

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



***CONSIDERAȚII ASUPRA TRATAMENTULUI
CHIRURGICAL AL ULCERELOR CORNEENE
PROFUNDE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. TĂTARU CĂLIN PETRU

Student-doctorand:

STAMATE ALINA-CRISTINA

2021

CUPRINS

| | |
|--|----|
| INTRODUCERE | 7 |
| I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII | 10 |
| 1. Noțiuni generale despre cornee și ulcere corneene | 10 |
| 1.1. Anatomia și fiziologia corneei..... | 10 |
| 1.2. Histologia și biochimia corneei..... | 11 |
| 1.3. Conservarea integrității corneene..... | 15 |
| 1.3.1. Integritatea epitelială și rolul celulelor stem limbice..... | 15 |
| 1.3.2. Mișcarea epitelială..... | 16 |
| 1.3.3. Păstrarea integrității stromale..... | 18 |
| 1.3.4. Păstrarea integrității endoteliale..... | 20 |
| 1.4. Privilegiul imun al corneei..... | 20 |
| 2. Tratamentul chirurgical al ulcerelor corneene profunde..... | 22 |
| 2.1. Aplicarea adezivului tisular..... | 22 |
| 2.2. Transplantul de membrană amniotică..... | 26 |
| 2.3. Flapul conjunctival..... | 31 |
| 2.4. Keratoplastia..... | 38 |
| 2.4.1. Keratoplastia perforantă..... | 38 |
| 2.4.2. Keratoplastia lamelară..... | 46 |
| 2.4.3. Alternative pentru grefele corneene..... | 48 |
| 2.4.4. Substituente pentru grefele corneene..... | 51 |
| 2.5. Direcții noi în tratamentul chirurgical al ulcerelor corneene profunde..... | 53 |
| 2.5.1. Crosslinking-ul..... | 53 |
| 2.5.2. Neurotinizarea..... | 55 |
| 2.6. Metode auxiliare tratamentului chirurgical..... | 58 |
| 2.6.1. Lentila de contact terapeutică..... | 58 |
| 2.6.2. Tarsorafie..... | 59 |
| 3. Perspective în tratamentul medicamentos al ulcerelor corneene profunde..... | 62 |
| II. CONTRIBUȚII PERSONALE | 65 |
| 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale..... | 65 |

| | |
|---|-----|
| 4.1. Ipoteza de lucru..... | 65 |
| 4.2. Obiectivele generale..... | 66 |
| 5. Metodologia generală a cercetării..... | 67 |
| 5.1. Tipul studiului..... | 67 |
| 5.2. Sursa și metoda de colectare a datelor..... | 67 |
| 5.3. Lotul de pacienți studiat..... | 67 |
| 5.3.1. Criterii de includere..... | 68 |
| 5.3.2. Criterii de excludere..... | 68 |
| 5.4. Evaluarea preoperatorie a pacienților..... | 68 |
| 5.5. Tehnica chirurgicală..... | 70 |
| 5.6. Evaluarea postoperatorie a pacienților..... | 75 |
| 5.7. Analiza statistică a datelor..... | 77 |
| 6. Evaluarea eficacității keratoplastiei perforante și a flapului conjunctival în restaurarea integrității structurale a globului ocular..... | 82 |
| 6.1. Introducere..... | 82 |
| 6.2. Material și metodă..... | 82 |
| 6.3. Rezultate..... | 84 |
| 6.3.1. Caracteristici referitoare la pacienți..... | 84 |
| 6.3.2. Caracteristici referitoare la ulcerele corneene..... | 90 |
| 6.3.3. Caracteristici referitoare la tehnica chirurgicală..... | 100 |
| 6.4. Discuții..... | 106 |
| 7. Evaluarea eficacității keratoplastiei perforante și a flapului conjunctival în ameliorarea acuității vizuale..... | 108 |
| 7.1. Introducere..... | 108 |
| 7.2. Material și metodă..... | 108 |
| 7.3. Rezultate..... | 109 |
| 7.4. Discuții..... | 116 |
| 8. Evaluarea eficacității efectuării keratoplastiei perforante versus flap conjunctival și ulterior keratoplastie perforantă în ulcerele corneene profunde..... | 117 |
| 8.1. Introducere..... | 117 |
| 8.2. Material și metodă..... | 117 |

| | |
|---|------------|
| 8.3. Rezultate..... | 118 |
| 8.4. Discuții..... | 133 |
| 9. Cazuri speciale..... | 134 |
| 9.1. Cazul 1..... | 134 |
| 9.2. Cazul 2..... | 135 |
| 9.3. Cazul 3..... | 137 |
| 10. Concluzii și contribuții personale..... | 139 |
| BIBLIOGRAFIE..... | 144 |
| ANEXE..... | 165 |

Introducere

Bolile corneene sunt o cauză majoră de orbire la nivel mondial, fiind considerate o adevărată epidemie silențioasă, în special în populațiile marginalizate. Conform definiției actuale a Organizației Mondiale a Sănătății pentru orbire, ca fiind acuitatea vizuală (AV) de 0.05 sau mai redusă, este estimat că actualmente sunt 45 de milioane de indivizi la nivel mondial care sunt orbi bilateral și alți 135 de milioane care au vedere semnificativ redusă la ambii ochi. Faptul că există 180 de milioane de oameni la nivel mondial cu probleme vizuale severe este tragic și inacceptabil, atât social, cât și economic, dar acest număr nu include sutele de milioane adiționale care suferă de pierdere vizuală monoculară [1]. Se preconizează că traumatismele oculare și ulcerele corneene pot fi responsabile de 1.5-2 milioane de cazuri noi anuale de orbire monoculară [2, 3].

În ultimii ani, epidemiologia orbirii de cauză corneeană a suferit o schimbare de la cauzele infecțioase spre alte cauze importante, dar este evident că aceasta este diversă și intens dependentă de afecțiunile oculare ce sunt endemice fiecărei zone geografice [4].

Ulcerele corneene, în special perforațiile corneene, sunt afecțiuni amenințătoare de vedere evitabile, ce sunt asociate cu un grad ridicat de morbiditate oculară, și pot crea o mare povară asupra resurselor serviciilor de sănătate publică [5].

Strategiile pentru a reduce morbiditățile asociate cu această patologie trebuie să fie multidimensionale, implicând prevenția ulcerului corneean, tehnici de diagnosticare precise și rapide și noi clase de agenți antimicrobieni adresate dezvoltării rezistenței la medicamente și terapii adjuvante focusate pe modificarea răspunsului imun la infecție [2, 6].

Deși terapia medicamentoasă este un adjuvant de folos, abordarea chirurgicală este necesară în majoritatea cazurilor de perforații sau iminente de perforații corneene [7]. Scopurile pe termen scurt în tratarea acestei patologii includ închiderea imediată a defectului, asigurarea unui suport tectonic și eliminarea cauzei perforației cu afectarea minimă a segmentului anterior [8], iar cele pe termen lung includ prevenția sau tratamentul complicațiilor postoperatorii dezvoltate, precum și recuperarea funcției vizuale.

Deoarece această patologie este complexă, abordarea este individuală, minuțioasă și extrem de variată. Practic, nu există o singură intervenție chirurgicală cu indicație generală pentru tratamentul perforațiilor corneene. Multe abordări chirurgicale, precum aplicarea de

adezivi tisulari, transplantul de membrană amniotică, flapul conjunctival (FC) și keratoplastia perforantă (KP) sau lamelară au fost folosite pentru a trata ulcerele corneene perforate. Totuși, aceste terapii sunt asociate cu rate variabile de succes și complicații postoperatorii [9].

Motivația alegerii acestei teme de cercetare este datorată faptului că ulcerele corneene continuă să reprezinte, din păcate, o sursă semnificativă de afectare severă a vederii sau chiar de orbire, deși acestea ar putea fi prevenite printr-un protocol adecvat și eficient de diagnosticare și tratament medicamentos sau chirurgical. Prevenția ulcerelor corneene profunde, dar și tratamentul corect al acestora, ar putea reduce morbiditățile oculare severe asociate și gradul de afectare al vederii, cu îmbunătățirea subsecventă a calității vieții pacienților.

Importanța, noutatea și actualitatea acestei teme sunt reprezentate de încercările asidue la nivel mondial, dar și în România, de a găsi procedura chirurgicală cea mai eficientă și accesibilă, atât ca disponibilitate, cât și financiar, pentru a vindeca ulcerele corneene refractare la tratamentul medicamentos. Din nefericire, în România nu sunt disponibile toate tehnicile chirurgicale folosite în alte țări pentru tratamentul acestei patologii, fie din cauza restricțiilor financiare sau legislative, fie din cauza deficitului de țesut donor necesar, de instrumentar chirurgical sau lipsei de experiență chirurgicală.

În prima parte din teză, „Stadiul actual al cunoașterii”, s-a realizat o sinteză a noțiunilor generale despre anatomia, fiziologia, histologia și biochimia corneei, dar mai ales despre conservarea integrității corneene și a privilegiului imun al acesteia, precum și o sistematizare a variantelor actuale și de viitor ale tratamentului chirurgical al ulcerelor corneene profunde, dar și a perspectivelor în tratamentul medicamentos al acestora.

