



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ



**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ
ΥΒΡΙΔΙΚΟΥ ΦΑΚΟΥ ΕΠΑΦΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΕ
ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗΣ
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ
ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΥ**

**ΜΕΛΑ Α. ΒΑΣΙΛΙΚΗ
ΟΠΤΙΚΟΣ-ΟΠΤΟΜΕΤΡΗΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ

Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθ. Οφθαλμολογίας

Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθ. Οφθαλμολογίας

Αστυρακάκης Νικόλαος, Οπτικός



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ



**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ
ΥΒΡΙΔΙΚΟΥ ΦΑΚΟΥ ΕΠΑΦΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΓΕΝΙΑΣ ΣΕ
ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗΣ
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ
ΤΟΥ ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΥ**

**ΜΕΛΑ Α. ΒΑΣΙΛΙΚΗ
ΟΠΤΙΚΟΣ-ΟΠΤΟΜΕΤΡΗΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ

Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθ. Οφθαλμολογίας

Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθ. Οφθαλμολογίας

Αστυρακάκης Νικόλαος, Οπτικός

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 Επιτροπή** αποτελούμενη από τους:

Κυμιωνής Γεώργιος, Επίκουρος Καθ. Οφθαλμολογίας

Παλλήκαρης Ιωάννης, Καθ. Οφθαλμολογίας

Τσιλιμπάρης Μιλτιάδης, Αναπληρωτής Καθ. Οφθαλμολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....6

Θεωρητικό μέρος

1ο μέρος: Το σύστημα του οφθαλμού-Κερατοειδής..... 12

1.1 Κερατοειδής: Ανατομία-Ιστολογία-Φυσιολογία..... 12

1.1.1 Ανατομία..... 12

1.1.2 Ιστολογία..... 13

1.1.3 Φυσιολογία..... 15

2ο μέρος: Κερατόκωνος..... 16

2.1 Ορισμός-Επιδημιολογία..... 16

2.2 Συμπτωματολογία..... 18

2.3 Κλινική Διάγνωση..... 19

2.4 Τοπογραφική Διάγνωση..... 23

2.5 Αιτιολογία-Παθογένεια..... 27

2.5.1 Σχετιζόμενες ασθένειες..... 27

2.6 Αντιμετώπιση..... 29

3ο μέρος: Αντιμετώπιση με φακούς επαφής..... 31

3.1 Προαπαιτούμενα εφαρμογής και κατάλληλη επιλογή φακού..... 31

3.2 Υβριδικοί φακοί επαφής..... 32

3.2.1 Υβριδικός Saturn II..... 34

3.2.2 Υβριδικός SoftPerm..... 34

3.2.3 Υβριδικός Synergeyes..... 35

3.2.4 Υβριδικός ClearKone..... 37

3.2.5 Υβριδικός Ultrahealth..... 39

3.2.5.1 Σχεδιασμός..... 39

3.2.5.2 Αντενδείξεις..... 41

3.2.5.3 Διαθεσιμότητα-Παράμετροι..... 42

3.2.5.4 Αξιολόγηση εφαρμογής με το μοτίβο φλουροροσκεΐνης..... 43

3.2.5.5 Προσδιορισμός δύναμης φακού..... 45

3.2.5.6 Επανεξέταση.....	46
3.3 Αξιολόγηση εφαρμογής με απεικονιστικό σύστημα.....	46
3.3.1 Οπτική Τομογραφία Συνοχής προσθίου ημιμορίου (A/S OCT).....	48
3.3.1.1 Τεχνολογία OCT-βασικές αρχές.....	48
3.3.1.2 OCT προσθίου ημιμορίου-εφαρμογές.....	50
4ο μέρος: Δακρυϊκή Στιβάδα.....	52
4.1 Ανατομία.....	52
4.2 Λειτουργίες δακρυϊκής στιβάδας.....	53
4.3 Απεικόνιση και αξιολόγηση δακρυϊκής στιβάδας μέσω OCT.....	53
4.4 Εκτίμηση δακρυϊκής στιβάδας.....	54
4.4.1 Αντικειμενική αξιολόγηση.....	55
4.4.2 Υποκειμενική αξιολόγηση.....	57
5ο μέρος: Θεραπεία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (corneal collagen cross-linking).....	61
5.1 Εισαγωγή- Βασικές αρχές.....	61
5.2 Ρόλος ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας Α στη διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου-Μηχανισμός δράσης.....	63
5.3 Κλινικές ενδείξεις και περιορισμοί.....	64
5.4 Χειρουργική τεχνική.....	66
5.5 Κλινικά αποτελέσματα.....	68
5.6 Διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.....	69
5.7 Επίδραση διασύνδεσης κολλαγόνου και αποκατάσταση κερατοειδούς.....	72
<u>Πειραματικό μέρος</u>	
1. Εισαγωγή-Σκοπός.....	76
2. Ασθενείς και Μέθοδος.....	77
2.1 Αξιολόγηση εφαρμογής Ultrahealth: Προβλήματα και Διαχείριση.....	80
2.2 Μετρήσεις.....	83
2.3 Χειρουργική Τεχνική.....	91
2.4 Στατιστική Ανάλυση.....	92
3. Αποτελέσματα.....	93
4. Συζήτηση.....	117

5. Συμπεράσματα.....	127
Βιβλιογραφία.....	128

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της σταθερότητας εφαρμογής ενός καινοτόμου υβριδικού φακού επαφής σε πρώιμα στάδια μετά από θεραπεία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου για την σταθεροποίηση του κερατόκωνου.

