



## Grubość nabłonka rogówki jako narzędzie diagnostyczne w okulistyce – seria przypadków

Karolina Deja<sup>1,2</sup>, Justyna Izdebska<sup>1,2,3</sup>, Jerzy Szaflik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

<sup>2</sup>Centrum Mikrochirurgii Oka LASER w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Okulistyki, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### STRESZCZENIE

Wraz z wprowadzeniem w 2017 r. komercyjnie dostępnego aparatu SD-OCT mapowanie nabłonka rogówki stało się czułym i cennym narzędziem diagnostycznym. Fizjologiczna grubość nabłonka w centrum wynosi 53–54  $\mu\text{m}$ , a odchylenia od tego stanu obserwuje się między innymi w stożku rogówki, przy noszeniu soczewek kontaktowych oraz po chirurgii refrakcyjnej. W pracy przedstawiono wybrane kliniczne przykłady wykorzystania mapowania nabłonka rogówki aparatem Cirrus 5000 HD-OCT (Zeiss) u pacjentów kwalifikowanych do chirurgii refrakcyjnej i operacji zaćmy lub konsultowanych z powodu stożka rogówki w Centrum Mikrochirurgii Oka LASER w Warszawie. W prezentowanych przypadkach mapowanie nabłonka zmieniło postępowanie lecznicze. U pacjenta ze stożkiem w nabłonku rogówki zaobserwowano wzór obwarzanka w nabłonku rogówki.

Rozpoznanie tego objawu na wizycie kwalifikującej do chirurgii refrakcyjnej pozwoliło na uniknięcie nieodwracalnego jatrogenego powikłania w postaci ektazji. U pacjentki po zabiegu SMILE zgłaszającej pogorszenie ostrości wzroku rozpoznano nietypowy wzór regeneracji nabłonka, zalecono kontynuację dotychczasowego leczenia i obserwację. Podczas wizyty kontrolnej pacjentka zgłosiła poprawę ostrości wzroku, a w kontrolnym badaniu OCT stwierdzono prawidłowy wzór rozmieszczenia nabłonka. Znajomość grubości nabłonka może być wykorzystana przy kwalifikacji do chirurgii refrakcyjnej oraz do zaplanowania rozmiaru płata i głębokości cięcia lasera czy keratomu, co pozwala na uzyskanie optymalnych rezultatów pooperacyjnej refrakcji.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nabłonek rogówki, chirurgia refrakcyjna, stożek rogówki, soczewki kontaktowe, OCT.

W 1994 roku po raz pierwszy zastosowano optyczną koherentną tomografię do obrazowania przedniego odcinka oka, uzyskując przekroje o rozdzielczości  $< 20 \mu\text{m}$  i czułości  $> 90 \text{ dB}$ , które umożliwiły bezkontaktową biometrię: grubość rogówki, głębokość komory przedniej i ocenę kąta przesączania [1]. Wraz z wprowadzeniem SD-OCT w 2002 r. możliwy [2] stał się pomiar grubości nabłonka rogówki. W 2005 r. powstał pierwszy komercyjnie dostępny aparat SD-OCT, a w 2017 r. – pierwszy aparat generujący mapę nabłonka rogówki (Optovue Avanti OCT) [3]. Aparat tworzy przekroje w prezentacji A na podstawie informacji uzyskanej przez interferencję fal świetlnych. Następnie z wykorzystaniem transformacji Fouriera przekroje są składane w dwuwymiarowy obraz [4].

Fizjologicznie nabłonek zbudowany jest z 4–5 warstw komórek i 1 warstwy podstawnej, która łączy się z warstwą

Bowmana za pomocą hemidesmosomów [5]. Podczas gdy moc łamiąca rogówki wynosi około 40 D, to nabłonek odpowiada za około  $-1,4 \text{ D}$ . Współczynnik załamania światła dla: nabłonka, przedniej i tylnej powierzchni zrębu wynosi odpowiednio 1,401 (SD  $\pm 0,005$ ), 1,380 (SD  $\pm 0,005$ ) i 1,373 (SD  $\pm 0,001$ ) [6]. Zatem zmiana grubości nabłonka, np. związana z chorobami przedniego odcinka oka lub hipoksją wywołaną przez soczewki kontaktowe, wpływa na moc łamiącą nabłonka i zwiększa ryzyko błędów w pomiarach refrakcji. Badanie grubości i rozmieszczenia nabłonka stanowi cenne narzędzie w diagnostyce przesiewowej chorób rogówki u kandydatów do chirurgii refrakcyjnej oraz wspomaga w planowaniu zabiegu, szczególnie w przypadkach rogówek nierównych i reoperacji [7].

W zdrowych oczach nabłonek rozkłada się nierównomiernie, jest grubszy w dolnych kwadrantach ( $54,0 \pm 3,8 \mu\text{m}$ )

### AUTOR DO KORESPONDENCJI

Karolina Deja, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny, ul. Marszałkowska 24/26, 00-576 Warszawa, e-mail: k.ciepiaszuk@gmail.com

i cieńszy w górnych ( $51,9 \pm 3,5 \mu\text{m}$ ), średnia grubość w centrum wynosi  $53,9 \pm 3,9 \mu\text{m}$ . Grubość nabłonka jest większa u mężczyzn (średnio  $54,9 \pm 3,7 \mu\text{m}$ ) niż u kobiet (średnio  $53,0 \pm 3,5 \mu\text{m}$ ) w wszystkich sektorach oprócz dalekiego obwodu górą. Nie znaleziono zależności między wiekiem ( $p = 0,328$ ), ciśnieniem wewnątrzgałkowym ( $p = 0,334$ ), biometrią ( $p = 0,433$ ) i wadą wzroku ( $p = 0,775$ ) a grubością nabłonka u obu płci. Wraz z wiekiem grubość nabłonka zmniejsza się obwodowo w sektorach górnym ( $p = 0,039$ ,  $R = -0,152$ ) i skroniowym ( $p = 0,042$ ,  $R = -0,150$ ), jednakże korelacja jest słaba. W cytowanej pracy Hashmani i wsp. korzystali z aparatu SD-OCT (Optovue, Inc.) [8].

Grubość nabłonka różni się między zdrowymi oczami a tymi ze stożkiem rogówki. W badaniu z wykorzystaniem SD-OCT (RTVue, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) średnia grubość nabłonka wynosiła  $52,3 \pm 3,6 \mu\text{m}$  w centrum,  $49,6 \pm 3,5 \mu\text{m}$  w sektorze górnym i  $51,2 \pm 3,4 \mu\text{m}$  w sektorze dolnym u nieobciążonych badanych i  $51,9 \pm 5,3 \mu\text{m}$  w centrum  $51,2 \pm 4,2 \mu\text{m}$  w sektorze górnym i  $49,1 \pm 4,3 \mu\text{m}$  w sektorze dolnym u pacjentów ze stożkiem rogówki. W porównaniu ze zdrowymi oczami w oczach ze stożkiem nabłonek w sektorze dolnym jest cieńszy ( $51,2 \pm 3,4 \mu\text{m}$  vs  $49,1 \pm 4,3 \mu\text{m}$ ), minimalna grubość mniejsza ( $46,0 \pm 4,3 \mu\text{m}$  vs  $40,0 \pm 6,0 \mu\text{m}$ ), różnica grubości w kwadrantach góra-dół większa ( $-1,6 \pm 1,8$  vs  $2,1 \pm 5,4 \mu\text{m}$ ), różnica minimalnej i maksymalnej grubości większa ( $-8,8 \pm 3,5 \mu\text{m}$  vs  $-18,7 \pm 8,0 \mu\text{m}$ ) [9]. W innym badaniu z użyciem Humphrey-Zeiss OCT 2000 system (Humphrey Systems, Dublin, CA) z dołączonym, robionym na zamówienie laserem emitującym światło widzialne, wykonywano pomiary mapy grubości rogówki i nabłonka w trzech grupach: pacjentów bez schorzeń rogówki (grupa kontrolna), pacjentów bez stożka rogówki noszących twarde soczewki kontaktowe i pacjentów ze stożkiem użytkujących twarde soczewki kontaktowe. W grupie kontrolnej grubość rogówki w jej części centralnej (*central corneal thickness* – CCT) wynosiła  $516,9 \pm 21,3 \mu\text{m}$ , w grupie noszącej twarde soczewki  $517,8 \mu\text{m} \pm 31,5 \mu\text{m}$ , a w grupie ze stożkiem była najcieńsza i wynosiła  $446,8 \pm 68,1 \mu\text{m}$ . Niezależnie od wartości CCT w każdej grupie wartości pomiarów z obwodowych części rogówki były większe w porównaniu z tymi z centrum (autorzy artykułu nie podali wartości liczbowych). Grubość nabłonka w centrum wynosiła:  $53,6 \pm 2,2 \mu\text{m}$ ,  $50,0 \pm 3,9 \mu\text{m}$  i  $43,7 \pm 6,5 \mu\text{m}$  w poszczególnych grupach. Zaobserwowano obwodowe pogrubienie nabłonka, największe w sektorach górnych, wynoszące odpowiednio  $68,0 \pm 8,5 \mu\text{m}$ ,  $67,9 \pm 7,8 \mu\text{m}$  i  $63,8 \pm 7,7 \mu\text{m}$ , najmniej w sektorach dolnych:  $58,0 \pm 4,3 \mu\text{m}$ ,  $58,7 \pm 3,7 \mu\text{m}$ ,  $55,1 \pm 5,0 \mu\text{m}$ . Na obwodzie nabłonek był grubszy niż w centrum, najbardziej w sektorach górnych:  $68,0 \pm 8,5 \mu\text{m}$ ,  $67,9 \pm 7,8 \mu\text{m}$  i  $63,8 \pm 7,7 \mu\text{m}$ , najmniej w sektorach dolnych:  $58,0 \pm 4,3 \mu\text{m}$ ,  $58,7 \pm 3,7 \mu\text{m}$ ,  $55,1 \pm 5,0 \mu\text{m}$ . W grupie pacjentów ze stożkiem zaobserwowano, że najcieńszy nabłonek znajdował się paracentralnie w sektorze dolno-skroniowym i wynosił  $42,3 \pm 5,2 \mu\text{m}$ , w tym miejscu odnotowano również największe ścięczenie zrębu [10].