În a doua parte din teză, „Contribuții personale”, sunt cuprinse ipoteza de lucru, obiectivele generale și metodologia generală a cercetării, care abordează tehnica chirurgicală folosită în tratamentul chirurgical al ulcerelor corneene profunde, precum și evaluarea preoperatorie și postoperatorie a pacienților și este comună tuturor studiilor realizate în cadrul tezei. Această parte include 3 studii, care au fost detaliate prin introducere, material și metodă, rezultate și discuții. Ulterior, din lotul de pacienți au fost selectate 3 cazuri reprezentative prin evoluția postoperatorie impresionantă, atât favorabilă, cât și nefavorabilă. În final, sunt relatate concluziile și contribuțiile personale.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru a acestei teze a fost să investigheze eficacitatea și particularitățile a două tehnici chirurgicale folosite în tratamentul ulcerelor corneee profunde (KP și FC) și să emită o serie de concluzii referitoare la eficacitatea acestora în restaurarea integrității anatomice a globului ocular și a AV, precum și la factorii de risc, complicațiile postoperatorii asociate și intervențiile chirurgicale ulterioare necesare.

Obiectivul primar al acestei teze a fost să evalueze eficacitatea acestor două tehnici chirurgicale în restaurarea integrității anatomice a globului ocular.

Obiectivele secundare au inclus:

- evaluarea eficacității acestora în ameliorarea AV,
- compararea eficacității celor două tehnici,
- evaluarea impactului profunzimii ulcerelor corneene asupra evoluției postoperatorii,
- compararea eficacității efectuării KP versus FC și ulterior KP,
- evaluarea factorilor de risc asociați cu o evoluție postoperatorie nefavorabilă, precum și
- evaluarea influenței etiologiei ulcerelor corneene asupra evoluției postoperatorii.

Metodologia generală a cercetării

Tipul studiului

Studiul a fost retrospectiv, observațional, comparativ și unicentric, a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București și a respectat principiile Declarației de la Helsinki.

Sursa și metoda de colectare a datelor

În acest studiu s-a optat pentru revizuirea și colectarea informațiilor înregistrate în foile de observație a pacienților internați cu diagnosticul de ulcer corneean în cadrul Clinicii de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, București, în perioada 01.01.2017-31.12.2019.

În urma revizuirii acestor foi de observație, au fost colectate informații referitoare la pacient, precum vârsta, genul și mediul de proveniență, informații referitoare la ochiul afectat

și durata simptomatologiei până la prezentare, AV preoperatorie și postoperatorie, dar și informații referitoare la etiologia ulcerului corneean și caracteristicile acestuia (localizare, dimensiune și profunzime), factori de risc preoperatori asociați (neovascularizație corneeană, hipopion și sinechii anterioare), statusul cristalinian preoperator, tehnica chirurgicală folosită (KP sau FC), complicațiile postoperatorii și intervențiile chirurgicale efectuate după operația inițială.

Lotul de pacienți studiat

Studiul a inclus un număr de 51 de ochi, proveniți de la 51 de pacienți diagnosticați cu ulcere corneene profunde de diferite etiologii, ce au fost operați prin una din următoarele tehnici chirurgicale: KP sau FC. Selecția pacienților a fost consecutivă și a inclus pacienți operați de același chirurg, în perioada 01.01.2017-31.12.2019, ce aveau o perioadă de monitorizare de 12 luni.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- ulcere corneene profunde,
- ulcere corneene refractare la tratament medicamentos (nicio ameliorare sau agravare după două săptămâni de tratament intensiv),
- vârstă mai mare de 18 ani,
- respectarea perioadei de monitorizare de 1 an.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- ulcere corneene superficiale,
- ulcere corneene responsive la tratamentul medicamentos,
- ulcere corneene la care s-au folosit alte tehnici chirurgicale, precum aplicarea de adeziv tisular sau transplant de membrană amniotică,
- vârstă mai mică de 18 ani,
- nerespectarea perioadei de monitorizare de 1 an.

Evaluarea preoperatorie a pacienților

Pacienții incluși în studiu au efectuat un examen oftalmologic complet, precum și o anamneză detaliată referitoare la factorii predispozanți asociați (de ex. istoric de purtare lentile

de contact, eroziuni corneene, corpi străini corneeni sau traumatisme oculare), tratamentele locale și sistemice urmate, dar și la antecedentele personale patologice oculare și sistemice.

În ciuda evidențelor clinice specifice, un diagnostic etiologic cert nu a putut fi realizat doar pe baza tabloului clinic. Din acest motiv, atunci când a fost suspectat un patogen infecțios, s-a efectuat un raclaj corneean de la nivelul ulcerului, pentru citologie și cultură.

Examenul oftalmologic a constat în testarea AV cu și fără corecție, exprimată decimal și folosind optotipul Snellen, refractometrie, măsurarea tensiunii intraoculare non-contact și Goldman (în cazurile în care aceste măsurători au fost posibile), examinarea biomicroscopică a polului anterior și posterior, ecografie oculară și OCT de pol anterior. De asemenea, s-au efectuat și teste diagnostice specifice, precum testul Schirmer bazal, testul de rupere a filmului lacrimal, testarea sensibilității corneene și testul Seidel.

Examinarea biomicroscopică a urmărit evaluarea pleoapelor, conjunctivei, corneei, CA, irisului, pupilei și cristalinului, cu notarea caracteristicilor ulcerului corneean (localizare, dimensiune și profunzime, cu sau fără perforație), colorarea acestuia cu fluoresceină, evaluarea infiltrării și edemului perilezional, dar și a prezenței neovascularizației corneene, sinechiilor anterioare și hipopionului și evaluarea statusului cristalinian (transparent, cu opacifieri sau pseudofac).

În funcție de localizare, ulcerul corneean a fost clasificat ca fiind:

- central, dacă era situat în cei 5 mm centrali,
- paracentral, dacă era situat între 5-8 mm,
- periferic, dacă era situat dincolo de 8 mm, inclusiv limb corneean.

În funcție de dimensiune, ulcerul corneean a fost clasificat ca fiind:

- mic, dacă avea o dimensiune cuprinsă între 0.1-2 mm,
- mediu, dacă avea o dimensiune cuprinsă între 2-4 mm,
- mare, dacă avea o dimensiune mai mare de 4 mm.

În funcție de profunzime, ulcerul corneean a fost clasificat ca fiind:

- superficial, dacă avea o profunzime mai mică de 50% din grosimea corneei și
- profund, dacă avea o profunzime mai mare de 50% din grosime corneei.

A fost definit ca ulcer corneean perforat, ulcerul a cărui profunzime a implicat întreaga grosime corneeană.

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical specificat (KP sau FC) au fost ulcerul corneene profunde (mai adânci de 50% grosime din stroma corneeană), iminențele de perforație corneeană sau perforațiile corneene și eșecul tratamentului medicamentos (nicio ameliorare sau agravare după 2 săptămâni de tratament intensiv).

Tehnica chirurgicală

Intervențiile chirurgicale efectuate pentru tratarea ulcerelor corneene profunde și evaluate în cadrul acestui studiu au fost KP și FC.

Din cauza naturii tectonice a patologiei, nu există un algoritm standard de tratament chirurgical acceptat universal, ci mai degrabă un protocol de selecție a intervențiilor chirurgicale adaptat fiecărui spital. Astfel, în cadrul Clinicii de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila”, s-a realizat preferențial KP în cazul ulcerelor corneene centrale și paracentrale, iar FC în cazul ulcerelor corneene paracentrale și periferice, dar datorită deficitului de cornee donoare, FC a fost realizat și în cazul ulcerelor corneene care aveau indicație pentru KP.

În cazul KP, protocolul operator include mai multe etape: prelevarea globului ocular de la donatorul în moarte cerebrală, prepararea grefei corneene donoare și pregătirea corneei recipiente.

KP efectuată în condiții de urgență, cum sunt ulcerul corneene profunde și perforațiile corneene, este mai dificil de realizat din punct de vedere tehnic față de cea standard realizată în scop optic și necesită o serie de adaptări ale procedurii și ale etapei ce implică pregătirea corneei recipiente și a structurilor adiacente.

Selectarea momentului operator este de asemenea foarte importantă, deoarece poate influența șansele de supraviețuire a grefei corneene. Dacă pacienții au prezentat doar ulcer corneean, fără perforație corneeană, s-a decis temporizarea KP până la rezoluția inflamației sau infecției, iar în cazurile de perforații corneene cu CA plată, a fost realizată cât mai urgent (în primele 24-48 de ore) pentru a reduce complicațiile postoperatorii.

KP a fost realizată în blocul operator după efectuarea anesteziei retrobulbare sau a anesteziei generale. După sterilizarea tegumentului periocular prin aplicarea de iod povidonă cu o compresă de bumbac, s-a aplicat un câmp operator, iar apoi s-a introdus un blefarostat.

Trepanarea corneei recipiente este dificilă în absența rigidității tisulare, iar în anumite cazuri (în special perforații corneene) a fost folosit un inel Flieringa pentru a oferi suport scleral intraoperator. Trepanarea în sine a fost realizată cu delicatețe, cu un trepan cu vacuum Hessburg-Barron sau cu un trepan manual, în cazurile în care integritatea oculară a fost compromisă și completată ulterior cu foarfece corneene.

Trepanarea s-a realizat astfel încât țesutul necrotic să fie excizat în totalitate și cu o limită de siguranță de 1 mm de țesut corneean sănătos, iar grefa corneeană donoare folosită să aibă un diametru cu 0.2 mm mai mare decât butonul excizat.

În cazurile de perforații corneene în care irisul bloca perforația cu formarea unei pseudocorneei, s-a realizat îndepărtarea acestuia cu grijă pentru a reduce șansele de avulsie a țesutului irian și a hemoragiilor în cursul operației.

