

Salla Karjalainen, Katja Miettinen

KERATOKONUS JA CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING

Kirjallisuuskatsaus

KERATOKONUS JA CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING

Kirjallisuuskatsaus

Salla Karjalainen, Katja Miettinen
Opinnäytetyö
Syksy 2019
Optometrian tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Optometrian tutkinto-ohjelma

Tekijä(t): Salla Karjalainen ja Katja Miettinen

Opinnäytetyön nimi: Keratokonus ja corneal collagen cross-linking

Työn ohjaaja: Stefan Diekhoff ja Leila Kemppainen

Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Syksy 2019

Sivumäärä: 44

Keratokonusen kohtuullisen uudesta hoitomuodosta valokovetushoidosta ei ole saatavilla paljoa tietoa suomeksi. Hoitomuotoa toteutetaan ja tutkitaan paljon ympäri maailmaa eri-ikäisille potilaille pitkilläkin seurantajaksoilla. Valokovetushoito on verrattain tuntematon hoitomuoto suomen optometrian alalla, vaikka hoitomuotoa käytetään myös Suomessa keratokonusen yhtenä hoitomenetelmänä.

Opinnäytetyössä kokoamme ajankohtaista tietoa valokovetushoidosta ja sillä saavutetuista tutkimustuloksista suomeksi. Katsauksen tavoitteena on luoda luotettavaa suomen kielistä tietoa keratokonuksesta ja etenkin valokovetushoidosta sen hoitomuotona. Tavoitteena on myös, että aiheesta kiinnostunut voisi katsauksen avulla saada laaja-alaisen kuvan valokovetushoidon tehokkuudesta keratokonusen hoidossa.

Opinnäytetyö koostuu teoriaosuudesta, kirjallisuuskatsauksesta ja saavutetuista tuloksista. Tutkimukselle määritettiin etukäteen hakustrategia sekä hakusanat, joilla tutkimuksia haettiin. Hakustrategian ja hakusanojen avulla haettujen tutkimusten joukosta valikoitui ennalta päätettyjen sisäänotto ja poissulkukriteerien avulla tutkimuksessamme käytettävät alkuperäistutkimukset. Katsaukseen valikoitui lopulta yhteensä viisi alkuperäistutkimusta ja ne ovat esiteltynä taulukossa.

Katsaukseen valikoituneiden alkuperäistutkimusten tutkimustuloksien perusteella keratokonusen valokovetushoito parantaa näöntarkkuutta kauas sekä pienentää sarveiskalvon maksimi kaarevuuden voimakkuutta. Jokaisessa tutkimuksessa oli mitattu hoidon vaikuttavuutta, myös muilla muuttujilla, mutta tutkimuksessamme keskityimme ainoastaan näöntarkkuuden sekä sarveiskalvon maksimi kaarevuuden mahdollisiin muutoksiin. Kahdessa alkuperäistutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli alle 18-vuotta ja kahdessa tutkimuksessa sarveiskalvon minimi paksuus oli pienempi keskimääräisesti kuin muissa tutkimuksissa.

Tutkimustietoa keratokonuksesta ja etenkin valokovetushoidosta sekä sen tehokkuudesta tulee koko ajan enemmän, joten parin vuoden kuluttua tämän saman tutkimuksen toistaminen voi olla hyvinkin ajankohtaista. Tutkimusta voisi myös jatkaa vertailemalla kahden eri valokovetushoitomenetelmän tehokkuutta.

Asiasanat: kirjallisuuskatsaus, keratokonus, sarveiskalvo, myopia, astigmatismi, corneal collagen cross-linking

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Optometry

Author(s): Salla Karjalainen and Katja Miettinen

Title of thesis: Keratoconus and Corneal Collagen Cross-Linking – Review

Supervisor(s): Stefan Diekhoff and Leila Kempainen

Term and year when the thesis was submitted: Autumn 2019 Number of pages: 44

Corneal collagen cross-linking is a sort of new treatment option for keratoconus and it somewhat unknown treatment in Finnish field of optometry. In Finnish language, there is not so much information about corneal collagen cross-linking. Treatment is practiced and examined all around the world for different aged people and even with long follow-ups.

In this thesis, we collect current information on corneal collagen cross-linking. The aim of the study is to create reliable Finnish-language knowledge of keratoconus and especially of corneal collagen cross-linking. The aim is also to raise awareness of keratoconus and corneal collagen cross-linking and provide an overview of the effectiveness of corneal collagen cross-linking.

The thesis consists of theory section and literary review with accomplished results. Search strategy and terms were decided in advance. Also, criteria for accepting and dismissing researches, were decided before starting the search. Five researches were selected to be thesis's original researches and those are shown in a chart.

Based on the results of original studies, corneal collagen cross-linking improves visual acuity to the distance and reduces the maximum curvature of the cornea in patients with keratoconus. Each study measured the effectiveness of the treatment by using other values also. In two studies, the mean age of patients was less than 18 years and in two studies the mean corneal thickness was lower than in the other studies.

Information about researches of keratoconus and corneal collagen cross-linking develops all the time. So, after a couple of years this same piece of research could be repeated with more relevant information. Also, this piece of research could be drove forward by comparing effectiveness between two different corneal collagen cross-linking methods.

Keywords: review, cornea, myopia, astigmatism, keratoconus, corneal collagen cross-linking.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	6
2	SARVEISKALVON ANATOMIA	7
3	NÄÖNTARKKUUS	10
4	TAITTOVIRHEET	12
4.1	Hyperopia	12
4.2	Myopia	12
4.3	Astigmatia	13
5	KERATOKONUS	15
5.1	Oireet, löydökset ja diagnoosi	16
5.2	Hoitomenetelmät	18
6	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE, TUTKIMUSKYSYMYKSET	21
7	KIRJALLISUUSKATSAUS	22
8	KIRJALLISUUSKATSAUKSEN SUORITTAMINEN	24
8.1	Hakustrategia	24
8.2	Haku- ja valintaprosessi	26
8.3	Laadun arviointi	29
9	TULOKSET	33
10	POHDINTA	37
10.1	Tutkimuksen luotettavuus	38
10.2	Tulosten tarkastelu	39
10.3	Jatkotutkimusehdotukset	39
	LÄHTEET	41

1 JOHDANTO

Keratokonius on sarveiskalvon tulehdukseton etenevä sairaus, jonka patofysiologiasta ei ole tarkkaa tietoa. Keratokonuksen aiheuttajaa ei siis tiedetä, eikä syntymekanismia tunneta kunnolla. Keratokonusta sairastavan henkilön näöntarkkuus voi laskea nopeastikin ja sairaus saattaa edetä nopeasti etenkin lapsi potilailla. (Benjamin 2006: 2805-2806.) Suomessa keratokonusta sairastaa arvioiden mukaan yhteensä noin 2500-5000 ihmistä. Suomen väestössä se havaitaan yhdellä henkilöllä noin 1500-2000 henkeä kohden. (Seppänen 2018, Viitattu 01.10.2019.)

Corneal collagen cross-linking (CXL) on toimenpide, jolla sarveiskalvon jäykkyyttä vahvistetaan. Toimenpide perustuu fotodynaamiseen vuorovaikutukseen, jossa käytetään valoherkistettä, yleensä riboflaviinia (B2-vitamiini), sekä UV-A -säteilyä. Näiden yhteisvaikutus saa aikaan kovalenttisen sidoksen sarveiskalvon strooman kollageenikuitujen välille, jolloin sarveiskalvon rakenteesta tulee tiheämpi ja jäykempi. (Kohlhaas, Maier & Reinhard 2019, Viitattu 3.10.2019.)

Tutkimuksen tavoitteena on luoda luotettavaa suomen kielistä tietoa keratokonuksesta ja etenkin valokovetushoidosta sen hoitomuotona. Tavoitteena on myös lisätä tietoisuutta aihealueesta ja että aiheesta kiinnostunut voisi katsauksen avulla saada laaja-alaisen kuvan valokovetushoidon tehokkuudesta keratokonuksen hoidossa. Tutkimuksessamme keskitymme uudempaan transepiteeliseen CXL –hoitoon, jolla ei ole vielä FDA:n (U.S. Food and Drug Administration) hyväksyntää (Kozarsky 2019, Viitattu 3.10.2019). Transepiteelisessä CXL –hoidossa sarveiskalvon epiteeliä ei poisteta, kun taas niin sanotussa standardi CXL –hoidossa sarveiskalvon epiteelikerros poistetaan ennen hoidon varsinaista aloittamista (Feldman & Jordan 2019, Viitattu 3.10.2019). Lisäksi opinnäytetyöhömme teoriaosuudessa on koottu tietoa keratokonuksesta, sen oireista ja diagnosoimisesta, sekä sen eri hoitomuodoista.

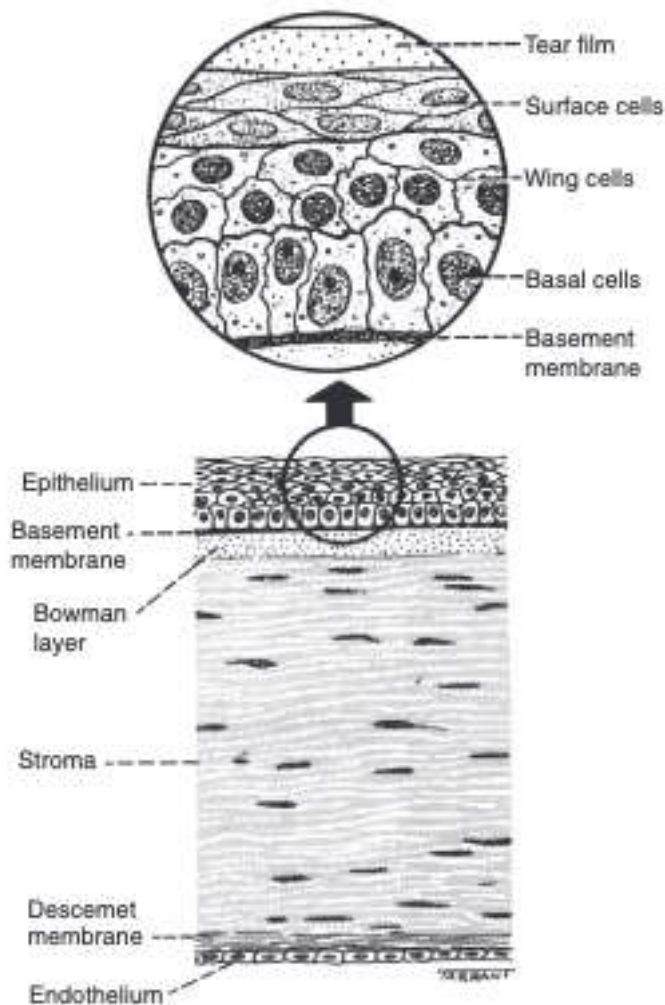
Kirjallisuuskatsaus valikoitui opinnäytetyömme tutkimusmenetelmäksemme, sillä sitä pidetään korkealaatuisena tutkimusmenetelmänä ja koemme että, sen avulla on helppo luoda uudehkoa suomenkielistä tietoa alalle. Lisäksi systemaattisen kirjallisuuskatsauksen erityisen tarkoin määritelty prosessi oli mielestämme sopivasti osittain hyödynnettävissä tutkimuksen aiheeseen. (Johansson, 2007: 4.) CXL –hoidosta on tehty suomenkielinen kirjallisuuskatsaus aiemmin, mutta transepiteelistä valokovetushoitoa ei ole käsitelty suomeksi lainkaan.

2 SARVEISKALVON ANATOMIA

Sarveiskalvo (cornea) on kirkas, edestä katsottuna ellipsin muotoinen, silmän etuosia suojaava osa. Lisäksi se on tärkein osa silmän optisessa systeemissä, sen taittovoima on noin 75% silmän koko taittovoimasta. Sen rakenne on monimutkainen ja se koostuu useista erilaisista soluista. Normaalisissa sarveiskalvossa ei ole verisuonia, joka takaa sen kirkkauden, kuten myös sarveiskalvon säännöllinen lamellaarinen rakenne sekä endoteelin pumppauskyky. Ravinnon ja hapen sarveiskalvo saa kammionesteestä posteriorisesti sekä kyynelnesteestä anteriorisesti. Sarveiskalvossa on useita hermopäätteitä, jotka tulevat pitkiä siliarihermoja pitkin kolmoishermon silmähaarasta. (Kivelä & Saari, 2011: 16-17; Barr & Efron, 2016: 10; Bowling, 2016: 168.)

Sarveiskalvon keskiverto kaarevuus on horisontaalisesti 12mm ja vertikaalisesti 11,5mm. Normaali keskipaksuus on noin 540 mikrometriä ja se paksunee periferiaa kohti mentäessä noin 670 mikrometriin. Sarveiskalvon keskimääräinen taittovoima on 42 dioptriaa. Taittovoimaan vaikuttaa keskeisesti sen kaarevuus. Etupinnan keskiverto kaarevuus on 7,8 millimetriä ja takapinnan 6,5 millimetriä, jotka yhdessä muodostavat miinuslinssin. Myös taitekertoimien muutokset vaikuttavat valon taittumiseen. Valo kohtaa suuriakin taitekerroineroja kulkiessaan ilmasta (1) kyynelnesteeseen (1.33) ja siitä sarveiskalvoon (1.376). Näin ollen pienetkin muutokset sarveiskalvon kaarevuudessa tai esimerkiksi silmän kuivumisessa vaikuttavat heikentävästi näöntarkkuuteen. (Kivelä & Saari, 2011: 16-17; Barr & Efron, 2016: 10; Bowling, 2016: 168.)