Ασθενείς και Μέθοδος: Στην παρούσα επεμβατική και προοπτική μελέτη συμμετείχαν 14 οφθαλμοί 11 κερατοκωνικών ασθενών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν προεγχειρητικά, καθώς και στον 1ο, 3ο και 6ο μήνα μετεγχειρητικά. 2 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τις μετρήσεις τους μέχρι και τον 6ο μετεγχειρητικό μήνα. Η πιθανότητα παρουσίας κερατόκωνου (KPI index) αξιολογήθηκε μέσω τοπογραφίας του κερατοειδούς με το τοπογραφικό σύστημα Galilei 5.0. Πραγματοποιήθηκε αντικειμενική αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας με ποιοτική (χρόνος διάσπασης δακρύου) και ποσοτική (Schirmer test) μέτρηση. Η υποκειμενική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο, σχετικό με ερωτήσεις ξηροφθαλμίας (DEQ-5). Ο προσδιορισμός ανεκτικότητας του φακού επαφής έγινε με βαθμολόγηση της ενόχλησης (σε μια κλίμακα με εύρος 1-5) που προκάλεσε η εφαρμογή του από τους ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, ανάλογα με την προεγχειρητική χρήση φακών επαφής ή όχι. Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε εφαρμογή και καταγραφή των παραμέτρων (θόλος, περιφερειακή καμπυλότητα και σφαίρωμα επιδιάθλασης) του υβριδικού φακού επαφής Ultrahealth (Synergeyes Inc) σε κάθε εξεταστική περίοδο. Η εφαρμογή του φακού επαφής οπτικοποιήθηκε με ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Nikon E4500), συνδεδεμένη με σχισμοειδή λυχνία. Οι κερατομετρικές ενδείξεις και το υπολειπόμενο ποσό αστιγματισμού καταγράφηκαν με αυτόματο διαθλασίμετρο (Canon RK-F1). Τέλος, έγινε μέτρηση του πάχους του δακρυϊκού φακού μέσω οπτικής τομογραφίας συνοχής προσθίου ημιμορίου (σύστημα Visante OCT 3.0).

Αποτελέσματα: Η μέση μη διορθωμένη οπτική οξύτητα (UVA) και η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) που προεγχειρητικά ήταν $0,71 \pm 0,37$ logmar και $0,15 \pm 0,13$ logmar αντίστοιχα, παρουσίασαν βελτίωση μετεγχειρητικά σε $0,40 \pm 0,28$ logmar ($p=0,02$) τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, $0,36 \pm 0,27$ logmar ($p=0,02$) τον 3ο μήνα και $0,34 \pm 0,29$ logmar ($p=0,03$) τον 6ο μήνα για τη UVA και σε $0,13 \pm 0,16$ logmar ($p=0,18$) τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, $0,11 \pm 0,13$ logmar ($p=0,02$) τον 3ο μήνα και $0,12 \pm 0,11$ logmar ($p=0,17$) τον 6ο μήνα για τη BCVA. Ο μέσος όρος των κυρτών

