

Meta analiza uspješnosti postupka umreževanja kolagena u liječenju keratokonusa

Herega, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:346642>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Ivan Herega

META-ANALIZA USPJEŠNOSTI

POSTUPKA UMREŽAVANJA

KOLAGENA U LIJEČENJU

KERATOKONUSA

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Ivan Herega

META-ANALIZA USPJEŠNOSTI

POSTUPKA UMREŽAVANJA

KOLAGENA U LIJEČENJU

KERATOKONUSA

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: prof. prim. dr. sc. Dubravka Biuk, dr. med.

Rad ima 44 listova, 28 tablica i 15 slika.

ZAHVALE

Mojoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Dubravki Biuk, dr. med., zahvaljujem na radu, trudu i nadgledanju provedbe ovog rada.

Zahvaljujem dr. sc. Kristini Kralik na smjernicama za provođenje statističke obrade podataka.

Od srca zahvaljujem svojoj majci Slađani i ocu Stjepanu na bezuvjetnoj potpori, žrtvovanju i ljubavi tijekom cijeloga života. Bez njih ovaj rad ne bi bio moguć.

Imam najbolju mamu i tatu na cijelom svijetu!

Zahvaljujem bratu Tomislavu i sestri Maji.

Zahvaljujem pokojnoj baki Agici i pokojnom djedu Miši.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1...UVOD.....	1
1.1..Etiologija i patogeneza.....	1
1.2..Epidemiologija.....	1
1.3..Klinička slika.....	2
1.4..Dijagnoza.....	3
1.5..Liječenje.....	4
2...CILJ RADA.....	7
3...MATERIJALI I METODE.....	8
3.1..Ustroj studije.....	8
3.2..Materijali.....	8
3.3..Metode.....	9
3.4..Statističke metode.....	10
4. REZULTATI.....	12
4.1. Obilježja studija.....	12
4.2. Primarni ishodi.....	16
4.2.1. Maksimalna vrijednost keratometrije.....	16
4.2.2. Nekorrigirana vidna oštrina.....	18
4.3. Sekundarni ishodi.....	20
4.3.1. Najbolja korigirana vidna oštrina.....	20
4.3.2. Najtanja debljina rožnice.....	22
4.3.3. Manifestni refrakcijski sferni ekvivalent.....	24
4.3.4. Cilindri.....	26
4.3.5. Gustoća endotelnih stanica.....	28
4.4..Ishodi sigurnosti liječenja.....	30
5...RASPRAVA.....	32
6...ZAKLJUČAK.....	36
7...SAŽETAK.....	37
8...SUMMARY.....	38
9. LITERATURA.....	39
10. ŽIVOTOPIS.....	44

POPIS KRATICA

- BCVA najbolja korigirana vidna oštrina (engl. *best-corrected visual acuity*)
- CCT središnja debljina rožnice (engl. *central corneal thickness*)
- CXL križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *corneal collagen cross-linking*)
- CYL cilindar (engl. *cylinder*)
- GES gustoća endotelnih stanica
- KC keratokonus (engl. *Keratoconus*)
- Kmax maksimalna vrijednost keratometrije
- MRSE manifestni refrakcijski sferni ekvivalent (engl. *Manifest refraction spherical equivalent*)
- NRCT nerandomizirano kliničko ispitivanje (engl. *nonrandomized clinical trial*)
- OCT optička koherentna tomografija (engl. *optical coherence tomography*)
- PRK fotorefraktivna keratektomija (engl. *photorefractive keratectomy*)
- PTK fototerapijska keratektomija (engl. *phototherapeutic keratectomy*)
- RCT randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. *randomized controlled trial*)
- SCXL standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *standard corneal collagen cross-linking*)
- TCT najtanja debljina rožnice (engl. *thinnest cornea thickness*)
- TCXL transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *transepithelial corneal collagen cross-linking*)
- UCVA nekorigirana vidna oštrina (engl. *uncorrected visual acuity*)
- UVA ultraljubičasto A (engl. *ultraviolet A*)

1. UVOD

Keratokonus (KC) je progresivna, degenerativna, bilateralna, asimetrična bolest rožnice koja uzrokuje promjene u strukturi kolagena, što posljedično dovodi do stanjenja i protruzije rožnice koja se manifestira karakterističnim koničnim oblikom. Protruzija inducira kratkovidnost i nepravilni astigmatizam što uzrokuje pad vidne oštine, distorziju slike te povećanu osjetljivost na svjetlost i odsjaj. To je najčešća ektazija rožnice (1). Klasično je definirana kao neupalna bolest jer oči pogođene s KC-om ne pokazuju klasične znakove upale te KC nije povezan s drugim upalnim bolestima. Međutim novija istraživanja pokazuju povezanost s upalnim medijatorima (2).

1.1. Etiologija i patogeneza

Spoznaja o etiologiji i patogenezi KC-a je ograničena zbog teškoća u istraživanju. Bolest je multifaktorska, s genetskim i okolišnim utjecajem. Najčešća vrsta KC-a je sporadična (3). Genetskoj komponenti bolesti u prilog govore činjenice da se slučajevi obiteljskog KC-a nasljeđuju primarno autosomno dominantno, monozigotni blizanci pokazuju veću usklađenost u topografiji KC-a u usporedbi s dizigotnim blizancima te identificirano je devetnaest vjerojatnih genskih lokusa s mutacijama za KC (4). Štoviše, dokazana je povezanost s drugim genetskim sindromima (npr. Downov sindrom, Ehlers-Danlos sindrom) i činjenica da je konsangvinitet važan faktor rizika za nastanak bolesti (4 – 6).

Smatra se da je okolišni faktor ključan kao okidač za stanje kod genetskih predisponiranih pojedinaca. Prepoznati okolišni faktori uključuju trljanje očiju, što uzrokuje mehaničku traumu, atopijske bolesti (astma, alergije i ekcem) te ultraljubičasto zračenje. Prekomjerno izlaganje ultraljubičastom zračenju može dovesti do oksidativnog oštećenja rožnice. Relativni doprinos navedenih faktora u nastanku bolesti je trenutačno nepoznat (3).

Važno za patogenezu je poremećaj u regulaciji markera oksidativnog stresa i antioksidansa. Dolazi do općeg povećanja markera oksidativnog stresa (posebno reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva) i smanjenja antioksidansa u suzama i rožnici (7). Također su povećane razine degradativnih enzima i inhibitora proteaza, što uzrokuje stanjenje rožnice (8).

1.2. Epidemiologija

Bolest je relativno česta i pogađa oba spola. Incidencija i prevalencija variraju s obzirom na etničku pripadnost i zemljopisnu lokaciju. Najviše stope oboljenja se javljaju kod

osoba u dobi od dvadeset do trideset godina te pripadnika bliskoistočnih i azijskih etničkih skupina. Epidemiološke studije procjenjuju prevalenciju između 0,2 i 4790 na 100 000 stanovnika te incidenciju između 1,5 i 25 na 100 000 stanovnika godišnje (9). Hashemi i suradnici proveli su 2020. godine meta-analizu i izvještavaju da je globalna prevalencija bila 138 na 100 000 stanovnika (10). Prema nekim studijama veća je učestalost KC-a kod muškaraca, dok druge studije su zamijetile veću učestalost kod žena ili nisu pronašle značajnu razliku (9). Prema podacima Hashemi i suradnici, prevalencija KC-a je bila viša kod muškaraca (2060 na 100 000 stanovnika) nego kod žena (1833 na 100 000 stanovnika). Epidemiološka studija koju su proveli Godefrooij i suradnici ukazuje na pet do deset puta veću incidenciju i prevalenciju nego što su ranije prijavljene u populacijskim studijama. Veći postotak dijagnosticiranih pacijenata su bili muškarci (60,6 %) te prosječna dob u trenutku dijagnoze je bila 28,3 godina (11).

1.3. Klinička slika

Početak bolesti varira i obično započinje u pubertetu ili ranoj odrasloj dobi, a rijetko započinje nakon 35. godine. Stanje je progresivno i obično se stabilizira do četvrtog desetljeća života. U početnim stadijima bolesti pacijent je obično asimptomatičan. Napredovanjem bolesti razvija se nepravilni astigmatizma, miopija i često nastaju ožiljci, što dovodi do pada vidne oštine i pojave vizualnih distorzija. Važna značajka KC-a je interokularna asimetrija, tj. bolest zahvaća oba oka, ali jedno oko ima veći stupanj progresije u odnosu na drugo. Napredovanjem bolesti može doći do pucanja Descemetove membrane što omogućuje utjecanje očne vodice u stromu i epitel rožnice te razvoj hidropsa rožnice. Ovo stanje uzrokuje bol, fotofobiju i dodatni pad vidne oštine (1, 3). Iako je hidrops rožnice samoograničavajuće stanje s kliničkim znakovima edema koji se obično povlače nakon tri mjeseca, često ostavlja ožiljak koji narušava vid pacijenta i može zahtijevati potrebu za transplantacijom rožnice (12).

Rani znakovi koji se mogu vidjeti su Fleischerov prsten (djelomični ili potpuni krug depozita željeza u epitelu rožnice) i Vogtove strije (vertikalne linije uzrokovane kompresijom Descemetove membrane). Napredovanjem bolesti može se uočiti Munsonov znak (deformacija donjeg kapka u obliku slova V kada pacijent gleda prema dolje) i Rizzutijev znak (sjajna refleksija s nazalne strane limbusa rožnice) (3).

1.4. Dijagnoza

Vrlo je važno što prije otkriti KC jer terapijski postupci u ranim stadijima imaju najveću učinkovitost u sprječavanju progresije, što može poboljšati dugoročnu prognozu i smanjiti potrebu za transplantacijom rožnice. Otkrivanje pretkliničkih stadija i dalje predstavlja izazov jer simptomi KC-a u ranim fazama mogu nalikovati simptomima običnih refraktivnih pogrešaka. Kriteriji za dijagnozu i definiranje progresije bolesti temelje se na vidnoj oštini te vrijednostima keratometrije i pahimetrije (1, 9).

U dijagnostici KC-a upotrebljava se ispitivanje oštine vida koja pomaže u određivanju utjecaja KC-a na vid. Za ispitivanje oštine vida mogu se koristiti logMAR tablica ili skijaskopija (precizna metoda za određivanje objektivne refrakcijske greške) (1).

Kornealna topografija je neinvazivna slikovna tehnika za prikaz oblika prednje površine rožnice i mjerenje zakrivljenosti (keratometrija). Topografija se može izvesti Placido diskom (npr. *OPD-scan, Nidek; Orbscan, Bausch and Lomb; Atlas, Zeiss*), ali i uređajima za tomografiju. Tipični nalazi KC-a koji se vide topografijom su nepravilni astigmatizam, povećanje zakrivljenosti rožnice i karakteristična deformacija rožnice u obliku konusa (1, 13).

Kornealna tomografija je analiza presjeka pune debljine rožnice (za razliku od topografije rožnice koja analizira samo svojstva prednje površine rožnice), tj. omogućuje trodimenzionalnu vizualizaciju prednje i stražnje površine rožnice te mjerenje debljine rožnice (pahimetrija). Moguće je mjeriti i druge dijelove prednjega segmenta oka (npr. dubina prednje očne sobice, anatomija šarenice, gustoća leće) Prve promjene povezane s KC-om se pojavljuju na stražnjoj površini rožnice, stoga kornealna tomografija je standard dijagnostike. Korisna je u probiru kandidata za rano uvođenje terapije s ciljem sprječavanja progresije bolesti i potrebe za zahtjevnijim kirurškim intervencijama. Neinvazivna je i nema rizika za pacijenta (1, 13). Slike kornealne tomografije mogu se dobiti biomikroskopom s procjepnom svjetiljkom, Scheimpflug kamerama (npr. *Pentacam, Sirius Scheimpflug Tomographer and Topographer, Galilei G6*) i optičkom koherentnom tomografijom (OCT) (14). Pregled oka biomikroskopom s procjepnom svjetiljkom omogućuje analizu detalja prednjega segmenta oka. Korištenjem posebnih lupā moguća je i analiza stražnjega segmenta oka (1). Pentacam je jedan od najkorištenijih sustava za analizu rožnice. Uz pomoć rotirajuće Scheimpflug kamere može trodimenzionalno prikazati cijeli prednji segment oka (15). OCT je neinvazivna slikovna dijagnostička metoda koja analizira prednji i stražnji segment oka. Omogućuje lokalizaciju i mjerenje pojedinih struktura oka, ali i patoloških promjena (1). Nedostaci

kornealne tomografije su potreba pacijenta da drži fiksirani pogled te analiza može biti netočna u slučaju pomicanja oka. Također, biomikroskop s procjepnom svjetiljkom ne može precizno procijeniti stražnju površinu rožnice nakon refraktivne kirurgije (14).