Sarveiskalvo muodostuu viidestä kerroksesta (kuvio 1), mutta viime aikoina on ehdotettu kuudetta kerrosta strooman ja Descementin kalvon välistä. Jotkut tutkijat kuitenkin uskovat tämän olevan osa strooman takaosaa. (Bowling, 2016:168.)



KUVIO 1. Sarveiskalvon kerrokset (Bowling, 2016: 168).

Epiteeli muodostaa noin 10% sarveiskalvon paksuudesta. Se on noin kuusikerroksinen jatkuvasti uusiutuva sarveistumaton levyepiteeli. Epiteelin solut irtoavat ja uusiutuvat sykleissä muodostaen ehjän pinnan, joka estää esimerkiksi veden, ionien ja patogeenien pääsyn syvemmälle sarveiskalvoon. Epiteeli koostuu yhdestä kerroksesta tyvisoluja, kahdesta kolmeen kerroksesta siipisoluja ja kahdesta kolmeen kerroksesta levyepiteeli soluja. Lisäksi epiteelissä esiintyy muitakin epiteelikuodokseen kuulumattomia soluja. Sen kantasolut vaeltavat limbuksesta ensin kohti keskustaa ja sitten kohti sarveiskalvon pintaa. (Efron, 2016: 10-11.)

Bowmanin kerros on tiivis sidekudoskerros, joka sijaitsee epiteelin tyvikalvon alla. Se koostuu satunnaisesti järjestäytyneistä kollageenisäikeistä. Bowmanin kerros ei uusiudu vaan rikkoutuessaan siihen muodostuu arpikudosta. Bowmanin kerros puuttuu useilta nisäkkäiltä, joten se ei välttämättä ole tärkeä sarveiskalvon eheyden kannalta. (Efron, 2016: 11.)

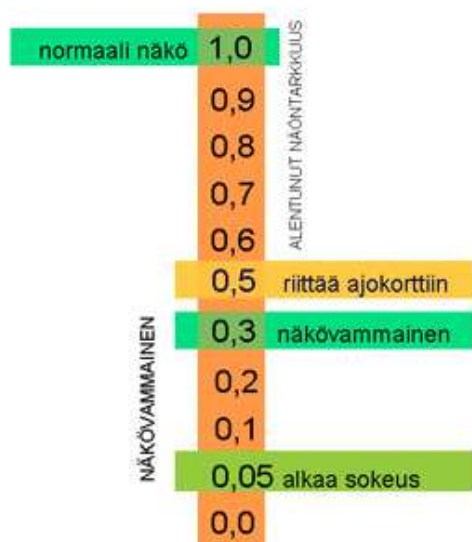
Strooma muodostaa noin 90% sarveiskalvon paksuudesta ja 70% kuivapainosta. Sen paksuus on noin 500mikrometriä. Se koostuu kerroksittain asettuneista yhdensuuntaisista kollageenisäikeistä. Kerroksia on noin 200-250, jokaisen kerroksen paksuus on noin 2 mikrometriä ja leveys 9-260 mikrometriä ulottuen limbuksesta limbukseen. Kerrosten välissä on litteitä keratosyyttejä ja strooman vahingoittuessa keratosyytit muodostavat himmeän arven. (Kivelä & Saari, 2011: 16; Bowling, 2016: 168.)

Descementin kalvo muodostuu hienosta kollageenisäikeiden ristikkorakenteesta, joka eroaa strooman kollageenista. Se paksuuntuu koko eliniän. Syntyessä paksuus on noin 3-4 mikrometriä ja aikuisena 10-12 mikrometriä. Ensimmäinen kolmasosa kehittyy jo sikiöaikana ja on rakenteeltaan porrastettu. Tämän jälkeinen kaksi kolmasosaa kehittyy syntymän jälkeen ja se on rakenteeltaan tasaisempi ja rakeisempi. Descementin kalvon rakenne on ainutlaatuinen verrattuna muihin kehon tyvikalvoihin. (Kivelä & Saari, 2011: 16; Bowling, 2016: 168.)

Endoteeli muodostuu yhdestä kerroksesta soluja, jotka ovat litteitä ja monikulmaisia. Endoteelin solut rajaavat sarveiskalvon etukammioista ja pumppaavat nestettä stroomasta etukammioon estäen sarveiskalvon turpoamista. Nuorilla aikuisilla solujen tiheys on noin 3000 solua/mm ja ne vähenevät noin 0.6% vuodessa. Solujen tuhoutuessa viereiset solut laajenevat täyttäen tyhjän tilan, sillä endoteelin solut eivät uusiudu. Solujen tiheyden vähentyessä 500 soluun/mm², sarveiskalvon turvotus kasvaa ja läpinäkyvyys heikkenee. (Kivelä & Saari, 2011: 16; Bowling, 2016: 168.)

3 NÄÖNTARKKUUS

Näöntarkkuudella eli visuksella tarkoitetaan niin sanottua kulmaerotuskykyä ja se mittaa kahden korkeakontrastisen ärsyksen näkemistä erillisinä. Silmän erotuskyvyllä eli resoluutiolla tarkoitetaan pienintä etäisyyttä kohteiden välillä, jonka silmä vielä pystyy erottamaan erillisenä. Normaalina näöntarkkuutena pidetään 1.0 visusarvoa desimaalein merkittynä, mutta useimmiten näöntarkkuus saattaa olla tätä parempi. (Benjamin 2006: 442, 480; Skalicky 2016: 273.) Näöntarkkuuden luokittelu visusarvon perusteella normaalista näöstä sokeuteen on esitettyä alla olevassa kuviossa (kuvio 2). Kuvassa olevat näöntarkkuuden lukemat ovat esiteltyinä desimaalilukuina.



KUVIO 2. Näöntarkkuuden luokittelu (Näkövammaisten liitto ry 2019, viitattu 14.4.2019).

Resoluutioon vaikuttaa kohteen etäisyys; mitä lähempänä kohde on, sitä helpompi on erottaa pisteet toisistaan. Näöntarkkuuteen taas vaikuttaa kuinka paljon valoa pääsee verkkokalvolle (optiset tekijät), sekä verkkokalvolla sijaitsevien fotoreseptorisolujen herkkyys ja hermoston toiminta (fysiologiset tekijät). Yhteistä jokaisessa näöntarkkuuden mittausmenetelmässä, on kirjainten pienentyminen logaritmisin asteikon mukaisesti, kontrastin pysyessä samana. (Benjamin 2006: 440-442; Skalicky 2016: 273.) Kuviossa numero 3 on taulukoituna LogMAR asteikon mukaiset näöntarkkuudet ja vastaavat näöntarkkuudet desimaaleilla, metreillä sekä jaloilla merkittynä. Suomessa näöntarkkuus ilmoitetaan yleisimmin desimaalilukuina.

Foot	Metre	Decimal	LogMAR
20/200	6/60	0.10	1.00
20/160	6/48	0.125	0.90
20/125	6/38	0.16	0.80
20/100	6/30	0.20	0.70
20/80	6/24	0.25	0.60
20/63	6/19	0.32	0.50
20/50	6/15	0.40	0.40
20/40	6/12	0.50	0.30
20/32	6/9.5	0.63	0.20
20/25	6/7.5	0.80	0.10
20/20	6/6	1.00	0.00
20/16	6/4.8	1.25	-0.10
20/12.5	6/3.8	1.60	-0.20
20/10	6/3	2.00	-0.30
Foot	Metre	Decimal	LogMAR

KUVIO 3. Näöntarkkuus arvot jalkoina, metreinä, desimaaleina sekä LogMAR arvolla (London School of Hygiene & Tropical Medicine 2019, viitattu 16.11.2019).

Erotuskyky heikkenee, kun muodostuvan kuvan laatu on huonompi. Se voi johtua korjaamattomasta taittovirheestä, puutteellisen tarkennuksen takia aiheutuvasta tarpeettomasta akkommodaatiosta tai silmälasista. Kromaattisia sekä monokromaattisia aberraatioita saattaa muodostua, vaikka taittovirhe olisikin korjattu optimaalisesti. Verkkokalvon reseptorisolujen herkkyys, hermojen keskinäinen vuorovaikutus verkkokalvolla, sekä näköhermoradalla määräävät erotuskyvyn hermostolliset rajat. (Benjamin 2006: 440-441.)

4 TAITTOVIRHEET

4.1 Hyperopia

Hyperopiassa valonsäteistä muodostuva kuva muodostuu verkkokalvon taakse ja täten kuva on sumea. Hyperopia voi aiheuttaa näöntarkkuuden heikkenemistä sekä kauas että lähelle, riippuen potilaan akkommodaatiosta. Yleisimmin korjaamattoman hyperopian oireet ilmenevät lähelle katsottaessa. Hyperopia voi aiheutua kahdesta eri syystä. Silmän taittovoima on joko liian pieni silmän aksiaaliseen pituuteen verrattuna (refraktiivinen hyperopia) tai silmän aksiaalinen pituus on liian lyhyt silmän taittovoimaan verrattuna (akksiaalinen hyperopia). Refraktiivinen hyperopia voi aiheutua yhden tai useamman valoa taittavan osan poikkeavasta taittovoimasta, yhden tai useamman valoa taittavan osan poikkeavasta kaarevuudesta tai normaalia syvemmästä etukammion syvyydestä. (Benjamin 2006: 48-50.)

Enemmistö vastasyntyneistä on hyperooppia, mutta hyperooppisuus vähenee lapsen kasvaessa, jonka myötä myös silmän pituus kasvaa (Laaka 2019, viitattu 16.04.2019). Hyperopian voi korjata joko kokonaan tai osittain akkommodaatiolla. Akkommodaatio lisää silmän taittovoimaa ja näin ollen valonsäteistä muodostuva kuva on joko verkkokalvolla tai lähempänä verkkokalvoa kuin aiemmin. Ylimääräisen akkommodaation vuoksi hyperooppisilla potilailla saattaa ilmetä lähinäön astenopiaa eli silmien väsymistä lähityöskentelyssä. Astenopia ilmenee esimerkiksi näön sumenemisenä sekä päänsärkinä. (Benjamin 2006: 50-51.)

4.2 Myopia

Myopiassa silmän taittovoima on liian suuri. Tällöin valonsäteistä muodostuva kuva sijaitsee verkkokalvon etupuolella ja kuva on sumea. Myopia voi olla aiheutua silmän liian suuresta aksiaalisesta pituudesta taittovoimaan verrattuna (akksiaalinen myopia). Tai myopia voi olla seuraus silmän liian suuresta taittovoimasta sen aksiaaliseen pituuteen verrattuna (refraktiivinen myopia). Refraktiivinen myopia voi olla seuraus yhden tai useamman silmän valoa taittavan osan suuremmasta taittovoimasta, yhden tai useamman valoa taittavan osan suuremmasta kaarevuudesta, joka aiheuttaa taittovoiman suurenemisen tai normaalia matalammasta etukammion syvyydestä. (Benjamin 2006: 39-40.)

Myooppinen henkilö näkee tarkasti lähelle, mutta kauas katsottaessa näkeminen on sumeaa. Osaan silmä- ja yleissairauksista saattaa liittyä myopiaa. Näitä ovat esimerkiksi keratokonus ja sterofakia, myös alkavan kaihin yhteydessä saattaa ilmetä myopian pientä kasvua. Myopian esiintyvyys on kasvussa koko ajan. (Benjamin 2006: 39; Douglas 2002, viitattu 16.4.2019.)

