

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. VOINEA MARY LILIANA**

**Doctorand:**

**PRICOPIE STELIAN ȘTEFAN**

**2021**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***TERAPIA COMPLEMENTARĂ CU L-CISTEINĂ A  
EDEMULUI CORNEAN POST FACOEMULSIFICARE  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. VOINEA MARY LILIANA**

**Doctorand:**

**PRICOPIE STELIAN ȘTEFAN**

## CUPRINS

Listă abrevieri și simboluri .....	1
Introducere .....	3
PARTEA GENERALĂ .....	6
1. Chirurgia cataractei .....	7
1.1. Scurt istoric .....	7
1.2. Incidență .....	9
1.3. Complicații intraoperatorii .....	10
1.4. Complicații postoperatorii .....	12
1.5. Mecanisme de lezare corneană în facoemulsificare .....	20
2. Corneea. Noțiuni generale. Evaluare .....	23
2.1. Filmul lacrimal .....	23
2.2. Embriologia corneei .....	24
2.3. Anatomia corneei .....	24
2.4. Histologia corneei .....	25
2.5. Inervația corneei .....	30
2.6. Vascularizația corneei .....	31
2.7. Aportul de oxigen și nutrienți .....	31
2.8. Proprietăți biomecanice ale corneei .....	32
2.9. Transportul medicamentelor la nivel cornean .....	32
2.10. Funcțiile endoteliului cornean .....	34
2.11. Endoteliopatii .....	37
2.12. Evaluarea structurilor corneene .....	42
2.12.1. Biomicroscopia .....	42
2.12.2. Microscopia speculară .....	44
2.12.3. Microscopia confocală .....	47
2.12.4. Biomicroscopia ultrasonică .....	48
2.12.5. Pahimetria .....	49
2.12.6. Tomografia în coerență optică .....	49
3. L-cisteina .....	51

PARTEA SPECIALĂ .....	54
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	55
5. Metodologia generală a cercetării.....	56
5.1. Material și metodă.....	56
5.1.1. Selecția pacienților .....	56
5.1.2. Evaluare preoperatorie .....	57
5.1.3. Metodologia chirurgicală .....	59
5.1.4. Împărțirea pe loturi și tratamentul postoperator .....	59
5.1.5. Urmărirea postoperatorie.....	61
5.1.6. Tipurile de lentile intraoculare folosite (PFK) .....	62
5.1.7. Caracteristici descriptive ale eșantionului.....	63
5.1.8. Prelucrarea datelor.....	67
6. Studiu al valorilor ECD în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei și variațiile în raport cu vârsta, sexul și valorile CCT .....	70
6.1. Introducere .....	70
6.2. Material și metodă.....	70
6.3. Rezultate .....	71
6.4. Discuții.....	76
6.5. Concluzii.....	79
7. Studiu al valorilor CCT în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei și variațiile în raport cu vârsta și sexul .....	80
7.1. Introducere .....	80
7.2. Material și metodă.....	80
7.3. Rezultate .....	81
7.4. Discuții.....	85
7.5. Concluzii.....	89
8. Studiu al evoluției valorilor ECD și CCT, la o luna post chirurgia cataractei prin facoemulsificare, față de valorile preoperatorii.....	90
8.1. Introducere .....	90
8.2. Material și metodă.....	90
8.3. Rezultate .....	92
8.4. Discuții.....	107

8.5. Concluzii .....	113
9. Studiu comparativ al managementului edemului cornean post facoemulsificare cu administrarea complementară sistemică de L-cisteină versus medicație topică uzuală ....	115
9.1. Introducere .....	115
9.2. Material și metodă.....	115
9.3. Rezultate .....	118
9.4. Discuții.....	138
9.5. Concluzii.....	144
10. Studiu experimental pe model animal – modificări histologice induse de facoemulsificare asupra corneei .....	146
10.1. Introducere .....	146
10.2. Material și metodă.....	146
10.2.1. Selecție animale de experiență .....	146
10.2.2. Condițiile de vivariu.....	146
10.2.3. Aparatura utilizată în cadrul experimentului.....	147
10.2.4. Protocol experimental .....	147
10.2.5. Examen imunohistochimic – metodologie.....	150
10.2.6. Statusul animalelor sacrificate .....	151
10.3. Rezultate .....	151
10.4. Discuții.....	156
10.5. Concluzii.....	158
11. Concluzii și contribuții personale.....	159
Bibliografie.....	163
Anexe.....	176
Anexa 1 - Lista lucrărilor științifice publicate pe tema tezei de doctorat .....	176
Anexa 2 – Aviz Comitet Local de Etică SUUB.....	194
Anexa 3 – Aviz Comisia de Etică a Cercetării Științifice.....	195
Anexa 4 – Formular de informare privind participarea la un studiu terapeutic.....	196
Anexa 5 – Formular pentru consimțământul informat.....	200

## Introducere

Majoritatea studiilor populaționale privind rata de incidență a chirurgiei cataractei au constatat o creștere exponențială în ultimii ani și preconizează continuarea acestei tendințe și pentru următoarele decenii (Liu, 2017, Lee, 2017, Gollogly, 2013; Williams, 2006, McCarty, 2003, Lundstrom, 2002, Batlle, 2014; Song, 2018).

Având în vedere că orice intervenție chirurgicală comportă complicații intraoperatorii sau postoperatorii, chirurgia cataractei prin facoemulsificare nu face excepție, edemul cornean tranzitor fiind una dintre cele mai frecvente (Pricopie, 2021).

Pe lângă trauma accidentală intraoperatorie sau toxicitatea soluțiilor introduse intracamerale în timpul irigației, unul din mecanismele de lezare a endoteliului și implicit de inducere a edemului cornean postoperator, este formarea de radicali liberi în camera anterioară (Behndig, 2002). Prin prezența radicalilor liberi în camera anterioară și stresul oxidativ exercitat asupra endoteliului cornean, aceștia pot fi considerați printre cei mai dăunători factori în chirurgia cataractei prin facoemulsificare (Takahashi, 2002).

L-cisteina este un amino-acid non-esențial care, alături de glicină și glutamat, contribuie la sinteza glutatationului (McPherson, 2011). Glutathionul constituie una dintre principalele sisteme antioxidante intracelulare deoarece sulfhidrilii de cisteină din alcătuirea acestuia sunt capabili să intercepteze electronii radicalilor liberi oxidativi (Meduri, 2008).

Având în vedere că studiile anterioare au descoperit efecte benefice ale L-cisteinei asupra corneei, precum Okumura et al (Okumura, 2017) care a descoperit necesitatea absolută a cisteinei pentru supraviețuirea celulelor endoteliale corneene în mediul de cultură sau Meduri et al (Meduri, 2008) care a demonstrat un timp de reepitelizare mai scăzut în chirurgia refractivă pentru pacienții care au avut un tratament complementar cu L-cisteină, am decis cercetarea posibilului efect protector al compusului asupra endoteliului cornean în chirurgia cataractei prin facoemulsificare.

Ipoteza de cercetare este constituită pe faptul că introducerea unui tratament complementar cu L-cisteină va potența producția de glutathion și implicit va neutraliza radicalii liberi care expun endoteliul cornean la stres oxidativ.

Lucrarea de față este structurată în două părți. Prima parte reprezintă stadiul actual al cunoașterii și face un sumar al datelor recente din literatura de specialitate privind chirurgia cataractei și implicațiile corneene; date despre anatomie, fiziologie și histologie, precum și metode de examinare a corneei; date despre proprietățile și beneficiile L-cisteinei.

Partea specială a acestui studiu doctoral a fost structurată în cinci studii individuale.

## **Partea generală**

Partea generală este alcătuită din trei capitole.

În cadrul capitolului 1 s-au analizat și expus datele privind istoricul chirurgiei cataractei, incidența în creștere a acestui tip de intervenție în diverse zone geografice din lume, complicațiile intraoperatorii, complicațiile postoperatorii și mecanismele de lezare corneană din facoemulsificare.

În cadrul capitolului 2 s-au documentat noțiuni despre anatomia, fiziologia, histologia, proprietățile biomecanice și metodele de examinare a corneei. De asemenea, s-au prezentat date și despre patologia corneană cu impact direct asupra endoteliului.

În cadrul capitolului 3 sunt prezentate date despre metabolismul, mecanismul antioxidant, aplicațiile în diverse ramuri ale medicinei și studiile recente privind efectele asupra corneei ale L-cisteinei.

## **Partea specială**

### **4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Scăderea acuității vizuale cauzată de cataractă afectează milioane de oameni la nivel mondial și continuă să fie una dintre principalele cauze de cecitate. Cu toate că prin evoluția tehnologiei și creșterea numărului de chirurghi oftalmologi s-a încercat diminuarea numărului de pacienți cu cecitate cauzată de cataracte operabile, acesta este încă ridicat, mai ales în țările în curs de dezvoltare (Lee, 2017).

Creșterea globală a populației vârstnice și a numărului de operații de extragere a cataractei prin facoemulsificare (Lee, 2017; Vision 2020: the cataract challenge, 2000) duc implicit și la creșterea complicațiilor acestui tip de chirurgie, printre cele mai frecvente fiind edemul cornean postoperator (Gocalves, 2008).

Prezența radicalilor liberi formați în camera anterioară și stresul oxidativ exercitat asupra endoteliului cornean, pot fi considerați printre cei mai dăunători factori în chirurgia cataractei prin facoemulsificare.

Ipoteza de cercetare este constituită pe faptul că introducerea unui tratament complementar cu L-cisteină va potența producția de glutatation și implicit va neutraliza radicalii liberi care expun endoteliul cornean la stres oxidativ.

Studiul doctoral de față are ca principal obiectiv o analiză calitativă a unui potențial tratament medicamentos complementar pentru reducerea eficiență a edemului cornean postoperator și a riscului dezvoltării patologiei corneene secundare intervenției.

Obiectivele secundare au fost obținerea unor date normative pentru valorile ECD și CCT preoperatorii în cadrul populației studiate, dar și a modificărilor induse de chirurgia cataractei asupra valorilor ECD și CCT, la o lună postoperator.

S-au studiat, pe un lot alcătuit din 144 de pacienți, mai mulți parametrii corneeni precum valorile ECD preoperatorii/postoperatorii, valorile CCT preoperatorii/ la 1 zi postoperator/ la 7 zile postoperator/ la 30 de zile postoperator; date anamnestice și clinice precum gradul densității nucleului cristalinian, acuitatea vizuală, antecedente de patologii oculare, vârsta, sexul subiecților; parametrii intraoperatori precum valoarea EPT, în vederea determinării unui potențial rol protector cornean a L-cisteinei și a aprofundării cunoașterii modificărilor corneene induse de chirurgia cataractei.

## **5. Metodologia generală a cercetării**

### **5.1. Material și metodă**

#### **5.1.1. Selecția pacienților**

Pacienții au fost introduși în studiu respectând următoarele criterii de includere și excludere:

- pacienți care s-au prezentat în cadrul Secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București în vederea chirurgiei cataractei, în perioada aprilie 2017 – mai 2018;
- pacienți peste 18 ani cărora li s-a explicat necesitatea intervenției, variantele posibile și care au putut semna un consimțământ informat;
- pacienți care au prezentat cataractă legată de vârstă, cu adâncimea camerei anterioare de peste 1.5 mm;
- pacienți care nu au antecedente de traumatisme oculare sau alte patologii oculare preexistente precum glaucom, sindrom pseudoexfoliativ, degenerescențe corneene, conjunctivită, ulcer cornean, keratite;
- pacienți care nu au purtat lentile de contact, nu au antecedente de transplant cornean sau alte tipuri de intervenții de pol anterior;
- pacienți cu o valoare a ECD de peste 1800 celule/mm<sup>2</sup>;



- nu s-au luat în calcul pentru această lucrare datele de la pacienții care au avut complicații intraoperatorii sau postoperatorii precum ruptura de capsulă posterioară, prezența de mase cristaliniene postoperator, pierderea profunzimii camerei anterioare.

### **5.1.2. Evaluare preoperatorie**

Toți pacienții introduși în studiu au fost evaluați preoperator în cadrul unui examen oftalmologic complet care include: anamneză, acuitate vizuală, presiunea intraoculară, examen biomicroscopic de pol anterior și evaluarea densității nucleului cristalinian pe scala LOCS III, examen biomicroscopic de pol posterior în cazul pacienților în care această procedură a fost posibilă, ultrasonografie oculară în modul A și B în cazul pacienților în care nu s-a putut efectua biomicroscopia polului posterior datorită opacităților cristaliniene dense, microscopie speculară, determinarea valorii CCT prin OCT de pol anterior, keratometrie, biometrie și măsurarea axului antero-posterior al globului ocular

### **5.1.3. Metodologia chirurgicală**

Intervențiile chirurgicale au fost realizate în toate cazurile de același chirurg și cu același tip de instrumente și consumabile, mai puțin tipul de lentilă implantat.

Tehnica chirurgicală aleasă a fost cea de tip "divide and conquer" iar anestezia a fost topică.

### **5.1.4. Împărțirea pe loturi și tratamentul postoperator**

Eșantionul studiat a fost împărțit în două loturi, Lot de control și Lot de tratament, în funcție de tratamentul postoperator urmat, după cum urmează:

- Lotul de control care a urmat doar tratament topic clasic, început la 1 zi postoperator, pe o durată de 30 de zile postoperator, cu antibiotic (Ab), antiinflamator nesteroidian (AINS) și antiinflamator steroidian (AIS)
- Lotul de tratament care a urmat complementar la cel topic și un tratament sistemic oral cu 6 comprimate de 500 mg de L-cisteină, început la 1 zi postoperator, pe o durată de 30 de zile postoperator

Înrolarea pe loturi pentru fiecare pacient a fost făcută în funcție de dorința acestora de a se înscrie în studiu, în cadrul lotului de control sau de tratament, după explicarea posibilelor beneficii pentru endoteliul cornean ale administrării tratamentului complementar cu suplimentul de L-cisteină post chirurgia cataractei și posibilele efecte adverse ale acestui tratament.