U pokušaju automatizacije otkrivanja i klasifikacija KC-a i drugih ektazija, razvijen je algoritam temeljen na strojnom učenju koji prepoznaje pretklinički keratokonus. Koristi mjere (snimljene kombinacijom Scheimpflug kamere i OCT-a) debljine epitela rožnice i strome kako bi se otkrila područja stanjivanja ili hipertrofije rožnice. Pokazao je izvrsne rezultate u razlikovanju očiju s pretkliničkim KC-om naspram normalnih očiju. Može biti korisno za identifikaciju i praćenje KC-a i drugih ektazija u probirima kako bi se što ranije započelo liječenje (16).

1.5. Liječenje

Opcije za liječenje uvelike ovise o stadiju bolesti i njezinoj progresiji. Koriste se naočale, kontaktne leće, postupak križnog umrežavanja kolagena rožnice (CXL), druga kirurška liječenja i transplantacija rožnice. Korekcija vida u ranom stadiju bolesti je moguća s naočalama. S napredovanjem bolesti potrebne su kontaktne leće; najčešće se koriste plinopropusne leće (engl. *rigid gas permeable contact lenses*) koje izravnavaju nepravilnost rožnice. Rose K leće su najčešće korištene leće kod pacijenata s KC-om. Njihova prednost je u postizanju bolje vidne oštrote i udobnosti. Pacijentima koji imaju izraženiju nepravilnost ili značajnije ožiljkavanje rožnice korekcija vida kontaktnim lećama nije moguća (1).

CXL je minimalno invazivan postupak koji može zaustaviti ili usporiti progresiju KC-a tako što povećava biomehaničku stabilnost i čvrstoću rožnice. Također može poboljšati vidnu oštrinu zbog smanjenja nepravilnoga astigmatizma i stadija keratokonusa. Najučinkovitiji je u početnim stadijima bolesti i prvi je izbor za liječenje pacijenata s progresivnim keratokonusom. Glavne komponente procedure su fotosenzibilizator (riboflavin), izvor ultraljubičastog A zračenja (UVA) te fotokemijska reakcija koja nastaje kao rezultat njihove interakcije. (1).

Prvi put je opisan 2003. godine kada su Wollensak i suradnici ovim postupkom zaustavili progresiju KC-a svih ispitanika u istraživanju, a šesnaest očiju je pokazalo znakove regresije (17). Metoda koju su Wollensak i suradnici koristili je danas poznata kao standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (SCXL) ili Dresden protokol. Izvodi se tako da se u topičkoj anesteziji prvo mehanički struganjem ukloni 7 do 9 mm središnjeg epitela rožnice, potom

slijedi lokalno apliciranje otopine riboflavina (0,1 %-tni riboflavin u 20 %-tnom dekstranu) svake dvije minute kroz trideset minuta. Zatim se rožnica izlaže UVA zračenju valne duljine 365 – 370 nm i intenzitetu zračenja od 3 mW/cm² tijekom trideset minuta kako bi se isporučila ukupna energija od 5,4 J/cm². Tijekom ovog koraka se otopina riboflavina također primjenjuje lokalno svaki pet minuta. Na kraju postupka aplicira se lokalno antibiotik i na rožnicu stavlja terapijska kontaktna leća. Pacijenti moraju nakon procedure primjenjivati antibiotike i kortikosteroide lokalno. Uklanjanje epitela olakšava prodiranje riboflavina i visoku razinu apsorpcije UVA zračenja u stromi (18). Riboflavin je ključan jer djeluje kao fotosenzibilizator za proizvodnju slobodnih radikala koji pokreću proces CXL-a te apsorbira većinu UVA zračenja, sprječavajući oštećenje unutarnjih očnih struktura UVA zračenjem (19). Učinkovitost SCXL-a u zaustavljanju progresije KC-a i ograničenog poboljšanja vida je potvrđena u brojnim kratkoročnim i dugoročnim studijama (18).

SCXL je relativno siguran postupak s niskom stopom komplikacija, no zbog uklanjanja epitela, povezan je s nekoliko komplikacija. Česti prigovor pacijenata je značajna bol i nelagoda tijekom postupka i postoperativno koja se pokušava ublažiti terapijskom kontaktnom lećom i lijekovima protiv bolova. Ostale komplikacije uključuju fotofobiju, suhoću očiju, uporni epitelni defekti, otapanje rožnice, keratitis, privremeno i trajno zamućenje rožnice, degeneracija strome, oštećenje endotela i edem rožnice. Određena klinička stanja povećavaju rizik od komplikacija poput dijabetes, atopija, herpetični keratitis, sezonski keratokonjunktivitis, prethodna LASIK procedura (engl. *laser assisted in situ keratomileusis*) i neke autoimune bolesti (20).

Predložene kontraindikacije za provođenje CXL-a uključuju trudnoću ili dojenje, aktivna upala oka, prethodna infekcija virusom herpesa zbog rizika od reaktivacije virusa, teški centralni ili paracentralni ožiljci rožnice, autoimuni poremećaji, povijest lošeg zarastanja epitela i debljina rožnice manja od 400 µm, koja se sve više smatra relativnom kontraindikacijom jer se u upotrebi različite metode stvorene za pacijente s vrlo tankom rožnicom (18).

Ubrzani CXL (engl. *accelerated corneal collagen cross-linking*) je uveden kako bi se skratilo vrijeme potrebno za postupak i smanjila nelagoda pacijenta. Koristi se UVA zračenje intenziteta 10 mW/cm² tijekom devet minuta. Ova procedura je sigurna i učinkovita, no moguće su promjene na endotelnim stanicama nakon postupka i potrebna su daljnja istraživanja koja bi ispitala dugoročne učinke ovih promjena (13, 18).

Da bi se izbjegle komplikacije uzrokovane uklanjanjem epitela, dio postupka koji uključuje uklanjanje epitela je odstranjen. Ovaj noviji protokol, transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (TCXL), je varijacija Dresden protokola s ciljem očuvanja epitela rožnice. Zbog toga je TCXL poznatiji pod nazivom “*epithelium-on*” CXL dok je SCXL poznat kao “*epithelium-off*” CXL. Međutim, intaktan epitel smanjuje prodiranje riboflavina jer su molekule riboflavina hidrofilne dok je epitel lipofilan što povećava rizik neuspješnosti procedure. Razvijeni su različiti pristupi za povećanje penetracije riboflavina u stromu. Otopini riboflavina se može dodati pomoćna tvar (npr. benzalkonijev klorid, tetrakain, trometamol, etilendiamintetraoctena kiselina) koja oslabljuje međustanične spojeve epitela, time se povećava propusnost epitela i poboljšava penetracija otopine riboflavina. S obzirom na to da dekstran zbog svoje viskoznosti smanjuje penetraciju riboflavina, neka istraživanja su smanjila ili uklonila dekstran iz otopine riboflavina. Noviji pristup ovom problemu je poboljšanje penetracije riboflavina uz pomoć iontoforeze koja stvara električno polje kako bi se povećala difuzija negativno nabijenog riboflavina kroz epitel i stromu (18).

CXL se može kombinirati s drugim tehnikama refraktivne kirurgije s obzirom na to da je rehabilitacija vida nakon CXL-a još uvijek izazovna. Stoga se kod nekih pacijenata, osobito kod onih koji ne mogu nositi kontaktne leće, koristi kombinacija topografski vođene fotorefraktivne keratektomije (PRK) s CXL-om, poznato kao Atena protokol. Cilj ovoga protokola je strukturalna stabilizacija i refraktivna optimizacija središnje prednje rožnice. Studije pokazuju postizanje bolje vidne oštine i stabilnost rožnice naspram terapije samo s CXL-om. Kod osoba s tanjim rožnicama sigurniji je Kretanski protokol, pri izvođenju kojeg se kombinira fototerapijska keratektomija (PTK) i CXL. Koristan je kada je PRK kontraindiciran (21). Decentrirana individualizirana sfero-cilindrična (engl. *decentered customized spherocylindrical*, DISC) ablacija s CXL-om je novija obećavajuća metoda za zaustavljanje CXL-a i poboljšanje vida koja je pokazala izvrsne rezultate u jednom slučaju (22).

2. CILJ RADA

Cilj ovog sustavnog istraživanja i meta-analize je sažeti podatke iz uključenih studija i dati preporuku koju metodu (SCXL ili TCXL) koristiti kod pojedinih pacijenata s obzirom na odabrane parametre ishoda i sigurnosti liječenja.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ustroj studije

Sustavno istraživanje i meta-analiza.

3.2. Materijali

Sustavno istraživanje provedeno je sukladno preferiranim smjernicama za sustavne preglede i meta-analize (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA). Dva autora (diplomant i mentor) neovisno su pretražili baze podataka PubMed i Google Scholar s dogovorenim ključnim riječima koje uključuju bolest (KC), metodu (CXL) i specifični protokol (SCXL i TCXL). Ključne riječi (i njihove varijacije) su se kombinirale koristeći Booleove operatore “AND” i “OR”. Uzeli su se u obzir radovi koji su objavljeni u razdoblju od 1. 1. 2013. do 1. 1. 2023. te na engleskom i hrvatskom jeziku. Posljednji pristup bazama podataka je bio 24. 7. 2024. (Tablica 1).

Tablica 1. Strategija pretraživanja baza podataka

	Ključne riječi	Uključeni filtri
PubMed	<p>“(“keratoconus” OR “KC”) AND (“cross-linking” OR “crosslinking” OR “corneal cross-linking” OR “corneal crosslinking” OR “corneal collagen cross-linking” OR “corneal collagen crosslinking” OR “CXL”) AND (“epithelium” OR “epithelium on” OR “epithelium off” OR “epithelium-on” OR “epithelium-off” OR “epi-on” OR “epi-off” OR “transepithelial”)”</p>	<p>Datum publikacije od 1. 1. 2013. do 1. 1. 2023., kliničko ispitivanje, randomizirano kontrolirano ispitivanje, engleski, hrvatski</p>
Google Scholar	<p>“allintitle:(“keratoconus” “KC”)(“cross-linking” “crosslinking” “corneal cross-linking” “corneal crosslinking” “corneal collagen cross-linking” “corneal collagen crosslinking” “CXL”)(“epithelium” “epithelium on” “epithelium off” “epithelium-on” “epithelium-off” “epi-on” “epi-off” “transepithelial”)”</p>	<p>Vremenski raspon od 2013. do 2023. godine</p>

Kriterij za uključivanje studije je randomizirano kontrolirano istraživanje (RCT) koje uključuje usporedbu ishoda učinkovitosti i sigurnosti SCXL-a s TCXL-om dvanaest mjeseci nakon zahvata kod pacijenata oboljelih s KC-om. Iz meta-analize isključeni su radovi koji ne

uključuju samo ljudske sudionike, radovi koji nisu na hrvatskom ili engleskom jeziku, RCT-ovi koji imaju razdoblje praćenja kraće od dvanaest mjesec ili ne sadržavaju rezultate ishoda koji se prate ili u kojima se CXL kombinira s drugom tehnikom (npr. PRK) kao i nerandomizirana klinička ispitivanja (NRCT), prikazi slučajeva, mišljenja stručnjaka, urednički članci, osvrti i komentari. Nije bilo ograničenja s obzirom na dob i spol ispitanika, etiologiju keratokonusa te prisutne komorbiditete. Nesuglasice u vezi uključivanja i isključivanja određenih studija je riješeno kroz raspravu.