4.3 Astigmatia

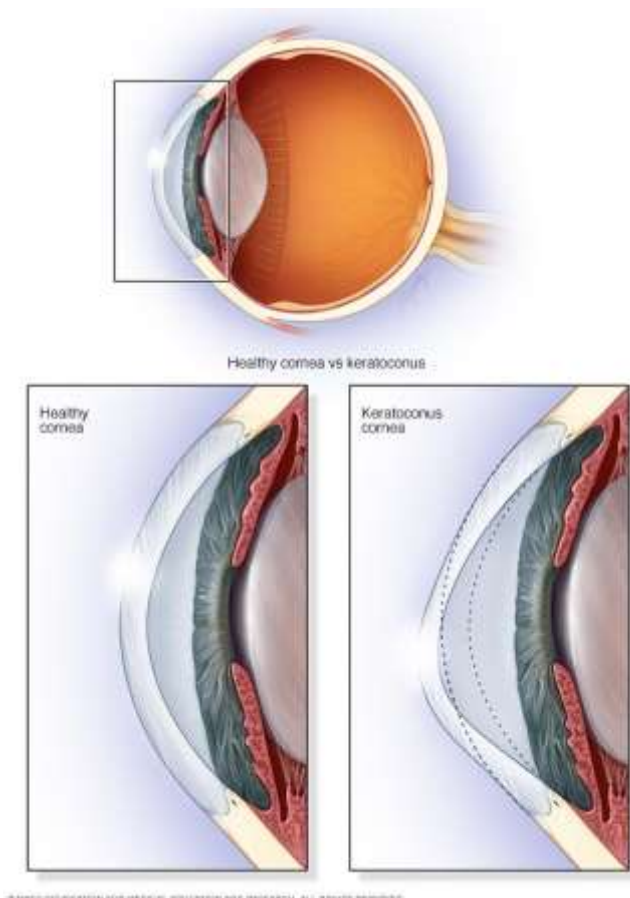
Astigmaattisuus eli hajataitaisuus aiheuttaa kohteen näkemisen sumeana niin kauas, kuin lähellekin katsottaessa. Kohteen näkeminen sumeana aiheutuu, kun silmään tulevat valonsäteet eivät taitu samaan kohtaan verkkokalvolla. Astigmatia johtuu yleisimmin sarveiskalvon etupinnan muodosta, jolloin sarveiskalvon pinta ei ole sfäärinen eli siinä on kaksi eri kaarevuussädettä. Pieni astigmatismi ei välttämättä aiheuta oireita ja hajataitaisuutta voi esiintyä niin myopilla, hyperoopilla kuin emmetroopillakin. Ilman ja kyynelnesteen rajapinnassa tapahtuu suuri taitekertoimen muutos ja näin ollen sarveiskalvon kaarevuuden vaihtelu käy ilmi suurimpana dioptrisenä voimakkuutena. Silmäluomien aiheuttama paine sarveiskalvon etupinnalle, sekä patologiset rakenteet, kuten tuumorit sekä chalazion rakkulat, saattavat aiheuttaa sarveiskalvon etupinnan astigmatiaa. Myös sarveiskalvon takapinnalla voi olla astigmatiaa, mutta sen määrää on vaikea mitata tarkasti. Astigmaattisuus saattaa aiheutua myös linssin pinnan epäsäännöllisyydestä tai kaltevasta linssistä. Linssistä johtuvan astigmaattisuuden aiheuttama taittovirhe on yleensä pieni ja vastakkaisessa suunnassa sarveiskalvon pinnasta aiheutuvaan astigmatiaan verrattuna. Sarveiskalvon astigmatismi sekä silmän sisäinen astigmatismi muodostavat yhdessä silmän kokonaishajataitisuuden. (Read, Collins & Carney 2006, viitattu 17.04.2019; Bowling 2016:51-53; Laaka 2019, viitattu 16.04.2019.)

Hajataitaisuus luokitellaan yleensä pääleikkaussuuntien mukaisesti. Säännöllisessä astigmatiassa kaksi pääleikkaussuuntaa on 90 asteen kulmassa toisistaan, kun taas epäsäännöllisessä astigmatiassa pääleikkaussuunnat on muussa kuin 90 asteen kulmassa toisistaan. Merkittävä epäsäännöllinen astigmatismi on harvinaista, mutta sitä esiintyy esimerkiksi arpeutuneen sarveiskalvon tai keratokonusen yhteydessä. Astigmatia voidaan luokitella myös pienimmän taittovirheen akselisuunnan mukaisesti. Jos pienin taittovirhe on horisontaalisesti $\pm 20^\circ$, on tämä säännön mukaista astigmatismia. Jos taas jos pienin taittovirhe on vertikaalisesti $\pm 20^\circ$, on kyseessä säännön vastainen astigmatismi. Vinon säteen astigmatismia on, kun pienimmän taittovirheen akselisuunta on

joko 20:nen° ja 70:nen° tai 110:nen° ja 160:nen° välillä. (Benjamin 2006: 52-54; Read, Collins & Carney 2006, viitattu 17.04.2019.)

5 KERATOKONUS

Keratokonius on sarveiskalvon tulehdukseton etenevä sairaus. Se aiheuttaa muutoksia sarveiskalvon kollageenin rakenteessa sekä järjestyksessä. Ensimmäiset kudosuutokset tapahtuvat sarveiskalvon epiteelikerroksessa. Keratokoniuksen patofysiologiasta ei ole tarkkaa tietoa eli sen aiheuttajaa ei siis tiedetä, eikä syntymekanismia tunneta kunnolla. Sairaus on bilateraalin, jolle on ominaista sarveiskalvon ohentuminen sekä niin kutsutun kärjen kasvaminen (kuvio 4). Kärjen kasvaminen johtaa sarveiskalvon kaarevuuden kasvamiseen sekä epäsäännöllisen astigmatian ja myopian lisääntymiseen. Keratokonius voidaan luokitella sarveiskalvon maksimi kaarevuuden voimakkuuden mukaan. Lievässä keratokoniuksessa maksimi kaarevuuden voimakkuus (Kmax) on pienempi kuin 48 dioptriaa, kohtalaisessa 48-54 dpt ja vakavassa suurempi kuin 54 dpt. (Benjamin 2006: 2792,2805; Kankariya, Kymionis, Diakonis & Yoo 2013, Viitattu 4.10.2019; Bowling 2015: 218; Ambati, Mukhtar 2017, Viitattu 4.10.2019.)



KUVIO 4. Vasemmalla normaali terve sarveiskalvo ja oikealla keratokoniuspotilaan sarveiskalvo (Mayo Clinic 2019, viitattu 15.11.2019).

Suomessa keratokonus on melko harvinainen sairaus. Arvioiden mukaan Suomessa on yhteensä noin 2500-5000 keratokonuspotilasta. Suomen väestössä se havaitaan yhdellä henkilöllä noin 1500-2000 henkeä kohden. (Seppänen 2018, viitattu 01.10.2019.) Yhdysvalloissa sitä arvioidaan esiintyvän noin yhdellä 2000 ihmisestä. Esiintyvyyttä on haastavaa arvioida tarkasti, sillä esimerkiksi tehdyt testit sekä taudin määrittelyssä käytetyt kriteerit vaihtelevat laajalti. Tauti saa alkunsa yleisimmin noin 12-20 vuoden iässä ensin yhdessä silmässä. Taudin eteneminen loppuu yleensä noin 50 vuoden iässä, jolloin tauti on edennyt myös toiseen silmään. Pediatriinen keratokonus, eli keratokonus lapsilla on aggressiivisempi, mitä keratokonus aikuisilla (Ambati & Mukhtar 2017, Viitattu 4.10.2019). Vain noin 10% esiintyvistä keratokonuksesta on perinnöllistä, täten useimmiten potilaiden perhehistoriasta ei löydy keratokonuspotilaita. Myös joukko systeemisiä sairauksia voidaan yhdistää keratokonukseen liittyväksi tekijäksi. (Benjamin 2006: 2805-2806, 2808, 2813.)

Keratokonuspotilailla esiintyy enemmän heinänuhaa, astmaa, ihottumaa sekä ruoka-allergioita verrattuna muuhun väestöön. On myös teorioita, että esimerkiksi atopiaan liittyvä silmien krooninen hierominen aiheuttaisi keratokonusta tai luettaisiin vähintään riskitekijöihin. Keratokonuksen esiintyvyys on yleisempää Down-syndroomassa, kuin yleisesti väestöllä. Syynä on mahdollisesti krooninen silmien hankaaminen. Aiheuttaja Down-syndrooma potilaiden silmien hankaamiseen on luultavimmin blepharitis (luomitulehdus). Eräässä tutkimuksessa kävi ilmi, että tutkimukseen osallistuneista Down-syndroomapotilaista 46%:lla oli blepharitis. Ei tiedetä, onko Down-potilailla esiintyvä keratokonuksen syy enemmän geneettisen vai mekaanisen tekijän seuraus. Keratokonusta esiintyy myös useammin systeemisissä sidekudossairauksissa kuten Ehlers-Danlosin, Marfanin ja Crouzonin syndroomissa. Hormonit saattavat olla keratokonuksen yksi aiheuttajista, koska useimmiten keratokonus kehittyy puberteetti-iässä. Samoin raskauden aikana, keratokonus kehittyy usein vakavampaan muotoon. Kuitenkaan täysin suoraa yhteyttä hormonien ja keratokonuksen välillä ei ole pystytty todistamaan. Myös allergiaan liittyvä sidekalvon tulehdus sekä retinitis pigmentosa ovat liitetty keratokonukseen. (Rabinowitz 1998, Viitattu 4.10.2019; Benjamin 2006: 2806-2807, 2813; Bowling 2016: 213.)

5.1 Oireet, löydökset ja diagnoosi

Keratokonuksen yleisimpiin oireisiin kuuluu alentunut näöntarkkuus parhaalla mahdollisella korjauksella. Paras mahdollinen korjaus voi olla joko silmälasilla tai pehmeillä piilolaseilla toteutettu.

Ensimmäinen merkki näöntarkkuuden laskusta on asiakkaan moitteet kaukonäön sumeudesta. Toinen yleisimmistä oireista on normaalia suuremmat silmälasireseptiin tulevat hajataitteisuutta korjaavan sylinterivoimakkuuden ja akselisuunnan muutokset lyhyenkin ajan sisällä. Sylinterivoimakkuuden muutokset saattavat olla 0.75dpt - 1.50dpt tai enemmän ja korjauksen akselisuunta saattaa muuttua jopa muutaman kuukauden kuluessa. Edellä mainitut muutokset silmälasireseptissä eivät ole tavanomaisia, jos potilaalla ei ole keratokonus. Keratokonuksesta aiheutuu epä säännöllistä astigmaattisuutta, jonka myötä potilas saattaa alkaa siristelemaan parantaakseen korjaamattoman astigmatian hetkellisesti. Korjaamattomasta astigmatiasta saattaa aiheutua myös astenopiaa. Sarveiskalvon eri kaarevuuksista johtuen keratokonus potilalla esiintyy usein kaksoiskuvia monokulaarisesti sekä vääristymiä kohteiden ympärillä. Muita mahdollisia oireita ovat valoherkyys sekä valokehät valojen ympärillä, etenkin yöllä ajamisen yhteydessä. (Benjamin 2006: 2794-2796.)

Keratokonus yleisimpiä löydöksiä ovat saksiliike sekä vääristynyt skiaskopiaheijaste. Vääristynyt heijaste ja saksiliike ovat seurausta sarveiskalvon muodostuneesta kartiosta. Skiaskopiaheijastuksen vääristymät tulevat mahdollisesti esille ilman pupillin laajentamista, mikäli kartio sijaitsee sarveiskalvon keskeisellä alueella. Laajentaessa saadaan kuitenkin esille heijasteet koko sarveiskalvon alueelta. Skiaskopia on yksi tärkeimmistä keratokonusdiagnosoinnin välineistä, koska sen avulla pystytään paikantamaan keratokonuskartion sijainti ja laajuus. Sarveiskalvon topografia on myös tärkeä työkalu löydösten havaitsemiseen. Topografiassa esiintyy muutoksia jo keratokonus alkuvaiheessa, sillä sarveiskalvon kaarevuus arvot jyrkkenevät taudin edetessä. Topografian avulla myös keratokonuskärjen paikantaminen on helppoa. (Benjamin 2016: 2795-2796.)

Mikroskoopin käyttäminen sarveiskalvon tutkimisessa on tärkeää. Useimmiten keratokonus on joko kohtuullisen tai pitkälle edennyt ennen kuin mikroskoopilla havaittavat muutokset ovat huomattavia. Ensimmäisiä mikroskoopilla havaittavia muutoksia sarveiskalvossa on Fleischerin rengas. Fleischerin rengas on hemosiderin pigmenttiä eli rautaa varastoivan valkuaisaineen hajomistuotteen pigmenttiä. Rengas on havaittavissa kärjen niin kutsutun juuren ympärillä, mustan värisenä kaarevana linjana. Se on keratokonus alkuvaiheessa laajempi sekä häilyvä rajainen. Taudin edetessä rengas muuttuu tarkkarajaisemmaksi, ohuemmaksi ja enemmän ympyrän muotoiseksi. (Benjamin 2006: 2796-2797; Bowling 2016: 213.)

Toinen mikroskoopilla huomattava keratokonuksen aiheuttama löydös sarveiskalvossa on Vogtin striat. Ne ovat syviä valkoisia vertikaalisia viivoja sarveiskalvon stroomassa. Striat sijaitsevat stroomassa posteriorisesti tai descementin kalvossa ja ne rajoittuvat keskeiselle alueelle sarveiskalvolla. Striat eivät etene sädemäisesti. Sarveiskalvossa olevat hermot saattavat olla näkyvämpiä keratokonuspotilailla ja ne saatetaan sekoittaa strioihin. Striat on mahdollista sekoittaa myös keratokonuksen aiheuttamiin arpiin jotka sijaitsevat Bowmanin kerroksessa sarveiskalvolla. Sarveiskalvon arpeutuminen on yleistä edenneessä keratokonuksessa ja sitä esiintyy yleensä kartion kärjessä tai sen lähetyvillä. Arpeutuminen saattaa alkaa hentoa viivoina ja kehittyä lopulta sumuisiksi arviksi. Arpien kehittyminen johtaa mahdollisesti näöntarkkuuden huonontumiseen, jota ei voida korjata edes piilolinseillä. Munsoninmerkki on yksi edenneen keratokonuksen tunnus. Siinä alaspäin katsottaessa keratokonuksen kartion kärki puskee alaluomea ulospäin ja tämä on havaittavissa ilman mikroskooppia. (Benjamin 2006: 2796-2799, 2803; Bowling 2016: 213.)

Pitkälle edennyt keratokonus on helppo tunnistaa, mutta aikaisessa vaiheessa olevan keratokonuksen tunnistaminen on haastavaa, ellei potilaalla ole selkeitä oireita. On mahdollista, että keratokonuspotilas käy usean vuoden ajan usealla eri ammattilaisella, ennen keratokonuksen huomaimista. Tällöin yleensä korjauksella saavutettu näöntarkkuus on vain hieman alentunut ja sarveiskalvon topografiaa ei ole tehty. (Benjamin 2006: 2793-2794.)