### **5.1.5. Urmărirea postoperatorie**

Controalele postoperatorii s-au realizat cu următoarea periodicitate după fiecare intervenție chirurgicală: la 1 zi, la 7 zile și la 30 de zile postoperator.

Monitorizarea postoperatorie la 1 zi și la 7 zile după intervenție au constat în: evaluare acuitate vizuală, examen biomicroscopic al polului anterior și determinarea valorii CCT prin OCT de pol anterior

Monitorizarea postoperatorie la 30 de zile după intervenție a constat în: evaluare acuitate vizuală, examen biomicroscopic al polului anterior, determinarea valorii CCT prin OCT de pol anterior, determinarea valorii ECD prin microscopie speculară, refracție.

### **5.1.6. Prelucrarea datelor**

În urma stabilirii metodologiei cercetării, s-a impus ca și criteriu de validitate a studiului, obținerea unui număr aproximativ echivalent de pacienți în două loturi de studiu (un lot martor și un lot de testare). Considerând că majoritatea variabilelor de interes vor fi independente, s-a calculat folosind softul R 3.5.0 (The R Project for Statistical Computing) un număr minim de 64 de pacienți (în fiecare lot de studiu) necesar pentru o putere statistică de 0,95, un nivel de semnificație de 0,05 și cu o mărime a efectului după Cohen – medie, de 0,5. S-a decis ca variabilele de interes să fie următoarele: variabile demografice (sex, vârstă, decade de vârstă), caracteristici clinice (gradul cataractei, acuitate vizuală), parametrii corneeni (ECD, CCT), EPT (timp efectiv facoemulsificare). Parametrii corneeni au fost măsurați în intervale diferite (ECD – preoperator și la o lună, CCT – preoperator, la o zi postoperator, la o săptămână postoperator și la o lună postoperator).

S-au obținut date de la 144 de pacienți (70 de pacienți în lotul martor și 74 de pacienți în lotul de tratament), rezultatele având o putere statistică validă. Datele au fost colectate utilizând Microsoft Office Excel 2016 și prelucrate utilizând softul de la IBM – SPSS (Statistical Product and Service Solutions) Statistics versiunea 25.

Ilustrarea datelor s-a efectuat sub următoarele forme:

- Variabilele calitative nominale au fost descrise utilizând tabelele de contingență și grafice de tip coloană (în care s-a utilizat procentul cazurilor din fiecare grup – pentru o mai mare acuratețe a prezentării datelor) sau grafice de tip histogramă;

- Variabilele cantitative continue au fost ilustrate utilizând tabele (în care s-au descris parametrii statistici : medie, deviație standard, mediană, coeficient al testului) și graficele de tip box-plot în care au fost descrise medianele cu intervalele interpercentile (alături de

posibile extreme – outliers observate pe grafic) sau grafice scatter-plot (pentru ilustrarea corelațiilor) pentru fiecare variabilă de interes și fiecare grup de interes;

S-au utilizat de asemenea modele de regresie liniară pentru predicția evoluției ECD, urmând a fi verificate pentru semnificație și validitate.

## **6. Studiu al valorilor ECD în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei și variațiile în raport cu vârsta, sexul și valorile CCT**

### **6.1. Introducere**

Având în vedere rolul important al endoteliului cornean în menținere transparenței corneene (Galgauskas, 2013), acest studiu are ca obiectiv stabilirea unor valori normative a valorilor ECD în populația cu indicație de chirurgie a cataractei, din zona geografică deservită. De asemenea, sunt studiate și posibilele variații ale valorilor ECD în raport cu vârsta, sexul și valorile CCT ale subiecților.

### **6.2. Material și metodă**

Studiul de față este prospectiv și a luat în calcul un eșantion de 144 de pacienți, cu indicație de chirurgie a cataractei, care s-au prezentat în cadrul Secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București.

Fiecare pacient a fost evaluat preoperator conform protocolului prezentat anterior și pentru acest studiu, s-au documentat următoarele variabile din informațiile anamnestice și clinice: vârsta, sexul, valoarea ECD preoperatorie și a valorilor CCT preoperatorii.

### **6.3. Rezultate**

Datele din Tabelul 6.1. reprezintă valoarea ECD pentru pacienții din studiu. Densitatea medie este de  $2328,71 \pm 264,2$  celule/mm<sup>2</sup> cu o mediană de 2342 celule/mm<sup>2</sup>, intervalul fiind cuprins între un minim de 1845 celule/mm<sup>2</sup> și un maxim de 2916 celule/mm<sup>2</sup>.

**Tabel 6.1. Distribuția ECD în cadrul lotului studiat**

<b>Parametru</b>	<b>Medie <math>\pm</math> SD</b>	<b>Mediană (IQR)</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>ECD preop.</b>	2328,71 $\pm$ 264,2	2342 (2150-2492)	1845	2916

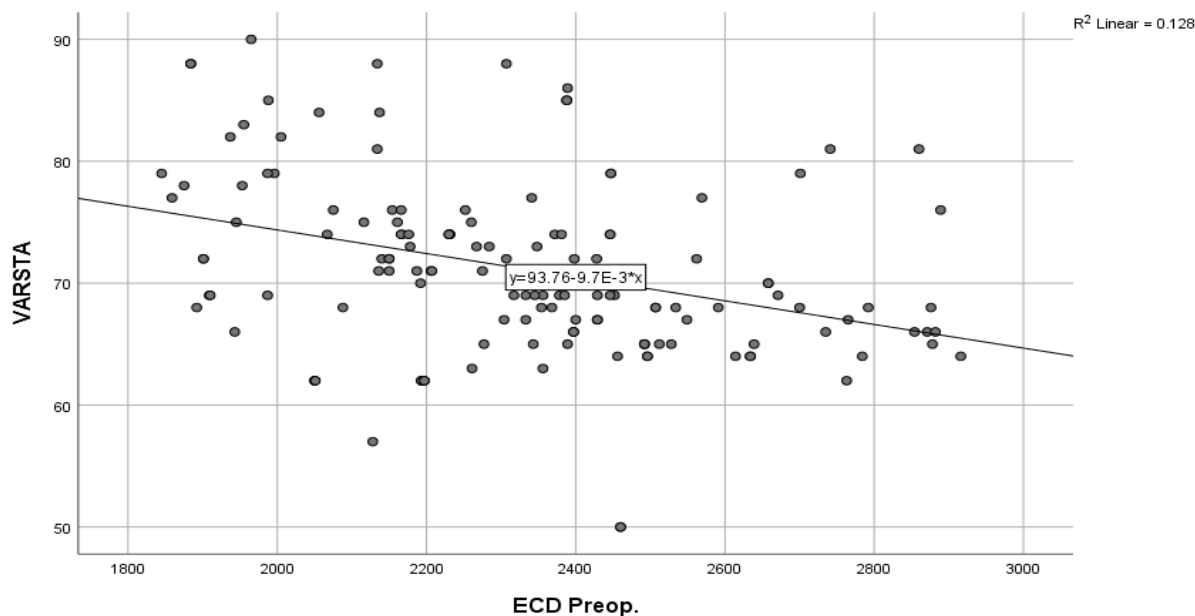
Studiul corelației dintre valorile ECD preoperatorii și vârstă subiecților din cadrul lotului studiat este reprezentată în Figura 6.1..

Corelația observată (Tabelul 6.2.) este semnificativă și negativă de grad moderat ( $p < 0,001$ ,  $R = -0,400$ ), observându-se în cadrul lotului studiat, că odată cu creșterea vârstei pacienților se asociază un efect semnificativ de scădere a valorilor ECD.

**Tabel 6.2. Corelația dintre valorile ECD preoperatorii și vârstă**

Corelație	p*
Vârstă ( $p=0,001^{**}$ ) x ECD preop. ( $p=0,015^{**}$ )	$<0,001$ ; $R = -0,400$

\*Spearman's rho Correlation Coefficient, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 6.1. Corelația dintre valorile ECD preoperatorii și vârstă**

Datele din Tabelul 6.3. și Figura 6.2. reprezintă compararea valorilor ECD preoperatorii, din lotul studiat, în raport cu sexul subiecților.

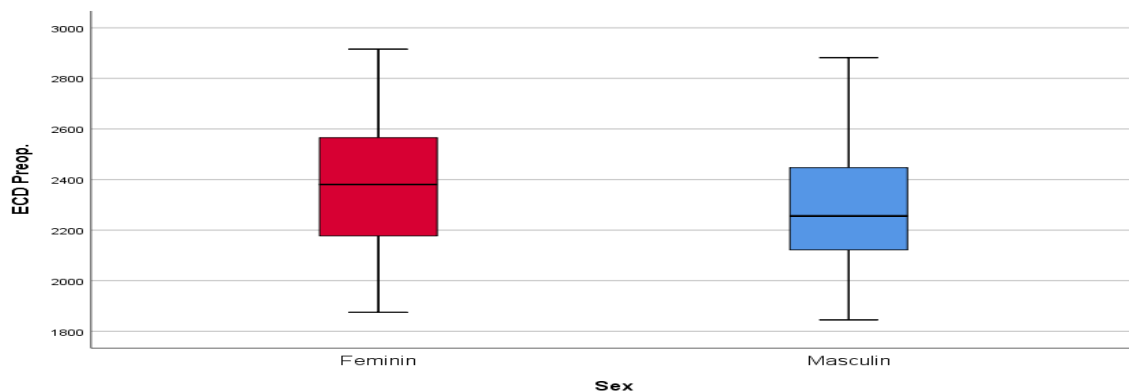
Conform testului Student ( $p=0,016$ ), diferențele dintre grupuri sunt semnificative.

Se observă, în cadrul lotului studiat, că grupul de subiecți de sex masculin au avut valori semnificativ mai mici ale valorilor ECD preoperatorii (medie:  $2278,6 \text{ celule/mm}^2 \pm 245,53$  (SD), mediană:  $2256 \text{ celule/mm}^2$  (2119-2447)) comparativ cu grupul de subiecți de sex feminin (medie:  $2384,7 \text{ celule/mm}^2 \pm 274,7$  (SD), mediana:  $2380,5 \text{ celule/mm}^2$  (2176,5-2567,2)).

**Tabel 6.3. Compararea valorilor ECD preoperatorii în raport cu sexul subiecților din cadrul lotului studiat**

Sex	Medie ± SD	Mediană (IQR)	p* (p=0,500***)
<b>Feminin</b> (p=0,152**)	2384,7 ± 274,7	2380,5 (2176,5-2567,2)	<b>0,016</b>
<b>Masculin</b> (p=0,211**)	2278,6 ± 245,53	2256 (2119-2447)	

\*Student T-Test, \*\*Shapiro-Wilk Test, \*\*\*Levene's Test for Equality of Variances



**Figura 6.2. Compararea valorilor ECD preoperatorii în raport cu sexul subiecților din cadrul lotului studiat**

#### 6.4. Discuții

Există o mare variabilitate a valorilor ECD în funcție de etnicitatea sau vârsta pacienților și astfel, este important să fie determinate valorile normative pentru grupul studiat, în vederea înțelegerii aprofundate și evaluării modificărilor induse de patologia corneană sau intervențiile chirurgicale (Galgauskas, 2013).

Studiul de față a fost concentrat pe analiza cantitativă a densității celulelor endoteliale în populația cu indicație de chirurgie a cataractei și a relevat o valoare medie preoperatorie de  $2328,71 \text{ celule/mm}^2 \pm 264,2$  (SD), cu o valoare minimă de 1845 celule/mm<sup>2</sup> și o valoare maximă de 2916 celule/mm<sup>2</sup>. Valorile ECD au fost determinate prin microscopie speculară non-contact prin prisma factorului de confort pentru pacient (nu necesită anestezie topică și contact fizic cornean), dar și a reproductibilității ridicate (Ohno, 1999).

Numărul subiecților de sex feminin și cel al subiecților de sex masculin, incluși în studiu, este relativ egal, fapt ce ne-a permis să evaluăm posibilă influență a genului asupra valorilor ECD. În studiul efectuat de Galgauskas et al (Galgauskas, 2013) nu s-a descoperit o diferență statistică semnificativă a corelației dintre sexul pacientului și valoarea ECD, date ce sunt în contradicție cu datele din cadrul cercetării de față. În concordanță cu datele

obținute în acest studiu, respectiv o diferență a valorii mediei ECD la sexul feminin cu 2,98% mai mare decât valoarea medie a ECD pentru sexul masculin, Snelling et al (Snelling, 2001) a descoperit într-un studiu efectuat în Asia o valoare medie crescută cu 2,9% a valorilor ECD în rândul sexului feminin față de valoarea medie a ECD a subiecților de sex masculin.

Există un consens în cadrul cercetărilor din literatură privind scăderea valorilor ECD pe măsura înaintării în vârstă, dar încă este dezbătut procentul în care densitatea endotelială scade (Galgauskas, 2013; Snelling, 2001; Rao, 2000; Roszkowska, 2004; Abdellah 2019; Møller-Pedersen, 1997). Aceste date sunt confirmate și în cadrul studiului de față, care demonstrează o scădere semnificativă statistic a valorilor ECD în raport cu înaintarea în vârstă.

