



Πανεπιστήμιο Κρήτης  
Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Οπτική &  
Όραση»

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ  
ΜΙΤΟΜΥΙΚΙΝΗΣ C ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ  
ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗΣ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟΥ  
ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ  
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ**

**ΜΠΕΝΤΟ ΒΙΛΕΡΙΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΚΥΜΙΩΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ**

**Ακαδημαϊκό έτος 2012-2013**

---

Η παρούσα εργασία υπεβλήθη ως μέρος των υποχρεώσεων για την απονομή του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Οπτική και Όραση» και παρουσιάστηκε στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

1. Κυμιωνής Γεώργιος Λέκτορας Οφθαλμολογίας
2. Παλλήκαρης Ιωάννης Καθηγητής Οφθαλμολογίας
3. Παναγοπούλου Σοφία PHD Φυσικός

και την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή αποτελούμενη από τους:

1. Σιγανός Χαράλαμπος Επικ. Καθ. Οφθαλμολογ
2. Κυμιωνής Γεώργιος Λέκτορας Οφθαλμολογίας
3. Παλλήκαρης Ιωάννης Καθηγητής Οφθαλμολογίας

---

---

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	2
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	4
<b>A. ΜΕΡΟΣ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ</b>	
<b>1. ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ</b> .....	5
1.1 Ανατομία κερατοειδούς.....	5
1.2 Ιστολογική δομή του κερατοειδούς.....	5
1.3 Διαφάνεια κερατοειδούς.....	10
1.4 Μεταβολισμός και θρέψη του κερατοειδούς.....	11
<b>2. ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ</b>	
2.1 Ορισμός.....	12
2.2 Επιδημιολογία .....	13
2.3 Κλινικά σημεία.....	15
2.3 Τοπογραφία – Τοπογραφική διάγνωση.....	17
2.4 Διαφορική διάγνωση.....	21
2.5 Συστηματικές εκδηλώσεις.....	21
2.6 Θεραπεία του κερατοκώνου.....	22
<b>3. ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ CXL</b>	
3.1 Ορισμός του cxl.....	24
3.2 Διασύνδεση κολλαγόνου στον κερατοειδή.....	24
3.3 Ριβοφλαβίνη.....	25
3.3 Χειρουργική τεχνική.....	27
3.4 Επιπλοκές της επέμβασης CXL.....	29
<b>3. ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ C</b>	
3.1 Μηχανισμός δράσης.....	31

---

3.2 Εφαρμογή της MMC στον κερατοειδή.....	32
3.3 Δοσολογία – χρόνος έκθεσης.....	33
3.4 Επιπλοκές της MMC.....	34
<b>4. ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ</b>	
4.1 Αρχή λειτουργίας.....	35
4.2 Συνεστιακή μικροσκοπία – παρατήρηση κερατοειδούς.....	37
4.3 Συνεστιακό μικροσκόπιο και CXL.....	38
<b>Β.ΜΕΡΟΣ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ</b>	
1.Σκοπός της μελέτης.....	39
2.Ασθενείς και μέθοδος.....	39
3.Χειρουργική τεχνική.....	41
<b>4.Αποτελέσματα</b>	
4.1 Εκτίμηση του haze.....	42
4.2 Εκτίμηση της οπτικής οξύτητας.....	45
5. Συμπεράσματα.....	50

---

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο κερατόκωνος είναι μια εξελικτική διαταραχή του κερατοειδούς κατά την οποία ο κερατοειδής λεπταίνει σταδιακά, χάνει την ακαμψία του και παραμορφώνεται λαμβάνοντας κωνικό σχήμα (εκτασία). Η λέπτυνση του κερατοειδούς σε συνδυασμό με την ενδοφθάλμια πίεση που του ασκείται εσωτερικά, οδηγούν στην παραμόρφωσή του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υψηλής μυωπίας και ανώμαλου αστιγματισμού που οδηγούν στη μειωμένη όραση.

Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι μια μέθοδος η οποία έχει ως στόχο την καθυστέρηση της εξέλιξης του κερατοκώνου, δημιουργώντας ομοιοπολικούς δεσμούς μεταξύ των ινών του κολλαγόνου του στρώματος του κερατοειδούς. Η μέθοδος αυτή συνδυάζεται συχνά με άλλες χειρουργικές τεχνικές για τη διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος και συχνότερα με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK). Η επέμβαση αυτή έχει αρκετά καλά αποτελέσματα αλλά παράλληλα υπάρχουν κάποιες επιπλοκές. Η πιο συχνή από αυτές είναι θόλωση του στρώματος του κερατοειδούς (haze) η οποία αποχωρεί σταδιακά με την πάροδο του χρόνου.

Η μιτομυκίνη C είναι ένα φάρμακο αντιβιοτικής φύσης το οποίο χρησιμοποιείται συχνά στη διαθλαστική χειρουργική με στόχο τη μείωση της θόλωσης του στρώματος του κερατοειδούς (haze). Η μελέτη αυτή έχει ως στόχο την εξέταση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου κατά την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου σε συνδυασμό με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή για την σταθεροποίηση του κερατοκώνου και μερική διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος.

---

## A. ΜΕΡΟΣ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ

### 1. ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ

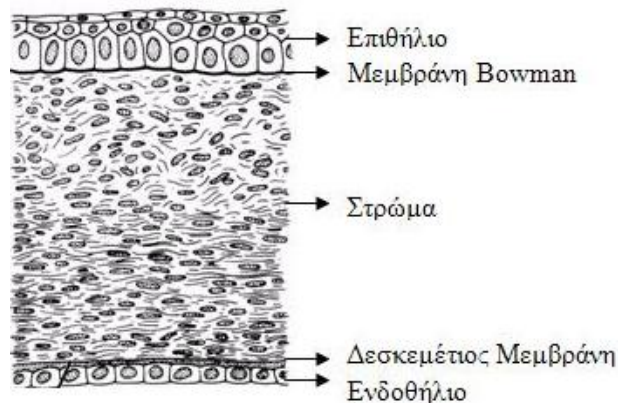
#### 1.1 Ανατομία κερατοειδούς

Ο κερατοειδής αποτελεί το πρώτο και μεγαλύτερο διαθλαστικό μέσο του ανθρώπινου οφθαλμού, μαζί με το δακρυϊκό φιλμ. Έχει διοπτρική ισχύ περίπου 43-44 D που σημαίνει τα 2/3 της συνολικής ισχύος του οφθαλμού. Είναι ομοιογενής και σχετικά διαφανής διότι σκεδάζει περίπου το 10 % του προσπίπτοντος φωτός. Ο κερατοειδής έχει 2 επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια. Η πρόσθια επιφάνεια είναι η πιο κυρτή με ακτίνα καμπυλότητας περίπου 7.8 mm και διοπτρική ισχύ περίπου 48.6 D. Η οπίσθια επιφάνεια του είναι πιο επίπεδη, με ακτίνα καμπυλότητας περίπου 6.9 mm και αρνητική διοπτρική ισχύ - 6.8 D. Η ισχύς αυτή προστίθεται στην πρόσθια επιφάνεια και έτσι η συνολική ισχύς του κερατοειδούς είναι  $\approx 43$  D. Το σχήμα του κερατοειδούς είναι ασφαιρικό όντας prolate δηλαδή πιο κυρτός στο κέντρο και πιο επίπεδος στην περιφέρεια. Ο δείκτης ασφαιρικότητας του κερατοειδούς στον μέσο πληθυσμό είναι  $Q \approx -0.26$ . Ο κερατοειδής έχει διαφορετικό πάχος στο κέντρο απ' ότι στην περιφέρεια όντας πιο λεπτός στο κέντρο  $\approx 540$   $\mu\text{m}$  και πιο παχύς στην περιφέρεια  $\approx 700$   $\mu\text{m}$ . Ο δείκτης διάθλασής του κερατοειδούς είναι 1.376. Η επιφάνειά του παραμένει λεία λόγω του δακρυϊκού φιλμ που τον καλύπτει συνεχώς. Ο κερατοειδής έχει διάμετρο κατά μέσο όρο 11 mm, με την οριζόντια διάμετρο να είναι μεγαλύτερη από την κάθετη. Το πάχος του κυμαίνεται κατά μέσο όρο 520  $\mu\text{m}$  στο κέντρο και 650-1000  $\mu\text{m}$  στην περιφέρεια. Οι διαστάσεις του πλησιάζουν τις φυσιολογικές τιμές αυτών του ενήλικα σχεδόν από τον 6ο μήνα ζωής, η ανάπτυξη του όμως ολοκληρώνεται κατά το 6ο έτος της ζωής. Ο κερατοειδής σε συνεργασία με τη δακρυϊκή στιβάδα παρέχει προστασία από πιθανές μολύνσεις και τραυματισμούς που απειλούν τις βαθύτερες δομές του οφθαλμού.

#### 1.2 Ιστολογική δομή του κερατοειδούς

---

Ιστολογικά ο κερατοειδής αποτελείται από πέντε στιβάδες κυττάρων οι οποίες από έξω προς τα μέσα είναι: **το επιθήλιο, η μεμβράνη του Bowman, το στρώμα του κερατοειδούς, η μεμβράνη του Descement, και το ενδοθήλιο.**



**Εικόνα1 : Εγκάρσια τομή του κερατοειδούς**

### Το επιθήλιο

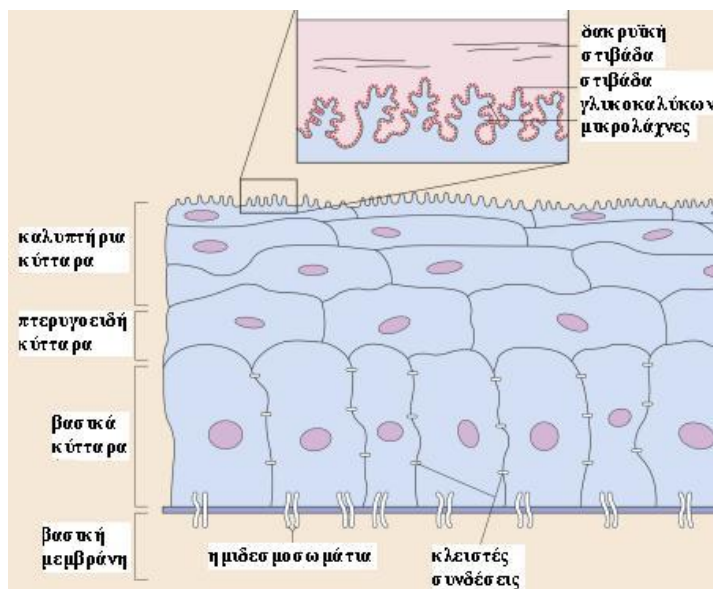
Το επιθήλιο αποτελεί το 10% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς. Αποτελείται από 5-7 στρώσεις επιθηλιακών κυττάρων. Χαρακτηριστικό των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς, είναι το πεπλατυσμένο σχήμα τους επιφανειακά και το κυλινδρικό εσωτερικά. Είναι πιο λεπτό στο κέντρο, 50 μm και πιο παχύ στην περιφέρεια, 80 μm. Μια διαρκής και συνολική ανανέωση αυτών των κυττάρων λαμβάνει χώρα, με περίοδο 7 περίπου ημερών. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων γίνεται στην περιφέρεια του κερατοειδή και πιο συγκεκριμένα στο σκληροκερατοειδικό όριο όπου και κατανέμονται στο σύνολο της επιφάνειας του επιθηλίου με κατεύθυνση από την περιφέρεια προς το κέντρο και συγχρόνως από την βάση προς την επιφάνεια.

Η δακρυϊκή στιβάδα πάχους 7 μm που καλύπτει το επιθήλιο, εξασφαλίζει λεία επιφάνεια και υδροφιλία στην πρόσθια επιθηλιακή επιφάνεια εκμηδενίζοντας τις όποιες επιθηλιακές μικροανωμαλίες. Επίσης βοηθούν στην προστασία της επιφάνειας του κερατοειδούς από τις μικροβιακές λοιμώξεις, καθώς επίσης από ατυχήματα με χημικές ή τοξικές ουσίες και από τραυματισμούς με ξένα σώματα. Κατά συνέπεια, η στιβάδα των δακρύων και το επιθήλιο του κερατοειδούς έχουν αμοιβαία σχέση. Τα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς υφίστανται τακτικά υποστρόφη και απόπτωση. Ο πλήρης κύκλος αυτών των διεργασιών των επιθηλιακών κυττάρων ολοκληρώνεται σε περίπου 7-10 μέρες, με τα εν τω βάθει κύτταρα, μόνιμως να αντικαθιστούν τα επιφανειακά κύτταρα. Τα

επιφανειακότερα κύτταρα του επιθηλίου δημιουργούν κατά μέσο όρο 2-3 στρώματα πολυγωνικών κυττάρων.

Κάτω από την επιφανειακή αυτή στιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων βρίσκονται τα υπερ-βασικά ή πτερυγοειδή κύτταρα, τα οποία ονομάζονται έτσι λόγω της ιδιαιτερότητας που έχουν στη μορφή τους. Κάτω από τα πτερυγοειδή κύτταρα βρίσκονται τα βασικά κύτταρα τα οποία αποτελούν το βαθύτερο κυτταρικό στρώμα του κερατοειδικού επιθηλίου. Η στιβάδα των βασικών κυττάρων αποτελείται από μια σειρά επιθηλιακών κυττάρων ύψους περίπου 20 μm. Εκτός από τα βλαστικά κύτταρα είναι τα μόνα κύτταρα του κερατοειδικού επιθηλίου που υπόκεινται σε μίτωση.

Η βασική μεμβράνη αποτελείται από ένα εξωκυττάριο υλικό που εκκρίνεται από τα βασικά κύτταρα. Σε πιθανή καταστροφή της βασικής μεμβράνης απαιτούνται περίπου 6 εβδομάδες για την ανασυγκρότηση και την πλήρη ίαση της. Στο σκληροκερατοειδές όριο βρίσκονται συγκεντρωμένα μη διαφοροποιημένα πολυδύναμα κύτταρα – τα επιθηλιακά βλαστικά κύτταρα τα οποία αποτελούν την πρωταρχική πηγή δημιουργίας νέου κερατοειδικού επιθηλίου. Καθώς τα κύτταρα μεταναστεύουν στο κεντρικό κερατοειδή, διαφοροποιούνται σε μεταβατικά κύτταρα, (δηλ, κύτταρα ικανά για πολλ/μο αλλά περιορισμένης κυτταρικής διαίρεσης) και βασικά κύτταρα.



Εικόνα : Επιθηλιακή στιβάδα του κερατοειδούς σε διατομή.

### Η μεμβράνη του Bowman



---

Η μεμβράνη του Bowman είναι ακυτταρική λεπτή μεμβράνη πάχους 8-12 μm η οποία συμμετέχει στη στερεότητα και αντοχή του κερατοειδούς. Αποτελεί ξεχωριστή στιβάδα του κερατοειδούς, αλλά ουσιαστικά είναι συνέχεια του στρώματος στο οποίο μεταπίπτει χωρίς να είναι δυνατό να τη διαχωρίσουμε από αυτό. Αποτελείται από κολλαγόνο και θεμέλια ουσία. Η πρόσθια επιφάνειά της είναι λεία ενώ η οπίσθια συγχέεται με το κολλαγόνο του πρόσθιου στρώματος.

### **Το στρώμα του κερατοειδούς**

Το στρώμα του κερατοειδούς παρέχει σημαντική δομική ακεραιότητα και καταλαμβάνει περίπου το 90% του ολικού πάχους του κερατοειδούς. Αποτελείται από ελάσματα κολλαγόνου, κύτταρα και θεμέλιο ουσία. Το στρώμα διαφέρει από τις άλλες δομικές κατασκευές από κολλαγόνο λόγω της ιδιαίτερης διαφάνειάς του αλλά και λόγω των βιομηχανικών ιδιοτήτων. Αυτές οι λειτουργικές ιδιότητες είναι αποτέλεσμα της πολύ συγκεκριμένης οργάνωσης των στρωματικών ινών του εξωκυττάριου υλικού. Τα κολλαγόνα ινίδια είναι παράλληλα μεταξύ τους, σχηματίζουν γωνίες σε σχέση με τις ίνες των παρακείμενων στιβάδων και είναι υπεύθυνα για τη διαφάνεια του κερατοειδούς. Αυτό το δίκτυο μειώνει την πρόσθια διάχυση του φωτός και συμβάλλει στη μηχανική αντοχή του κερατοειδούς. Τα κύτταρα του στρώματος διακρίνονται σε μόνιμα (κερατοκύτταρα) και σε μεταναστευτικά (λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα). Τα κερατοκύτταρα είναι το κύριο είδος κυττάρων του στρώματος και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του περιβάλλοντος του εξωκυττάριου υλικού. Περισσότερα κερατοκύτταρα παρατηρούνται στο πρόσθιο από ότι στο οπίσθιο στρώμα. Μεταξύ των κερατοκυττάρων του προσθίου και του οπίσθιου στρώματος παρατηρούνται κάποιες δομικές διαφορές. Οι κερατοειδικές κρυσταλλίνες φαίνεται να είναι υπεύθυνες για τη μείωση της οπίσθιας διασποράς του φωτός από τα κερατοκύτταρα και τη διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδούς. Η θεμέλιος ουσία, αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες. Το περιφερικό τμήμα του στρώματος είναι παχύτερο από το κεντρικό τμήμα και τα ινίδια του κολλαγόνου ενδέχεται να αλλάξουν κατεύθυνση, ούτως ώστε να φέρονται κυκλωτερώς καθώς πλησιάζουν στο σκληροκερατοειδές όριο.

Η νεύρωση και αισθητικότητα του κερατοειδούς προέρχονται από τον βλεφαρικό κλάδο του πρώτου (οφθαλμικού) τμήματος του τριδύμου νεύρου. Στον επιφανειακό κερατοειδή, τα νεύρα εισέρχονται στο στρώμα ακτινωτά σε παχείς κορμούς δημιουργώντας

---

σύνθεση πλεγμάτων, τα οποία τελικά διαπερνούν τη μεμβράνη του Bowman παρέχοντας έτσι, ένα πλούσιο πλέγμα κάτω από το βασικό επιθηλιακό στρώμα.

### **Η μεμβράνη του Descement**

Η μεμβράνη του Descement είναι η βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου από το οποίο και προέρχεται. Έχει πάχος περίπου 10μm και αποτελείται από πολύ λεπτά κολλαγόνα ινίδια, διαφορετικά από αυτά του στρώματος και με ομοιόμορφη κατανομή. Η μεμβράνη του Descement συνδέεται περιφερικά με το γωνιακό ακτινωτό, γνωστό ως σημείο Schwalbe και αποτελεί οδηγό σημείο για την γωνιοσκοπία και δηλώνει το τέλος της μεμβράνης και την αρχή του γωνιακού δικτυωτού.

