxacinom (14 oči), skupina s 0,5-odstotnim moxifloxacinom in CXL (14 oči) ter skupina s CXL (14 oči). Klinično izboljšanje je bilo največje v skupini moxifloxacin + CXL. CXL pa ni pomembno vplival na predor antibiotika v tkivo. Sinergijski učinek CXL na zdravljenje roženičnih razjed torej ne gre le preko prodiranja antibiotika.⁴¹

Osmim bolnikom z roženičnim ulkusom, pri katerih antimikrobno zdravljenje ni bilo učinkovito, so naredili CXL po standardni metodi, ne da bi ukinili antimikrobna zdravila. V treh primerih so mikrobiološke preiskave dokazale prisotnost bakterije *Pseudomonas aeruginosa*. V vseh treh primerih keratitisa je prišlo do značilnega kliničnega izboljšanja. Menijo, da se CXL lahko smatra kot obetavno novo zdravljenje roženičnih ulkusov, vključno *Pseudomonas aerugi-*

nosa keratitsov, pri katerih standardno zdravljenje ni učinkovito.⁴²

Papaioannou s sodelavci meni, na podlagi razpoložljivih dokazov, da je delež ozdravljenih bakterijskih keratitsov (z ali brez zdravljenja z antibiotiki) primerljiv z zdravljenjem samo z antibiotiki (ojačanimi antibiotiki in fluorokinoloni). Vendar pa je v odsotnosti primerjalnih študij, predvsem randomiziranih kontroliranih raziskav in glede na dejstvo, da gre pri večini raziskav, opravljenih s pomočjo CXL, za poročila o posameznem primeru oziroma o več primerih, je sposobnost sprejeti ustrezne sklepe o učinkovitosti CXL v primerjavi z zdravljenjem samo z antibiotiki, omejena.³

Makdoui je leta 2010 opisal zdravljenje sedmih oči s težkim vnetnim keratitisom in mehčanjem roženice, zdravljenih s CXL. Razen pri enem, je v vseh primerih prišlo do izboljšanja simptomov v 24 urah. Pri vseh pa je tudi prišlo do popolne epitalizacije in zaustavitve mehčanja roženice.⁴³

Mehčanje roženice je resno stanje, ki lahko privede do perforacije roženice in izgube vida. Poleg standardnega zdravljenja je CXL dodatna terapevtska možnost. Müller je opisal šest bolnikov z mehčanjem roženice zaradi infekcijskega keratitisa, povzročene z različnimi patogeni (bakterijami, glivami in akantamebo), pri katerih konvencionalno zdravljenje ni bilo uspešno. Pri štirih bolnikih je prišlo do ozdravljenja, pri dveh pa je CXL stabiliziral mehčanje roženice in olajšal dodatne kirurške posege. Zdi se, da pri grozeči perforaciji učinkovito ponovno vzpostavi integriteto CXL roženice s stabilizacijo roženičnih kolagenih vlaken. V primeru perforacije pa CXL olajša nadaljnje nujne postopke s tem, da učvrsti tkivo.⁴⁴

Hager je naredil histološko analizo roženice devetih bolnikov z akantamebnim keratitisom po penetrantni keratoplastiki. CXL in krioterapija roženice so

le omejeno vplivali na uničenje akantamebnih trofozoitov in cist.⁴⁵

Uddaraju je s sodelavci ugotavljal učinkovitost CXL kot adjuvantne terapije ob ustreznih protiglivičnih zdravilih pri globokih stromalnih glivičnih keratitisih. Študijo so predčasno ustavili. Ugotovili so namreč več perforacij pri skupini s CXL kot brez CXL. CXL, uporabljen kot adjuvantna terapija za trdovratna globoka stromalna glivična vnetja roženice, ni izboljšal rezultatov zdravljenja.⁴⁶

CXL bi lahko ugodno vplival tudi na mehčanje roženice, povzročeno s kemičnimi opekljami.⁴⁷

Richoz in Tabibian menita, da bi tudi pospešeni protokoli s krajšim časom CXL zdravljenja, morali biti sposobni uničiti patogene. Vendar so potrebne širše randomizirane prospektivne študije. Idealno bi bilo, če bi lahko primerjali zdravljenje z zdravili z zdravljenjem samo s CXL, vendar so pri tem etični zadržki.^{48,49}

Zapleti

Poleg kratkotrajnih in prehodnih zapletov po CXL so možni tudi resni zapleti; vseh pa morda sedaj še niti ne poznamo.