Media scăderii valorilor ECD între 60 de ani și 89 de ani din cadrul acestui studiu a fost de 0,5% pe an, cu un minim al scăderii de 0,3% pe an pentru pacienții din categoria 80 ani – 89 de ani față de categoria 70 ani – 79 de ani și un maxim al scăderii de 0,7% pentru cei din categoria 70 ani – 79 de ani față de categoria 60 ani -69 de ani.

Studiul de față nu a relevat o corelație semnificativă statistic între valorile ECD și valorile CCT, rezultat similar și cu cel obținut de Tananuvat et al (Tananuvat, 2020) în care a analizat valorile CCT și morfologia endoteliului.

## **6.5. Concluzii**

Valoarea medie a ECD în cadrul populației cu indicație de chirurgie a cataractei este de  $2328,71 \text{ celule/mm}^2 \pm 264,2 \text{ (SD)}$ , cu o valoare minimă de 1845 celule/mm<sup>2</sup> și o valoare maximă de 2916 celule/mm<sup>2</sup>.

Există o variabilitate relativ însemnată între etnicități și zone geografice diferite, dar principalul factor de influență a valorii ECD este vârsta subiectului.

Rata medie de scădere a valorilor ECD, în cadrul lotului studiat, este de 0,5% an.

În cadrul populației cu indicație de chirurgie a cataractei fără alte patologii oftalmologice asociate, valoarea medie a ECD este corelată cu sexul pacientului, respectiv sexul feminin are în medie cu 2,98% mai multe celule endoteliale decât sexul masculin.

Nu există o corelație semnificativă statistic între valorile ECD și CCT în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei.

Asocierea vârstei înaintate în momentul chirurgiei cataractei cu sexul masculin poate reprezenta un factor de risc suplimentar pentru complicații corneene postoperatorii.

## **7. Studiu al valorilor CCT în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei și variațiile în raport cu vârsta și sexul**

### **7.1. Introducere**

Determinarea valorii CCT, precum și cunoașterea variațiilor pe care aceasta le suferă în raport cu etnicitatea, vârsta și sexul pacientului, are o valoare importantă în evaluarea funcției endoteliale cu scop diagnostic sau preoperator în diferite intervenții chirurgicale oftalmologice (Galgauskas, 2013; Hoffmann, 2013).

### **7.2. Material și metodă**

Lucrarea de față prezintă un studiu clinic prospectiv ce analizează valorile CCT pentru 144 de pacienți care s-au prezentat în cadrul Secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada aprilie 2017 – mai 2018, în vederea chirurgiei cataractei.

Pentru acest studiu, s-au analizat următoarele variabile din datele anamnestice și clinice: vârsta, sexul și valoarea CCT preoperatorie.

Determinările valorilor CCT preoperatorii au fost efectuate de același examinator pe aceleași dispozitiv, descrise anterior în cadrul capitolului 5. Pentru a nu influența temporar măsurătorile, valorile preoperatorii ale CCT, au fost determinate înaintea altor investigații care presupun contactul fizic al dispozitivului cu partea anterioară a corneei, precum tonometria Goldmann sau biometria și în intervalul orar 09:00 – 10:00 pentru a limita posibilele variații circadiene.

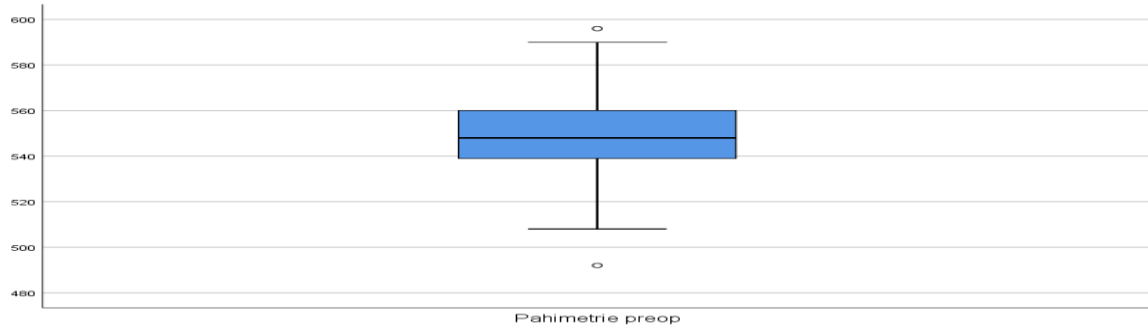
### **7.3. Rezultate**

Datele din Tabelul 7.1. și Figura 7.1. reprezintă valoarea CCT preoperatorie pentru pacienții din studiu.

Valoarea CCT medie este de  $549,53 \pm 17,7 \mu\text{m}$  cu o mediană de  $548 \mu\text{m}$ , intervalul fiind între o valoare minimă de  $492 \mu\text{m}$  și o valoare maximă de  $596 \mu\text{m}$ .

**Tabel 7.1.. Valoarea CCT preoperatorie pentru pacienții din lotul studiat**

<b>Parametru</b>	<b>Medie <math>\pm</math> SD</b>	<b>Mediană (IQR)</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>Pahimetrie preop.</b>	$549,53 \pm 17,7$	548 (539-560)	492	596



**Figura 7.1. Valoarea CCT preoperatorie pentru pacienții din lotul studiat**

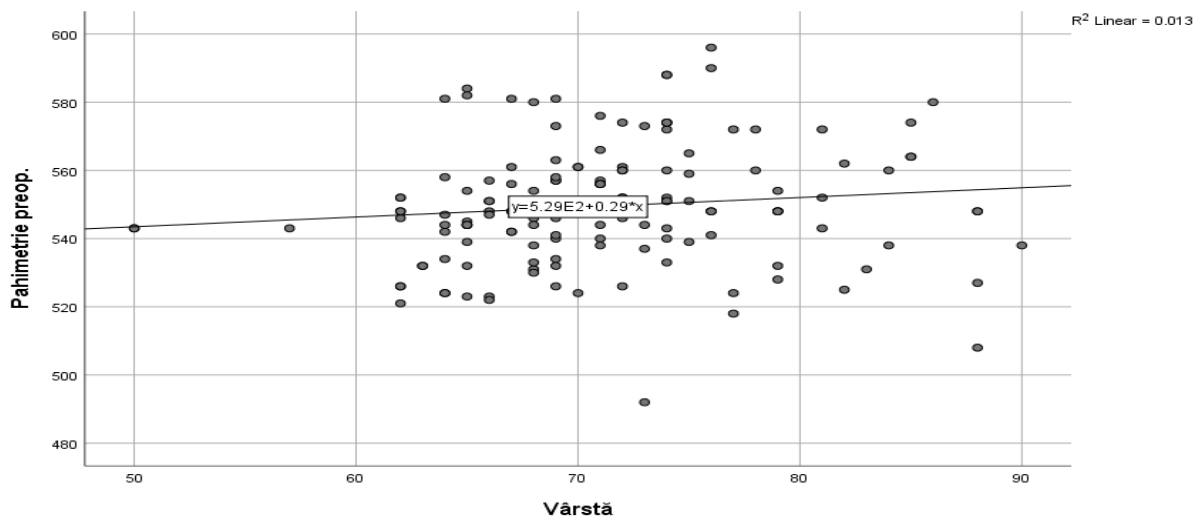
Datele din Tabelul 7.2. și Figura 7.2. reprezintă corelația dintre valoarea CCT preoperatorie și vârstă.

Corelația observată este semnificativă și pozitivă de grad ușor ( $p=0,017$ ,  $R=0,198$ ) observându-se în lotul studiat că odată cu creșterea vârstei pacienților se asociază un efect de creștere ușoară a valorii CCT.

**Tabel 7.2. Corelația dintre valoarea CCT preoperatorie și vârsta subiecților**

Corelație	p*
Vârstă ( $p=0,001^{**}$ ) x Pahimetrie preop. ( $p=0,104^{**}$ )	0,017; R=0,198

\*Spearman's rho Correlation Coefficient, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 7.2. Corelația dintre valoarea CCT preoperatorie și vârsta subiecților**

Datele din Tabelul 7.3. și Figura 7.3. reprezintă compararea valorilor CCT preoperatorii în raport cu sexul subiecților din lotul studiat.

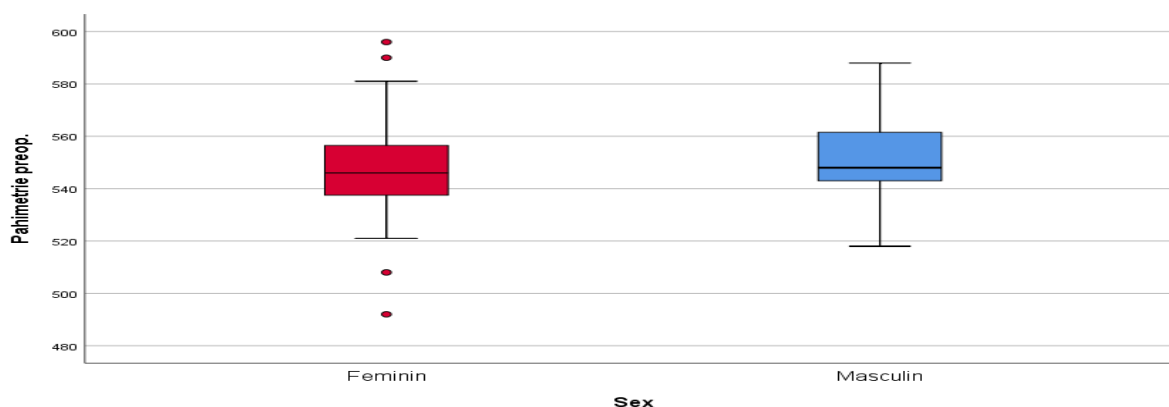


Diferențele dintre grupuri nu sunt semnificative conform testului Student ( $p=0,069$ ), astfel că nu există diferențe semnificative între sexul feminin și masculin cu privire la valorile CCT preoperatorii.

**Tabel 7.3. Compararea valorilor CCT preoperatorii în raport cu sexul subiecților**

Sex	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	$p^*$ ( $p=0,904^{***}$ )
<b>Feminin</b> ( $p=0,255^{**}$ )	546,7 $\pm$ 18	546 (537,2-556,7)	0,069
<b>Masculin</b> ( $p=0,109^{**}$ )	552 $\pm$ 17,1	548 (543-561,7)	

\*Student T-Test, \*\*Shapiro-Wilk Test, \*\*\*Levene's Test for Equality of Variances



**Figura 7.3. Compararea valorilor CCT preoperatorii în raport cu sexul subiecților**

#### 7.4. Discuții

Studierea valorilor CCT este importantă de analizat pentru diagnosticul patologiei corneene, planificarea tratamentului și a intervențiilor chirurgicale oftalmologice (Galgauskas, 2013; Tananuvat, 2020). Există o mare variabilitate între diverse populații și datele normative pentru CCT sunt necesare în vederea comparației populației sănătoase versus cea cu patologii asociate (Galgauskas, 2013; Tananuvat, 2020).

În cadrul populației cu indicație de chirurgie a cataractei din România, fără alte patologii oftalmologice asociate, datele noastre au relevat o valoare medie a CCT preoperatorii de  $549,53 \mu\text{m} \pm 17,7$  (SD) cu o mediană de  $548 \mu\text{m}$ , intervalul fiind între o valoare minimă a CCT de  $492 \mu\text{m}$  și o valoare maximă a CCT de  $596 \mu\text{m}$ .

Valoare medie a CCT în populație diferă în funcție de aria geografică în care a fost efectuat studiul, în Germania, Hoffmann et al (Hoffmann, 2013) a relevat o valoare medie a CCT de  $554,2 \mu\text{m} \pm 34,9$  (SD) și în China Zhang et al (Zhang, 2008) a reportat o valoare medie a CCT de  $556,2 \mu\text{m} \pm 33,1$  (SD). Valori mai scăzute ale mediei CCT, de  $508 \mu\text{m} \pm 33$  (SD) au fost raportate de Landers et al (Landers, 2007) în Australia și de Tomidokoro

et al (Tomidokoro, 2007) în Japonia, cu o valoare medie a CCT de  $521 \mu\text{m} \pm 32$  (SD) pe 5368 de ochi examinați.

În cadrul studiului de față s-a observat o corelație semnificativă pozitivă de grad ușor ( $p=0,017$ ,  $R=0,198$ ) între înaintarea în vârstă și valoarea medie a CCT. Din cauza faptului că lotului studiat este alcătuit din pacienți cu indicație de chirurgie a cataractei, avem suficiente date doar pe anumite decade de vârstă, respectiv 60-69 ani ( $p=0,002$ ) cu o medie a CCT de  $546,42 \mu\text{m} \pm 15,81$  (SD), 70-79 ani ( $p=0,367$ ) cu o medie de  $553,5 \mu\text{m} \pm 19,03$  (SD) și 80-89 ani ( $p=0,813$ ) cu o medie a CCT de  $549,75 \mu\text{m} \pm 20,13$  (SD). Deși în cadrul lotului studiat au existat pacienți și în categoriile de vârstă 50-59 ani ( $p= -$ ) și 90-99 ani ( $p=-$ ), datorită incidenței scăzute a chirurgiei cataractei fără alte patologii asociate, la aceste vârste, datele acumulate nu au putut fi folosite pentru a atinge o semnificație statistică.

Datele din literatură referitoare la corelația valorilor CCT cu vârsta sunt conflictuale în acest moment, cu studii care relevă, precum datele din studiul de față, o corelație pozitivă (Costantini, 2009), studii care nu consemnează o corelație (Zhang, 2008; Tomidokoro, 2007; Møller-Pedersen, 1997; Hoffmann, 2013) și studii care au descoperit o corelație negativă între acești parametri (Galgauskas, 2013; Brandt, 2001; Foster, 1998).