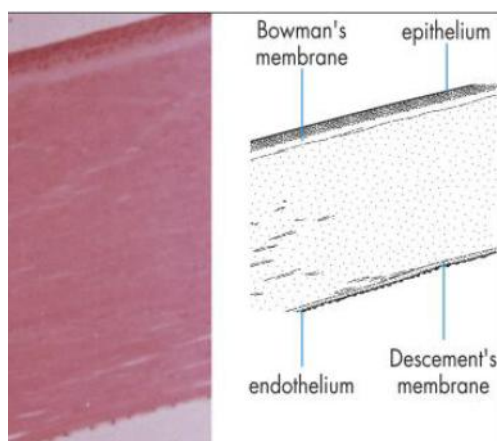
### **Το ενδοθήλιο**

Το ενδοθήλιο είναι το ενδότερο στρώμα του κερατοειδούς το οποίο έρχεται σε επαφή με το υδατοειδές υγρό. Βασική του λειτουργία είναι να κρατάει τον κερατοειδή σχετικά αφυδατωμένο εξασφαλίζοντας έτσι τη διαφάνειά του. Η ενυδάτωση του κερατοειδούς φυσιολογικά είναι στα 75 – 78%. Υγρό από τον πρόσθιο θάλαμο εισέρχεται στον κερατοειδή μέσω της ενδοφθάλμιας πίεσης έτσι η λειτουργία του ενδοθηλίου είναι να απομακρύνει το περιττό υγρό από το στρώμα του κερατοειδούς. Επίσης συμμετέχει στη θρέψη του κερατοειδούς. Τα κύτταρα του ενδοθηλίου δεν εμφανίζουν μιτωτική δραστηριότητα έτσι μετά από κάθε απώλεια δεν αντικαθίστανται. Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι 3000-4000 κύτταρα/mm<sup>2</sup> και δεν πρέπει να ξεπεράσει τα 2000 κύτταρα/mm<sup>2</sup>. Κάτω από 400-700 κύτταρα/cm<sup>2</sup> το ενδοθήλιο αδυνατεί να επιτελέσει τη φυσιολογική του λειτουργία. Το μέγεθος και το σχήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ένας ακόμη παράγοντας που φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την λειτουργία της αντλίας του ενδοθηλίου. Η αύξηση του μεγέθους (πολυμεγεθισμός) και η ποικιλία στο σχήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων (πλειομορφισμός) σχετίζονται άμεσα με την μείωση της ικανότητας του ενδοθηλίου, να διατηρεί τον κερατοειδή σε κατάσταση σχετικής αφυδάτωσης.

Το ενδοθήλιο εμφανίζει μία, μάλλον περιορισμένη απάντηση στην καταπόνηση. Μία μέσης έντασης καταπόνηση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αλλαγές στο σχήμα και το μέγεθος των ενδοθηλιακών κυττάρων. Όμως καταπόνηση μεγάλης έντασης οδηγεί σε απώλεια κυττάρων, καθώς και σε αμετάκλητες αλλαγές στον κυτταρικό σκελετό του

---

ενδοθηλίου. Ένα πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η χρήση των Φ.Ε που προκαλεί υποξική καταπόνηση ποικίλης βαρύτητας στο ενδοθήλιο. Η κατάσταση αυτή με την πάροδο του χρόνου μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων, στην μικροανατομία της περιοχής, και πιθανότατα στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Καταστροφή του ενδοθηλίου μπορεί να προκληθεί κατά τον χειρισμό του ιστού, κατά την ροή υγρού στον πρόσθιο θάλαμο και σε έγχυση φαρμάκων ενδοβολβικά κατά τη διάρκεια χειρουργείου των προσθίων μορίων.



**Εικόνα :** εικόνα οπτικού μικροσκοπίου φυσιολογικού ενδοθηλίου

### **1.3 Διαφάνεια κερατοειδούς**

Ο κερατοειδής πρέπει να παραμένει πάντα διαφανής. Η διαφάνεια του οφείλεται, αρχικά, σε ανατομικούς παράγοντες, όπως η ύπαρξη μικρού αριθμού κυττάρων στο στρώμα σε συνδυασμό με την ομοιόμορφη και κανονική διάταξη των ελασμάτων του στρώματος και των κολλαγόνων ινιδίων, που τα αποτελούν. Ακόμη σημαντική είναι η ύπαρξη στερεών συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς, που δεν επιτρέπει την είσοδο υγρού από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς καθώς και η κανονική διάταξη και ακεραιότητα του κερατοειδικού ενδοθηλίου.

Η διαφάνεια του κερατοειδούς εξασφαλίζεται, επίσης, από τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση διαρκούς σχετικής αφυδάτωσης του στρώματος. Υγρό από τον πρόσθιο θάλαμο εισέρχεται στο στρώμα διαμέσου του ατελούς φραγμού του κερατοειδικού ενδοθηλίου. Η δύναμη, που προκαλεί τη μετακίνηση του υγρού λέγεται δύναμη διαπότισης και είναι η συνισταμένη της ενδοφθάλμιας πίεσης και της ωσμωτικής πίεσης του στρώματος. Η ωσμωτική πίεση του

---

στρώματος οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα του σε γλυκοζαμινογλυκάνες και προκαλεί μετακίνηση υγρού από τον πρόσθιο θάλαμο προς το στρώμα.

Η λειτουργία της αντλίας του ενδοθηλίου προκαλεί ενεργητική μετακίνηση υγρού από το στρώμα προς τον πρόσθιο θάλαμο με αποτέλεσμα τη σχετική αφυδάτωση του κερατοειδούς. Η ενέργεια για τη λειτουργία της αντλίας παρέχεται με τη μορφή ATP από τα μιτοχόνδρια του κυτταροπλάσματος των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο μηχανισμός συνίσταται στην ενεργητική μεταφορά ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  από το στρώμα προς το υδατοειδές υγρό. Η αυξημένη συγκέντρωση στο ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  υδατοειδές υγρό προκαλεί παθητική μεταφορά ύδατος προς τον πρόσθιο θάλαμο. Καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου ως φραγμού, όπως μηχανικές ή χημικές κακώσεις του ενδοθηλίου, νόσοι του κερατοειδούς, έχουν σαν συνέπεια την υπερυδάτωση και τη δημιουργία οιδήματος στον κερατοειδή.

Τέλος, η έλλειψη αγγείων και εμμύελων νευρικών ινών είναι ένας επιπλέον παράγοντας, που συμβάλλει στη διαφάνεια του κερατοειδούς.

#### **1.4 Μεταβολισμός και θρέψη του κερατοειδούς**

Η ενέργεια, που χρειάζεται ο κερατοειδής για να διατηρήσει τη σχετική αφυδάτωση του παρέχεται με τη μορφή του ATP από το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω της αερόβιας και αναερόβιας γλυκόλυσης.

Η κύρια πηγή θρεπτικών συστατικών είναι το υδατοειδές υγρό. Ο ατελής φραγμός του ενδοθηλίου, σε συνδυασμό με την πίεση διαπότισης του στρώματος, έχει σαν συνέπεια υδατοειδές υγρό να εισέρχεται στο στρώμα μεταφέροντας τα αναγκαία θρεπτικά συστατικά, για να επιστρέψει στη συνέχεια στον πρόσθιο θάλαμο με τη λειτουργία της αντλίας του ενδοθηλίου.

Το οξυγόνο παρέχεται στον κερατοειδή από το διαλυμένο οξυγόνο εντός της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας. Το περιφερικό τμήμα του κερατοειδούς παίρνει επιπλέον θρεπτικά συστατικά καθώς και οξυγόνο από το περικεράτιο τριχοειδικό αγγειακό δίκτυο. Επιπλέον, στην καλή θρέψη του κερατοειδούς συμβάλλει η ανατομική ακεραιότητα και η λειτουργία των νευριδίων από τον 1ο κλάδο του τριδύμου, που διακλαδίζονται μέσα στο στρώμα και καταλήγουν μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων.

Ο κερατοειδής αποτελεί σημαντικό αμυντικό φραγμό και εμποδίζει την είσοδο μικροβίων στον οφθαλμό. Το πολύστιβο επιθήλιο αποτελεί ένα πραγματικό φραγμό για τους λοιμογόνους παράγοντες και η βασική μεμβράνη αποτελεί φραγμό στην επέκταση

---

λοιμώξεων προς το στρώμα. Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας, που ενισχύει την άμυνα του οργανισμού είναι τα δάκρυα, τα οποία περιέχουν αντιβακτηριδιακούς παράγοντες, όπως η λυσοζύμη, η β-λυσίνη και η λακτοφερίνη και λόγω της συνεχούς ροής και των βλεφαρισμών απομακρύνουν μηχανικά τους μικροοργανισμούς.

## 2. ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ

### 2.1 Ορισμός

Ο κερατόκωνος είναι μια εξελικτική διαταραχή του κερατοειδούς κατά την οποία λεπταίνει σταδιακά, χάνει την ακαμψία του και παραμορφώνεται λαμβάνοντας κωνικό σχήμα (εκτασία). Η λέπτυνση του κερατοειδούς σε συνδυασμό με την ενδοφθάλμια πίεση που του ασκείται εσωτερικά, οδηγούν στην παραμόρφωσή του. Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η κεντρική λέπτυνση του στρώματος και η αύξηση της καμπυλότητας (> 47D) κυρίως κεντρικά και στο κάτω ημιμόριο, κοντά στην 6η ώρα. Επίσης χαρακτηρίζεται από ασταθή διάθλαση και ανώμαλο αστιγματισμό. Αρχικά εμφανίζεται σαν απλή μυωπία με αστιγματισμό η οποία όμως λόγω της συνεχούς αύξησης της καμπυλότητας καταλήγει σε αυξημένη μυωπία και ανώμαλο αστιγματισμό.

Ο κερατόκωνος εμφανίζεται συνήθως στην εφηβεία και εξελίσσεται μέχρι την 3η – 4η δεκαετία της ζωής όπου και σταθεροποιείται. Η εμφάνιση είναι αμφοτερόπλευρη αλλά η εξέλιξη ασύμμετρη.

Στο πρώτο στάδιο, γνωστό ως υποκλινικός κερατόκωνος ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και η διάγνωση γίνεται συνήθως τυχαία με μια τοπογραφία του κερατοειδούς. Μπορεί να συνυπάρχουν οπτικά φαινόμενα όπως θάμβος και εικόνες φαντάσματα που μπορεί να οφείλονται στην παραμόρφωση του κερατοειδούς. Σε ποιο προχωρημένα στάδια, η διάγνωση είναι ευκολότερη, αφού με τη βοήθεια της σχισμοειδούς λυχνίας ο κερατοειδής εμφανίζει τη γνωστή κωνική μορφή, με λέπτυνση και θόλωση της κεντρικής περιοχής του.

Διάφανη περιφερική εκφύλιση κερατοειδούς (Pellucid marginal corneal degeneration) φαίνεται να είναι μια παραλλαγή του κερατοκώνου, με μερικά διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά. Κερατοειδική λέπτυνση παρατηρείται στο κατώτερο μέρος του περιφερικού κερατοειδή. Η λέπτυνση ξεκινά 1-2 χιλ από το κατώτερο σκληροκερατοειδικό όριο σε οριζόντια οβάλ ζώνη περίπου 2 mm ακτινωτά και 6-8 mm σε οριζόντια έκταση. Η

---

περιοχή είναι διαυγής, σαφώς αφοριζόμενη και συνήθως δεν παρατηρείται γραμμοειδής εναπόθεση σιδήρου κεντρικά από αυτήν. Ύδρωπας μπορεί να συνυπάρχει. Το κέντρο του κερατοειδούς είναι φυσιολογικό με ενδεχόμενη εμφάνιση αστιγματισμού παρά τον κανόνα. Μερικοί ασθενείς, οι οποίοι έχουν διάφανη περιφερική εκφύλιση κερατοειδούς, μπορεί να πάσχουν και από κερατόκωνο, όπως μπορούν και τα μέλη της ίδιας οικογένειας, αν και η κληρονομικότητα δεν είναι σαφής. Η παθολογία φαίνεται να είναι ίδια με του κερατοκώνου. Η θεραπεία είναι ίδια με του κερατοκώνου αλλά από άποψη χειρουργικής αντιμετώπισης, η τοποθέτηση μεγάλων έκκεντρων κερατοειδικών μοσχευμάτων έχει καλύτερα αποτελέσματα.

Ο οπίσθιος κερατόκωνος αναφέρεται σαν μια συγγενείς ανωμαλία του κερατοειδούς, κατά την οποία το οπίσθιο τμήμα του κερατοειδούς εισέχει προς το στρώμα, όπου συνήθως εμφανίζεται σε μια εντοπισμένη περιοχή, αλλά μπορεί να είναι και περισσότερο διάχυτος. Η διαταραχή αυτή είναι συνήθως σποραδική, ετερόπλευρη και είναι μη προοδευτική. Αμφοτερόπλευρη και οικογενής προδιάθεση μπορεί να συμβεί, αλλά είναι λιγότερο συχνή. Ενδεχόμενα, η πρόσθια επιφάνεια να επηρεαστεί ελάχιστα, αν και έχει περιγραφεί πρόσθια προεξοχή όπως και εναπόθεση σιδήρου γύρω από αυτήν. Πολλές φορές, εμφανίζεται ουλή στο πρόσθιο στρώμα, εκεί όπου παρατηρείται η διόγκωση της Δεσκεμετείου μεμβράνης. Κατά την παθολογοανατομική εξέταση παρατηρείται ουλοποίηση στο επίπεδο της μεμβράνης του Bowman και λέπτυνση της Δεσκεμετείου μεμβράνης. Οι αλλαγές στη Δεσκεμέτσιο μεμβράνη και η συγγενής φύση αυτής της διαταραχής, δείχνουν ότι πρόκειται για μια παραλλαγή μεσεγχυματικής δυσγενεσίας του κερατοειδούς. Η θεραπεία συνήθως δεν είναι απαραίτητη, αν και περιστασιακά ενδείκνυται η διαμπερής κερατοπλαστική.

## **2.2 Επιδημιολογία**

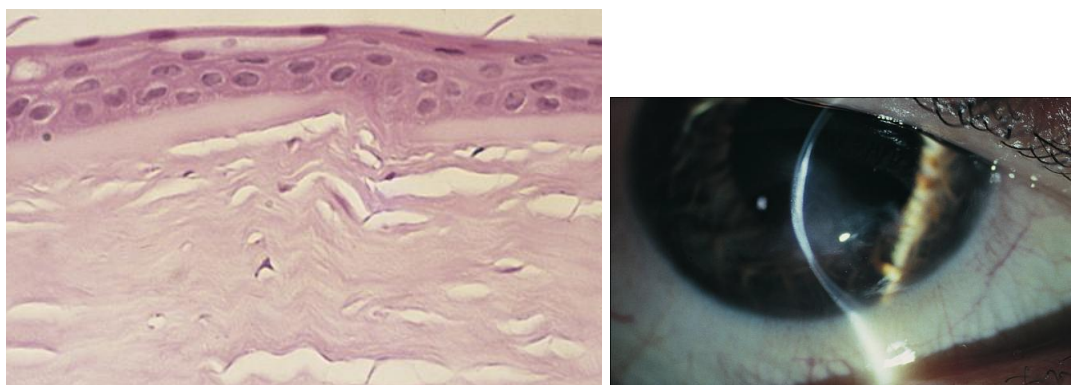
Ο κερατόκωνος θεωρείται πολυπαραγοντική ασθένεια. Πολλές μελέτες συγκλίνουν στην άποψη, ότι οφείλεται σε μεταβολικές ανωμαλίες του κερατοειδούς. Η συσχέτιση της νόσου με άλλες μεταβολικές ασθένειες στηρίζει αυτή την άποψη.

Παρ' όλα αυτά η αιτία της νόσου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αλλά συσχετίζεται με διάφορους παράγοντες όπως είναι η κληρονομικότητα, συστηματικά νοσήματα (σύνδρομο Down), και διαταραχές του συνδετικού ιστού. Κάποιες έρευνες αναφέρουν επίσης ανωμαλίες στο κερατοειδικό κολλαγόνο και τη διασύνδεσή του.

---

Η κληρονομικότητα δεν έχει ακόμη καθορισθεί αν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου όμως η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι δίδυμα αδέρφια εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό κερατόκωνο. Τελευταίες μελέτες δείχνουν, ότι ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά κερατοκώνου. Σε οποιαδήποτε περίπτωση το παιδί γονέων με κερατόκωνο έχει 1/100 πιθανότητα να εμφανίσει την ίδια ασθένεια.

Ο κερατόκωνος έχει συνδεθεί με αυξημένη έκφραση πρωτεολυτικών ενζύμων. Τα ένζυμα αυτά, όπως είναι η πρωτεϊνάση, είναι υπεύθυνα για την πέψη των πρωτεϊνών. Έτσι η λέπτυνση του κερατοειδούς μετά από πέψη οφείλεται σε αυξημένη έκφραση των πρωτεολυτικών ενζύμων ή ελάττωση των αναστολέων τους. Αυτό έχει τεκμηριωθεί σε κερατοκωνικούς ιστούς που δείχνουν αυξημένα επίπεδα mRNA των αντιοξειδωτικών ενζύμων (καταλάση), των ενζύμων αποικοδόμησης (καθεψίνη), και μειωμένα επίπεδα του αναστολέα μεταλλοπρωτεϊνών σε σύγκριση με τα επίπεδα τους σε φυσιολογικούς κερατοειδείς.



**Εικόνα :** Αριστερά - Κερατόκωνος: ανώμαλο επιθήλιο, ρωγμές στη στιβάδα του Bowman και ίνωση που συμπληρώνει τα διάκενα που εκτείνονται έως και κάτω από το επιθήλιο. Δεξιά - Τυπική διάφανη περιφερική εκφύλιση κερατοειδούς. Παρατηρείται υποεπιθηλιακή ίνωση από κερατόκωνο που συνυπάρχει.

Οι Nielsen et al έδειξαν πως συμπεριφέρεται διαφορετικά το επιθήλιο του κερατοειδούς μεταξύ ασθενών που πάσχουν από κερατόκωνο και αυτών με μυωπία (ομάδα ελέγχου) με ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο. Σε μια άλλη μελέτη διαπιστώνεται μια ασυνίθιστη έλλειψη μεταγραφών της aquaporin 5, μιας πρωτεΐνης του διαύλου του ύδατος. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη δείκτη που βρίσκεται σε αφθονία στο φυσιολογικό επιθήλιο

---

του κερατοειδούς και η απουσία της στον κερατόκωνο μπορεί να είναι ενδεικτική για μοριακή βλάβη στην παθογένεση.

Έχει περιγραφεί ζελατινολυτική δραστηριότητα στο στρώμα, η οποία ίσως συμβαίνει λόγω της μειωμένης λειτουργίας των ενζυμικών αναστολέων. Όπως επίσης και οι επαγωγείς των γονιδίων, που εμπλέκονται στη λειτουργία των ενζύμων, μπορεί να είναι φυσιολογικοί. Ρυθμιστικές πρωτεΐνες που μπορεί να ελέγχουν την έκφραση των ενζύμων είναι υπό μελέτη.

Η Ιντερλευκίνη1 είναι ένας νευροδιαβιβαστής του ανοσοποιητικού συστήματος ο οποίος προκαλεί απόπτωση κερατοκυττάρων. Στον κερατοειδή παράγεται από το επιθήλιο και το ενδοθήλιο και οι υποδοχείς της βρίσκονται στο στρώμα του κερατοειδούς. Οι κερατοκωνικοί κερατοειδείς περιέχουν μέχρι και 4 φορές περισσότερους υποδοχείς IL-1 σε σχέση με έναν φυσιολογικό οφθαλμό. Η χρήση των φακών επαφής και το τρίψιμο των ματιών αυξάνουν την παραγωγή IL-1 από το επιθήλιο ως αποτέλεσμα της μηχανικής βλάβης και της τριβής. .