Podczas przerwy nocnej lub przy przedłużonym noszeniu soczewek kontaktowych gospodarka wodna rogówki pozostaje

w stanie hipoksji, co prowadzi do zwiększenia grubości rogówki i jej nabłonka. Mechanizmem odpowiedzialnym za ten stan jest zmniejszone stężenie tlenu i ograniczone parowanie filmu łzowego obserwowane przy zamkniętych podczas snu powiekach. W badaniu porównującym grubość nabłonka i zrębu rogówki między pacjentami, których powieki zostały zaklejone podczas przerwy nocnej, a grupą kontrolną zaobserwowano dłuższy czas utrzymywania się obrzęku rogówki w grupie z zaklejonymi powiekami. Początkowo grubość nabłonka i zrębu w obu grupach była zbliżona, jednak po dwóch godzinach w grupie z zaklejonymi powiekami zaobserwowano pogrubienie nabłonka o 8,1% i całej rogówki o 5,5%, [11] które utrzymywało się przez kolejne 4 godziny. W grupie kontrolnej po dwóch godzinach zaobserwowano pogrubienie nabłonka o 3,06% i całej rogówki o 7,8%, które utrzymywało się jeszcze przez 2 godziny [11, 12]. Porównanie grubości rogówki u pacjentów z zaklejoną powieką podczas przerwy nocnej i w grupie kontrolnej wykazało podczas pierwszych pomiarów zbliżone wartości, natomiast w kontrolnym pomiarze wykonanym po 2 godzinach w grupie badanej zaobserwowano pogrubienie nabłonka i rogówki o 8,1% i 5,5% w porównaniu z 3,06% do 7,8% pogrubienia rogówki w grupie kontrolnej. Po dwóch godzinach grubość nabłonka w badanych oczach wróciła do poziomu początkowego, podczas gdy pachymetria osiągnęła poziom wyjściowy po 4 godzinach. Podobna zależność nie zachodziła w grupie kontrolnej.

W badaniu z wykorzystaniem UHR-OCT stwierdzono, że nabłonek jest najcieńszy w kwadrancie górnym ( $42,9 \pm 4,1 \mu\text{m}$ ), w części centralnej staje się grubszy ( $49,5$ – $50,4 \mu\text{m}$ ), największą grubość osiąga w kwadrancie dolnym ( $55,2 \pm 2,5 \mu\text{m}$ ). Profil grubości nabłonka był stabilny podczas ośmiogodzinnej obserwacji. Powyższe badania zostały przeprowadzone za pomocą wykonanego na zamówienie oprogramowania i interfejsu do OCT wysokiej rozdzielczości i prezentują zakres obrazowania za pomocą OCT wysokiej rozdzielczości [13, 14].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadki, w których mapowanie nabłonka rogówki okazało się cennym narzędziem diagnostycznym. Badanie przeprowadzono w Centrum Mikrochirurgii Oka LASER w Warszawie wśród kandydatów do chirurgii refrakcyjnej, operacji zaćmy i pacjentów ze stożkiem kwalifikowanych do zabiegu cross-linkingu. Każdy pacjent miał wykonane badanie okulistyczne w lampie szczelinowej i tomografię Galilei. Pomiary wykonano aparatem Cirrus 5000 HD-OCT (Carl Zeiss, Jana, Germany) z nakładką do pomiarów rogówki, który tworzy pojedynczy skan złożony z 20 skanów B złożonych z 1024 skanów A, o szerokości 9 mm i głębokości 2 mm. Według producenta powtarzalność aparatu przy pomiarze CCT definiowana jako pierwiastek kwadratowy z wariancji wynosi 1,197. W porównaniu z ultradźwiękową pachymetrią aparat Cirrus 5000 HD-OCT podaje niższe wartości CCT średnio o  $-9,06 \pm 5,63 \mu\text{m}$ . Ograniczenie badań stanowi to, że nie wykonywano pomiarów grubości nabłonka, tylko oceniano grubość rogówki [15].

## STOŻEK ROGÓWKI

Przed wprowadzeniem OCT badania przeprowadzano na materiałach od biorców przeszczepów, u których objawy

Tabela I. Przykłady aparatów do mapowania rogówki wraz z zastosowaną technologią

Technologia	Opis	Przykłady
dysk Placido	dysk z koncentrycznymi okręgami	CSO Antares, CSO Sirius+*, CSO MS-39* Oculus Keratograph 5 M Topcon KR-1W Zeiss Atlas Ziemer Galilei* Medmont E300 Optikon Keratotron
szczelina skanująca	białe źródło światła	Orbscan II
kamera Scheimpfluga	niebieska dioda (470–475 nm)	CSO Sirius+* Mediworks Scansys Oculus Pentacam Ziemer Galilei
OCT	dioda superluminescyjna (830–845 nm)	CSO MS-39* Optopol Revo
SS-OCT	światło laserowe (1310 nm)	Heidelberg Engineering Anterior Tomey Casia SS-1000/Casia 2 Zeiss Visante OMNI*
dioda emitująca światło widzialne	punktowa rekonstrukcja odbić świetlnych	i-Optics Cassini i-Optics Cassini Ambient

Za: Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. *Current Developments in Corneal Topography and Tomography. Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1466.

\*Aparaty wykorzystujące kamerę Scheimpfluga oraz dysk Placido.

stożka były bardzo zaawansowane. Natomiast wprowadzenie nowoczesnego obrazowania rogówki *in vivo* umożliwiło zaobserwowanie początkowego remodelingu tkanek. Wykonanie mapy nabłonka rogówki ułatwia ustalenie rozpoznania przedklinicznej stożka rogówki i chroni przed powikłaniami w postaci jatrogennej ektazji rogówki po zabiegu laserowej korekcji wady wzroku, np. po LASIK [16]. Choroba początkowo przebiega bezobjawowo, występują dyskretne zmiany w badaniach dodatkowych: wypiętrzenie tylnej powierzchni rogówki w tomografii, pionowa aberracja typu „coma” w analizie czoła fali (*wavefront*) oraz ścięczenie warstwy nabłonka w badaniu wysokorozdzielczej optycznej koherentnej tomografii [17, 18]. W klasycznej topografii wykorzystywany jest dysk Placido lub laser emitujący diodę do stworzenia mapy powierzchni rogówki. Zaletą urządzeń tego typu jest krótki czas pomiaru, a ograniczeniem zależność wierności obrazu od padania promieni świetlnych. W nieregularnych rogówkach promienie nie odbijają się prostopadle i badanie staje się niemiarodajne. W tomografii obraz tworzony jest z przekrojów analizowanych przez oprogramowanie, zaletą urządzenia jest wiarygodna ocena odległości między strukturami, wadą natomiast niska rozdzielczość. W tabeli I przedstawiono przykłady dostępnych aparatów wraz z wykorzystywanymi technologiami [19]. Do kryteriów diagnostycznych stożka rogówki należą: wypiętrzenie tylnej powierzchni rogówki > 15,5  $\mu\text{m}$  (czułość 95,1%, swoistość 94,3% w Pentacam [20]) lub > 35  $\mu\text{m}$  (czułość 97,3%, swoistość 96,9% w Pentacam [21]). Do kryteriów przedklinicznej postaci stożka należą: brak objawów w badaniu klinicznym, wypiętrzenie tylnej powierzchni rogówki > 29  $\mu\text{m}$  (czułość 68%, swoistość 90,8% w Penta-

cam [21]) keratometria > 47,0 dioptrii, skośny astygmatyzm > 1,5 dioptrii, centralna grubość rogówki < 500  $\mu\text{m}$ , objawy stożka rogówki w drugim oku. Żadne z powyższych badań samodzielnie nie ma wystarczającej czułości ani swoistości, dlatego powstały indeksy o wyższych wartościach predykcyjnych np.: KISA% (60–100% czułości w rozpoznawaniu przedklinicznego KC), Randleman Ectasia Risk Score System, wskaźnik PTA (ocena ryzyka ektazji po LASIK [17]) oraz klasyfikacje (np. ABCD) [22]. Analiza zmian histopatologicznych w rogówkach biorców przeszczepu wykazała większą zmienność w grubości nabłonka rogówki [23]. Pogrubienie nabłonka korelowało dodatkowo z pęknięciami w warstwie Bowmana, obecnym w 91,6% badanych oczach. W cytowanym badaniu grubość zrębu wynosiła 214  $\pm$  11  $\mu\text{m}$  w centrum i 477  $\pm$  22  $\mu\text{m}$  na obwodzie. Zaobserwowano ujemną korelację między grubością nabłonka i grubością zrębu w centrum ( $p = 0,009$ ) [24]. W diagnostyce stożka topografia rogówki stanowi złoty standard, ale preferowane są metody łączące kamerę Scheimpfluga i krążki Placido. Diagnostykę uzupełnia OCT, który tworzy zarówno mapy tylnej krzywizny rogówki, jak i mapy rozmieszczenia (grubości) nabłonka rogówki. Fizjologicznie nabłonek rogówki jest rozmieszczony w sposób opisany powyżej, natomiast w stożku jest cieńszy w miejscu wypiętrzenia zrębu i grubszy dookoła [25], tworząc charakterystyczny kształt obwarzanka (*donut pattern*) [26–29]. W kolejnym badaniu porównującym rozmieszczenie nabłonka u pacjentów ze stożkiem i zdrowej grupy kontrolnej z wykorzystaniem aparatu RTVue (Optovue, Inc) stwierdzono uogólnione ścięczenie, ale najbardziej wyrażone w sektorze dolno-skroniowym oraz lokalne pogrubienie w sektorze górno-