Klinične študije kažejo, da je CXL varen postopek z redkimi vid ogrožujočimi zapleti. Pojavljajo se nezaželeni zapleti, kot je zamotnitev in brazgotinjenje roženice, zmanjšana nekorrigirana in korigirana vidna ostrina, sterilni infiltrati, vnetni keratitis, mehčanje strome in neuspešno zdravljenje z napredovanjem ektazije.¹⁶

Herpetični keratitis se lahko po CXL pojavi tudi pri bolnikih, ki v anamnezi nimajo herpetične bolezni.^{50,51}

Tudi pri roženicah s primerno pahiometrijo nad 400 µm lahko pride po CXL do dekompenzacije endotela.^{52,53}

CXL je sicer res minimalno invazivna metoda, vendar je običajno potrebno

odstraniti epitel roženice, kar je že samo po sebi lahko predisponirajoči dejavnik za nastanek bakterijskega keratitisa.⁵⁴

Carina Koppen je že leta 2009 opisala štiri primere keratitisa in roženičnih brazgotin po CXL, od skupno 117 oči, zdravljenih s CXL, po standardnem protokolu za CXL, pri bolnikih s keratokonusom.⁵⁵

Retrospektivna analiza 2.350 bolnikov s keratokonusom, zdravljenih s CXL, je pokazala, da so samo štirje (0.0017 %), imeli roženične infiltrate po posegu. Pa še ti so bili vsi pred operacijo na dolgotrajni oralni/topični terapiji s steroidi zaradi kroničnih bolezni. So pa pri vseh osamili na moxifloxacin odporen staphylococcus aureus (MXRSA). Keratitis se je umiril šele po šestih tednih odločnega zdravljenja z ojačanimi antibiotiki; ostale pa so brazgotine.⁵⁶

Rana je opisal dva primera mikrobnega keratitisa z roženično perforacijo v sedmih dneh po CXL. V enem primeru so osamili na methicillin odporen staphylococcus aureus (MRSA). Natančen mehanizem pospešene keratolize ni jasen. CXL se veliko uporablja pri zdravljenju roženičnih ektazij. Zapletov ni veliko, vendar nanje ne smemo pozabiti, saj so posledice lahko zelo hude. O možnih zapletih morajo biti tudi bolniki dobro obveščeni.⁵⁷

Razpravljanje

CXL z riboflavinom, ki ga aktivira ultravijolična svetloba, je postopek, ki so ga razvili za zdravljenje keratokonusa in roženičnih ektazij. Zaradi znanega mikrobicidnega učinka in učvrstitve roženice so ga pred kratkim začeli uporabljati za zdravljenje infekcijskega keratitisa, predvsem ulkusov, ki so odporni na antimikrobno zdravljenje, ali pa so povezani z mehčanjem roženice. Različni avtorji so poskušali uporabiti CXL kot dodatno ali celo kot edino zdravljenje

infekcijskih razjed roženice. Potrebno pa je omeniti, da še vedno ni soglasja o protokolu zdravljenja infekcijskega keratitisa s CXL. Razlike v poročanju o učinkovitosti ukrepov, protokolih zdravljenja in v zasnovi študij lahko zmedejo in ovirajo interpretacijo rezultatov študij. Na podlagi trenutnih dokazov je vloga CXL pri infekcijskem keratitisu še nejasna, kljub poročanju o uspehu v nekaterih kliničnih primerih. Glede učinkovitosti in varnosti zdravljenja infekcijskih keratitsov s CXL so potrebne še nadaljnje raziskave.⁵⁸ Zaenkrat ne moremo primerjati učinkovitosti samostojnega zdravljenja s CXL in medikamentnega zdravljenja za različne patogene. Izgleda, da ima CXL pozitiven učinek na zdravljenje bakterijskega keratitisa. Dokazi glede glivičnih vnetij in protozojev pa so šibkejši.³ Zdi se, da CXL poslabša herpetični keratitis ali pa ga sproži.^{50,51}

Koncepti CXL so še v zgodnji fazi razvoja. Med najbolj kontroverznimi področji je določitev optimalnih protokolov zdravljenja, premostitev epitelne pregrade za riboflavin in ponovljivost meritev uspeha zdravljenja.³⁷

V odsotnosti primerjalnih študij, predvsem randomiziranih primerjalnih raziskav, in upoštevajoč dejstvo, da je večina študij le poročilo o enem ali o več primerih, zdravljenih s CXL, je težko priti do verodostojnih zaključkov o učinkovitosti CXL v primerjavi z antibiotiki.³

CXL se zdi obetaven pri zdravljenju infekcijskega keratitisa, razen pri virusnih okužbah. Večja pričakovanja so pri bakterijskih in akantamebnih keratitidih, kakor pa pri glivičnih vnetjih roženice. V literaturi je na voljo več dokazov, ki podpirajo domnevo o učinkovitosti CXL pri bakterijskih vnetjih roženice, medtem ko so dokazi za druge patogene šibkejši. Zato so za oceno učinkovitosti CXL v primerjavi z medicinskim antimikrobnim zdravljenjem potrebne nadalj-

nje randomizirane kontrolirane raziskave pri zdravljenju enako težkih okužb, ki jih je povzročil enake vrste patogen.³