Datele din studiul de față indică o valoare medie a CCT ușor mărită pentru sexul masculin  $552 \mu\text{m} \pm 17,1$  (SD), cu o mediană de  $548 \mu\text{m}$ , față de sexul feminin  $546,7 \mu\text{m} \pm 18$  (SD), cu o mediană de  $546 \mu\text{m}$ . Chiar dacă valorile pentru sexul masculin sunt ușor crescute, ele nu reprezintă o corelație semnificativă statistic conform testului Student t ( $p=0,069$ ) între sexul subiecților și valoarea CCT preoperatorie.

## **7.5. Concluzii**

CCT medie în cadrul lotului studiat este de  $549,53 \pm 17,7 \mu\text{m}$ , ceea ce este similar cu alte studii din alte zone geografice precum Germania sau China, dar considerabil mai mari decât cele obținute în Australia sau Japonia.

Înaintarea în vârstă este corelată pozitiv moderat cu valoarea CCT în cazul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei.

Valoarea medie a CCT pentru sexul masculin ( $552 \mu\text{m} \pm 17,1$  (SD)) este mai crescută decât ce pentru sexul feminin ( $546,7 \mu\text{m} \pm 18$  (SD)), fără a avea o semnificație statistică relevantă.

O comparație a datelor privind influența vârstei și a sexului asupra valorilor CCT este dificil de realizat datorită procedurilor de investigare diferite între studii.

## **8. Studiu al evoluției valorilor ECD și CCT, la o luna post chirurgia cataractei prin facoemulsificare, față de valorile preoperatorii**

### **8.1. Introducere**

Chirurgia cataractei prin tehnica de facoemulsificare poate duce la afectare stucturilor corneene adiacente, în mod special prin scăderea accentuată a celulelor endoteliale, atât intraoperator cât și postoperator (Pricopie, 2021).

Obiectivul acestui studiu este de a analiza evoluția valorilor ECD și CCT, la 30 de zile postoperator, în comparație cu valorile preoperatorii, în chirurgia cataractei prin facoemulsificare. Evoluția valorilor ECD și CCT postoperatorii este importantă în vederea stabilirii unor valori de bază a modificărilor induse de chirurgia cataractei prin facoemulsificare asupra corneei și a adaptării tehnicilor chirurgicale pentru a reduce riscurile complicațiilor corneene postoperatorii. Alt obiectiv al studiului a fost determinarea corelației dintre valorile EPT intaoperatorii și parametrii corneeni analizați (ECD, CCT), în vederea stabilirii unor factori de predictibilitate privind scăderea valorilor ECD postoperatorii față de valorile preoperatorii, precum și nivelul edemului cornean, evaluat prin valorile CCT, indus de facoemulsificare.

### **8.2. Material și metodă**

În cadrul lucrării de față este prezentat un studiu clinic prospectiv, pe 70 de pacienți, ce analizează valorile ECD și CCT, atât preoperator, cât și la o lună postoperator în cazul chirurgiei cataractei prin facoemulsificare.

În cadrul acestui studiu au fost incluși doar 70 de pacienți din totalul de 144 de pacienți deoarece doar aceștia au urmat postoperator un tratament topic clasic, timp de 30 de zile, cu antibiotic, AINS și AIS. Restul de 74 de pacienți au urmat postoperator și un tratament sistemic complemenar cu L-cisteină. Datele obținute de la cei 74 de pacienți care nu au urmat doar tratamentul clasic nu au fost incluse în studiul de față pentru a avea o omogenitate în condițiile desfășurării evaluărilor.

În acest studiu, s-au analizat următoarele variabile din datele anamnestice și clinice: vârsta, sexul, gradul cataractei, valorile EPT, valorile ECD (preoperatorii și postoperatorii la 1 lună) și valoarea CCT (preoperatorii și postoperatorii la 1 lună).

Determinările postoperatorii au fost efectuate în a 30-a zi de la intervenție, înaintea încetării tratamentului topic.

### 8.3. Rezultate

Datele din Tabelul 8.1. și Figura 8.1. reprezintă distribuția EPT intraoperator în funcție de gradul cataractei examinat biomicroscopic preoperator.

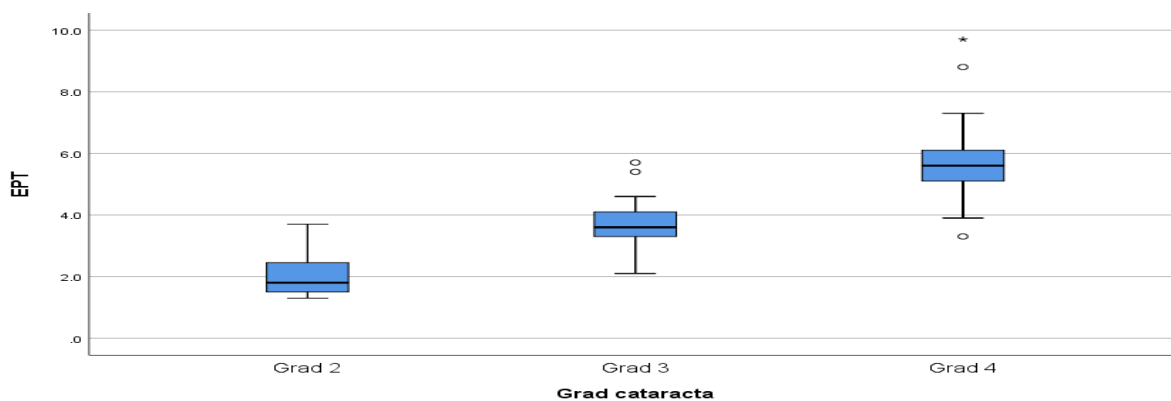
În categoria pacienților cu o cataractă de grad 2, media EPT este de  $2 \text{ s} \pm 0,67$  (SD); în categoria pacienților cu o cataractă de grad 3, media EPT este de  $3,64 \text{ s} \pm 0,74$  (SD), iar în categoria pacienților cu o cataractă de grad 4, media EPT este de  $5,84 \text{ s} \pm 1,73$  (SD).

Conform testului Kruskal-Wallis H ( $p < 0,001$ ), valorile timpilor EPT utilizați intraoperator prezintă diferențe semnificative statistic între grupurile de pacienți cu diferite grade de cataractă.

**Tabel 8.1. Compararea EPT intraoperator raportat la gradul cataractei**

Grad cataractă	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
<b>Grad 2 (p= 0,005**)</b>	$2 \pm 0,67$	1,8 (1,5-2,6)	13,83	<b>&lt;0,001</b>
<b>Grad 3 (p=0,167**)</b>	$3,64 \pm 0,74$	3,6 (3,1-4,1)	40,18	
<b>Grad 4 (p=0,127**)</b>	$5,84 \pm 1,73$	5,6 (4,97-6,4)	60,07	

\*Kruskal-Wallis H Test, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 8.1. Compararea EPT intraoperator raportat la gradul cataractei**

Analiza prin testele Dunn-Bonferroni Post-Hoc, expusă în Tabelul 8.2. arată că există o creștere graduală a valorilor EPT în funcție de gradul cataractei.

Pacienții încadrați în categoria de cataractă de grad 2 având valori semnificativ mai mici ale valorilor EPT (mediana = 1,8) comparativ cu pacienții încadrați în categoria de cataractă de grad 3 (mediana = 3,6) ( $p < 0,001$ ) sau pacienții cu cataractă grad 4 (mediana = 5,6) ( $p < 0,001$ ). De asemenea pacienții încadrați în categoria de cataractă de grad 3 (mediana = 3,6) au avut valori semnificativ mai mici ale valorilor EPT comparativ cu pacienții încadrați în categoria de cataractă de grad 4 ( $p = 0,006$ ).

**Tabel 8.2. Compararea post-hoc a EPT raportată la gradul cataractei**

Grad cataractă	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Grad 2	-	<0,001	<0,001
Grad 3	<0,001	-	0,006
Grad 4	<0,001	0,006	-

**\*Dunn-Bonferroni Post-Hoc Test**

Datele din Tabelul 8.3. și Figura 8.2. reprezintă o comparație a valorilor ECD preoperatorii față de valorile ECD postoperatorii la o lună.

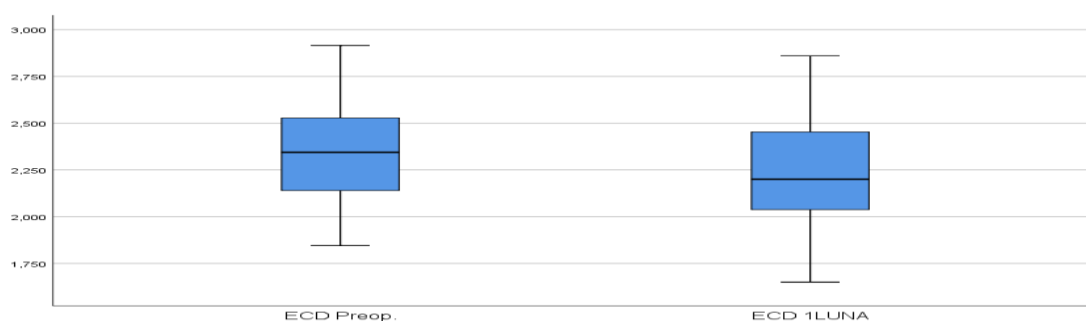
Conform testului Paired Samples T-Test ( $p < 0,001$ ), diferențele valorilor ECD preoperatorii versus de cele postoperatorii la o lună sunt semnificative statistic.

Se poate observa o scădere medie a valorilor ECD la o lună postoperator față de preoperator de  $102,57 \text{ celule/mm}^2 \pm 64,77$  (SD) cu o mediană de  $110 \text{ celule/mm}^2$ . Diferența procentuală între valorile ECD postoperatorii față de preoperatorii este de  $4,39 \pm 2,81 \%$  (SD) și este ilustrată în tip box-plot în Figura 8.10.

**Tabel 8.3. Compararea valorilor ECD preoperatorii vs. valorile ECD la o lună postoperator pentru pacienții din studiu**

Parametru	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	p*
ECD preop, ( $p=0,220^{**}$ )	$2340,1 \pm 267,21$	2344 (2139,2-2529,5)	<0,001
ECD 1 lună ( $p=0,525^{**}$ )	$2237,5 \pm 265,5$	2200 (2037,5-2453,7)	
Diferență	$102,57 \pm 64,77$	110 (63,25-146,5)	-
Diferență (procentuală)	$4,39 \pm 2,81 \%$	$4,34 (2,93-6,13) \%$	-

**\*Paired Samples T-Test, \*\*Shapiro-Wilk Test**



**Figura 8.2. Compararea valorilor ECD preoperatorii vs. valorile ECD la o lună postoperator pentru pacienții din studiu**

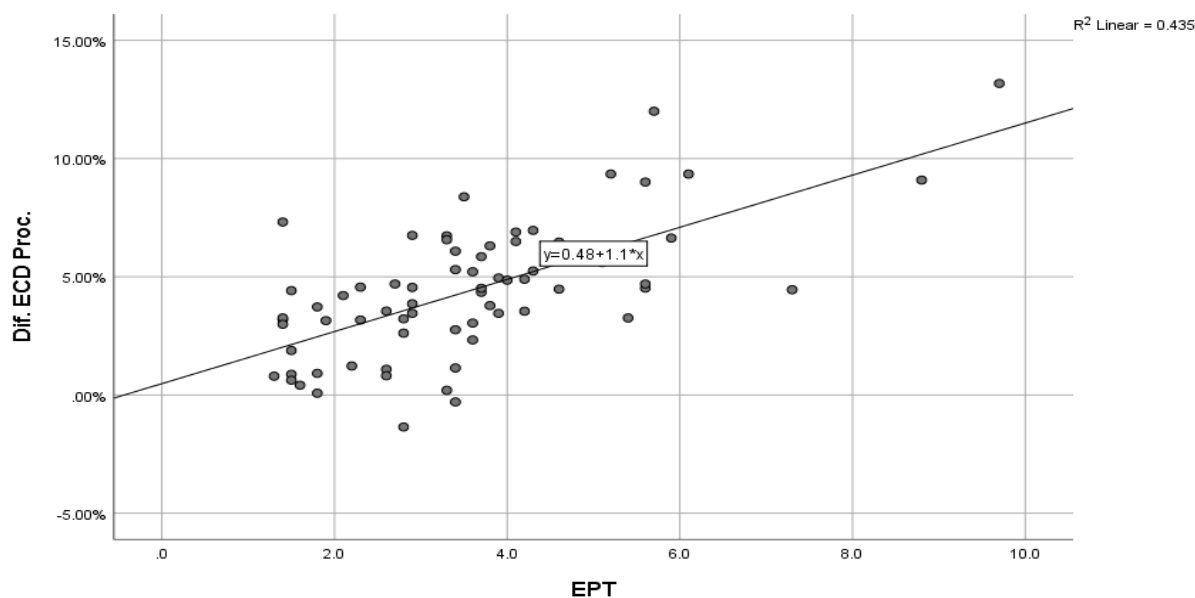
Corelația dintre diferența procentuală a valorilor ECD preoperatorii versus valorile ECD postoperatorii la o lună și valoarea EPT intraoperatorie este reprezentată în datele din Tabelul 8.4. și Figura 8.3.