-nosowym. W tym badaniu podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z przedkliniczną postacią stożka rogówki, bez odchyżeń w badaniu klinicznym i pełną ostrością wzroku oraz nieprawidłowościami w topografii [30]. Uwypuklenie zrębu może być pierwotnie maskowane przez przerost nabłonka [25]. U pacjentów z wysokim astygmatyzmem bez stożka rogówki (> 2 D) rozmieszczenie nabłonka rogówki jest równomierne na całej powierzchni ( $52,6 \pm 4,2 \mu\text{m}$ ), w porównaniu z pacjentami ze stożkiem, u których grubość nabłonka jest średnio cieńsza i nierównomierna, w centrum wynosiła  $45,7 \pm 3,8 \mu\text{m}$ , w kwadrancie dolno-skroniowym jest najcieńsza ( $37\text{--}40 \mu\text{m}$ ), a w górno-nosowym najgrubsza ( $58\text{--}61 \mu\text{m}$ ) [31]. Po zabiegu utwardzania rogówki powierzchnia nabłonka się wyrównuje. W badaniu porównującym rozmieszczenie nabłonka w oczach ze stożkiem rogówki lub ektazją rogówki przed oraz po zabiegu utwardzania rogówki (*corneal cross linking* – CXL) stwierdzono wygładzenie powierzchni nabłonka z mniejszym odchyleniem standardowym pomiędzy różnymi punktami pomiaru [32].

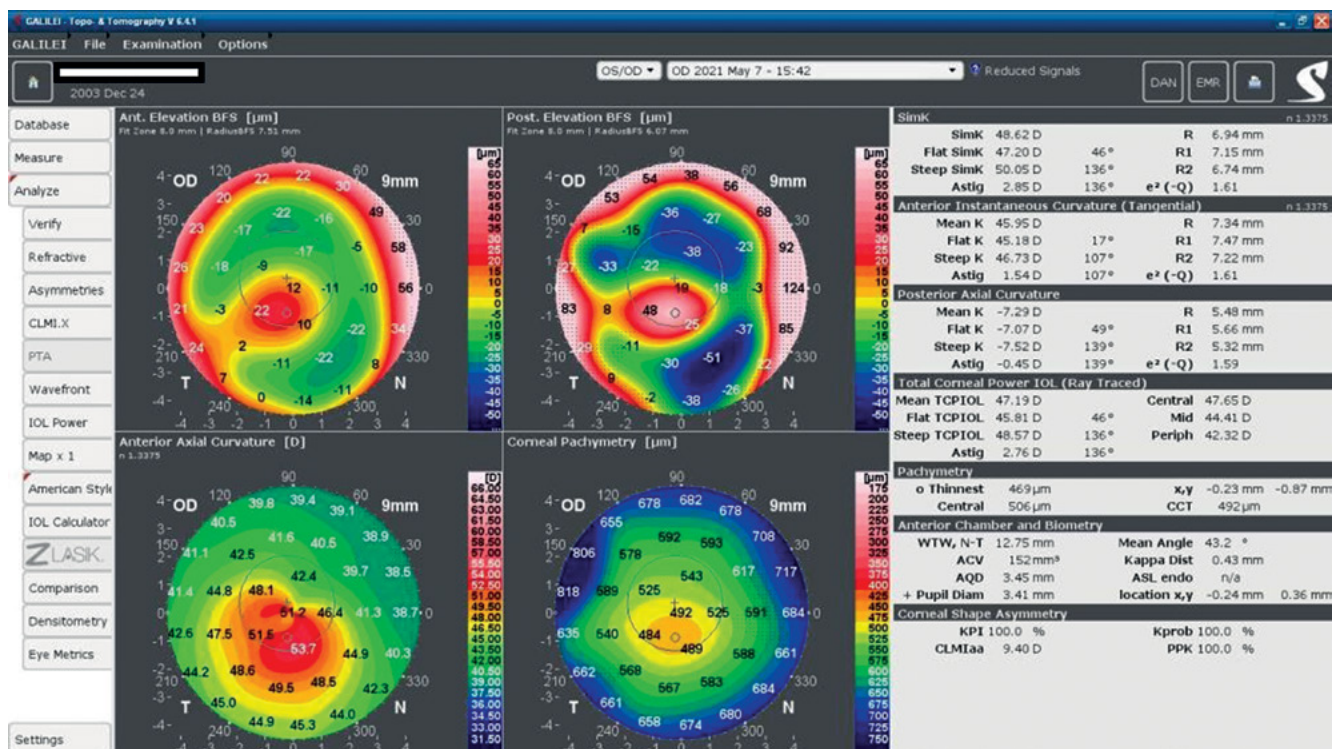
### Przypadek 1

Mężczyzna, lat 18, zgłosił się na badanie w celu kwalifikacji do leczenia zabiegowego stożka rogówki. Diagnoza została postawiona 6 miesięcy wcześniej, od tego czasu zauważył pogorszenie ostrości wzroku. Poza alergią, wywiad ogólny był nieobciążony. W badaniu okulistycznym stwierdzono ostrość wzroku: Vod 0,6 cc –1,0 Dsph/–2,25Dcyl ax 90 i Vos 0,7 cc –2,0 Dsph/–1,0 Dcyl ax 80, w lampie szczelinowej stwierdzono ścięczenie i uwypuklenie rogówki. Pacjent został zakwalifikowany do zabiegu cross-linkingu w oku prawym. W badaniu Galilei stwierdzono nieregularny

astygmatyzm ze wzorem asymetrycznej kokardy, uwypuklenie przedniej i tylnej powierzchni rogówki i jej ścięczenie (rycina 1). W mapie nabłonka stwierdzono jego przerost wokół miejsca ścięczenia (rycina 2). Badanie mapy nabłonka przedstawiło typowy dla ektazji rogówki obraz nabłonka (tzw. *donut pattern*).

### CHIRURGIA REFRAKCYJNA

Ocena kształtu rogówki ma znaczenie nie tylko w badaniach przesiewowych, ale również w analizie wyników pooperacyjnych. Zaobserwowano słabą ujemną korelację między grubością nabłonka rogówki a wadą refrakcji u pacjentów poddanych ablacji za pomocą lasera ekscimerowego wykonanych techniką pod płatkim rogówki (LASIK), dla centrum rogówki współczynnik regresji wynosił  $-0,238$  ( $p < 0,01$ ), dla regionów paracentralnych  $-0,172$  ( $p < 0,05$ ), dla obwodu  $-0,002$  ( $p = 0,98$ ). Oznacza to, że zmienność w grubości nabłonka rogówki (szczególnie w centrum) może stanowić czynnik ryzyka wyższego błędu refrakcji u pacjentów kwalifikowanych do procedury LASIK [33]. Zmiana profilu rozmieszczenia nabłonka rogówki występuje również u pacjentów poddanych powierzchniowej keratektomii fotorefrakcyjnej (PRK) z powodu krótkowzroczności. Po miesiącu od zabiegu obserwowano ścięczenie nabłonka we wszystkich sektorach, z następczym jego pogrubieniem, stabilizującym się w 12. miesiącu [34]. Badanie zmiany rozmieszczenia nabłonka rogówki przy użyciu SD-OCT u pacjentów po ablacji za pomocą lasera pod płatkim rogówki z wykorzystaniem lasera femtosekundowego (FS-LASIK) z powodu krótkowzroczności wykazało w części centralnej, paracentralnej i obwodowej, w 1. mie-



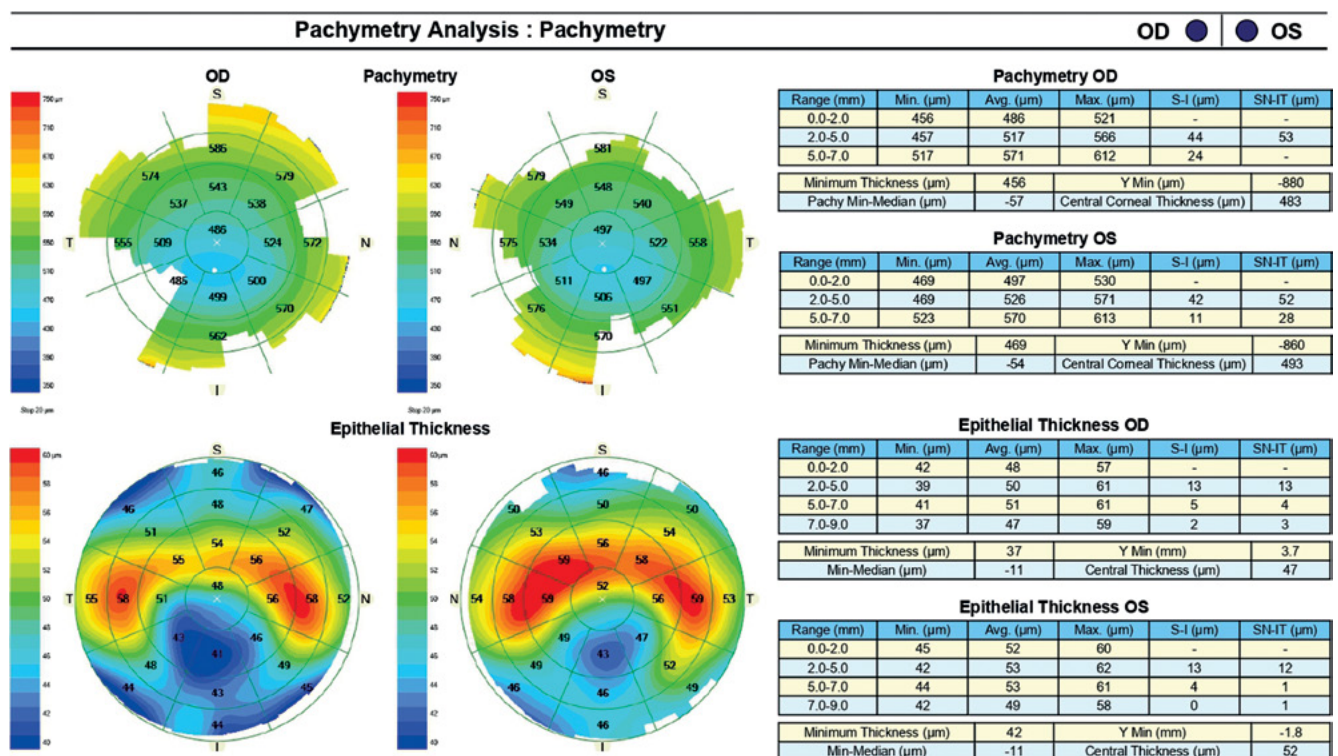
Rycina 1. Zmiany typowe dla stożka rogówki w tomografii Galilei – asymetryczny astygmatyzm, zniekształcenie tylnej powierzchni, ścięczenie w centrum