După îndepărtarea corneei bolnave, s-a realizat irigarea riguroasă a CA cu antimicrobiene, s-au îndepărtat membranele fibrinoase și s-au lizat sinechiile anterioare și posterioare cât mai eficient posibil înainte de suturarea corneei donoare. Grefa corneeană a fost fixată inițial cu 8 fire separate 10-0 nylon și ulterior cu sutură continuă cu fir 10-0 nylon.

La finalul intervenției s-a refăcut unghiul camerular cu BSS și s-a realizat o iridectomie pentru a preveni un posibil blocaj pupilar.

În cazul FC, s-a preferat folosirea unui flap pediculat, parțial, selectiv, pentru a evita dezavantajele și complicațiile flapului total de tip Gundersen.

Pașii necesari pentru realizarea unui FC pediculat eficient includ alegerea locului de recoltare și dimensiunii adecvate, deplasarea flapului fără tracțiune, conservarea sursei sanguine a flapului, evitarea cauterizării și blocării de epiteliu conjunctival sau corneean, debridarea și aplicarea de iod povidonă la nivelul ulcerelor infectate, securizarea flapului deasupra zonei denudate cu sutură cu fir 10-0 nylon și evitarea tracțiunii excesive asupra suturilor.

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate în blocul operator, după efectuarea anesteziei retrobulbare și aplicarea de iod povidonă periocular. După aplicarea câmpului operator, s-a inserat un blefarostat și s-a realizat îndepărtarea epiteliului corneean și a țesutului necrotic de la nivelul ulcerului și până la 1 mm perilezional, cu un cuțit chirurgical. S-a folosit un marker pentru a delimita țesutul conjunctival ce prezenta o sursă sanguină adecvată pentru ulcerul corneean, din cadranul cel mai apropiat ulcerului. După injectarea subconjunctivală de

lidocaină și epinefrină 1:100.000 pentru a separa conjunctiva de capsula Tenon subiacentă, s-a realizat incizia conjunctivei. Flapul conjunctival creat a fost mobilizat pentru a acoperi ulcerul corneean și fixat de episclera opusă locului de incizie, cu fire separate 10-0 nylon. La finalul operației au fost aplicate antibiotice și ochiul a fost pansat.

Evaluarea postoperatorie

Examenul oftalmologic standard postoperator a constat în testarea AV cu și fără corecție, refractometrie, măsurarea tensiunii intraoculare non-contact și Goldman, examinarea biomicroscopică a polului anterior și posterior, ecografie oculară și OCT de pol anterior, adaptat în funcție de procedura chirurgicală realizată.

Tratamentul medicamentos administrat a fost adaptat pentru fiecare caz în parte și a reprezentat o etapă importantă, atât preoperatorie, cât și postoperatorie, în managementul cazului.

Protocolul standard de monitorizare a fost diferit în funcție de intervenția chirurgicală efectuată. Pentru pacienții care au efectuat KP, monitorizarea postoperatorie s-a realizat la 1 zi, la 1 săptămână și apoi lunar până la 1 an, ca ulterior să se realizeze la 6 luni. Pentru pacienții care au efectuat FC, s-a realizat la 1 zi, la 2 săptămâni, la 1 lună, la 3 luni și apoi anual. Însă, dacă au apărut complicații, frecvența controalelor s-a modificat.

Firele de sutură au fost suprimate conform protocolului: la pacienții cu FC la 2 săptămâni, iar la pacienții cu KP, la 3 luni cele separate, iar la 1 an sutura continuă, sau mai repede dacă au devenit laxe, s-au desprins, au arătat semne de infecție sau neovascularizație sau erau prea strânse și induceau un astigmatism mare.

Monitorizarea postoperatorie nu a urmărit doar vindecarea ulcerului corneean profund și restabilirea integrității anatomice a globului ocular, ci și statusul grefei corneene la pacienții care au efectuat KP, dar și apariția sau evoluția cataractei, a glaucomului secundar, precum și a altor morbidități oculare, ce ar necesita tratament subsecvent, atât medicamentos, cât și chirurgical.

Metode de analiză statistică a datelor

Datele colectate au fost stocate în Microsoft Excel și apoi exportate și prelucrate în programul statistic SPSS versiunea 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Analiza datelor a constat în folosirea atât de instrumente statistice, cât și grafice.

Analiza statistică a cuprins o etapă descriptivă și o etapă inferențială. Datele au fost codificate și analizate în funcție de tipologia acestora, iar pentru a ușura prelucrarea statistică a acestora, le-au fost aplicate diferite metode de scalare. Variabilele continue au fost exprimate ca medie \pm deviație standard, iar variabilele categorice au fost exprimate sub formă de frecvențe și procente.

Analiza comparativă a variabilelor pentru evidențierea diferențelor între loturi s-a realizat cu testul t pentru variabilele continue și cu testul chi-pătrat pentru variabilele categorice. Analiza de corelație a fost realizată cu testul Pearson pentru a determina corelațiile specifice diverșilor factori de risc în ulcerele corneene în funcție de tehnica chirurgicală folosită, iar pentru a evalua evoluția AV în funcție de tehnică, s-a folosit o metodă de statistică avansată, respectiv metoda ANOVA repetată. O alta metodă de statistică avansată folosită a fost regresia liniară, în vederea determinării unor factori predictivi pentru o variabilă continuă.

Toate testele au fost validate ca semnificative statistic pentru o valoare $p < 0.05$.

Studiul 1: Evaluarea eficacității keratoplastiei perforante și a flapului conjunctival în restaurarea integrității structurale a globului ocular

1. Introducere

Ulcerle corneene profunde, dar mai ales perforațiile corneene, sunt o adevărată sursă de îngrijorare și reprezintă o urgență oculară, ce necesită intervenție chirurgicală promptă [5]. Scopurile pe termen scurt ale acestor intervenții chirurgicale sunt sigilarea ulcerului sau a perforației pentru a asigura suport tectonic și a preveni apariția unor morbidități oculare severe, ce pot duce în cele din urmă la eviscerație.

Scopul acestui studiu a fost să evalueze eficacitatea acestor două intervenții chirurgicale în această patologie, pentru a restaura integritatea anatomică a globului ocular.

2. Material și metodă

În acest studiu retrospectiv, observațional, comparativ, au fost incluși 51 de pacienți diagnosticați cu ulcere corneene profunde conform criteriilor de includere și excludere stabilite, ce au fost operați în perioada 01.01.2017-31.12.2019, în cadrul Clinicii de Oftalmologie a spitalului menționat anterior, de un singur chirurg.

Acești pacienți au fost repartizați în două loturi în funcție de tehnica chirurgicală efectuată inițial, un lot de pacienți care au efectuat KP și un lot de pacienți care au efectuat FC.

Variabile de interes pentru acest studiu au fost analizate pentru a demonstra obiectivele propuse, iar o serie de termeni specifici au fost definiți.

Eficacitatea terapeutică a fost exprimată ca succes terapeutic sau eșec terapeutic.

Succesul terapeutic a fost definit ca integritatea anatomică stabilă a ochiului, cu test Seidel negativ și reepitelizare completă a suprafeței oculare, fără necesitatea de a efectua eviscerație.

Eșecul terapeutic a fost definit ca recurența ulcerului corneean, ce amenință integritatea anatomică a ochiului, cu necesitatea de a efectua eviscerație.

3. Rezultate

Prima parte a analizei statistice a fost descriptivă și a inclus distribuția pacienților în funcție de mai multe variabile, iar a doua parte a fost inferențială și inclus stabilirea diferențelor existente între cele două loturi și a corelațiilor semnificative statistic între diferite variabile, ce ar putea influența evoluția postoperatorie (Tabel I.1.).

Tabel I.1. Descriere date în funcție de indicatorii tendinței centrale

| Variabilă | Loturi în funcție de tehnica chirurgicală | |
|---|---|---------------|
| | KP (n=13) | FC (n=38) |
| Durata medie până la prezentare (zile) | 89.38 (53.74) | 60.68 (33.60) |
| Dimensiune medie (mm) | 4.08 (0.95) | 3.58 (0.94) |
| Profunzime medie (% din grosimea corneei) | 75.54 (15.53) | 68.53 (19.13) |

| | | |
|--|--------------|-------------|
| AV preoperatorie medie (%) | 0.02 (0.008) | 0.19 (0.30) |
| AV postoperatorie medie la 1 an (%) | 0.28 (0.18) | 0.34 (0.35) |
| Nr. intervențiilor chirurgicale ulterioare mediu | 0.54 (0.66) | 0.84 (0.85) |
| Nr. complicații postoperatorii mediu | 1.54 (0.77) | 1.50 (0.79) |

3.1. Caracteristici referitoare la pacienți

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de tehnica chirurgicală folosită

Cei 51 de pacienți au fost repartizați în două loturi în funcție de intervenția chirurgicală la care au fost supuși: un lot de pacienți la care s-a efectuat KP, ce a inclus 13 pacienți și un lot de pacienți la care s-a efectuat FC, ce a inclus 38 de pacienți.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de durata simptomatologiei până la prezentare

Durata medie a simptomatologiei până la prezentare pentru întregul lot a fost de 68 de zile, cu durata minimă până la prezentare de 14 zile și durata maximă de 220 de zile, iar în cadrul loturilor a fost de 89.38 de zile pentru lotul KP și de 60.68 de zile pentru lotul FC.

Prin folosirea testului Pearson la un nivel de semnificație statistică de $p < 0.05$ s-au determinat corelații specifice între durata simptomatologiei până la prezentare și diferiți factori de interes în ulcerele corneene.