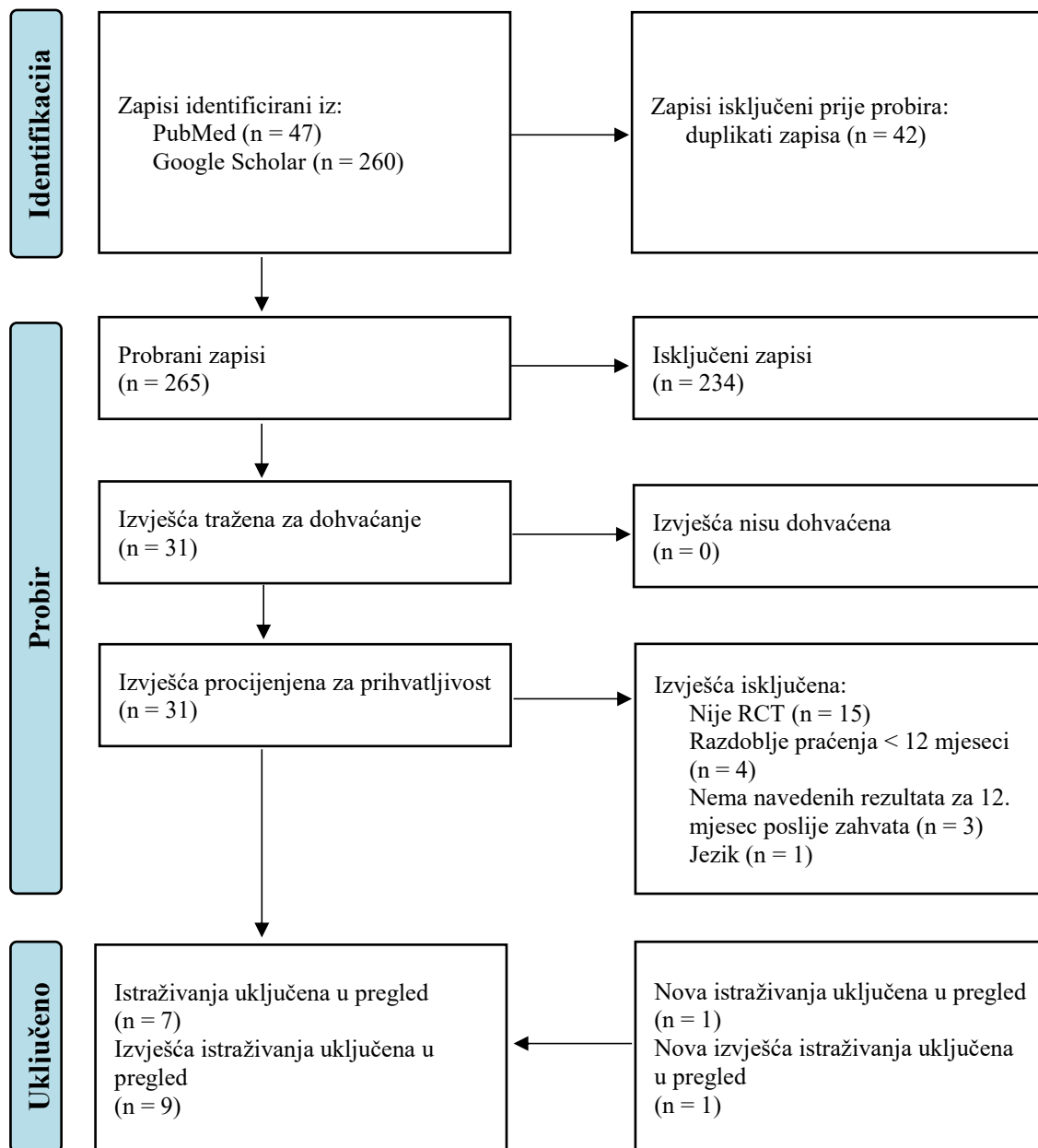
3.3. Metode

S pomoću EndNote programa (inačica 21.4, *Clarivate, Philadelphia, PA, SAD*; <https://endnote.com>; 2024) uklonjena su ona istraživanja koja su duplikati. Ostali duplikati, koji nisu automatski uklonjeni, uklonjeni su ručno. U fazi probira, zapisi su isključeni na temelju čitanja sažetaka i naslova radova. Radovi koji su prošli probir procijenjeni su za prihvatljivost čitanjem cjelovitih tekstova. Popisi referencija uključenih studija ručno su pretraženi kako bi se identificirale dodatne studije (Slika 1). Izvlačenje podataka proveli su autori neovisno, koristeći program Microsoft Excel (inačica 365, *Microsoft Corporation, Redmond, Washington, SAD*). Zabilježeni su podatci koji uključuju ime prvoga autora, godinu istraživanja, lokaciju, ključne detalje o terapijskom protokolu, ukupan broj ispitanika (očiju), broj ispitanika po skupinama (očiju), podatke o ispitanicima (dob, spol), primarni i sekundarni ishod te parametre sigurnosti liječenja. Analiza podataka je vršena samo s dostupnim informacijama, nedostajući podatci nisu imputirani. U slučaju nepotpunih ili nejasnih podataka, autori studija nisu bili kontaktirani.

Primarni ishodi su promjene maksimalne vrijednosti keratometrije (Kmax) i nekorigirane vidne oštine (UCVA). Sekundarni ishodi su promjene u najboljoj korigiranoj vidnoj oštini (BCVA), najtanje debljine rožnice (TCT), manifestnog refrakcijskog sfernog ekvivalenta (MRSE), cilindra (CYL) i gustoće endotelnih stanica. Parametri sigurnosti liječenja koji su praćeni uključuju odgodu u početku reepitelizacije i broj pacijenata s trajnim stromalnim zamućenjem rožnice.

Dva su autora neovisno provela metodološku procjenu kvalitete, odnosno procjenu rizika od pristranosti, koristeći Downs and Black ljestvicu (23). Nesuglasice su riješene raspravom. Stavka 27, koja se odnosi na snagu studije, izmijenjena je; umjesto ocjenjivanja studija prema rasponu snaga, ocijenilo se je li studija napravila izračun snage ili ne (odgovor “da” se

ocijenilo s jednim bodom, a odgovor “ne” i “nije moguće odrediti” s nula bodova). Zbog toga je maksimalan broj bodova 28, umjesto 32.



Slika 1. PRISMA dijagram toka koji prikazuje proces pretraživanja za identifikaciju relevantnih članaka za uključivanje. Rad autora (diplomant) prema predlošku (24).

3.4. Statističke metode

Kategorički podatci su opisani apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za svaku od uključenih studija napravljena je deskriptivna analiza. Slaganje između studija testirana je mjerom heterogenosti, Cochran Q testom. Moguća pristranost objavljivanja (engl. *publication*

bias) testirana je Eggerovim i Beggovim testom rangiranja, a prikazano je "ljevkastim" dijagramom (engl. *funnel plot*). Rezultati različitih studija, s 95 % rasponom pouzdanosti i ukupni učinak s 95 % rasponom pouzdanosti prikazani su s "*forest*" dijagramom (engl. *forest plot*). Zbog heterogenosti, za sve izračune korišten je isključivo model nasumičnog odabira (engl. *random-effects model*). Studije se nisu isključivale s obzirom na heterogenost zbog moguće pristranosti. S obzirom na nedostatak podataka i razlike u prijavljenim jedinicama (pacijenti i oči), kvantitativna meta-analiza sigurnosti liječenja nije provedena; umjesto toga, rezultati studija su kvalitativno analizirani.

Za statističku analizu koristio se MedCalc® Statistical Software (inačica 23.0.1, *MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*).

4. REZULTATI

4.1. Obilježja studija

U meta-analizu uključeno je sedam studija (devet izvješća) s ukupno 360 ispitanika i 424 oka. Šest studija su RCT s paralelnim grupama dok je jedno (Stojanovic i suradnici) kontralateralno (ispitanicima je na jednom oku proveden SCXL, a na drugom TCXL). U istraživanju Lombardo i suradnika, dijelu ispitanika je izveden SCXL u jedno oko te TCXL u drugo dok drugom dijelu ispitanika je izveden SCXL ili TCXL u oba oka (25 – 33). Šest studija je provedeno u Europi, a jedna u Aziji (Tablica 2). Muškarci predstavljaju većinski dio ispitanika (71,9 %). Broj ispitanika po studiji varira od 20 do 119, a broj očiju od 20 do 149. Distribucija broja očiju među grupama je relativno uravnotežena, s 201 očiju (47,4 %) u SCXL grupi i 223 oka (52,6 %) u TCXL grupi (Tablica 3). Aritmetička sredina dobi ispitanika među grupama ne pokazuje značajnu razliku (t-test, $P = 0,68$) (Tablica 4).

U većini studija metodologija SCXL metode ne razlikuje se značajno, dok su u izvođenju TCXL-a prisutne izraženije varijacije (25 – 33). U jednoj je studiji korištena veća koncentracija riboflavina bez dekstrana za pripremu otopine riboflavina (Stojanovic i suradnici). U drugim studijama uočavaju se razlike u koncentraciji dekstrana, dok su Lombardo i suradnici uklonili dekstran, te dodatku pomoćne tvari (trometamol i/ili etilendiamintetraoctena kiselina). Dvije studije (Bikbova i suradnici, Lombardo i suradnici) su primijenile iontoforezom potpomognut TCXL (Tablica 2). Razlike se također uočavaju u postoperativnim terapijskim režimima (antibiotici, kortikosteroidi) među studijama (25 – 33).

Za evaluaciju ispitanika prije izvođenja CXL-a i praćenje nakon zahvata, među studijama razlikuju se uređaji korišteni za mjerenje vidne oštine, keratometriju, pahimetriju i topografiju rožnice (Tablica 2).

Procjenom studija s Downs and Black ljestvicom dobiven je raspon bodova od 16 do 24. Najčešći razlozi gubitka bodova su nedostatak ili neprijavljen pokušaj zasljepljivanja ispitanika u pogledu intervencije koju su primili, kao i nedostatak ili neprijavljen pokušaj zasljepljivanja osoba koji mjere glavne pokazatelje ishoda intervencije. Samo su u radu Rossi i suradnika liječnici i tehničari, koji su izvodili kliničke pretrage, te analitičari podataka bili zasljepljeni za dodijeljene skupine. Također, u svim studijama (osim Lombardo i suradnika), nasumična dodjela intervencije nije bila skrivena od pacijenata i zdravstvenog osoblja (Tablica 5). Većina studija nije pružila detalje o načinu slučajne raspodjele po grupama.

Tablica 2. Osnovne karakteristike uključenih studija i bitne značajke terapijskih protokola.

Studija	Lokacija	Terapijski protokoli	Koncentracija riboflavina i dodatci otopini u TCXL-u	Dijagnostički uređaji
Al Zubi 2019	Jordan	SCXL, TCXL	0,1 % riboflavin, 20% dekstran	Pentacam
Bikbova 2016	Rusija	SCXL, TCXL uz pomoć iontoforeze	0,1 % riboflavin, dekstran	Placido disk (<i>OPD-scan ARK-1000 Nidek, Japan</i>), OCT (<i>Visante; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA</i>)
Lombardo 2016	Italija	SCXL, TCXL uz pomoć iontoforeze	0,1 % riboflavin, trometamol, EDTA	Placido disk, OCT (<i>Visante; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA</i>)
Mastropasqua 2013	Italija	SCXL, TCXL	0,1 % riboflavin, 15 % dekstran, trometamol, EDTA	Pentacam, OCT (<i>RTVue; Optovue, Inc, Fremont, CA</i>)
Rossi 2015	Italija	SCXL, TCXL	0,1 % riboflavin, 15 % dekstran, trometamol, EDTA	Pentacam
Soeters 2015	Nizozemska	SCXL, TCXL	0,1 % riboflavin, 15 % dekstran, EDTA	Pentacam, spekularni mikroskop (<i>SP-3000P</i>), OCT (<i>Visante; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA</i>)
Stojanovic 2014	Norveška	SCXL, TCXL	0,5 % riboflavin	Placido disk (<i>OPD-Scan II, Nidek. Co., Ltd. Aichi, Japan</i>)

SCXL - standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *standard corneal collagen cross-linking*), TCXL - transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *transepithelial corneal collagen cross-linking*), OCT - optička koherentna tomografija (engl. *optical coherence tomography*), EDTA - etilendiamintetraoctena kiselina (eng. *ethylenediaminetetraacetic acid*)

Tablica 3. Broj ispitanika, njihova raspodjela po spolu te broj očiju i raspodjela očiju po grupama

Studija	Ukupan broj ispitanika	Broj muškaraca	Broj žena	Ukupan broj očiju (postotak)	Broj očiju (postotak) SCXL grupe	Broj očiju (postotak) TCXL grupe
Al Zubi 2019	80	60	20	80	40	40
Bikbova 2016	119	82	37	149	73	76
Lombardo 2016	25	21	4	34	12	22
Mastropasqua 2013	35	21	14	40	20	20
Rossi 2015	20	11	9	20	10	10
Soeters 2015	61	47	14	61	26	35
Stojanovic 2014	20	17	3	40	20	20
Ukupno	360 (100)	259 (71,9)	101 (28,1)	424 (100)	201 (47,4)	223 (52,6)

SCXL - standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *standard corneal collagen cross-linking*), TCXL - transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *transepithelial corneal collagen cross-linking*)

Tablica 4. Dob ispitanika u studijama

Studija	Dob (godine) SCXL grupe	Dob (godine) TCXL grupe
	Aritmetička sredina (standardna devijacija)	Aritmetička sredina (standardna devijacija)
Al Zubi 2019	22,89 (3,99)	23,55 (4,01)
Bikbova 2016	30 (6)	28 (6,5)
Lombardo 2016	29,4 (5,6)	31,05 (6,64)
Mastropasqua 2013	23 (2,5)	23 (2,5)
Rossi 2015	30,4 (7,3)	28 (3,8)
Soeters 2015	25,9 (7,6)	26,9 (8)
Aritmetička sredina	27,29 (6,63)	27,02 (6,62)
<i>P</i> *	0,68	

* t-test; SCXL - standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *standard corneal collagen cross-linking*), TCXL - transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *transepithelial corneal collagen cross-linking*)

Tablica 5. Procjena uključenih studija za kvalitetu i rizik pristranosti s Downs and Black ljestvicom. Zelena boja označava odgovor “da” i boduje se s jednim bodom (u stavci pet označava odgovor “parcijalno” i također se boduje s jednim bodom). Plava boja se koristi samo u stavci pet gdje označava odgovor “da” i boduje se s dva boda. Crvena boja označava odgovor “ne” i boduje se s nula bodova. Narančasta boja označava odgovor “nije moguće odrediti” i boduje se s nula bodova.

