

Patofiziologija, klinički tok i terapija hemijskih povreda oka

A.Oros

Klinika za očne bolesti Kliničkog Centra Novi Sad

Kratak sadržaj

Hemijske povrede dovode do velikih oštećenja površnih i dubljih tkiva oka što ima teške posledice za funkciju vida. Težina, opsežnost i složenost patofiziološkog procesa zavisi od dejstva hemijske nokse. Hemijski agensi oštećuju tkivo oka primarno, dovodeći do denaturacije tkiva a sekundarno, dovodeći do vaskularne ishemije, što sve pogoduje razvoju zapaljenjske reakcije. Nivoi odgovora na hemijsku noksu formiraju se u zavisnosti od zahvaćenosti površnog epitela i limbalnih stem ćelija, zahvaćenosti strome, njihovog regeneratornog statusa i zapaljenjske reakcije.

Terapija hemijskih povreda oka je složen i dugotrajan proces a vodič u evaluaciji i odabiru terapijskog modela zasniva se na poznavanju i razumevanju patofizioloških zbivanja, aktivnosti strukturalnih komponenti i vremenskih intervala kao i kompleksnosti interakcije između procesa obnove površnog epitela i strome, te procesa degradacije i zapaljenjske infiltracije rožnjače. Poznavanjem dinamike ovih procesa medikamentno i hirurški se moraju obezbediti uslovi za podsticanje pravilne i potpune epitelizacije, obnove strome, minimiziranje i sprečavanje uslova za ulceraciju, što se postiže kontrolom zapaljenjske reakcije kortikosteroidima i transplantacijom limbalnih stem ćelija.

Ključne reči: Hemijske povrede – patofiziologija – klasifikacija – terapija.

Uvod

Hemijske povrede mogu dovesti do ekstenzivnih oštećenja površnog epitela rožnjače i dubljih tkiva prednjeg segmenta oka, što rezultira padom vidne funkcije jednog ili oba oka. Težina kliničke slike zavisi od vrste i količine hemijskog agensa, zahvaćene površine, dužine ekspozicije i stepena penetracije hemijskog agensa u tkiva. Mehanizam dejstva je različit kod baza i kiselina. Oštećenja bazama su teža i složenija nego kod kiselina, zbog veće prodorne moći baza [21,31].

Hemijski agensi iz arsenala baza su: natrijumhidroksid (NaOH), kalijumhidroksid (KOH), kalcijumhidroksid (Ca(OH)₂), magnezijumhidroksid (Mg(OH)₂), amonijumhidroksid (NH₄OH). NaOH se nalazi u sredstvima za čišćenje, a još ga stalno ima u prodaji u obliku kristala kaustičke sode. Amonijak sa vodom gradi amonijumhidroksid. Amonijak se nalazi u sredstvima za čišćenje, zatim se koristi u procesima fertilizacije i u rashladnim uređajima. Negašeni kreč je prah kalcijum oksida koji sa vodom gradi kalcijumhidroksid, koji se koristi za dezinfekciju i u gradjevinarstvu. Najteža oštećenja daje natrijum hidroksid, a kalcijum i magnezijumhidroksid imaju i termičko dejstvo.

Zavisno do stepena penetracije varira i stepen oštećenja epitela rožnjače i vežnjače, bazalne membra-

ne epitela, arhitektonike strome i keratocita, nervnih završetaka, endotela rožnjače, zatim vaskularizacije vežnjače, sklere i cilijarnog tela. Znaci prodora u prednju komoru se mogu videti odmah posle povrede, što je u slučaju oštećenja natrijumhidroksidom unutar 3–5 minuta, dok amonijumhidroksid prolazi kroz rožnjaču za par sekundi. Vrednosti pH u prednjoj komori pri prodoru baza mogu preći vrednost od 11. Ukoliko se pH spoljnog dela oka povrati na normalu, pH očne vodice se oporavi unutar intervala od 30 minuta do 3 sata, zavisno od količine hemijskog agensa koji je prodro u komoru. Oštećenja cilijarnog tela dovode do smanjenja sekrecije L-askorbinske kiseline te sniženja njene koncentracije u prednoj komori. L-askorbinska kiselina ima stimulatивно dejstvo na aktivnost produkcije kolagena u keratocitima i oporavak strome. Produženo trajanje visokog pH, vrednosti iznad 11.5, dovodi do ireverzibilnih oštećenja oka, sa posledičnom hipotonijom i ftizom bulbusa.

Hemijski agensi iz arsenala kiselina su: sumporna, sumporasta, hromna, hlorovodonična, azotna kiselina, a najteža oštećenja daje fluorovodonična kiselina. Molekul fluorovodonične kiseline je malih dimenzija i ima izuzetno visoku moć prodiranja kroz ćelijske membrane. Jon fluora inhibiše glikolitičke enzime a sa

kalcijumom i magnezijumom gradi nerastvorljive komplekse. Prodiranje fluorovodonične kiseline je praćeno veoma jakim bolom. Blokiranje kalcijumovih jona i kontrole aktivnosti ćelijske membrane omogućuje prolazak jona kalijuma što dovodi do nervne stimulacije.

Sumporna kiselina se nalazi u akumulatorima automobila. Sumporasta kiselina koristi se u zaštiti povrća. Hlorovodonična kiselina se nalazi u sredstvima za čišćenje. Fluorovodonična kiselina je u upotrebi u industriji stakla, pri poliranju i u industriji silikonskih produkata, a hromna kiselina se koristi u imerzionim tehnikama [21].

Podaci o učestalosti hemijskih povreda oka variraju zavisno od oftalmološkog centra. U najvećim studijama hemijske povrede čine 4–10% povreda oka. Bilateralne povrede su prisutne u preko 30% slučajeva. Više stradaju mladi muškarci. Po mestu zadesa, prevladavaju povrede na radnom mestu (preko 60%), zatim slede zadesi u kući (ispod 30%) a peostali deo su povrede nasiljem (oko 10%, što nije mali broj). U preko 20% slučajeva hemijskih povreda oka posledice su loša vidna oštrina i kozmetski nedostatak [14]. Teške hemijske povrede zahtevaju dugotrajno lećenje. Lećenje je višefazno, prati razvojne stadijume procesa u povredjenim tkivima. Hemijske povrede su uzrok dugotrajnog odsustvovanja sa posla, invaliditeta i često potrebe za prekvalifikacijom. Smanjiti dejstvo hemijskog agensa i u celini sprećiti povredjivanje oka jeste cilj prevencije hemijskih povreda oka. Mere zaštite i prevencije moraju se postaviti pre nego što dodje do povrede.

Industrija gradnje, rudarstvo, industrija hrane i transport mesta su najfrekventnijih povreda hemijskim agensima. No, karakteristike savremenih povreda hemijskim sredstvima imaju još jednu tešku notu. U savremenoj industriji i transportu hemijski agensi su pod pritiskom, te pri nekim kvarovima postrojenja, cevi i cisterni dolazi do eksplozije. Tada hemijski agens uz erozivne karakteristike poseduje veliku kinetićku energiju, te je prodiranje mnogo brže, sa daleko težim posledicama.

Patofiziologija

Težina, opsežnost i složenost patofiziološkog procesa zavisi od dejstva hemijske nokse, a oštećenje je rezultat zahvatanja razlićitih nivoa tkiva i formiranja odgovora na noksu. Patofiziološki procesi kod hemijskih povreda imaju više faza. Hemijski agens dovodi do destrukcije tkiva. Reakcije tkiva obuhvataju inflamatorne procese i procese rekonstrukcije. Oštećenjem tkiva hemijskim agensom zapoćinju reakcije biohemijske kaskade inflamacije i produkcije proteaza. Zapaljenje se javlja kao reakcija tkiva na ishemiju i na sekvele oštećenja [25].