Creșterea valorilor EPT se asociază cu un efect semnificativ de creștere a diferenței procentuale la o lună a valorilor ECD. Corelația observată este semnificativă și pozitivă de grad ridicat conform testului Spearman's rho Correlation Coefficient ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,621$ ).

**Tabel 8.4. Corelația dintre diferența procentuală ECD și EPT**

Corelație	p*
Dif. ECD Proc. ( $p = 0,080^{**}$ ) x EPT ( $p < 0,001^{**}$ )	$< 0,001$ , $R = 0,621$

\*Spearman's rho Correlation Coefficient, \*\*Shapiro-Wilk Test



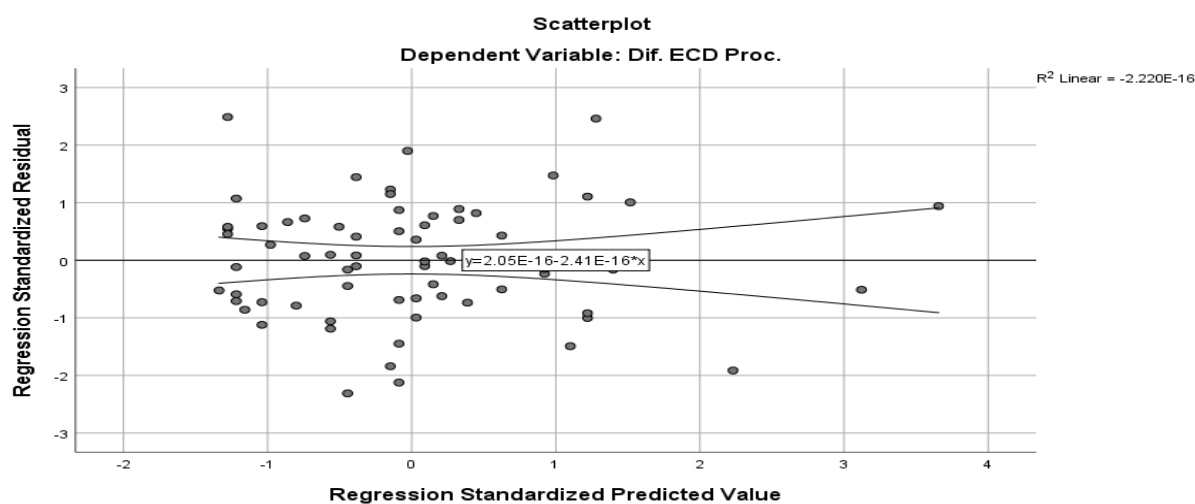
**Figura 8.3. Corelația dintre diferența procentuală ECD și EPT**

Datele din tabelul 8.5. reprezintă un model de regresie liniară, în cadrul lotului studiat, pentru predicția diferenței procentuale a valorilor ECD preoperatorii față de valorile ECD postoperatorii la o lună utilizând EPT ca și factor predictiv.

Semnificația modelului de regresie liniară este înaltă ( $F(1,68) = 52,377$ ,  $p < 0,001$ ) explicând 42.7% din varianța observată. Conform scorului Durbin-Watson, există independența observațiilor, neexistând autocorelații în model.

**Tabel 8.5. Model de regresie liniară pentru predicția diferenței procentuale a valorilor ECD preoperatorii față de valorile ECD postoperatorii la o lună, utilizând valoarea EPT ca și factor predictiv**

Criterii de performanță	R <sup>2</sup> Ajustat		Durbin-Watson Score	Sig.	
Model	42,7%		1,899	F(1,68)=52,377, p<0,001	
Variabile în ecuație					
Variabile	B	B- 95% CI.	t	Sig.	VIF
Constant	0,480	-0,712 – 1,672	0,803	0,424	-
EPT	1,102	0,798-1,406	7,237	<0,001	1,000



**Figura 8.4. Evaluarea dispersiei erorii reziduale pentru confirmarea proprietății de homoscedasticitate**

Conform Figurii 8.4., modelul de regresie îndeplinește criteriul de homoscedasticitate. Factorii de inflație a varianței (VIF) infirmă ipoteza de multicolaritate. Eroarea reziduală are o distribuție normală, reprezentată în histograma din Figura 8.13..

Dintre variabilele din ecuația de model, valoarea EPT are semnificație statistică în predicția diferenței procentuale a valorilor ECD preoperatorii față de postoperatorii la o lună ( $p<0,001$ ).

Ecuția predicției diferenței ECD poate fi scrisă astfel:

$$\text{Dif. ECD Procentuală} = 0,48 + 1,1 \cdot \text{EPT} (\%)$$

S-a observat că, în cadrul lotului, fiecare creștere cu o secundă a valorii EPT crește procentul de scădere a valorilor ECD la o lună postoperator față de valoarea ECD preoperatorie cu 1,1%.

Datele din Tabelul 8.6. și Figura 8.5. reprezintă o comparație a valorilor CCT preoperatorii față de valorile CCT postoperatorii la o lună.

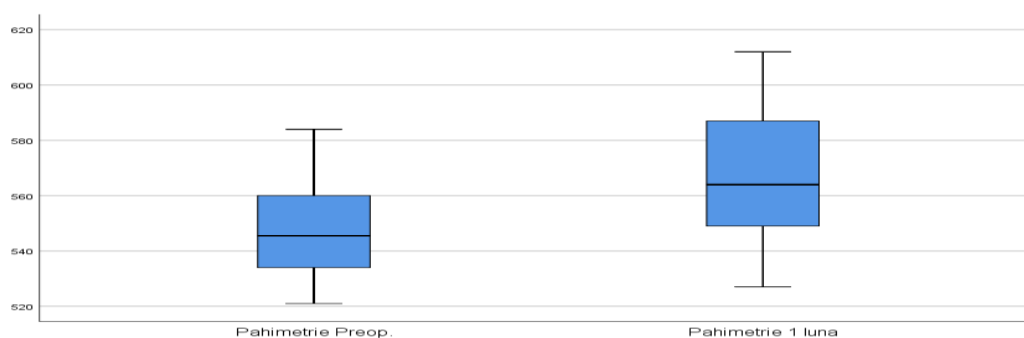
Se poate observa o creștere medie a valorilor CCT la o lună postoperator față de preoperator de  $17,61 \mu\text{m} \pm 13,37$  (SD) cu o mediană a diferenței absolute de  $14,5 \mu\text{m}$ .

Diferența procentuală între valorile CCT postoperatorii față de preoperatorii este de  $3,2 \pm 2,466 \%$  (SD) și este ilustrată în tip box-plot în Figura 8.5. Mediana diferenței procentuale este de  $2,67\%$ .

**Tabel 8.6. Compararea valorilor CCT preoperatorii vs. valorile CCT la o lună postoperator pentru pacienții din studiu**

Parametru	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	p*
<b>Pahi. preop. (p=0,027**)</b>	548,9 $\pm$ 16,93	545 (534-560,25)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pahi. 1 lună (p=0,032**)</b>	566,5 $\pm$ 22,06	564 (548,5-587,25)	
<b>Diferență</b>	17,61 $\pm$ 13,37	14,5 (8-24,25)	-
<b>Diferență (procentuală)</b>	3,2 $\pm$ 2,466 %	2,67 (1,42-4,48) %	-

\*Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 8.5. Compararea valorilor CCT preoperatorii vs. valorile CCT la o lună postoperator pentru pacienții din studiu**

#### 8.4. Discuții

Deși tehnologia și tehnicile chirurgicale au avansat foarte mult în ultima perioadă, la fel ca în cazul tuturor intervențiilor chirurgicale, chirurgia cataractei prezintă posibile riscuri și complicații intraoperatorii sau postoperatorii (Pricopie, 2021). Edemul cornean persistent post intervenția de chirurgie a cataractei este una dintre cele mai frecvente indicații de de transplant cornean, menționată în mai multe studii din Europa, Australia și America de Nord (Pricopie, 2021).



Rezultatele studiului de față relevă o scădere a mediei valorii ECD preoperatorii de la 2340,1 celule/mm<sup>2</sup> ± 267,2 (SD) la o valoare medie a ECD postoperatorie, la o lună, de 2237,5 celule/mm<sup>2</sup> ± 265,5 (SD). Scăderea medie de 102,57 celule/mm<sup>2</sup> ± 64,77 (SD) (4,39 ± 2,81 % (SD)) între valorile ECD preoperatorii versus o lună postoperator este în concordanță cu majoritatea studiilor mai recente (Hwang, 2015; Reuschel 2010; Park, 2013; Mencucci, 2006; Díaz-Valle, 1998).

Din analiza atentă a studiilor de specialitate din literatură, nu am observat un model de regresie liniară pentru predicția diferenței procentuale a valorilor ECD preoperatorii față de valorile ECD postoperatorii la o lună, utilizând EPT ca și factor predictiv. Reușind să facem o corelație între aceste valori, putem încadra pacienții în clasă cu risc crescut de complicații corneene postoperatorii sau fără risc crescut. Pacienții cu risc crescut de complicații corneene sunt pacienții care sunt estimați a pierde suficiente celule endoteliale încât valoare postoperatorie a ECD să fie sub 2000 celule/mm<sup>2</sup>, valoare ce nu asigură o funcționare optimă a endoteliului cornean (Galgauskas, 2013). Valoare EPT nu poate fi determinată precis preoperator dar, analizând biomicroscopic pacientul și cu o evaluare atentă a scorului LOCS III (Chylack, 1993) de densitate a nucleului cristalinian, putem estima destul de exact o medie a valorii EPT preconizată pentru intervenția chirurgicală planificată. Ecuația propusă în cadrul acestui studiu pentru estimarea valorii ECD la o lună postoperator și de determinare a pacienților cu risc cornean postoperator este:

$$\text{Dif. ECD Procentuală} = 0,48 + 1,1 * \text{EPT} (\%).$$

Singurul studiu pe care l-am găsit în literatură și propune o scală predictivă pentru pierderea de celule endoteliale în chirurgia cataractei, este cel efectuat de Sorrentino et al (Sorrentino, 2016), care urmărește același obiectiv ca și în studiul de față, respectiv corelarea gradului cataractei evaluat biomicroscopic prin scala LOCS II de variația ECD postoperator față de o lună. Abordarea a fost diferită prin prisma faptului ca în cadrul acestui studiu am propus un model de regresie liniară pentru predicția diferenței procentuale a ECD în funcție de gradul cataractei, folosind date medii ale valorii EPT intraoperatorii în diverse grade ale densității nucleului cristalinian, gradate pe scala LOCS III.

Consider că avantajul modelului nostru de regresie liniară față de cel propus de Sorrentino et al (Sorrentino, 2016) este că putem determina într-o anumită măsură coeficientul de variație a valorilor ECD postoperatorii față de valorile preoperatorii, în momentul planificării chirurgiei cataractei și nu post intervenție.

În cadrul acestui studiu, rezultatele au semnalat o creștere semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) a valorilor CCT la o lună postoperator. Rezultatele studiului de față sunt în

concordanță cu alte studii din literatură, respectiv că normalizarea valorilor CCT nu se produce în prima lună postoperator, precum cel efectuat de Ventura et al (Ventura, 2001) ale căror rezultate confirmă o revenire a valorilor CCT la nivelul preoperator în intervalul de 3 până la 12 luni de la intervenția chirurgicală.

Variația rezultatelor pe tema revenirii valorilor CCT la nivelul preoperator poate fi pusă pe seama diverselor tehnici de evaluare a CCT și pe rata de eroare a acestora, așa cum au menționat și Wheeler et al (Wheeler, 1992) în studiul lor în care au descoperit o variație a sondelor ultrasonice de până la 65 μm față de valoarea reală și Leung et al (Leung, 2006) care, deși a descoperit o bună corelație a evaluării prin metoda OCT cu evaluarea ultrasonică, a observat o subevaluare a valorilor CCT prin OCT cu aproximativ 23 μm.

#### **8.4. Concluzii**

Valorile EPT intraoperatorii (grad 2 – mediană EPT= 1,8 s; grad 3 – mediană EPT= 3,6 s; grad 4 – mediană EPT= 5,6 s) sunt mai mari pe măsură ce crește gradul de densitate al nucleului cristalinian, evaluat biomicroscopic prin scorul LOCS III.

Scăderea medie a valorii ECD la o lună postoperator față de valoarea ECD preoperatorie este de  $102,57 \text{ celule/mm}^2 \pm 64,77 \text{ (SD)}$ , respectiv un procent mediu de scădere de  $4,39 \pm 2,81 \%$  (SD).

Putem preconiza valoarea ECD la o lună postoperator în funcție de valoarea ECD preoperatorie, gradul de densitate al nucleului cristalinian evaluat biomicroscopic cu ajutorul scorului LOCS III și a valorii estimative a EPT intraoperator prin ecuația:

$$\text{Dif. ECD Procentuală} = 0,48 + 1,1 * \text{EPT} (\%)$$

Creșterea medie a valorii CCT la o lună postoperator față de valoarea CCT preoperatorie este de  $17,61 \mu\text{m} \pm 13,37 \text{ (SD)}$ , respectiv un procent mediu de creștere de  $3,2 \pm 2,466 \%$  (SD).

### **9. Studiu comparativ al managementului edemului cornean post facoemulsificare cu administrarea complementară sistemică de L-cisteină versus medicație topică uzuală**

#### **9.1. Introducere**

Orice intervenție chirurgicală comportă riscuri și complicații, iar extracția extracapsulară a cristalinului prin facoemulsificare nu face excepție (Pricopie, 2021). Printre complicațiile postoperatorii cele mai frecvente sunt edemul cornean, opacifierea capsulei

posterioare, hifema, edemul macular cistoid, decolarea retinei și creșterea presiunii intraoculare peste 30 mmHg (Pricopie, 2021).