		Al Zubi 2019	Bikbova 2016	Lombardo 2016	Mastropasqua 2013	Rossi 2015	Soeters 2015	Stojanovic 2014
Izvještavanje	1.							
	2.							
	3.							
	4.							
	5.							
	6.							
	7.							
	8.							
	9.							
	10.							
Vanjska valjanost	11.							
	12.							
	13.							
Unutarnja valjanost (pristranost)	14.							
	15.							
	16.							
	17.							
	18.							
	19.							
	20.							
Unutarnja valjanost (zbunjujući faktori)	21.							
	22.							
	23.							
	24.							
	25.							
	26.							
Snaga	27.							
Ukupno		19	21	24	16	23	24	18

4.2. Primarni ishodi

4.2.1. Maksimalna vrijednost keratometrije

U sintezi rezultata promjene Kmax-a uključeno je pet studija. Dvanaest mjeseci nakon zahvata Kmax se smanjio u svim studijama za SCXL i TCXL (osim za Soeters i suradnici te Stojanovic i suradnici u TCXL grupi). Standardna razlika aritmetičkih sredina Kmax-a između SCXL-a i TCXL-a je statistički značajna u korist SCXL te iznosi -0,348 D (95 % CI -0,673 – -0,023; $P = 0,04$) (Tablica 6, Slika 2).

Tablica 6. Rezultati sinteze studija za promjenu Kmax-a (mjerna jedinica je dioptrija, D); smanjenje vrijednosti Kmax-a ukazuje na bolji klinički ishod

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Al Zubi 2019	40	40	80	-0,444	0,224	-0,890 – 0,003			28,86
Lombardo 2016	12	22	34	-0,201	0,351	-0,916 – 0,514			16,25
Rossi 2015	10	10	20	0,386	0,433	-0,523 – 1,295			11,77
Soeters 2015	26	35	61	-0,780	0,265	-1,310 – -0,249			23,80
Stojanovic 2014	20	20	40	-0,244	0,311	-0,874 – 0,386			19,32
Ukupno	108	127	235	-0,348	0,165	-0,673 – -0,023	-2,110	0,04	100,00

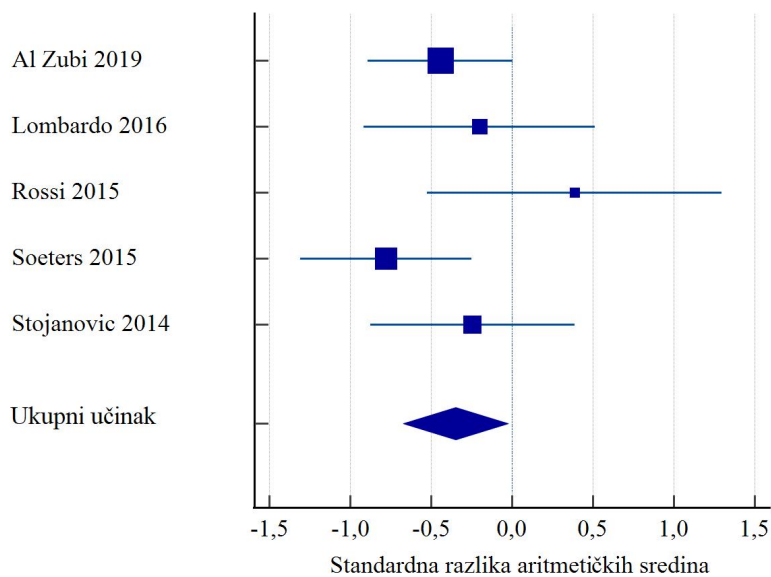
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Heterogenost između studija je umjerena i nije statistički značajna ($I^2 = 32,64 \%$, $P = 0,2$) (Tablica 7).

Tablica 7. Mjera heterogenosti studija za Kmax (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
5,9381	4	0,2	32,64 %

I² = koeficijent heterogenosti

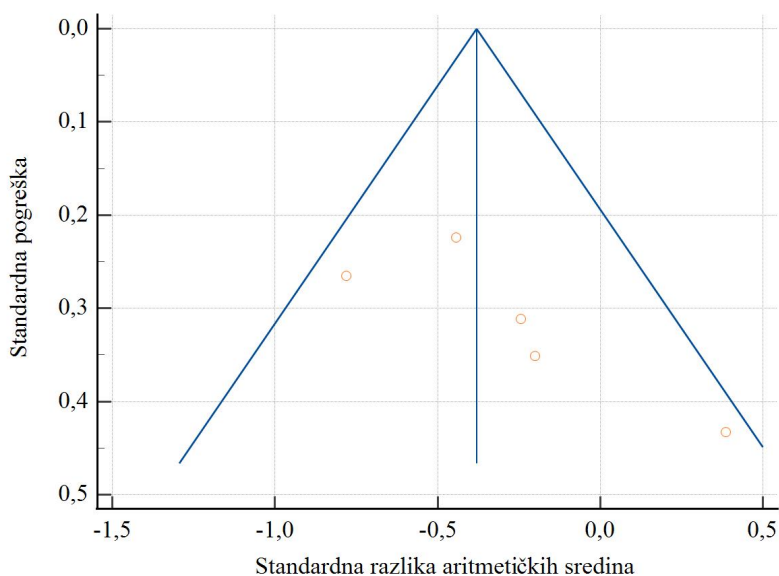


Slika 2. “Forest” dijagram za Kmax. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje SCXL-u.

Nema značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P = 0,12$; Beggov test $P = 0,05$), “ljevkast” dijagram je asimetričan (Tablica 8, Slika 3).

Tablica 8. Pristranost objavljivanja za Kmax

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
3,8934	0,12	0,8000	0,05



Slika 3. “Ljevkast” dijagram za Kmax

4.2.2. Nekorigirana vidna oština

U sintezi rezultata promjene UCVA-e uključeno je pet studija. Dvanaest mjeseci nakon zahvata UCVA se smanjila u svim studijama za SCXL i TCXL. Standardna razlika aritmetičkih sredina UCVA-e između SCXL-a i TCXL-a nije statistički značajna te iznosi 0,0604 logMAR (95 % CI -0,988 – 1,108; $P = 0,91$) (Tablica 9, Slika 4).

Tablica 9. Rezultati sinteze studija za promjenu UCVA-e (prikazano u jedinicama logMAR); smanjenje vrijednosti UCVA-e ukazuje na bolji klinički ishod

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Bikbova 2016	73	76	149	1,681	0,190	1,306 – 2,057			20,96
Lombardo 2016	12	22	34	-0,568	0,357	-1,296 – 0,159			19,63
Rossi 2015	10	10	20	-0,395	0,433	-1,304 – 0,515			18,85
Soeters 2015	26	35	61	-0,370	0,258	-0,885 – 0,146			20,50
Stojanovic 2014	20	20	40	-0,150	0,310	-0,779 – 0,478			20,06
Ukupno	141	163	304	0,0604	0,533	-0,988 – 1,108	0,114	0,91	100,00

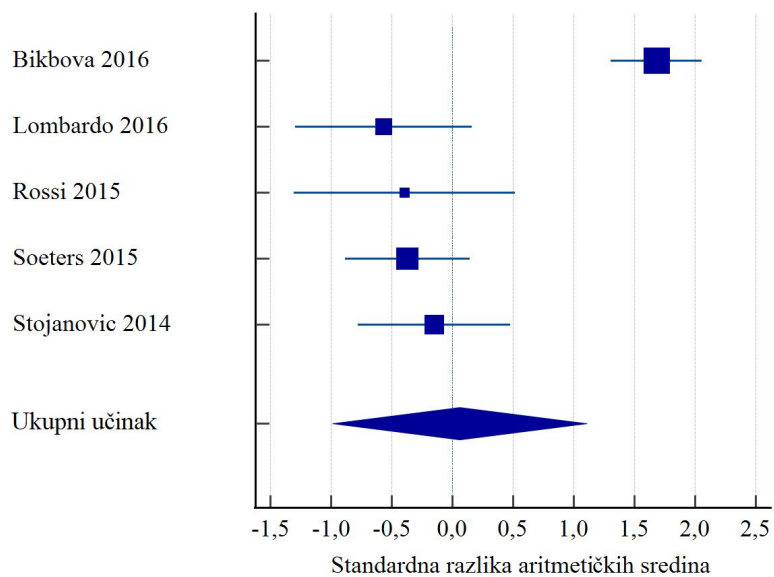
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Heterogenost između studija je vrlo visoka i značajna ($I^2 = 94,09\%$; $P < 0,001$) (Tablica 10).

Tablica 10. Mjera heterogenosti studija za UCVA (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
67,6860	4	< 0,001	94,09 %

I² = koeficijent heterogenosti

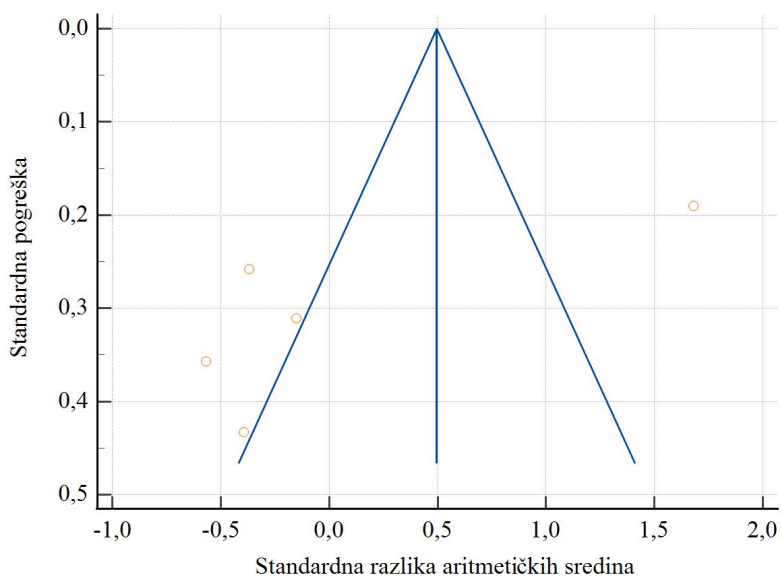


Slika 4. “Forest” dijagram za UCVA. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje SCXL-u.

Nema značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P = 0,09$; Beggov test $P = 1$), “ljevčkasti” dijagram je asimetričan (Tablica 11, Slika 5).

Tablica 11. Pristranost objavljivanja za UCVA

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
-10,7417	0,09	0	1



Slika 5. “Ljevčkasti” dijagram za UCVA.

4.3 Sekundarni ishodi

4.3.1 Najbolja korigirana vidna oštrina

U sintezi rezultata promjene BCVA-e uključeno je šest studija. Dvanaest mjeseci nakon zahvata BCVA se smanjila u svim studijama za SCXL i TCXL. Standardna razlika aritmetičkih sredina BCVA-e između SCXL-a i TCXL-a nije statistički značajna te iznosi 0,808 logMAR (95 % CI -0,493 – 2,109; $P = 0,22$) (Tablica 12, Slika 6).