Επίσης έχει βρεθεί συσχέτιση της νόσου με αλλεργικές διαθέσεις και έκζεμα στην περιοχή των ματιών. Η μηχανική αυτή θεωρία επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με κερατόκωνο έχουν μαλακά βλέφαρα και προκαλείται εύκολα η αναστροφή τους.

Η εκτεταμένη οξειδωτική βλάβη έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του κερατοκώνου. Οι ασθενείς με KC περιέχουν λιγότερα αντιοξειδωτικά ένζυμα τα οποία είναι υπεύθυνα για την εξάλειψη των ριζών του ενεργού O<sub>2</sub> που παράγονται από την υπεριώδη ακτινοβολία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση του ενεργού O<sub>2</sub> το οποίο όταν αντιδράσει με άλλα μόρια όπως οι αλδεΐδες μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη δομική ακεραιότητα του κερατοειδούς και λέπτυνση.

Επίσης, η εκτασία του κερατοειδούς συνδέεται με μετεγχειρητική επιπλοκή της τεχνικής Lasik της διαθλαστικής χειρουργικής λόγω της λέπτυνσης του κερατοειδούς με σκοπό τη διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος.

### **2.3 Κλινικά σημεία**

Υπάρχουν ορισμένα κλινικά σημεία χαρακτηριστικά της παρουσίας του κερατοκώνου, τα οποία αποκαλύπτονται με την επισκόπηση και την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία και προκαλούνται από την παραμόρφωση και την ουλοποίηση του



---

κερατοειδούς καθώς η νόσος εξελίσσεται. Η παρακεντρική **λέπτυνση** του κερατοειδούς κατά την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία είναι ένα από τα κυριότερα κλινικά σημεία του κερατοκώνου και εντοπίζεται συνήθως κεντρικά ή παρακεντρικά στις κατώτερες ώρες και εκτός του οπτικού άξονα. Παράλληλα σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και η κωνική προεκβολή του κερατοειδούς.

Η αύξηση της καμπυλότητας του κερατοειδούς οδηγεί σε κλινικά συμπτώματα τα οποία περιλαμβάνουν το **Munson's sign** που είναι το σχήμα V που λαμβάνει το κάτω βλέφαρο λόγω της αυξημένης καμπυλότητας όταν ο ασθενής κοιτάει προς τα κάτω. Το **Rizzutti's sign** είναι η επικέντρωση φωτεινής δέσμης δίκην βέλους στο σκληροκερατοειδές όριο που διαπερνά τον κερατοειδή με κατεύθυνση από κροταφικά προς ρινικά. Το **Charleaux's sign** είναι το σκούρο αντανακλαστικό στην περιοχή του κώνου καθώς παρατηρούμε τον κερατοειδή με τις κόρες σε μυδρίαση με τη χρήση ενός άμεσου οφθαλμοσκοπίου στη θέση μηδέν.

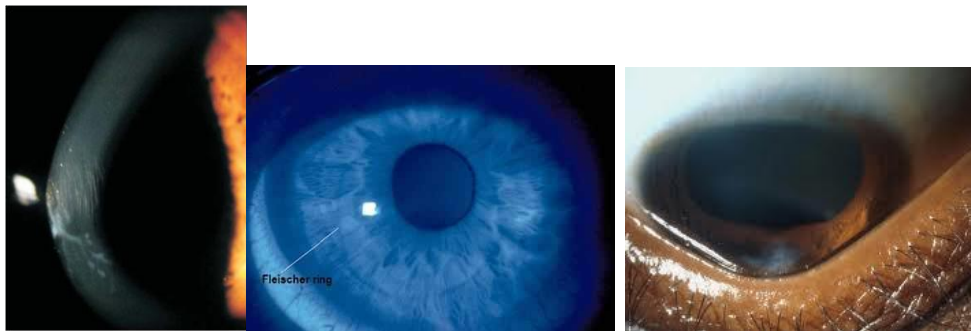
Άλλα συμπτώματα που έχουν περιγραφεί είναι η διακύμανση των μοιρών κατά την τονομετρία επιπέδωσης, αλλά και η διακύμανση των εικόνων στην κερατομετρία καθώς ο λεπτός κερατοειδής μεταδίδει άμεσα τον οφθαλμικό παλμό. Επιπλέον αντανακλαστικό δίκην ψαλιδιού μπορεί να βρεθεί στη σκιασκοπία.

**Ουλοποίηση και διάσπαση της Bowman's layer** είναι σημεία όπου υπάρχει διακοπή της μεμβράνης της Bowman και κύτταρα από το στρώμα εισέρχονται στο επιθήλιο. Η ρήξη της Δεσκεμετίου μεμβράνης μπορεί να οδηγήσει σε οξεία υπερενυδάτωση του κερατοειδή και συσσώρευση υγρού εντός του στρώματος. Το υπερκείμενο επιθήλιο του κερατοειδούς μπορεί να γίνει οιδηματώδες. Η ραγείσα μεμβράνη του Descemet πτυχώνεται και με την πάροδο του χρόνου τα ενδοθηλιακά κύτταρα ανακατανέμονται στην οπίσθια επιφάνεια του στρώματος και ελαττώνουν το οίδημα. Οι ρήξεις της δεσκεμετίου επουλώνονται εντός 6-10 εβδομάδων και το οίδημα υποχωρεί αφήνοντας άλλοτε άλλου βαθμού ουλή, που μπορεί να προκαλέσει μόνιμη μείωση της βέλτιστης οπτικής οξύτητας του ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ουλοποίηση προκαλεί επιπέδωση του κερατοειδούς και κατά συνέπεια βελτίωση της αδιόρθωτης οπτικής οξύτητας του ασθενούς.

Τα **Vogt's striae** είναι λεπτές κατακόρυφες γραμμώσεις τάσεως στο στρώμα του κερατοειδούς. Συνήθως εντοπίζονται στο μεσημβρινό με τη μεγαλύτερη καμπυλότητα και προέρχονται από τη συμπίεση της δεσκεμετίου. Οι γραμμές αυτές εξαφανίζονται αν η ενδοφθάλμια πίεση αυξηθεί εξαιτίας της άσκησης εξωτερικής πίεσης στον οφθαλμό με τη χρήση ενός ημίσκληρου φακού επαφής.

---

Κατά την εξέταση στη λυχνία είναι **εμφανές το νευρικό δίκτυο** του κερατοειδούς λόγω του μειωμένου πάχους του και εμφανίζεται ως γκρι περιοχή με λεπτές γραμμές και λευκές τελείες. Το **Fleischer ring** είναι δακτύλιος εναπόθεσης σιδήρου στη βάση του κώνου στο επίπεδο της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου. Οι εναποθέσεις σιδήρου προέρχονται από τη δακρυϊκή στιβάδα ως αποτέλεσμα αλλαγών της καμπυλότητας του κερατοειδούς. Εμφανίζεται συνήθως σε μέτριο ή προχωρημένο κερατόκωνο και είναι ορατός στη λυχνία με μπλε φωτισμό.



Εικόνα : Από αριστερά προς τα δεξιά 3 κλινικά σημεία του κερατοκώνου. Vogt's striae, Fleischer ring και Musson's Sign.

### 2.3 Τοπογραφία – Τοπογραφική διάγνωση

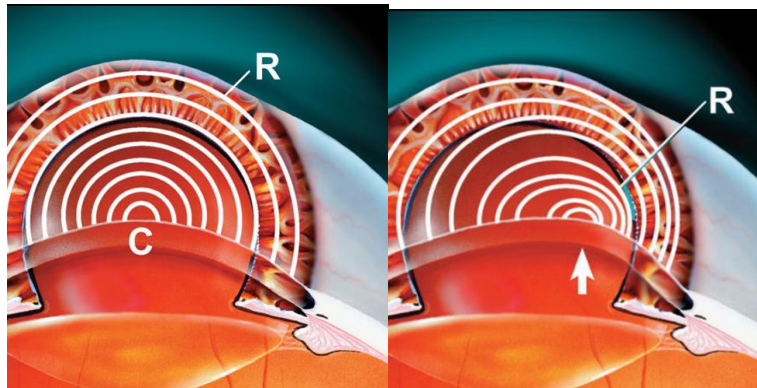
Η τοπογραφία έχει καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση του κερατοκώνου καθώς περιγράφει και αναπαριστά λεπτομερώς τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας του κερατοειδούς. Αξιοποιεί τις οπτικές ιδιότητες του κερατοειδούς, δηλ την ανάκλαση και τη διάθλαση και δίνει πληροφορίες για το σχήμα του, τη διαθλαστικότητα του καθώς και για ανωμαλίες της επιφάνειάς του. Η τοπογραφία έχει μέγιστη διαγνωστική σημασία στη χειρουργική του κερατοειδούς καθώς και σε άλλες ασθένειες που αφορούν ανωμαλίες της επιφάνειάς του.

Η αρχή λειτουργίας της τοπογραφίας βασίζεται σε 3 τεχνολογικές αρχές. Αυτές είναι η placido disk τεχνολογία, η υψομετρική τοπογραφία, και η αμπερομετρική τοπογραφία.

Η Placido disk τεχνολογία εκμεταλλεύεται την ανακλαστική ιδιότητα του κερατοειδούς και συγκεκριμένα του δακρυϊκού φιλμ. Έτσι, προβάλλεται στον κερατοειδή ένας δίσκος με ομόκεντρους φωτεινούς και σκοτεινούς δακτυλίους ο οποίος ονομάζεται δίσκος του Placido. Οι δακτύλιοι του δίσκου ανακλώνται από το δακρυϊκό φιλμ και από την

---

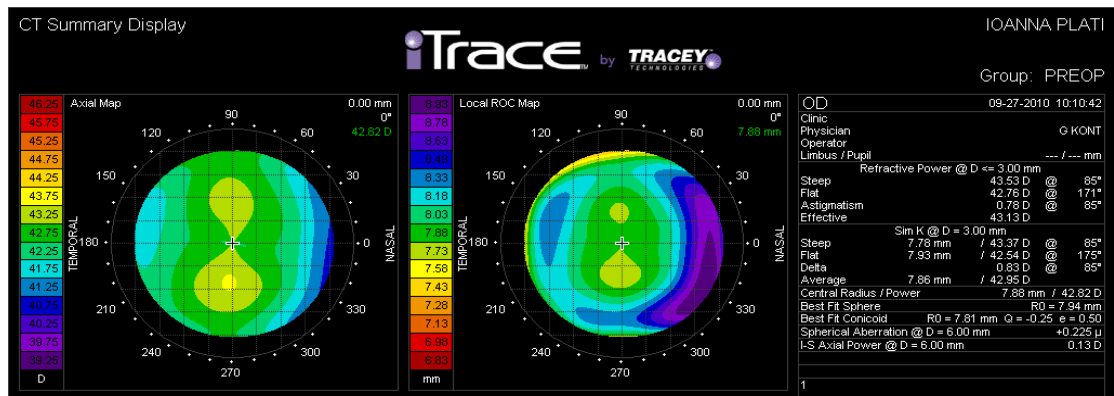
παραμόρφωσή τους αξιολογείται το σχήμα του κερατοειδούς σε πολλά σημεία του. Συγκεκριμένα, μικρή απόσταση μεταξύ των ανακλώμενων δακτυλίων δηλώνει αυξημένη καμπυλότητα (steep) και μεγάλη απόσταση δηλώνει μειωμένη καμπυλότητα (flat). Η καταγραφή γίνεται από μία μικρή ψηφιακή κάμερα (CCD camera) η οποία βρίσκεται στο κέντρο των δακτυλίων.



**Εικόνα : περιγραφή της παραμόρφωσης των δακτυλίων του Placido σε κερατοκωνικό οφθαλμό.**

Για τον ακριβή υπολογισμό της καμπυλότητας υπολογίζεται η απόκλιση των ανακλώμενων παραμορφωμένων δακτυλίων από τη θέση των δακτυλίων μιας τέλει επιφάνειας. Η μέτρηση γίνεται ανά μεσημβρινούς, από 0° έως 360° και η ακτίνα καμπυλότητας υπολογίζεται από τον εξής τύπο:  $R = 2a^2/E/A$  όπου A το μέγεθος του αντικειμένου (των δακτυλίων), E το μέγεθος του ειδώλου και a η απόσταση του αντικειμένου απ' τον κερατοειδή. Η καμπυλότητα του κερατοειδούς για πρακτικούς λόγους, εκφράζεται συνήθως σε κερατομετρικές διοπτρίες και δίνεται από τη σχέση:  $D = 337,5/R$  (mm)

Τα δεδομένα αναλύονται από το software και απεικονίζονται με τη μορφή έγχρωμων χαρτών. Τα θερμά χρώματα δηλώνουν αυξημένη καμπυλότητα και τα ψυχρά χρώματα μειωμένη καμπυλότητα. Για τη βαθμονόμηση χρησιμοποιείται ένα σχήμα αναφοράς με ακτίνα καμπυλότητας συνήθως 7.8 mm που είναι η μέση καμπυλότητα της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς στον πληθυσμό. Η ακρίβεια της μεθόδου βασίζεται στο πλήθος των δακτυλίων. Περισσότεροι δακτύλιοι σημαίνει και μεγαλύτερη ακρίβεια. Ο ελάχιστος αριθμός των δακτυλίων σε ένα τέτοιο μηχάνημα πρέπει είναι τουλάχιστον 20.



Εικόνα : τοπογραφία κερατοειδούς από το Trace το οποίο χρησιμοποιεί για την απεικόνιση το σύστημα των δίσκων του Placido.

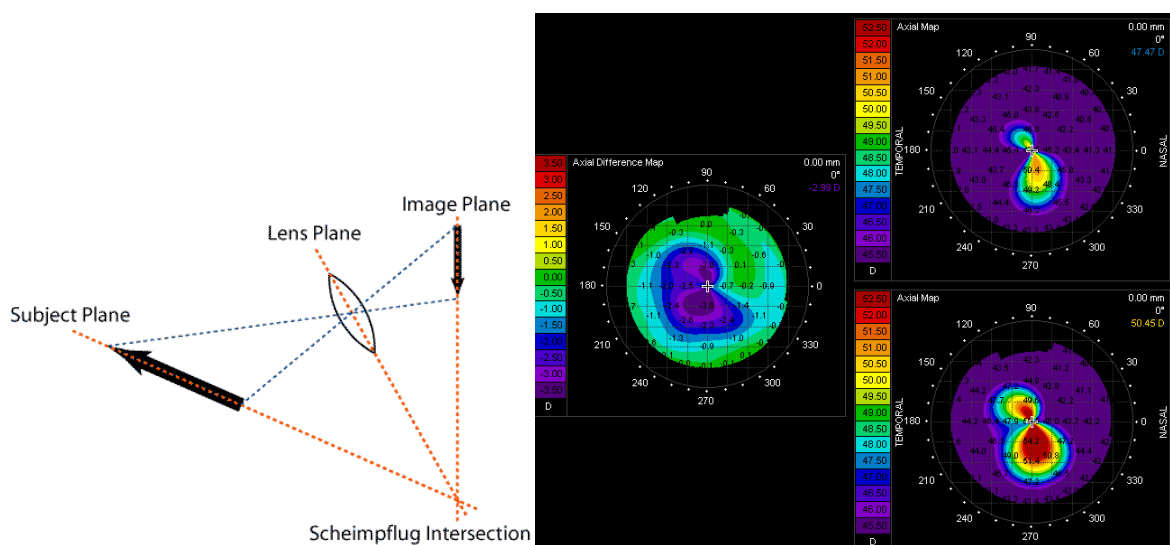
Η υψομετρική τοπογραφία σε αντίθεση με την καμπυλομετρική μετράει απευθείας με υψομετρικό τρόπο το αληθές σχήμα του κερατοειδούς. Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι υψομετρικής τοπογραφίας είναι η Scheimpflug - Slit scanning, η Fluorescein profilometry, κ.α. Σύμφωνα με τον κανόνα του Scheimpflug το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου δεν είναι παράλληλα όπως σε ένα απλό οπτικό σύστημα. Αν προεκταθούν οι μη παράλληλες ευθείες τους τέμνονται σε ένα κοινό σημείο, το σημείο Scheimpflug. Η αρχή αυτή έχει ένα μεγάλο πλεονέκτημα, το μεγαλύτερο βάθος πεδίου σε σχέση με ένα απλό οπτικό σύστημα (μία απλή κάμερα). Τέτοια οπτικά συστήματα βρίσκουν εφαρμογή στην υψομετρική τοπογραφία όπου είναι δυνατή η απεικόνιση και πέρα από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, μέχρι το φακό. Έτσι υπάρχει η δυνατότητα για απευθείας μέτρηση της υψομετρικής διαφοράς του κερατοειδούς. Η υψομετρική τοπογραφία πλεονεκτεί σε σχέση με την placido disk τεχνολογία στην ευρεία περιοχή μέτρησης (μέχρι το Σ.Κ.Ο) και στην ακρίβεια της μέτρησης ακόμα και σε ανώμαλη μη ανακλαστική κερατοειδική επιφάνεια. Μία τέτοια συσκευή που συνδυάζει την Placido disk και Scheimpflug τεχνολογία είναι το Gaililei Dual Scheimpflug.

Δίπλα από κάθε τοπογραφικό χάρτη υπάρχει μια χρωματική κλίμακα που αντιστοιχίζει κάθε χρώμα με διοπτρίες αν κοιτάμε τη διαθλαστική δύναμη του κερατοειδούς ή με mm αν ελέγχουμε την παχυμετρία του. Συνήθως οι αποχρώσεις του μπλε χρησιμοποιούνται για να απεικονίσουν τα πιο επίπεδα (flat) σημεία της επιφάνειας του κερατοειδούς ενώ οι αποχρώσεις το κόκκινου τα πιο κυρτά (steep) σημεία.

Οι τοπογραφικοί δείκτες συνοδεύουν κάθε τοπογραφικό χάρτη και εκφράζουν συγκεκριμένες και χρήσιμες πληροφορίες για την πρόσθια και κεντρική (3mm) επιφάνεια του κερατοειδούς. Οι πιο κοινοί από αυτούς είναι οι κερατομετρικοί δείκτες οι οποίοι

αναλόγως και τη συσκευή εκφράζονται διαφορετικά, συνήθως ως Simulated keratometry (SimK). Ο «SimKf» συμβολίζει το λιγότερο κυρτό (flat) μεσημβρινό και ο «SimKs» τον πιο κυρτός (steep) μεσημβρινό του κερατοειδούς. SimKavg είναι ο μέσος όρος των δύο καμπυλοτήτων δηλαδή η μέση καμπυλότητα του κερατοειδούς:  $SimKavg = (SimKf + SimKs) / 2$ . Επίσης υπολογίζεται ο κερατοειδικός αστιγματισμός που είναι η διαφορά μεταξύ των 2 κύριων μεσημβρινών:  $SimKs - SimKf$ . Ένας άλλος σημαντικός δείκτης είναι ο Keratoconus Prediction Index (KPI) και είναι η πιθανότητα (%) ο τοπογραφικός χάρτης να έχει εντοπίσει κερατόκωνο. Ο δείκτης αυτός παρ' όλο που είναι πολύ χρήσιμος στην κλινική πράξη αποτελεί μόνο μια ένδειξη και όχι διάγνωση του κερατοκώνου.