S-a arătat că există o relație semnificativă statistic de intensitate medie între durata de prezentare și dimensiunea ulcerului corneean ($R=0.42$, $p=0.007$) și de intensitate slabă între durata de prezentare și profunzimea ulcerului corneean ($R=0.32$, $p=0.04$).

Referitor la evoluția postoperatorie, s-a arătat că există o relație semnificativă statistic de intensitate slabă între durata de prezentare și numărul de intervenții chirurgicale ulterioare ($R=0.38$, $p=0.01$), precum și între durata de prezentare și numărul de complicații postoperatorii ($R=0.29$, $p=0.03$).

3.2. Caracteristici referitoare la ulcerele corneene

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de etiologia ulcerelor corneene

Din punct de vedere al etiologiei, ulcerele corneene au fost infecțioase la 22 de pacienți (43.1%), neinfecțioase la 25 de pacienți (49%), iar 4 ulcere au avut o etiologie necunoscută (7.9%).

Din ulcerele infecțioase, 11 au fost bacteriene, 8 au fost virale și 3 au fost fungice, iar din ulcerele neinfecțioase, 10 cazuri au apărut în contextul keratopatiei edematoase, 4 după excizia unui pterigion, 4 după un traumatism ocular, 3 în cadrul keratopatiei neurotrofice, 2 în contextul poliartritei reumatoide, 1 caz după sindrom de ochi uscat sever și 1 caz după keratoconjunctivită atopică.

În urma repartizării pacienților în loturi în funcție de etiologia ulcerelor corneene, s-a constatat o distribuție egală a acestora în lotul KP și relativ egală în lotul FC, dar cu o ușoară predominanță a etiologiei neinfecțioase. Cele 4 cazuri cu etiologie necunoscută au fost repartizate astfel: 1 caz în lotul KP și 3 cazuri în lotul FC.

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de localizarea ulcerelor corneene**

După repartizarea pacienților în cadrul loturilor în funcție de localizarea ulcerelor corneene, s-a constatat că toate ulcerele corneene din lotul KP au fost centrale sau centrale și paracentrale, iar cele din lotul FC au avut toate localizările posibile.

Conform testului chi-pătrat, s-a constatat că localizarea ulcerelor corneene a prezentat o diferență semnificativă statistic între cele două loturi ($\chi^2= 12.76$, $p=0.01$).

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de dimensiunea ulcerelor corneene**

În urma repartizării în funcție de dimensiunea ulcerelor corneene, s-a observat că ulcerele din lotul KP erau doar de dimensiune medie (69.2%) și mare (30.8%), iar cele din lotul FC erau de toate dimensiunile, dar predominant de dimensiune medie (73.7%).

Prin folosirea testului Pearson la un nivel de semnificație statistică de $p<0.05$ s-a arătat că există o relație semnificativă statistic de intensitate medie între dimensiunea ulcerului corneean și profunzimea acestuia ($R=0.45$, $p=0.005$), iar referitor la evoluția postoperatorie, că există o relație semnificativă statistic de intensitate medie între dimensiunea ulcerului corneean și numărul complicațiilor postoperator ($R=0.50$, $p=0.001$), precum și numărul intervențiilor chirurgicale ulterioare ($R=0.31$, $p=0.02$).

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de profunzimea ulcerelor corneene**

Profunzimea medie a ulcerelor corneene pe întregul lot de pacienți a fost de 70.31%, iar în cadrul lotului KP de 75.54 % și în lotul FC de 68.53%.

Din totalul de 51 de ulcere corneene, 12 ulcere au fost perforate la prezentare, 3 în lotul KP și 9 în lotul FC.

Prin folosirea testului Pearson la un nivel de semnificație statistică de $p < 0.05$ s-a arătat că există o relație semnificativă statistic de intensitate slabă între profunzimea ulcerului corneean și numărul complicațiilor postoperatorii ($R=0.12$, $p=0.39$), precum și între profunzimea ulcerului corneean și numărul intervențiilor chirurgicale ulterioare ($R=0.36$, $p=0.02$).

Prin folosirea regresiei liniare s-a încercat detectarea factorilor care pot influența profunzimea ulcerului corneean pentru fiecare tehnică chirurgicală folosită.

Pentru tehnica KP nu s-a identificat niciun factor predictiv din cauza numărului mic de cazuri, iar pentru tehnica FC s-a identificat ca factor predictiv prezența sinechiilor anterioare. Astfel, folosind metoda enter, modelul de regresie liniară a identificat o diferențiere a prezenței factorului sinechii anterioare ($F=16.69$, $df=11$, $p=0.001$), explicând 86% din variația profunzimii ulcerului corneean ($\beta=0.84$, $t=8.88$, $p=0.001$, $R^2=0.86$) (Fig. 1.1.).

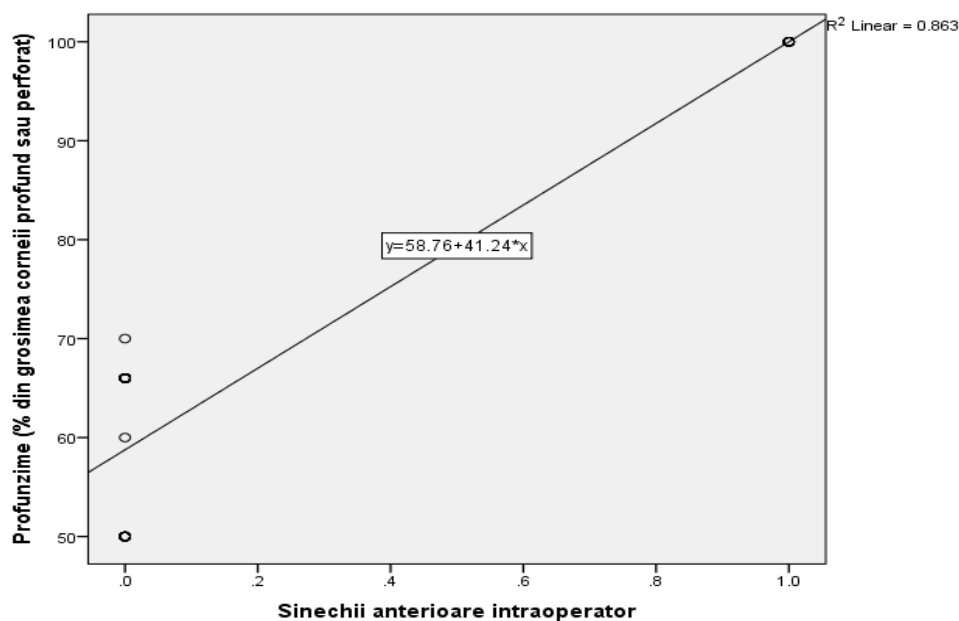


Fig. 1.1. Sinechiile anterioare ca factor predictiv pentru profunzimea ulcerului corneean în cazul tehnicii chirurgicale FC

- Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența neovascularizației corneene

În lotul KP toți pacienții prezentau neovascularizație corneeană, iar în lotul FC doar 73.68 % din pacienți prezentau neovascularizație corneeană.

Conform testului chi-pătrat, s-a constatat că prezența neovascularizației corneene a prezentat o diferență semnificativă statistic între cele două loturi ($\chi^2= 4.25$, $p=0.03$).

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența sinechiilor anterioare**

În lotul KP s-a observat o distribuție relativ egală a pacienților în funcție de prezența sinechiilor anterioare, iar în lotul FC au predominat pacienții care nu au avut sinechii anterioare (76.32 %).

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența hipopionului**

În ambele loturi s-a observat că în majoritatea cazurilor hipopionul era absent, doar 1 caz în lotul KP și 2 cazuri în lotul FC.

3.3. Caracteristici referitoare la tehnica chirurgicală

➤ **Evaluarea eficienței terapeutice a celor două tehnici chirurgicale**

La finalul perioadei de monitorizare, s-a considerat că din totalul de 51 de pacienți evaluați, 92.2% au reprezentat un succes terapeutic, iar restul de 4 cazuri (7.8%) au reprezentat un eșec terapeutic. 2 cazuri au aparținut lotului KP și 2 cazuri au aparținut lotului FC.

În cadrul lotului KP, dintre cei 2 pacienți care au necesitat eviscerație, 1 pacient a prezentat ulcer corneean central perforat, de etiologie infecțioasă bacteriană, care s-a complicat cu endoftalmită și 1 pacient a prezentat ulcer corneean central și paracentral neperforat, de etiologie neinfecțioasă, care a apărut în urma unui sindrom de ochi uscat sever și care s-a complicat postoperator cu rejet al grefei corneene și recidivă a ulcerului corneean până la perforarea corneei.

În cadrul lotului FC, dintre cei 2 pacienți care au necesitat eviscerație, 1 pacient a prezentat ulcer corneean central neperforat, de etiologie infecțioasă virală, care s-a complicat cu endoftalmită și 1 pacient a prezentat ulcer corneean central și paracentral perforat, de etiologie necunoscută, care s-a complicat cu endoftalmită.

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de complicațiile postoperatorii**

Printre complicațiile postoperatorii înregistrate în cadrul studiului se enumeră apariția cataractei, sinechiilor, glaucomului, astigmatismului, ulcerului corneean ($\chi^2=8.67$, $p=0.003$) și cel mai grav, endoftalmitei.