Namen omenjenih raziskav je ponuditi dodatno možnost zdravljenja bolnikom z vnetji roženice in točneje opredeliti indikacije za to vrsto zdravljenja ter ovrednotiti rezultate, s tem pa tudi zmanjšati bolnikove težave in odložiti verjetnost potrebe po presaditvi roženice ter tako vplivati na kakovost življenja bolnikov. CXL se zdi obetavna metoda zdravljenja infekcijskega keratitisa. Študij z uporabo riboflavina in UVA pri in-

fekcijskem keratitisu je malo, uspele pa so pokazati določene prednosti: uničenje širokega spektra patogenov v primerjavi s pogosto uporabljenimi antibiotiki in učvrstitev roženice, kar lahko prepreči mehčanje in nastanek perforacije roženice. Metodo pa je za sedaj potrebno uporabljati previdno in na izbranih bolnikih. Za uveljavitev metode so potrebne še dodatne klinične študije, ki bi opredelile natančne indikacije za to vrsto zdravljenja. Rezultati dosedanjih študij so spodbudni, vendar pa ostajajo odprta še neodgovorjena vprašanja.

Literatura

1. Tayapad JB, Viguilla AQ, Reyes JM. Collagen cross-linking and corneal infections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24: 288–90.
2. Khandelwal SS, Randleman JB. Current and future applications of corneal cross-linking. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015; 26: 206–13.
3. Papaioannou L, Miligkos M, Papatthanassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2016; 35: 62–71.
4. Stabuc Silih M. Smernice za odkrivanje in zdravljenje keratokonusa. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 563–7.
5. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea.* 2007; 26: 390–7.
6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1780–5.
7. Jankov IIM, Jovanovic V, Nikolic L, et al. Corneal collagen cross-linking. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010; 17: 21–7.
8. Stabuc Silih M. Preprečevanje tanjšanja roženice. *Zdrav Vestn* 2010; 79 suppl: I-146–52.
9. Morela K, Morela V, Pahor D. Srednjeročni rezultati zdravljenja keratokonusa z metodo cross-linking pri 28 očeh z napredovalo obliko keratokonusa = Mild-term results of treatment with corneal collagen cross-linking in 28 eyes with progression of keratoconus. *Zdrav vestn* 2010; 79 suppl: I-89–95.
10. Hayes S, Boote C, Kamma-Lorger C, et al. Riboflavin/UVA collagen cross-linking-induced changes in normal and keratoconus corneal stroma. *PLoS One* 2011; 6: 1–6.
11. Stojanovic A, Xianjun C, Nan J, et al. Safety and efficacy of epithelium-on corneal collagen cross-linking using a multifactorial approach to achieve proper stromal riboflavin saturation. *J Ophthalmol.* 2012; 2012: 1–8.
12. Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, et al. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154: 520–6.
13. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 620–7.
14. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea.* 2006; 25: 1057–9.
15. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg.* 2012; 28: 763–7.
16. O'Brart DP. Corneal collagen cross-linking: a review. *J Optom.* 2014; 7: 113–24.
17. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis (Lond).* 2015; 29: 2–19.
18. Bouheraoua N, Jouve L, Borderie V, Laroche L. Three Different Protocols of Corneal Collagen Crosslinking in Keratoconus: Conventional, Accelerated and Iontophoresis. *J Vis Exp.* 2015; 12: 105.
19. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 97–101.
20. Cinar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Yüksel H, Sahin A, Yildirim A, Caca I, Cinar T. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014; 33: 168–71.
21. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica.* 2014; 232: 10–27.
22. Aldahlawi NH, Hayes S, O'Brart DP, Meek KM. Standard versus accelerated riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking: Resistance against