κερατομετρικών ενδείξεων (Ksteep) μειώθηκε στατιστικά σημαντικά από $48,27 \pm 3,07$ dpt προεγχειρητικά, σε $46,07 \pm 3,01$ dpt ($p=0,002$) τον 1ο μήνα, $45,99 \pm 3,00$ dpt ($p=0,00$) τον 3ο μήνα και $46,56 \pm 3,12$ dpt ($p=0,009$) τον 6ο μήνα. Ο μέσος όρος των επίπεδων κερατομετρικών ενδείξεων (Kflat) μειώθηκε επίσης από $43,76 \pm 2,57$ dpt προεγχειρητικά σε $43,28 \pm 2,06$ τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, $42,88 \pm 2,09$ dpt τον 3ο μήνα και $43,54 \pm 2,36$ dpt τον 6ο μήνα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μόνο στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα με $p=0,05$. Ο αστιγματισμός επίσης μειώθηκε από $4,75 \pm 2,29$ dpt προεγχειρητικά σε $3,20 \pm 1,70$ dpt τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, $3,35 \pm 1,83$ dpt τον 3ο μήνα και $3,20 \pm 1,82$ dpt τον 6ο μήνα. Σε όλα τα χρονικά διαστήματα η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,000$). Το 42,86% (6/14 οφθαλμούς) παρουσίασε μείωση της τάξης των 50 ή 100 μm στη τιμή του θόλου στον 1ο ή στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Το 28% (4/14 οφθαλμούς) παρουσίασε αλλαγή στην καμπυλότητα της μαλακής περιφέρειας στον 1ο ή 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Η μέση τιμή του σφαιρώματος της επιδιάθλασης παρουσίασε μεγαλύτερες μεταβολές στον 1ο και 3ο μετεγχειρητικό μήνα όπου παρατηρήθηκε αύξηση 0,25 dpt και 0,50 dpt αντίστοιχα σε σχέση με το προεγχειρητικό στάδιο. Σε κανένα χρονικό διάστημα δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων. Η συσχέτιση της μεταβολής του θόλου με το βάθος εκτομής βρέθηκε θετική ασθενής με στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα σε όλες τις χρονικές περιόδους. Η συσχέτιση της μεταβολής του θόλου με τη μεταβολή του πάχους του κερατοειδούς στο λεπτότερο σημείο και στο κέντρο του βρέθηκε αρνητική με επίσης στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα. Προεγχειρητικά η BCVA με το φακό επαφής βελτιώθηκε κατά 0,11 logmar ($p=0,003$), στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα κατά 0,09 logmar ($p=0,004$), στον 3ο μήνα κατά 0,08 logmar ($p=0,007$) και τον 6ο μήνα κατά 0,09 logmar ($p=0,003$) σε σύγκριση με τη BCVA σύμφωνα με τη διάθλαση. Το ποσό του αστιγματισμού που διορθώθηκε με τον Ultrahealth ήταν 2,93 dpt ($p=0,001$) προεγχειρητικά, 1,49 dpt ($p=0,004$) τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, 1,46 dpt ($p=0,003$) τον 3ο μήνα και 1,46 dpt ($p=0,002$) τον 6ο μήνα. Στην αντικειμενική αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ($p=0,004$ για τα τεστ του TBUT και Schirmer) και στατιστικά σημαντική βελτίωση στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα ($p=0,007$ για το TBUT και $p=0,003$ για το Schirmer) σε σύγκριση με τον 1ο μήνα. Αυξημένες οφθαλμικές ενοχλήσεις καταγράφηκαν, μέσω του ερωτηματολογίου στο προεγχειρητικό στάδιο και στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, με στατιστικά σημαντική βελτίωση στον 3ο μήνα ($p=0,005$) και στον 6ο μήνα ($p=0,003$).

Η συσχέτιση των τεστ TBUT και Schirmer με τη BCVA του Ultrahealth βρέθηκε αρνητική σε όλες τις χρονικές περιόδους με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στο τεστ του Schirmer στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα με $r=-0,6$ και $p=0,03$. Η συσχέτιση του ερωτηματολογίου με τη BCVA βρέθηκε θετική χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Η ανεκτικότητα στον φακό επαφής παρουσιάζει στατιστικά σημαντική βελτίωση και στις 2 ομάδες, όπου $p=0,03$ για τους μη χρήστες και $p=0,01$ για τους χρήστες φακών επαφής στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα και $p=0,02$ και στις 2 ομάδες στον 6ο μήνα. Η συσχέτιση της ανεκτικότητας με το τεστ του Schirmer βρέθηκε αρνητική σε όλες τις χρονικές περιόδους με στατιστική σημαντικότητα στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα με $r=-0,58$ και $p=0,02$, ενώ με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου βρέθηκε θετική προεγχειρητικά, στον 1ο και 6ο μετεγχειρητικό μήνα, χωρίς ωστόσο στατιστική σημαντικότητα.

Συμπεράσματα: Ο υβριδικός φακός Ultrahealth βελτιώνει την οπτική οξύτητα των ασθενών, διορθώνοντας ένα ποσό αστιγματισμού. Η αλλαγή των παραμέτρων του φακού είναι πολυπαραγοντική, ενώ απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα ασθενών για περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων. Ο 3ος μετεγχειρητικός μήνας αποτελεί το βέλτιστο χρονικό διάστημα για καθημερινή χρήση του φακού μετά από μια επεμβατική μέθοδο, καθώς παρατηρήθηκε σταθερότητα παραμέτρων, βελτίωση της ποιότητας και ποσότητας των δακρύων και μεγαλύτερη ανεκτικότητα.

Abstract

Purpose: To evaluate the effectiveness and the stability of fitting of a new hybrid contact lens in early stages after treatment with corneal collagen cross linking for stabilization of keratoconus.

Patients and methods: In this prospective and interventional research 14 eyes of 11 keratoconic patients were recruited. The measurements were performed preoperatively and in the 1st, 3rd and 6th month after the treatment. 2 patients didn't complete the study measurements until the 6th postoperative month. The probability of keratoconus (KPI index) was evaluated by corneal topography (system Galilei 5.0). Objective evaluation of the tear film was performed by qualitative (tear break up time test) and quantitative (Schirmer test) measurements. The subjective evaluation was performed by a specific questionnaire (DEQ-5) related to dry eye symptoms. To determine the tolerability of the contact lens, patients rated any sense of discomfort, (on a scale from 1-5) caused by its fitting. The sample of patients was divided into 2 groups, according to the preoperative usage or no of contact lenses. Furthermore, the fitting of the hybrid contact lens Ultrahealth (Synergeyes Inc) was carried out and its parameters (vault, skirt, over refraction sphere) were recorded at each follow-up visit. The fitting of the contact lens was visualized by digital camera (Nikon E4500) which was connected with a slit lamp. The keratometry readings and the residual astigmatism were recorded by automatic refractometer (Canon RK-F1). Finally, the thickness of the tear film was measured by anterior segment optical coherence tomography (system Visante OCT 3.0).