Η τοπογραφία του κερατοειδούς είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης του κερατοκώνου, καθώς με τη βοήθεια των διαφορικών χαρτών (differential maps) μπορούμε να ελέγξουμε την εξέλιξη της νόσου με μεγάλη ακρίβεια και πριν εμφανιστεί υποκειμενική πτώση της οπτικής οξύτητας.



**Εικόνα :** Αριστερά - περιγραφή της αρχής του Scheimpflug. Δεξιά - Εικόνα : Διαφορικός χάρτης για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου ή της μετεγχειρητικής πορείας. Εδώ, η εικόνα αριστερά προκύπτει από την αφαίρεση της προεγχειρητικής (κάτω) από τη μετεγχειρητική (πάνω) εικόνα. Με μωβ απεικονίζεται η επιπέδωση του κερατοειδούς

Η τοπογραφία μπορεί να θέσει τη διάγνωση και στις προκλινικές μορφές του κερατοκώνου. Σύμφωνα με τον Rabinowitz η διάγνωση του κερατοκώνου γίνεται με βάση τα κερατομετρικά στοιχεία ( $>47,20 \Delta$ ), την αύξηση της καμπυλότητας του κατώτερου κερατοειδή σε σχέση με τον ανώτερο ( $>1,2 \Delta$ ) και την παρέκκλιση του άξονα του

---

αστιγματισμού πάνω από 21°. Αυτά τα ευρήματα έχουν ευαισθησία 98% και ειδικότητα 99,5% για τη διάγνωση του κερατοκώνου. Τέτοιες αναλύσεις αποδεικνύουν ότι ο κερατόκωνος είναι σχεδόν πάντα μια αμφοτερόπλευρη πάθηση, ακόμη και όταν δεν φαίνεται κατά την εξέταση με την σχισμοειδή λυχνία στον έτερο οφθαλμό.

Το μοτίβο κληρονομικότητας του κερατοκώνου είναι ελλιπές. Στο παρελθόν πίστευαν ότι περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων ήταν σποραδικές. Ωστόσο, με την έλευση της τοπογραφίας η οποία μπορεί να εκτιμήσει τα μέλη της οικογένειας, έχει γίνει γενεαλογική ανάλυση. Αυτές οι μελέτες δείχνουν αλλαγές που συνάδουν με κερατόκωνο σε ορισμένα μέλη της οικογένειας, με αποτέλεσμα να υποδηλώνεται αυτοσωμική κυρίαρχη κληρονομικότητα.

#### **2.4 Διαφορική διάγνωση**

Η διαφορική διάγνωση του κερατοκώνου περιλαμβάνει άλλες εκτασίες του κερατοειδούς. Μετά – τραυματική εκτασία ή προβολή του κερατοειδούς μετά από μείωση του πάχους του στρώματος από έλκη, περιλαμβάνονται επίσης στη διαφορική διάγνωση. Τα συμπτώματα του κερατοκώνου τα οποία περιλαμβάνουν μειωμένη οπτική οξύτητα, πολυωπία και μειωμένη ευαισθησία στις φωτεινές αντιθέσεις, μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες διαταραχές, ιδίως κατά τον πρώιμο πυρηνικό καταρράκτη.

#### **2.5 Συστηματικές εκδηλώσεις**

Διάφορες συστηματικές και οφθαλμικές διαταραχές έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με κερατόκωνο. Ατοπία συχνά συνδέεται και συνυπάρχει στο 35 % των ασθενών. Η εαρινή κερατοεπιπεφυκίτιδα καθώς και το τρίψιμο των ματιών που εμφανίζονται σε ασθενείς με ατοπία, μπορεί να παίζουν ρόλο στην εξέλιξη του κερατοκώνου. Οι ασθενείς με σύνδρομο Down παρουσιάζουν κερατόκωνο στο 5,5% των περιπτώσεων. Μεταξύ αυτών των ασθενών, η συχνότητα οξέως ύδρωπα είναι υψηλότερη, ίσως λόγω της τριβής των ματιών ή και επειδή αυτοί οι ασθενείς θεραπεύονται σπάνια με κερατοπλαστική οπότε και ο κερατόκωνος παρουσιάζει περαιτέρω επιδείνωση. Άλλες συστηματικές διαταραχές περιλαμβάνουν το σύνδρομο Ehlers – Danols, Marfan, Cruzon, Apert και άλλα σύνδρομα. Οι οφθαλμικές διαταραχές που έχουν σχέση με τον κερατόκωνο

---

περιλαμβάνουν τη συγγενή αμαύρωση του Leber, τη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας. Η δυστροφία του Fuchs και η οπίσθια πολύμορφη δυστροφία έχουν επίσης αναφερθεί. Λόγω του σχετικά υψηλού επιπολασμού του κερατοκώνου στο γενικό πληθυσμό, ορισμένες από αυτές τις συσχετίσεις μπορεί να είναι συμπτωματικές.

## 2.6 Θεραπεία του κερατοκώνου

Η θεραπεία του κερατοκώνου στα πρώιμα στάδια περιλαμβάνει την χρήση γυαλιών για τη διόρθωση του μυωπικού αστιγματισμού και στα επόμενα στάδια την τοποθέτηση σκληρών αεροδιαπερατών φακών επαφής οι οποίοι τα τελευταία χρόνια έχουν αντικατασταθεί από τους ημίσκληρους όταν η καλύτερη διορθούμενη όραση με γυαλιά καθίσταται ανεπαρκής. Όταν αποτυγχάνουν οι Φ.Ε, ενδείκνυται η χειρουργική θεραπεία. Σε μία μελέτη, η πιο συχνή αιτία για την αποτυχία της χρήσης των Φ.Ε ( που τελικά οδήγησε σε κερατοπλαστική), ήταν η ανεπαρκής οπτική οξύτητα (43%) και ακολούθησαν η ανεπαρκής ανοχή στους Φ.Ε (32%), η συχνή μετατόπισή τους (13%), καθώς και η περιφερική λέπτυνση του κερατοειδούς (12%).

Η χειρουργική θεραπεία του κερατοκώνου είναι η κερατοπλαστική. Η (lamellar) μερικού πάχους κερατοπλαστική είναι εξίσου αποτελεσματική, αλλά οι περισσότεροι χειρουργοί προτιμούν να μην την χρησιμοποιήσουν είτε λόγω των τεχνικών δυσκολιών είτε λόγω της ελαφρώς μειωμένης οπτικής οξύτητας μετεγχειρητικά. Η επικερατοπλαστική έχει επίσης επιτυχία, αλλά έχει εγκαταλειφτεί λόγω του μη καλού οπτικού αποτελέσματος. Κατά τη διάρκεια της κερατοπλαστικής, η διαφορά του μεγέθους του μοσχεύματος μεταξύ δότη/λήπτη, μειώνει την μετεγχειρητική μυωπία. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην χειρουργική τεχνική αύξησαν το ενδιαφέρον για την εν τω βάθη πρόσθια μερικού πάχους κερατοπλαστική (deep anterior lamellar keratoplasty DALK). Τα κύρια πλεονεκτήματα αποτελούν την αυξημένη δομική ακεραιότητα και τον μειωμένο κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Αν και εμπεριέχει τεχνικές δυσκολίες, νέες τεχνικές, όπως είναι η τεχνική (big-bubble) μείωσαν το χειρουργικό χρόνο και βελτίωσαν την ασφάλεια της διαδικασίας.

Τα αποτελέσματα της κερατοπλαστικής από την άποψη της διαύγειας του μοσχεύματος και τη βελτίωση της όρασης είναι εξαιρετικά, αν και ο παραμένων αστιγματισμός και η μυωπία αποτελούν πρόβλημα. Παρά τα αποδεδειγμένα καλά αποτελέσματα με κερατοπλαστική, πεποίθηση ορισμένων συγγραφέων εξακολουθεί να

---

είναι, ότι η χρήση Φ.Ε πρέπει να είναι η θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς που έχουν κερατόκωνο. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται, ότι κερατοπλαστική πρέπει να πραγματοποιείται όταν οι ασθενείς σταματήσουν να βλέπουν καλά με γυαλιά, αν και η προσέγγιση αυτή είναι αμφιλεγόμενη. Η επιπλοκή όπου η ίριδα παραμένει σε μυδρίαση μετά από κερατοπλαστική, έχει περιγραφεί ως σύνδρομο Urrets-Zavalía, η οποία είναι σπάνια και φαίνεται να σχετίζεται με ισχαιμία της ίριδας. Επανεμφάνιση του κερατοκώνου μετά από κερατοπλαστική είναι σπάνια. Παρατηρείται συνήθως όταν γίνει ατελής εκτομή του κώνου κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, σε περιπτώσεις υπάρχοντος κερατοκώνου στον κερατοειδή δότη, ή σε κυτταρική δραστηριότητα που προκαλεί αλλαγές στο μόσχευμα.

Οι ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι (ICRS) στοχεύουν στην επιπέδωση του κερατοειδούς για τη διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος όταν τα γυαλιά ή οι φακοί επαφής δεν έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Έχουν επιτύχει μείωση της μυωπίας και του αστιγματισμού χωρίς την δημιουργία ουλών στον κερατοειδή με ταυτόχρονη βελτίωση της καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 57 οφθαλμούς με κερατόκωνο και διαυγείς κερατοειδείς, η τοποθέτηση των INTCAS (Addition Technology, Des Plaines, IL) μείωσε τις μισές κερατομετρικές τιμές κατά  $-4,3 \pm 2,8$  D, ενώ βελτίωσε και την μη διορθωμένη οπτική οξύτητα κατά 2 γραμμές ή περισσότερο στο 78% των ασθενών. Μια άλλη μελέτη έχει δείξει σημαντικά μετεγχειρητικά προβλήματα σε ποσοστό 30% των INTACS με λέπτυνση του στρώματος και προβολή του δακτυλίου.



**Εικόνα: ενθέματα ενδοστρωματικών κερατοειδικών δακτυλίων**

Μια λιγότερο επεμβατική τεχνική, αρκετά υποσχόμενη, συνδυάζει τη ριβοφλαβίνη και τις υπεριώδεις ακτίνες τύπου A (UVA) για να επιτύχει διασύνδεση του κολλαγόνου του στρώματος του κερατοειδούς. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει φωτοπολυμερισμό του στρώματος με το συνδυασμό της βιταμίνης B2 (φωτοευαισθητοποιός ουσία) και της UVA ακτινοβολίας. Αυτή η διαδικασία αυξάνει την ακαμψία του κερατοειδούς και κατά



---

συνέπεια, μειώνει την πιθανότητα περαιτέρω εκτασίας. Σε μια πρόσφατη μελέτη 60 οφθαλμών που έλαβαν θεραπεία με διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, υπήρξε μια αντιστροφή και αποπλάτυση του κερατοκώνου έως 2,87 D σε 31 κερατοειδείς δεν έδειξαν οποιαδήποτε αύξηση του κερατοκώνου.

### **3. ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ CXL**

#### **3.1 Ορισμός του cxi**

Η διασύνδεση κολλαγόνου ή cross-linking είναι μία χημική αντίδραση μεταξύ δύο αλυσίδων πολυμερών όπως είναι οι πρωτεΐνες (πχ. κολλαγόνου) ή άλλα μόρια όπου ενώνονται με ομοιοπολικούς δεσμούς με τη μορφή σταυρωτών συνδέσεων. Όταν αυξηθούν σε έναν ιστό αλλάζουν τις μηχανικές και βιοχημικές του ιδιότητες και αυξάνουν την ακαμψία του. Επάγονται από τη θερμότητα, την πίεση ή την ακτινοβολία. Τέτοιοι δεσμοί υπάρχουν φυσιολογικά στους ιστούς και αυξάνονται κατά τη γήρανση και από την παρουσία γλυκόζης γι' αυτό και ο ΚC σταθεροποιείται σε κάποια ηλικία και οι διαβητικοί δεν αναπτύσσουν.

Η ενδομοριακή εγκάρσια σύνδεση για την ενίσχυση της ακαμψίας των υλικών δεν είναι μια νέα ιδέα, έχοντας ευρεία εφαρμογή στη συνθετική χημεία πολυμερών, στην κατασκευή των πλαστικών και σε άλλες βιομηχανίες. Πράγματι, ήταν μια επίσκεψη σε έναν οδοντίατρο ο οποίος χρησιμοποίησε την υπεριώδη ακτινοβολία να σκληρύνει ένα συνθετικό υλικό πλήρωσης που οδήγησε στην έμπνευση να εφαρμόσει μια παρόμοια κατεργασία για να σκληρύνουν τον ανθρώπινο κερατοειδή.

#### **3.2 Διασύνδεση κολλαγόνου στον κερατοειδή**

Η διασύνδεση των κολλαγόνων ινών του κερατοειδούς με UVA ακτινοβολία ( UVA/ Collagen Corneal Crosslinking) αποτελεί μια νέα θεραπευτική μέθοδο, που βασίζεται στη μοριακή διασύνδεση των ινών του κολλαγόνου του κερατοειδούς, με τη βοήθεια του συνδυασμού της ριβοφλαβίνης και της UVA ακτινοβολίας. Με την τεχνική αυτή μειώνεται ή

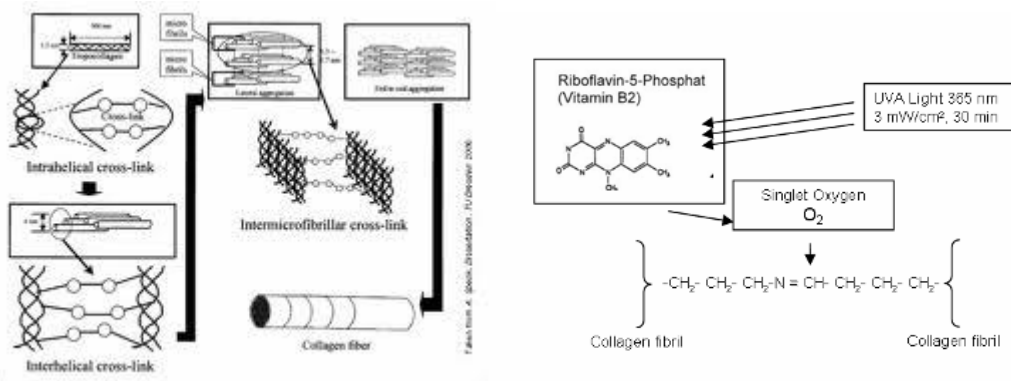
---

και σταματά η προοδευτική λέπτυνση του κερατοειδούς αυξάνοντας την βιομηχανική σταθερότητα του ιστού. Η τεχνική ακτινοβολίας με UVA/ριβοφλαβίνη έχει ως στόχο να καθυστερήσει ή και να αναστείλει τη μεταμόσχευση του κερατοειδούς στις περιπτώσεις που θα ήταν επιβεβλημένη.

Οι Spoerl et al και Huhle et al. ήταν η πρώτοι που διερεύνησαν τη χρήση της ριβοφλαβίνης και υν-A ακτινοβολίας για την επίτευξη εγκάρσιων συνδέσεων του κολλαγόνου του κερατοειδούς. Χρησιμοποιώντας αυτή μέθοδο, οι Wollensak και Kohlhhaas et al. ήταν σε θέση να αποδείξουν μια σημαντική θετική επίδραση του CXL σχετικά με τις βιο-μηχανικές ιδιότητες τόσο του χοίρου όσο και του ανθρώπινου κερατοειδικού ιστού. Το CXL απεδείχθη ότι αυξάνει την ακαμψία των ανθρώπινων ιστών του κερατοειδούς όπως εκφράζεται από το μέτρο Young κατά 6%. Σε ένα παρόμοιο πείραμα, η αύξηση του συντελεστή Young φάνηκε να περιορίζεται στα πρόσθια 200 μικρά του στρώματος, όπου το μεγαλύτερο μέρος της UV-A ακτινοβολίας απορροφάται. Σύγχρονες τεχνικές όπως υπερηχητική απεικόνιση διάτμησης έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα με την αύξηση κατά 460% του μέτρου Young μετά από CXL σε χοιρινούς κερατοειδικούς ιστούς.

### **3.3 Ριβοφλαβίνη**

Η ριβοφλαβίνη είναι μία φωτοευαισθητοποιός ουσία η οποία έχει 3 φάσματα απορρόφησης. Ένα από αυτά για την UVA ακτινοβολία είναι  $\approx 370$  nm. Όταν ακτινοβοληθεί με αυτό το μήκος κύματος, τα μόριά της διεγείρονται και παράγουν ενεργές ρίζες οξυγόνου οι οποίες επιδρούν στα μόρια του κολλαγόνου με αποτέλεσμα την παραγωγή ιμιδαζολόνης, ενός ενδιάμεσου προϊόντος με μικρή διάρκεια ζωής. Η ιμιδαζολόνη αντιδρά με ενδογενή καρβονύλια, όπως η αλλυσίνη και η υδροξυαλλυσίνη, σχηματίζοντας σταυρωτές συνδέσεις μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου. Τα ενδογενή καρβονύλια αποτελούν παράγωγα χημικών αντιδράσεων που γίνονται στον κερατοειδή. Ακόμη, στο μηχανισμό σχηματισμού σταυρωτών συνδέσεων συμμετέχει η 2,3-βουτανεδιόνη, ένα αυτο-ενεργοποιούμενο προϊόν της ριβοφλαβίνης, που παρουσία ενεργού οξυγόνου αντιδρά έντονα με τα ενδογενή καρβονύλια.

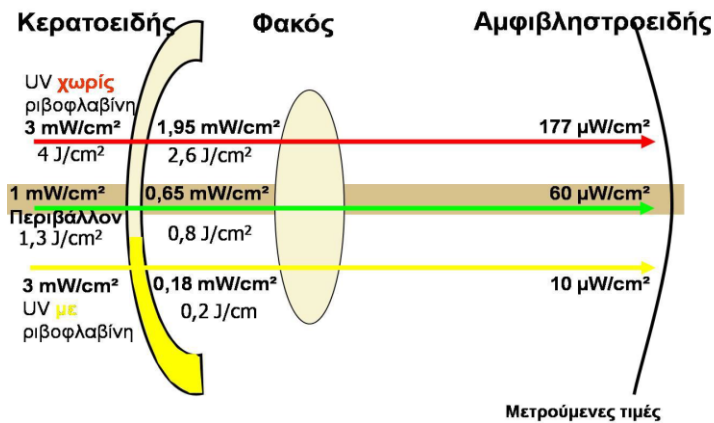


**Εικόνα :** Σχηματική απεικόνιση της δημιουργίας σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου παρουσία ριβοφλαβίνης και UVA ακτινοβολίας.