Acest studiu s-a concentrat în mod special pe evoluția edemului cornean postoperator și obiectivul este testarea ipotezei că tratamentul sistemic cu L-Cisteină, prin efectul antioxidant (McPherson, 2011) care protejează împotriva radicalilor liberi formați prin fenomenul de cavitație acustică de utilizarea ultrasunetelor în camera anterioară (Riesz, 1992), poate reprezenta un factor de protecție pentru endoteliul cornean după intervenția de extragere extracapsulară a cristalinului prin facoemulsificare.

## **9.2. Material și metodă**

Lucrarea de față prezintă un studiu clinic, prospectiv, comparativ, ce analizează pacienți care au suferit o operație de cataractă prin facoemulsificarea extracapsulară a nucleului, în cadrul Secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București, în perioada aprilie 2017 – mai 2018.

În studiu au fost înrolați 144 de pacienți care au efectuat o intervenție de cataractă prin tehnica de extracție extracapsulară cu facoemulsificare. Din punct de vedere al tratamentului postoperator aceștia au fost împărțiți în două loturi de pacienți. Primul lot este alcătuit din 70 de pacienți care au primit un tratament postoperator topic clasic cu antibiotic, antiinflamator steroidian și antiinflamator nesteroidian. Al doilea lot este format din 74 de pacienți care au primit suplimentar la tratamentul topic clasic și tratament sistemic cu 6 capsule de 500 mg de L-Cisteină/zi. Toți pacienții au fost admiși în studiu conform criteriilor de includere și excludere prezentate anterior în cadrul capitolului 5 și au semnat un consimțământ informat înaintea intervenției chirurgicale.

În acest studiu, s-au analizat următoarele variabile din datele anamnestice și clinice: vârsta, sexul, gradul cataractei, timpul efectiv de facoemulsificare din timpul intervenției chirurgicale, valoare ECD (preoperatorie și postoperatorie la 1 lună) și valoarea CCT (preoperatorie și postoperatorie la 1 zi, 7 zile și 1 lună).

## **9.3. Rezultate**

Datele din Tabelul 9.1. și Figura 9.1. reprezintă compararea între loturile de studiu a diferenței valorilor ECD preoperatorii vs. valoarea ECD determinată la o lună postoperator.

În lotul de control media diferenței a fost de  $102,57 \text{ cel/mm}^2 \pm 64,773 \text{ (SD)}$ , cu o mediană de  $110 \text{ cel/mm}^2 \text{ (63,25-146,5)}$ , iar în cadrul lotului de tratament media diferenței a fost de  $91,05 \pm 57,915 \text{ cel/mm}^2$ , cu o mediană de  $77,5 \text{ cel/mm}^2 \text{ (59-104,75)}$ .

Diferențele între loturi nu sunt semnificative, conform testului Mann-Whitney U ( $p=0,089$ ), astfel că evoluția densității celulelor endoteliale corneene postoperator nu a fost semnificativ diferită între loturile de studiu.

**Tabel 9.1. Compararea diferenței valorilor ECD preoperatorii vs. 1 lună postoperator între loturile de studiu**

Lot	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
<b>Control</b> ( $p=0,161^{**}$ )	102,57 $\pm$ 64,773	110 (63,25-146,5)	78,59	0,089
<b>Tratament</b> ( $p<0,001^{**}$ )	91,05 $\pm$ 57,915	77,5 (59-104,75)	66,74	

\*Mann-Whitney U Test, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 9.1. Compararea diferenței ECD preoperatorii vs. 1 lună postoperator între loturile de studiu**

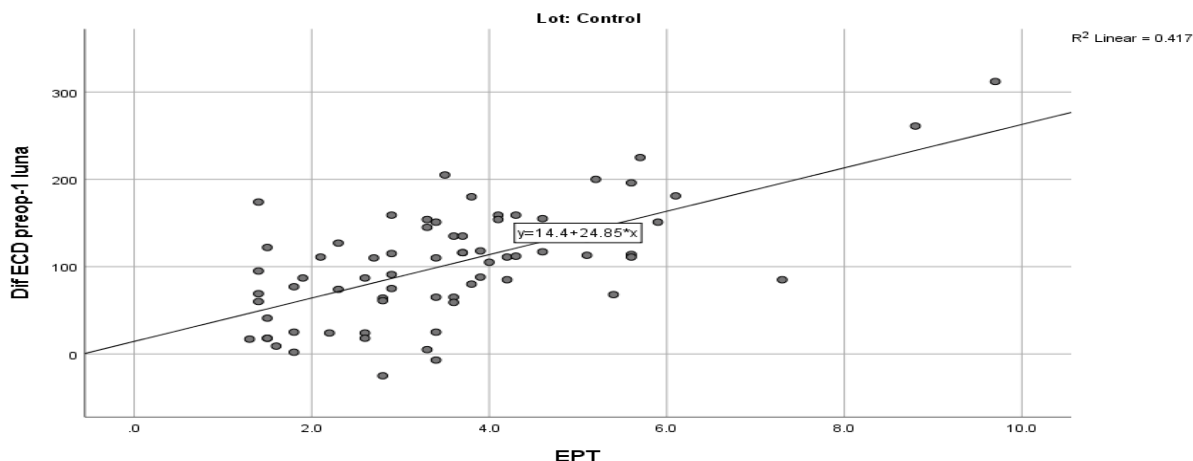
Datele din Tabelul 9.2. și Figura 9.2. reprezintă analiza, în cadrul lotului de control, a corelației dintre diferența valorilor ECD preoperatorii vs. la o lună postoperator și EPT.

Corelația observată este pozitivă de grad ridicat, astfel că în cadrul lotului de control, pacienții care au avut o valoare a EPT mai mare au avut semnificativ mai frecvent o scădere mai mare a valorii ECD la o lună postoperator.

**Tabel 9.2. Analiza în lotul de control a corelației dintre diferența valorilor ECD preoperatorii vs. postoperatorii la o lună și EPT**

Corelație	p*
<b>Dif. ECD (<math>p=0,161^{**}</math>) x EPT (<math>p&lt;0,001^{**}</math>)</b>	<b>&lt;0,001, R=0,569</b>

\*Spearman's rho Correlation Coefficient, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 9.2. Analiza în lotul de control a corelației dintre diferența valorilor ECD preoperatorii vs. postoperatorii la o lună și EPT**

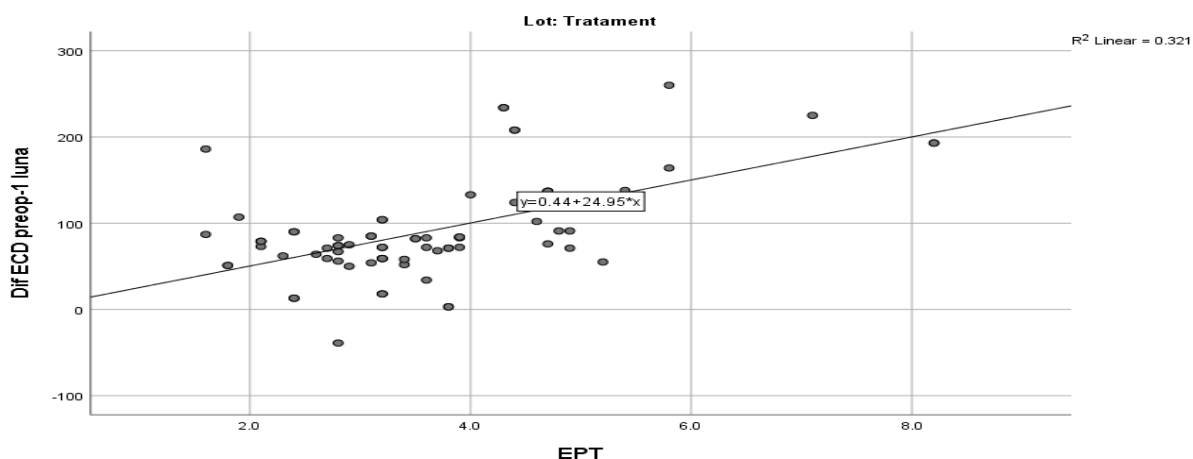
Datele din Tabelul 9.10. și Figura 9.13. reprezintă analiza în lotul de tratament a corelației dintre diferența valorilor ECD preoperatorii vs. la o lună postoperator și EPT.

Aceasta este o corelație pozitivă de grad moderat, astfel că în cadrul lotului de tratament, pacienții care au avut o valoare a EPT mai mare au avut semnificativ mai frecvent o scădere mai mare a valorii ECD la o lună postoperator.

**Tabel 9.3. Analiza în lotul de tratament a corelației dintre diferența valorilor ECD preoperatorii vs. postoperatorii la o lună și EPT**

Corelație	p*
Dif. ECD (p<0,001**) x EPT (p<0,001**)	<0,001, R=0,468

\*Spearman's rho Correlation Coefficient, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 9.3. Analiza în lotul de tratament a corelației dintre diferența valorilor ECD preoperatorii vs. postoperatorii la o lună și EPT**

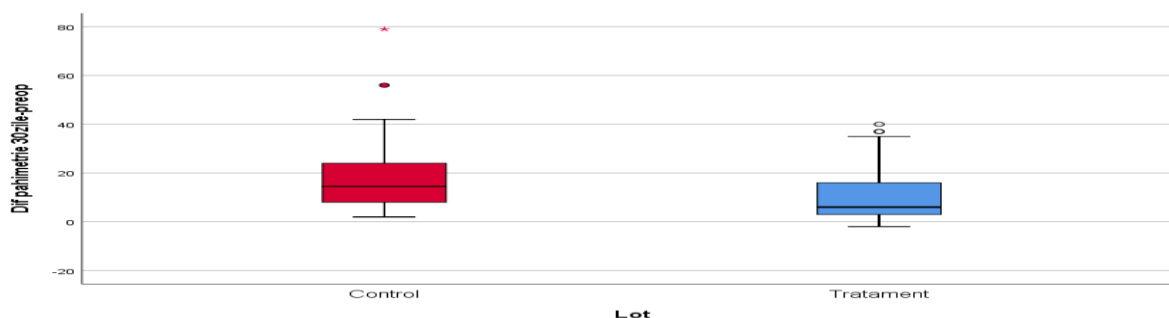
Datele din Tabelul 9.4. și Figura 9.4. reprezintă compararea diferenței valorilor CCT preoperatorii vs. la 30 de zile postoperator, între lotul de control și lotul de tratament.

Diferențele între loturi sunt semnificative, conform testului Mann-Whitney U ( $p < 0,001$ ), astfel că pacienții din lotul de tratament au avut o creștere a pahimetrii semnificativ mai mică la 30 zile postoperator (mediana = 6  $\mu\text{m}$  (IQR = 3-16  $\mu\text{m}$ )) comparativ cu pacienții din lotul control (mediana = 14,5  $\mu\text{m}$  (IQR = 8 – 24,25  $\mu\text{m}$ )).

**Tabel 9.4. Compararea diferenței valorilor CCT preoperatorii vs. valorile CCT la 30 de zile postoperator între lotul de control și lotul de tratament**

Lot	Medie $\pm$ SD	Mediană (IQR)	Rang mediu	p*
Control ( $p < 0,001^{**}$ )	17,61 $\pm$ 13,376	14,5 (8-24,25)	89,84	$< 0,001$
Tratament ( $p < 0,001^{**}$ )	9,32 $\pm$ 9,619	6 (3-16)	56,10	

\*Mann-Whitney U Test, \*\*Shapiro-Wilk Test



**Figura 9.4. Compararea diferenței valorilor CCT preoperatorii vs. valorile CCT la 30 de zile postoperator între lotul de control și lotul de tratament**

#### 9.4. Discuții

Din analiza amănunțită a literaturii de specialitate nu am găsit un studiu similar cu cel de față, care să evalueze posibilul rol protector al L-cisteinei asupra endoteliului cornean post chirurgia cataractei prin facoemulsificare. Am găsit însă un studiu (Okumura, 2017) ce evaluează care dintre amino-acizi sunt esențiali pentru supraviețuirea celulelor endoteliale corneene umane, izolate în mediu de cultură. Rezultatele obținute de Okumura et al (Okumura, 2017) sugerează că simpla adăugare a cisteinei în mediul de cultură a crescut semnificativ ( $p < 0,01$ ) numărul de celule supraviețuitoare.

Meduri et al (Meduri, 2020) a cercetat efectul indus de suplimentarea orală cu L-cisteină pentru potențarea efectului factorului topic de creștere bazală a fibroblastelor asupra creșterii transparenței corneene și reepitelizării post PRK (Meduri, 2020). Rezultatele

obținute de cercetător (Meduri, 2020) sunt promițătoare privind efectul adiministrării orale al L-cisteinei, pacienții având o recuperare a transparenței corneene și o reducere a complicațiilor post intervenția chirurgicală mai rapidă decât cu tratamentul convențional.

Din punct de vedere al valorilor ECD rezultate la o lună după intervenția de chirurgie a cataractei, observăm o scădere medie în cadrul lotului de control cu  $102,57 \text{ cel/mm}^2 \pm 64,773 \text{ (SD)}$  față de media scăderii valorii ECD din cadrul lotului cu tratament sistemic cu L-cisteină de  $91,05 \text{ cel/mm}^2 \pm 57,915 \text{ (SD)}$ .