Procesi na nivou površnog epitela obuhvataju ak-

tivnost obnove i diferencijacije. Pri potpunom uništenju epitela jedino limbalne stem ćelije mogu obnoviti fenotipski pravi epitel. Na nivou strome, procesi sinteze i razgradnje se odigravaju u ekstracelularnom matriksu, gde metaloproteinaze imaju osnovnu ulogu. Preovladjivanje metaloproteinaza sa destruktivnom funkcijom dovodi do ulcerativne nekroze strome. Inflamacija i defekti epitela omogućuju i održavaju ovaj proces [30].

Mehanizam dejstva hemijskog agensa

Baze su lipofilne supstance, velike prodorne moći. Hidroksi jon (–OH) molekula baze se jedini sa masnim kiselinama ćelijske membrane, gradeći saponifikate što dovodi do oštećenja ili smrti ćelije. Katjonski deo molekula odgovoran je za specifićnost prodiranja alkalije. Katjonski ostatak reaguje sa karboksi grupom (–COOH) kolagena strome i glikozaminske potke. Hidratacija glikozaminoglikana dovodi do gubitka prozirnosti strome i njenog zamućivanja, a hidratacija vlakana kolagena dovodi do njihovog zadebljavanja i skraćivanja. Razgradne komponente tkiva stimulišu inflamatorni odgovor praćen infiltracijom polimorfonuklearima i oslobođanjem medijatora zapaljenja i proteolitićkih enzima. Dolazi do likvefacione nekroze.

Prodorna sposobnost kiselina je niža. Jon vodonika (H⁺) dovodi do oštećenja tkiva izmenom vrednosti acidobazne ravnoteže sredine sa snižavanjem pH. Anjonski ostatak dovodi do precipitacije proteina i denaturacije u predelu epitela i u površnim delovima strome. Ovaj sloj koaguliranih precipitata deluje kao zaštitna barijera za prodiranje kiseline u dublje slojeve i dublja oštećenja. Nakon debridmana oštećenih površnih delova kiselinom, providnost strome ostaje relativno očuvana. Ukoliko je došlo do dublje penetracije kiseline, oštećenja su slična kao kod povreda bazama [14, 21, 25, 31].

Zapaljenjski procesi

Pod dejstvom hemijske nokse u stromi dolazi do hidroliziranja proteina matriksa, stvaraju se manji peptidi koji deluju kao antigeni sa osobinom leukocitotakse. Tako se indukuje zapaljenjski odgovor na hemijsku povredu. Pod dejstvom hemijske povrede zahvaćeno tkivo nekrotiše. Medijatori zapaljenja se oslobađaju u zoni nekroze i iz preživelih ćelija na rubu nekroze [11].

Inflamacija predstavlja zbir aktivnosti oštećenog tkiva i aktivnosti leukocita. Aktivirani polimorfonukleari infiltriraju i naseljavaju zahvaćeni predeo. Kasnije, makrociti, plazma ćelije i limfociti potpomažu i održavaju zapaljenje. Oslobođaju se medijatori inflamatorne reakcije. Inflamacija se širi oslobođanjem citokina, slobodnih oksiradikala, lizozomalnih enzima, prostaglandina i produkata lipooksigenaze koji indukuju ishemiju,

ulceraciju, neovaskularnu proliferaciju i ožiljavanje. Ovi procesi se razvijaju dugovremeno, nedeljama, mesecima i godinama od momenta povrede [33]. Lipooksigenaze kao sekundarni mesendžeri inflamacije, regulišu funkciju ćelija najvećim delom moduliranjem signala transdukcije i to remodeliranjem receptora ćelijske membrane i jonskih kanala, remodeliranjem ekstracelularnog matriksa, modulacijom citoplazmatske signalizacije preko kaskade protein kinaze i kontrolom genske ekspresije.

Faktor aktivacije trombocita iskazuje aktivnost preko specifičnih receptora a igra ključnu ulogu u održavanju zapaljenjske reakcije rožnjače kod hemijskih povreda, tako što potpomaže destrukciju tkiva i neovaskularizaciju. Faktor aktivacije trombocita je ujedno snažni induktor selektivnih metaloproteinaza koje razlažu ekstracelularni matriks.

Inflamacija jeste glavna komponenta koja utiče na ishod hemijske povrede. Infiltracija oštećenog tkiva zapaljenjskim ćelijama predstavlja obeležje reparacije.

Unutar 12–24 časa posle hemijske povrede dolazi do infiltracije periferne rožnjače polimorfonuklearama i monocitima koji potiču iz povredjenih krvnih sudova konjunktive i prednjeg segmenta ili iz nekrotičnog tkiva konjunktive. Produkti epitela i alkalijama degradirani delovi strome hemotaksom privuku ove ćelije na mesto povrede. Polimorfonukleari tada oslobadaju enzim kolagenazu I i plazminogen aktivator.

Kod teških hemijskih povreda, drugi talas infiltracije zapaljenjskim ćelijama počinje sedmog dana sa vrhom izmedju 14. i 21. dana, što odgovara periodu maksimalne kornealne degradacije.

Inflamacija strome perzistira sve vreme dok postoje defekti epitela ili dok postoje ostrvca nekrotičnog tkiva konjunktive. Epitelizacija usporena zbog prisutnog zapaljenja, enzimski produkti nastali degranulacijom polimorfonukleara i citokini iz mononukleara stimulišu stvaranje kolagenaze u keratocitima tokom druge i treće nedelje od povrede, što sve potpomaže i omogućuje razvoj sterilne ulceracije strome. Tako, kod hemijskih povreda vreme reepitelizacije, bez obzira na izvor epitela koji regeneriše, može biti usporeno zbog prisutne inflamacije i oštećenja bazalne membrane.

Intaktni epitel je najbolja prevencija razvoja mikrobnog ili sterilnog ulkusa rožnjace. S toga se kod hemijskih povreda ističe činjenica, da pri intaktnom epitelu nema sterilne ulceracije [27]. Ovo se objašnjava time da kornealni epitel luči citokine koji inhibišu produkciju kolagenaze. Kod oštećenja epitela gubi se ova inhibitorna funkcija.

Epitel rožnjače, sa druge strane, sekretuje i citokine koji stimulišu sintezu kolagenaze u keratocitima, što govori u prilog uloge epitela u regenerativnim pro-

cesima. U pravilnoj reepitelizaciji inhibitorni citokini preovladjuju.

Reakcija strome

Stroma je gradjena od pravilno raspoređenih vlakana kolagena. Za održavanje i regeneraciju strome rožnjače prvenstveno su odgovorni keratociti. Za vreme razvoja i reparacije nakon povrede keratociti vrše sekreciju kolagena, glikozaminoglikana, kolagenaze i inhibitora kolagenaze, a mogu i fagocitirati kolagen. Metabolička aktivnost keratocita je regulisana citokinima koji se stvaraju u epitelu, inflamatornim ćelijama ili u samim keratocitima.

Nakon povredjivanja, keratociti se iz okolnih delova rožnjače pokreću ka delu koji treba regenerisati. Na tom mestu dolazi i do deponovanja molekula ekstraćelijskog matriksa, gde spadaju kolagen tip III, glikozaminoglikan i adhezivni proteini tipa fibronektin i laminin. Proces regeneracije se ubrzavaju zahvaljujući mogućnosti transformacije keratocita u aktivne fibroblaste uz prisustvo medijatora β -transformišućeg faktora rasta. Proces pokretanja počinje sa endotelne strane. Ukoliko su povrede teže, ponovno naseljavanje regije keratocitima traje 7–14 dana. Ukoliko je došlo do potpunog uništenja keratocita, u toj regiji se monociti transformisu u fibroblaste [22,26]. Za uspešnu reparaciju stome i prevenciju ulceracije, te perforacije, od velike je važnosti odnos degradacije kolagena pod dejstvom kolagenaza i produkcije kolagena u keratocitima. Sinteza kolagena u keratocitima može biti kompromitovana zbog opadanja nivoa L-askorbinske kiseline prouzrokovanog hemijskom povredom. L-askorbinska kiselina je kofaktor hidratacije prolina i lizina, u procesima sinteze kolagena.