Results: The mean value of the preoperative uncorrected visual acuity (UVA) and best corrected visual acuity (BCVA), which were $0,71\pm 0,37$ logmar and $0,15\pm 0,13$ logmar respectively were improved to $0,40\pm 0,28$ logmar ($p=0,02$) in the 1st postoperative month, $0,36\pm 0,27$ logmar ($p=0,02$) in the 3rd month and $0,34\pm 0,29$ logmar ($p=0,03$) in the 6th month for the UVA and to $0,13\pm 0,16$ logmar ($p=0,18$), in the 1st postoperative month, $0,11\pm 0,13$ logmar ($p=0,02$) in the 3rd and $0,12\pm 0,11$ logmar ($p=0,17$) in the 6th month for the BCVA. Mean Ksteep was statistically significant decreased from $48,27\pm 3,07$ dpt preoperatively, to $46,07\pm 3,01$ dpt ($p=0,002$) in the 1st postoperative month, $45,99\pm 3,00$ dpt ($p=0,00$) in the 3rd month and $46,56\pm 3,12$ dpt ($p=0,009$) in the 6th month. Mean Kflat was decreased from $43,76\pm 2,57$ dpt preoperatively to

43,28±2,06 dpt in the 1st postoperative month, 42,88±2,09 dpt in the 3rd month and 43,54±2,36 dpt in the 6th month. Statistically significant differences were recorded only in the 3rd postoperative month with $p=0,05$. The astigmatism was also decreased from 4,75±2,29 dpt preoperatively to 3,20±1,70 dpt in the 1st postoperative month, 3,35±1,83 dpt in the 3rd month and 3,20±1,82 dpt in the 6th month. The differences were statistically significant in all the exam periods ($p=0,000$). 42,86% (6/14 eyes) had a decrease of 50 or 100 μ m in the vault value either in the 1st, or in the 3rd postoperative month. 28% (4/14 eyes) had a change in the soft skirt of the contact lens either in the 1st or in the 3rd postoperative month. The mean value of the over refraction sphere showed greater changes in the 1st and 3rd postoperative month, where was recorded an increase of 0,25dpt and 0,50dpt respectively, compared to the preoperative stage. There was not a statistically significant difference between any time intervals. The correlation between the vault change and the ablation depth was weak and positive, with statistically non significant results in all the exam periods. The correlation between the vault change and the change of the minimum thickness of the cornea, as well as the central thickness was negative with also statistically non significant results. Preoperatively the BCVA with the hybrid contact lens was improved at 0,11 logmar ($p=0,003$), in the 1st postoperative month at 0,09 logmar ($p=0,004$), in the 3rd month at 0,08 logmar ($p=0,007$) and in the 6th month at 0,09 logmar ($p=0,003$), compared to the BCVA achieved by the refraction. The value of the astigmatism that was corrected by the Ultrahealth was 2,93 dpt ($p=0,001$) preoperatively, 1,49 dpt ($p=0,004$) in the 1st postoperative month, 1,46 dpt ($p=0,003$) in the 3rd month and 1,46 dpt ($p=0,002$) in the 6th month. The results of the objective evaluation of the lacrimal layer showed a statistically significant reduction of the values in the 1st postoperative month ($p=0,004$ for TBUT and Schirmer test) and statistically significant improvement in the 3rd month ($p=0,007$ for TBUT and $p=0,003$ for Schirmer test) compared to the 1st month. High levels of ocular discomfort were recorded by the questionnaire DEQ-5, at the preoperative stage and in the 1st postoperative month, with statistically significant improvement in the 3rd month ($p=0,005$) and in the 6th month ($p=0,003$). Correlations of TBUT and Schirmer's test with the BCVA of Ultrahealth was negative in all the exam periods with statistically significant results in the Schirmer's test in the 3rd postoperative month with $r=-0,6$ and $p=0,03$. The correlation between the DEQ-5 and the BCVA of Ultrahealth was positive without statistical significance. Contact lens tolerance showed statistically significant

improvement in both groups, where $p=0,03$ for non contact lens users and $p=0,01$ for contact lens users in the 3rd postoperative month and $p=0,02$ in both groups in the 6th month. The correlation between the contact lens tolerance and the Schirmer's test was negative in all the exam periods, with statistical significance in the 6th postoperative month $r=-0,58$ and $p=0,02$, while with the results of the DEQ-5 was positive preoperatively and in the 1st and 6th postoperative month, without however statistical significance.

Conclusions: The Ultrahealth hybrid contact lens improves the visual acuity as well as corrects a value of astigmatism. The postoperative changes of the parameters are multifactorial and additional cases are needed for further investigation of stronger correlations. The 3rd postoperative month is the best period for contact lenses daily use after a surgical treatment such as cross linking, as parameters stability, improvement of tear secretion and quality, as well as improvement of contact lens tolerance were observed.