5.2 Hoitomenetelmät

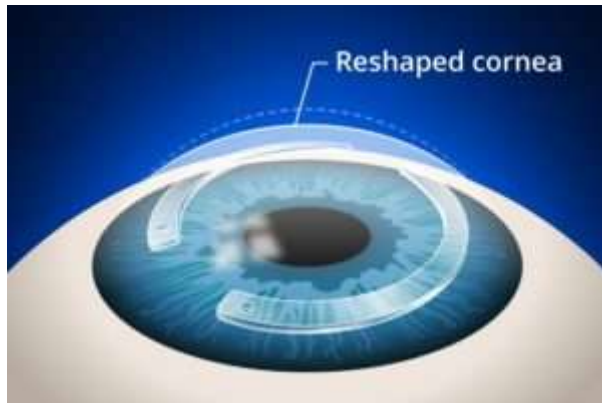
Keratokonuksen aiheuttamaa näöntarkkuuden heikkenemistä voidaan korjata silmälasilla sekä pehmeillä piilolinseillä taudin alkuvaiheessa. Nämä eivät kuitenkaan hidasta taudin etenemistä. Keratokonuksen edetessä parempi näöntarkkuus saadaan kuitenkin yleensä kovilla piilolinseillä (rigid gas permeable RGP). (Benjamin 2006: 2826-2828.) RGP-linssi pitää muotonsa silmään asettaessa, jolloin sarveiskalvon ja linssin väliin jää niin sanottu kyynellinssi, joka myös taittaa silmään tulevaa valoa. Kyynellinssi neutralisoi myös keratokonuksen aiheuttamaa sarveiskalvon epäsuunnollista astigmatismia. (Efron 2016: 253.)

Corneal collagen cross-linking (CXL) on toimenpide, jolla sarveiskalvon kestävyyttä vahvistetaan. Toimenpide perustuu fotodynaamiseen vuorovaikutukseen, jossa käytetään valoherkistettä, yleensä riboflaviinia (B2-vitamiini) sekä UV-A -säteilyä. Riboflaviini laitetaan silmään tippoina, joka

tunkeutuu sarveiskalvon syvempiin kerroksiin ja sitä lisätään koko hoidon ajan. Samalla sarveiskalvoa altistetaan UV-A -säteilylle noin 30 minuutin ajan, tutkimuksesta riippuen. Tämä saa aikaan kovalenttisen sidoksen sarveiskalvon strooman kollageenikuitujen välille, jolloin sarveiskalvon rakenteesta tulee tiheämpi ja jäykempi. Säteilytyksen aikana sarveiskalvon paksuus tulisi olla yli 400mikrometriä, jotta silmän sisäiset (intraokulaariset) rakenteet eivät vaurioidu. Hoitomuotoa käytettiin ensimmäisen kerran potilailla 1990-luvulla ja ensimmäiset tutkimustulokset on julkaistu 2003. CXL-hoitoa voidaan käyttää muun muassa myopian, sarveiskalvon turvotuksen ja keratokonuksen hoitoon. Hoito tulisi aloittaa aikaisessa vaiheessa, jotta keratokonuksen eteneminen voidaan pysäyttää. (Batista, Breunig, Hager, König & Seitz 2019, Viitattu 3.10.2019; Eliacik, Kirgiz & Yildirim 2019, Viitattu 3.10.2019; Kohlhaas, Maier & Reinhard 2019, Viitattu 3.10.2019.)

Toimenpiteestä on eri variaatioita. Niin sanotussa standardi CXL:ssä sarveiskalvon epiteeli poistetaan 7-9mm alueelta ennen riboflaviinin tiputusta silmään. Tämä metodi keksittiin Saksan Dresdenissä Theo Seilerin, Eberhard Spörlin ja Gregor Wollensakin toimesta. (Holopainen, Krootila, Viitattu 3.10.2019.) Uudempaa menetelmää, jossa sarveiskalvon epiteeli pidetään ehjänä ja riboflaviini imeytetään sarveiskalvoon käyttämällä esimerkiksi erilaisia kemikaaleja, kutsutaan transepiteeliseksi sarveiskalvon valokovetushoidoksi (TE-CXL, ATE-CXL) (Feldman & Jordan 2019, Viitattu 3.10.2019). Tällä hetkellä ainoastaan standardi CXL-hoito on FDA:n (U.S. Food and Drug Administration) hyväksymä hoitomuoto (Kozarsky 2019, Viitattu 3.10.2019).

Intrakorneaalinen rengas on synteettisestä materiaalista valmistettu implantti, joka asetetaan sarveiskalvon stroomaan (kuvio 5). Ensimmäisen kerran sen käyttöä keratokonuksen hoitoon ehdotettiin vuonna 2000, kun professori Joseph Colin huomasi, että Intrakorneaalinen rengas vaikutti tasoittavasti k-arvoihin sekä kudoksen epäsymmetriaan. Vuonna 1999 renkaan käyttö oli jo hyväksytty FDA:ssa kohtalaisen myopian korjaamiseen. Nykyään renkaita on tullut markkinoille useita erilaisia, mutta yleisimpiä kliinisessä käytössä ovat Keraring ja Intacs. Muita keratokonuksen hoitoon käytettäviä renkaita ovat Ferrara ring ja Intacs SK. Pelkkää intrakorneaalista rengasta käytetään yleensä hoitomuotona ainoastaan ei-etenevään keratokonukseen. (Alio & Vega-Estrada 2016, Viitattu 3.10.2019; Hashemi, Heidari & Mohammadpour 2017, Viitattu 3.10.2019.)



KUVIO 5. Intrakorneaalinen rengas (Keratokonus Australia 2019, viitattu 15.11.2019).

Sarveiskalvosiirto, eli keratoplastia, tehdään yleensä näkökyvyn parantamiseksi pitkälle edenneessä keratokonusessa, jossa näkökykyä ei voida enää parantaa esimerkiksi piilolinseillä, silmälasilla tai intrakorneaalisella renkaalla. Noin 12-20% keratokonuspotilaista tarvitsee lopulta sarveiskalvosiirteen. Keratoplastiaan on olemassa useita erilaisia tekniikoita. Sarveiskalvo voidaan uusia kokonaan tai pelkästään anteriorinen tai posteriorinen osa. Siirre irrotetaan 12-24 tunnin kuluessa luovuttajan kuolemasta ja tutkitaan mahdollisten infektioiden varalta. (Bowling 2016: 240; Hashemi, Heidari & Mohammadpour 2017, Viitattu 3.10.2019.)

Yllä olevat hoitomenetelmät ovat käytössä Suomessa, mutta eripuolilla maailmaa on testattu myös hoitokeinojen yhdistelmiä, esimerkiksi Intrakorneaalisen renkaan käyttö yhdessä CLX -hoidon kanssa. Myös geeniterapian tehokkuutta tutkitaan, sillä keratokonus on osittain periytyvä. (Hashemi, Heidari & Mohammadpour 2017, Viitattu 3.10.2019.)

6 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE, TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tutkimuksen päätarkoituksena on kartoittaa tietoa keratokonuksesta ja corneal collagen cross-linkingistä, koska keratokonuksen CXL- hoitomuoto on verrattain vähän tunnettu hoito Suomen optometrian alalla. Tutkimuksessamme keskitymme uudempaan transepiteeliseen CXL -hoitoon. Selvitämme ja kokoamme ajankohtaista tietoa transepiteelisen corneal collagen cross-linkingin hoitotuloksista. Tutkimuksen tavoitteena on luoda luotettavaa suomenkielistä tietoa luotettavista englannin kielisistä lähteistä, keratokonuksesta (syyt, oireet, toteaminen) ja sen hoitomuodoista, painautuen ATE-CXL-hoitoon. Luotettavia suomenkielistä lähteitä aihealueeseen liittyen on erittäin vähän, joten tämän vuoksi tavoitteemme on lisätä tietoisuutta keratokonuksesta ja CXL-hoidosta optisella alalla. Uudehkon hoitomenetelmän tutkiminen kiinnostaa meitä erityisen paljon ja haluamme tuoda kyseisen aihepiiriin alkuperäistutkimuksia helpommin löydettäväksi. Aiheesta kiinnostunut voi katsauksen avulla saada laaja-alaisen kuvan ATE-CXL-hoidon tehokkuudesta keratokonuksen hoidossa.

Tutkimuskysymyksen määrittämiseen hyödynnetään PICO-menetelmää. PICO-menetelmä auttaa selkeyttämään ja muotoilemaan tutkimuskysymystä sekä tunnistamaan minkälaista tietoa tarvitaan. PICO käsitteessä P = problem, patient tai population, I = intervention (tutkittava menetelmä), C = comparison (vertailu) ja O = outcome (loputulosmuuttuja). (Tähtinen 2007: 24.) Tutkimuksessamme P on keratokonus, I on transepiteelinen valokovetushoito, C on vaikutus ja O on tapahtuvat muutokset sarveiskalvon kaarevuudessa sekä näöntarkkuudessa. Pyrimme vastaamaan tutkimuskysymykseen mahdollisimman perusteellisesti ja kattavasti.

Pico-menetelmän avulla tutkimuskysymykseksi muodostui:

Keratokonuksen hoitoon käytetyn transepiteelisen valokovetushoidon vaikutus sarveiskalvon Kmax-arvoon ja näöntarkkuuteen.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen on otettu vain tutkimukset, jotka vastaavat tarkasti tutkimuskysymykseen. Tutkimuksen kulku on esitetty kappaleessa 8.

7 KIRJALLISUUSKATSAUS

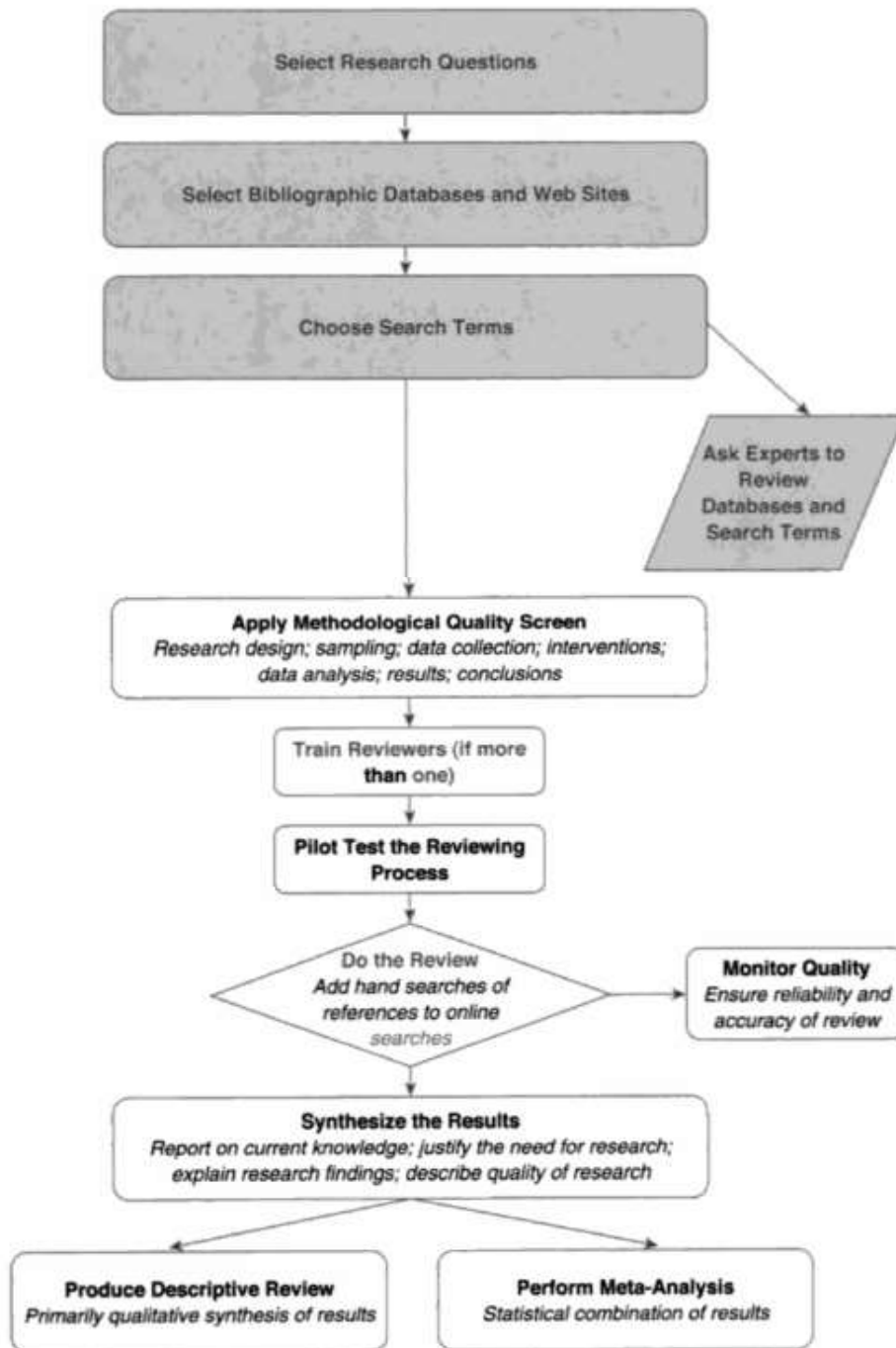
Kirjallisuuskatsauksen päämääränä on kehittää jo olemassa olevaa teoriaa ja luoda myös uutta teoriaa. Useimmiten kirjallisuuskatsauksella haetaan vastausta kysymykseen eli tutkimusongelmaan. Katsaus edellyttää aina, että rajatusta aihealueesta on tutkittavaa tietoa saatavilla: se voi tarkoittaa kahden tutkimuksen yhteiskäsittelyä tai jopa laajaa tutkimuskokonaisuutta. Kirjallisuuskatsaus mahdollistaa olemassa olevan tutkimuksen kokonaisuuden hahmottamisen ja sen avulla saadaan mielikuvaa, kuinka paljon alkuperäistutkimuksia on jo olemassa ja millaisia tutkimukset ovat sisällöllisesti sekä menetelmällisesti. (Johansson 2007: 3; Leino-Kilpi, 2007: 2.)