Complicațiile specifice pentru lotul KP au fost dehiscenta plăgii corneene și rețetul grefei corneene ($\chi^2=12.24$, $p=0.001$), iar pentru lotul FC au fost leucomul corneean ($\chi^2=4.25$, $p=0.03$), pseudopterigionul ($\chi^2=13.23$, $p=0.001$) și derapajul flapului.

➤ **Repartiția pacienților în loturi în funcție de intervențiile chirurgicale ulterioare efectuate**

În ambele loturi s-a constatat că aproximativ jumătate din pacienți au necesitat intervenții chirurgicale ulterioare, 46.15% în lotul KP și 57.89% în lotul FC, cu o medie de 0.54 intervenții (0.66) în lotul KP și de 0.84 intervenții (0.855) în lotul FC, pentru a restabili integritatea anatomică oculară, pentru a trata complicațiile postoperatorii apărute sau pentru a recupera AV.

Printre intervențiile chirurgicale ulterioare necesare se enumeră operația de cataractă, glaucom, KP, îndepărtat și repetat FC și eviscerație.

4. Discuții

Literatura de specialitate atestă că ulcerile corneene profunde reprezintă o urgență oculară, deoarece pot fi asociate cu complicații oculare grave, ce pot duce la afectarea severă a AV sau chiar la pierderea globului ocular [5], iar acest lucru este confirmat și de studiul actual.

Eficiența terapeutică a tratamentului chirurgical efectuat pentru restabilirea integrității oculare [10-14] depinde foarte mult de durata simptomatologiei până la prezentare, de etiologia ulcerelor corneene, de caracteristicile ulcerelor (localizare, dimensiune, profunzime), dar și de complicațiile postoperatorii asociate [15-18].

Etiologia cazurilor incluse în studiu a fost vastă, de la etiologie infecțioasă (bacteriană, virală, fungică), la etiologie neinfecțioasă (keratopatie edematoasă, excizie pterigion, traumatism ocular, keratopatie neurotrofică, poliartrită reumatoidă, sindrom de ochi uscat sever, keratoconjunctivită atopică), dar și cazuri cu etiologie necunoscută, ceea ce a redus specificitatea rezultatelor referitoare la evoluția postoperatorie a cazurilor în funcție de etiologie.

Durata mare a simptomatologiei până la prezentare a confirmat cronicitatea acestei patologii, ce a permis creșterea în dimensiune și în profunzime a ulcerelor corneene și a creat condițiile pentru o evoluție postoperatorie nefavorabilă. În plus, a explicat și necesitatea

efectuării acestor intervenții chirurgicale cu scop tectonic (din totalul de 51 de ulcere corneene profunde, 12 ulcere corneene erau perforate la prezentare).

S-a încercat și detectarea factorilor care pot influența profunzimea ulcerului corneean pentru fiecare tehnică chirurgicală folosită, dar pentru tehnica KP nu s-a identificat niciun factor predictiv din cauza numărului mic de cazuri, iar pentru tehnica FC s-a identificat ca factor predictiv prezența sinechiilor anterioare.

În ce privește distribuția pacienților în cadrul loturilor în funcție de localizarea ulcerelor corneene, s-a constatat că toate ulcerele corneene din lotul KP au fost centrale sau centrale și paracentrale, cum era de așteptat conform indicației chirurgicale de a efectua KP, iar cele din lotul FC au avut toate variantele posibile de localizare, deși era de așteptat ca localizarea predominantă să fie periferică sau periferică și paracentrală, dar din cauza deficitului de grefe corneene, FC s-a efectuat și în ulcerele centrale și paracentrale.

Scopul principal al acestui studiu a fost să evalueze eficiența terapeutică a acestor două tehnici chirurgicale (KP și FC) în tratamentul ulcerelor corneene. La finalul perioadei de monitorizare, 92.2% din pacienți au reprezentat un succes terapeutic și doar 4 cazuri au fost un eșec terapeutic și au necesitat eviscerație (2 cazuri din lotul KP și 2 cazuri din lotul FC).

Datele obținute în acest studiu au fost conforme cu cele obținute și în alte studii asemănătoare [19-22].

Studiul 2: Evaluarea eficacității keratoplastiei perforante și a flapului conjunctival în ameliorarea acuității vizuale

1. Introducere

Ulcerule corneene profunde, în special perforațiile corneene, reprezintă o urgență de natură tectonică, iar scopul principal al intervențiilor chirurgicale efectuate este să restaureze integritatea oculară și nu să recupereze AV, deși acest lucru este un beneficiu secundar, influențat de statusul inflamator local și de etiologia ulcerelor corneene [17, 23, 24].

Aceste intervenții pot fi permanente sau temporare, în funcție de localizarea și dimensiunea ulcerelor corneene, de tehnica chirurgicală efectuată sau de complicațiile postoperatorii asociate, iar toți acești factori pot influența atât AV preoperatorie, cât și AV postoperatorie, precum și gradul de ameliorare a AV după intervențiile chirurgicale efectuate.

Scopul acestui studiu a fost să evalueze impactul celor două tehnici chirurgicale efectuate, KP și FC, asupra gradului de ameliorare a AV, precum și a factorilor ce pot influența recuperarea vizuală.

2. Material și metodă

În acest studiu retrospectiv, observațional, comparativ, au fost incluși aceiași 51 de pacienți cu ulcere corneene profunde evaluați în primul studiu.

Pentru evaluarea AV preoperatorie și AV postoperatorie, precum și ameliorarea AV în urma intervențiilor chirurgicale efectuate, pacienții au fost repartizați în două loturi în funcție de tehnica chirurgicală efectuată inițial, un lot de pacienți care au efectuat KP și un lot de pacienți care au efectuat FC.

Pentru a demonstra obiectivele propuse în acest studiu, au fost evaluate variabile de interes în acest scop, iar o serie de termeni specifici au fost definiți.

AV ameliorată a fost definită ca cel puțin o creștere de o linie între AV postoperatorie și AV preoperatorie, iar cel puțin o scădere de o linie între AV postoperatorie și AV preoperatorie a fost considerată ca o scădere a AV. AV comparate au fost AV la prezentare și AV postoperatorie, de la finalul perioadei de monitorizare de 1 an.

3. Rezultate

Prima parte a analizei statistice a fost descriptivă și a inclus distribuția pacienților în loturi în funcție de AV preoperatorie, postoperatorie și ameliorată, iar a doua parte a fost inferențială și inclus stabilirea diferențelor existente între cele două loturi și a corelațiilor semnificative statistic în funcție de aceste AV.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de AV preoperatorie

Prin folosirea testului t la un nivel de semnificație statistică $p < 0.05$, s-a arătat că a existat o diferență între cele două loturi de pacienți în ceea ce privește nivelul AV preoperatorie ($t=3.32$, $df=37.17$, $p=0.002$).

Lotul FC a avut o AV preoperatorie medie mai mare în comparație cu lotul KP (AV medie lot FC=0.19, SD=0.30 versus AV medie lot KP=0.02, SD=0.008).

Prin folosirea testului Pearson la un nivel de semnificație statistică de $p < 0.05$, s-au determinat corelații specifice între diverși factori de risc în ulcerele corneene și AV

preoperatorie. A existat o relație inversă semnificativă statistic de intensitate medie între AV preoperatorie și durata de prezentare ($R=-0.41$, $p=0.01$), respectiv dimensiunea ulcerului corneean ($R=-0.47$, $p=0.002$) și o relație inversă semnificativă statistic de intensitate slabă între AV preoperatorie și profunzimea ulcerului corneean ($R=-0.29$, $p=0.03$).

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de AV postoperatorie la 1 an**

Prin folosirea testului t la un nivel de semnificație statistică $p<0.05$, s-a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două loturi de pacienți în ceea ce privește nivelul AV postoperatorie ($t=0.532$, $df=49$, $p=0.597$). Ambele loturi de pacienți au avut o AV postoperatorie medie asemănătoare (AV medie lot KP=0.28 versus AV medie lot FC=0.34, SD=0.008).

Prin folosirea testului Pearson la un nivel de semnificație statistică de $p<0.05$, s-au determinat corelații specifice între diverși factori de risc în ulcerele corneene și AV postoperatorie. A existat o relație inversă semnificativă statistic de intensitate medie între AV postoperatorie și durata de prezentare ($R=-0.54$, $p=0.001$), respectiv dimensiunea ulcerului corneean ($R=-0.48$, $p=0.002$) și o relație nesemnificativă statistic de intensitate slabă între AV postoperatorie și profunzimea ulcerului corneean ($R=-0.12$, $p=0.36$).

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de AV ameliorată**

Postoperator, ambele loturi de pacienți au prezentat o ameliorare a AV, în procent de 69.23% în lotul KP și de 42.11% în lotul FC.

Pentru a aprecia evoluția AV în funcție de tehnica chirurgicală folosită, atât pentru tehnica KP, cât și pentru tehnica FC s-a folosit metoda ANOVA repetată.

În cazul tehnicii KP s-a observat o modificare a AV în faza preoperatorie în comparație cu faza postoperatorie ($F=28.79$, $df=1$, $p=0.001$) și aplicând corecția Bonferroni s-a înregistrat o diferență la nivelul mediilor AV în cele 2 faze ($p=0.001$, AV medie preoperatorie=0.02 versus AV medie postoperatorie=0.28) (Fig. 2.1.).