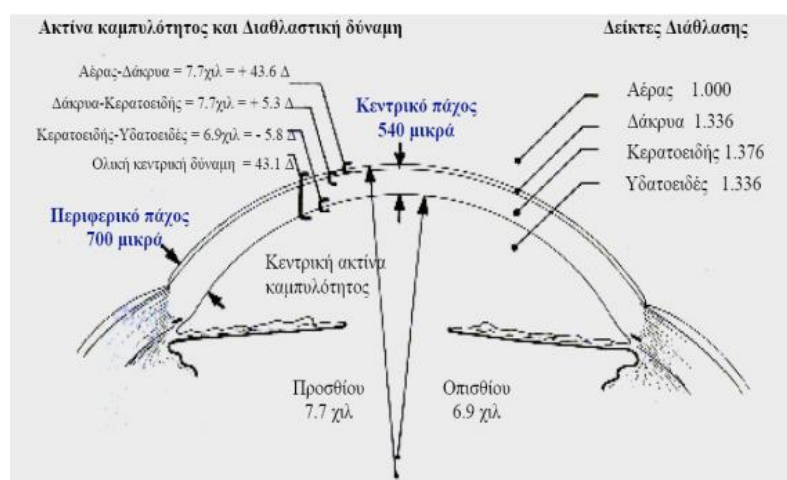
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΡΟΣ 1ο: Το σύστημα του οφθαλμού-Κερατοειδής Χιτώνας

1.1 Κερατοειδής: Ανατομία-Ιστολογία-Φυσιολογία

1.1.1 Ανατομία

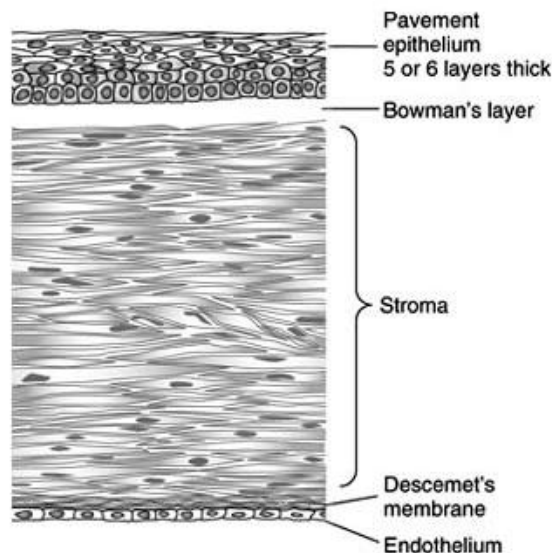
Ο κερατοειδής αποτελεί το κυριότερο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού, λόγω της μεγάλης διαφοράς του δείκτη διάθλασής του (1,376) σε σχέση με αυτόν του αέρα (1). Η διαθλαστική του δύναμη ανέρχεται σε περίπου 42-45 διοπτρίες. Είναι ένας διαφανής και ανάγγειος ιστός που αποτελεί το πρόσθιο 1/6 του βολβού του οφθαλμού. Η διαφάνειά του οφείλεται στην ενιαία απόσταση και την ειδική διάταξη μεταξύ των ινών κολλαγόνου του κερατοειδικού στρώματος. Η πρόσθια επιφάνειά του καλύπτεται από τη δακρυϊκή στιβάδα, ενώ η οπίσθια έρχεται σε επαφή με το υδατοειδές υγρό. Μέσω του κερατοειδούς επιτρέπεται η συγκέντρωση και η εστίαση των φωτεινών ακτίνων από τα διάφορα αντικείμενα του περιβάλλοντος στον αμφιβληστροειδή. Παρουσιάζει δύο επιφάνειες, μια πρόσθια υπόκυρτη και μια οπίσθια υπόκοιλη, με ακτίνες καμπυλότητας κατά μέσο όρο 7,7 mm και 6,9 mm αντίστοιχα. Το πάχος του κερατοειδούς είναι κατά μέσο όρο 540 μm στο κέντρο και 700-1000 μm στην περιφέρεια.



Εικόνα 1: Απεικόνιση πάχους ακτίνων καμπυλότητας και διαθλαστικής δύναμης κερατοειδούς (Διδακτορική διατριβή Σοφία Ι. Παναγοπούλου, Ηράκλειο 2005).

1.1.2 Ιστολογία

Ιστολογικά ο κερατοειδής σε εγκάρσια τομή αποτελείται από 5 στιβάδες κυττάρων, οι οποίες από έξω προς τα μέσα είναι: Το επιθήλιο, η μεμβράνη του Bowman, το στρώμα (ή ιδίως ουσία) του κερατοειδούς, η μεμβράνη του Descemet και το ενδοθήλιο.