Kirjallisuuskatsauksessa luodaan siis tutkimusta tutkimuksesta, joka tarkoittaa alkuperäistutkimusten tulosten kokoamista. Kootut tutkimustulokset toimivat pohjana uusille tutkimustuloksille. Valmiin kirjallisuuskatsauksen tulee täyttää tieteen metodille asetettavat yleiset vaatimukset. Yleisiä vaatimuksia ovat esimerkiksi julkisuus, itsekorjaavuus, kriittisyys sekä objektiivisuus. Itsekorjaavuus tarkoittaa, että tutkimustulosten puutteellisuudet ja virheet on poistettavissa uusilla tutkimuksilla. Tieteellisten tulosten täytyy olla julkista tietoa ja niiden on oltava kriittisesti arvioitavissa. (Salminen, 2011:1-3, Viitattu 15.4.2019.)

Kirjallisuuskatsaus suuntautuu tiettyinä aikana tehtyihin tutkimuksiin, se on tiivistelmä määritetyn aihepiirin, jo olemassa olevien tutkimusten keskeisimmästä sisällöstä. Kirjallisuuskatsausta tehdessä tutkija käy läpi paljon tutkimusmateriaaleja sillä katsaukseen sisällytetään ainoastaan asiaankuuluvat sekä tarkoitusta vastaavat alkuperäistutkimukset. Kirjallisuuskatsauksella on mahdollista esittää tutkimusten tuloksia tiivistetysti ja tutkia niiden johdonmukaisuutta. Sen avulla voi huomata tutkimuksessa olevat puutteet, jotka tuovat esiin uusia tutkimustarpeita. Systemaattisuudella pyritään luomaan katsaukselle kriteerejä, jotka antavat tutkimukselle tieteellistä luotettavuutta. (Johansson, 2007:4-5; Salminen, 2011: 9-10, Viitattu 15.4.2019.)

Hyödynnämme kirjallisuuskatsauksen työprosessissa Finkin (2015: 4) seitsenvaiheista jaottelua systemaattisen kirjallisuuskatsauksen eri työvaiheista. Työvaiheet käyvät ilmi kuviosta 6. Aluksi määritetään tutkimuskysymys, jonka jälkeen tehdään päätös katsauksessa käytettävistä tietokannoista sekä kirjallisuudesta. Tämän jälkeen valitaan hakutermit. Hakutermin tarkka valinta mahdollistaa hakutuloksien jakamisen siten, että hakutuloksien rajaamisen jälkeen jäljelle jää ainoastaan tutkimuskysymykseen vastaava materiaali. Neljännessä vaiheessa määritetään sisäänotto- ja

poissulkukriteereitä esimerkiksi julkaisukielen tai -vuoden perusteella. Seuraavassa vaiheessa on tarkoituksena arvioida tutkimusten laatua ja valita katsaukseen laadukkain saatavilla oleva alkuperäistutkimusten joukko. Kuudennessa vaiheessa tehdään itse kirjallisuuskatsaus, jonka jälkeen on viimeisenä tulosten syntetisointi. (Salminen 2011: 10, Viitattu 15.4.2019.)



KUVIO 6. Kirjallisuuskatsauksen työvaiheet (Fink 2005: 4, viitattu 15.4.2019).

8 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN SUORITTAMINEN

8.1 Hakustrategia

Viime vuosina CXL –hoidon toimivuudesta keratokonous potilaille on tehty paljon tutkimuksia pitkiläkin seurantajaksoilla. Tehdessämme koehakuja keväällä 2019 huomasimme, että Suomessa seurantatutkimuksia ei ole tehty. Tästä syystä haut kohdistettiin ainoastaan kansainvälisiin tietokantoihin ja ne toteutettiin ainoastaan englannin kielisillä hakusanoilla. Haut suunnattiin ilmaisiin hakukoneisiin, sekä niihin joihin Oulun ammattikorkeakoululla oli lisenssi, jotta tutkimuksen tekeminen onnistui ilmaiseksi. Hakukoneina käytettiin PubMediä, Google Scholaria, Ebscoa, sekä Science Directiä. Pääsääntöisesti hakuprosessissa hyödynnettiin sähköisiä englannin kielisiä tietokantoja, sillä kirjallisuutta on saatavilla hyvin vähän ilmaiseksi. Pubmed ja Science direct ovat laajoja terveydenhuollon tietokantoja. Google Scholar oli mukana vertaillaksemme tietokantojen tuloksia.

Valituista hakusanoista muodostettiin englanninkielisiä hakulausekkeita käyttäen Boolean logiikkaa, joilla muodostetaan AND-, OR- ja NOT-lausekkeita. OR –operaattori lisää viitteiden määrää, kun taas AND- ja NOT –operaattorit rajaavat niitä. Lisäksi kaksi sanaa voidaan yhdistää yhdeksi fraasiksi kirjoittamalla sanat “-merkkien väliin. Lisäksi hakutuloksia voi rajata hakukoneiden omilla rajausmahdollisuuksilla. (Tähtinen 2007: 23-25.)

Systemaattisia virheitä voidaan ehkäistä määrittelemällä tarkat sisäänotto- ja poissulkukriteerit (Axelin & Pudas-Tähkä 2007, 48). Sisäänotto- ja poissulkukriteerejä pohtiessa otettiin huomioon, että aiheesta jää laaja, luotettava ja tutkimusongelmaan vastaava aineisto hyödynnettäväksi, pois suljetuista tutkimuksista huolimatta. Katsauksessa rajattiin tutkimuksien julkaisuvuodiksi 2014-2019, jotta hyödynnettävissä oleva tutkimustieto olisi mahdollisimman nykyaikaista. Tutkimuksessa haettiin, että vertailtavat tutkimukset ovat mahdollisimman samankaltaisia lähtökohdiltaan, jotta tutkimuksien vertailusta muodostuva aineisto olisi mahdollisimman luotettavaa. Tämän tutkimuksen kriteerit on listattu taulukkoon 1.

Taulukon 1 sisäänottokriteereihin määriteltiin, että tutkimuksen tulee käsitellä keratokonusta ja ATE-CXL –hoitoa sekä tutkimuksien täytyy vastata tutkimuskysymykseen. Lisäksi potilaiden ainoa

hoito on ATE-CXL, muita hoitoja tai leikkauksia silmään ei saa olla tehtynä. Tutkimuksen otsikon ja sisällön tulee vastata toisiaan. Julkaisujen aikaväliksi määriteltiin viisi vuotta, joten tutkimuksen julkaisuvuosi tulee olla 2014-2019 välillä. Tutkimuksen täytyy olla kokonaisuudessaan luettavissa ilmaiseksi, jotta tutkimuksemme täyttää jo suunnittelu vaiheessa määritellyn maksuttomuuden. Tutkimuksen julkaisukielen täytyy olla englanti ja tutkimuksen on oltava seurantatutkimus.

TAULUKKO 1. Tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Tutkimus käsittelee keratokonusta ja ATE - Corneal collagen cross-linkingä	Tutkimuksesta puuttuu olennaisia tietoja, kuten julkaisun päivämäärä, tutkimustulos tai tekijät
Tutkimustulos vastaa tutkimuskysymykseen Potilaalle ei ole tehty leikkauksia tai muita hoitoja kohdistuen silmään	Tutkimuksessa on käytetty eläimiä Potilaalla on myös jonkin muu silmäsairaus
Tutkimuksen otsikko ja sisältö vastaavat toisinaan	CXL-hoidossa on poistettu epiteeli
Tutkimus on julkaistu vuosina 2014-2019	Tutkimus ei ole luettavissa kokonaan OAMK:n tunnuksilla
Tutkimus on saatavilla kokonaan veloitusetta	Tutkimus ei ole sähköisesti saatavilla
Tutkimuksen julkaisukieli on englanti Seurantatutkimus	Tutkimus on pohdinta tai vertaileva tutkimus Tutkimus on kirjallisuuskatsaus

Poissulkukriteereiksi määriteltiin, että tutkimuksesta puuttuu olennaista tietoa, kuten julkaisupäivämäärä, tutkimuksen tulos tai tekijät. Tutkimuksessa on käytettävä ihmisiä, joten tutkimukset, joissa on testattu hoitoa eläimillä, ovat poissuljettuja. Potilailla ei saa olla muita silmäsairauksia, kun keratokonus. CXL-hoidossa ei saa olla poistettu sarveiskalvon epiteeliä, sillä silloin kyseessä ei ole enää ATE-CXL –hoito. Tutkimus tulee olla luettavissa kokonaisuudessaan Oulun ammattikorkeakoulun tunnuksilla. Tutkimukset, jotka eivät ole sähköisesti saatavilla, suljettiin pois. Myös pohdinat, vertailevat tutkimukset ja kirjallisuuskatsaukset sivuutettiin.

8.2 Haku- ja valintaprosessi

Haut aloitettiin 24.09.2019 molempien tutkijoiden läsnäollessa ja niitä tehtiin 29.09.2019 asti. Tietokantoina käytettiin Pubmediä, Science directiä, Ebscoa ja Google Scholaria. Haut tehtiin yksi tietokanta kerrallaan ja sattumanvaraisessa järjestyksessä. Tietokannat valittiin sen mukaan, mistä on oletettu löytyvän oleellista tietoa tutkimuskysymykseen liittyen (Stolt, M, Routasalo, P: 2007, 58). Haut ja karsinta tehtiin kahteen kertaan, jotta hakuprosessi olisi luotettavampi. Molemmat tutkijat kävivät läpi jokaisen hakutuloksen.

Hakulausekkeita muodostettiin tutkimuskysymyksen perusteella. Pubmedistä hakuja tehtiin kolmella eri hakulausekkeella. Käytössä oli myös Pubmedin omat rajaukset "5 years" ja "free full text". Hakulausekkeet muodostettiin Boolean operaattoreiden avulla. Eniten käytössä oli AND –operaattori, joka pienentää viitteiden määrää. (Tähtinen, H: 2007, 24.) Ensimmäinen hakulauseke oli *collagen cross linking AND keratoconus AND 12 months results AND follow-up*, jolla tuloksia saatiin 30. Otsikon perusteella hyväksyttiin 12 ja tämän jälkeen abstraktin perusteella 6. Seuraava lauseke oli *collagen cross linking AND keratoconus AND 24 months results AND follow-up*, jolla tuloksia saatiin 15, joista otsikon perusteella hyväksyttiin 5 jonka jälkeen abstraktin perusteella 2. Viimeinen hakulauseke oli *ATE-CXL AND follow*, jolla tuloksia saatiin 3 ja otsikon, sekä abstraktin perusteella yksi tutkimus hyväksyttiin.

Google Scholarilla hakuja tehtiin kahdella lausekkeella. Ensimmäisenä *ATE-CXL AND follow*. Lisäksi käytössä oli aikarajaus vuosille 2014-2019. Tuloksia löytyi 3, joista kaikki hyväksyttiin otsikon perusteella ja yksi abstraktin perusteella, kun taas kaksi tutkimusta hylättiin abstraktin perusteella.

Toinen hakulauseke oli *TE-CXL AND follow up AND full text* ja lisäksi käytössä oli aikarajaus 2014-2019. Tuloksia oli 20, joista yksi hyväksyttiin otsikon ja abstraktin perusteella, mutta tutkimusta lukiessa kävi ilmi, että kyseinen tutkimus ei vastaa tutkimuskysymykseemme, joten hylkäsimme tämän.