Kolagenaze su odgovorne za razdvajanje kolagenog molekula koje započinje od amino-završetka. To su enzimske komponente koje pripadaju grupi metaloproteinaza. Za kofaktor svoje aktivnosti one zahtevaju prisustvo metala. Optimalno dejstvo im je u uslovima neutralnog pH. Kao proenzimi, metaloproteinaze se sekretuju u neutrofilima, oštećenim ćelijama epitela i u keratocitima. Glavnu funkciju metaloproteinaza predstavlja razgradnja ekstraćelijskog matriksa i razgradnja komponenti bazalne membrane. U degradaciji strome i u procesu nekrotiziranja, najvažniju ulogu imaju metaloproteinaze –1, –2, –8 i –9. [8, 15]. Metaloproteinaze –2 i –9, nazvane još i gelatinaza, uključene su u cepanje kolagena tipa IV, V, VII i X, zatim fibronektina, elastina, laminina i gelatina. Metaloproteinaze –1 i –8 razlažu kolagen tipa I, II, i III. Metaloproteinaza –9 je prisutna u bazalnom sloju epitela rožnjače i igra važnu ulogu u degradaciji bazalne membrane. Kod hemijskih povreda, ovoj degradaciji uvek prethodi degradacija

stromalnog ekstraćelijskog matriksa pomoću metaloproteinaze –1 i –8, koje se javljaju odmah nakon povrede.

Aktivnost kolagenolize ova dva enzima je najslabija 14–21 dan od povrede, što u vremenskoj rešetki odgovara najvećem nivou sinteze kolagena. Relativno veći nivo kolagenolize u odnosu na sintezu kolagena rezultiraće degradacijom, istanjivanjem rožnjače i ulceracijom strome [16,17, 18].

Reakcija epitela

Arhitektonika epitela rožnjače obezbeđuje glatku optičku površinu, sa fiziološkom ulogom zaštite strome od mikroorganizama, održavanja deturgescencije strome i regulacije nivoa metabolizma keratocita.

U predelu limba epitel je deblji zbog povećanja broja slojeva. Bazalni epitelijalni sloj limbalne zone je od ključne važnosti u održavanju površnog epitela u toku normalnih i patoloških uslova. Ova „limbalna palisada“ prema Vogtu, predstavlja germinativni organ za epitel rožnjače. Osnovna masa epitela održava se zahvaljujući kontinuiranom centripetalnom kretanju epitelnih ćelija od periferije ka centralnoj osi. Poluvreme zamene epitela rožnjače je 9 nedelja, a vreme potrebno da se celokupna masa ćelija zameni je 9–12 meseci. Defekti epitela rožnjače manjih razmera zarastaju nadoknadom iz susednog epitela. Defekti celokupnog epitela moraju se nadoknaditi epitelom iz predela limba. Epitelne ćelije migriraju prema centru sve dok u celini ne pokriju defekt. Ćelije epitela koje su na granici defekta, gube hemidesmosomalne spojeve i migriraju ka tranzitnoj fokalnoj zoni kontakta koju čine aktinski filamenti citoplazme i proteini ekstraćelijskog matriksa. U predelu prelazne zone stalno se stvaraju vinkulin, integrin, fibronektin, fibrinogen i fibrin, pripremajući teren za migraciju ćelija. Plasmin je proteaza odgovorna za cepanje fibrinogena i fibrina u fokalnoj zoni kontakta [1, 7].

Bazalna membrana je veoma važna za migraciju epitela. Ukoliko je pri hemijskoj povredi došlo do oštećenja bazalne membrane ovo može dovesti do perzistirajućih defekata epitela a kasnije i ulceracije strome.

Kenyon i Tseng ističu, da su limbalne stem ćelije jedine koje mogu restituisati fenotipski ispravan kornealni epitel [12]. Deficit limbalnih stem ćelija zbog hemijske povrede onemogućava epitelizaciju, što ima za posledicu stalne defekte epitela sa mogućnošću razvoja ulceracije strome [5,19,28]. Ukoliko je epitel rožnjače u celini uništen zajedno sa limbalnim bazalnim slojem, do restitucije fenotipski čistog kornealnog epitela dolazi jedino uz transplantaciju limbalnih stem ćelija.

Kada postoji celokupno oštećenje i gubitak epitela rožnjače kod teških hemijskih povreda gde je u pot-

punosti stradao predeo limbusa, a nije urađena transplantacija limbalnih stem ćelija, ili nije urađena na vreme, ili transplantat nije preživeo, epitel konjunktive procesom transdiferencijacije nadoknadjuje oštećeni i izgubljeni epitel rožnjače. Procesom „konjunktivizacije“, novostvoreni epitel kornee ima karakteristike konjunktivalnog fenotipa. Prepokrivanje je sporo, sa teškim nepravilnostima epitela, sa prisutnom površnom i dubokom vaskularizacijom i formiranjem panusa, sa prisutnim peharastim ćelijama, te stalno prisutnim rekurentnim erozijama zbog nepravilnog prianjanja uz bazalnu membranu.

Oštećenje i gubitak vaskularizacije limbusa zbog ishemičke nekroze konjunktive ima za posledicu snižavanje vrednosti inhibitora kolagenaze. Ove supstance se zbog oštećenja vaskularizacije ne dopremaju, tako da dolazi do prevladavanja dejstva kolagenaze i održavanja uslova pogodnih za ulceraciju strome [18, 22]. Oštećenjima epitela i strome rožnjače doprinosi i oštećenje bulbarne i tarzalne vežnjače. Nekroza tkiva vežnjace očne jabučice je praćena infiltracijom leukocitima a ovo je stalni izvor i podstrek inflamatornim procesima.

Kasne sekvele oštećenja konjunktivalnog tkiva su poremećaji površine zbog poremećaja mucina, kao i prisutnog ožiljavanja.

Citokini indukuju i posreduju u fazama obnove rožnjače. Kompleks funkcije citokina obuhvata međusobno delovanje epitela rožnjače i stromalnih keratocita, što igra važnu ulogu u zarastanju defekta rožnjače [11,33].

Ravnoteža sinteza–liza kolagena regulisana je citokinima, koji se sekretuju u epitelu, keratocitima i ćelijama inflamacije. Produkciju metaloproteinaze –1 u keratocitima inhibišu citokini kornealnog epitela. Plasmin–plasminogen aktivator može aktivirati latentnu kolagenazu. Inhibiciju aktivnosti ovog enzima vrše tkivni inhibitori, mnogi se oslobadaju iz limbalne vaskularne mreže ili neovaskularnog panusa kornee.

Migracija, proliferacija i diferencijacija epitela je pod uticajem citokina iz stromalnih keratocita [22].

Vrlo složen mehanizam medjudejstva citokin–citokin aktivnosti je podložan promenama u prisustvu fibroblast–kinaze, faktora rasta epitela (EGF, epithelial growth factor), α –transformišućeg faktora rasta (TGF– α , transforming growth factor– α), trombocitnog faktora rasta (PDGF, platelet–derived growth factor) i interleukina –1 (IL–1). Na dalje, ovi faktori uz fibronektin indukuju migraciju epitelnih ćelija.

S druge strane, oštećene epitelne ćelije oblikuju odgovor keratocita. Proces zarastanja vodjen keratocitima, uključuje stvaranje i regulaciju metaloproteinaza, stvaranje citokina i apoptozu keratocita, gde su medija-

tori više vrsta citokina, kao što su interleukini, i rastvorljiv Fas ligand. IL-1 i Fas ligand posreduju i u apoptozi keratocita, koja je jedan od važnih odgovora na oštećenja epitela. Oba ova citokina produkuju keratociti. Egzaktni odgovor keratocita na IL-1 određuje okruženje citokina u kom su keratociti [17,34].