Din analiza corelației diferenței valorilor ECD preoperatorii versus la o lună postoperator în raport cu valoarea EPT intraoperatorie, atât în cadrul lotului de control ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,569$ ), cât și a lotului de tratament sistemic suplimentar cu L-cisteină ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,468$ ), am observat o corelație pozitivă de grad ridicat, astfel pacienții care au avut valori mai mari ale EPT, au avut și o scădere mai importantă a valorilor ECD. Acest rezultat era de așteptat, având în vedere numeroasele studii din literatură care menționează corelația semnificativă între rata accentuată de scăderea a valorilor ECD postoperatorii și valorile EPT crescute (Hatch, 2015; Takács, 2012; Walkow, 2000; Hwang, 2015; Reuschel, 2010; Mencucci, 2006). Interesant este că, datorită faptului că valoarea coeficientului de corelație este mai scăzută în cazul pacienților din lotul de tratament ( $R = 0,468$ ), comparativ cu valoarea coeficientului de corelație din lotul de control ( $R = 0,569$ ), se poate considera că tratamentul sistemic cu L-cisteină poate reprezenta un factor de protecție împotriva scăderii marcate a valorilor ECD la o lună postoperator.

Scăderea cu o rată semnificativă mai scăzută a valorilor ECD din cadrul lotului cu tratament sistemic cu L-cisteină, în raport cu valorile EPT utilizate în chirurgia cataractei prin facoemulsificare, poate fi pusă pe efectul antioxidant al L-cisteinei (McPherson, 2011) care acționează asupra radicalilor liberi generați de ultrasunete în chirurgia cataractei (Takahashi, 2002). Datorită faptului că L-cisteina conține grupa sulfhidril în locul grupei hidroxil, este utilizată alături de glutamat și glicină în sinteza glutatationului, care este o peptidă observată în concentrații crescute în toate celulele (Sharma, 2017). Glutacionul face parte din principalele sisteme anti-oxidante intracelulare (Sharma, 2017).

În urma analizei diferențelor apărute între loturile studiate, privind rata de scădere a edemului cornean indus de chirurgia cataractei prin facoemulsificare, evaluat prin valorile CCT, am constatat că în cadrul lotului cu tratament sistemic complementar cu 500 mg de L-cisteină, pacienții au o tendință de revenire mai rapidă la valorile CCT preoperatorii decât pacienții din lotul de control, care au administrat doar tratament topic. Acest proces de revenire la valorile CCT preoperatorii este mai accentuat în cadrul lotului cu tratament

sistemic cu L-cisteină față de lotul de control începând cu evaluarea de la 7 zile postoperator și se confirmă și la evaluarea de 30 de zile postoperator.

### **9.5. Concluzii**

Atât în cadrul lotului de control ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,569$ ), cât și în cadrul lotului de tratament ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,468$ ), scăderea valorilor ECD la o lună față de valorile ECD preoperatorii este semnificativ corelată cu valoarea EPT. Se poate considera că tratamentul cu L-cisteină postoperator în chirurgia cataractei poate reprezenta un factor de protecție complementar pentru endoteliul cornean datorită coeficientului de corelație mai scăzut în cazul pacienților din lotul de tratament ( $R = 0,468$ ), comparativ cu valoarea coeficientului de corelație din lotul de control ( $R = 0,569$ ).

Rata de reducere a edemului cornean post facoemulsificare a fost mai crescută în cadrul lotului de tratament decât în lotul de control, deoarece, atât diferența valorilor CCT preoperatorii versus valorile CCT la 7 zile postoperator (lot control  $89,4 \mu\text{m} \pm 43,736$  (SD); lot tratament  $75,78 \mu\text{m} \pm 53,444$  (SD)) a fost semnificativ diferită ( $p = 0,040$ ), cât și diferența valorilor CCT preoperatorii versus valorile CCT la 30 zile postoperator (lot control  $17,61 \mu\text{m} \pm 13,376$  (SD); lot tratament  $9,32 \mu\text{m} \pm 9,619$  (SD)) a fost semnificativ diferită ( $p < 0,001$ ).

## **10. Studiu experimental pe model animal – modificări histologice induse de facoemulsificare asupra corneei**

### **10.1. Introducere**

Având în vedere lipsa de date extinse ale modificărilor histologice și imunohistochimice corneene induse de chirurgia cataractei, dar și de faptul că anumite tipuri de reacții nu pot fi simulate în vitro, este necesară configurarea experimentelor pe animalele de laborator, pentru a simula reacția organismului față de agentul patogen precum și reacția organismului la un factor de agresiune extern.

### **10.2. Material și metodă**

În studiu au fost incluși 8 iepuri domestici, *Lepus Oryctolagus cuniculus europaeus*, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și un an. Animalele de experiență au fost atât de sex masculin, cât și de sex feminin, iar achiziția lor s-a făcut din crescătorie.

Cele 8 animale de experiență au fost împărțite în două loturi, prin atribuire consecutivă, în funcție de tratamentul postoperator urmat, după cum urmează:



Lotul de Control – 4 animale de experiență cu administrare de tratament topic;

Lotul de Tratament – 4 animale de experiență cu administrare orală, complementară la tratamentul topic, de L-cisteină.

În cazul ambelor loturi, înainte de intervenția chirurgicală, animalele au fost supuse unei proceduri de anestezie cu Xylazină 4mg/kg intamuscular, Ketamină 10-20 mg/kg intravenos și instilații oculare cu clorhidrat de oxibuprocaină 1 picătură la 5 min, timp de 15 min.

Sub microscopul operator se face o incizie de 3,2 mm în cornee clară și se introduce sonda de facoemulsificare ultrasonică în camera anterioară. Se acționează pedala dispozitivului de facoemulsificare, în timp ce sonda este în camera anterioară, și se menține în poziția trei până când timpul pentru ultrasunete este similar cu cel folosit la o cataractă nucleară densă.

După obținerea timpilor de facoemulsificare doriți pentru simularea unei intervenții de cataractă, s-a scos sonda dispozitivului și s-a aplicat un fir de sutură pentru cooptarea inciziei.

La indicația medicului veterinar, toate animalele de studiu au primit postoperator o injecție cu antibiotic administrată subcutanat la nivelul coapsei, cu Enrofloxacină 5 mg/kg/zi, procedură repetată timp de 3 zile postoperator.

Examinarea postoperatorie s-a efectuat prin examen la lumina zilei și examen biomicroscopic cu biomicroscop portabil nefiind necesară anestezie pentru examinare.

La o zi postoperator s-a efectuat OCT de pol anterior pentru determinarea importanței edemului cornean indus, evaluat prin valoarea CCT.

Tratamentul postoperator urmat a fost administrat după cum urmează:

- Lot control:
  - o Topic:
    - Colir antibiotic x 5/ zi – 30 de zile, colir AINS x 5/ zi – 30 de zile, colir AIS x 5/ zi – 30 de zile
    - unguent antibiotic x 1/zi – la finalul intervenției chirurgicale
  - o Injecție subcutantă cu Enrofloxacină 5 mg/ kg/ zi – 3 zile postoperator
- Lot tratament:
  - o Topic:
    - Colir antibiotic x 5/ zi – 30 de zile, colir AINS x 5/zi – 30 de zile, colir AIS x 5/zi – 30 de zile
    - unguent antibiotic x 1/zi – la finalul intervenției chirurgicale
  - o Injecție subcutantă cu Enrofloxacină 5 mg/kg/zi – 3 zile postoperator

- Oral : L-cisteină 50 mg/kg/zi – 30 de zile postoperator

La 31 de zile postoperator, atât în cadrul lotului de control, cât și în cadrul lotului de tratament, s-a efectuat enucleerea globului ocular în vederea recoltării corneei și analizării histologice și imunohistochimice.

S-a recoltat corneea de la fiecare ochi enucleat, s-a notat lotul din care face parte și s-a imersat în formol 10% tamponat, imediat după recoltare, în vederea analizării histologice și imunohistochimice, în cadrul Departamentului de Anatomie Patologică a Spitalului Colentina.

### **10.3. Rezultate**

Atât în cadrul lotului de control, cât și în cadrul lotului de tratament, examinarea histopatologică prin microscopie cu lumină directă a relevat un infiltrat cronic stromal mixt, de natură inflamatorie, cu prezența de eozinofile între lamele și substanța proprie. Altă modificare observată este o ușoară compartimentalizare a keratocitelor stromale, care apar ușor dispersate în anumite zone și aglomerate în alte zone. Cu toate că diferențele nu sunt semnificative între loturile studiate, dispunerea keratocitelor pare mai omogenă în cadrul lotului de tratament față de lotul de control. Morfologia celulelor endoteliale nu a arătat semne de modificări notabile, între cele două loturi studiate.

### **10.4. Discuții**

Din studiul atent al literaturii de specialitate, am realizat că sunt puține studii care evaluează modificări imunohistologice corneene, pe model animal, post facoemulsificare. Astfel, concomitent cu studiul clinic comparativ între un lot de pacienți care au administrat L-cisteină post intervenția de cataractă și un lot martor doar cu tratament topic, acest studiu și-a propus să evalueze aceste posibile diferențe și din punct de vedere imunohistologic pe model animal.

În cadrul unui studiu experimental (Rubowitz, 2003) care a cercetat posibilul efect al acidului ascorbic în reducerea pierderii de celule endoteliale în chirurgia cataractei prin facoemulsificare, și a observat o vacuolizare mai importantă în cadrul lotului de control față de lotul de tratament. În cadrul studiului de față nu s-au observat diferențe notabile în privința modificărilor morfologice ale celulelor endoteliale între loturile studiate, dar acest fapt poate fi pus și pe seama enucleeri globilor la alt interval față de studiul menționat anterior (Rubowitz, 2003). Studiul de față și-a propus să fie o continuare, care studiază modificările imunohistologice induse de L-cisteină, a studiului clinic comparativ prezentat anterior în cadrul Capitolului 9 și din acest motiv enucleerea s-a efectuat după 30 de zile de la

intervenție. Cercetătorul (Rubowitz, 2003) a decis enuclearea la 7 zile postoperator față de momentul intervenției și având în vedere că iepurii au nivel de regenerare a endoteliului cornean superior față de oameni (Miyazaki, 1999), se poate explica de ce nu s-au observat modificări notabile ale celulelor endoteliale în cadrul studiului de față.

Mencucci et al (Mencucci, 2005) a studiat efectele corneene ale facoemulsificării pe model animal din punct de vedere al modificărilor corneene induse de diverse grade de temperatură în zona corneană în care s-a efectuat incizia, zonă prin care a fost inserată sonda de facoemulsificare. Rezultatele sale (Mencucci, 2005) au fost similare cu ce am observat și în cadrul studiului de față, privind compartimentalizarea keratocitelor dar pe loturile care au avut temperaturi mai mari de 50 de grade, s-a observat și o dispunere neregulată a fibrelor de colagen cu pierderea transparenței.

### **10.5. Concluzii**

Modificările imunohistologice induse de facoemulsificare, la o lună postoperator, în cadrul ambelor loturi de studiu, au constat în prezența unui infiltrat cronic stromal mixt, de natură inflamatorie, prezența de eozinofile și o ușoară compartimentalizare a keratocitelor stromale.

Singura diferență observată între lotul de control și cel de tratament a fost o compartimentalizare ușor mai accentuată a keratocitelor în cadrul lotului de control.

## **11. Concluzii și contribuții personale**

**Studiul valorilor ECD** în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei, fără alte patologii corneene asociate, a avut ca principal scop stabilirea unor valori normative pentru populația vizată și posibilele variații induse de vârstă, sexul pacientului sau valoarea CCT asupra acestui parametru endotelial.

Valoarea medie a ECD în cadrul populației studiate a fost de 2328,71 celule/mm<sup>2</sup> ± 264,2 (SD), cu o rată medie a scăderii de 0,5% pe an.

Sexul feminin are valori medii ale ECD cu 2,98% mai mari decât sexul masculin iar valoarea CCT nu influențează semnificativ valoarea ECD.

Având în vedere variabilitatea ECD destul de ridicată între etnicități și zone geografice diferite, contribuția personală pentru această etapă de cercetare din cadrul studiului doctoral, a constat în stabilirea unor date normative pentru valoarea medie a ECD în cadrul populației cu indicație de chirurgie a cataractei.

Următoarea etapă a cercetării doctorale a vizat în primul rând **analiza valorilor CCT** și stabilirea unor date normative pentru acest parametru cornean, în cadrul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei, fără alte patologii corneene asociate. Ca și obiective secundare, s-au studiat influențele induse de sexul și vârsta pacientului asupra valorilor CCT.

Valoarea medie preoperatorie a CCT, determinată prin OCT de pol anterior, în rândul pacienților cu indicație de chirurgie a cataractei este  $549,53 \mu\text{m} \pm 17,7$  (SD) și există o corelație pozitivă moderată între înaintarea în vârstă și valoarea CCT în cadrul lotului studiat.

**Analiza valorilor ECD și CCT la o lună post chirurgia cataractei** prin facoemulsificare a avut drept obiectiv principal studierea evoluției acestor parametri corneeni în raport cu valorile preoperatorii. Ca obiective secundare ale studiului au fost determinarea corelației dintre valorile EPT intaoperatorii și gradul de densitate al nucelului cristalinian (LOCS III) în raport cu parametrii corneeni analizați (ECD, CCT), în vederea stabilirii unor factori de predictibilitate privind scăderea valorilor ECD postoperatorii față de valorile preoperatorii, precum și a unor factori de predictibilitate privind nivelul edemului cornean, evaluat prin valorile CCT, indus de facoemulsificare .

Contribuția personală a acestei etape de studiu doctoral constă în elaborarea unui model de regresie liniară (Dif. ECD Procentuală =  $0,48 + 1,1 * \text{EPT} (\%)$ ) pentru determinarea preoperatorie a diferenței procentuale a valorii ECD postoperatorii față de valoarea preoperatorie, utilizând valori medii ale EPT în funcție de duritatea nucleului cristalinian evaluat pe scala LOCS III.