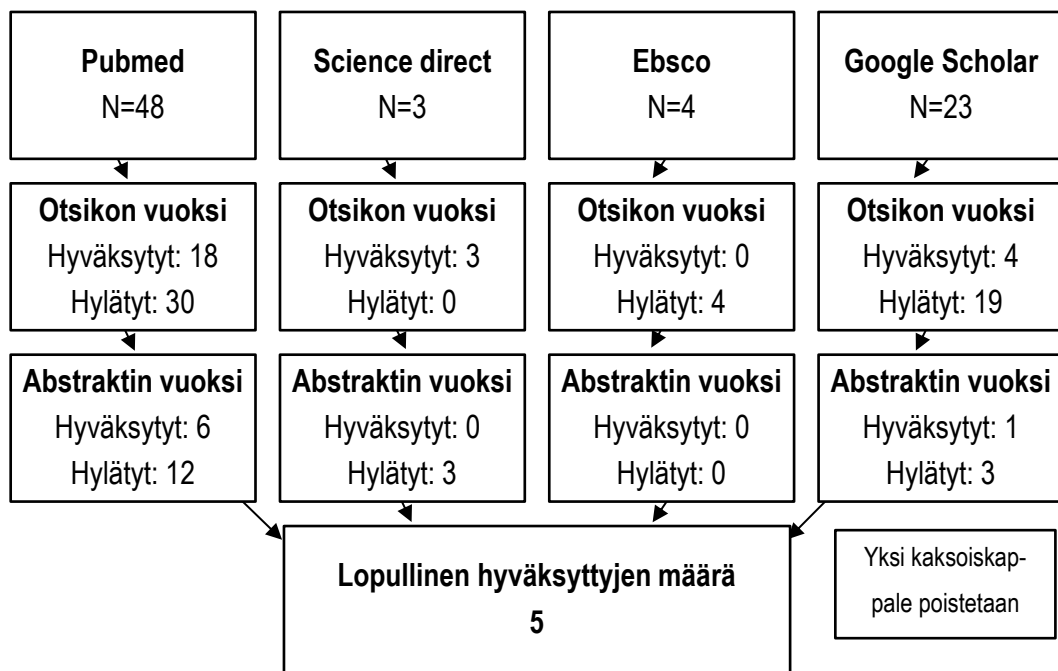
Haut tehtiin myös Science directiin ja Ebscoon. Science directissä käytettiin rajoituksia "5 years" ja "open access". Ensimmäinen haku tehtiin hakusanoilla *collagen cross linking AND keratoconus AND 12 months results AND follow-up*, jolla tuloksia saatiin 2 ja molemmat hyväksyttiin otsikon perusteella, mutta hylättiin abstraktin perusteella. Toinen haku tehtiin hakusanoilla *collagen cross linking AND keratoconus AND 24 months results AND follow-up*, tuloksia saatiin yksi, joka hyväksyttiin otsikon perusteella, mutta hylättiin abstraktin perusteella. Ebscoon käytettiin samoja hakulausekkeita. Molemmilla hakusanoilla saatiin kaksi tulosta ja kaikki neljä tulosta hylättiin otsikon perusteella. Tämän jälkeen päätimme, että emme tee lisää hakuja Ebscon tietokannasta, koska kyseisessä tietokannassa olevat tutkimukset eivät vastaa tutkimuskysymykseemme.

Kaikki hauista saatujen tutkimusten lukumäärä on eritelty taulukossa numero 2. Kyseisestä taulukosta käy ilmi alkuperäisten hakutulosten lukumäärä tietokannoittain sekä käytetyt hakusanat eriteltynä. Lisäksi taulukosta käy ilmi hakusanoilla saadut tulokset. Kuviossa 7 on eriteltynä hakutulosten yhteismäärä tietokannoittain, otsikon perusteella hyväksytyt sekä hylätyt tutkimukset ja abstraktin perusteella hyväksytyt sekä hylätyt tutkimukset. Tämän kuvion lopussa ilmenee yhteensä katsaukseen hyväksytyjen tutkimusten kokonaismäärä. Yksi päällekkäistutkimus pääsi otsikkokarsinnan läpi, mutta kaksoiskappale huomattiin abstrakti karsinnan vaiheessa ja poistettiin yhteensä hyväksytyjen määrästä., joten lopullinen alkuperäistutkimusten määrä oli 5. Kaksoiskappaleet tutkimuksista tuli hakukannoilla Pubmed ja Google scholar ja hakulauseketta *collagen cross linking AND keratoconus AND 12 months results AND follow-up* käyttäessä, 5-vuoden sekä full-text rajauksilla.

TAULUKKO 2. Hakutulosten määrä tietokannoittain

Tietokanta	Hakulauseke	Hakutuloksia
Pubmed	collagen cross linking AND keratoconus AND 24 months results AND follow-up, +5v, +full text	15
Science direct	collagen cross linking AND keratoconus AND 12 months results AND follow-up, +2014-2019	2
Pubmed	collagen cross linking AND keratoconus AND 12 months results AND follow-up, +5v, +full text	30
Science direct	collagen cross linking AND keratoconus AND 24 months results AND follow-up +5v +open access	1
Ebsco	collagen cross linking AND keratoconus AND 12 months results AND follow-up, +5 years, +full text	2
Ebsco	collagen cross linking AND keratoconus AND 24 months	2
Pubmed	ATE-CXL AND follow +full text, +5 years	3
Google Scholar	ATE-CXL AND follow, + 2014-2019	3
Google Scholar	TE-CXL AND follow up AND full text, + 2014-2019	20

Kuviosta 7 selviää kuinka Pubmedistä hakutuloksia kaikilla hakulausekkeilla saatiin yhteensä 48, joista otsikon perusteella hyväksyttiin 18 ja abstraktin perusteella 6. Science directistä hakutuloksia saatiin yhteensä 3, joista kaikki hyväksyttiin otsikon perusteella, mutta hylättiin abstraktin perusteella. Ebscosta löytyi hakulausekkeilla 4 tulosta, joista vain yksi hyväksyttiin otsikon perusteella. Tämä tutkimus kuitenkin hylättiin abstraktin perusteella. Google Scholarista hakulausekkeilla saatiin 21 tulosta, joista otsikon perusteella hyväksyttiin 4 ja abstraktin perusteella yksi, joka kuitenkin oli kaksoiskappale jo aikaisemmin löydettyyn tutkimukseen Pubmedistä.



KUVIO 7. Alkuperäistutkimusten poissulkeminen ja hyväksyminen.

8.3 Laadun arviointi

Alkuperäistutkimusten laatu tulee arvioida kirjallisuuskatsausta tehdessä. Laadun arvioinnilla pyritään lisäämään katsauksen luotettavuutta. Lisäksi tulisi päättää minimi laatutaso mukaan otettaville tutkimuksille. Laadun arviointiin voi käyttää valmista tai itse kehitettyä mittaria ja arviointi tulisi tehdä kahdesti, toisistaan riippumattomia arvioijia käyttäen. (Johansson & Kontio 2007: 101-102.)

Alkuperäistutkimusten laadun arviointi tehtiin kahdesti. Molemmat tutkijat suorittivat sen kertaalleen itsenäisesti. Laadun arviointiin käytettiin hoitotyön tutkimussäätiön näytön asteen määrittämisen

kriteerejä, jotka on esitelty kuviossa 8. Käytössämme oli kuitenkin ainoastaan tietokantoja, joista löytyy tieteellisiä tutkimusartikkeleita ja näin esimerkiksi sanomalehtiartikkelit karsiutuivat pois jo siinä vaiheessa. Ennen laadun arviointia kaikki tutkimukset luettiin läpi kokonaisuudessaan. Lu-
kiessa kiinnitettiin huomiota näytön vahvuuteen ja tutkimusmenetelmien laatuun.

Näytönaste	Maaritelma	Kriteerit	Sanamuoto
A (vahva)	On varsin varmaa, että todellinen vaikutus on lähellä arviota vaikutuksesta	Tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta tutkimusasetelmaa. Vähintään kaksi tasokasta tutkimusta, joiden tulokset ovat samansuuntaiset.	on / lisää / vähentää / ei ole vaikutusta...
B (kohtalainen)	On melko varmaa, että todellinen vaikutus on lähellä arviota vaikutuksesta, mutta uudet tutkimukset saattavat vaikuttaa arvioon vaikutuksen suuruudesta ja suunnasta	Tutkimuksissa on käytetty tutkittavan aiheen suhteen parasta saavutettavaa tutkimusasetelmaa. Tasokkaita tutkimuksia on vain yksi TAI Tasokkaita tutkimuksia on useita, mutta tuloksissa on vähäistä ristiriitaa TAI Useita kelvollisia tutkimuksia, joiden tuloksissa ei ole systemaattista virhettä ja tulokset ovat samansuuntaiset	ilmeisesti on / ilmeisesti lisää / ilmeisesti vähentää / ilmeisesti ei ole vaikutusta...
C (heikko)	Luottamus vaikutuksen arvioon on rajoitettu: uudet tutkimukset todennäköisesti vaikuttavat arvioon vaikutuksen suuruudesta ja mahdollisesti sen suunnasta	Tasokkaita, tutkittavan aiheen suhteen parasta tutkimusasetelmaa käyttäviä tutkimuksia on useita, mutta tuloksissa on merkittävää ristiriitaa TAI Kelvollisia kontrolloituja tutkimuksia, joiden tulokset voidaan yleistää kohdeväestöön, on ainakin yksi	lienee / saattaa lisätä / saattaa vähentää / ei liene vaikutusta...
D (hyvin heikko)	Luottamus vaikutuksen arvioon on hyvin rajoitettu: arvio vaikutuksen suunnasta ja suuruudesta on epävarma	Tutkimukset ovat menetelmällisesti heikkoja	saattaa lisätä / vähentää, mutta luotettava näyttö puuttuu...

KUVIO 8. Näytön asteen määrittämisen perusteet (Hoitotyön tutkimussäätiö 2019, viitattu 30.9.2019).

Katsaukseen valittiin kuusi alkuperäistutkimusta. Yksi tutkimus kuitenkin karsiutui vielä tässä vaiheessa, sillä tutkimusta luettaessa kävi ilmi, että sarveiskalvon epiteeli oli kuitenkin poistettu. Lopulta valittuja alkuperäistutkimuksia oli viisi, jotka on esitelty taulukossa kolme. Kyseisestä taulukosta käy ilmi tutkijat, julkaisuvuosi sekä tutkimuksen nimi. Lisäksi tutkimuksen keskeinen tarkoitus,

metodi, tutkimusjoukko eli tutkittavien lukumäärä ja ilmoitettu keski-ikä ilmenee taulukosta. Näiden lisäksi taulukossa on sarake, johon on kirjattu jokaisen alkuperäistutkimuksen keskeiset tulokset sekä tämän jälkeen suoritettu laadunarviointi. Laadunarvioinnissa käytetyt kriteerit ilmenevät yllä olevasta kuviosta numero 8. Kaikki alkuperäistutkimukset ovat englanninkielisiä ja julkaistu vuosina 2014-2019.

TAULUKKO 3. Katsauksen alkuperäistutkimukset

Nro.	Tutkimuksen tekijät, julkaisuvuosi, tutkimuksen otsikko.	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmetodi ja tutkimusjoukko	Keskeiset tulokset	Laadun arviointi
1	Akbar B, Arzoo S, Intisar-UI-Haq R, Ishaq M, Siddique K, 2017, Transepithelial corneal crosslinking in treatment of progressive keratoconus: 12 months' clinical results.	Transepiteelisen CXL:n turvallisuus ja tehokkuus progressiivisen keratokonuksen hoidona ohuissa sarveiskalvoissa (alle 400mikrometriä)	Kokeellinen tutkimus, N=26 (14 miestä ja 12 naista), keski-ikä 24.54 ± 5.16 vuotta	12 kuukauden seurantajaksolla TE-CXL on tehokas ja turvallinen hoitomuoto, joka pysäyttää taudin etenemisen ohuissa sarveiskalvoissa. K-max arvo loiveni ja näöntarkkuus parani.	B
2	Salman AG, 2016, Corneal Biomechanical and Anterior Chamber Parameters Variations after 1-year of Transepithelial Corneal Collagen Crosslinking in Eyes of Children with Keratoconus.	CXL-hoidon aiheuttamien muutosten arviointi lapsipotilailla vuoden kuluttua hoidosta.	Tapaussarja, N=22, keski-ikä 15.7 ± 2.1 vuotta	12 kuukauden seurantajaksolla TE-CXL:llä hoidettujen silmien biokemialliset parametrit näyttäisi olevan stabiileja. Näöntarkkuudessa tapahtui paranemista sekä K-max arvo loiventui.	B

3	Ali K, Ameen S, Mohammad A, 2016, Efficacy and safety of transepithelial collagen cross linking for progressive keratoconus	Arvioida TE-CXL:n tehokkuutta ja turvallisuutta.	Kokeellinen tutkimus, N=32, 53,1% miehiä, keski-ikä 23.78 ± 3.03 vuotta	TE-CXL on tehokas ja turvallinen toimenpide, jolla saadaan maksimi K-arvo laskemaan ja näöntarkkuus kasvamaan kohtuullisesti.	B
4	Cantemir A, Alexa AI, Galan BG, Anton N, Ciuntu RE, Dancielescu C, Chiselita D, Costin D, 2017, Outcomes of iontophoretic corneal collagen crosslinking in keratoconic eyes with very thin corneas.	Raportoida I-CXL-hoidolla saavutettuja tuloksia keratoconuksen hoidossa ohuisa sarveiskalvoissa. (epiteelin ohuin kohta alle 400 mikrometriä)	Takautuva tutkimus, N=15, kaikki vanhempia kuin 18-vuotta.	12 kuukauden hoitojakson jälkeen huomattiin huomattava näöntarkkuuden parantuminen kauas, maksimi K-arvon laskeminen huomattavasti. Sivuvaikutuksia, eikä vaurioita limbus alueelle havaittu.	B
5	Tian M, Jian W, Sun L, Shen Y, Zhang X, Zhou X. 2018, One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus.	ATE-CXL:n turvallisuuden ja tehokkuuden arvioiminen pediatrian etenevän keratoconuksen hoitona.	Takautuva tutkimus, N=17, keski-ikä 14.44 ± 1.98.	ATE-CXL on turvallinen ja tehokas hoitomuoto etenevään pediatrian keratokonukseen. Pitkän aikavälin vaikutuksia on tutkittava tarkemmin.	B

9 TULOKSET

Jokaisen alkuperäistutkimuksen tutkimustulokset perustuivat 12 kuukauden seurantajaksoille. Tutkimuksissa numero 2 ja 5 tutkimusjoukkona ovat olleet alle 18-vuotiaat lapset, muissa tutkimuksissa kaikki potilaat ovat olleet yli 18-vuotiaita. Alkuperäistutkimuksissa tutkittavien potilaiden valinnassa on osittain käytetty eri poissulku ja sisäänotto kriteereitä. Esimerkiksi tutkimuksissa 2 ja 5 osalla tutkittavista potilaista sarveiskalvon ohuin kohta on saattanut olla alle 400 mikrometriä, kun taas tutkimuksissa 3,4 ja 6 potilaat, joiden sarveiskalvon ohuin kohta on ollut alle 4000 mikrometriä, on hylätty alkuperäistutkimusjoukosta. Jokaisessa alkuperäistutkimuksessa potilas on poistettu tutkimusjoukosta, jos hänelle on suoritettu silmään kohdistunut leikkaus ennen tutkimuksen aloittamista.