siącu zmianę o 2,09, 4,53 i  $-0,87 \mu\text{m}$ , w 3. miesiącu zmianę o 3,00, 4,61 i  $-0,97 \mu\text{m}$  i w 6. miesiącu 3,28, 4,55, i  $-0,81 \mu\text{m}$ . Oznacza to, że po 6 miesiącach obserwowano pogrubienie komórek nabłonka w centrum i paracentralnie oraz ścięczenie nabłonka obwodowo. Stabilizacja centralnej grubości nabłonka zachodziła między 3. a 6. miesiącem. Nie występowała korelacja między grubością nabłonka a ekwiwalentem sferycznym ( $p = 0,313$ ) [35]. Remodeling nabłonka po procedurze SMILE zachodzi szybciej niż w LASIK. W przypadku SMILE grubość nabłonka zwiększyła się o 2,5  $\mu\text{m}$ , 3,9  $\mu\text{m}$  i 4,5  $\mu\text{m}$  (część centralna, paracentralna i obwodowa) w 1. miesiącu oraz 3,0  $\mu\text{m}$ , 4,2  $\mu\text{m}$  i 4,9  $\mu\text{m}$  w 3. miesiącu, różnica nie była istotna statystycznie. Po LASIK grubość nabłonka zwiększyła się o 3,4  $\mu\text{m}$ , 4,3  $\mu\text{m}$  i 2,1  $\mu\text{m}$  po miesiącu oraz o 4,4  $\mu\text{m}$ , 5,1  $\mu\text{m}$  i 2,9  $\mu\text{m}$  po 3 miesiącach. W badaniu u pacjentów poddanych procedurze SMILE grubość nabłonka stabilizowała się szybciej ( $< 3$  miesiące), a rozmieszczenie tkanki było bardziej równomierne w porównaniu z grupą poddaną LASIK. Pogrubienie nabłonka było proporcjonalne do wielkości wady w obu metodach [36]. W badaniu porównującym grubość nabłonka przed operacją i po operacji krótkowzroczności metodami LASIK i SMILE nie stwierdzono różnic w przyroście grubości nabłonka dla niskiej i średniej krótkowzroczności miesiąc po zabiegu ( $p > 0,05$ ), w obu grupach był on nierównomierny i największy w sektorach górnym, górno-nosowym i nosowym. W wysokiej krótkowzroczności (od  $\geq -6$  do  $-10$  dioptrii) większy przyrost nabłonka zaobserwowano wśród grupy poddanej LASIK niż w grupie poddanej SMILE. Po 3 miesiącach w niskiej i średniej krótkowzroczności pogru-

bienie nabłonka było podobne w obu grupach pacjentów we wszystkich sektorach z wyjątkiem sektora górnego, gdzie przyrost nabłonka był większy wśród pacjentów po LASIK, natomiast w wysokiej krótkowzroczności wzrost był większy w grupie po LASIK we wszystkich sektorach, był też bardziej nierównomierny [LASIK centrum ( $6,7 \pm 2,6 \mu\text{m}$ ), góra ( $5,0 \pm 2,1 \mu\text{m}$ ), nos ( $3,9 \pm 1,9 \mu\text{m}$ ) vs SMILE centrum ( $4,7 \pm 2,9 \mu\text{m}$ ), góra ( $2,9 \pm 2,5 \mu\text{m}$ ), nos ( $2,4 \pm 2,4 \mu\text{m}$ )]. Po 6 miesiącach w niskiej i średniej krótkowzroczności pogrubienie nabłonka było większe w sektorach górnym i nosowym w grupie LASIK, w wysokiej krótkowzroczności pogrubienie było podobne w obu grupach. Zaobserwowano ujemną korelację między wzrostem grubości nabłonka rogówki i spadkiem centralnej grubości rogówki [37].

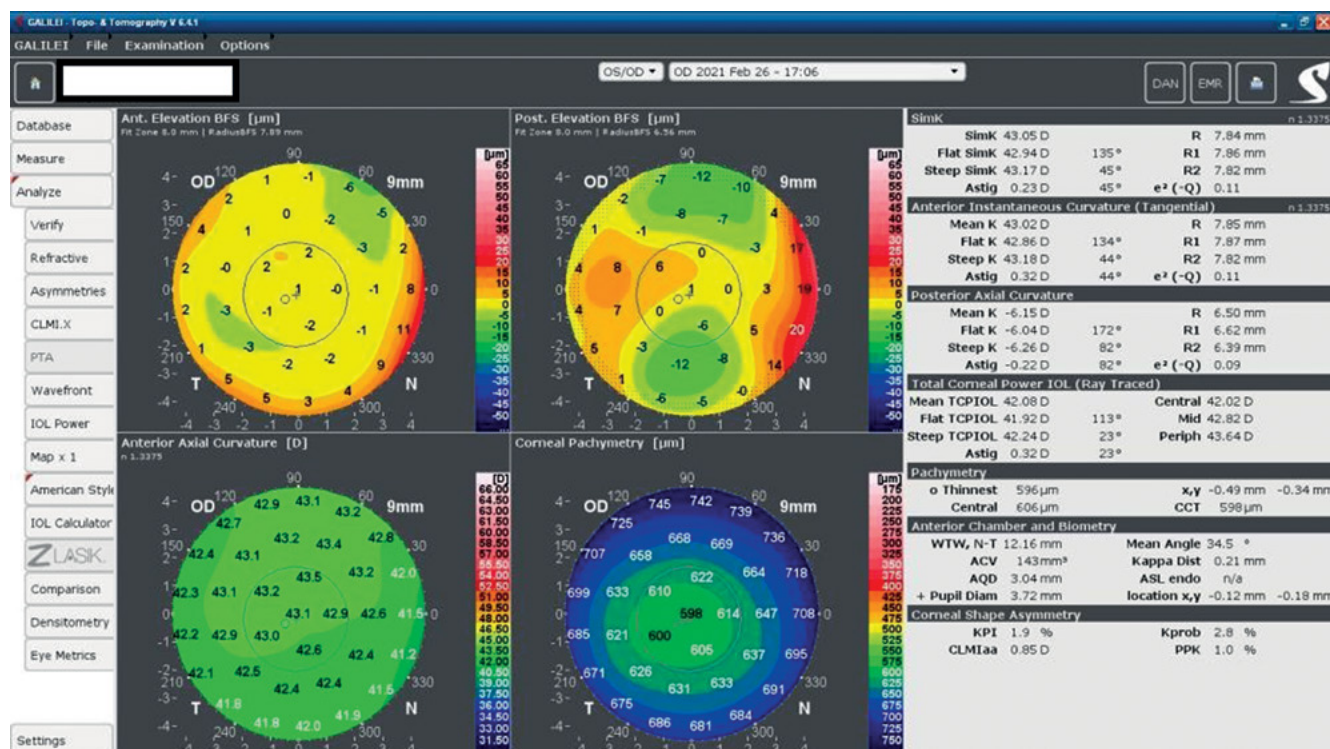
### Przypadek 2

Kobieta, lat 34, ogólnie zdrowa, zgłosiła się na kwalifikację do chirurgii refrakcyjnej. Ostrość wzroku wynosiła 1,0 z korekcją  $-4,0 \text{ Dsph}$  w oku prawym i  $-4,0 \text{ Dsph}/-0,25 \text{ Dcyl}$  ax 60 w oku lewym, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniu Galilei w oku prawym moc łamiąca rogówki wynosiła 43,5 D, a CCT 598  $\mu\text{m}$  (rycina 3), a w oku lewym 43,5 D i 600  $\mu\text{m}$  (rycina 4), w badaniu nie stwierdzono objawów stożka rogówki. Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu SMILE, zabieg przebiegł bez powikłań. Podczas wizyty kontrolnej po tygodniu pacjentka zgłaszała nieostre widzenie okiem prawym, refrakcja wynosiła  $+1,0 \text{ Dsph}$  w oku prawym oraz 0 Dsph w oku lewym, ostrość wzroku wynosiła  $\text{Vod } 0,6 \text{ sc}$ , cc  $+1,0 \text{ Dsph} = 0,9 \text{ Vos}$  1,0 sc. Nie stwierdzono nieprawidłowo-