Η ριβοφλαβίνη έχει την ιδιότητα να απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία κατά 95% μέχρι τα 400 μm του στρώματος, εμποδίζοντάς την να προκαλέσει βλάβες στο ενδοθήλιο, το φακό και τον αμφιβληστροειδή. Η βλάβη που προκαλείται στα κερατοκύτταρα εξαρτάται από το μήκος κύματος και τη δόση της ακτινοβολίας. Κατά τη χειρουργική τεχνική διαποτίζει τον κερατοειδή, τον πρόσθιο θάλαμο και φτάνει μέχρι την υαλοειδική κοιλότητα, έτσι τοξική δράση από το συνδυασμό ριβοφλαβίνης και UVA ακτινοβολίας παρατηρείται σε δόση μεγαλύτερη από 0,35 mW/cm<sup>2</sup> και σε πάχος κερατοειδούς <400μm. Επομένως, στο ενδοθήλιο φθάνει το 5% από τα 3mW/cm<sup>2</sup> ήτοι 0,15 mW/cm<sup>2</sup> πολύ πιο κάτω από το όριο τοξικότητας για το ενδοθήλιο.

Η ριβοφλαβίνη είναι μια εύκολα απορροφούμενη υδατοδιαλυτή ουσία με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας του ανθρώπου. Είναι δύσκολο να διαλυθεί δεδομένης της φτωχής διαλυτότητας της. Ως εκ τούτου απαιτείται η φωσφορική ριβοφλαβίνη, (Riboflavin-5'-phosphate) μια ακριβότερη αλλά περισσότερο διαλυτή μορφή ριβοφλαβίνης. Αν χρησιμοποιηθεί μόνη της, δεν έχει βρεθεί να προκαλεί οποιαδήποτε κυτταρική βλάβη, εύρημα αναμενόμενο αφού είναι βιταμίνη απαραίτητη για τη θρέψη και βρίσκεται φυσιολογικά στον αμφιβληστροειδή, το συκώτι και την καρδιά.

Από πειραματικές μελέτες σε ζώα αλλά και από κλινικές μελέτες έχει βρεθεί, νέκρωση των κερατοκυττάρων 24 ώρες μετά την επέμβαση στο πρόσθιο στρώμα έως τα 300 μm με τη συνήθη ακτινοβολία επιφάνειας των 3 mW/cm<sup>2</sup>. Η απόπτωση είναι υπεύθυνη για το οίδημα, που παρατηρείται μερικές φορές τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Ο αριθμός των κερατοκυττάρων αποκαθίσταται εντός 6 μηνών από την επέμβαση.



**Ασφάλεια μεθόδου:** Η UVA ακτινοβολία που φτάνει στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς, στο φακό και στον αμφιβληστροειδή, όταν συνδυάζεται με ριβοφλαβίνη είναι χαμηλότερη από την ακτινοβολία που δεχόμαστε καθημερινά από τον ήλιο.

### 3.3 Χειρουργική τεχνική

Η χειρουργική τεχνική της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι απλή και η επέμβαση διαρκεί μία περίπου ώρα. Αρχικά, γίνεται ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου και λήψη παχυμετρίας ώστε να επιβεβαιωθεί πως το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς δεν είναι μικρότερο από 400μm. Στη συνέχεια αφαιρείται το κεντρικό επιθήλιο, διαμέτρου 8-9 mm για καλύτερη διείσδυση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα. Ξεκινάει η ενστάλαξη διαλύματος ριβοφλαβίνης 0,1% για 20 λεπτά κάθε 2-5 λεπτά. Αφού έχει επιβεβαιωθεί πως το βάθος εισχώρησης της ριβοφλαβίνης είναι μέχρι τον πρόσθιο θάλαμο (η ριβοφλαβίνη έχει κίτρινο χρώμα και όταν φωτιστεί φθορίζει) και εφόσον έχει επιβεβαιωθεί με φωτόμετρο ότι η ενέργεια ακτινοβολίας είναι στα 3 mW/cm<sup>2</sup>, ο κερατοειδής εκτίθεται στην υπεριώδη ακτινοβολία με μήκος κύματος 370 nm. Η ακτινοβολία διαρκεί περίπου 30 λεπτά και η διάμετρος της δέσμης είναι 6, 7 ή 8 mm ανάλογα τη διάμετρο της οπτικής ζώνης του κερατοειδούς του ασθενούς. Παράλληλα με την ακτινοβολία της UVA ακτινοβολίας συνεχίζεται η ενστάλαξη ριβοφλαβίνης. Τέλος τοποθετείται θεραπευτικός φακός επαφής μέχρι την επούλωση του επιθηλίου η οποία διαρκεί περίπου 6 μέρες και χορηγείται φαρμακευτική αγωγή και τεχνητά δάκρυα.



**Εικόνα :** περιγραφή της χειρουργικής τεχνικής CXL. πάνω αριστερά - λήψη παχυμετρίας, πάνω δεξιά - ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου, κάτω αριστερά - ακτινοβοληση με UVA ακτινοβολία, κάτω δεξιά - συσκευασία ριβοφλαβίνης.

Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου σταθεροποιεί την εξέλιξη του κερατοκώνου αλλά δεν βελτιώνει την οπτική οξύτητα των ασθενών. Γι'αυτό το λόγο η επέμβαση αυτή συνδυάζεται με άλλες χειρουργικές τεχνικές με στόχο την βελτίωση της όρασης των ασθενών. Η πιο γνωστή από αυτές είναι ο συνδυασμός του CXL με PRK (φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή). Η επέμβαση φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής μπορεί να γίνει πριν ή μετά τη σταθεροποίηση του κερατοκώνου. Και στις δύο περιπτώσεις έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Αρχικά αφαιρείται το επιθήλιο του κερατοειδούς, ακολουθεί φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή, η οποία μπορεί να γίνει με βάση την τοπογραφία του ασθενούς (topography guided) και τέλος η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Οι διάφορες μελέτες έχουν δείξει πολύ καλά αποτελέσματα του συνδυασμού αυτού για τους ασθενείς με κερατόκωνο.

Ο επόμενος πιο συχνός συνδυασμός είναι αυτός του CXL με ένθεση κερατοειδικών δακτυλίων (ICRS). Και σ' αυτήν την περίπτωση η ένθεση των κερατοειδικών δακτυλίων μπορεί να γίνει πριν ή μετά την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου αλλά η

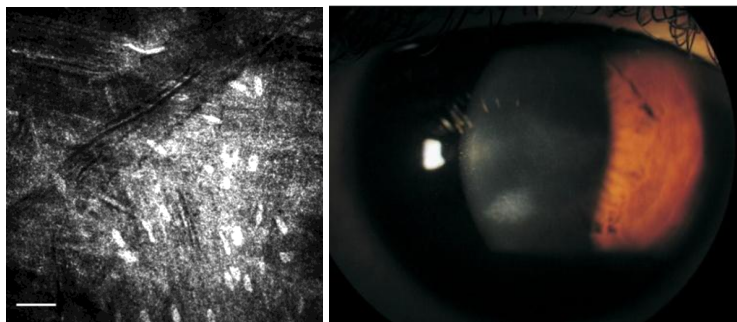
---

πρώτη εκδοχή είναι η πιο συνηθισμένη. Στη μελέτη των Efehan Coskunseven et.al πήραν μέρος 43 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικά στην επέμβαση CXL και ακολούθησε η ένθεση κερατοειδικών δακτυλίων, ενώ στη δεύτερη ομάδα η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου ακολούθησε την ένθεση κερατοειδικών δακτυλίων. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως η δεύτερη ομάδα είχε καλύτερη βελτίωση της οπτικής οξύτητας όπως και μεγαλύτερη σταθεροποίηση του κερατοκώνου. Το συμπέρασμα αυτό ήταν αναμενόμενο εφόσον το CXL αυξάνει την ακαμψία του κερατοειδή οπότε η ένθεση κερατοειδικών δακτυλίων γίνεται δυσκολότερη με αποτέλεσμα μειώνεται και η επιτυχία της επέμβασης.

Ο συνδυασμός της επέμβασης σταθεροποίησης του κερατοκώνου με εξ' επαφής κερατοπλαστική (conductive keratoplasty) δεν ήταν αποτελεσματικός στη μακροχρόνια παρακολούθηση, παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά τοπογραφικά αποτελέσματα.

### **3.4 Επιπλοκές της επέμβασης CXL**

Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου θεωρείται μια ασφαλής και αποτελεσματική επέμβαση, αλλά παρ' όλα αυτά υπάρχουν κάποιες επιπλοκές οι οποίες μπορεί να ακολουθούν. Η πιο συχνή από αυτές είναι η θόλωση του στρώματος του κερατοειδούς (stromal haze) η οποία οφείλεται κυρίως στην επιθηλιοποίηση των κυττάρων κατά την επούλωση. Στη συνεστιακή μικροσκοπία (confocal) φαίνεται ως μια υπερ-ανακλαστική περιοχή που οφείλεται στην αυξημένη πυκνότητα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε συνδυασμό με τους ενεργοποιημένους πυρήνες των κερατοκυττάρων. Η θόλωση αρχικά εμφανίζεται στο οπίσθιο τμήμα του στρώματος του κερατοειδούς και σταδιακά, με την πάροδο του χρόνου, μετακινείται προς το πρόσθιο τμήμα ενώ η αναγέννηση των κερατοκυττάρων ολοκληρώνεται μετά από ένα έτος μετεγχειρητικά.



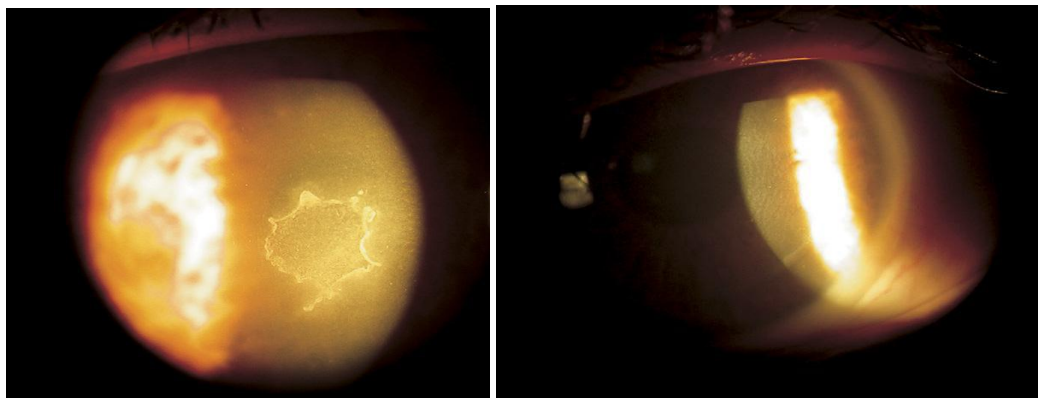
**Εικόνα : θόλωση του στρώματος (haze). Στην αριστερή εικόνα έχει γίνει λήψη από συνεστιακό μικροσκόπιο και δεξιά όπως φαίνεται με τη σχισμοειδή λυχνία.**

Η μετεγχειρητική μόλυνση του κερατοειδούς μπορεί να συμβεί είτε λόγω τραύματος του επιθηλίου ή από κακή χρήση του προστατευτικού Φ.Ε ή και από τη λήψη κορτικοστεροειδών μετεγχειρητικά. Διεγχειρητική μόλυνση του κερατοειδούς δε μπορεί να συμβεί διότι κατά την επέμβαση εκτός από κερατοκύτταρα πεθαίνουν και τα βακτήρια και οι μύκητες.

Μία πιο σπάνια επιπλοκή της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι η ερπητική κερατίτιδα με ιρίτιδα. Η αιτία εμφάνισης της είναι η επανενεργοποίηση του έρπητα. Ο έρπητας γενικά επάγεται από την υπεριώδη ακτινοβολία, παρ' όλα αυτά υπάρχει αναφορά από Kymionis et.al για ασθενή χωρίς ιστορικό οφθαλμικού έρπητα.

Diffuse lamellar keratitis (DLK) είναι μια μη λοιμώδης επιπλοκή της διαθλαστικής χειρουργικής με την τεχνική Lasik η οποία εμφανίζεται κάτω από το flap. Η εικόνα της στο μικροσκόπιο θυμίζει κόκκους άμμου γι' αυτό και πολλές φορές αναφέρεται ως "Sands of the Sahara." Η επιπλοκή αυτή έχει εμφανιστεί μετεγχειρητικά του cxi σε ασθενή με εκτασία μετά από Lasik και αναφέρεται σε case report από Kymioni et.al.

Το οίδημα του κερατοειδούς που παρατηρείται άμεσα μετεγχειρητικά είναι χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Τέλος, μπορεί να υπάρχει αποτυχία της θεραπείας που σημαίνει εξέλιξη του κερατοκώνου ή μείωση της οπτικής οξύτητας.



Εικόνα : αριστερά - Ερπητική κερατίτιδα με ιρίτιδα, δεξιά - Diffuse lamellar keratitis (DLK)

### 3. ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ C

#### 3.1 Μηχανισμός δράσης

Η Μιτομυκίνη (MMC) απομονώθηκε για πρώτη φορά από καλλιέργειες *Streptomyces caesporus* από την Hata το 1956. Δρα ως γονιδιοτοξικό αντιβιοτικό λόγω της αλκυλιωτικής της δράσης τη στιγμή που ενεργοποιείται από ένζυμα όπως το cytochrome p450 αναγωγή και παράγει διασταυρούμενη σύνδεση μεταξύ των μορίων του DNA, μεταξύ της αδενίνης και γουανίνης εμποδίζοντας έτσι τη DNA σύνθεση. Δευτερευόντως, αναστέλλει τη μίτωση των κυττάρων προκαλώντας διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Ως αποτέλεσμα της αντιμιτωτικής της δράσης, κύτταρα με υψηλότερη μιτωτική δραστηριότητα είναι πιο ευαίσθητα στη δράση της, και χρησιμοποιείται ευρέως ως ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας.

Η Μιτομυκίνη C από μόνη της είναι μη-αντιδραστική με το DNA και μετά την είσοδο της στο κύτταρο πρέπει να υποβάλλεται σε βιο-αναγωγική ενζυματική ενεργοποίηση. Πολλά ενδοκυτταρικά ένζυμα μπορούν να ενεργοποιήσουν τη MMC, όπως η κινόνη οξειδοοδουκτάση 1, η οποία είναι παρούσα σε όλα τα στρώματα του κερατοειδούς. Η ενδοκυτταρική βιοαναγωγική ενεργοποίηση συμμετέχει στην παραγωγή ενός ασταθούς ενδιάμεσου προϊόντος με υψηλή δραστηριότητα αλκυλίωσης και στο σχηματισμό ενός ομοιοπολικού συμπλόκου με DNA. Στη συνέχεια, αυτή η ενεργοποιημένη MMC θα σχηματίσει ένα δεύτερο κέντρο αλκυλίωσης, το οποίο συμπληρώνει τη διασύνδεση DNA



---

(cross-link). Το αποτέλεσμα είναι ένας ομοιοπολικός δεσμός μεταξύ δύο συμπληρωματικών κλώνων του DNA, το οποίο αν δεν απομακρυνθεί αποτρέπει την αντιγραφή και μεταγραφή του DNA. Οι MMC-DNA διασταυρώσεις δημιουργούνται μέσα στη μικρή αύλακα του DNA και προκαλούν σχετικά μικρή παραμόρφωση στο δίκλωνο DNA. Η θέση των προσαγωγών είναι συγκεκριμένα η γουανίνη και οι διασυνδέσεις που βρίσκονται στις απέναντι αλληλουχίες 5'-CpG-3 '(CpG) 0,3.

Μερικά από τα αποτελέσματα της MMC δεν μπορεί να εξηγηθούν απλά από τον αντιπολλαπλασιαστικό μηχανισμό. Η MMC δείχνει μια κυτταροτοξική δράση που δεν είναι εντελώς δικαιολογημένη από την ικανότητά της να δεσμεύει DNA. Οι μηχανισμοί για την κυτταροτοξικότητα της δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Πολλές μελέτες έχουν αναλύσει τους κυτταρικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται από τη MMC που θα μπορούσαν εξηγήσουν την κυτταροτοξικότητά της. Ένας από αυτούς είναι ότι παράγει αυξορρύθμιση της έκφρασης των κυτοκινών όπως η IL-8.

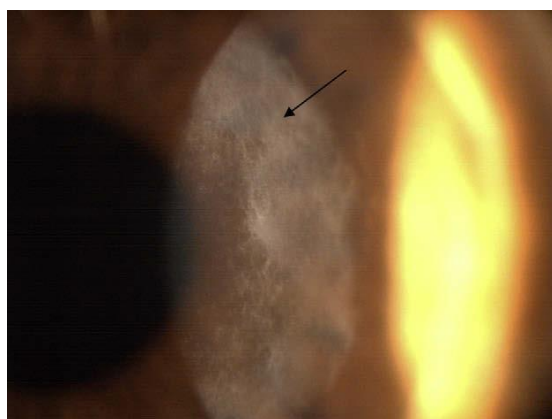
### **3.2 Εφαρμογή της MMC στον κερατοειδή**

Η Μιτομυκίνη, έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στις τεχνικές αποδόμησης επιφανειών. Η κυριότερη επιπλοκή που σχετίζεται με την επιφάνεια αποδόμησης ήταν η απώλεια της διαφάνειας του κερατοειδούς ( haze) η οποία εμφανίζεται συχνότερα σε βαθιές εκτομές. Η αποτελεσματικότητα της MMC στη μείωση του haze έχει οδηγήσει στην ευρεία χρήση του στις περισσότερες διαθλαστικές χειρουργικές επεμβάσεις. Παρ'όλα αυτά, ο μηχανισμός της δράσης αυτού του φαρμάκου, η βέλτιστη δόση, ο χρόνος έκθεσης, τα οπτικά και διαθλαστικά αποτελέσματα της MMC, καθώς και οι πιθανή τοξικότητα αυτού του φαρμάκου παραμένουν θέματα υπό έντονη συζήτηση.

Οι πρώτες μελέτες της MMC στην επιφάνεια του κερατοειδούς εκτελέστηκαν σε ζώα. Talamo et al πρότειναν το 1991, τη χρήση της μετεγχειρητικής MMC για να ρυθμίσουν την επούλωση του κερατοειδούς στην επιφάνεια εκτομής. Έδειξαν ότι η τοπική εφαρμογή της MMC σε κερατοειδείς κουνελιού κατά τις 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση οδήγησε σε λιγότερη υποεπιθηλιακή εναπόθεση κολλαγόνου. Οι Carones et al εφάρμοσαν MMC μετά την εκτομή στην επιφάνεια του κερατοειδούς για τη διόρθωση της μυωπίας από - 6,00 έως - 10.00 Δ. Ανέφεραν λιγότερη θολερότητα και καλύτερη προβλεψιμότητα των οπτικών αποτελεσμάτων στην ομάδα που έλαβε διεγχειρητική MMC σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς παρενέργειες.