Klasifikacija hemijskih povreda oka

Klinički nalaz prisutan neposredno posle hemijske povrede zavisi od zahvaćene površine, dubine prodora i prirode supstance. Zahvaćenost oštećene površine odgovara površini koja se prebojava fluoresceinom. Dubina prodora u rožnjaču se ogleda u gubitku prozirnosti strome. Dubina prodora u vežnjaču ogleda se u prisustvu ishemije ili nekroze limbalne konjunktive. Prisustvo fluoresceina u prednjoj komori ukazuje na ozbiljne ishemijske promene prednjeg segmenta.

Klasifikacija hemijskih povreda prema Hughes-u, modifikovano prema Ballen i Roper-Hall-u (kraj šezdesetih godina dvadesetog veka) postavljena je na osnovu gubitka prozirnosti rožnjače i prisutne ishemije limba, što je od prognostičkog značaja jer je u korelaciji sa oštećenjem limbalnih stem ćelija. Klasifikacija prema Roper-Hall-u ima četiri stepena [24,31].

Stepen 1: bez mutnina rožnjače, nema ishemije limbalne regije. Vrlo malo ili uopšte nema oštećenja limbalnih stem ćelija.

Stepen 2: rožnjača je zamućena ali su detalji dužice vidljivi, ishemija limbalne regije manje od 1/3 cirkumferencije. Oštećenje limbalnih stem ćelija je delimično i nepotpuno.

Stepen 3: rožnjača je zamućena tako da se ne vide detalji dužice, ishemija limbalne regije postoji u 1/3 do 1/2 cirkumferencije. Oštećenje limbalnih stem ćelija tog sektora je potpuno, a prednja konjunktiva i vaskularizacija su očuvani.

Stepen 4: rožnjača je potpuno neprovidna, a ishemija limbalne regije zahvata više od 1/2 cirkumferencije, sa ishemijskom nekrozom konjunktive i sklere. Postoji potpuni gubitak limbalnih stem ćelija kao i gubitak prednjih delova konjunktive.

Vremenom su došla nova saznanja o procesima zarastanja i regeneracije površine oka koja su mnogo kompleksnija. Poznavanje osobina limbalnih stem ćelija i njihove uloge u regeneraciji epitela rožnjače i stem ćelija konjunktive, kao i primena hirurških tehnika transplantacije ovih ćelija, znatno je poboljšalo ishod lečenja pacijenata sa teškim hemijskim povredama oka.

U klasifikaciji po Roper-Hall-u, četvrti stepen povrede, ujedno i najteži, generalizuje stanje. Jednako se vrednuje proces gde je zahvaćeno više od polovine limba i proces sa celokupnom destrukcijom limba i konjunktive. Klasifikacija koju je poslednjih godina

predložio Dua sa sardnicima predstavlja modifikaciju klasifikacije po Roper-Hall-u. Početni stadijumi se podudaraju, a osnova izmene je upravo u stepenima teških oštećenja, gde se pojavljuju gradacije, što je od značaja za terapijski pristup i prognozu [3,10]. U osnovi ove klasifikacije postoje dve smernice. To su:

- zahvatanje limba, gde su sektori obeleženi prema broju sati, i
- procenat zahvatanja vežnjače.

Termin „zahvaćenost limba“ po značenju je širi od „ishemija limba“ jer obuhvata i regiju gde je došlo do potpung gubitka celokupne debljine limbalnog epitela a bez ishemije. Obično se smatra da je ishemija limba povezana sa gubitkom limbalnih stem ćelija. Nakon povrede može postojati tranzitorna ishemija, kada u dubini ipak prežive limbalne stem ćelije, koje tokom sledećih par dana od povrede mogu da se umnože i preopokriju oštećeni sektor. Klinički se ovaj zaostali potencijal u momentu povrede ne može razlikovati. Stoga se u momentu povrede vrednuje zahvaćenost limba, a prema prebojenosti sektora fluoresceinom. Kako se epitel oporavlja, tako se primenom ove klasifikacije dobijaju i nove karakteristike povrede. Time ova klasifikacija ima prostorni i vremenski značaj u dokumentovanju povrede.

Tabela 1. Nova klasifikacija hemijskih povreda*

Stepen	Prognoza	Klinički nalaz	Zahvaćenost konjunktive	Analogna skala
I	jako dobra	0 h zahvaćenosti limba	0%	0/0%
II	dobra	0,1-3 h zahvaćenosti limba	1-29%	0,1-3/1-29,9%
III	dobra	3,1-6 h zahvaćenosti limba	31-50%	3,1-6/31-50%
IV	nesigurna	6,1-9 h zahvaćenosti limba	51-75%	6,1-9/51-75%
V	nesigurna i loša	9,1-12 h zahvaćenosti limba	75,1-99,9%	9,1-11,9/75,1-99,9%
VI	jako loša	Celokupno zahvatanje limba (12 h)	Celokupno zahvatanje konjunktive (100%)	12/100%

* Tabela prilagodjena prema: Dua H:S., King A.J., Annie J.A.: *New classification of ocular surface burns*. Br. J. Ophthalmol.,2001; 85:1379-1383). (Analogna skala beleži sektore sati zahvatanja limba i procenat zahvaćenosti konjunktive.)

Zahvaćenost konjunktive se procenjuje podelom bulbarnog i tarzalnog dela u kvadrante. S obzirom da se stem ćelije konjunktive nalaze u forniksima, jako je važan podatak o zahvatanju forniksa i bulbarne konjunktive.

Svaka preživela limbalna stem ćelija pruža mogućnost restitucije epitela. Limbalne stem ćelije obnavljaju fenotipski adekvatan epitel rožnjače. Konjunktiva transdiferencijacijom svog epitela prepokriva površinu rožnjače. Tako konjunktiva svojom pokrovnom moći štiti kornealnu stromu od istanjivanja i otapanja, obezbeđujući osnovu za kasniju rekonstruktivnu hirurgiju. U najtežem, šestom stepenu hemijske povrede, kada je uz limbalni deo uništena i konjunktiva, loš ishod ima i transplantacija limbalnih ćelija i amnionska membrana.

Novi sistem klasifikacije, sa većom preciznošću, poboljšava mogućnosti definisanja povrede u odnosu na zahvaćenost površine oka, poboljšava sagledavanje strategije pristupa povredi, određuje ishod i omogućuje uporedno praćenje terapijskog modela.

Klinički tok hemijskih povreda se odvija kroz više faza: akutna faza (0 – 7 dana), rana reparatorna faza (7–21 dan), kasna reparatorna faza (posle 21.dana) i faza kasne rehabilitacije (posle 3 meseca).

Na osnovu reparatornih procesa koji se dešavaju na nivou epitela u toku kasne reparatorne faze može se izvršiti klasifikacija načina toka zarastanja. Način zarastanja izravno korelira sa stepenom oštećenja limbalnih stem ćelija. Kod urednog toka oporavka epitela, potpuna reepitelizacija se uspostavi do početka kasne reparatorne faze, a kod povreda prvog stepena već tokom akutne faze. Odložena epitelizacija nastaje već u povredama drugog stepena gde postoji oštećenje limbalnih stem ćelija. U kvadrantu sa oštećenjem limbalnih stem ćelija mogu biti prisutni defekti tokom rane i kasne faze zarastanja. Kod povreda trećeg, četvrtog i petog stepena defekti epitela perzistiraju, jer skoro da nema epitelizacije tokom prve tri nedelje, odnosno celim tokom akutne i rane reparatorne faze. Mesecima se može održavati epiteliopatija koja ometa vidnu funkciju.