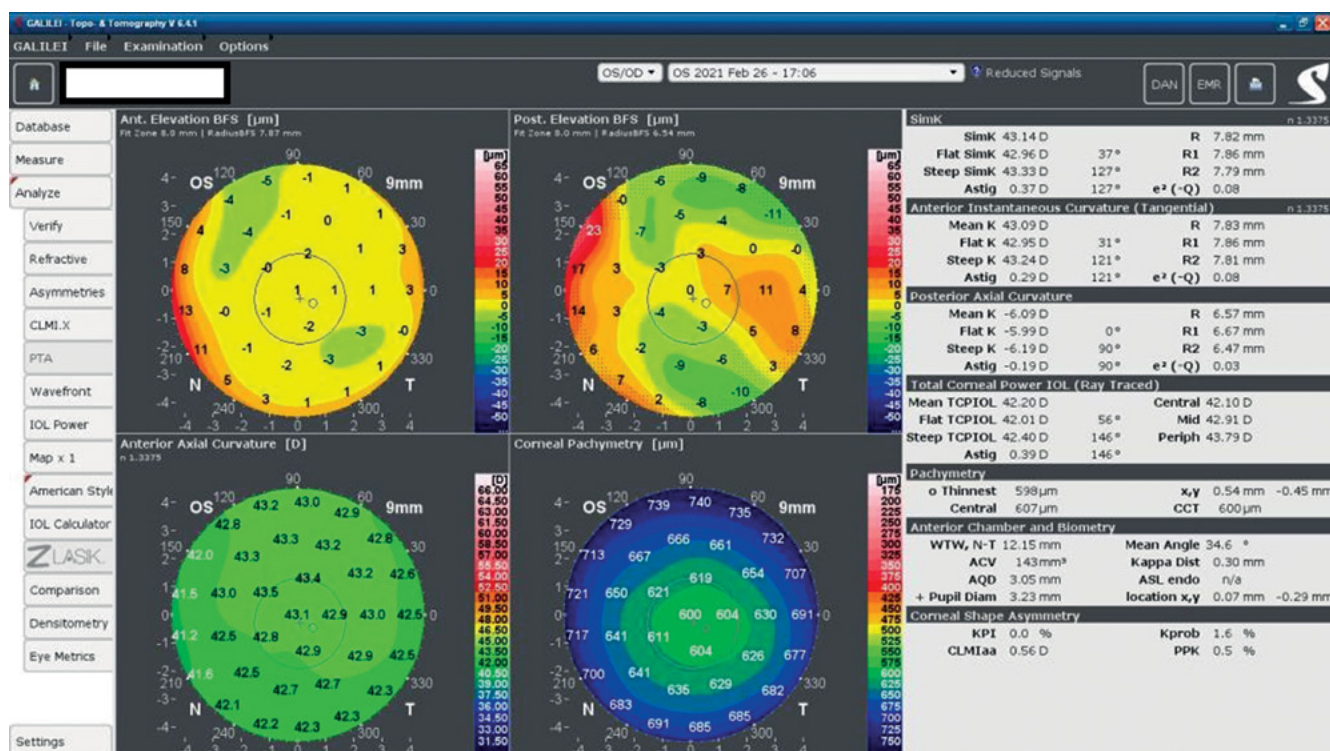


Rycina 2. Mapa nabłonka rogówki (dolne obrazy) – widoczny koncentryczny przyrost nabłonka wokół miejsca ścięczenia rogówki, tzw. kształt pączka (*donut-shape-pattern*)





Rycina 3. Kwalifikacja do chirurgii refrakcyjnej – oko prawe

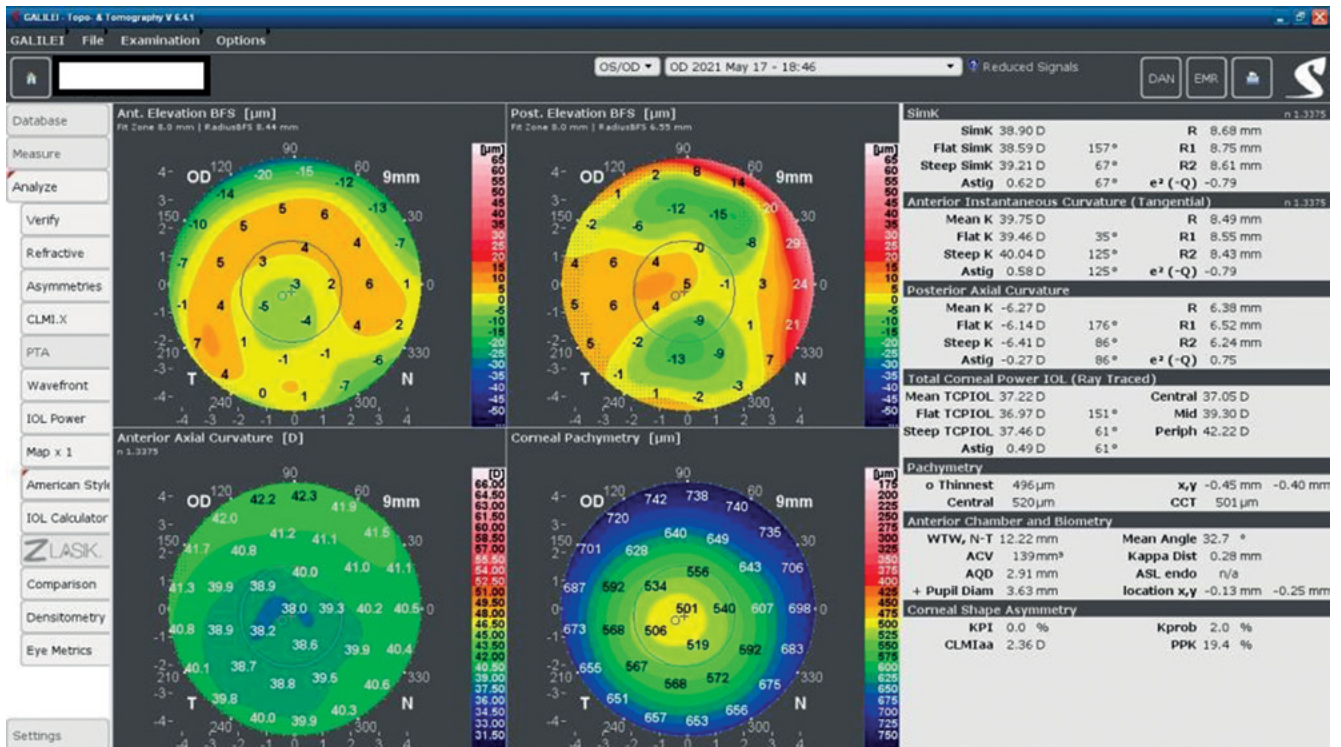


Rycina 4. Kwalifikacja do chirurgii refrakcyjnej – oko lewe

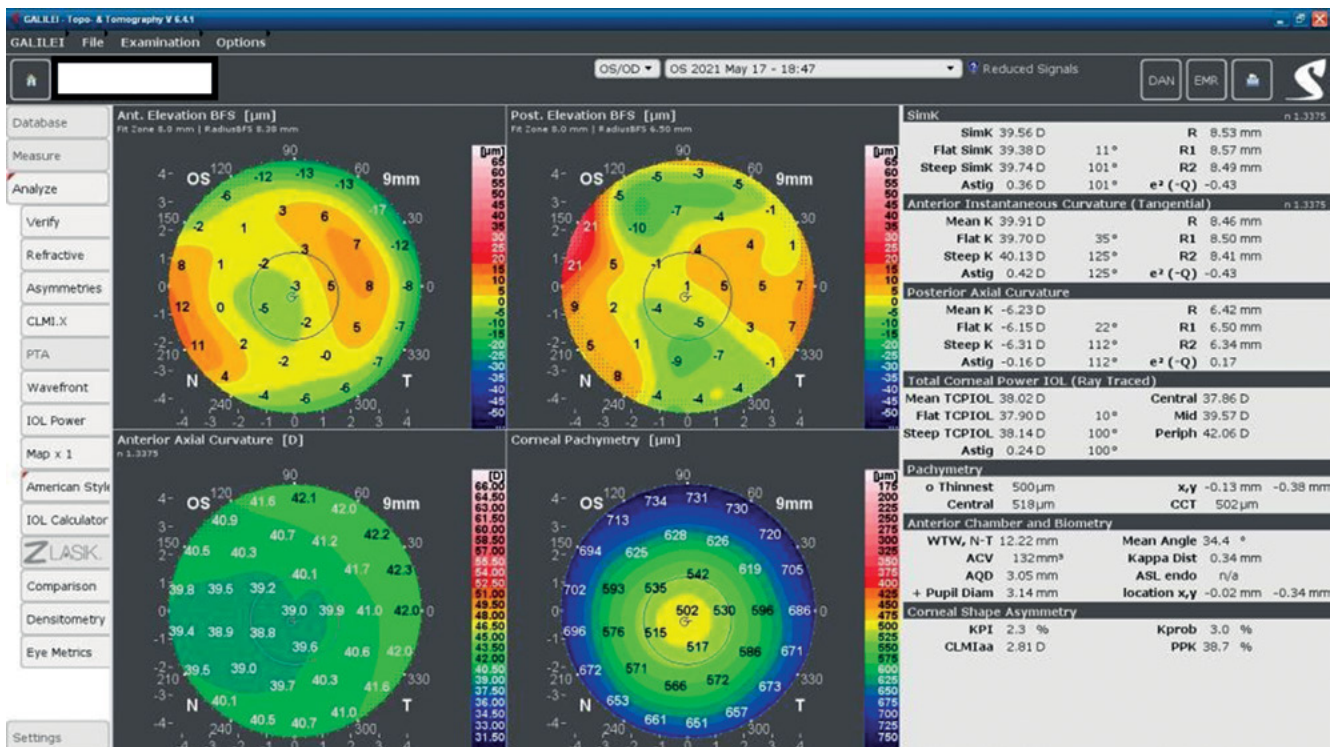
ści w badaniu przedmiotowym oraz w tomografii Galilei (ryciny 5 i 6). Wykonano mapowanie nabłonka rogówki, gdzie w oku prawym stwierdzono lokalny koncentryczny przerost komórek nabłonka w centrum (rycina 7). Zalecenie pooperacyjne utrzymano do kolejnej kontroli, na której

pacjentka nie zgłaszała dolegliwości, w badaniu refrakcji nie stwierdzono wcześniej obserwowanej nadwzroczności, ostrość wzroku wynosiła Vod 1,0 sc i Vos 1,0 sc, w badaniu przedmiotowymi i badaniach dodatkowych nie stwierdzono odchyień.