---

Ο κυριότερος παράγοντας που σχετίζεται με τη θόλωση του στρώματος του κερατοειδούς είναι το βάθος εκτομής. Επίσης ατομικοί, εθνικοί αλλά και εξωγενή παράγοντες, όπως η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία μπορούν να επηρεάσουν τις αποκρίσεις επούλωσης του κερατοειδούς σε ασθενείς που έχουν λάβει την ίδια θεραπεία. Επομένως, δεν υπάρχει καθιερωμένο βάθος εκτομής σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει κίνδυνος για ανάπτυξη haze. Κατά τη θεραπεία της μυωπίας, μερικοί συγγραφείς προτείνουν την εφαρμογή προφυλακτικής MMC όταν εκτομή υπερβαίνει ένα ορισμένο αριθμό διοπτριών (όπως - 6.00D), ένα συγκεκριμένο βάθος (50μm, 75 μm, ή 100 μm), ή όταν η αναλογία βάθους εκτομής / πάχους κερατοειδούς ισούται ή ξεπερνά το 0.18.



**Εικόνα : Υποεπιθηλιακό haze 3 μήνες μετεγχειρητικά της διαθλαστικής χειρουργικής**

### **3.3 Δοσολογία – χρόνος έκθεσης**

Αρχικά η MMC εφαρμόστηκε σε συγκέντρωση 0,02% για 2 λεπτά πάνω από την επιφάνεια εκτομής του στρώματος. Μετά από πολλές μελέτες έχει επικρατήσει να χρησιμοποιείται χαμηλότερη δόση και μικρότερη έκθεση. Οι Netto et.al εφάρμοσαν τη MMC σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις (0,02% και 0,002%) και τρεις διαφορετικούς χρόνους (12 δευτερόλεπτα, 1 λεπτό, 2 λεπτά) σε κουνέλια. Παρατήρησαν ότι, ακόμα κι αν η MMC 0,02% που εφαρμόστηκε για 2 λεπτά πέτυχε τη μεγαλύτερη μείωση στο μετεγχειρητικό πληθυσμό ινοβλαστών, η MMC 0,002% που εφαρμόστηκε για 12 δευτερόλεπτα ήταν εξίσου αποτελεσματική στην πρόληψη της μετεγχειρητικής θόλωσης του στρώματος του κερατοειδούς. Η διαφορά στην πυκνότητα ινοβλαστών δεν φάνηκε να έχει κλινική σημασία. Μια αναδρομική μελέτη από Thornton et al ανέλυσε 126 μάτια που έλαβαν 0,002% MMC έναντι 95 που έλαβαν 0,02% MMC και βρήκαν μικρότερη θόλωση του στρώματος του κερατοειδούς στην ομάδα που έλαβε 0,02% MMC, ειδικά στις υποομάδες με υψηλή μυωπία (περισσότερο από - 6 D) και βαθιά εκτομή (περισσότερο από 75μm) και

---

ανέφερε ορισμένες περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής θολώσης στην ομάδα που έλαβε 0,002% MMC. Συνεπώς, η 0,02% MMC φαίνεται ότι εξακολουθεί να είναι η πιο αποτελεσματική επιλογή για την υψηλή μυωπία. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των χαμηλότερων συγκεντρώσεων για τη μέτρια μυωπία.

Με βάση την μελέτη των Netto et al, και επειδή υπάρχει έλλειψη άλλων αποδεικτικών στοιχείων για τον βέλτιστο χρόνο έκθεσης της MMC, η τάση είναι να ελαχιστοποιείται ο χρόνος έκθεσης ώστε να μειωθούν οι παρενέργειές της. Το φάρμακο συνήθως εφαρμόζεται για 12 δευτερόλεπτα έως 1 λεπτό, ανάλογα με το βάθος εκτομής. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι αλλαγές στον χρόνο έκθεσης έχουν μικρότερη επίδραση στην απορρόφηση της MMC από τον κερατοειδή και το υδατοειδές υγρό από ότι αλλαγές στη συγκέντρωση.

### **3.4 Επιπλοκές της MMC**

Ένα άλλο σημείο συζήτησης είναι οι πιθανές μακροπρόθεσμες κυτταρικές επιδράσεις αυτού του φαρμάκου. Δεν είναι σαφές κατά πόσο τα κύτταρα επιδιορθώνουν τη βλάβη του DNA που προκαλείται από την MMC ή αν τα αποτελέσματά της είναι μόνιμα. Μερικές μελέτες με ινοβλάστες δείχνουν ότι αυτά τα κύτταρα δεν υφίστανται μόνιμη αναστολή μετά από μια απλή έκθεση σε MMC και ότι τα παρακείμενα μη εκτεθειμένα κύτταρα μπορούν να τα αντικαταστήσουν. Όταν εφαρμόζεται στον κερατοειδή χιτώνα, η MMC θα μπορούσε να βλάψει δυνητικά τους τρεις κύριους τύπους κυττάρων του κερατοειδούς με άμεση κυτταροτοξικότητα: επιθηλιακά, στρωματικά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Μόνο οι δύο πρώτες ομάδες έχουν σημαντική μιτωτική δραστηριότητα. Επειδή τα κύτταρα με υψηλότερο μιτωτικό ρυθμό είναι πιο ευαίσθητα στην MMC, το επιθήλιο και τα κερατοκύτταρα θα αναμενόταν να είναι πιο επιρρεπή σε τοξικότητα από MMC από ότι το ενδοθήλιο.

Όσο αφορά το επιθήλιο κλινικές μελέτες δείχνουν μια σχετική έλλειψη στην τοξικότητα των επιθηλιακών κυττάρων. Υπήρξε μόνο μία αναφορά για τοξικότητα του επιθηλίου μετά από εφαρμογή 0,02% MMC για 2 λεπτά διεγχειρητικά με εμφάνιση σικτικής κερατίτιδας. Η ικανότητα της MMC να ελαττώνει τη θόλωση του κερατοειδούς βασίζεται στην κυτταροτοξική και αντιπολλαπλασιαστική της δράση στα κερατοκύτταρα. Αυτό το φαινόμενο έχει οδηγήσει σε μια πιθανή μακροπρόθεσμη μείωση του πληθυσμού των κερατοκυττάρων. Παρόλα αυτά κάποιες παρατηρήσεις που έγιναν από Gambato et al

---

δείχνουν ότι η δράση της MMC στα κερατοκύτταρα δεν είναι μόνιμη και ότι τα κερατοκύτταρα διατηρούν την ικανότητά τους να ενεργοποιούν και να πολλαπλασιάζονται ως απόκριση στο τραύμα του κερατοειδούς. Οι κλινικές μελέτες που αφορούν την τοξικότητα της MMC στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς αναφέρουν πως η συγκέντρωση της MMC που χρησιμοποιείται στη διαθλαστική χειρουργική είναι πολύ χαμηλή και ανεπαρκής για να προκαλέσει σημαντική κυτταροτοξική βλάβη στο ενδοθήλιο. Περαιτέρω μακροπρόθεσμες μελέτες απαιτούνται για να αποδείξουν την ασφάλειά του.

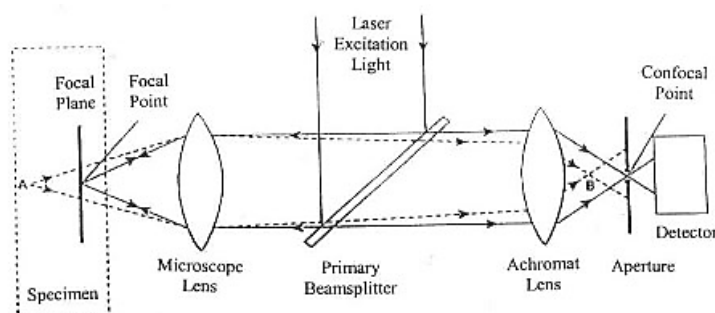
## **4. ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ**

### **4.1 Αρχή λειτουργίας**

Ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας της συμβατικής μικροσκοπίας φωτός είναι ότι το φως που ανακλάται από δομές που περιβάλλουν το σημείο της παρατήρησης συσκοτίζει την εικόνα και μειώνει την αντίθεση της εικόνας. Ως αποτέλεσμα, μεγεθύνσεις σε χρήσιμα οφθαλμικά όργανα, όπως η σχισμοειδή λυχνία, περιορίζονται σε περίπου 40 φορές ή ανάλυση περίπου 20 mm. Αύξηση της μεγέθυνσης παράγει μόνο μεγαλύτερες και θολές εικόνες. Η παρατήρηση του κερατοειδούς επίσης δυσχεραίνεται από το γεγονός ότι πρόκειται για ένα σχεδόν διαφανές ιστό που αντανακλά μόνο περίπου το 1% του προσπίπτοντος φωτός.

Λόγω των παραπάνω απαιτήσεων για *in vivo* απεικόνιση ιστών με μη επεμβατική μέθοδο δημιουργήθηκε το confocal μικροσκόπιο. Το πρώτο μικροσκόπιο κατασκευάστηκε από τον Minsky το 1955, ο οποίος πρότεινε, τα συστήματα φωτισμού (συμπυκνωτής) και παρατήρησης (στόχος) να επικεντρώνονται σε ένα ενιαίο σημείο (κοινό σημείο επαφής), εξ ου και το όνομα "ομοεστιακό" μικροσκόπιο. Αυτό βελτίωσε δραματικά την αξονική (z) και πλευρική (x, y) ανάλυση της μικροσκοπίας με την εξάλειψη των πληροφοριών εκτός εστίασης, φέρνοντας πλευρική ανάλυση 1-2 mm και αξονική ανάλυση 5-10 mm. Αυτό επιτρέπει πιθανές μεγεθύνσεις έως 600 φορές, ανάλογα με το αριθμητικό άνοιγμα του αντικειμενικού φακού που χρησιμοποιείται. Η *in vivo* confocal μικροσκοπία (IVCM) είναι μια ευέλικτη, σε πραγματικό χρόνο απεικόνιση κερατοειδούς που παρέχει σε κυτταρικό επίπεδο ανάλυση όλων των στρωμάτων του κερατοειδούς.

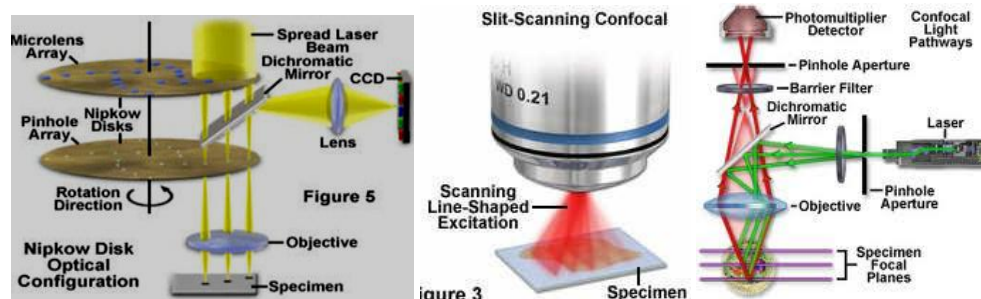
Βασικά χαρακτηριστικά ενός confocal μικροσκοπίου αποτελούν οι δυο οπές-διαφράγματα οι οποίες περιορίζουν τον φωτισμό που εισέρχεται από την φωτεινή πηγή και το φως που φτάνει στον ανιχνευτή καθώς μόνο το εστιασμένο φως από το επίπεδο σάρωσης περνάει μέσα και από το δεύτερο διάφραγμα. Ως αποτέλεσμα είναι η βελτιωμένη απεικόνιση. Στα συμβατικά μικροσκόπια, αντανακλάσεις και φως από σκέδαση από δομές εκτός του εστιακού επιπέδου φτάνουν στον ανιχνευτή και έχουν σαν αποτέλεσμα την μειωμένη ανάλυση εικόνας. Μειονέκτημα του συνεστιακού μικροσκοπίου αποτελεί το περιορισμένο οπτικό πεδίο, αλλά και η ταχύτητα απόκτησης της εικόνας που δεν είναι αρκετά ταχύς λόγω της σειριακής σάρωσης του ιστού. Η ταχύτητα απόκτησης της εικόνας είναι κρίσιμη, διότι ακούσιες μικρό κινήσεις, όπως είναι η αναπνοή ή οι μικροσακαδικές μπορούν να προκαλέσουν θόλωση της εικόνας. Ένα ακόμη μειονέκτημα είναι η δυσκολία τρισδιάστατης απεικόνισης.



**Εικόνα : Αρχή συνεστιακής μικροσκοπίας, σχηματική αναπαράσταση**

Διαφορετικές confocal τεχνολογίες εξελίχθηκαν και περιλαμβάνουν την tandem-scanning (TSCM), scanning-slit (SSCM) και πιο πρόσφατα την laser-scanning confocal microscopy (LSCM). Η tandem-scanning κάνει χρήση της τεχνολογίας δίσκου Nipkow, δηλαδή μια μεταλλική πλάκα με μια σειρά από ελικοειδής μικροσκοπικές οπές. Κατά την εξέταση ολόκληρο το δείγμα σαρώνεται γρήγορα λόγω της γρήγορης περιστροφής του δίσκου και οι οπές παρέχουν πολλαπλά μονά σημεία φωτισμού. Είναι μη εμπορικά διαθέσιμη πλέον τεχνολογία. Η scanning-slit confocal microscopy χρησιμοποιεί κάθετες-σχισμές ανοίγματα για φωτισμό και παρατήρηση του πεδίου. Επιτρέπει να εισέρχεται αυξημένος φωτισμός και μειώνει τον χρόνο σάρωσης, αλλά και την ένταση της φωτεινής πηγής που έχει σαν συνέπεια την βελτίωση της άνεσης του εξεταζόμενου. Τέλος η laser-scanning confocal microscopy χρησιμοποιεί μια υψηλής συνοχής και έντασης φωτεινή πηγή (laser). Η ακτίνα του laser σαρώνει μια σειρά από κάτοπτρα με αποτέλεσμα να παρέχεται γρήγορη ταχύτητα σάρωσης. Σαν μέθοδος έχει υψηλή αντίθεση και ποιότητα εικόνας. Οι

τεχνολογίες αυτές διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους όπως για παράδειγμα Type of scanning aperture, Z resolution, Field of view.



Εικόνα : Η tandem-scanning confocal microscopy (TSCM) με εμφανή την χρήση δίσκου Nipkow για την σάρωση του δείγματος .B:Η scanning-slit confocal microscopy (SSCM) και η σάρωση σε σειρές του δείγματος. C: Η laser-scanning confocal microscopy (LSCM) χρήση πηγής laser και απεικόνιση του οπτικού δρόμου της εστιασμένης δέσμης σάρωσης που φτάνει στον ανιχνευτή αντίθετα με τις μη εστιασμένες (1).

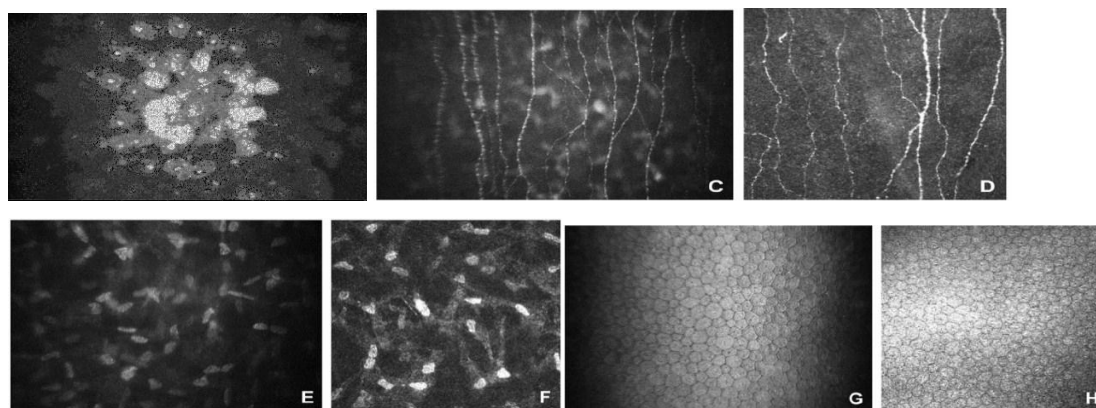
#### 4.2 Συνεστιακή μικροσκοπία – παρατήρηση κερατοειδούς

Οι κύριες χρήσεις ενός Confocal μικροσκοπίου κατηγοριοποιούνται σε δυο βασικές κατηγορίες. Η πρώτη είναι η χρήση του ως ερευνητικό αλλά και της κατανόησης παθολογίας του κερατοειδή και η δεύτερη χρήση του ως κλινικό διαγνωστικό εργαλείο.

Η confocal μικροσκοπία σαν εργαλείο απεικόνισης της δομής του κερατοειδή απεικονίζει με ακρίβεια όλα τα στρώματά του: τα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα, νευρικού πλέγματος, στρωματικά κερατοκύτταρα και ενδοθηλιακά εξαγωγικά κύτταρα. Τα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα έχουν ανακλαστικό περίγραμμα και φωτεινό ορατό πυρήνα. Τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα είναι μικρότερα σε μέγεθος και έχουν επίσης φωτεινό περίγραμμα κυττάρου. Τα κερατοκύτταρα εμφανίζονται ως φωτεινά σώματα κυττάρων με σκούρο φόντο. Έχουν οβάλ πυρήνα γύρω από το οποίο βρίσκεται το σώμα του κυττάρου, και οι μακριές διασυνδέσεις τους με τα γειτονικά κύτταρα. Είναι αβέβαιο ποιο τμήμα του κυττάρου παρατηρείται υπό κανονικές συνθήκες με τη συνεστιακή μικροσκόπηση αλλά οι συγκρίσεις της in vivo (συνεστιακή μικροσκοπία) και ex vivo (μικροσκοπία φωτός) υποδηλώνουν ότι μόνο ο πυρήνας, ή στην καλύτερη περίπτωση, ο πυρήνας και ένα μικρό τμήμα του σώματος του κυττάρου είναι ορατά. Οι διασυνδέσεις των κερατοκυττάρων και οι ίνες κολλαγόνου δεν είναι ορατά υπό κανονικές συνθήκες. Το μωσαϊκό του ενδοθηλίου εμφανίζεται ως φωτεινά κύτταρα με σκούρο περίγραμμα και οι ενδοθηλιακές εικόνες του

---

confocal μικροσκοπίου είναι συγκρίσιμες με την ποιότητα εικόνων που έχουν ληφθεί με το κατοπτρικό μικροσκόπιο. Η μεμβράνη του Descemet δεν μπορεί να απεικονιστεί σε φυσιολογικούς νέους κερατοειδείς με αυτή την ανάλυση.



Εικόνα : A-Επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα. C,D: νευρικό πλέγμα E,F: Στρωματικά κερατοκύτταρα. G,H: Ενδοθηλιακά Εξαγωνικά κύτταρα.