Odložena epitelizacija može biti praćena stvaranjem panusa u kasnoj reparatornoj fazi, čak i u drugom stepenu hemijske povrede. Perzistentni defekti epitela u stepenu 3,4, 5 jesu polazište konjunktivizacije i mogućnost razvoja ulceracije.

Težina šestog stepena nosi sa sobom potpuni gubitak limbalnih stem ćelija i potpuni nedostatak konjunktive zbog ishemične nekroze. Perzistentni defekt epitela uz ishemiju limba uslovljava razvoj i progresivnu sterilnu ulceraciju tokom kasne reparatorne faze. U teškim povredama sa potpunim gubitkom limbalnih stem ćelija, najbolji mogući ishod reparacije predstavlja formiranje fibrovaskularnog panusa sa sporim prastanjem konjunktive i vaskularizacijom strome. Napredovanju i kompletiranju fibrovaskularnog panusa i održavanju poremećaja površine rožnjače doprinose ožiljne promene vežnjače, formiranje simblefarona i cikatricijelni poremećaj položaja kapaka.

Primena klasifikacije težine povrede, sagledavanje stepena oštećenja stem ćelija i načina reparacije epitela daje osnovu za izbor terapijskog modela, ističući neophodnost ranih intervencija. Cilj ovih interencija jeste uredan oporavak i regeneracija fenotipski čistog epitela, a sprečavanje i minimiziranje procesa odložene diferencijacije, sprečavanje pojave sterilne ulceracije i fibrovaskularnog panusa.

Terapija hemijskih povreda

Terapijski postupci kod hemijskih povreda zasnovani su na razumevanju patofizioloških zbivanja koja se dešavaju kao rezultat odgovora na povredu izazvanu hemijskim sredstvima. Cilj terapijskih pristupa kod hemijskih povreda jeste očuvanje integriteta tkiva oka, kao podloge za mogućnost funkcionalnog opravka.

Poznavajući razvojni put procesa na nivou površnog epitela i strome te njihove reakcije na povredu i načine reparacije, prisustvo i potencijal zapaljenja, medikamentozna i hirurška terapija se oblikuju na osnovu prirode procesa i vremena nastajanja i razvoja promena [14, 20, 21, 31].

Terapija mora biti usmerena na obezbeđivanje uslova za oporavak rožnjače. Ovi uslovi moraju da obuhvate zarastanje epitela i njegovu pravilnu regeneraciju, kontrolu inflamacije i potpomaganje produkcije kolagena u keratocitima uz minimiziranje procesa ulceracije vezanih za aktivnost kolagenaze.

Sagledavanje stepena oštećenja stem ćelija daje osnovu polazišta pri izboru terapijskog modela. Potencijalni uslovi za nastanak i održavanja ulceracije su u tesnoj korelaciji sa stepenom težine povrede. Uspostavljanje integriteta površine oka izravno korelira sa stepenom oštećenja limbalnih stem ćelija.

Odabir terapijskih procedura zasniva se na pokušaju usmeravanja kliničkog toka od ulceracije, uz kontrolu inflamacije. Oporavak je moguć samo uz obnavljanje intaktnog fenotipski normalnog epitela rožnjače, što je najvažnija odrednica koja obezbeđuje povoljan ishod hemijske povrede.

Specifičnosti terapije hemijskih povreda

Specifičnost terapijskog modela kod hemijskih povreda obuhvata pristupe po vremenskim fazama: faza neposredno posle povrede, akutna faza, faze rane i kasne reparacije i faza poznih sekvela.

Prva pomoć:

Jedan od glavnih faktora od najvećeg značaja za težinu hemijske povrede i moguće posledice jeste dužina kontakta hemijskog sredstva sa površinama oka.

Ispiranje se mora uraditi na mestu povrede, a za to može poslužiti i obična voda. Ispiranje je obavezno odmah i uvek kada pacijent stigne u ustanovu. Vršiti se fiziološkim rastvorom (sa ili bez bikarbonata, ili Ringe-

rov rastvor, BSS) uz duplu everziju kapaka i prilaskom svakom deliću forniksa. Ispiranje treba da traje barem 15–30 minuta, odnosno onoliko dugo dok pH suza u fornixu ne postane neutralan (pH 7).

Tada se sprovodi debridman nekrotičnog epitela rožnjače i vežnjače. Otklanjanje nekrotičnog epitela omogućuje uspostavljanje vaskularizacije limbusa, uslovi za razvoj ishemije i inflamacije svode se na minimum i postižu se uslovi za bolju obnovu epitela.

Akutna faza:

U toku akutne faze koriste se kao lokalni preparati: kortikosteroidne kapi na svaki sat, veštačke suze na svaki sat, limunska kiselina i C–vitamin na dva sata i tetraciklinska mast 4 puta dnevno.

Sistemske se daje C–vitamin 2 x 2grama dnevno i doksiciklin 2 x 200mg per os.

Ukoliko je potrebno regulisati intraokularni pritisak, daju se β –blokeri lokalno i inhibitori ugljene anhidraze per os. Lokalno se mogu davati i midrijatici i cikloplegici.

Pri postojanju povrede četvrtog stepena i više neophodno je uraditi tenoplastiku.

Kortikosteroidi su od ogromne važnosti u redukciji inflamacije i destrukcije tkiva nakon hemijske povrede. Kortikosteroidi redukuju infiltraciju zapaljenjskim ćelijama i stabilizuju ćelijsku membranu i membrane lizozoma u polimorfonuklearima. Oni interferiraju sa migracijom keratocita i sintezom kolagena u njima, te se mora biti oprezan posle nedelju dana od povrede. Nakon hemijske povrede, sinteza kolagena je maksimalna između 7. i 56. dana, sa vrhom oko 21. dana. Dejstvo kortikosteroida se preklapa sa procesom zarastanja tako što smanjuje migraciju keratocita ka oštećenom mestu i smanjuje sintezu kolagena. Njihova upotreba treba da počiva na balansu između produkcije kolagena i proteolitičkog debridmana, gde se mora voditi računa da ne dodje do istanjanja rožnjače i do perforacije. Tokom ove faze (10. do 14. dan) dejstvo supresije stvaranja kolagena u keratocitima može prevazići prednost antiniflamatornog dejstva i inhibicije kolagenaze, i prevesti proces zarastanja u proces ulceracije. Ključ uspeha upotrebe kortikosteroida jeste maksimiziranje njihovog antiniflamatornog dejstva tokom prvih 7–10 dana. Dalje ih treba polako ukidati jer se mora paziti da ne dodje do istanjenja rožnjače.

Progestageni imaju niže antiniflamatorno dejstvo nego kortikosteroidi, a dejstvo na zarastanje rožnjače i sintezu kolagena je minimalno. Daju se posle 10 dana od povrede, kao zamena za kortikosteroide. Medroksiprogesteron inhibiše neovaskularizaciju i pomaže epitelijalnu transdiferencijaciju u ranim stadijima hemijskih povreda.

Antiiniflamatorno dejstvo nesteroidnih antiniflamatornih lekova je slično kortikosteroidima i oni se daju u terapiji kortikosteroidima i progestagenima.

Limunska kiselina sa kalcijumom gradi helatni kompleks, što dovodi do smanjenja nivoa kalcijuma u ćelijskoj membrani i unutar ćelije polimorfonukleara, čime se smanjuje hemotaksa, fagocitoza, adherencija i oslobađanje lizozomalnih enzima.

Tetraciklinski derivati redukuju aktivnost kolagenaze i pojavu ulceracije. Efekat se zasniva na dejstvu helatnog kompleksa. Oni vezuju cink iz kolagenaze i na taj način blokiraju mesto zaduženo za aktivnost ovog enzima. Iz grupe tertracilina doksiciklin je najefikasniji, jer ima najveću mogućnost vezivanja cinka. Tetraciklini ujedno inhibišu aktivnost polimorfonukleara. Oni indirektno smanjuju pojavu ulceracije, tako što vezuju oksiradikale oslobodjene u polimorfonuklearima. Oksiradikali konvertuju neaktivni oblik prokolagenaze u aktivnu kolagenazu.