Tablica 12. Rezultati sinteze studija za promjenu BCVA-e (prikazano u jedinicama logMAR); smanjenje vrijednosti BCVA-e ukazuje na bolji klinički ishod

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Al Zubi 2019	40	40	80	-2,476	0,296	-3,064 – -1,887			17,07
Bikbova 2016	73	76	149	1,096	0,175	0,750 – 1,442			17,46
Lombardo 2016	12	22	34	1,252	0,382	0,474 – 2,029			16,69
Rossi 2015	10	10	20	3,612	0,714	2,112 – 5,112			14,66
Soeters 2015	26	35	61	1,284	0,281	0,722 – 1,846			17,13
Stojanovic 2014	20	20	40	0,476	0,314	-0,161 – 1,112			16,99
Ukupno	181	203	384	0,808	0,662	-0,493 – 2,109	1,221	0,22	100,00

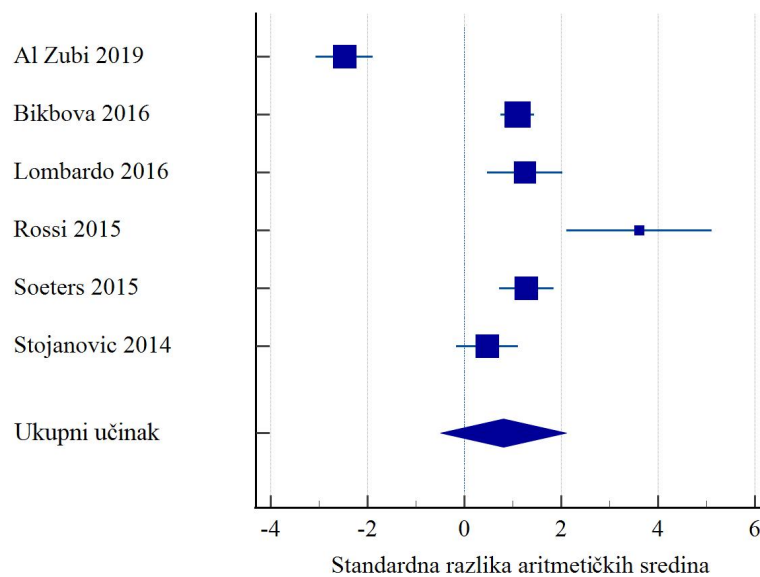
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Heterogenost između studija je vrlo visoka i značajna ($I^2 = 96,51\%$; $P < 0,001$) (Tablica 13).

Tablica 13. Mjera heterogenosti studija za BCVA (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
143,1435	5	< 0,001	96,51%

I² = koeficijent heterogenosti

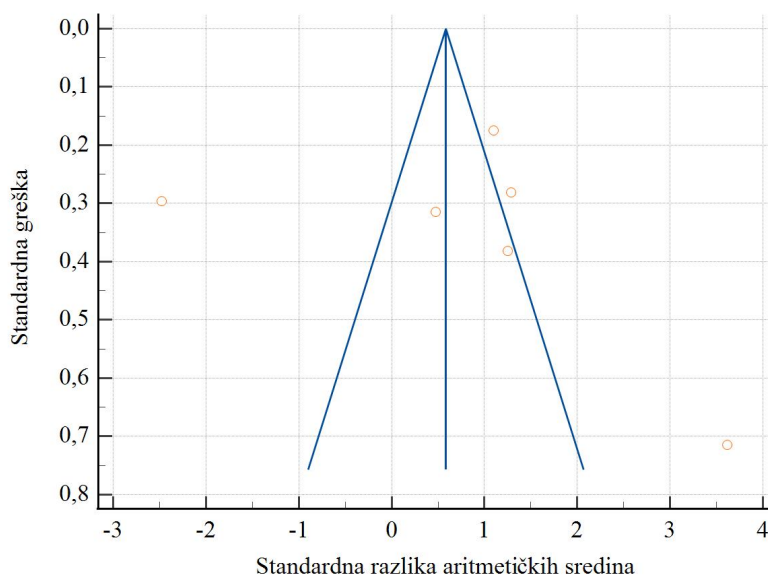


Slika 6. “Forest” dijagram za BCVA. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje SCXL-u.

Nema značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P = 0,89$; Beggov test $P = 0,85$), ljevčkasti dijagram je asimetričan (Tablica 14, Slika 7).

Tablica 14. Pristranost objavljivanja za BCVA

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
0,8992	0,89	0,06667	0,85



Slika 7. “Ljevčkasti” dijagram za BCVA

4.3.2. Najtanja debljina rožnice

U sintezi rezultata promjene TCT-a uključene su dvije studije. Dvanaest mjeseci nakon zahvata TCT se smanjio u svim studijama (osim Soeters i suradnici za TCXL). Standardna razlika aritmetičkih sredina TCT-a između SCXL-a i TCXL-a je statistički značajna u korist TCXL-a te iznosi $-1,015 \mu\text{m}$ (95 % CI $-1,391 - -0,638$; $P < 0,001$) (Tablica 15, Slika 8).

Tablica 15. Rezultati sinteze studija za promjenu TCT-a (mjerna jedinica je μm); smanjenje vrijednosti TCT-a ukazuje na lošiji klinički ishod

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Al Zubi 2019	40	40	80	-0,853	0,231	-1,314 – -0,392			58,16
Soeters 2015	26	35	61	-1,239	0,279	-1,798 – -0,681			41,84
Ukupno	66	75	141	-1,015	0,191	-1,391 – -0,638	-5,326	< 0,001	100,00

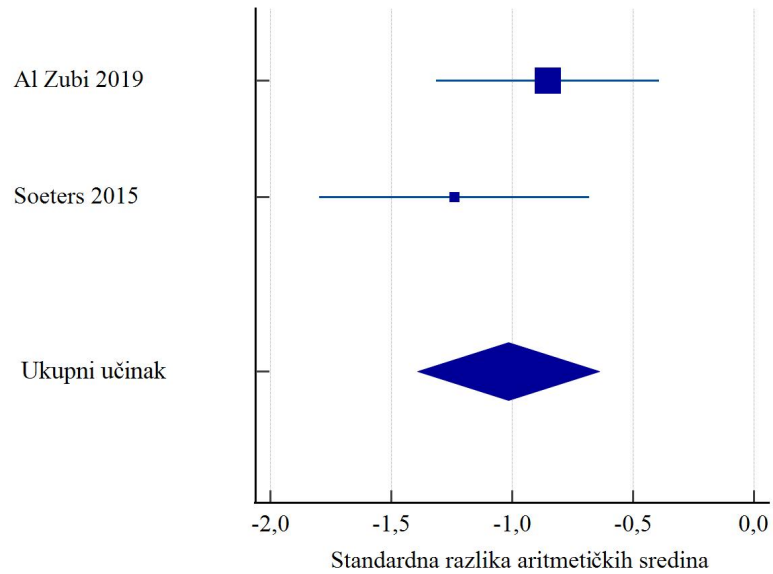
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Heterogenost između studija je niska i nije klinički značajna ($I^2 = 11,83 \%$, $P = 0,29$) (Tablica 16).

Tablica 16. Mjera heterogenosti studija za TCT (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
1,1342	1	0,29	11,83 %

I² = koeficijent heterogenosti

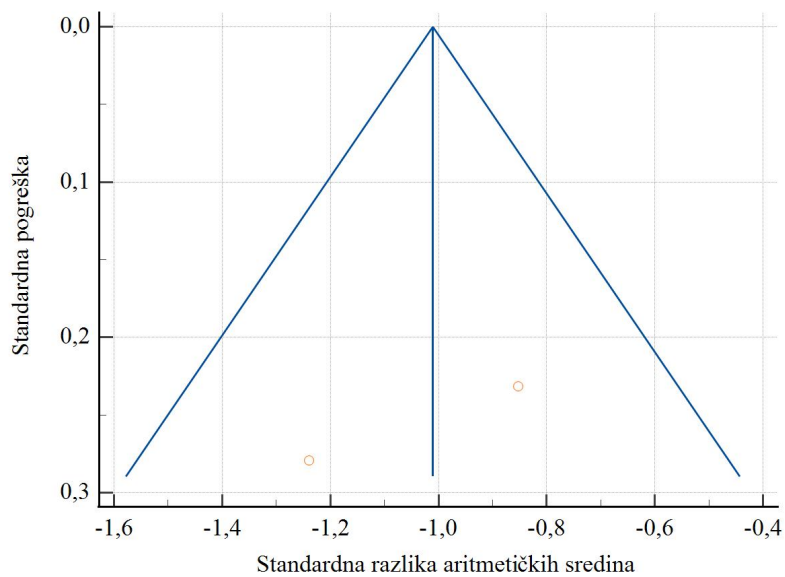


Slika 8. “Forest” dijagram za TCT. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje TCXL-u.

Ima značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P < 0,001$; Beggov test $P = 0,32$), ljevčkasti dijagram je asimetričan (Tablica 17, Slika 9).

Tablica 17. Pristranost objavljivanja za TCT

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
-8,1047	< 0,001	-1	0,32



Slika 9. “Ljevčkasti” dijagram za TCT

4.3.3. Manifestni refrakcijski sferni ekvivalent

U sintezi rezultata promjene MRSE uključeno je četiri studija. Dvanaest mjeseci nakon zahvata MRSE se smanjio u svim studijama (osim za Stojanovic i suradnici u TCXL grupi). Standardna razlika aritmetičkih sredina MRSE između SCXL-a i TCXL-a nije statistički značajna te iznosi 0,171 D (95 % CI -0,178 – 0,521; $P = 0,33$) (Tablica 18, Slika 10).

Tablica 18. Rezultati sinteze studija za promjenu MRSE (mjerna jedinica je dioptriya, D); smanjenje vrijednosti MRSE ukazuje na lošiji klinički ishod (početne vrijednosti su bile negativne)

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Al Zubi 2019	40	40	80	0,489	0,225	0,0412 – 0,936			34,15
Rossi 2015	10	10	20	-0,231	0,430	-1,134 – 0,672			13,87
Soeters 2015	26	35	61	-0,129	0,256	-0,641 – 0,383			29,37
Stojanovic 2014	20	20	40	0,329	0,312	-0,302 – 0,961			22,61
Ukupno	96	105	201	0,171	0,177	-0,178 – 0,521	0,968	0,33	100,00

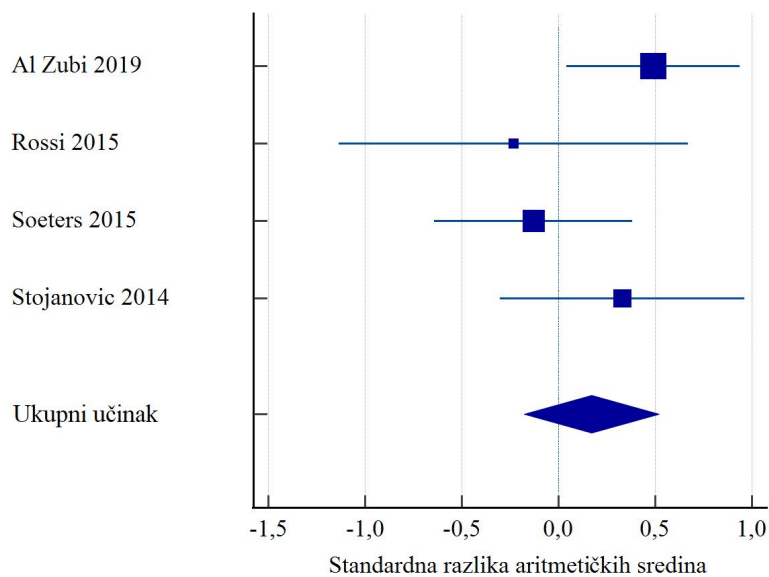
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Heterogenost između studija je umjerena i nije klinički značajna ($I^2 = 33,01$ %, $P = 0,21$) (Tablica 19).