Rycina 5. Tomografia po zabiegu SMILE – oko prawe



Rycina 6. Tomografia po zabiegu SMILE – oko lewe

## SOCZEWKI KONTAKTOWE

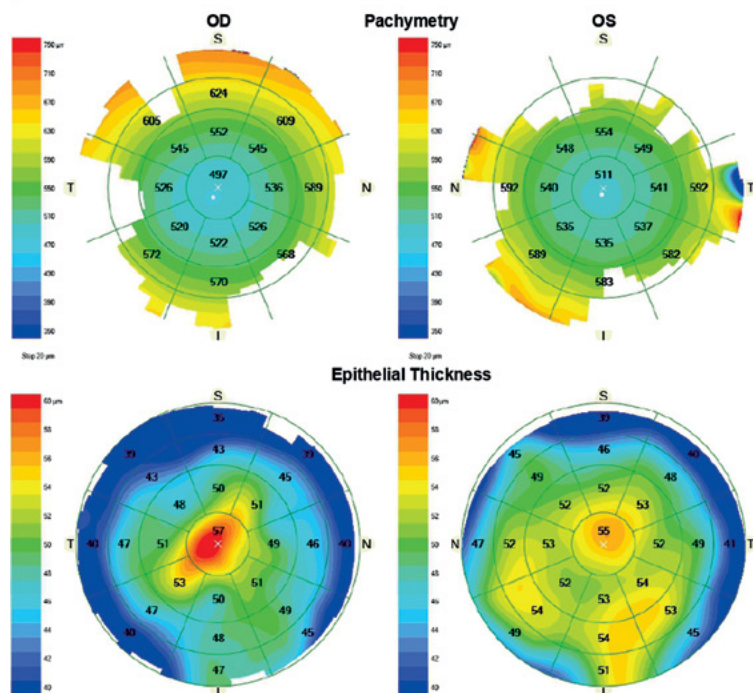
Grubość nabłonka rogówki u pacjentów noszących soczewki kontaktowe jest różna w porównaniu z występującą u osób zdrowych z grupy kontrolnej. W badaniu z wykorzystaniem SD-OCT porównującym pacjentów noszących

miękkie hydrożelowe soczewki kontaktowe przez minimum 2 lata i grupę kontrolną centralna grubość nabłonka wynosiła  $49,2 \pm 1,9 \mu\text{m}$  w grupie badanej i  $54,4 \pm 1,1 \mu\text{m}$  w grupie kontrolnej [38]. Wczesniejsze badania z wykorzystaniem zmodyfikowanej pachymetrii potwierdzają ścieńczenie rogówki



Pachymetry Analysis : Pachymetry

OD ● | ● OS



**Pachymetry OD**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	489	497	513	-	-
2.0-5.0	495	534	589	30	25
5.0-7.0	544	591	659	54	37
Minimum Thickness (µm)		489	Y Min (µm)		-290
Pachy Min-Median (µm)		-41	Central Corneal Thickness (µm)		491

**Pachymetry OS**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	505	511	521	-	-
2.0-5.0	512	542	592	19	11
5.0-7.0	556	588	628	-	-
Minimum Thickness (µm)		505	Y Min (µm)		-216
Pachy Min-Median (µm)		-34	Central Corneal Thickness (µm)		506

**Epithelial Thickness OD**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	52	57	62	-	-
2.0-5.0	45	50	59	0	-2
5.0-7.0	37	46	51	-5	-2
7.0-9.0	30	41	50	-12	-1
Minimum Thickness (µm)		30	Y Min (mm)		4.4
Min-Median (µm)		-6	Central Thickness (µm)		61

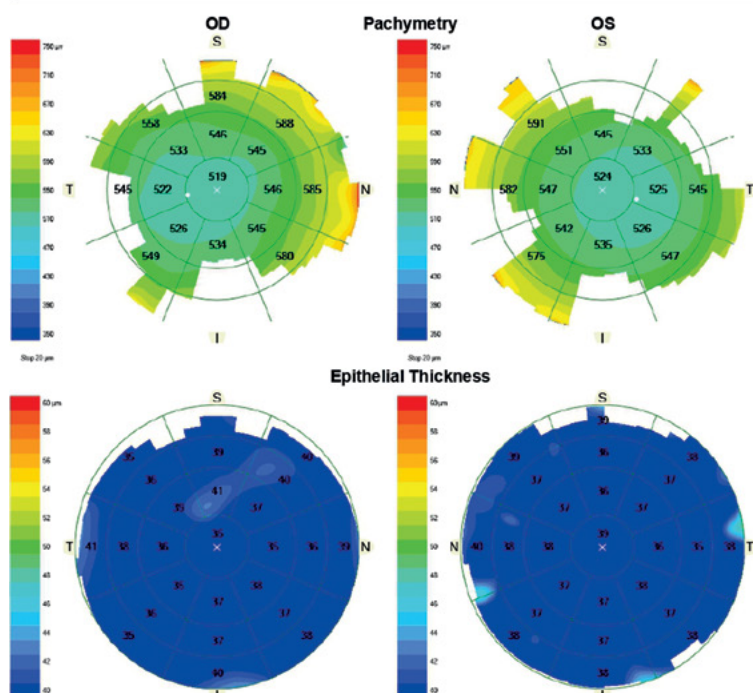
**Epithelial Thickness OS**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	52	55	57	-	-
2.0-5.0	48	53	56	-1	-2
5.0-7.0	41	51	56	-8	-4
7.0-9.0	33	45	56	-12	0
Minimum Thickness (µm)		33	Y Min (mm)		4.2
Min-Median (µm)		-5	Central Thickness (µm)		57

Rycina 7. Mapowanie nabłonka – przerost komórek nabłonka w oku prawym

Pachymetry Analysis : Pachymetry

OD ● | ● OS



**Pachymetry OD**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	514	519	529	-	-
2.0-5.0	514	537	567	12	19
5.0-7.0	529	570	614	-	39
Minimum Thickness (µm)		514	Y Min (µm)		-174
Pachy Min-Median (µm)		-21	Central Corneal Thickness (µm)		516

**Pachymetry OS**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	519	524	532	-	-
2.0-5.0	519	538	573	10	25
5.0-7.0	530	568	621	-	44
Minimum Thickness (µm)		519	Y Min (µm)		-287
Pachy Min-Median (µm)		-17	Central Corneal Thickness (µm)		523

**Epithelial Thickness OD**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	34	35	42	-	-
2.0-5.0	34	37	43	4	2
5.0-7.0	33	37	42	2	4
7.0-9.0	30	38	44	-	5
Minimum Thickness (µm)		28	Y Min (mm)		-3.5
Min-Median (µm)		-3	Central Thickness (µm)		35

**Epithelial Thickness OS**

Range (mm)	Min. (µm)	Avg. (µm)	Max. (µm)	S-I (µm)	SN-IT (µm)
0.0-2.0	37	39	41	-	-
2.0-5.0	33	37	40	-1	-1
5.0-7.0	33	37	43	-1	0
7.0-9.0	32	39	48	1	1
Minimum Thickness (µm)		32	Y Min (mm)		-2.4
Min-Median (µm)		-4	Central Thickness (µm)		40

Rycina 8. Ścienzenie nabłonka po soczewkach kontaktowych

u pacjentów noszących soczewki kontaktowe w porównaniu ze zdrową kontrolą ( $41 \pm 7 \mu\text{m}$  vs  $48 \pm 5 \mu\text{m}$ ) [39]. Z drugiej strony u pacjentów noszących w trybie przedłużonym soczewki silikonowo-hydrożelowe korygujące nadwzroczność

zaobserwowano pogrubienie nabłonka rogówki w centrum ( $53,27$  vs  $50,91 \mu\text{m}$  po 7 dniach) [40]. Pacjenci noszący nisko-przepuszczalne soczewki kontaktowe mają cieńszy nabłonek w porównaniu z pacjentami noszącymi wysokoprzepusz-