#### 4.3 Συνεστιακό μικροσκόπιο και CXI

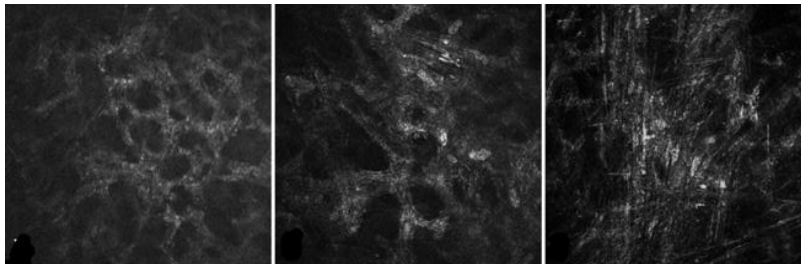
Το συνεστιακό μικροσκόπιο έχει σπουδαίο ρόλο στη διασύνδεση κολλαγόνου του κερατοειδούς καθώς μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια τις αλλαγές που συμβαίνουν στον κερατοειδή μετά την επέμβαση. Μέσω του confocal μικροσκοπίου έχει παρατηρηθεί στρωματικό οίδημα, μείωση στην πυκνότητα των κερατοκυττάρων, απόπτωση και έλλειψη των νευρικών ινών στο πρόσθιο στρώμα ένα μήνα μετά το cxl. Σε μελέτη από Mazzotta et.al. σημειώνεται μείωση του οιδήματος, προοδευτική αύξηση της πυκνότητας των κερατοκυττάρων και σταδιακό επαναπληθυσμό του στρώματος με ενεργά κερατοκύτταρα 3-6 μήνες μετά τη θεραπεία. Το οπίσθιο στρώμα και μορφολογία ενδοθηλιακών κυττάρων φάνηκε ανεπηρέαστη.

Επίσης, σπουδαία είναι η δυνατότητα μέτρησης του μεγέθους και της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς αυτή επηρεάζεται από την επέμβαση του cxl. Η μέτρηση των ενδοθηλιακών κυττάρων γίνεται ημιαυτόματη και έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται καλά με τα αποτελέσματα της κατοπτρικής μικροσκοπίας. Το συνεστιακό μικροσκόπιο παρέχει αντικειμενική μέτρηση της στρωματικής θόλωσης του κερατοειδούς (haze), το οποίο δημιουργείται στις περισσότερες περιπτώσεις μετεγχειρητικά του cross-

---

linking και εμφανίζεται ως μια υπερ-ανακλαστική περιοχή. Η υπερανάκλαση έχει συνδεθεί με την μετανάστευση και ενεργοποίηση των κερατοκυττάρων με αυξημένη εναπόθεση και αποδιοργάνωση κολλαγόνου όπως και υπερβολική παραγωγή εξωκυττάρου υλικού από τα ενεργοποιημένα κερατοκύτταρα.

Μελέτη από Kymionis et.al έδειξε σημαντική αύξηση της διαμέτρου των ιών κολλαγόνου του κερατοειδούς 1 και 3 μήνες μετεγχειρητικά του cross-linking εμφανίζοντας στο confocal αυξημένη σκέδαση των ιών. Επιπλέον, οι confocal εικόνες έδειξαν αλλοιώσεις στο φυσιολογικό σχηματισμό των ιών του κολλαγόνου η οποία είναι υπεύθυνη για τη διαφάνεια του κερατοειδούς υπό κανονικές συνθήκες. Αυτό μπορεί να έχει συνέπειες στην οπτική λειτουργία και την ευαισθησία αντίθεσης. Στην ίδια μελέτη φάνηκε απουσία του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος εντός της ζώνης που έλαβε τη θεραπεία 1 μήνα μετεγχειρητικά και αναγέννηση του νευρικού πλέγματος 3 έως 6 μήνες μετεγχειρητικά. Ενώ εκτός της ζώνης διασύνδεσης κολλαγόνου δεν υπήρχαν αλλοιώσεις .



**Εικόνα :** εικόνα confocal μικροσκοπίου του πρόσθιου στρώματος του κερατοειδούς 1, 3, και 6 μήνες μετεγχειρητικά του cross-linking (από αριστερα – δεξιά).



---

## B.ΜΕΡΟΣ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ

### 1. Σκοπός της μελέτης

Η μιτομυκίνη C είναι ένα φάρμακό αντιβιοτικής φύσης με αντιμιτωτική δράση. Εφαρμόζεται διεγχειρητικά στον κερατοειδή με σκοπό την καθυστέρηση της επιθηλιοποίησης του κερατοειδούς και την αποφυγή της μετεγχειρητικής θόλωσης (haze) για καλύτερα οπτικά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά τα πλεονεκτήματα της μιτομυκίνη C στην επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου δεν έχουν αποδειχθεί.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η σύγκριση μεταξύ των δύο οφθαλμών του ίδιου ασθενούς, όπου στο ένα μάτι εφαρμόστηκε μιτομυκίνη C διεγχειρητικά και στο άλλο όχι, με στόχο την εξέταση των πλεονεκτημάτων του φαρμάκου.

### 2. Ασθενείς και μέθοδος

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 9 ασθενείς (18 οφθαλμοί) με εξελισσόμενο κερατόκωνο από τους οποίους οι 7 ήταν άνδρες και 2 γυναίκες με μέση ηλικία  $24,33 \pm 6,05$  ετών και εύρος 17 έως 36 ετών. Οι ασθενείς χειρουργήθηκαν με τη μέθοδο διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή και εφαρμογή μιτομυκίνης C στο δεύτερο μάτι του ίδιου ασθενούς. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης διήρκεσε 6 μήνες και η παρακολούθηση έγινε τον 1 ο, 3 ο και 6 ο μήνα μετεγχειρητικά. Η διάγνωση του κερατοκώνου κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο έγινε με βάση την τοπογραφία και την κλινική εξέταση η οποία περιλάμβανε την κλινική διάθλαση με κυκλοπληγία, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, τονομέτρηση με το τονόμετρο Goldman και λήψη παχυμετρίας η οποία σε κάθε περίπτωση δεν ήταν μικρότερη από 400  $\mu\text{m}$ . Η μέση προεγχειρητική παχυμετρία υπερήχων ήταν  $462,22 \pm 30,24$   $\mu\text{m}$  (εύρος 411 έως 512  $\mu\text{m}$ ). Η τονομέτρηση έγινε με το τονόμετρο Goldman και η μέση τιμή ήταν  $10,78 \pm 2,41$ .

Ο κερατόκωνος χαρακτηρίστηκε εξελισσόμενος με τη διαπίστωση αύξησης στην κορυφή του κώνου (cone apex) κατά -0,75 διοπτρίες (D) ή αλλαγή στο διαθλαστικό σφαιρικό ισοδύναμο κατά -0,75 διοπτρίες (D) σε διάστημα ενός εξαμήνου. Οι κερατομετρικοί δείκτες προεγχειρητικά είχαν μέσες τιμές K1  $50,05 \pm 6,11$  D και K2  $44,93 \pm 2,72$  D. Η μέση διόρθωση

---

που δόθηκε κατά τη φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) φαίνεται στους παρακάτω πίνακες.

**MEAN ATTEMPTED CORRECTION WITH MMC**

<b>SPHERE</b>	- 0,66 ± 0,63 (-1,75 to 0,00)
<b>ASTIGMATISM</b>	- 1,44 ± 0,89(-3,00 to 0,00)
<b>AXIS</b>	85,00 ± 43,47 (15 to 140)
<b>SE</b>	-1,388 ± 0,86 (-2,88 to 0,00)

**MEAN ATTEMPTED CORRECTION WITHOUT MMC**

<b>SPHERE</b>	-0,55 ± 0,68 (-2,00 to 0,00)
<b>ASTIGMATISM</b>	-1,66 ± 1,27 (-4,00 to 0,00)
<b>AXIS</b>	87,57 ± 58,49 (20 to 170)
<b>SE</b>	-1,38 ± 0,94 (-2,75 to 0,00)

Κατά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε λήψη της μη διορθωμένης οπτικής οξύτητας, κλινική διάθλαση με λήψη της καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητας, εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, τοπογραφική διάγνωση, τονομέτρηση με τονόμετρο Goldman, λήψη παχυμετρίας, όπως επίσης και μετρήσεις στο συνεστιακό μικροσκόπιο κερατοειδούς (confocal). Η τοπογραφική εξέταση περιλάμβανε εξαγωγή διαφορικών χαρτών για τη διαπίστωση εξέλιξης, σταθεροποίησης ή βελτίωσης του κερατοκώνου μετά τη θεραπεία όπως επίσης και λήψη των κερατομετρικών δεικτών του κερατοειδούς για αντικειμενική εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου.

Για τη σύγκριση του μετεγχειρητικού κερατοειδικού haze μεταξύ των ματιών που έλαβαν μιτομυκίνη διεγχειρητικά και αυτών που δεν έλαβαν έγινε ποιοτική εκτίμηση κυρίως με βάση την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία σε συνδυασμό με μετρήσεις στο συνεστιακό μικροσκόπιο κερατοειδούς (confocal).

Όλα τα αποτελέσματα επεξεργάστηκαν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 20.0 (SPSS, Inc.) Τα test που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση μεταξύ των δύο οφθαλμών ήταν το Paired Sample T-Test για μετρήσεις κατά ζεύγη, εφόσον οι μετρήσεις

---

αφορούν τα μάτια του ίδιου ασθενούς, και το One Way Anova για μικρά δείγματα. Για τη σύγκριση μεταξύ των μεταβλητών υπολογίστηκε ο συντελεστής του Pearson και στατιστικά σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα όταν  $p < 0,05$ .

### 3. Χειρουργική τεχνική

Η χειρουργική τεχνική της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου διήρκησε περίπου μια ώρα. Αρχικά έγινε ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου και λήψη παχυμετρίας ώστε να επιβεβαιωθεί πως το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς δεν είναι μικρότερο από 400  $\mu\text{m}$ . Στη συνέχεια, αφού τοποθετήθηκε βλεφαροδιαστολέας, έγινε αφαίρεση του κεντρικού επιθηλίου με διεπιθηλιακή φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (tPTK), μέση διάμετρο  $6,72 \pm 0,26$  mm στους ασθενείς που δεν έλαβαν MMC και  $6,94 \pm 0,16$  mm στους ασθενείς που έλαβαν MMC. Το βάθος εκτομής ήταν 50  $\mu\text{m}$  όσο περίπου και το πάχος του επιθηλίου. Ακολούθησε αφαίρεση κερατοειδικού ιστού με μερική φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (partial PRK) με τη χρήση του ArF - Excimer laser (Wavelight Allegretto Wave Eye-Q Laser) που εκπέμπει σε μήκος κύματος 193 nm, δέσμη με γκαουσιανή κατανομή. Το βάθος αφαίρεσης έγινε σύμφωνα με την απαραίτητη διόρθωση του κάθε ασθενούς η οποία προέκυψε από την τοπογραφία του ασθενούς, τη διάθλαση και την προεγχειρητική παχυμετρία. Για καλύτερη διεύθυνση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα έγινε επέκταση της ζώνης αποεπιθηλιοποίησης με το ειδικό εργαλείο beaver. Ακολούθησε εφαρμογή μιτομυκίνης C 0,02% διάρκειας 20 δευτερολέπτων στο δεύτερο μάτι του κάθε ασθενούς.

Στη συνέχεια έγινε ενστάλαξη διαλύματος ριβοφλαβίνης 0,1 % διάρκειας 20 λεπτών και συχνότητα ανά 2-5 λεπτά. Μετά το χρόνο αυτόν επιβεβαιώνεται πως το βάθος εισχώρησης της ριβοφλαβίνης είναι μέχρι τον πρόσθιο θάλαμο, η ριβοφλαβίνη έχει κίτρινο χρώμα και όταν φωτιστεί φθορίζει χρωματίζοντας τον πρόσθιο θάλαμο κίτρινο. Πριν την έκθεση του κερατοειδούς στην υπεριώδη ακτινοβολία επιβεβαιώθηκε με τη βοήθεια ενός φωτομέτρου πως η ενέργεια ακτινοβολίας είναι στα 3  $\text{mW}/\text{cm}^2$  που αντιστοιχούν σε 5,4  $\text{J}/\text{cm}^2$  δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβολίας. Στη συνέχεια ο κερατοειδής εκτέθηκε στην υπεριώδη ακτινοβολία UVA μήκους κύματος 370 nm και μέση διάμετρο δέσμης  $5,12 \pm 0,23$  mm στους ασθενείς που έλαβαν MMC και  $5,14 \pm 0,24$  mm στους ασθενείς που δεν έλαβαν, διάρκεια ακτινοβολίας 30 λεπτά. Παράλληλα συνεχίστηκε η

---

ενστάλαξη του διαλύματος ριβοφλαβίνης με συχνότητα ενστάλαξης ανά 3-5 λεπτά ώστε να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του ιστού.

Τέλος τοποθετήθηκε μαλακός θεραπευτικός φ.ε μέχρι την επούλωση του επιθηλίου η οποία διαρκεί περίπου 6 μέρες και χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή (αντιβιοτικό, κορτικοειδές, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες) και τεχνητά δάκρυα.

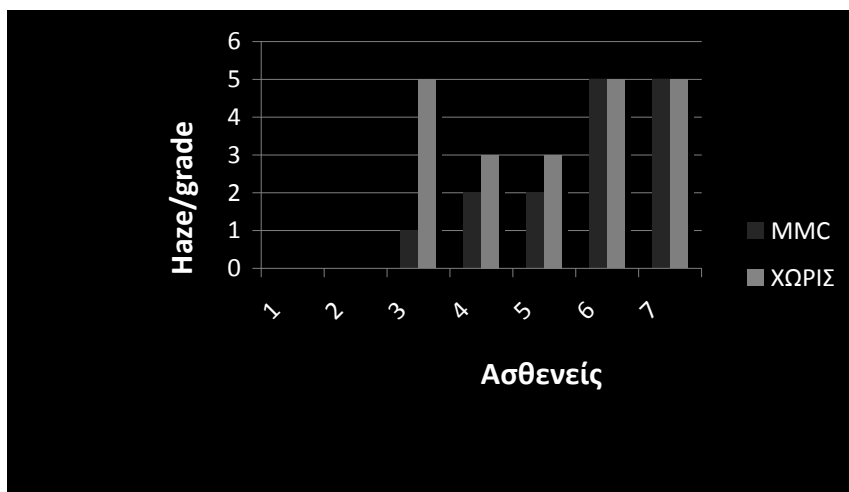
## **4. Αποτελέσματα**

### **4.1 Εκτίμηση του haze**

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 9 ασθενείς (18 μάτια) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου CXL σε συνδυασμό με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή PRK και ένας από αυτούς υποβλήθηκε σε CXL και PTK (Photo Therapeutic Keratectomy) για την ασφαλή αφαίρεση του επιθηλίου.

Για τη σύγκριση του μετεγχειρητικού haze μεταξύ των οφθαλμών που έλαβαν μιτομυκίνη διεγχειρητικά και αυτών που δεν έλαβαν έγινε ποιοτική εκτίμηση, με βάση την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία σε συνδυασμό με μετρήσεις από το συνεστιακό μικροσκόπιο κερατοειδούς. Για τη βαθμονόμηση του haze δημιουργήθηκε μια κλίμακα, σύμφωνα με την οποία το ήπιο haze αντιστοιχεί σε κλίμακα grade 1 και το πολύ έντονο haze σε κλίμακα grade 5.

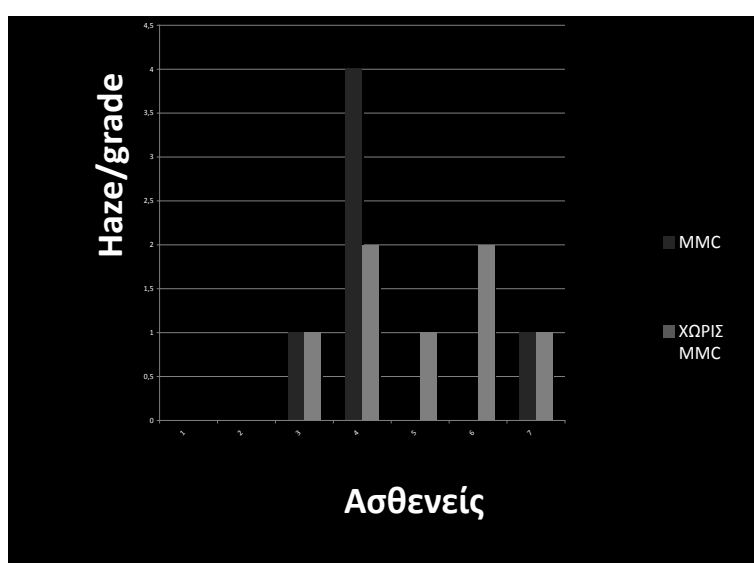
Στον πρώτο μήνα μετεγχειρητικής παρακολούθησης οι 2 από τους 9 ασθενείς δεν εμφάνισαν καθόλου haze (ή εμφάνισαν ελάχιστα ώστε να μην έχουν βαθμονομηθεί με κλίμακα). Δύο ασθενείς εμφάνισαν την ίδια εικόνα και στα δύο μάτια, και οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσίασαν καλύτερη εικόνα στο μάτι που είχε χειρουργηθεί με MMC.



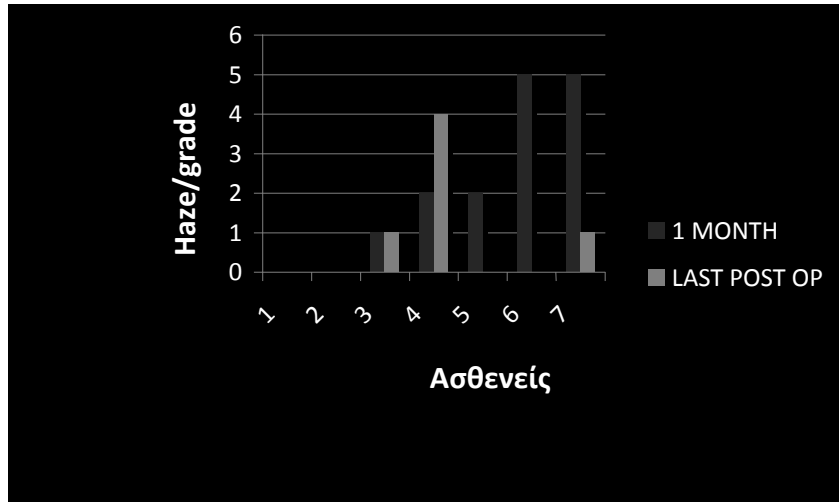
Γράφημα 1: Σύγκριση του haze μεταξύ των δύο ματιών τον 1<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό μήνα

Στον τρίτο μήνα μετεγχειρητικά οι ασθενείς που δεν είχαν παρουσιάσει haze τον πρώτο μήνα μετεγχειρητικά δεν παρουσίασαν ούτε στον τρίτο. Οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσίασαν όλοι σταθερότητα ή βελτίωση του haze.