Εικόνα 2: Ιστολογική Δομή κερατοειδούς

Το **επιθήλιο** του κερατοειδούς είναι πολύστιβο (αποτελείται από 5-6 κυτταρικές στιβάδες). Στο σκληροκερατοειδές όριο μεταπίπτει στο επιθήλιο του επιπεφυκότα. Αποτελεί το 10% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς και έχει πάχος 50 μm στο κέντρο και φτάνει έως και 80 μm στην περιφέρεια. Το επιθήλιο εξασφαλίζει μαζί με τη δακρυϊκή στιβάδα την ομαλή κερατοειδική επιφάνεια και την προστασία από εξωτερικές βιολογικές και χημικές επιδράσεις, χάρη στα συστατικά των κυττάρων του αλλά και στις μεταξύ τους συνδέσεις. Αποτελείται από 3 είδη κυττάρων: Τα επιφανειακά, τα οποία είναι επίπεδα, τα ενδιάμεσα (πολυγωνικά) και τα βασικά, τα οποία έχουν κυλινδρικό σχήμα.

Η **μεμβράνη του Bowman** είναι μια σκληρή στιβάδα του κερατοειδούς, βρίσκεται κάτω από το επιθήλιο και στην ουσία είναι συνέχεια του στρώματος. Έχει πάχος περίπου 8-10μm, στερείται κυττάρων, αλλά αποτελείται από διατεταγμένες ίνες κολλαγόνου και θεμέλιο ουσία. Η πρόσθια επιφάνεια της μεμβράνης είναι λεία και ομαλή, σε αντίθεση με την οπίσθια η οποία είναι ασαφής και συνδέεται με το δίκτυο των ινών κολλαγόνου του κερατοειδικού στρώματος. Η λειτουργία της μεμβράνης του Bowman συνίσταται στη δημιουργία λείας

επιφάνειας για το επιθήλιο, θεωρείται ότι προσφέρει σταθερότητα και αντοχή, αποτελεί εμπόδιο για βακτήρια, τοξίνες, χημικές ουσίες ενώ προστατεύει από τραυματισμούς.^[1]

Το **στρώμα** του κερατοειδούς αποτελεί το 90% του συνολικού πάχους σε φυσιολογικά επίπεδα. Βρίσκεται ακριβώς κάτω από τη μεμβράνη του Bowman. Σχηματίζεται από ελάσματα ινιδίων κολλαγόνου, κύτταρα και θεμέλιο ουσία. Τα ινίδια κολλαγόνου είναι διατεταγμένα παράλληλα και αρμονικά, σε επίπεδο κάθετο με τον οπτικό άξονα. Η διάταξη αυτή αποτελεί την κύρια αιτία διαφάνειας του κερατοειδούς. Επίσης επιτυγχάνεται μηχανική ισορροπία και εξασφαλίζεται η ομαλή διάδοση του φωτός, εξαιτίας του γεγονότος ότι η μέση απόσταση μεταξύ των δομικών στοιχείων του στρώματος είναι πολύ μικρότερη από το μήκος κύματος του ορατού φωτός. Μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου υπάρχει η εξωκυττάρια ουσία, η οποία αποτελείται κυρίως από γλυκοσαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες στις οποίες δεσμεύεται νερό μέσω δεσμών υδρογόνου. Το στρώμα έχει συνολικά περίπου 80% περιεκτικότητα σε νερό, στο οποίο βρίσκονται διάσπαρτα κερατοκύτταρα. Στο πρόσθιο στρώμα παρατηρείται αυξημένη πυκνότητα κερατοκυττάρων, ενώ στο ενδιάμεσο και στο οπίσθιο παρατηρείται μείωση του πληθυσμού τους.

Η **μεμβράνη του Descemet** (Δεσκεμέτιος μεμβράνη) βρίσκεται κάτω από το στρώμα και αποτελεί τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου του κερατοειδούς. Πρόκειται για μια λεπτή μεμβράνη πάχους 10μm, η οποία είναι ομοιογενής και μπορεί εύκολα να αποχωριστεί από το στρώμα και το ενδοθήλιο. Αποτελείται από λεπτά ινίδια κολλαγόνου ομοιόμορφα διατεταγμένα, διαφορετικά όμως από του στρώματος.

Το **ενδοθήλιο** αποτελείται από μια στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων, τα οποία δίνουν την όψη μωσαϊκού. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν αναγεννώνται, έχουν όμως τη δυνατότητα να "απλώνονται" προκειμένου να καταλάβουν χώρο σε περίπτωση τραυματισμού ή καταστροφής γειτονικών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με εξωκυττάρια ουσία. Κύρια λειτουργία του ενδοθηλίου είναι να αντλεί νερό από το στρώμα προς τον πρόσθιο θάλαμο, διατηρώντας σταθερή την κατάσταση ενυδάτωσής του. Το ενδοθήλιο ενώ έρχεται σε άμεση επαφή με το υδατοειδές υγρό, δεν επιτρέπει την ανεξέλεγκτη είσοδο ύδατος στον κερατοειδή, με αποτέλεσμα να συνεισφέρει σημαντικά στη διατήρηση της διαφάνειάς του, καθώς και στη θρέψη του κερατοειδούς με τη

βοήθεια ενεργού μηχανισμού ιόντων. Σε φυσιολογικά επίπεδα η πυκνότητα των κυττάρων κυμαίνεται σε 1600-3200 κύτταρα/mm². Η πυκνότητα μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ τα εναπομείναντα κύτταρα αποπλατύνονται και μετακινούνται προκειμένου να καλύψουν τα γειτονικά κενά. Το σχετικό κριτικό όριο της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων, στο οποίο τα κύτταρα καθίστανται λειτουργικά είναι 400-700 κύτταρα/mm².