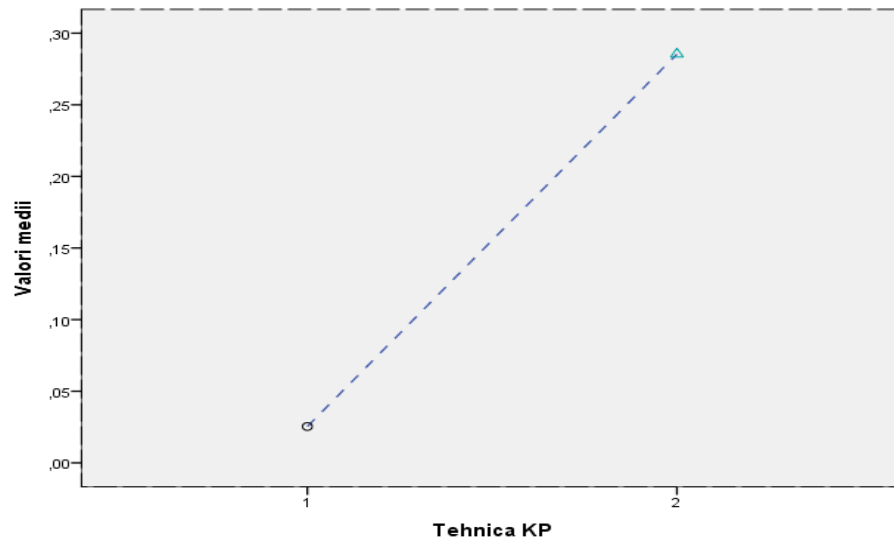


Fig. 2.1. Evoluția AV în cazul tehnicii chirurgicale KP

În cazul tehnicii FC s-a observat o modificare a AV în faza preoperatorie în comparație cu faza postoperatorie ($F=11.96$, $df=1$, $p=0.001$) și aplicând corecția Bonferroni s-a înregistrat o diferență la nivelul mediilor AV în cele 2 faze ($p=0.001$, AV medie preoperatorie=0.19 versus AV medie postoperatorie=0.34) (Fig. 2.2.).

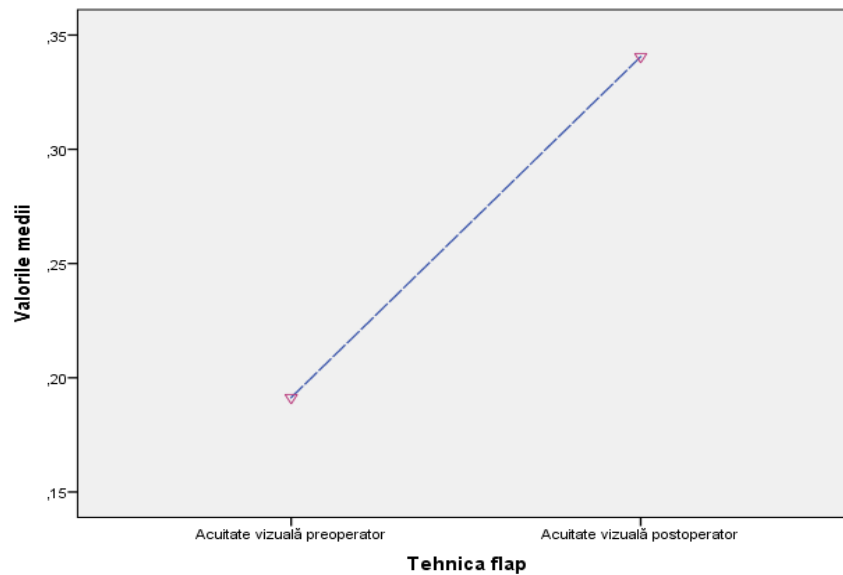


Fig. 2.2. Evoluția AV în cazul tehnicii chirurgicale FC

4. Discuții

Scopul principal al intervențiilor chirurgicale efectuate în ulcerile corneene este să restabilească integritatea oculară și nu neapărat să recupereze AV, dar acest studiu și-a propus să evalueze eficacitatea acestor tehnici în ameliorarea AV.

Ținând cont de severitatea acestei patologii se explică AV scăzută la prezentare, iar acest lucru a fost evidențiat la loturile studiate. S-a remarcat că lotul de pacienți care au fost operați prin tehnica FC au avut o AV preoperatorie medie mai mare în comparație cu lotul de pacienți care au fost operați prin tehnica KP. Acest lucru a fost justificat de faptul că indicația principală de a efectua FC a fost pentru ulcerile corneene profunde periferice și paracentrale, care nu afectează AV la fel de mult precum ulcerile centrale, care au avut indicație de a efectua KP.

După intervențiile chirurgicale efectuate, 25 din cei 51 de pacienți incluși în studiu au prezentat o ameliorare a AV, 9 din cei 13 pacienți din lotul KP și 16 din cei 38 de pacienți din lotul FC. Diferența în gradul de ameliorare a AV între cele două loturi ar putea fi explicată și prin faptul că AV preoperatorie a pacienților din lotul KP era mai redusă decât a celor din lotul FC, deoarece localizarea ulcerelor corneene profunde din lotul KP a fost centrală sau centrală și paracentrală, cu o afectare inițială a AV mai severă.

Este de menționat și faptul că unii pacienți au prezentat o ameliorare vizuală importantă. În lotul KP au existat 6 pacienți cu AV preoperatorie de PL (percepe lumina), PMM (percepe mișcarea mâinii) și ND (numără degete), care au recuperat AV postoperatorie până la 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, respectiv 0.5, iar în lotul FC au existat 5 pacienți cu AV preoperatorie de PMM și ND, care au recuperat AV postoperatorie până la 0.2, 0.3, 0.5, 0.6, respectiv 0.8.

Deși există diferențe între cele două tehnici chirurgicale în ce privește evoluția AV după tratamentul chirurgical al ulcerelor corneene profunde, nu se poate preciza că una din tehnici este mai eficientă decât cealaltă în ameliorarea AV, atât din cauza numărului redus de pacienți incluși în studiu, cât și din cauza distribuției predominante a acestora în lotul FC ($\chi^2=2.85$, $p=0.091$).

Studiul 3: Evaluarea eficacității efectuării keratoplastiei perforante versus flap conjunctival și ulterior keratoplastie perforantă în ulcerele corneene profunde

1. Introducere

Ulcerule corneene profunde, dar mai ales cele perforate, sunt asociate cu inflamație oculară importantă, dar și cu infecție locală în cazul ulcerelor corneene de etiologie infecțioasă. Acest lucru reprezintă un risc ridicat de morbidități oculare și complicații postoperatorii, iar în cazul efectuării KP și șanse mai mari de rețet al grefelor corneene [3].

Din acest motiv, conform studiilor din literatura de specialitate efectuate pe această temă, se preferă temporizarea intervențiilor chirurgicale necesare pentru restaurarea integrității oculare până când se obține prin tratament medicamentos adecvat și intensiv, reducerea sau suprimarea inflamației oculare, precum și eradicarea infecției locale [19, 20]. Excepția de la această atitudine terapeutică o reprezintă ulcerule corneene care se agravează în ciuda tratamentului administrat și ulcerule corneene perforate, care sunt o urgență de natură tectonică, ce impun tratament prompt și nu pot fi temporizate [23, 26].

Deoarece există un deficit evident de țesut donor corneean, ce reduce posibilitatea de a efectua KP, mai ales în aceste situații de urgență cu risc crescut de complicații, s-a încercat stadializarea tratamentului chirurgical al ulcerelor corneene profunde, cu efectuarea într-o primă etapă a unui FC, pentru ca ulterior într-o altă etapă, după suprimarea inflamației și infecției locale, să se efectueze KP, ceea ce ar crește șansele de reușită a acestei intervenții, dar cel mai probabil ar putea oferi și un beneficiu vizual și nu doar tectonic, dacă ar fi efectuată ca primă etapă.

Scopul acestui studiu a fost să compare eficacitatea efectuării KP ca tratament inițial versus efectuarea FC și ulterior KP în ulcerule corneene profunde.

2. Material și metodă

În acest studiu retrospectiv, observațional, comparativ, pacienții au fost selectați din lotul de 51 de pacienți cu ulcere corneene profunde analizați în primul studiu al tezei și au fost distribuiți în două loturi, un lot care a efectuat KP ca primă intervenție chirurgicală și un lot

care a efectuat inițial FC și ulterior într-o altă etapă KP. Pacienții din al doilea lot au fost selectați din lotul care a efectuat FC din primul studiu statistic.

3. Rezultate

Analiza statistică a fost de natură descriptivă, deoarece cele două loturi au inclus un număr redus de pacienți.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de tehnicile chirurgicale efectuate

Lotul la care s-a efectuat inițial KP a inclus un număr mai mare de pacienți (n=13) decât lotul la care s-a efectuat inițial FC și apoi KP (n=5).

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de etiologia ulcerelor corneene

În lotul KP s-a constatat o distribuție egală a cazurilor de etiologie infecțioasă și neinfecțioasă și un caz de etiologie necunoscută, iar în lotul FC+KP o predominanță a cazurilor de etiologie neinfecțioasă.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența perforației corneene

În lotul KP au existat 3 cazuri cu perforație corneeană, iar în lotul FC+KP un singur caz cu perforație corneeană.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența neovascularizației corneene

Cu excepția unui singur pacient din lotul FC+KP, toți pacienții au prezentat neovascularizație corneeană.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența sinechiilor anterioare

În lotul KP s-a observat o ușoară predominanță a absenței sinechiilor anterioare, pe când acest lucru a fost evident în lotul FC+KP.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența hipopionului

Un singur pacient din lotul KP a prezentat hipopion, iar în lotul FC+KP niciun pacient nu a prezentat hipopion.