Tablica 19. Mjera heterogenosti studija za MRSE (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
4,4785	3	0,21	33,01 %

I² = koeficijent heterogenosti

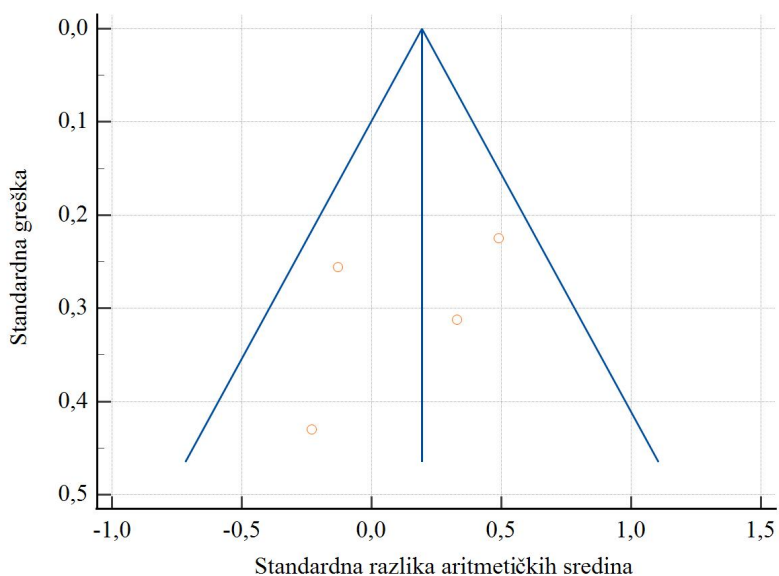


Slika 10. “Forest” dijagram za MRSE. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje TCXL-u.

Nema značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P = 0,47$; Beggov test $P = 0,49$), ljevčkasti dijagram je asimetričan (Tablica 20, Slika 11).

Tablica 20. Pristranost objavljivanja za MRSE

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
-2,5250	0,47	-0,3333	0,49



Slika 11. “Ljevčkasti” dijagram za MRSE

4.3.4. Cilindri

U sintezi rezultata promjene CYL-a uključeno je četiri studija. Dvanaest mjeseci nakon zahvata CYL se povećao u studiji Soeters i suradnika (SCXL i TCXL), a smanjio u studiji Stojanovic i suradnika (SCXL i TCXL). Standardna razlika aritmetičkih sredina CYL-a između SCXL-a i TCXL-a je statistički značajan u korist SCXL-a te iznosi 0,485 D (95% CI 0,0870 – 0,882; $P = 0,02$) (Tablica 21, Slika 12).

Tablica 21. Rezultati sinteze studija za promjenu CYL-a (dioptriya, D); smanjenje vrijednosti CYL-a ukazuje na lošiji klinički ishod (početne vrijednosti su bile negativne)

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Soeters 2015	26	35	61	0,617	0,262	0,0932 – 1,140			58,67
Stojanovic 2014	20	20	40	0,297	0,312	-0,334 – 0,928			41,33
Ukupno	46	55	101	0,485	0,200	0,0870 – 0,882	2,418	0,02	100,00

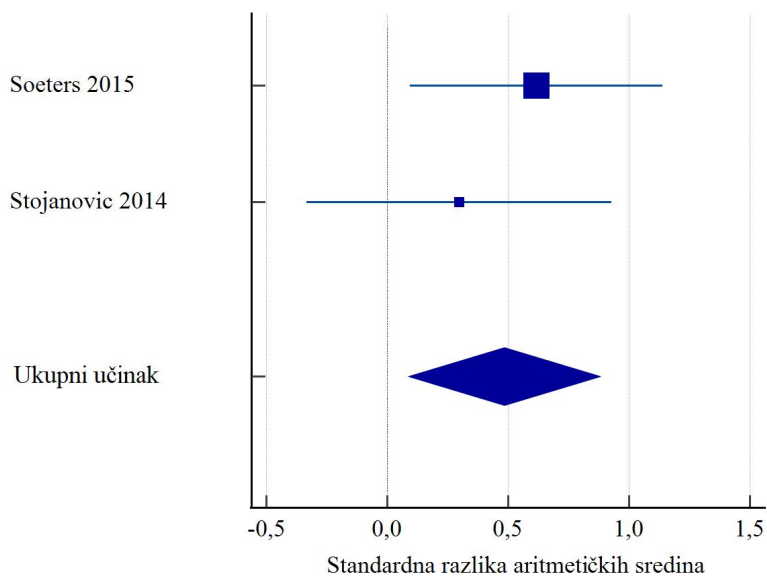
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Nema heterogenosti između studija i nije klinička značajna ($I^2 = 0\%$, $P = 0,43$) (Tablica 22).

Tablica 22. Mjera heterogenosti studija za CYL (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
0,6171	1	0,43	0 %

I² = koeficijent heterogenosti

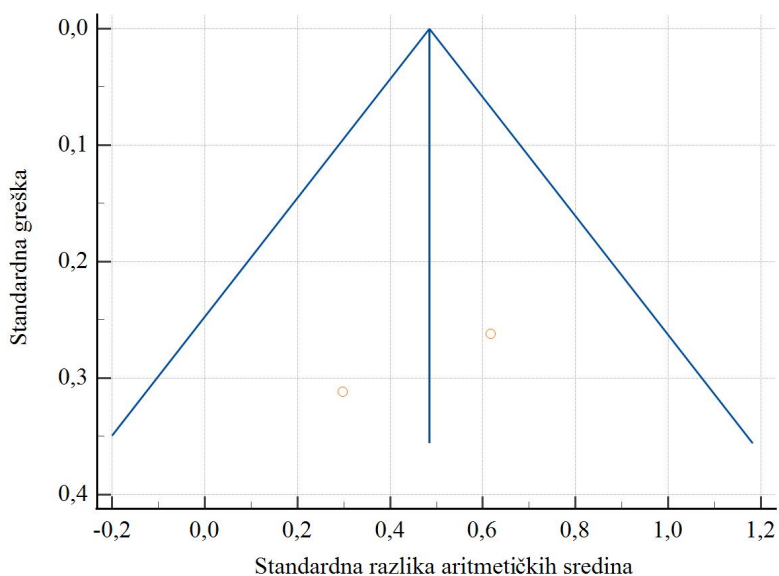


Slika 12. “Forest” dijagram za CYL. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje TCXL-u.

Ima značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P < 0,001$; Beggov test $P = 0,32$), ljevčkasti dijagram je asimetričan (Tablica 23, Slika 13).

Tablica 23. Pristranost objavljivanja za CYL

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
-6,3830	< 0,001	-1,0000	0,32



Slika 13. “Ljevčkasti” dijagram za CYL

4.3.5. Gustoća endotelnih stanica

U sintezi rezultata promjene GES-a uključeno je četiri studija. Dvanaest mjeseci nakon zahvata GES se smanjio u svim studijama osim Lombardo i suradnika (SCXL TCXL) te Soeters i suradnika (samo TCXL). Standardna razlika aritmetičkih sredina GES-a između SCXL-a i TCXL-a nije statistički značajana te iznosi 1,504 stanica/mm² (95% CI -0,588 – 3,595; $P = 0,16$) (Tablica 24, Slika 14).

Tablica 24. Rezultati sinteze studija za promjenu GES (stanice/mm²); smanjenje vrijednosti GES-a ukazuje na lošiji klinički ishod

Studija	N1	N2	Nuk	SMD	SE	95% CI	t	P	Težina (%)
Lombardo 2016	12	22	34	-0,069	0,350	-0,783 – 0,645			25,88
Mastropas qua 2013	20	20	40	7,452	0,889	5,652 – 9,252			22,42
Rossi 2015	10	10	20	0,307	0,431	-0,598 – 1,213			25,51
Soeters 2015	26	35	61	-0,870	0,267	-1,405 – -0,335			26,19
Ukupno	68	87	155	1,504	1,059	-0,588 – 3,595	1,420	0,16	100,00

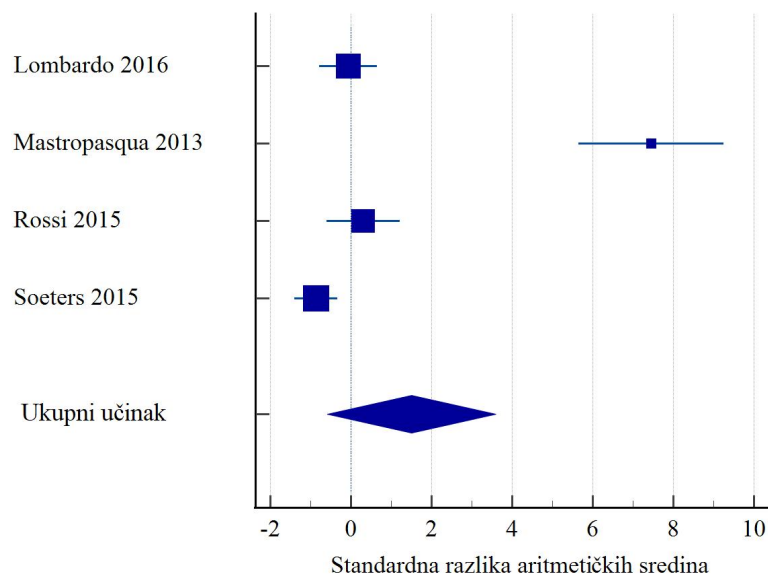
N1 – broj ispitanika SCXL grupe, N2 – broj ispitanika TCXL grupe, Nuk – ukupni broj ispitanika u studiji, SMD – standardna razlika aritmetičkih sredina (engl. *Standardized Mean Difference*), SE – standardna pogreška (engl. *Standard Error*), 95% CI – interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*), t – t-test

Heterogenost između studija je vrlo visoka i klinički značajna ($I^2 = 96,31\%$, $P < 0,001$) (Tablica 25).

Tablica 25. Mjera heterogenosti studija za GES (Cochranov test)

Cochranov Q	Stupanj slobode	P	I ²
81,3035	3	< 0,001	96,31 %

I² = koeficijent heterogenosti

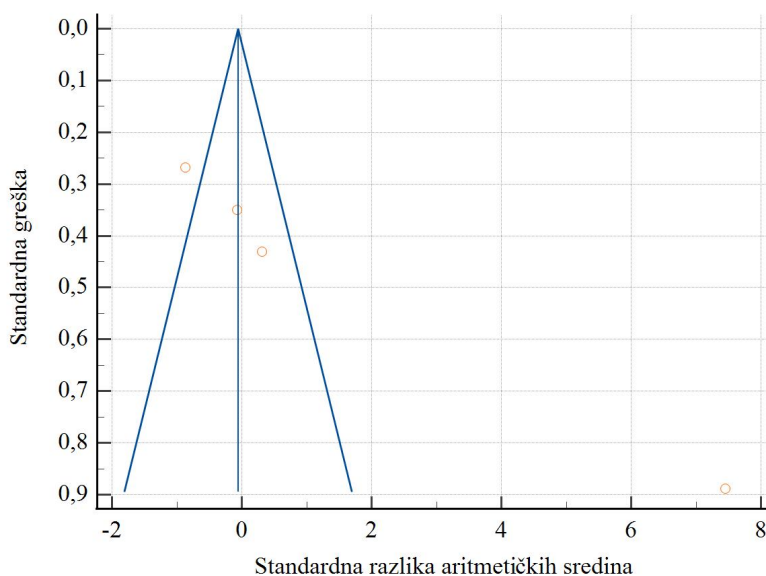


Slika 14. “Forest” dijagram za GES. Lijevo od “linije bez učinka” pogoduje TCXL-u.

Ima značajnog rizika pristranosti objavljivanja (Eggerov test, $P = 0,02$; Beggov test $P = 0,04$), ljevokasti dijagram je asimetričan (Tablica 26, Slika 15).

Tablica 26. Pristranost objavljivanja za GES

Eggerov test		Beggov test	
Presjek	P	Kendallov Tau	P
12,4827	0,02	1,0000	0,04



Slika 15. “Ljevokasti” dijagram za GES

4.4. Ishodi sigurnosti liječenja

Od prijavljenih slučajeva odgode u početku reepitelizacije, četiri pacijenta i dva oka pripadaju SCXL grupi, dok u TCXL grupi nema ni jednog slučaja (Tablica 27).

Tablica 27. Broj slučajeva s odgodom u početku reepitelizacije

Studija	SCXL (postotak)	TCXL (postotak)
Al Zubi 2019	0	0
Bikbova 2016	4 pacijenta (5,5)	0
Lombardo 2016	Nije prijavljeno	Nije prijavljeno
Mastropasqua 2013	Nije prijavljeno	Nije prijavljeno
Rossi 2015	0	0
Soeters 2015	2 oka (7,7)	0
Stojanovic 2014	Nije prijavljeno	Nije prijavljeno

SCXL - standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *standard corneal collagen cross-linking*), TCXL - transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *transepithelial corneal collagen cross-linking*)

Od prijavljenih slučajeva trajnog zamućenja rožnice, četiri pacijenta i šest očiju pripadaju SCXL grupi, dok u TCXL grupi nema ni jednog slučaja (Tablica 28).