L–askorbinska kiselina sprečava nastajanje ulceracije, ali ne može delovati na već započeti proces ulceracije. Ovim se ističe važnost i neophodnost ranog davanja askorbata.

Nadoknada suza ima ulogu u održavanju uslova za reepitelizaciju, redukujući pojavu rekurentnih erozija i ubrzavajući oporavak vidne oštine.

Meka kontaktna sočiva omogućavaju migraciju epitela, regeneraciju bazalne membrane i adheziju epitela za nju. Ona štite površinu rožnjače od trenja prilikom treptanja. Nepovoljnost jeste što se teško tolerišu na povredjenom oku.

Teoretski je zanimljiva kombinacija epitelnog faktora rasta (EGF) i fibronektina za ubrzavanje migracije i adhezije epitela. EGF pomaže migraciju epitela a fibronektin je glikoprotein koji ulazi u sastav međulijskog matriksa i omogućuje adheziju ćelija–ćelija i ćelija–matriks. Klinička ispitivanja su u toku [7, 9].

Retinolska kiselina stimuliše konverziju limbalnih stem ćelija u epitelne ćelije i sprečava nepravilnosti u diferencijaciji. Ona pomaže transdiferencijaciju epitela vežnjače u epitel rožnjače posle hemijskih povreda i pruža mogućnost lečenja oboljenja površine oka vezanih za disfunkciju peharastih ćelija i nepravilnosti keratinizacije.

Rana reparatorna faza:

U ranoj reparatornoj fazi kada je reepitelizacija u toku, kortikosteroidi se ukidaju i zamenjuju medroksiprogesteronom. Medroksiprogesteron se daje na svaki sat tokom dana, a na dva sata tokom noći. Lokalno davanje limunske kiseline i C–vitamina se redukuje na 4x dnevno. Tetraciklin lokalno ostaje 4 x dnevno, kao i veštačke suze na jedan sat. Antiglaukomska terapija se daje i održava prema potrebi.

Sistemi, ostaju tetraciklini 2 x 100mg, i C-vitamin 2 x 2g per os.

Kasna reparatorna faza:

U ovoj fazi hirurške tehnike zauzimaju primarno mesto, uz napomenu da se sa njima ne sme kasniti, niti ih u isčekivanju poboljšanja treba odlagati.

Osnovna postavka hirurškog pristupa u lečenja hemijskih povreda zasniva se na teoriji okularne površine i limbalnih stem ćelija, a to je vezano sa transplantacionim tehnikama [6,12, 29].

Osnova pristupa u transplantaciji limbalnih stem ćelija jeste pravovremenost. Transplantaciji bi trebalo pristupiti pre nego što započne proces konjunktivizacije i pre pokrivanje defekata konjunktivom, ili pre nego započne ulceracija rožnjače što vremenski odgvara kraju 3. nedelje, odnosno kraju rane reparatorne faze.

Hirurške tehnike kojima se postiže i uspostavlja obezbeđivanje uslova za reepitelizaciju jesu transplantacija limbalnih stem ćelija i transplantacija humane amnionske membrane. Hirurške tehnike u pravcu potpore obnove strome i minimiziranja ulceracije u slučajevima tektonske nestabilnosti jesu keratoplastika velikog dijametra, tenoplastika i upotreba lepka.

Transplantacija limbalnih stem ćelija

Transplantat ili graft limbalnih stem ćelija obuhvata predeo limba rožnjače i odgovarajući sektor vežnjače. Graft nikada ne sme biti veći od sektora 6h.

Autograft predpostavlja uzimanje transplantata sa kontralateralne strane kod povrede jednog oka, ili ako je povreda drugog oka mnogo manjeg stepena [12]. Alograft predpostavlja uzimanje materijala sa zdravog davaoca ili sa kadavera.

Faktori koji mogu uticati na procese odbacivanja transplantata limbalnih stem ćelija jesu: veća koncentracija transplantiranih antigena periferne rožnjače sa koje su limbalne stem ćelije uzete i transplantacija vaskularizovanog tkiva u vaskularno korito.

Iz ovih razloga neophodna je medikamentna imunosupresivna terapija, koja se sprovodi lokalno kapima kortikosteroida i ciklosporina, a sistemske terapiju čine prednizolon, ciklosporin A i azatioprim, u trajanju od 12 do 24 meseca.

Može se pripremiti kultura tkiva auto i alotransplantata. Uz amnionsku membranu kao matriks u kulturi tkiva, postiže se bolja mogućnost za preživljavanje limbalnih stem ćelija i njihova funkcija transformacije u pokrovni epitel rožnjače [6,12,29].

Transplantacija humane amnionske membrane

Amnionska membrana sadrži deblju bazalnu membranu i služi kao čvrsta i stabilna vezivnotkivna potka. Osnovne prednosti amnionske mebrane jesu ni-

zak antigenski potencijal i lako hirurško rukovanje [4,32].

Amnionska membrana pomaže epitelizaciju, vrši supresiju inflamacije, smanjuje mogućnost stvaranja ožiljaka i inhibitor je angiogeneze. Ona predstavlja matriks za migraciju epitela, omogućava reepitelizaciju rožnjače i sprečava konjunktivizaciju epitela rožnjače. Sledeća jako važna osobina amnionske membrane jeste njena sposobnost uspostavljanja funkcije postojećih limbalnih stem ćelija, odnosno poboljšava njihovo preživljavanje delujući na smanjenje inflamacije.

Indikacije za primenu amnionske membrane postavljaju se u zavisnosti od stanja limbalnih stem ćelija. U slučaju nepotpunog gubitak limbalnih stem ćelija može biti dovoljna samo transplantacija amnionske membrane a u stanjima potpunog uništenja i gubitka limbalnih stem ćelija i postojanja perzistentnih defekata epitela neophodna je kombinovana procedura aplikacije amnionske membrane i transplantacije limbalnih stem ćelija [2].

Transplantacione tehnike koje omogućuju održanje limbalnih stem ćelija kao izvora epitela i time uspešno uspostavljanje fenotipski odgovarajućeg epitela, značajno smanjuju potrebu za operativnim lečenjem ulceroznih perforacija rožnjače. Na žalost, povrede najvišeg stepena težine nisu retke, kao ni situacije sa potpunim gubitkom limbalnih stem ćelija uz trajnu nemogućnost njihove obnove, a ulceracije sa pretećom perforacijom su tada redovne. U tim slučajevima se primenjuju operativne tehnike *aplikacije tkivnog lepka* i *tenoplastike*.

Ukoliko postoji istanjenje ili perforacija kod ulceracije rožnjače, zatvaranje se postiže upotrebom lepka od cijanoakrilata. Lepak se koristi kod preteće perforacije ili kod perforacije manje od 1mm. Aplikuje se pomomoću bio- ili hirurškog mikroskopa na mesto postojeće ili preteće perforacije. Zatim se postavi zaštitno sočivo. Lepak će sa pojavom reepitelizacije polako nestajati. Ukoliko je mogućnost inflamacija isključena a prisutna neovaskularizacije sprečava da ne dodje do ponovne ulceracije, lepak se nakon 6–8 nedelja uklanja.

Tenoplastika se bazira se na principu upotrebe vitalnog tkiva za uspostavljanje vaskularizacije i omogućavanje reepiteizacije. Neophodno je odstraniti svo nekrotično tkivo konjunktive i episklere. Zatim se Tenon-ova kapsula tupo isprepariše do predela ekvatora i do insercije mišića. Tkivo Tenona se navuče do limba i pričvrsti se suturama. Vaskularna mreža ovog tkiva treba da predstavlja izvor vaskularizacije limbalne regije. Ova tehnika omogućuje stabilizaciju najtežeg stadijuma tako što omogućava razvoj uslova za stvaranje fibrovaskularnog panusa. U ovim uslovima, fibrovaskularni panus je bolja varijanta u poredjenju sa

ishemičnom nekrozom.