czalne soczewki [41]. Stosowanie soczewek kontaktowych wpływa na budowę rogówki na poziomie komórek i tkanek oraz na homeostazę powierzchni oka. W badaniu porównującym oboje oczu u pacjentów stosujących jednocześnie soczewkę kontaktową w trybie przedłużonym, w oku z soczewką stwierdzono zmniejszenie wychwyty tlenu o 14,8%, ścięczenie nabłonka o 5,6%, ścięczenie zrębu o 2,3%, zwiększenie polimegatyizmu śródbłonka o 22% i obecność mikrocyst nabłonkowych. Powrót do wyjściowych wartości grubości nabłonka nastąpił po 33 dniach od zaprzestania noszenia soczewek kontaktowych, grubość zrębu i wielkość komórek śródbłonka pozostały niezmienione [42]. Nowsze badanie z wykorzystaniem OCT porównywało grubość nabłonka między okiem z nałożoną soczewką kontaktową, które zasłonięto na 3 godziny, a drugim okiem bez soczewki. Po zdjęciu soczewki kontaktowej grubość nabłonka była nieznacznie zwiększona ( $1,7 \pm 4,8\%$  – bez istotności statystycznej), natomiast po 100 minutach zaobserwowano ścięczenie nabłonka ( $3,0 \pm 4,5\%$ ,  $p < 0,05$ ). W grupie kontrolnej pomiar wykonany po zdjęciu soczewki z drugiego oka nie wykazał zmiany grubości nabłonka, natomiast w tym po 100 minutach zaobserwowano ścięczenie całej rogówki. Obrzęk nabłonka i następcze jego ścięczenie może być mechanizmem regulatorowym chroniącym rogówkę przed hipoksją, dodatkowo badanie wykazało, że przebudowa nabłonka jest sprzężona obuocześnie [43]. U pacjentów leczonych ortokorekcją bezpośrednio po zdjęciu soczewki dochodzi do pogrubienia rogówki, z następczym powrotem do wartości wyjściowych. W badaniu z wykorzystaniem aparatu OCT (Humphrey Systems, Dublin, CA) porównywano grubość nabłonka i rogówki u pacjentów przed zastosowaniem i po zastosowaniu twardej soczewki kontaktowej w nocy. Obrzęk rogówki był największy bezpośrednio po zdjęciu soczewki – 4,9% w centrum i 6,2% paracentralnie. Bezpośrednio po zdjęciu soczewki zaobserwowano ścięczenie nabłonka o 7,3%, które postępowo i osiągnęło największą wartość 4. dnia stosowania soczewek przez noc – 13,5%. Po 72 godzinach od zakończenia leczenia twardymi soczewkami kontaktowymi, grubość nabłonka rogówki i całej rogówki wróciła do wartości wyjściowych [44]. Zniekształcenie rogówki wywołane soczewkami kontaktowymi może przypominać w topografii wczesną ektazję, ale badanie grubości nabłonka pozwala różnicować obie jednostki. Nieregularny astygmatyzm obserwowany w topografii może występować zarówno w stożku rogówki, jak i być indukowany przez soczewki kontaktowe. W cytowanym badaniu centralna grubość nabłonka nie różniła się u pacjentów ze stożkiem, pacjentów po soczewkach kontaktowych i u zdrowych osób z grupy kontrolnej:  $53 \pm 5 \mu\text{m}$  vs  $51 \pm 6 \mu\text{m}$  vs  $55 \pm 3 \mu\text{m}$ . Jednak największa grubość nabłonka rogówki była statystycznie większa u pacjentów ze stożkiem w porównaniu z grupą kontrolną:  $63 \pm 7 \mu\text{m}$  vs  $57 \pm 3 \mu\text{m}$ , reszta pomiarów nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W stożku zaobserwowano ścięczenie nabłonka w miejscu największego wypiętrzenia krzywizny rogówki w topografii i pogrubienie w obwodowej części wystroniemienia. Przy soczewkach kontaktowych nabłonek ulega pogrubieniu nad miejscem największego

ścięczenia. Cytowane badanie pokazuje, że wykorzystanie mapowania nabłonka rogówki pozwala na różnicowanie ektazji i zniekształcenia wywołanego soczewkami kontaktowymi, jednak samo porównanie grubości nabłonka nie wystarcza do postawienia diagnozy [45]. W innym badaniu porównującym mapy rozmieszczenia nabłonka oraz topografię rogówki między pacjentami ze stożkiem rogówki, pacjentami z postacią przedkliniczną stożka, pacjentami o zmienionej topografii po soczewkach kontaktowych a zdrową grupą kontrolną autorzy wykorzystali indeks PSD (*Pattern Standard Deviation*). Na podstawie przedniej krzywizny oraz rozmieszczenia nabłonka badacze stworzyli indeks zdeformowania, przedstawiony w postaci mapy, która obrazowała stożek rogówki jako wartości ujemne, a deformację po soczewkach jako wartości dodatnie. To narzędzie pokazuje, że mapowanie nabłonka dostarcza cennych informacji w różnicowaniu stożka rogówki i atypowej topografii [46]. Samodzielny pomiar grubości i rozmieszczenia nabłonka nie ma wystarczającej mocy diagnostycznej, jednak w połączeniu z topografią rogówki lub mapą krzywizny przedniej tworzy czułe narzędzie diagnostyczne, szczególnie jeśli te dane zostaną ze sobą skorelowane. Na podstawie stosunku przedniej krzywizny rogówki i grubości nabłonka stworzono wskaźnik modulacji nabłonkowej (*Epithelial Modulation index*), który w zdrowych oczach wynosił  $-0,6 \pm 1,0 \mu\text{m}/\text{m}$ , w postaci przedklinicznej  $37,0 \pm 23,0 \mu\text{m}/\text{m}$ , a w *forme fruste*  $7,3 \pm 13,2 \mu\text{m}/\text{m}$ . Czułość badania wynosiła  $100 \pm 0\%$ ,  $100 \pm 0\%$  i  $53,1 \pm 1,5\%$  dla objawowej, przedklinicznej postaci stożka i *forme fruste keratoconus* [47].

### Przypadek 3

Kobieta, lat 45, bez obciążeń ogólnych zgłosiła się na badanie kwalifikacyjne do laserowej korekcji wady wzroku z powodu nietolerancji soczewek kontaktowych. Nosiła jednodniowe soczewki kontaktowe o mocy  $-3,0 \text{ D}$  od 20 lat. Ostrość wzroku wynosiła  $\text{Vod } 1,0 \text{ cc } -3,25 \text{ Dsph}/-0,5 \text{ Dcyl ax } 180$ ,  $\text{Vos } 1,0 \text{ cc } -3,25 \text{ Dsph}$ ,  $\text{Sn } 0,5 \text{ add } +1,5 \text{ Dsph}$  (oko prawe),  $\text{Sn } 0,5 \text{ add } +1,5 \text{ Dsph}$  (oko lewe). Podczas wizyty nie stwierdzono odchyień w badaniu Galilei, badanie mapowania nabłonka wykazało globalne ścięczenie nabłonka (rycina 8). Zalecono zaprzestanie stosowania soczewek kontaktowych przez okres 4 tygodni. Po tym czasie zaobserwowano normalizację parametrów nabłonka rogówki i pacjentka została zakwalifikowana do laserowej korekcji wzroku metodą PRESBYOND. Za pomocą lasera femtosekundowego (Visumax Carl Zeiss) wytworzono klapkę średnicy 8,1 mm i głębokości 120  $\mu\text{m}$ , strefa ablacji została wykonana laserem ekscimerowym (Carl Zeiss MEL80) i wynosiła 6,5 mm średnicy i 40  $\mu\text{m}$  głębokości w oku prawym oraz 6,5 mm średnicy i 69  $\mu\text{m}$  głębokości w oku lewym. Po miesiącu ostrość wzroku wynosiła obuocześnie do dali 1,0 sc i obuocześnie do bliży 0,5 sc, pacjentka nie zgłaszała dolegliwości.

### PODSUMOWANIE

Nowe kierunki w chirurgii refrakcyjnej, takie jak wprowadzenie lasera femtosekundowego i analiza czoła fali do LASIK [48], rozpowszechnienie SMILE i zindywiduali-

zowane profile ablacji, rozszerzają wskazania do zabiegów chirurgii refrakcyjnej, ale też zwiększają zapotrzebowanie na czułe narzędzia diagnostyczne, umożliwiające zidentyfikowanie pacjentów z przeciwwskazaniami do zabiegu [49]. Szacuje się, że w grupie kandydatów do chirurgii refrakcyjnej, pacjenci z *forme fruste* stanowią 2,9–18,7% [50-51]. Rozpoznanie choroby na wczesnym etapie i wykluczenie z zabiegu refrakcyjnego nie tylko chroni przed pooperacyjnymi powikłaniami, ale też umożliwia wczesne wdrożenie leczenia w postaci utwardzania rogówki (CXL) lub wszczepienia pierścieni śródrogówkowych, które poprawiają rokowanie dotyczące widzenia [52-55]. W standardowej diagnostyce wykorzystuje się topografię, która wiernie odwzorowuje przednią powierzchnię rogówki wraz z keratometrią i tomografię, która używana jest do oceny m.in. jej tylnej powierzchni i grubości. Największą wartość predykcyjną w przedklinicznej postaci stożka ma tylne wypiętrzenie rogówki. W diagnostyce chorób rzadkich, takich jak stożek rogówki, pojedyncze badanie przesiewowe może dawać nadmiar fałszywie dodatnich rozpoznań, dlatego w celu potwierdzenia diagnozy wskazane jest przeprowadzenie innych, niezależnych badań. Nową daną możliwą do uzyskania w OCT stało się mapowanie grubości nabłonka. Na podstawie badań histopatologicznych biorców przeszczepów rogówki stwierdzono, że w miejscu największego ścięczenia spada również grubość nabłonka. Badania OCT potwierdziły tę obserwację, dodatkowo stwierdzono kompensacyjny przerost nabłonka wokół miejsca wypiętrzenia, nadający nabłonkowi kształt obwarzanka. Remodeling nabłonka może maskować ścięczenie zrębu i nieprawidłową przednią krzywiznę w topografii, dlatego przeprowadzenie dodatkowego badania ułatwia ustalenie rozpoznania. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do

chirurgii refrakcyjnej mapowanie nabłonka pozwala na zaplanowanie parametrów lasera. Atypowa grubość nabłonka rogówki w krótkowzroczności zwiększa ryzyko pooperacyjnego błędu refrakcji, cieńszy nabłonek zwiększa ryzyko przekorygowania w kierunku nadwzroczności, natomiast grubszy – powstania wady resztkowej. Znając przedoperacyjną grubość nabłonka rogówki, można zaplanować śródoperacyjną wielkość klapki i głębokość cięcia, co ma szczególne znaczenie w chirurgii refrakcyjnej z wykorzystaniem ultracienkich płatków. Przedstawione przypadki pokazują rolę mapowania nabłonka rogówki w kwalifikacji do chirurgii refrakcyjnej, a dostępna literatura potwierdza powtarzalność metody. Noszenie soczewek kontaktowych w trybie przedłużonym lub nieprawidłowa pielęgnacja zmniejszają dopływ tlenu do tkanek rogówki. Upośledzony metabolizm tlenowy osłabia barierę nabłonkową, co zwiększa podatność rogówki na infekcje. Ścieńczenie nabłonka w odpowiedzi na długotrwałe noszenie soczewek kontaktowych może być metodą autoregulacji wymiany gazowej między rogówką a środowiskiem. Remodeling nabłonka u pacjentów noszących soczewki kontaktowe może prowadzić do atypowej topografii i wzbudzać podejrzenie stożka lub stanu po laserowej korekcji krótkowzroczności. Połączenie topografii i mapowania nabłonka, szczególnie w postaci ilościowych wskaźników pozwala na różnicowanie tych stanów. Prezentowana literatura oraz doświadczenie własne pokazują, że mapowanie nabłonka rogówki stanowi cenne narzędzie diagnostyczne w okulistyce.