Tablica 28. Broj slučajeva s trajnim zamućenjem rožnice

Studija	SCXL (postotak)	TCXL (postotak)
Al Zubi 2019	0	0
Bikbova 2016	4 pacijenta (5,5)	0
Lombardo 2016	5 očiju (42)	0
Mastropasqua 2013	Nije prijavljeno	Nije prijavljeno
Rossi 2015	0	0
Soeters 2015	1 oko (3,8)	0
Stojanovic 2014	Nije prijavljeno	Nije prijavljeno

SCXL - standardno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *standard corneal collagen cross-linking*), TCXL - transepitelno križno umrežavanje kolagena rožnice (engl. *transepithelial corneal collagen cross-linking*)

U istraživanju Al Zubi i suradnika, četiri oka SCXL grupe je imalo privremeno zamućenje rožnice koja su se razriješila kroz tri do četiri mjeseca. Većina ispitanika SCXL grupe je prijavila da su iskusili bol i fotofobiju u prva dva dana nakon zahvata; međutim to nije bio slučaj kod pacijenata TCXL grupe koji nisu iskusili komplikacije. Bikbova i suradnici izvještavaju da su u njihovom istraživanju tri pacijenta (3,8 %) SCXL grupe pokazala blagi edem strome koji se povukao te četiri pacijenta (5,2 %) su imala poremećeno epitelno

zarastanje s razvojem centralne magle (engl. *haze*). Ispitanici TCXL grupe nisu se žalili na postoperativnu bol ili pogoršanje vida. Kod jednog pacijenta (1,3 %), kojem je učinjen TCXL, keratokonus je nastavio napredovati. U istraživanju Lombardo i suradnika dva oka (10 %) TCXL grupe je imalo privremeno zamućenje rožnice koje se razriješilo, dok pet očiju (42 %) je imalo trajno zamućenje rožnice u SCXL grupi. Također dva oka (10 %) TCXL grupe i šest očiju (50 %) SCXL grupe je razvilo stromalni edem. Rossi i suradnici nisu primijetili edeme, zamućenja niti odgode u reepitelizaciji. U radu Soeters i suradnika zabilježeni su neželjeni događaji u četiri oka (15 %) u SCXL grupi: herpes simplex, sterilni infiltrat (koji se razriješio), dvije odgode u početku reepitelizacije. U TCXL grupi nije bilo neželjenih događaja, no u 23 % slučajeva je nastavila progresija KC-a. Mastropasqua i suradnici te Stojanovic i suradnici nisu prijavili neželjene događaje, ali Stojanovic i suradnici su proveli subjektivnu evaluaciju boli. Nije bilo značajne razlike u bodovanju boli ($P = 0,38$), međutim u TCXL grupi bol je započela brže i kraće je trajala.

5. RASPRAVA

Sustavnim pretraživanjem i meta-analizom sedam RCT-ova analizirano je 424 oka (360 ispitanika) s progresivnim KC-om. Razlog uključivanja samo RCT-ova je njihova veća razina kvalitete dokaza (34). Uspoređena je učinkovitost i sigurnost SCXL-a i TCXL-a u liječenju KC-a. U analizu su uključeni isključivo rezultati koji su prikupljeni dvanaest mjeseci nakon zahvata, zbog nedostatka dovoljnog broja studija koji ispunjavaju kriterij uključivanja i imaju razdoblje praćenja duže od dvanaest mjeseci. Studije s kraćim vremenom praćenja su isključene jer vjerojatno imaju manji klinički značaj. Potrebno je duže vrijeme za preoblikovanje rožnice nakon CXL-a (35). Moguća su i pogoršanja dvije godine nakon zahvata, stoga su potrebni RCT-ovi s dužim razdobljem praćenja (36).

Primarni cilj CXL-a je usporavanje ili zaustavljanje napredovanja te stabilizacija KC-a, obje tehnike su taj cilj ostvarile (13). Učinkovite su u poboljšanju vidne oštine i keratometrijskih vrijednosti. Od primarnih ishoda, SCXL je bio značajno učinkovitiji u izravnavanju Kmax-a, dok u poboljšanju UCVA-e nije bilo značajnih razlika. Što se tiče sekundarnih ishoda, TCT je bio značajno veći nakon TCXL-a te vrijednost CYL-a se značajno povećala nakon SCXL-a, ali nije bilo značajnih razlika u promjenama BCVA-e, MRSE i GES-a. TCXL pokazuje bolji sigurnosni profil liječenja, iako su dokazi dobiveni ovim radom ograničeni s obzirom na zadane ishode i razlike u njihovim izvještavanjima u radovima.

U većini analiza ovog rada prisutna je visoka razina heterogenosti. Statistički značajne i najviše razine heterogenosti su u analizama promjena UCVA-e, BCVA-e i GES-a, dok su u ostalim niske ili umjerene (statistički neznačajne). To se može pripisati različitom broju ispitanika u studijama, varijacijama u njihovim karakteristikama (dob, spol, predoperativni parametri ishoda) između studija, ali i razlikama među grupama unutar samih studija. U nekoliko studija zabilježene su razlike u parametrima ishoda među grupama prije zahvata. Istraživanje Stojanovic i suradnika je kontralateralno. Međutim, s obzirom na asimetričnu prirodu KC-a, osnovne karakteristike očiju ispitanika (npr. debljina rožnice, ozbiljnost KC-a i vidna oština) nisu bile identične što može iskriviti usporedbu između dvaju zahvata (1). Isto vrijedi i za dio ispitanika u istraživanju Lombardo i suradnika.

Dok je način izvođenja SCXL protokola općenito bio uniforman, varirao je način izvođenja TCXL protokola. Dvije studije koristile su iontoforezom potpomognuti TCXL te postoje razlike u korištenim otopinama riboflavina. Također korišteni su različiti mjerni uređaji. Neslaganja u mjernim uređajima vjerojatno su djelomični razlog varijacije u početnim

parametrima ispitanika što otežava direktno uspoređivanje rezultata između studija (37). Razlike u postoperativnim terapijskim režimima predstavljaju još jedan značajan izvor varijabilnosti. U studijama su uočene varijacije u korištenim antibioticima i kortikosteroidima nakon zahvata. Ove razlike u liječenju mogu utjecati na zacjeljivanje rana, oporavak epitela, komplikacije (npr. keratitis) i ishod zahvata (38).

Procjenom uključenih studija za kvalitetu i rizik pristranosti s Downs and Black ljestvicom dobiven je uvid u mnogo nedostataka studija, ali i u teškoće u savladavanju tih nedostataka u potencijalnim budućim studijama. S obzirom na način na koji se intervencije provode, teško je zaslijepiti zdravstveno osoblje i pacijente. Zdravstveno osoblje i pacijenti najvjerojatnije mogu pretpostaviti koji je protokol učinjen na temelju postoperativne boli (39). Potrebno je više RCT-ova s duljim razdobljem praćenja, standardiziranom metodologijom i izvještavanjem.

Mali broj studija uključenih u meta-analizu ograničava točnost procjene pristranosti objavljivanja. U pravilu, potrebno je najmanje deset studija za izradu "ljevkastog" dijagrama. Snaga Eggerovog i Beggovog testa da pouzdano prepoznaju pristranost objavljivanja je vrlo niska pri malom broju studija. Također snaga testa ovisi o stupnju disperzije među studijama i indeksu veličine učinka korištenog u analizi (40). Osim toga, prisutnost heterogenosti među studijama i varijacije u dizajnu studija, karakteristikama populacije i mjerama ishoda dodatno otežavaju interpretaciju pristranosti objavljivanja. Snaga Eggerovog test opada kada postoji heterogenost. Problem kod interpretacije "ljevkastih" dijagrama je što je on isključivo vizualan, stoga je subjektivan i može dovesti do pogrešnih interpretacija i zaključaka (41). Stvarna razina pristranosti objavljivanja u ovoj meta-analizi nije određena.

Rezultati ovog sustavnog pregleda i meta-analize relativno su usklađeni s rezultatima prethodno objavljenih meta-analiza, mnoge od kojih uključuju studije koje su obuhvaćene u ovim radom.

Wen i suradnici uključili su osam studija s ukupno 455 očiju, SCXL je pokazao značajno smanjenje aritmetičke sredine keratometrije ($P = 0,03$) nego TCXL jednu godinu nakon zahvata. Za druge ishode nije bilo statistički značajnih razlika (42).

Kobashi i suradnici proveli su meta-analizu sa sedam RCT-ova i 505 očiju. Uključene su studije sa svim vrstama kornealnih ektazija, a ne samo s KC-om. Godinu dana nakon zahvata, SCXL je pokazao značajno bolje ishode u smanjenu K_{max} ($P < 0,001$), dok je TCXL

rezultirao značajno većom debljinom središnjeg dijela rožnice ($P = 0,02$) i boljom BCVA ($P = 0,02$). Zasebno su analizirali i tri NRCT-a koji su uključivali 136 očiju. Rezultati su pokazali značajno smanjenje vrijednosti Kmax-a ($P = 0,008$) SCXL metodom u usporedbi s TCXL-om jednu godinu nakon zahvata te značajno povećanje vrijednosti CCT-a ($P = 0,02$) u korist TCXL-a. Za ostale ishode nisu postojale statistički značajne razlike (43).

Li i suradnici su uključili tri istraživanja s 244 oka. Analizom su dobili statističku značajnu promjenu Kmax-a ($P = 0,02$) SCXL metodom naspram TCXL-om najmanje dvanaest mjeseci nakon zahvata. TCXL metodom je došlo do statistički značajnog poboljšanja u CDVA ($P = 0,007$) te povećanja vrijednosti CCT-a ($P = 0,07$) (44).

Cochraneova analiza sadržavala je 13 RCT-ova s 567 ispitanika i 661 očiju. Podatci iz dvije studije nisu kombinirani u analizu zbog značajne heterogenosti ($I^2 = 92\%$). Autori nisu našli statistički značajnu razliku između metoda u Kmax-u dvanaest mjeseci nakon zahvata ili kasnije. Zbog značajne heterogenosti ($I^2 = 70\%$), nisu usporedili učinak metoda na promjenu BCVA-e. Zasebno su usporedili TCXL potpomognut s iontoforezom s SCXL-om i nisu našli značajne razlike između navedenih metoda s obzirom na keratometriju i vidnu oštrinu. Zaključili su da zbog niske razine dokaza, nedostatka preciznosti i rizika od pristranosti (zbog nedostatnog izvještavanja, nedosljednosti u mjerenim i izvještajnim ishodima) ostaje nepoznato može li TCXL pružiti prednost u odnosu na CXL za pacijente s KC-om (45).

Meta-analiza Zhang i suradnika obuhvaća šest RCT-ova s 305 ispitanika i 344 oka. Analizom su pronašli statistički značajnu razliku među metodama u promjeni aritmetičke sredine keratometrije ($P = 0,04$) i CCT-a ($P = 0,03$) u korist SCXL-a. TCXL se pokazao boljim u smanjenju intraokularnog tlaka ($P = 0,04$). Što se tiče ostalih ishoda, nisu pronađene statistički značajne razlike (46).

D'Oria i suradnici su proveli meta-analizu i našli devet RCT-ova i šest NRCT-ova (ukupno 1085 očiju). Samo četiri studije su uključene zbog visokog rizika pristranosti, stoga je 1085 očiju bilo uključeno u kvalitativnu sintezu, a 264 oka u kvantitativnu sintezu. Statistički značajna razlika uočena je između SCXL i TCXL metoda u korist TCXL metode u poboljšanju CDVA-e ($P < 0,001$). TCXL protokol se pokazao sigurnijim za pacijente: značajno je smanjen rizik od trajnih zamućenja rožnice ($P = 0,03$) te od odgode u početku reepitelizacije ($P = 0,04$) (47).

Do sada najobuhvatniju meta-analizu su nedavno proveli Borchert i suradnici. Uključuje 27 (RCT-ovi i NRCT-ovi) radova s ukupno 1399 ispitanika i 1622 oka (800 očiju liječeno sa SCXL-om, 822 oka liječeno s TCXL-om). Usporedbom SCXL-a s TCXL-om nisu našli statistički značajne razlike s obzirom na CDVA i Kmax dvanaest mjeseci nakon zahvata. Od sekundarnih ishoda, došlo je do poboljšanja UCVA-e ($P < 0,001$) te došlo je do smanjenja CCT-a ($P < 0,001$) metodom SCXL dvanaest mjeseci nakon zahvata (48).