1.1.3 Φυσιολογία

Ο κερατοειδής είναι ανάγγειος και τρέφεται με διάχυση από τα αγγεία του σκληροκερατοειδούς ορίου, από το υδατοειδές υγρό και από τη δακρυϊκή στιβάδα. Ο μεταβολισμός του κερατοειδούς εξασφαλίζεται από το οξυγόνο που παρέχουν τα δάκρυα στο επιθήλιο, από τη γλυκόζη που τροφοδοτεί το ενδοθήλιο, καθώς και από ουσίες που υπάρχουν στο υδατοειδές υγρό.^[2]

Ο κερατοειδής φυσιολογικά περιέχει 65% νερό. Σε περίπτωση αύξησης της ποσότητας του νερού δημιουργείται οίδημα του στρώματος με αποτέλεσμα την απώλεια της διαφάνειάς του. Η σταθερή αυτή περιεκτικότητα του νερού οφείλεται στο μηχανισμό ρύθμισης της ενυδάτωσης που εντοπίζεται στη στιβάδα του ενδοθηλίου.

Η **διαφάνεια** του κερατοειδούς είναι αποτέλεσμα αφ' ενός της ανατομικής κατασκευής του και αφ' ετέρου του μηχανισμού ρύθμισης της ενυδάτωσης ώστε να διατηρείται σταθερή η περιεκτικότητα του στρώματος σε νερό. Οι ανατομικές συνθήκες που εξασφαλίζουν τη διαφάνεια του κερατοειδούς είναι: Η απουσία αιμοφόρων αγγείων, η παράλληλη διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου, ο περιορισμένος αριθμός κερατοκυττάρων στο στρώμα, καθώς και η απουσία ελύτρου μυελίνης στο νευρικό πλέγμα.

Μέρος 2ο: Κερατόκωνος

2.1 Ορισμός-Επιδημιολογία

Ο κερατόκωνος είναι μια μη φλεγμονώδης εξελισσόμενη διαταραχή του κερατοειδούς, στην οποία ο κερατοειδής παραμορφώνεται και λαμβάνει κωνικό σχήμα. Προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις κέρατο (κερατοειδής) και κώνος. Περιγράφηκε λεπτομερώς για πρώτη φορά το 1854 από τον Nottingham.^[3]

Πιο αναλυτικά, ο κερατόκωνος αποτελεί την πιο κοινή πρωτογενή εκτασία του κερατοειδούς. Είναι αμφοτερόπλευρος^[4] στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (96%) και ασύμμετρος.^[5] Έτσι εξηγείται και η καθυστέρηση των συμπτωμάτων ανάμεσα στους δύο οφθαλμούς, περί τα 5 περίπου χρόνια. Η εκφύλιση του κερατοειδούς χαρακτηρίζεται από τοπική λέπτυνση, η οποία οδηγεί σε προεξοχή της περιοχής αυτής και τελικά σχηματίζει τον κώνο. Η λέπτυνση συνήθως παρατηρείται στο κατώτερο-κροταφικό τμήμα του κερατοειδούς^[6], παρ' ότι έχουν περιγραφεί και ανώτεροι εντοπισμοί.^[7] Η προεξοχή που δημιουργείται στον κερατοειδή συνοδεύεται συνήθως από υψηλή μυωπία και ανώμαλο αστιγματισμό επηρεάζοντας έτσι την οπτική οξύτητα η οποία μειώνεται, αλλά και την ποιότητα της όρασης.



Εικόνα 3: Φυσιολογικός κερατοειδής και κερατόκωνος

Η πορεία του κερατόκωνου ποικίλει ιδιαίτερα. Συνήθως γίνεται αντιληπτός κατά τη διάρκεια της εφηβείας.^[8] Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για ανάπτυξη της ασθένειας νωρίτερα ή αργότερα.^[9] Τυπικά η νόσος εξελίσσεται για 10-15 χρόνια μέχρι και την 4η δεκαετία της ζωής, οπότε και σταθεροποιείται. Το τελικό σημείο της εξέλιξης επίσης ποικίλει. Η σοβαρότητα της διαταραχής και το διάστημα της σταθεροποίησης μπορεί να ποικίλει από ήπιο, διορθωμένο

ανώμαλο αστιγματισμό με γυαλιά ή φακούς επαφής, μέχρι σοβαρή λέπτυνση, προεκβολή του κερατοειδούς, η οποία χρήζει χειρουργικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η συχνότητα εμφάνισης του κερατόκωνου στο γενικό πληθυσμό ποικίλει μεταξύ των διαφόρων ερευνών. Ο Yaron S. Rabinowitz ^[10] το 1998 ανέφερε συχνότητα περίπου 1 περιστατικό ανά 2.000, ενώ οι Miguel Romero-Jimenez et. al ^[11] το 2010 ανέφεραν συχνότητα 5,4 ανά 10.000 άτομα. Πρόσφατη έρευνα το 2013 από τους Huseyin Serdarogullari et.al ^[12] έδειξε ότι η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 2 ανά 100.000 και ο επιπολασμός 54,5 ανά 100.000 (περίπου 1 ανά 2000) άτομα. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό κερατόκωνου η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 1 και 430 ανά 2000 άτομα στο γενικό πληθυσμό και 1 ανά 4000 στους Ασιάτες.