Tutkimuksessa numero yksi on ollut tarkoituksena arvioida CXL-hoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta sarveiskalvoissa, joiden ohuin kohta on ollut alle 400 mikrometriä. Näöntarkkuus kauas korjauksen kanssa (CDVA=corrected distant visual acuity) sekä ilman korjausta (UDVA=uncorrected distant visual acuity), sfäärinen ekvivalentti, astigmatismi, sarveiskalvon ohuimman kohdan paksuus, maksimi kaarevuus (Kmax) sekä sarveiskalvon kaarevuusarvot mitattiin ennen hoidon aloittamista ja kolmen, kuuden sekä kahdentoista kuukauden jälkeen. Keskiarvoisesti korjaamattomassa näöntarkkuudessa tapahtui huomattavaa parantumista 12 kuukauden seurantajakson aikana, mutta korjatussa näöntarkkuudessa ei tapahtunut merkittävää muutosta. Ensisijainen tulos kyseisessä tutkimuksessa oli, että keratokonusen eteneminen saatiin rauhoitettua 90%:lla tutkitavista silmistä ja keskiarvo K-max arvo loiveni huomattavasti. Vain 10% tutkitavista silmistä osoitti Kmax arvon kasvamista enemmän kuin yhden dioptrian verran 12 kuukauden seurantajakson aikana. Myös keskiarvot sfäärisessä ekvivalentissa, astigmatismissa ja sarveiskalvon minimi paksuudessa olivat pienempiä alkututkimusten arvoihin verrattuna.

Tutkimuksessa numero kaksi tutkimusjoukkona oli alle 18-vuotiaita keratokonus potilaita. Tarkoituksena arvioida muutoksia sarveiskalvon palautumisessa sekä vastuskertoimessa 12 kuukautta CXL-hoidon jälkeen. Jos sarveiskalvon ohuin kohta on ollut alle 400 mikrometriä, ei lasta ole hyväksytty tutkimukseen. Kyseisessä tutkimuksessa mitattiin esimerkiksi silmänpainetta, endoteelin solujen määrää, etukammion syvyyttä, sarveiskalvon palautumista sekä vastustuskertoimen muutosta ennen CXL-hoidon aloittamista sekä yhden, kolmen, kuuden ja 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tärkeimmät tehdyt mittaukset katsauksemme kannalta ovat näöntarkkuus kauas ilman korjausta sekä korjauksen kanssa ja sarveiskalvon maksimi kaarevuuden voimakkuus. Myös

nämä arvot mitattiin ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen, kuuden ja 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Näöntarkkuuden parantuminen kauas ilman korjausta 12 kuukauden jälkeen oli huomattava, kun taas näöntarkkuudessa korjauksen kanssa ei tapahtunut juurikaan muutosta. Myös sarveiskalvon maksimi kaarevuuden voimakkuus pienentyi tilastollisesti merkittävästi 12 kuukauden seurantajaksoilla.

Kolmannessa tutkimuksessa tarkoituksena on ollut arvioida CXL-hoidon vaikuttavuutta sekä turvallisuutta potilailla, joilla on etenevä keratokonus. Ensimmäiset mittaukset on tehty ennen hoidon aloittamista ja samat mittaukset on toistettu 12 kuukauden kuluttua. Potilaista 87.5%:lle tehtiin CXL-hoito bilateraalisesti, molempiin silmiin, ja lopuille 12.5%:lle hoito toteutettiin ainoastaan yhteen silmään. Tutkimuksessa seurattiin sarveiskalvon maksimi kaarevuuden voimakkuuden (Kmax), astigmatismien voimakkuuden, sfäärisen ekvivalentin, kaukonäöntarkkuuden, sarveiskalvon ohuimman kohdan paksuuden ja kivun tason mahdollisia muutoksia. Tutkimuskysymyksiimme vastaavat tutkimustulokset ovat, että Kmax arvo pienentyi tilastollisesti merkittävästi ja näöntarkkuus kauas parantui yhteensä 71.7%:lla tutkittavista.

Neljäntenä alkuperäistutkimuksessa on raportoituna CXL-hoidolla saavutettuja tuloksia, kun tutkimusjoukkona on potilaita, joilla on etenevä keratokonus ja sarveiskalvon minimi paksuus on ollut alle 400 mikrometriä. Korjaamaton sekä korjattu näöntarkkuus kauas, maksimi (Kmax) sekä minimi (Kmin) sarveiskalvon voimakkuus, sarveiskalvon minimi paksuus, endoteelin solujen tiheys ja silmänpaine mitattiin ennen CXL-hoidon aloittamista sekä yksi, kolme, kuusi ja 12 kuukautta hoidon aloittamisesta. Kyseisessä tutkimuksessa näöntarkkuus kauas ilman korjausta ja korjauksen kanssa kauas parantui merkittävästi 12 kuukauden jälkeen, myös potilaiden Kmax arvo pienentyi hieman hoidon myötä.

Tutkimuksessa numero viisi on arvioitu CXL-hoidon turvallisuutta sekä tehokkuutta lapsilla, joilla on etenevä keratokonus. Tutkimukseen on osallistunut 17 potilasta, joiden keski-ikä on ollut 14.44 ± 1.98 vuotta. Seurantajakso oli 12 kuukautta, ensimmäiset mittaukset tehtiin ennen hoidon aloittamista sekä kuuden ja 12 kuukauden kuluttua. Tehtyihin mittauksiin kuului esimerkiksi sen hetkinen silmälasikorjaus, näöntarkkuus korjauksen kanssa kauas, maksimi sekä minimi kaarevuus, maksimi sarveiskalvon voimakkuus sekä sarveiskalvon minimi paksuus. Komplikaatioita ei tapahtunut cxl-hoidon aikana eikä hoidon jälkeen. Kahdentoista kuukauden jälkeen paras korjattu näöntarkkuus ei parantunut mutta, Kmax arvo pienentyi 61.11%: lla potilaista ja pysyi samana 5.56%: lla.

Taulukkoon neljä on koottu kaikkien alkuperäistutkimusten tutkimustulokset, jotka vastaavat tutkimuskysymykseemme. Taulukossa kerrotaan tutkimukset eriteltyinä sarveiskalvon maksimikaarevuusarvo ennen CXL-hoidon aloittamista ja 12 kuukautta hoidon aloittamisesta. Näöntarkkuusarvot on merkattu jokaisessa tutkimuksessa ja taulukossamme LogMAR asteikon mukaisesti. Näöntarkkuusarvot on mitattu jokaisessa tutkimuksessa ennen CXL-hoidon aloittamista ja 12 kuukautta tämän jälkeen. Suurimassa osassa alkuperäistutkimuksia on mitattu näöntarkkuudet ilman korjausta ja parhaan mahdollisen korjauksen kanssa, ainoastaan tutkimuksessa numero 3 näöntarkkuus on mitattu näöntarkkuus vain ilman korjausta ja tutkimuksessa numero 5 näöntarkkuus on mitattu ainoastaan parhaan mahdollisen korjauksen kanssa.

TAULUKKO 4. Alkuperäistutkimusten tutkimustulosten yhteenveto.

Tutkimuk- sen numero	Kmax arvo en- nen CXL-hoi- toa (dpt)	Kmax arvo CXL-hoidon jälkeen (dpt)	Näöntarkkuus ennen CXL-hoitoa (LogMAR)	Näöntarkkuus CXL- hoidon jälkeen (Log- MAR)
1	62.49 ± 9.55	60.83 ± 9.49	UDVA: 1.31 ± 0.45 CDVA: 0.51 ± 0.28	UDVA: 0.97 ± 0.51 CDVA: 0.51 ± 0.29
2	60.30 ± 5.26	58.00 ± 4.22	UDVA: 0.95 ± 0.34 CDVA: 0.51 ± 0.11	UDVA: 0.68 ± 0.45 CDVA: 0.49 ± 0.09
3	53.14 ± 1.81	51.86 ± 1.58	UDVA: 1.13 ± 0.83	UDVA: ~0.80
4	54.73 ± 2.36	54.33 ± 2.03	UDVA: 0.95 ± 0.26 CDVA: 0.48 ± 0.22	UDVA: 0.79 ± 0.26 CDVA: 0.33 ± 0.18
5	56.67 ± 9.60	55.94 ± 8.46	CDVA: 0.64 ± 0.32	CDVA: 0.69 ± 0.32

(UDVA= uncorrected distance visual acuity, CDVA= corrected distance visual acuity)

Kuten taulukosta numero 4 voi tulkita, jokaisen tutkimuksen tuloksissa käy ilmi että, CXL-hoito pysäyttää sarveiskalvon maksimikaarevuuden kasvamisen, ja pienentää jo keratokonuksen myötä kasvanutta sarveiskalvon maksimikaarevuus arvoa. Näöntarkkuuden muutos 12 kuukauden seurantajakson aikana riippuu pääosin, onko näöntarkkuus mitattu ilman korjausta vai korjauksen kanssa. Yllä olevasta taulukosta voimme tulkita, että jokaisessa tutkimuksessa, missä näöntarkkuus on mitattu ilman korjausta sekä korjauksen kanssa, näöntarkkuus ilman korjausta parani enemmän 12 kuukauden seurantajakson aikana, mitä näöntarkkuus korjauksen kanssa. Voimme todeta, että alkuperäistutkimusten yhteisenä lopputuloksena on CXL-hoidon positiivinen vaikutus sarveiskalvon Kmax arvoon sekä näöntarkkuuden parantumiseen ilman korjausta 12 kuukauden seurantajakson aikana.

10 POHDINTA

Tänä päivänä myös optometristien haasteena on seuloa ja tunnistaa keratokonus mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Tavoitteena, että asiakkaat saisivat hoitoa ajoissa, jopa ennen huomattavaa näöntarkkuuden laskua. Siksi tutkimuksemme tarkoituksena oli tutkia uudehkon CXL-hoidon tehokkuutta keratokonusen hidastajana ja tavoitteena oli luoda luotettavaa suomen kielistä tietoa keratokonuksesta ja etenkin valokovetushoidosta. Onnistuimme mielestämme edellä mainituissa asioissa hyvin. Tutkimuksen teoriaosuudesta tuli kattava ja helposti luettava tietopaketti. Halusimme koota tietoa keratokonuksesta, sillä Suomessa hoitotaso on vielä heikohko. Tavoitteena oli myös lisätä tietoisuutta aihealueesta niin, että aiheesta kiinnostunut voisi katsauksen avulla saada laajalajaisen kuvan transepiteelisen valokovetushoidon tehokkuudesta keratokonusen hoidossa. Lisäksi uudehkon hoitomenetelmän tutkiminen kiinnosti meitä erityisen paljon ja halusimme tuoda kyseisen aihepiiriin alkuperäistutkimuksia helpommin löydettäväksi.

Käytimme kirjallisuuskatsauksessamme systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kriteerejä, sillä systemaattista kirjallisuuskatsausta pidetään korkealaatuisena tutkimusmenetelmänä. Lisäksi pidimme mielekkäänä systemaattisen kirjallisuuskatsauksen erityisen tarkoin määriteltyä prosessia. Kuitenkaan aikamme ei riittänyt systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen vaadittavaan meta-analyysin.

Oppimiskokemuksena tutkimuksen tekeminen oli hyvä sekä hyödyllinen. Tiedonhaku on yksi hyödyllisimmistä välineistä myös työelämässä. Olemme myös saaneet laajan englanninkielisen ammatillisen sanavaraston tutkimuksia luettaessa. Oli palkitsevaa tehdä tutkimusta aiheesta, josta suomenkielistä tietoa on vähän saatavilla. Kirjallisuuskatsauksen tekeminen oli täysin kiinni meistä itsestämme, eikä aikataulutus ollut kytköksissä muihin osapuoliin. Kahdestaan aikataulujen sopiminen oli helppoa ja antoi tietynlaista vapautta. Oppimiskokemus oli kokonaisuudessaan todella arvokas. Saimme ajankohtaista tietoa keratokonuksesta ja etenkin ATE-CXL-hoidosta. Kirjallisuuskatsauksen suorittaminen uudestaan kiinnostaa, koska työprosessi olisi tutumpi ja täten mutkattomampi suorittaa.