- enzymatic digestion. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1989–96.
23. Ahmed I, Sajed M, Sultan A, Murtaza I, Yousaf S, Maqsood B, Vanhara P, Anees M. The erratic antibiotic susceptibility patterns of bacterial pathogens causing urinary tract infections. *EXCLI J* 2015; 14: 916–25.
 24. Sanfilippo CM, Morrissey I, Janes R, Morris TW. Surveillance of the Activity of Aminoglycosides and Fluoroquinolones Against Ophthalmic Pathogens from Europe in 2010–2011. *Curr Eye Res* 2015; 22: 1–9.
 25. Asbell PA, Sanfilippo CM, Pillar CM, DeCory HH, Sahm DF, Morris TW. Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States: Five-Year Results From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 1445–54.
 26. Saeed A, D'Arcy F, Stack J, et al.. Risk factors, microbiological findings, and clinical outcomes in cases of microbial keratitis admitted to a tertiary referral center in Ireland. *Cornea* 2009; 28: 285–92.
 27. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea* 2008; 27: 22–7.
 28. Bertino J. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 507–21.
 29. Mamalis N. The increasing problem of antibiotic resistance. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1831–2.
 30. Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta* 1965; 103: 360–3.
 31. Marschner S, Goodrich R. Pathogen reduction technology treatment of platelets, plasma, and whole blood using riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemother* 2011; 38: 8–18.
 32. Russell AD, Russell AG, Hugo WB, Ayliffe GAJ. Radiation sterilization. Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Oxford, UK: Blackwell Science; 1999. p. 675–702.
 33. Schechmeister IL. Sterilization by ultraviolet irradiation. Sterilization and preservation. Philadelphia, Pa, USA: Lea, Febiger; 1991. p. 553–65.
 34. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course: fundamentals and principles of ophthalmology, 2011–2012. 2011. San Francisco, California: American Academy of Ophthalmology. Chapter 2: 43–7.
 35. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004; 29: 35–40.
 36. Schilde T, Kohlhaas M, Spoerl E, et al.. Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas [in German]. *Ophthalmologe* 2008; 105: 165–9.
 37. Hafezi F, Randleman JB. PACK-cxl: defining CXL for infectious keratitis. *J Refract Surg* 2014; 30: 438–9.
 38. Bamdad S, Malekhosseini H, Khosravi A. Ultraviolet A/riboflavin collagen cross-linking for treatment of moderate bacterial corneal ulcers. *Cornea* 2015; 34: 402–6.
 39. Solanki S, Rathi M, Khanduja S, Dhull CS, Sachdeva S, Phogat J. Recent trends: Medical management of infectious keratitis. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8: 83–5.
 40. Xu K, Chan TC, Vajpayee RB, Jhanji V. Corneal Collagen Cross-linking: A Review of Clinical Applications. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015; 4: 300–6.
 41. Cosar CB, Kucuk M, Celik E, Gonen T, Akyar I, Serteser M, Tokat F, Ince U. Microbiologic, Pharmacokinetic, and Clinical Effects of Corneal Collagen Cross-Linking on Experimentally Induced *Pseudomonas* Keratitis in Rabbits. *Cornea* 2015; 34: 1276–80.
 42. Zamani M, Panahi-Bazaz M, Assadi M. Corneal Collagen Cross-linking for Treatment of Non-healing Corneal Ulcers. *J Ophthalmic Vis Res* 2015; 10: 16–20.
 43. Makdoui K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea* 2010; 29: 1353–8.
 44. Müller L, Thiel MA, Kipfer-Kauer AI, Kaufmann C. Corneal cross-linking as supplementary treatment option in melting keratitis: a case series. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2012; 229: 411–5.
 45. Hager T, Hasenfus A, Stachon T, Seitz B, Szentmáry N. Crosslinking and corneal cryotherapy in acanthamoeba keratitis—a histological study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2016; 254:149–53.
 46. Uddaraju M, Mascarenhas J, Das MR, Radhakrishnan N, Keenan JD, Prajna L, Prajna VN. Corneal Cross-linking as an Adjuvant Therapy in the Management of Recalcitrant Deep Stromal Fungal Keratitis: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 131–4.e5.
 47. Gao XW, Zhao XD, Li WJ, Zhou X, Liu Y: Experimental study on the treatment of rabbit corneal melting after alkali burn with collagen cross-linking. *Int J Ophthalmol* 2012; 5: 147–50.
 48. Richoz O, Kling S, Hoogewoud F, et al. Antibacterial efficacy of accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking (PACK-CXL). *J Refract Surg* 2014; 30: 850–4.
 49. Tabibian D, Richoz O, Riat A, et al. Accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking as a first-line and sole treatment in early fungal keratitis. *J Refract Surg* 2014; 30: 855–7.
 50. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, et al.. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1982–4.
 51. Yuksel N, Bilgihan K, Hondur AM. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 513–5.
 52. Sharma A., Nottage J.M., Mirchia K., Sharma R., Mohan K., Nirankari V.S. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 922–6.
 53. Bagga B., Pahuja S., Murthy S., Sangwan V.S. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review. *Cornea* 2012; 31: 1197–200.

54. Kodavoor SK, Sarwate NJ, Ramamurthy D. Microbial keratitis following accelerated corneal collagen cross-linking. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8: 111–3.
55. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, Tassignon MJ. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: S819–23.
56. Shetty R, Kaweri L, Nuijts RM, Nagaraja H, Aroora V, Kumar RS. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 340509.
57. Rana M, Lau A, Aralikatti A, Shah S. Severe microbial keratitis and associated perforation after corneal crosslinking for keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 134–7.
58. Chan TC, Lau TW, Lee JW, Wong IY, Jhanji V, Wong RL. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 689–96.