➤ Distribuția pacienților în loturi în funcție de prezența complicației postoperatorii rejet de grefă corneeană

În lotul KP 6 pacienți din 13 au dezvoltat rejet de grefă corneeană, iar în lotul FC+KP doar 2 pacienți din 5.

➤ **Evaluarea eficienței terapeutice a celor două abordări chirurgicale**

În lotul KP 2 pacienți au necesitat eviscerație, pe când toți pacienții din lotul FC+KP au reprezentat un succes terapeutic.

➤ **Distribuția pacienților în loturi în funcție de AV ameliorată**

În ambele loturi au predominat pacienții care au înregistrat o ameliorare a AV după intervențiile chirurgicale efectuate, 9 pacienți în lotul KP și 3 pacienți în lotul FC+KP.

4. Discuții

Efectuarea inițială a KP la pacienții cu ulcere corneene profunde se poate asocia cu o evoluție postoperatorie nefavorabilă din cauza statusului inflamator și infecțios local. În aceste cazuri, o altă abordare terapeutică s-ar putea dovedi mai eficientă pe termen lung, atât referitor la complicațiile postoperatorii, cât și la nivelul de recuperare a AV. Efectuarea inițială a FC ar putea crea condițiile optime necesare efectuării ulterioare a KP în limite de siguranță (status inflamator și infecțios redus, cu un risc mai mic de rejet de grefă corneeană).

Scopul principal al acestor intervenții este să refacă integritatea anatomică a globului ocular, iar în ce privește eficiența terapeutică a celor două abordări chirurgicale, s-a observat că în lotul KP 2 pacienți au necesitat eviscerație, pe când niciunul din pacienții din lotul FC+KP nu a necesitat eviscerație.

Una din complicațiile postoperatorii importante care poate apărea în ulcerele corneene profunde atunci când se efectuează KP este rejetul de grefă corneeană. Astfel, în cadrul lotului de pacienți care au efectuat doar KP, s-a constatat că 6 pacienți din 13 au dezvoltat rejet de grefă, pe când în cadrul lotului care a efectuat inițial FC și ulterior KP, doar 2 pacienți din 5 au dezvoltat rejet de grefă.

După cum s-a constatat, pacienții din lotul FC+KP au avut o AV postoperatorie medie mai mare decât cei din lotul KP, așa cum este specificat și în literatura de specialitate, dar au prezentat mai multe complicații postoperatorii și intervenții chirurgicale decât cei din lotul KP, însă acest lucru nu poate fi generalizat din cauza numărului redus de pacienți din lot.

În urma analizei descriptive a acestor cazuri, s-a arătat că pacienții din lotul FC+KP au avut o evoluție postoperatorie mai bună (AV postoperatorie medie mai mare, număr mai redus de cazuri cu rejet de grefă corneeană, absența efectuării eviscerației) decât cei din lotul KP.

Concluzii și contribuții personale

Concluzii

- Ulcerele corneene profunde, în special cele perforate, reprezintă o patologie oculară severă ce se asociază cu un nivel ridicat de morbidități oculare, printre care și afectarea severă a AV și în unele cazuri, chiar și eviscerație.
- Această patologie necesită tratament chirurgical prompt, adecvat și particularizat fiecărui caz în parte. Scopul principal al tratamentului chirurgical este să restaureze integritatea suprafeței oculare, cu minime complicații postoperatorii și intervenții chirurgicale ulterioare, iar recuperarea vizuală este un beneficiu secundar al acestui tratament.
- Obiectivul principal al acestei teze a fost să evalueze eficacitatea a două tehnici chirurgicale diferite, KP și FC, în restaurarea integrității oculare, iar rezultatele obținute au fost asemănătoare celor din literatura de specialitate.
- Din totalul de 51 de pacienți incluși în studiu, doar 4 pacienți au necesitat în final eviscerație, 2 pacienți din lotul KP și 2 pacienți din lotul FC, iar restul pacienților au fost considerați un succes terapeutic.
- Astfel, ambele tehnici chirurgicale s-au dovedit eficiente din punct de vedere terapeutic în restaurarea structurii oculare normale.
- Deoarece lotul de pacienți a fost redus, nu au putut fi emise concluzii semnificative statistic referitoare la eficiența mai mare a unei tehnici în defavoarea alteia, dar pe viitor alte studii pot fi realizate pe un lot de pacienți mai mare pentru a verifica acest lucru.
- În urma evaluării celor două loturi realizate în funcție de tehnica chirurgicală efectuată, s-au observat și s-au demonstrat mai multe corelații semnificative statistic.
- S-a constatat că toate ulcerele corneene din lotul KP au fost centrale sau centrale și paracentrale, cum era de așteptat conform indicației chirurgicale de a efectua KP, iar cele din lotul FC au avut toate localizările posibile, deși era de așteptat ca localizarea predominantă să fie periferică sau periferică și paracentrală, dar din cauza deficitului de grefe corneene, FC s-a efectuat și în ulcerele centrale și paracentrale.

- Durata mare a simptomatologiei până la prezentare a confirmat cronicitatea acestei patologii, ce a permis creșterea în dimensiune și în profunzime a ulcerelor și a creat premisele unei evoluții postoperatorii nefavorabile.
- În plus, a explicat și prezența perforațiilor corneene la pacienții din studiu (din totalul de 51 de ulcere corneene profunde, 12 ulcere corneene erau perforate la prezentare).
- După analiza statistică a datelor, s-a arătat că există o relație semnificativă statistic de intensitate medie între durata de prezentare și dimensiunea ulcerului corneean, respectiv profunzimea ulcerului corneean și mai ales între durata de prezentare și evoluția ulterioară (număr de intervenții chirurgicale ulterioare și număr de complicații postoperatorii).
- Majoritatea ulcerelor corneene incluse în studiu au fost în principal de dimensiune medie și apoi de dimensiune mare, ceea ce explică necesitatea efectuării acestor intervenții chirurgicale și evoluția postoperatorie nefavorabilă în unele cazuri.
- Etiologia cazurilor incluse în studiu a fost vastă, de la etiologie infecțioasă, la etiologie neinfecțioasă, dar și cazuri cu etiologie necunoscută, ceea ce a redus specificitatea rezultatelor referitoare la evoluția postoperatorie a cazurilor în funcție de etiologie (eficiență terapeutică, AV postoperatorie, complicații postoperatorii). Pentru a verifica acest lucru sunt necesare studii suplimentare efectuate pe un lot de cazuri cu o etiologie restrânsă.
- Profunzimea mare a ulcerelor corneene, în special în cazul celor perforate, se poate corela cu o evoluție postoperatorie nefavorabilă, iar în cadrul studiului s-a arătat că există o relație semnificativă statistic între profunzimea ulcerului corneean și numărul complicațiilor postoperatorii, respectiv numărul intervențiilor chirurgicale ulterioare.
- S-a încercat și evaluarea factorilor care pot influența profunzimea ulcerului corneean pentru fiecare tehnică chirurgicală folosită în parte, dar pentru tehnica KP nu s-a identificat niciun factor predictiv din cauza numărului mic de cazuri, iar pentru tehnica FC s-a identificat ca factor predictiv prezența sinechiilor anterioare.
- Complicațiile postoperatorii înregistrate în cadrul studiului au inclus apariția cataractei, sinechiilor, glaucomului, astigmatismului, ulcerului corneean și cel mai grav, endoftalmitei. Complicațiile specifice pentru lotul KP au fost dehiscenta plăgii

corneene și rețetul grefei corneene, iar pentru lotul FC au fost leucomul corneean, pseudopterigionul și derapajul flapului.

- Intervențiile chirurgicale ulterioare necesare au fost operația de cataractă, glaucom, KP, îndepărtat și repetat FC și eviscerație.
- Aceste date referitoare la complicațiile postoperatorii și intervențiile chirurgicale suplimentare efectuate au corespuns cu cele descrise în cadrul altor studii ce au evaluat efectuarea KP și FC în această patologie.
- Severitatea acestei patologii justifică AV scăzută a pacienților incluși în loturile studiate. S-a observat că lotul de pacienți care au fost operați prin tehnica FC au avut o AV preoperatorie medie mai mare în comparație cu lotul de pacienți care au fost operați prin tehnica KP. Acest lucru este explicat de faptul că indicația principală de a efectua FC a fost pentru ulcerile corneene profunde periferice și paracentrale care nu implică axul vizual și implicit nu afectează AV la fel de mult precum ulcerile corneene centrale și paracentrale care au avut indicație de a efectua KP.
- 25 din cei 51 de pacienți incluși în studiu au prezentat o ameliorare a AV după intervenția chirurgicală, 9 din cei 13 pacienți din lotul KP și 16 din cei 38 de pacienți din lotul FC.
- Diferența între numărul de pacienți din cele două loturi care au înregistrat o ameliorare a AV ar putea fi explicată și prin faptul că AV preoperatorie a pacienților din lotul KP era mai redusă decât a celor din lotul FC, astfel încât recuperarea lor vizuală a fost mai importantă.
- Deși există diferențe între cele două tehnici chirurgicale în ce privește evoluția AV după tratamentul chirurgical al ulcerelor corneene profunde, nu se poate preciza că una din tehnici este mai eficientă decât cealaltă în recuperarea AV, atât din cauza numărului redus de pacienți incluși în studiu, cât și din cauza distribuției predominante a acestora în lotul FC.
- Este de remarcat și faptul că unii pacienți au prezentat o recuperare vizuală importantă. În lotul KP au existat 6 pacienți cu AV preoperatorie de PL, PMM și ND, care au recuperat AV postoperatorie până la 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, respectiv 0.5, iar în lotul FC au existat 5 pacienți cu AV preoperatorie de PMM și ND, care au recuperat AV postoperatorie până la 0.2, 0.3, 0.5, 0.6, respectiv 0.8.