Următoarea etapă a studiului doctoral a vizat **studiul comparativ al managementului edemului cornean post chirurgia cataractei** prin facoemulsificare între un lot de pacienți care au administrat, complementar tratamentului topic uzual, o doză orală de L-cisteină și un lot de control, doar cu tratament topic.

Obiectivul acestui studiu a fost testarea ipotezei că tratamentul complementar cu L-cisteină poate scădea perioada de refacere corneană postoperatorie datorită proprietăților antioxidante ale compusului, care acționează asupra radicalilor liberi formați în camera anterioară prin cavitație ultrasonică, în timpul facoemulsificării.

Cu toate că nu au existat diferențe semnificative între lotul de control și lotul de tratament privind scăderea valorilor ECD postoperatorii față de valorile preoperatorii, când s-a luat în calcul și valoarea EPT, s-a constatat un coeficient de corelație mai scăzut în cadrul lotului de tratament versus coeficientul de corelație din cadrul lotului de control. Această constatare poate fi pusă pe seama faptului că tratamentul complementar cu L-cisteină reprezintă un factor de protecție endotelial suplimentar.

Un alt factor care sugerează efectul terapeutic al administrării de L-cisteină postoperator în chirurgia cataractei este reducerea semnificativ mai accentuată a valorilor CCT în cadrul lotului de tratament, comparativ cu lotul de control, începând cu vizita de la 7 zile postoperator și diferența menținându-se și la vizita de 30 de zile postoperator.

Avantajul pe care îl prezintă terapia complementară cu L-cisteină a edemului cornean postfacemulsificare este dat de costurile relativ reduse ale tratamentului, administrarea facilă, dar și de faptul că efectele adverse sunt rare.

Cercetarea privind efectul terapeutic al L-cisteinei asupra endoteliului cornean poate fi continuată atât prin studierea unui lot mai mare, dar și prin evaluarea proprietăților morfologice ale endoteliului cornean. Altă posibilă metodologie, pentru studii viitoare, ar putea fi începerea tratamentului complementar cu L-cisteină cu o perioadă de timp înainte de intervenția chirurgicală pentru a acționa cât mai repede în vederea neutralizării radicalilor liberi formați în facemulsificare.

Deși s-au mai efectuat studii clinice privind efectele L-cisteinei asupra corneei, majoritatea au vizat chirurgia refractivă. Contribuția personală a acestei etape a studiului doctoral constă în studierea clinică a efectelor compusului asupra endoteliului cornean post chirurgia cataractei.

Ultima etapă a studiului doctoral a fost reprezentată de un **studiu experimental** comparativ pe model animal, privind modificările histologice corneene după facemulsificare, între un lot cu tratament complementar cu L-cisteină și un lot martor doar cu tratament topic.

Obiectivul acestui studiu a fost reprezentat de a observa posibile diferențe histologice apărute între lotul de tratament și lotul de control.

Atât în cadrul lotului de tratament, cât și în cadrul lotului de control, la o lună postoperator, s-a observat un infiltrat cronic stromal mixt, de natură inflamatorie, prezența de eozinofile și o ușoară compartimentalizare a keratocitelor stromale.

Singura diferență observată între lotul de control și cel de tratament a fost o compartimentalizare ușor mai accentuată a keratocitelor în cadrul lotului de control față de lotul de tratament.

## Bibliografie

Abdellah, M. M., Ammar, H. G., Anbar, M., Mostafa, E. M., Farouk, M. M., Sayed, K., Elghobaier, M. G. (2019). Corneal Endothelial Cell Density and Morphology in Healthy Egyptian Eyes. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 1–8.

Battle, J. F., Lansingh, V. C., Silva, J. C., Eckert, K. A., Resnikoff, S. (2014). The Cataract Situation in Latin America: Barriers to Cataract Surgery. *American Journal of Ophthalmology*, 158(2), 242–250.

Behndig, A., Lundberg, B. jör. (2002). Transient corneal edema after phacoemulsification: comparison of 3 viscoelastic regimens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 28(9), 1551–1556

Brandt, J. D., Beiser, J. A., Kass, M. A., Gordon, M. O. (2001). Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology*, 108(10), 1779–1788.

Chylack, L. T. (1993). The Lens Opacities Classification System III. *Archives of Ophthalmology*, 111(6), 831.

Díaz-Valle, D., Sánchez, J. M. B. del C., Castillo, A., Sayagués, O., Moriche, M. (1998). Endothelial damage with cataract surgery techniques. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 24(7), 951–955.

Foster, P. (1998). Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population. *Ophthalmology*, 105(6), 969–973.

Galgaukas, S., Norvydaite, D., Krasauskaite, D., Stech, S., Stanislovas Ašoklis, R. (2013). Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clinical Interventions in Aging*, p.1445.

Gollogly, H. E., Hodge, D. O., St. Sauver, J. L., Erie, J. C. (2013). Increasing incidence of cataract surgery: Population-based study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 39(9), 1383–1389.

Gonçalves, E.D., Campos, M., Paris, F., Gomes, J.A.P., Farias, C.C. (2008). Bullous keratopathy: etiopathogenesis and treatment. *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia*, 71(6 Suppl), 61–64.

Hatch, K. M., Schultz, T., Talamo, J. H., Dick, H. B. (2015). Femtosecond laser–assisted compared with standard cataract surgery for removal of advanced cataracts. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 41(9), 1833–1838.

Hoffmann, E.M., Lamparter, J., Mirshahi, A., Elflein, H., Hoehn, R., Wolfram, C., Lorenz, K., Adler, M., Wild, P.S., Schulz, A., Mathes, B., Blettner, M., Pfeiffer, N. (2013). Distribution of Central Corneal Thickness and its Association with Ocular Parameters in a Large Central European Cohort: The Gutenberg Health Study. *PLoS ONE*, 8(8), p.e66158.

Hwang, H. B., Lyu, B., Yim, H. B., Lee, N. Y. (2015). Endothelial Cell Loss after Phacoemulsification according to Different Anterior Chamber Depths. *Journal of Ophthalmology*, 1–7.

Landers, J. A., Billing, K. J., Mills, R. A., Henderson, T. R., Craig, J. E. (2007). Central Corneal Thickness of Indigenous Australians Within Central Australia. *American Journal of Ophthalmology*, 143(2), 360–362.

Lee, C. M., Afshari, N. A. (2017). The global state of cataract blindness. *Current Opinion in Ophthalmology*, 28(1), 98–103.

Leung, D. Y., Lam, D. K., Yeung, B. Y., Lam, D. S. (2006). Comparison between central corneal thickness measurements by ultrasound pachymetry and optical coherence tomography. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 34(8), 751–754.

Liu, Y.-C., Wilkins, M., Kim, T., Malyugin, B., Mehta, J.S. (2017). Cataracts. *The Lancet*, 390(10094), 600–612.

Lundstrom, M., Stenevi, U., Thorburn, W. (2002). The Swedish National Cataract Register: A 9-year review. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 80(3), 248–257.

McCarty, C. A., Mukesh, B. N., Dimitrov, P. N., Taylor, H. R. (2003). Incidence and progression of cataract in the Melbourne Visual Impairment Project. *American Journal of Ophthalmology*, 136(1), 10–17.

McPherson, R. A., Hardy, G. (2011). Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(6), 562–568.

Meduri, A., Bergandi, L., Perroni, P., Silvagno, F., Aragona, P. (2020). Oral l-Cysteine Supplementation Enhances the Long Term-Effect of Topical Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in Reducing the Corneal Haze after Photorefractive Keratectomy in Myopic Patients. *Pharmaceuticals*, 13(4), 67.

Meduri, A., Grenga, P. L., Scorolli, L., Ceruti, P., Ferreri, G. (2008). Role of Cysteine in Corneal Wound Healing after Photorefractive Keratectomy. *Ophthalmic Research*, 41(2), 76–82.

Mencucci, R., Ambrosini, S., Ponchiotti, C., Marini, M., Vannelli, G. B., Menchini, U. (2005). Ultrasound thermal damage to rabbit corneas after simulated phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(11), 2180–2186.

Mencucci, R., Ponchiotti, C., Virgili, G., Giansanti, F., Menchini, U. (2006). Corneal endothelial damage after cataract surgery: Microincision versus standard technique. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 32(8), 1351–1354.

Miyazaki, M., Tanaka, T., Nishida, T. (1999). Morphological changes in rabbit corneal endothelium after surgical injuries. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 103(5), 350–355.

Møller-Pedersen, T. (1997). A comparative study of human corneal keratocyte and endothelial cell density during aging. *Cornea*, 16(3), 333–338.

Ohno, K., Nelson, L. R., McLaren, J. W., Hodge, D. O., Bourne, W. M. (1999). Comparison of Recording Systems and Analysis Methods in Specular Microscopy. *Cornea*, 18(4), 416–423.

Okumura, N., Inoue, R., Kakutani, K., Nakahara, M., Kinoshita, S., Hamuro, J., Koizumi, N. (2017). Corneal Endothelial Cells Have an Absolute Requirement for Cysteine for Survival. *Cornea*, 36(8), 988–994.

Park, J., Yum, H. ri, Kim, M. S., Harrison, A. R., Kim, E. C. (2013). Comparison of phaco-chop, divide-and-conquer, and stop-and-chop phaco techniques in microincision coaxial cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 39(10), 1463–1469.

**Pricopie, S., Ciuluvică, R., Tulin, A., Ionescu, D., Leașu-Branet, C. (2021). Effective Phacoemulsification Time and Age Related Endothelial Anatomical Changes of the Cornea In Cataract Surgery. Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro- și microscopică și de Antropologie. 20(2). 125-130.**

Rao, S. K., Sen, P. R., Fogla, R., Gangadharan, S., Padmanabhan, P., Badrinath, S. S. (2000). Corneal Endothelial Cell Density and Morphology in Normal Indian Eyes. *Cornea*, 19(6), 820–823.

Reuschel, A., Bogatsch, H., Barth, T., Wiedemann, R. (2010). Comparison of endothelial changes and power settings between torsional and longitudinal phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 36(11), 1855–1861.

Riesz, P., Kondo, T. (1992). Free radical formation induced by ultrasound and its biological implications. *Free Radical Biology and Medicine*, 13(3), 247–270.

Roszkowska, A. M., Colosi, P., D'Angelo, P., Ferreri, G. (2004). Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. *International Ophthalmology*, 25(3), 163–166.



Rubowitz, A., Assia, E. I., Rosner, M., Topaz, M. (2003). Antioxidant Protection against Corneal Damage by Free Radicals during Phacoemulsification. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(5), 1866.

Sharma, N., Singhal, D., Nair, S.P., Sahay, P., Sreeshankar, S., Maharana, P.K. (2017). Corneal edema after phacoemulsification. *Indian Journal of Ophthalmology*, 65(12), 1381–1389.

Snellingen, T., Rao, G. N., Shrestha, J. K., Huq, F., Cheng, H. (2001). Quantitative and Morphological Characteristics of the Human Corneal Endothelium in Relation to Age, Gender, and Ethnicity in Cataract Populations of South Asia. *Cornea*, 20(1), 55–58.

Song, P., Wang, H., Theodoratou, E., Chan, K.Y., Rudan, I. (2018). The national and subnational prevalence of cataract and cataract blindness in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 8(1), p.010804.

Sorrentino, F. S., Bonifazzi, C., Parmeggiani, F., Perri, P. (2016). A Pilot Study to Propose a “Harm Scale”, a New Method to Predict Risk of Harm to the Corneal Endothelium Caused by Longitudinal Phacoemulsification, and the Subsequent Effect of Endothelial Damage on Post Operative Visual Acuity. *PLOS ONE*, 11(1), e0146580.

Takács, Á. I., Kovács, I., Miháلتz, K., Filkorn, T., Knorz, M. C., Nagy, Z. Z. (2012). Central Corneal Volume and Endothelial Cell Count Following Femtosecond Laser–assisted Refractive Cataract Surgery Compared to Conventional Phacoemulsification. *Journal of Refractive Surgery*, 28(6), 387–392.

Takahashi, H. (2002). Free Radicals in Phacoemulsification and Aspiration Procedures. *Archives of Ophthalmology*, 120(10), 1348.

Tananuvat, N., Khumchoo, N. (2020). Corneal thickness and endothelial morphology in Normal Thai eyes. *BMC Ophthalmology*, 20(1).

Tomidokoro, A., Araie, M., Iwase, A. (2007). Corneal Thickness and Relating Factors in a Population-Based Study in Japan: The Tajimi Study. *American Journal of Ophthalmology*, 144(1), 152–154.

Ventura, A. C. S. (2001). Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *British Journal of Ophthalmology*, 85(1), 18–20.

Vision 2020: the cataract challenge. (2000). *Community Eye Health*, 13(34), 17–19.

Walkow, T., Anders, N., Klebe, S. (2000). Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 26(5), 727–732.

Wheeler, N. C., Morantes, C. M., Kristensen, R. M., Pettit, T. H., Lee, D. A. (1992). Reliability Coefficients of Three Corneal Pachymeters. *American Journal of Ophthalmology*, 113(6), 645–651.

Williams, A. (2006). Longitudinal Rates of Cataract Surgery. *Archives of Ophthalmology*, 124(9), 1308.

Zhang, H., Xu, L., Chen, C., Jonas, J. B. (2008). Central corneal thickness in adult Chinese. Association with ocular and general parameters. The Beijing Eye Study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246(4), 587–592.