Koska kirjallisuuskatsauksen alkuperäistutkimusten määrä jäi suppeaksi näin uudesta hoitomenetelmästä, olisimme voineet lisätä tutkimukseen myös toisen tutkimuskysymyksen. Lisänä olisimme

voineet hankkia lisenssejä sellaisiin tietokantoihin, joihin emme Oulun ammattikorkeakoulun tunnuksilla päässeet. Katsaukseen olisi myös saatu lisää alkuperäistutkimuksia, mikäli olisimme olleet valmiita maksamaan niistä. Alun perin pyrimme tekemään systemaattisen kirjallisuuskatsauksen. Valitettavasti ajan puutteen takia, systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen kuuluva meta-analyysi ei ollut toteutettavissa.

10.1 Tutkimuksen luotettavuus

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus vaatii vähintään kahden tutkijan kiinteää yhteistyötä, jotta se olisi luotettava (Axelin & Pudas-Tähkä 2007: 46). Tehdessämme kirjallisuuskatsausta olivat molemmat tutkijat kaikissa vaiheissa läsnä, jotta tutkimus olisi mahdollisimman luotettava. Kuitenkin tutkimuksessamme voi olla kieliharhaa, sillä hakuja tehtiin ainoastaan englanniksi. Suomenkielisiä tutkimuksia ei koehakuja tehdessä ollut saatavana, eikä meillä tutkimusta tehdessä ollut aikaa tai resursseja kääntää muun kuin englannin kielisiä tutkimuksia. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tulisi käyttää muillakin kielillä tehtyjä tutkimuksia, jotta tärkeää tietoa ei kadotettaisi (Axelin & Pudas-Tähkä 2007: 53). Nykyään kuitenkin kaikki tärkeä tutkimustieto julkaistaan myös englanniksi, joten uskomme, että kieliharha ei vaikuta suuresti tutkimuksemme luotettavuuteen.

Käyttämämme tietokannat paransivat tutkimuksen luotettavuutta. Käytimme ainoastaan lääketieteellisiä tietokantoja, Google Scholaria lukuun ottamatta, tällöin alkuperäistutkimusten laatu oli hyvä. Rajasimme kuitenkin ulkopuolelle maksulliset tutkimukset, joten joitakin hyödyllisiä tutkimuksia on voinut karsiutua pois tästä syystä. Kaikki alkuperäistutkimukset on kuitenkin arvioitu käyttäen Hoitotyön tutkimussäätiön näytönasteen määrittelyksen perusteita, jotta tutkimukset olisivat luotettavia.

Tutkimuksen kaikki vaiheet on selitetty tarkasti katsauksessa, jotta se olisi toistettavissa. Tarkat sisäänotto- ja poissulkukriteerit olivat mukana jo suunnittelu vaiheessa, mutta ne kuitenkin rajasivat lopulta hakuja niin paljon, että alkuperäistutkimusten määrä jäi melko suppeaksi. Kuitenkaan missään ei ole mainittu vaadittavaa määrää kirjallisuuskatsauksen alkuperäistutkimuksille. Myös tarkasti rajattu tutkimuskysymys ja melko lyhyt viiden vuoden aikarajaus rajasivat alkuperäistutkimusten määrää.

10.2 Tulosten tarkastelu

Jokaisen alkuperäistutkimuksen tutkimustuloksissa kävi ilmi, että 12 kuukauden seurantajakson jälkeen sarveiskalvon maksimi kaarevuus arvo (Kmax) pienentyi ja näöntarkkuus kauas parantui neljässä viidestä tutkimuksesta. Yhdessä tutkimuksessa (tutkimus nro. 5.) näöntarkkuus oli mitattu ainoastaan parhaan mahdollisen korjauksen kanssa ja tässä tutkimuksessa näöntarkkuus hieman huonontui hoidon jälkeen. Voidaan siis todeta, että hoitomuoto pysäyttää Kmax arvon kasvamisen, ellei jopa pienennä kaarevuuden voimakkuutta ja parantaa näöntarkkuutta yleisesti. Osassa tutkimuksista oli mitattu näön tarkkuus kauas ilman korjausta sekä korjauksen kanssa. Tuloksissa kävi ilmi, että 12 kuukautta CXL-hoidon jälkeen näöntarkkuus kauas ilman korjausta oli parantunut, osassa tapauksissa merkittävästikin, kun taas näöntarkkuus korjauksen kanssa ei ollut parantunut välttämättä lainkaan. Osassa tutkimuksissa oli mainittu prosentuaalinen osuus potilaista, joille oli tapahtunut muutosta, kun taas osassa ei.

Löydettyjä tutkimuksia on toteutettu ympäri maailmaa ja isolle ikähaarukalle, joten voimme sanoa, että mielenkiinto hoitomuotoa kohtaan on laajaa. Osassa alkuperäistutkimuksia päätarkoituksena oli tutkia ATE-CXL-hoidon turvallisuutta sen tehokkuuden ohella. Tämän oletamme johtuvan siitä, että kyseinen hoitomuoto ei ole FDA:n hyväksymä ja se on suhteellisen uusi, joten tutkimustietoa turvallisuudesta ei ole vielä laajasti saatavilla. Kahdessa tutkimuksessa oli otettu potilaat mukaan tutkimukseen, joiden sarveiskalvon minimi paksuus on ollut alle 400 mikrometriä. Näiden tutkimusten tutkimustulokset eivät poikkea tutkimustuloksista, joiden tutkimusten potilaiden sisäänottokriteerinä on ollut, että sarveiskalvon minimipaksuus on oltava yli 400 mikrometriä. Myöskään alkuperäistutkimusten tulokset, joissa potilaat ovat olleet lapsia, eivät poikkea huomattavasti aikuispotilaiden tutkimustuloksista. Kyseiset erot alkuperäistutkimuksissamme eivät vaikuta tulosten yhteenvedoon, sillä yhtä tutkimusta lukuun ottamatta, neljässä tutkimuksessa muutoksia tapahtui positiiviseen suuntaan vastaten täysin tutkimuskysymykseemme.

10.3 Jatkotutkimusehdotukset

CXL-hoito on suhteellisen uusi hoitomuoto ja tutkimamme ATE-CXL vielä uudempi mitä standardi hoitomuoto. Tutkimustietoa yleisesti CXL-hoitomuodosta tulee koko ajan enemmän ja näin mah-

dollisten alkuperäistutkimusten määrä kasvaa koko ajan ja tällöin luotettavuus kasvaa. Tulevaisuudessa hoitomuodon tutkimista voisi jatkaa esimerkiksi vertailemalla standardi CXL-hoidon tehokkuutta ATE-CXL-hoitoon. Kirjallisuuskatsausta voisi käyttää myös edellä mainitun aiheen tutkimisessä. Myös vähentämällä sisäänotto- sekä poissulkukriteerejä saa kasvatettua alkuperäistutkimusten määrää, mutta luotettavuus puolestaan saattaa kärsiä. Tiedon koonti lasten ja aikuisten keratokonuksesta sekä niiden eroista voisi olla hyödyllistä, sillä kyseisestä aihealueesta on vähän vertailevaa tietoa saatavilla.

LÄHTEET

Alkuperäistutkimukset on merkattu *-merkillä.

*Ali Kashif - Ameen Sameer Shahid - Mohammad Asim Mehboob 2016. Efficacy and safety of transepithelial collagen cross linking for progressive keratoconus. Viitattu 29.9.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882004>

Alio, Jorge L – Vega-Estrada, Alfredo 2016. The use of intracorneal ring segments in keratoconus. Viitattu 3.10.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791885/>

*Akbar Bushra - Arzoo Sabahat - Intisar-Ul-Haq Rana - Ishaq Mazhar - Siddique Kashif 2017. Transepithelial corneal crosslinking in treatment of progressive keratoconus: 12 months' clinical results. Viitattu 29.9.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28811773>

Ambati, Balamurali K – Mukhtar, Sabrina 2017. Pediatric keratoconus: a review of the literature. Viitattu 4.10.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856649/>

Axelin, Anna – Johansson, Kirsi – Stolt, Minna – Ääri Riitta-Liisa (toim.) 2007. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Turku: Digipaino-Turun Yliopisto.

Barr, Joseph - Efron, Nathan 2016. Contact Lens Practice. Third edition. Edinburgh: Elsevier.

Batista, Ana – Breunig, Hans Georg – Hager, Tobias - König, Karsten – Seitz, Berthold 2019. Early evaluation of corneal collagen crosslinking in ex-vivo human corneas using two-photon imaging. Viitattu 3.10.2019. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46572-3>

Benjamin, William J – Borish, Irvin M 2006. Borish's clinical refraction. 2nd edition. St. Louis, Mo: Butterworth-Heinemann/Elsevier.

Bowling, Brad 2016. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach. Eighth edition. London: Saunders.

*Cantemir Alina - Alexa Anisia-Iuliana - Galan Bogdan Gabriel - Anton Nicoleta - Ciuntu Roxana Elena - Ciprian Danielescu - Chiselita Dorin - Costin Danut 2017. Outcomes of iontophoretic corneal collagen crosslinking in keratoconic eyes with very thin corneas. Viitattu 29.9.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29381972>

Feldman, Brad H. - Jordan, Clinton 2019. Techniques for Corneal Collagen Crosslinking: Epi-off vs Epi-on. Viitattu 3.10.2019. https://eyewiki.aao.org/Techniques_for_Corneal_Collagen_Crosslinking%3A_Epi-off_vs_Epi-on

Fink, Arlene 2005. Conducting Research Literature Reviews: From the Internet to the Paper. Thousand Oaks: Sage Publications.

Douglas, R Frederick 2002. Myopia. Viitattu 16.4.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1123161/>

Eliacik, Mustafa – Kirgiz, Ahmet – Yildirim, Yusuf 2019. Different accelerated corneal collagen cross-linking treatment modalities in progressive keratoconus. Viitattu 3.10.2019. <https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-019-0141-6>

Hashemi, Hassan – Heidari, Zahra – Mohammadpour, Mehrdad 2017. Updates on Managements for Keratoconus. Viitattu 3.10.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034171/>

Holopainen, Juha – Krootila, Kari 2010. Sarveiskalvon kartiorappeuman uudet hoitomahdollisuudet. Viitattu 3.10.2019. <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2010/2/duo98542>

Hoitotyön tutkimussäätiö 2019. Näytönasteen määrittäminen. Viitattu 30.9.2019. <https://www.hotus.fi/naytonasteen-maarittaminen/>

K. Saari, Matti – Tervo, Timo 2011. Sarveiskalvo ja sen taudit. Teoksessa Silmätautioppi. (toim.) 6. uudistettu painos. Helsinki: Kandinaattikustannus Oy, 170.

Kankariya, Vardham P - Kymionis, George D - Diakonis, Vasilios - Yoo, Sonia H 2013. Management of pediatric keratoconus – Evolving role of corneal collagen cross-linking: An update. Viitattu 4.10.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775083/>

Keratoconus Australia. 2019. Intracorneal Ring Segments. Viitattu 15.11.2019. <https://www.keratoconus.org.au/treatments/intracorneal-ring-segments/>

Kohlhaas, Markus – Maier, Philip – Reinhard, Thomas 2019. Corneal Collagen Cross-Linking in the Stabilization of Keratoconus. Viitattu 3.10.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503175/>

Kozarsky, Alan 2019. What Is Corneal Cross-Linking? Viitattu 3.10.2019. <https://www.webmd.com/eye-health/corneal-cross-linking-for-keratoconus#2>

Laaka, Ville 2019. Valontaittovirheet. Viitattu 16.4.2019. https://www.yths.fi/terveystieto_ja_tutkimus/terveystietopankki/148/valontaittovirheet

London School of Hygiene & Tropical Medicine 2019. Defining visual impairment. Viitattu 15.11.2019. <https://www.futurelearn.com/courses/global-blindness/0/steps/5330>

Mayo Clinic 2019. Keratoconus. Viitattu 15.11.2019. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/keratoconus/symptoms-causes/syc-20351352>

Näkövammaisten liitto ry 2019. Näköaistimus. Viitattu 15.4.2019. <https://www.nkl.fi/fi/etusivu/nakeminen/aistimus>

Rabinowitz, Yaron S 1998. Keratoconus. Viitattu 4.10.2019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039625797001197>

Read, Scott A - Collins, Michael - Carney, Leo G 2006. A review of astigmatism and its possible genesis. Viitattu 17.4.2019. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1444-0938.2007.00112.x>

*Salman, Abdelrahman Gaber 2016. Corneal Biomechanical and Anterior Chamber Parameters Variations after 1-year of Transepithelial Corneal Collagen Cross-linking in Eyes of Children with Keratoconus. Viitattu 29.9.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957852>

Salminen, Ari 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Viitattu 15.4.2019. https://www.univaasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf

Seppänen, Matti 2018. Sarveiskalvon kartiorappeuma (keratokonus). Viitattu 1.10.2019. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00986

Skalicky, Simon E 2016. Ocular and visual physiology: clinical application. Singapore: Springer.

*Tian Mi - Jian Weijun - Sun Ling - Shen Yang - Zhang Xiaoyu - Zhou Xingtao 2018. One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus. Viitattu 29.9.2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523106>