- Efectuarea inițială a KP la pacienții cu ulcere corneene profunde se poate asocia cu o evoluție postoperatorie nefavorabilă din cauza statusului inflamator și infecțios local. Astfel, în aceste cazuri, efectuarea inițială a FC și ulterior a KP în condiții mai optime (status inflamator și infecțios redus, cu un risc mai mic de rețet de grefă corneeană), este mai eficientă pe termen lung, atât referitor la complicațiile postoperatorii, cât și la nivelul de recuperare a AV.
- În cadrul lotului de pacienți care au efectuat doar KP, s-a constatat că 6 pacienți din 13 au dezvoltat rețet de grefă, pe când în cadrul lotului care a efectuat inițial FC și ulterior KP, doar 2 pacienți din 5 au dezvoltat rețet de grefă.
- În ce privește eficiența terapeutică a celor două abordări chirurgicale, s-a observat că în lotul KP 2 pacienți au necesitat eviscerație, pe când niciunul din pacienții din lotul FC+KP nu a necesitat eviscerație.
- Pacienții din lotul FC+KP au avut o AV postoperatorie medie mai mare decât cei din lotul KP.
- În urma analizei descriptive acestor cazuri, s-a constatat că pacienții din lotul FC+KP au avut o evoluție postoperatorie mai bună (AV postoperatorie medie mai mare, număr mai redus de cazuri cu rețet de grefă corneeană, absența efectuării eviscerației) decât cei din lotul KP, așa cum a fost relatat și în alte studii cu această temă.

Contribuții personale

- Studiul actual reprezintă o noutate în România, atât în ce privește patologia abordată, dar și în ce privește tehnicile chirurgicale efectuate: KP se realizează în puține centre din țară, iar FC este o tehnică chirurgicală foarte puțin utilizată.
- Acest studiu poate crea premisa pentru alți cercetători să promoveze efectuarea KP și FC în mai multe spitale din țară, dar și să evalueze alte tehnici chirurgicale în această patologie.
- FC este o procedură chirurgicală folosită rar, dar s-a dovedit eficientă în redarea suportului tectonic, a fost ușor fezabilă, necostisitoare și mai ales poate fi repetabilă.
- FC a fost folosit în acest studiu ca o metodă definitivă de tratament, dar și ca metodă temporară până la stabilizarea globului ocular, după care KP a putut fi efectuată în condiții de siguranță (risc mai mic de rețet) cu scopul de a recupera AV.

- Contrar concluziilor publicate în literatura de specialitate, care precizează că efectuarea de FC în ulcerele corneene cu etiologie imunologică poate agrava evoluția lor postoperatorie, în cadrul acestui studiu, FC s-a dovedit eficient în aceste cazuri (ulcere corneene în contextul poliartritei reumatoide), dar datorită numărului redus de ulcere cu această etiologie, un consens nu a putut fi stabilit, iar studii cu loturi mai mari de pacienți sunt necesare pentru a dovedi acest lucru.

Bibliografie selectivă

1. Witcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ. 2001;79(3):214-21.
2. Raj A, Bahadur H, Dhasmana R. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in advanced infectious keratitis. J Curr Ophthalmol. 2018 Apr 26;30(4):315-320.
3. Ti SE, Scott JA, Janardhanan P, Tan DT. Therapeutic keratoplasty for advanced suppurative keratitis. Am J Ophthalmol. 2007 May;143(5):755-762.
4. Jhanji V, Young AL, Mehta JS, Sharma N, Agarwal T, Vajpayee RB. Management of corneal perforation. Surv Ophthalmol. 2011 Nov-Dec;56(6):522-38.
5. Ibrahim YW, Boase DL, Cree IA. Epidemiological characteristics, predisposing factors and microbiological profiles of infectious corneal ulcers: the Portsmouth corneal ulcer study. Br J Ophthalmol. 2009 Oct;93(10):1319-24.
6. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. Ophthalmology. 2017 Nov;124(11):1678-1689.
7. Jang JH, Chang SD. Tectonic deep anterior lamellar keratoplasty in impending corneal perforation using cryopreserved cornea. Korean J Ophthalmol. 2011 Apr;25(2):132-5.
8. Chen KH, Hsu WM, Liang CK. Relapsing Mooren's ulcer after amniotic membrane transplantation combined with conjunctival autografting. Ophthalmology. 2004;111(4):792-5.
9. Kim HK, Park HS. Fibrin glue-assisted augmented amniotic membrane transplantation for the treatment of large noninfectious corneal perforations. Cornea. 2009 Feb;28(2):170-6.
10. Sandinha T, Zaher SS, Roberts F, Devlin HC, Dhillon B and Ramaesh K: Superior forniceal conjunctival advancement pedicles (SFCAP) in the management of acute and impending corneal perforations. Eye (Lond). 2006;20(1): 84-9.

11. Mauger TF, Craig E. Combined acanthamoeba and Stenotrophomonas maltophilia keratitis treated with a conjunctival flap followed by penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2006;25(5):631-633.
12. Alino AM, Perry HD, Kanellopoulos AJ, et al. Conjunctival flaps. *Ophthalmology*.1998;105:1120-3.
13. Zhou Q, Long X and Zhu X. Improved conjunctival transplantation for corneal ulcer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010;35: 814-818.
14. Hossain P, Tourkmani AK, Kazakos D, Jones M, Anderson D; NHS Blood and Transplant Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists. Emergency corneal grafting in the UK: a 6-year analysis of the UK Transplant Registry. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jan;102(1):26-30.
15. Sun JP, Chen WL, Huang JY, Hou YC, Wang IJ, Hu FR. Microbial Keratitis After Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jun;178:150-156.
16. Rush SW, Rush RB. Outcomes of Infectious versus Sterile Perforated Corneal Ulcers after Therapeutic Penetrating Keratoplasty in the United States. *J Ophthalmol*. 2016;2016:6284595.
17. Ang M, Mehta JS, Sng CC, Htoon HM, Tan DT. Indications, outcomes, and risk factors for failure in tectonic keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1311-9.
18. Yalniz-Akkaya Z, Burcu A, Doğan E, Onat M, Ornek F. Therapeutic penetrating keratoplasty for infectious and non-infectious corneal ulcers. *Int Ophthalmol*. 2015 Apr;35(2):193-200.
19. Nobe JR, Moura BT, Robin JB, Smith RE. Results of penetrating keratoplasty for the treatment of corneal perforations. *Arch Ophthalmol*. 1990 Jul;108(7):939-41.
20. Jonas, J. B., Rank, R. M., & Budde, W. M. Tectonic sclerokeratoplasty and tectonic penetrating keratoplasty as treatment for perforated or predescemetal corneal ulcers. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;132(1), 14–18.
21. Nizeyimana H, Zhou DD, Liu XF, et al. Clinical efficacy of conjunctival flap surgery in the treatment of refractory fungal keratitis. *Exp Ther Med*. 2017;14(2): 1109–1113.
22. Zhong J, Wang B, Li S, et al. Full-thickness conjunctival flap covering surgery combined with amniotic membrane transplantation for severe fungal keratitis. *Exp Ther Med*. 2018;15(3): 2711–2718.

23. Roozbahani M, Hammersmith KM, Nagra PK, Ma JF, Rapuano CJ. Therapeutic Penetrating Keratoplasty: A Retrospective Review. *Eye Contact Lens*. 2018 Nov;44 Suppl 2:S433-S441.
24. Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea*. 2007 Feb;26(2):158-62.
26. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, Das M, Ray KJ, Oldenburg CE, McLeod SD, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. Predictors of Corneal Perforation or Need for Therapeutic Keratoplasty in Severe Fungal Keratitis: A Secondary Analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Sep 1;135(9):987-991.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Stamate AC**, Tătaru CP, Zemba M. Emergency penetrating keratoplasty in corneal perforations. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62(4):253-259. Revistă BDI – indexată PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421488/>
2. **Stamate AC**, Tătaru CP, Zemba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(2):166-173. Revistă BDI – indexată PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626930/>
3. Zemba M, **Stamate AC**, Tătaru CP, Brănișteanu DC, Baltă F. Conjunctival flap surgery in the management of ocular surface disease (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3412-3416. Revistă ISI – Factor de impact 2.447. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8964>
4. **Stamate AC**, Tătaru CP, Zemba M. Efficacy of conjunctival flap surgery for deep corneal ulcers. *Rom J Ophthalmol.* 2021;65(2):171-175. Revistă BDI – indexată PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207872/>

Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale:

1. Zemba M, Mușat O, Ștefan C, Dumitru A, **Stamate AC**. Ulcer corneean perforat – dificultăți diagnostice și terapeutice. Conferința Anuală a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central „Dr Carol Davila”, ediția a VIII-a, București (octombrie 2018)
2. Zemba M, Tătaru C, **Stamate AC**. Ulcer corneean profund ca o complicație a keratitei fungice – poster electronic. Congresul Societății Europene de Cataractă și Chirurgie Refractivă, ediția a XXXVII-a, Paris (septembrie 2019)
3. Zemba M, **Stamate AC**. Flapul conjunctival în patologia suprafeței oculare. Școala Oftalmologică de Vară din România, ediția a III-a, Iași (iunie 2021)