Kod perforacije veće od 1mm, gde lepak ne može da se koristi, treba hitno uraditi *tektonsku keratoplastiku*.

Tenonoplastika se često koristi za dobijanje na vremenu. Može se primeniti u situacijama preranog puštanja šavova kod perforativne keratoplastike ili kada se javi rekurentne ulceracije na graftu, ili u kombinaciji sa lepkom na mestima spoja graft–domaćin.

Keratoplastika velikog dijametra

Keratoplastika velikog dijametra (11–12mm) predstavlja varijantu transplantacione tehnike gde se transplantacijom, ne samo kornealnog tkiva već i limbalnih stem ćelija, omogućuje bolja tektonska potpora i rehabilitacija vida. Ujedno se poboljšavaju uslovi za epitelizaciju rožnjače i smanjivanje vaskularnog deficita. Primenjuje se u situacijama akutnih ili hroničnih stanja kod najtežih hemijskih povreda [12,13].

Prognoza perforativne keratoplastike zavisi od težine i sekvela hemijske povrede. Manji izgledi za uspeh preživljavanja grafta su kod disfunkcije limbalnih stem ćelija, cikatrizacije vežnjače i mehaničkog podraživanja ili nepokrivenosti površine. Kada postoje znaci da oporavak limbalnih stem ćelija nije moguć, preporučuje se kartoplastika velikog dijametra, koja sa sobom donosi limbalne stem ćelije donora. Za prevenciju imunološke reakcije neophodna je primena kortikosteroida i imunosupresivne terapije.

Kasna rehabilitacija

Ozbiljnost hemijske povrede u momentu povredjavanja i nepravilnosti i nedostaci u adekvatnoj nadoknadi limbalnih stem ćelija mogu rezultirati perzistirajućim defektima epitela ili prerastanjem konjunktive, sa ili bez cikatrizacije i poremećaja položaja kapaka.

U kasnim rekonstruktivnim tehnikama transplantacija limbalnih stem ćelija se predlaže kao mogućnost za uspostavljanje vidne funkcije u situacijama nestabilnog epitela. Ova intervencija sve više zamenjuje konjunktivoplastiku [23].

U rešavanju površnog fibrovaskularnog panusa pristupa se tehnici lamelarne keratoplastike a kod dubljih promena tehnikama perforativne keratoplastike. Preporučuje se graft velikog dijametra, koji omogućuje bolju tektonsku stabilnost i odgovarajuću populaciju limbalnih stem ćelija.

Konjunktivalna transplantacija se koristi u rešavanju mehaničkih i funkcijskih poremećaja površine oka, najčešće zbog ograničavanja pokretljivosti kapaka i bulbusa, kod ožiljaka forniksa, simblefarona, entropiona ili ektropiona, ili kod keratinizacije pokrovnih površina. Transplantacija konjunktive (ili neke druge sluznice) koristi se kasnije u pokušaju formiranja forniksa vežnjače i normalnog naleganja ka-

paka na bulbus, kada postoje grubi ožiljci.

Ukoliko su povrede obostrane, bez mogućnosti korišćenja sopstvene zdrave konjunktive, preostaje nam graft neke druge mukozne membrane: usne ili nosne sluznice.

Rezime terapije

Terapijski modeli vremenski umreženi, težinom hemijske povrede diktirani, obuhvataju medikamentne i hirurške faze, prate patomehanizme reakcija tkiva i direktno su usmereni na kontrolu inflamacije, omogućavanja i uspostavljanja uslova za reepitelizaciju i transdiferencijaciju epitela rožnjače i kontrolu nad procesima unutar strome (kolagen:sinteza i liza, kolagenaze, ulceracija).

Nakon opsežne irigacije i uklanjanja hemijskog agensa sa površine oka, obavezno je odstranjenje nekrotične konjunktive i kornealnog epitela, radi otklanjanja stimulansa inflamacije, da bi se uspostavili uslovi za adekvatnu epitelizaciju, vaskularizaciju limbusa i sačuvala, koliko je moguće, limbalne stem ćelije.

Medikamentna terapija obuhvata lokalno davanje kortikosteroidnih kapi tokom akutne faze (prvih sedam dana) neovisno od stepena težine povrede, radi kontrole inflamacije. Aktivna borba protiv inflamacije i njena kontrola, jeste osnova u ovoj fazi lečenja. Lokalno primenjeni antibiotici treba da preveniraju infekciju a veštačke suze, L–askorbinska i limunska kiselina podstiču, olakšavaju i održavaju pravilan tok epitelizacije.

Tokom rane reparatorne faze (druga i treća nedelja) kortikosteroidi se zamenjuju slabijim antinflamatornim lekom, medroksiprogesteronom. Ostala lokalna terapija se produžava. U slučaju povrede težeg stepena, već na početku ove faze se privremeno postavlja amnionska membrana. U najtežim slučajevima hemijske povrede gde je ozbiljan i opsežan ili potpun gubitak limbalnih stem ćelija moraju se primeniti transplantacione tehnike limbalnog autografta ili alografta. Tehnike transplantacije su tu glavni terapijski model uz propratnu medikamentnu terapiju.

Sistemska davanje tetraciklina i C–vitamina prati sve faze lečenja.

Kontrola intraokularnog pritiska u svakoj fazi je neophodna, daju se lokalno beta blokera i prema slučaju sistemski inhibitori karbonanhidraze.

Kod transplantacionih tehnika lokalno se daju kapi ciklosporina ili citostatika, sa ciljem boljeg održavanja grafta.

Osnovni cilj terapije jeste da se nadvladaju destruktivni momenat povrede i procesi usmereni na razaranje arhitektonike rožnjače.

Kasne hirurške procedure primenjuju se za rekonstrukciju rožnjače i vežnjače sa ciljem otklanjanja ožiljaka i vaskularnog panusa radi uspostavljanje bolje funkcije vida.

Zaključak

Hemijske povrede su česte i uzrok su teških oštećenja površnih i dubljih tkiva oka, sa odgovarajućim posledicama po funkciju vida.

Neophodno je poznavati mehanizme dejstva samog hemijskog agensa, ali i prirodu inflamatornog odgovora koji sledi, kao i suštinu reparatornih procesa, kako na površini (epitel) tako i dublje u tkivu.

Savremena klasifikacija hemijskih povreda oka definiše stepen oštećenja i težinu povrede zavisno, pre svega, od zahvaćene površine, ali vodi računa i o prostornim i o vremenskim parametrima.

Terapija se deli na prvu pomoć, terapijske mere u akutnoj, u ranoj i u kasnoj reparatornoj fazi i lečenje poznih sekvela.

Od pravovremenog, optimalno odmerenog i dovoljno energičnog lečenja od početka (uklanjanje ostataka kaustika i ispiranje oka) do kraja (hirurško lečenje poznih sekvela) zavisi anatomske i funkcionalne ishoda kod ovih povreda, barem u istoj meri u kojoj i od prirode, koncentracije, količine i mehanizma dospevanja (pod pritiskom!) kaustika u oko.