## OŚWIADCZENIA

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Praca nie uzyskała finansowania zewnętrznego.

Zgoda Komisji Bioetycznej nie była wymagana.

## Piśmiennictwo

1. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA i wsp. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1584-1589.
2. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A i wsp. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002; 7: 457-463.
3. Venkateswaran N, Galor A, Wang J i wsp. Optical coherence tomography for ocular surface and corneal diseases: a review. *Eye Vis (Lond)* 2018; 5: 13.
4. Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK i wsp. Optical coherence tomography-principles and applications. *Reports on Progress in Physics* 2003; 66: 239.
5. Zagon IS, Sassani JW, Ruth TB i wsp. Epithelial adhesion complexes and organ culture of the human cornea. *Brain Res* 2001; 900: 205-213.
6. Patel S, Marshall J, Fitzke FW 3rd. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg* 1995; 11: 100-105.
7. Khamar P, Rao K, Wadia K, Ritika D i wsp. Advanced epithelial mapping for refractive surgery. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68: 2819-2830.
8. Hashmani N, Hashmani S, Saad CM. Wide Corneal Epithelial Mapping Using an Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1652-1658.
9. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL i wsp. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology* 2012; 119: 2425-2433.
10. Haque S, Jones L, Simpson T. Thickness mapping of the cornea and epithelium using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci* 2008; 85: E963-E976.
11. Wu Y, Wang Y. Detailed Distribution of Corneal Epithelial Thickness and Correlated Characteristics Measured with SD-OCT in Myopic Eyes. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 1018321.
12. Gerstman DR. The biomicroscope and Vickers image splitting eyepiece applied to the diurnal variation in human central corneal thickness. *J Microsc* 1972; 96: 385-388.
13. Du C, Wang J, Cui L i wsp. Vertical and horizontal corneal epithelial thickness profiles determined by ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Cornea* 2012; 31: 1036-1043.
14. Wang J, Jiao S, Ruggeri M i wsp. In situ visualization of tears on contact lens using ultra high resolution optical coherence tomography. *Eye Contact Lens* 2009; 35: 44-49.



15. CIRBUS HD-OCT User Manual – Models 500, 5000 [editorial] 2015. Dostępne na: [https://www.google.com/url?q=https://www.zeiss.co.uk/content/dam/Meditec/gb/Chris/Refractive-Business-Builder/2018Updates/UserGuides/oct\\_usermanual.pdf&sa=D&source=docs&ust=1647822922532986&usq=A0vVaw208dFhP021LlGhPrdNWSNv](https://www.google.com/url?q=https://www.zeiss.co.uk/content/dam/Meditec/gb/Chris/Refractive-Business-Builder/2018Updates/UserGuides/oct_usermanual.pdf&sa=D&source=docs&ust=1647822922532986&usq=A0vVaw208dFhP021LlGhPrdNWSNv).
16. Amoils SP, Deist MB, Gous P, Amoils PM. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than -4.0 to -7.0 diopters of myopia. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 967-977.
17. Shi Y. Strategies for improving the early diagnosis of keratoconus. *Clin Optom (Auckl)* 2016; 13-21.
18. Xu Z, Jiang J, Yang C i wsp. Value of corneal epithelial and Bowman's layer vertical thickness profiles generated by UHR-OCT for sub-clinical keratoconus diagnosis. *Sci Rep* 2016; 6: 31550.
19. Kandler P, Khoramnia R, Wang X. Current Developments in Corneal Topography and Tomography. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1466.
20. Miháltz K, Kovács I, Takács A i wsp. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea* 2009; 28: 976-980.
21. de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L i wsp. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008; 115: 1534-1539.
22. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233: 701-707.
23. Tsubota K, Mashima Y, Murata H i wsp. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea* 1995; 14: 77-83.
24. Sykakis E, Carley F, Irion L i wsp. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology* 2012; 44: 234-239.
25. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD i wsp. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes [published correction appears in *J Refract Surg* 2013; 29: 234]. *J Refract Surg* 2013; 29: 173-179.
26. Fernández Pérez J, Valero Marcos A, Martínez Peña FJ. Early diagnosis of keratoconus: what difference is it making? *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1465-1466.
27. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 604-610.
28. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M i wsp. Repeatability of layered corneal pachymetry with the artemis very high-frequency digital ultrasound arc-scanner. *J Refract Surg* 2010; 26: 646-659.
29. Yadav R, Kottaiyan R, Ahmad K i wsp. Epithelium and Bowman's layer thickness and light scatter in keratoconic cornea evaluated using ultrahigh resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2012; 17: 116010.
30. Li Y, Tan O, Brass R i wsp. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology* 2012; 119: 2425-2433.
31. Zhou W, Stojanovic A. Comparison of corneal epithelial and stromal thickness distributions between eyes with keratoconus and healthy eyes with corneal astigmatism  $\geq 2.0$  D. *PLoS One* 2014; 9: e85994.
32. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. Epithelial and stromal remodeling after corneal collagen cross-linking evaluated by spectral-domain OCT. *J Refract Surg* 2014; 30: 122-127.
33. Cho Y, Hieda O, Wakimasu K i wsp. Multiple Linear Regression Analysis of the Impact of Corneal Epithelial Thickness on Refractive Error Post Corneal Refractive Surgery. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 326-332.
34. Latifi G, Mohammadi SS, Davoodabadi M. Longitudinal Epithelial Thickness Profile Changes 18 Months After Photorefractive Keratectomy. *Cornea* 2021; 40: 430-439.
35. Fan L, Xiong L, Zhang B, Wang Z. Longitudinal and Regional Non-uniform Remodeling of Corneal Epithelium After Topography-Guided FS-LASIK. *J Refract Surg* 2019; 35: 88-95.
36. Ryu IH, Kim BJ, Lee JH i wsp. Comparison of Corneal Epithelial Remodeling After Femtosecond Laser-Assisted LASIK and Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *J Refract Surg* 2017; 33: 250-256.
37. Wang Y, Zhang XF, Qian YF i wsp. Comparison of corneal epithelial remodeling after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2020; 56: 93-102.
38. Hong J, Qian T, Yang Y i wsp. Corneal epithelial thickness map in long-term soft contact lenses wearers. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 1455-1461.
39. Pérez JG, Méijome JM, Jalbert I i wsp. Corneal epithelial thinning profile induced by long-term wear of hydrogel lenses. *Cornea* 2003; 22: 304-307.
40. Stachura J, Mlyniuk P, Bloch W i wsp. Shape of the anterior surface of the cornea after extended wear of silicone hydrogel soft contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 2021; 41: 683-690.
41. Jalbert I, Sweeney DF, Stapleton F. The effect of long-term wear of soft lenses of low and high oxygen transmissibility on the corneal epithelium. *Eye (Lond)* 2009; 23: 1282-1287.
42. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A i wsp. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1489-1501.
43. Wang J, Thomas J, Cox I i wsp. Noncontact Measurements of Central Corneal Epithelial and Flap Thickness after Laser In Situ Keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1812-1816.
44. Sameena H, Fonn D, Simpson T i wsp. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 189-193.
45. Schallhorn JM, Tang M, Li Y i wsp. Distinguishing between contact lens warpage and ectasia: Usefulness of optical coherence tomography epithelial thickness mapping [published correction appears in *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 1367-1368]. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 60-66.
46. Tang M, Li Y, Chamberlain W i wsp. Differentiating Keratoconus and Corneal Warpage by Analyzing Focal Change Patterns in Corneal Topography, Pachymetry, and Epithelial Thickness Maps. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: OCT544-OCT549.
47. Pavlatos E, Harkness B, Louie D i wsp. Differentiating Between Contact Lens Warpage and Keratoconus Using OCT Maps of Corneal Mean Curvature and Epithelial Thickness. *J Refract Surg* 2022; 38: 112-119.
48. Gui X, Zhang R, Li S i wsp. Comparative analysis of the clinical outcomes between wavefront-guided and conventional femtosecond LASIK in myopia and myopia astigmatism. *Int J Ophthalmol* 2021; 14: 1581-1588.
49. Ang M, Gatinel D, Reinstein DZ i wsp. Refractive surgery beyond 2020. *Eye (Lond)* 2021; 35: 362-382.
50. Bejdic N, Biscevic A, Pjano MA i wsp. Incidence of Keratoconus in Refractive Surgery Population of Vojvodina – Single Center Study. *Mater Sociomed* 2020; 32: 46-49.
51. Al-Amri AM. Prevalence of Keratoconus in a Refractive Surgery Population. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 5983530.

52. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E i wsp. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 796-801.
53. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.
54. Colin J, Cochener B, Savary G i wsp. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 1117-1122.
55. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F i wsp. Efficacy of Different Procedures of Intra-Corneal Ring Segment Implantation in Keratoconus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8: 38.