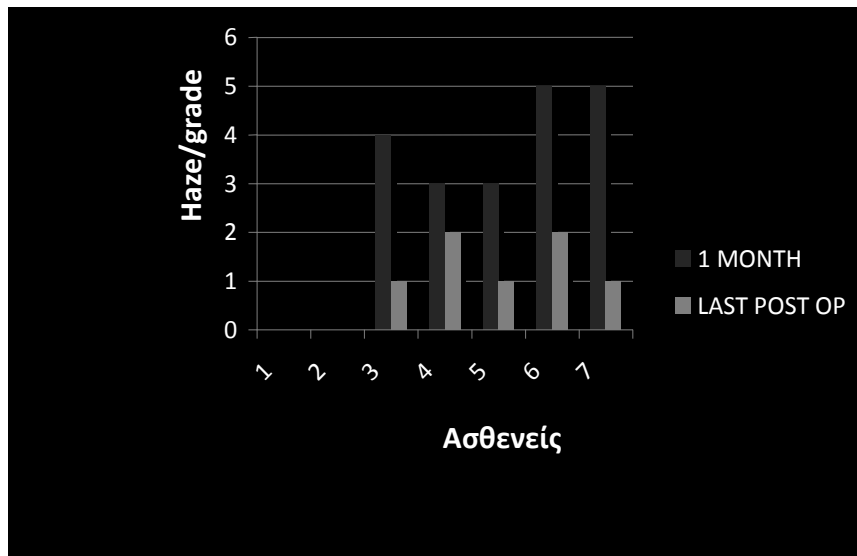
Τον 6ο μήνα μετεγχειρητικά οι ασθενείς που είχαν ήπιο ή καθόλου haze από τον 1<sup>ο</sup> μήνα είχαν σταθερή εικόνα και στον 6<sup>ο</sup> μήνα μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς που έλαβαν MMC διεγχειρητικά φαίνεται να έχουν καλύτερη εικόνα, με εξαίρεση έναν ασθενή ο οποίος παρουσίασε επιδείνωση στο μάτι που έλαβε MMC.



Γράφημα 2: Σύγκριση του haze μεταξύ των δύο ματιών τον 6ο μετεγχειρητικό μήνα



Γράφημα 3: αλλαγή στο haze από τον 1<sup>ο</sup> στον 6<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό μήνα στους οφθαλμούς που έλαβαν MMC



Γράφημα 4: αλλαγή στο haze από τον 1<sup>ο</sup> στον 6<sup>ο</sup> μετεγχειρητικό μήνα στους οφθαλμούς που δεν έλαβαν MMC

## 4.2 Εκτίμηση της οπτικής οξύτητας

Σε κάθε μετεγχειρητική εξέταση πραγματοποιήθηκε λήψη της μη διορθωμένης οπτικής οξύτητας (UCVA) και της καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) με σκοπό τη σύγκριση της όρασης μεταξύ των οφθαλμών που έλαβαν MMC και αυτών που δεν έλαβαν. Όλες οι μετρήσεις εκφράζονται σε δεκαδική κλίμακα.

Οι μέσες τιμές των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών μετρήσεων παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

### ΧΩΡΙΣ ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ C

<b>UCVA PRE</b>	0,25 ± 0,23 (0,08 to 0,80)	
<b>UCVA LAST F/UP</b>	0,47 ± 0,24 (0,10 to 0,80)	p = 0,026
<b>BCVA PRE</b>	0,66 ± 0,17 (0,50 to 1,00)	
<b>BCVA LAST F/UP</b>	0,70 ± 0,23 (0,32 to 1,00)	p = 0,697
<b>SE PRE</b>	-1,87 ± 2,16 (-4,00 to 2,38)	
<b>SE LAST F/UP</b>	-1,58 ± 1,43 (-4,75 to 0,25)	p=0,426
<b>GAIN/LOST LINES BCVA</b>	0,3 ± 2,82 (-3,00 to 5,00)	
<b>GAIN/LOST LINES UCVA</b>	2,72 ± 2,41 (0,00 to 7,00)	

Όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα στα μάτια που χειρουργήθηκαν χωρίς τη χρήση MMC δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής διορθωμένης οπτικής οξύτητας BCVA. Το ίδιο ισχύει και για το σφαιρικό ισοδύναμο (SE). Η μη διορθωμένη οπτική οξύτητα UCVA παρουσιάζει βελτίωση και είναι στατιστικά σημαντική (p = 0,026). Η τελευταία γραμμή του πίνακα αντιστοιχεί στις πόσες γραμμές έχασαν ή κέρδισαν οι ασθενείς από την προεγχειρητική εξέταση μέχρι το last follow up στην εξέταση της μη διορθωμένης οπτικής οξύτητας UCVA και της καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητας BCVA. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν MMC έχουν περίπου σταθερή όραση, MT ≈ 0 στη UCVA και κέρδισαν ≈ 2 γραμμές στη BCVA.

---

---

**ΜΕ ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ C**

<b>UCVA PRE</b>	0,29 ± 0,27 (0,08 to 0,8)	
<b>UCVA LAST F/UP</b>	0,60 ± 0,32 (0,10 to 1,00)	p = 0,031
<b>BCVA PRE</b>	0,77 ± 0,19 (0,5 to 1,00)	
<b>BCVA LAST F/UP</b>	0,90 ± 0,22 (0,5 to 1,3)	p = 0,10
<b>SE PRE</b>	-2,30 ± 1,66 (-5,25 to 0,25)	
<b>SE LAST F/UP</b>	-1,18 ± 1,48 (-3,75 ± 0,88)	p=0,097
<b>GAIN/LOST LINES BCVA</b>	1,22 ± 2,04 (-3,00 to 4,00)	
<b>GAIN/LOST LINES UCVA</b>	2,44 ± 4,35 (-4,00 to 9,00)	

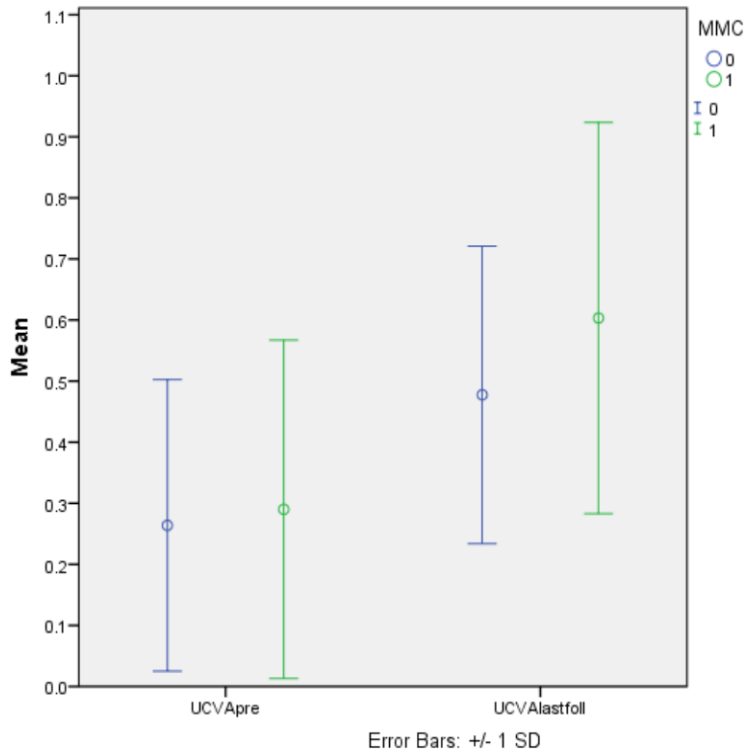
Παρατηρούμε πως το ίδιο ισχύει και για τα μάτια που χειρουργήθηκαν με τη χρήση MMC. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μη διορθωμένη οπτική οξύτητα ενώ στην καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα και στο σφαιρικό ισοδύναμο δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρεγχειρητικού ελέγχου και last follow up. Επίσης κέρδισαν  $\approx 1$  γραμμή στη BCVA και  $\approx 2,5$  γραμμές στη UCVA . Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ματιών στο last follow up. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ 2 ΜΑΤΙΩΝ ΣΤΟ LAST F/UP**

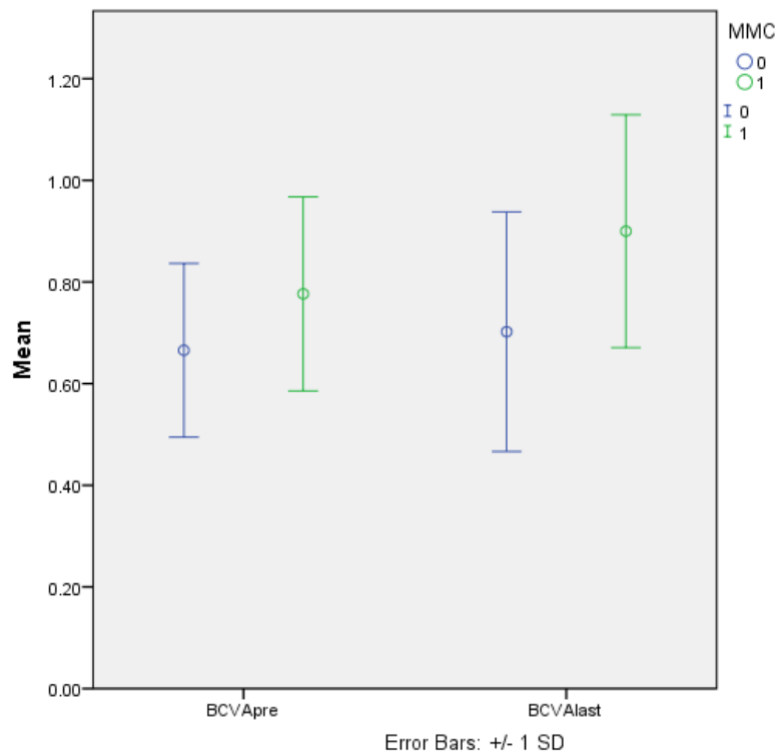
<b>UCVA</b>	p=0,38
<b>BCVA</b>	p=0,09
<b>SE</b>	p=0,29
<b>GAIN/LOST LINES UCVA</b>	p=0,83
<b>GAIN/LOST LINES BCVA</b>	p=0,49

Ακολουθούν γραφήματα όπου φαίνεται η σύγκριση μεταξύ των 2 οφθαλμών για την καλύτερη και μη διορθωμένη οπτική οξύτητα.





**Γράφημα 5: Η μη διορθωμένη οπτική οξύτητα UCVΑ τον πρώτο και τελευταίο μήνα μετεγχειρητικά μπλε γραμμή-χωρίς MMC, πράσινη γραμμή- με MMC**



**Γράφημα 6: Η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα BCVA τον πρώτο και τελευταίο μήνα μετεγχειρητικά. Μπλε γραμμή-χωρίς MMC, πράσινη γραμμή- με MMC**

Ακολουθούν πίνακες όπου φαίνονται οι μέσες τιμές για τους κερατομετρικούς δείκτες, την παχυμετρία κερατοειδούς και την οφθαλμική πίεση των οφθαλμών που έλαβαν MMC διεγχειρητικά και αυτών που δεν έλαβαν.

#### ΧΩΡΙΣ ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ C

<b>K1 PRE</b>	52,93 ± 7,82 D	
<b>K1 LAST F/UP</b>	48,32 ± 3,23 D	p= 0,040
<b>K2 PRE</b>	45,83 ± 2,57 D	
<b>K2 LAST F/UP</b>	44,29 ± 3,06 D	p= 0,008
<b>PACHY PRE</b>	459,88 ± 27,65 μm	
<b>PACHY LAST</b>	427,75 ± 37,18 μm	p= 0,004
<b>TONO PRE</b>	10,67 ± 3,04 mg/Hg	
<b>TONO LAST</b>	11,67 ± 2,78 mg/Hg	p= 0,359

\* Όπου K1 ο steep άξονας και K2 ο flat άξονας του αστιγματισμού σε D.

#### ΜΕ ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ C

<b>K1 PRE</b>	47,60 ± 3,46 D	
<b>K1 LAST F/UP</b>	45,88 ± 2,46 D	p= 0,079
<b>K2 PRE</b>	44,26 ± 3,07 D	
<b>K2 LAST F/UP</b>	43,29 ± 2,63 D	p= 0,111
<b>PACHY PRE</b>	455,67 ± 30,63 μm	
<b>PACHY LAST</b>	439 ± 26,87 μm	p=0,274
<b>TONO PRE</b>	10,50 ± 1,41 mg/Hg	
<b>TONO LAST</b>	9,38 ± 4,24 mg/Hg	p=0,421

Φαίνεται πως υπάρχει μείωση στους κερατομετρικούς δείκτες των ματιών που χειρουργήθηκαν χωρίς MMC που σημαίνει πως έχει γίνει κάποια επιπέδωση κυρίως στον flat άξονα όπου p=0,008 με στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης στα μάτια που χειρουργήθηκαν χωρίς MMC υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του πάχους του κερατοειδούς p=0,004. Τα μάτια που έλαβαν MMC διεγχειρητικά δεν παρουσιάζουν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραπάνω μετρήσεις.

Ακολουθεί πίνακας με τη ΜΤ διόρθωσης (σφαιρικό ισοδύναμο) που θα θέλαμε να επιτύχουμε με τη φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) και τη διόρθωση που λάβαμε τελικά στο last follow up.

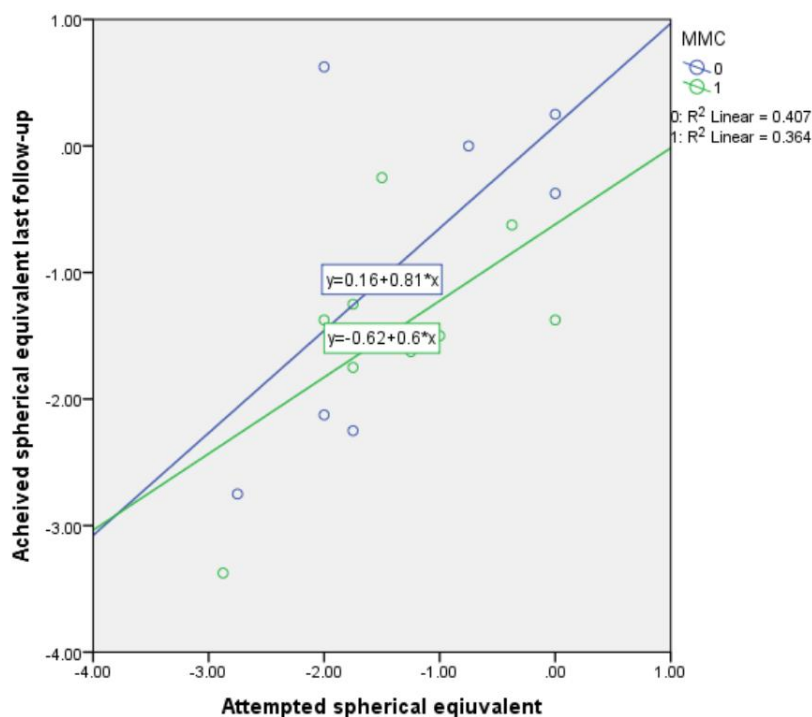
#### ΧΩΡΙΣ MMC

ATTEMPTED SE PRE OP	-1,38 ± 0,94 (-2,75 to 0,00)
ACHIEVED SE LAST FOLLOW UP	-0,95 ± 1,27 (-2,75 to 0,63)

#### ΜΕ MMC

ATTEMPTED SE PRE OP	-1,38 ± 0,86 (-2,88 to 0,00)
ACHIEVED SE LAST FOLLOW UP	-1,45 ± 0,86 (-3,38 to -0,25)

Παρατηρούμε πως η διόρθωση που λάβαμε στο last follow up στην ομάδα που έλαβε MMC διεγχειρητικά πλησιάζει περισσότερο την επιθυμητή προεγχειρητική διόρθωση απ' ότι στην ομάδα που δεν έλαβε MMC.



Γράφημα 7: συσχέτιση της επιθυμητής διόρθωσης και της διόρθωσης στο last follow up. Σύγκριση μεταξύ των δυο οφθαλμών

---

## 5. Συμπεράσματα:

Η μιτομυκίνη C είναι φάρμακο με αντιμυτωτική δράση το οποίο εφαρμόζεται διεγχειρητικά στον κερατοειδή με σκοπό να αναστείλει την επιθηλιοποίηση των κυττάρων μετεγχειρητικά για την αποφυγή της θόλωσης του κερατοειδούς.

Στην επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου φαίνεται να υπάρχει όντως μεγαλύτερη και ταχύτερη μείωση του haze στους οφθαλμούς που λαμβάνουν MMC σε σχέση με τους οφθαλμούς που δεν λαμβάνουν MMC διεγχειρητικά. Στην οπτική οξύτητα, UCVA και BCVA δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά παρόλα αυτά οι ασθενείς που έλαβαν MMC κέρδισαν μία γραμμή στην καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα. Επίσης, η τελική διόρθωση των ασθενών που έλαβαν MMC πλησιάζει περισσότερο την επιθυμητή διόρθωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν MMC. Τέλος, φαίνεται πως οι ασθενείς που δεν έλαβαν MMC έχουν μειωμένο πάχος κερατοειδούς μετεγχειρητικά σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν MMC.

Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες και μεγαλύτερο δείγμα ασθενών ώστε να υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για τα πλεονεκτήματα της MMC κατά την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου.

---

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keratoconus Yaron S. Rainowbitz, 1998
2. Η επίδραση της συνδυασμένης χορήγησης ριβοφλαβίνης και UVA ακτινοβολίας σε κερατοειδή κώνικλων Μαγγιώρης Γεώργιος, Θεσσαλονίκη 2011
3. Οφθαλμολογία, 2006
4. In vivo confocal microscopy, an inner vision of the cornea, 2009
5. Cornea, 3rd Edition By Jay H. Krachmer, MD, Mark J. Mannis, MD, FACS and Edward J. Holland, MD Key Features
6. Complication and failure rates after corneal crosslinking Tobias Koller, MD, Michael Mrochen, PhD, Theo Seiler, MD, PhD, 2009
7. Posterior Linear Stromal Haze Formation after Simultaneous Photorefractive Keratectomy followed by Corneal Collagen Cross-linking George D. Kymionis, Dimitra M. Portaliou, Vasilios F. Diakonis, Georgios A. Kontadakis, Maria S. Krasia, Anastasios G. Papadiamantis, Efehan Coskunseven, and Aristofanis I. Pallikaris
8. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope Gregor Wollensak
9. In vivo confocal microscopy of the human cornea I Jalbert, F Stapleton, E Papas, D F Sweeney, M Coroneo, 2003
10. Αξιολόγηση της ποιότητας όρασης σε ασθενείς με κερατόκωνο πριν και μετά το συνδυασμό φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής με επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, Α. Πλάκα 2001
11. Impact on the Corneal Endothelium of Mitomycin C During Photorefractive Keratectomy, Danny S. Roh, BS and James L. Funderburgh, PhD Department of Ophthalmology, UPMC Eye and Ear Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pa, 2009
12. Corneal Molecular and Cellular Biology Update for the Refractive Surgeon Steven E. Wilson, MD and Marcella Q. Salomao, MD Cole Eye Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, 2009
13. Effect of mitomycin C on corneal regrowth after laser-assisted sub-epithelial keratectomy (LASEK)\_ L. De Benito-Llopis\*, M.A. Teus, P. Drake-Casanova, 2011

- 
14. Mitomycin C in Corneal Refractive Surgery Miguel A. Teus, MD, PhD, Laura de Benito-Llopis, MD, PhD, and Jorge L. Alio´ , MD, PhD, 2009
  15. Quick Guide to the Management of Keratoconus Mazen M. Sinjab
  16. Corneal collagen cross-linking: An introduction and literature review Brandon J. Dahl, O.D., Eric Spotts, O.D., and James Q. Truong, O.D, 2012