Literatura

- [1] Diebold Y., Calonge M., Salamanca A.E., Callejo S., Corrales R.M., Saez V. et al.: *Characterization of a Spontaneously Immortalized Cell Line (IOBA-NHC) from Normal Human Conjunctiva*. Invest.Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44: 4263–4274.
- [2] Dua H.S., Gomes J.A.P., King A.J., Maharajan V.S.: *The Amniotic Membrane in Ophthalmology*. Surv. Ophthalmol., (2004); 49:51–77.
- [3] Dua H.S., King A.J., Joseph A.: *A new classification of ocular surface burns*. Br. J. Ophthalmol., (2001); 85:1379–1383.
- [4] Endo K., Nakamura T., Kawasaki S., Kinoshita S.: *Human amniotic membrane, like corneal epithelial basement membrane, manifests the alpha5 chain of type IV collagen*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2004); 45(6):1771–1774.
- [5] Espana E.M., Romano A.C., Kawakita T., Pascuale M.D., Smiddy R., Tseng S.C.: *Novel Enzymatic Isolation of an Entire Viable Human Limbal Epithelial Sheet*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4275–4281.
- [6] Fernandes M., Sangwan V. S., Rao S. K., Basti S., Sridhar M. S., Bansal A. K. et al: *Limbal stem cell transplantation*. Curr. Ophthalmol., (2004); 52(1):5–22.
- [7] Gingras M.E., Larouche K., Larouche N., Leclerc S., Saless C., Gueirin S.L.: *Regulation of the Integrin Subunit 5 Gene Promoter by the Transcription Factors Sp1/Sp3 Is Influenced by the Cell Density in Rabbit Corneal Epithelial Cells*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:3742–3755.
- [8] Girolamo N.D., Coroneo M.T., Wakefield D.: *UVB-Elicited Induction of MMP-1 Expression in Human Ocular Surface Epithelial Cells Is Mediated through the ERK1/2 MARK-Dependent Pathway*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4705–4714.
- [9] Grueterich M., Espana E.M., Tseng S.C.: *Modulation of Keratin and Connexin Expression in Limbal Epithelial Expanded on Denuded Amniotic Membrane with and without a 3T3 Fibroblast Feeder Layer*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44: 4230–4236.
- [10] Harun S., Srinivasan S., Hollingworth K., Batterbury M., Kaye S., Dua H.S.: *Modification of classification of ocular chemical injuries*. Br. J. Ophthalmol., (2004); 88:1353–1355.
- [11] Joseph A., Hossain P., Jham S., Jones R.E., Tigbe P., McIntosh R.S., Dua H.S.: *Expression of CD-34 and L-Selectin on Human Corneal Keratocytes*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4689–4492.
- [12] Kenyon K.R., Tseng S.C.: *Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders*. Ophthalmology, (1989); 96:709–722.
- [13] Kuckelkorn R., Redbrake C., Schrage N.F., Reim M.: *Keratoplasty with 11–12 mm diameter for management of severely chemical-burned eyes*. Ophthalmology, (1993); 90(6):683–687.
- [14] Kuhn F., Pieramici D.J.: *Ocular trauma:principles and Practice*.Tieme Medical Publishers. New York. 2002.
- [15] Linsenmayer T.F., Fitch J.M., Gordon M.K., Cai C.X., Igoe F., Marchant J.K., Birk DE.: *Development and Roles of Collagenous Matrices in the Embryonic Avian Cornea*. Prog. Retin. Eye Res., (1998); 17:231–265.
- [16] Meek K.M., Boote C.: *The organization of collagen in the corneal stroma*. Exp. Eye Res., (2004);78(3):503–512.
- [17] Moller-Pedersen T.: *Keratocyte reflectivity and corneal haze*. Exp. Eye Res.,(2004); 78(3):553–560.
- [18] Muller L.J., Pels E., Schurmans L.R., Vrensen G.F.: *A new three-dimensional model of the organization of proteoglycans and collagen fibrils in the human corneal stroma*. Exp. Eye Res., (2004); 78(3):493–501.
- [19] Puangsrichareon V., Tseng S.C.: *Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency*. Ophthalmology, (1995); 102(10):1476–1485.
- [20] Radosavljević P.: *Rano hirurško lečenje hemijskih povreda oka*. Doktorska teza. Medicinski fakultet, Beograd, 1980.
- [21] Rheim M., Redbrake C., Schragen N.: *Chemical and thermal injuries of the Eyes. Surgical and medical treatment based on clinical and pathophysiological findings*. Arch.Soc.Esp.Ophthalmol., (2001); 2:17–39.
- [22] Ryan D.G., Taliana L., Sun L., Wei Z.G., Masur S.K., Lauker R.M.: *Involment of S100A4 in Stromal Fibroblasts of the Regenerating Cornea*. Invest.Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4255–4262.
- [23] Sangwan V.S., Vemuganti G.K., Iftekhar G., Bansal A.K., Rao G.N.: *Use of autologous cultured limbal and conjunctival epithelium in a patient with severe bilateral ocular surface disease induced by acid injury: a case report of unique application*. Cornea, (2003);22(5):478–481.
- [24] Smollin G., Thoft R.A.: *The Cornea – Scientific Foundations and Clinical Practice*. 3rd Edition. Little, Brown and Co. Boston. 1994.
- [25] Spoerl E., Wollensak G., Dittert D.D., Seiler T.: *Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea*. Ophthalmologica, (2004); 218(2):136–140.
- [26] Stramer B.M., Zieske J.D., Jung J.C., Austin J.S., Fini M.E.: *Molecular Mechanism Controlling the Fibrotic Repair Phenotype in Cornea: Implications for Surgical Outcomes*. Invest.Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4237–4246.
- [27] Thoft R.A., Fiend J.: *Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (1977);16:14–20.
- [28] Thoft R.A., Wiley L.A., Sundarraj N.: *The multipotential cells of the limbus*. Eye, (1989); 3:109–113.
- [29] Tseng S.C.: *Concept and application of limbal stem cells*. Eye, (1989);3:141–157.
- [30] Vishwanath M., Ma L., Otey C.A., Jester J.V., Petroll W.M.: *Modulation of Corneal Fibroblast Contractility within Fibrillar Collagen Matrices*. Invest.Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4724–4735.
- [31] Wagoner M.D.: *Chemical injuries of the Eye: Current Concepts in Pathophysiology and Therapy*. Surv. Ophthalmol., (1997); 41:275–312.
- [32] Wang D.Y., Hsueh Y.J., Yang V.C., Chen J.K.: *Propagation and Phenotypic Preservation of Rabbit Limbal Epithelial Cells on Amniotic Membrane*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., (2003); 44:4698–4704.
- [33] Xuan B., Chiou G.C., Yamasaki T., Okawara T.: *Antiuveitis and inhibition of fibroblast-like corneal and conjunctival cell cultures by interleukin-1 blockers, CK 125, CK 126 and CK 128*. Ophthalmic Res., (1998); 30(3):180–188.

Pathophysiology, clinical course and therapy of chemical injuries of the eye

A.Oros

University Eye Clinic, Clinical Centre, Novi Sad

Abstract

Chemical eye injuries lead to extensive lesions of superficial and deep eye tissues, which leave heavy consequences on visual function. Severity, extent and complexity of the pathophysiological process depend on activity of a chemical compound. Chemicals lead to primary eye tissue lesions, followed by secondary tissue denaturation, which in turn leads to vascular ischemia, all of which favor inflammatory response. The degree of response to a chemical irritant depends on the extent of damage to superficial epithelium and limbal stem cells, extent of damage to stromal tissue, their regenerative capability and inflammatory reaction.

Therapy of chemical eye injuries is a complex and long lasting process. Guidance in evaluation and choice of therapy is based on knowledge and understanding of pathophysiological processes, activities of structural components and time intervals, as well as complexity of interaction between the processes of reparation of superficial epithelium and stroma on one hand, and processes of degradation and inflammatory infiltration of cornea on the other. Knowledge of dynamics of these processes requires both pharmacotherapeutical and surgical conditions to be fulfilled in order to enhance and achieve regular and complete epithelisation and stromal reparation. Reduction to minimum of factors that favor ulcer formation is needed. All this is achieved by controlling the inflammatory response by corticosteroids and by limbal stem cell transplantation.

Key words: Chemical injuries – pathophysiology – classification – treatment.