Većina navedenih meta-analiza iskazuje potrebu za većim brojem standardiziranih RCT-ova s dužim razdobljem praćenja (42 – 48).

Nedostatci ovog sustavnog pretraživanja i meta-analize su mali broj uključenih studija (što može smanjiti statističku snagu analize) s različitim metodološkim pristupima, populacijama i kriterijima uključivanja, što je dovelo do značajne heterogenosti. Neke od uključenih studija imale su ograničenja u kvaliteti metodologije, uključujući male uzorke ili nekompletne podatke; autori studija nisu bili kontaktirani u slučaju nekompletnih ili nejasnih podataka. Studije su imale relativno kratka razdoblja praćenja, što ograničava sposobnost procjene dugoročnih učinaka intervencija i njihovih trajnih posljedica. Moguće je da su studije imale značajnu razinu pristranosti objavljivanja. S obzirom na mali broj studija i dostupnim alatima to nije bilo moguće izmjeriti. Postoji mogućnost subjektivne pristranosti u interpretaciji podataka.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog sustavnog istraživanja i meta-analize može se zaključiti sljedeće:

1. SCXL i TCXL metode su obje učinkovite u usporavanju i zaustavljanju napredovanja KC-a, te u poboljšanju vidne oštrine i keratometrijskih vrijednosti
2. Pokazala se značajna razlika između SCXL-a i TCXL-a u Kmax-u ($P = 0,04$) i CYL-u ($P = 0,02$) u korist SCXL-a te značajna razlika u TCT-u ($P < 0,001$) u korist TCXL-a koji također ima bolji sigurnosni profil liječenja
3. S obzirom na primarne ishode, SCXL ima prednost prema TCXL-u, no zbog heterogenosti studija i drugih nedostataka ovaj rad to sa sigurnošću ne može potvrditi
4. Potrebno je više standardiziranih RCT-ova s duljim razdobljem praćenja radi postizanja kvalitetnijih dokaza

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Sažeti podatke iz uključenih studija i dati preporuku koju metodu (SCXL ili TCXL) koristiti za liječenje KC-a.

Ustroj studije. Sustavno istraživanje i meta-analiza.

Materijal i metode: Pretražene su baze podataka PubMed i Google Scholar s ključnim riječima. Kriterij za uključivanje studije je RCT koji uključuje usporedbu ishoda učinkovitosti i sigurnosti SCXL-a s TCXL-om dvanaest mjeseci nakon zahvata kod pacijenata oboljelih s KC-om.

Rezultati: Uključeno je sedam studija s ukupno 360 ispitanika i 424 oka. Postojala je značajna razlika u Kmax-u ($P = 0,04$) i CYL-u ($P = 0,02$) u korist SCXL-a. Postojala je značajna razlika u TCT-u između dviju skupina ($P < 0,001$) u korist TCXL-a, nadalje TCXL je imao bolji sigurnosni profil. Za UCVA, BCVA, MRSE i GES nisu zabilježene značajne razlike.

Zaključak: Meta-analiza pokazuje da su SCXL i TCXL metode obje učinkovite u usporavanju i zaustavljanju napredovanja KC-a. SCXL ima prednost prema TCXL-u, no zbog heterogenosti studija i drugih nedostataka to se sa sigurnošću ne može potvrditi. Potrebno je više standardiziranih RCT-ova s duljim razdobljem praćenja radi postizanja kvalitetnijih dokaza.

Ključne riječi: keratokonus; meta-analiza; križno umrežavanje kolagena rožnice

8. SUMMARY

Efficacy of cross-linking in the treatment of keratoconus: a meta-analysis

Objectives: To summarize data from the included studies and provide a recommendation on which method (SCXL or TCXL) should be used for the treatment of KC.

Study Design: Systematic review and meta-analysis.

Materials and Methods: The databases PubMed and Google Scholar were searched with keywords. The inclusion criteria for studies was RCT that compare the outcomes of the efficacy and safety of SCXL versus TCXL twelve months after the procedure in patients with KC.

Results: Seven studies were included with a total of 360 participants and 424 eyes. There was a significant difference in Kmax ($P = 0,04$) and CYL ($P = 0,02$) favoring SCXL. There was a significant difference in TCT between the two groups ($P < 0,001$) favoring TCXL, furthermore TCXL had a better safety profile. No significant differences were observed for UCVA, BCVA, MRSE and GES.

Conclusion: The meta-analysis shows that both SCXL and TCXL methods are effective in slowing and halting the progression of KC. SCXL has an advantage over TCXL, but due to the heterogeneity of studies and other limitations, this cannot be confirmed with certainty. More standardized RCTs with longer follow-up periods are needed to achieve higher quality evidence.

Keywords: corneal collagen cross-linking; keratoconus; meta-analysis

9. LITERATURA

1. Bjeloš M, Bušić M, Miletić D, Elabjer BK. *Praeludium Ophthalmologicum*. 1. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2020. str. 49-51
2. Wisse RPL, Kuiper JJW, Gans R, Imhof S, Radstake TRDJ, Van der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *The Ocular Surface*. 2015.;13(4):272–83.
3. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015.;2015:795738.
4. Gomes JAP, Rodrigues PF, Lamazales LL. Keratoconus epidemiology: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2022.;36(1):3–6.
5. Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel DV, McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020.;48(9):1160–7
6. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci*. 2013.;90(5):448–54.
7. Navel V, Malecaze J, Pereira B, Baker JS, Malecaze F, Sapin V, i sur. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. 2021.;99(6):e777–94.
8. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998.;39(7):1117–24.
9. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022. 45:101559.
10. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, i sur. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020.;39(2):263–70.
11. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol*. 2017.;175:169–72.
12. Fan Gaskin JC, Patel DV, McGhee CNJ. Acute corneal hydrops in keratoconus - new perspectives. *Am J Ophthalmol*. 2014.;157(5):921–8.

13. Bui AD, Truong A, Pasricha ND, Indaram M. Keratoconus Diagnosis and Treatment: Recent Advances and Future Directions. *Clin Ophthalmol*. 2023.;17:2705–18
14. Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. Current Developments in Corneal Topography and Tomography. *Diagnostics (Basel)*. 2021.;11(8):1466.
15. Motlagh MN, Moshirfar M, Murri MS, Skanchy DF, Momeni-Moghaddam H, Ronquillo YC, i sur. Pentacam® Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery Candidates: A Review of the Literature, Part I. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019.;8(3):177–203.
16. Shi C, Wang M, Zhu T, Zhang Y, Ye Y, Jiang J, i sur. Machine learning helps improve diagnostic ability of subclinical keratoconus using Scheimpflug and OCT imaging modalities. *Eye Vis (Lond)*. 2020.;7:48.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2003.;135(5):620–7.
18. Wu D, Lim DKA, Lim BXH, Wong N, Hafezi F, Manotosh R, i sur. Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases. *Front Pharmacol*. 2021.;12:686630.
19. O’Brart DPS. Riboflavin for corneal cross-linking. *Drugs Today (Barc)*. 2016.;52(6):331–46.
20. Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol*. 2022.;70(5):1466–74.
21. Kanellopoulos AJ. Combined Photorefractive Keratectomy and Corneal Cross-Linking for Keratoconus and Ectasia: The Athens Protocol. *Cornea*. 2023.;42(10):1199–205.
22. Knezović I, Djurić S. Decentered Individualized Sphero-Cylindrical (DISC) Ablation and Corneal Crosslinking in Patient with Progressive Keratoconus. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2022.;2022:1839848.
23. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998.;52(6):377–84.
24. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. Dostupno na adresi: <https://www.prisma-statement.org/>. Datum pristupa 20. 8. 2024.

25. Al Zubi K, Albakar Y, Nasser R. Transepithelial versus epithelium off crosslinking for treating keratoconus among jordanians. *Open Ophthalmology Journal*. 2019;13(1):8–14.
26. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol*. 2016.;94(7):e600–6.
27. Lombardo M, Serrao S, Raffa P, Rosati M, Lombardo G. Novel Technique of Transepithelial Corneal Cross-Linking Using Iontophoresis in Progressive Keratoconus. *J Ophthalmol*. 2016.;2016:7472542.
28. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology*. 2017.;124(6):804–12.
29. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L, i sur. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2013.;32(6):855–61.
30. Rossi S, Orrico A, Santamaria C, Romano V, De Rosa L, Simonelli F, i sur. Standard versus trans-epithelial collagen cross-linking in keratoconus patients suitable for standard collagen cross-linking. *Clin Ophthalmol*. 2015.;9:503–9.
31. Soeters N, Wisse RPL, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2015.;159(5):821-828.e3.
32. Godefrooij DA, Kandoussi ME, Soeters N, Wisse RP. Higher order optical aberrations and visual acuity in a randomized controlled trial comparing transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2017.;11:1931–6.
33. Stojanovic A, Zhou W, Utheim TP. Corneal Collagen Cross-Linking with and without Epithelial Removal: A Contralateral Study with 0.5% Hypotonic Riboflavin Solution. *Biomed Res Int*. 2014.;2014:619398.
34. Wallace SS, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. *Hosp Pediatr*. 2022.;12(8):745–50.
35. Angelo L, Gokul Boptom A, McGhee C, Ziaei M. Corneal Crosslinking: Present and Future. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2022.;11(5):441–52.

36. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg.* 2013.;39(8):1157–63.
37. Delrivo M, Ruiseñor Vázquez PR, Galletti JD, Garibotto M, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, i sur. Agreement between placido topography and Scheimpflug tomography for corneal astigmatism assessment. *J Refract Surg.* 2014.;30(1):49–53.
38. Knutsson KA, Genovese PN, Paganoni G, Ambrosio O, Ferrari G, Zennato A, i sur. Evaluation of a Post-Operative Therapy Protocol after Epithelium-Off Corneal Cross-Linking in Patients Affected by Keratoconus. *J Clin Med.* 2022.;11(23):7093.
39. van der Valk Bouman ES, Pump H, Borsook D, Severinsky B, Wisse RP, Saeed HN, i sur. Pain mechanisms and management in corneal cross-linking: a review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021.;6(1):e000878.
40. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ i sur. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4.* Cochrane, 2023. Dostupno na adresi: <http://www.training.cochrane.org/handbook>. Datum pristupa 23. 8 2024.
41. Simmonds M. Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots. *Systematic Reviews.* 2015.;4(1):24.
42. Wen D, Song B, Li Q, Tu R, Huang Y, Wang Q, i sur. Comparison of Epithelium-Off Versus Transepithelial Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2018.;37(8):1018–24.
43. Kobashi H, Rong SS, Ciolino JB. Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2018.;44(12):1507–16.
44. Li W, Wang B. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking surgery versus standard corneal collagen crosslinking surgery for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2017.;17(1):262.
45. Ng SM, Ren M, Lindsley KB, Hawkins BS, Kuo IC. Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for progressive keratoconus - Ng, SM - 2021 | *Cochrane Library*; Dostupno na adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013512.pub2/full>. Datum pristupa 25.8. 2024.
46. Zhang X, Zhao J, Li M, Tian M, Shen Y, Zhou X. Conventional and transepithelial corneal cross-linking for patients with keratoconus. *PLoS One.* 2018.;13(4):e0195105.

47. D’Oria F, Palazón A, Alio JL. Corneal collagen cross-linking epithelium-on vs. epithelium-off: a systematic review and meta-analysis. *Eye and Vision*. 2021.;8(1):34.
48. Borchert GA, Kandel H, Watson SL. Epithelium-on versus epithelium-off corneal collagen crosslinking for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024.;262(6):1683–92.

10. ŽIVOTOPIS

Ivan Herega

Datum i mjesto rođenja: 4. kolovoza 1997.,
Osijek

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Adresa: Imotska 3, Novaki Bizovački

Medicinski fakultet Osijek

Mobitel: 099 5111 695

Sveučilišni integrirani prijediplomski i

E-mail: herega.ivan1@gmail.com

diplomski studij Medicina

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Obrazovanje

2017. – 2024.: Studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2016. – 2017.: Sveučilišni preddiplomski studij Fizioterapije

2012. – 2016.: Opća gimnazija Valpovo

2008. – 2012.: Osnovna škola Bratoljuba Klaića, Bizovac

2004. – 2008.: Osnovna škola Bratoljuba Klaića, područna škola Habjanovci