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δίνουν έμφαση στο δυτικό πληθυσμό και λιγότερο στους Ασιάτες. Έρευνα που διεξήχθη σε οφθαλμολογική κλινική της Ινδίας κατέληξε στο ότι η πλειοψηφία των κερατοκωνικών οφθαλμών Ασιατών-Ινδών ασθενών φθάνουν στο σοβαρότερο στάδιο εξέλιξης στη 2η δεκαετία της ζωής τους. ^[13] Επίσης, η μελέτη των Pearson AR et. al ^[14] έδειξε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του κερατόκωνου κατά 4 φορές σε Ασιάτες σε σχέση με Καυκάσιους ασθενείς, ενώ παλαιότερη έρευνα που διεξήχθη στο Γιορκσάιρ του Ηνωμένου Βασιλείου έδειξε αύξηση κατά 7,6 φορές στους Ασιάτες έναντι των Καυκάσιων. ^[15] Στην τελευταία αυτή περίπτωση οι ερευνητές υπέθεσαν ότι αυτή η αύξηση είναι αποτέλεσμα αιμομικτικών σχέσεων ανάμεσα σε πρώτα ξαδέλφια, γεγονός που συνηθίζεται από τους Ασιάτες στην περιοχή αυτή του Ηνωμένου Βασιλείου.

Σύμφωνα με την παραπάνω έρευνα των Rabinowitz et.al ^[10] όλες οι εθνικότητες επηρεάζονται το ίδιο από τη νόσο. Ωστόσο από τη διακύμανση του επιπολασμού φαίνεται ότι υπάρχουν γεωγραφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη νόσο. Το γεγονός αυτό υποστηρίζεται από την αυξημένη εκδήλωση κερατόκωνου στη Μεσόγειο και στις χώρες της Μέσης Ανατολής ^[16], όπου επικρατεί ζεστό και ξηρό κλίμα.

Ο κερατόκωνος επηρεάζει και τα 2 φύλα, χωρίς να είναι σαφές αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Υπάρχουν έρευνες οι οποίες δε βρίσκουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ των 2 φύλων

^[17] , άλλες υποδηλώνουν κυριαρχία στο γυναικείο φύλο ^[18] , ενώ άλλες στο ανδρικό. ^[19]

2.2 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα του κερατόκωνου ποικίλουν και εξαρτώνται από το στάδιο της εξέλιξης της διαταραχής. Σε πρωταρχικά στάδια όπου δεν υπάρχουν συμπτώματα ο οφθαλμίατρος ή ο οπτομέτρης μπορεί να υποπτευθούν την ύπαρξη κερατόκωνου στην περίπτωση όπου ένας νεαρός ασθενής δεν κατορθώσει να φθάσει τα 10/10 οπτικής οξύτητας κατά τη διάθλαση και συνυπάρχει ανώμαλος παρά τον κανόνα αστιγματισμός, χωρίς να υπάρχει κάποια αναφερθείσα παθολογία.

Το σύνηθες πρόβλημα-σύμπτωμα για το οποίο παραπονείται ο ασθενής είναι η μείωση της μακρινής του οπτικής οξύτητας το τελευταίο διάστημα, όπως επίσης και συχνές αλλαγές της συνταγής των γυαλιών (ασταθής διάθλαση). Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται κατά την κλινική εξέταση με τη διαπίστωση ύπαρξης μυωπίας καθώς και ανώμαλου αστιγματισμού, ο οποίος τείνει να αυξάνεται συνεχώς. Αντίθετα, η κοντινή οπτική οξύτητα φαίνεται να είναι καλύτερη από την αναμενόμενη, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τη διάθλαση, τη μακρινή οπτική οξύτητα και την ηλικία του ασθενούς.

Ο παθολογικός πλέον κερατοειδής παραμορφώνει το φως που διαθλάται στο εσωτερικό του οφθαλμού και ο ανώμαλος αστιγματισμός που δημιουργείται έχει ως αποτέλεσμα θόλωση της όρασης, παραμόρφωση των γραμμάτων-εικόνων, μονόφθαλμη διπλωπία και ασθενωπία.



Εικόνα 4: Όραση στον κερατόκωνο

Σε περιπτώσεις προχωρημένου κερατόκωνου παρατηρείται οίδημα στο επιθήλιο ή ουλώδης ιστός στο στρώμα του κεντρικού κερατοειδούς, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να αναφέρουν άλω γύρω από τις φωτεινές πηγές, εικόνες φαντάσματα ή ακόμη και φωτοφοβία. Η περίπτωση του ύδρωπα αποτελεί πολύ προχωρημένο στάδιο της νόσου, όπου παρατηρείται απότομη μείωση της όρασης, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από οξύ πόνο.

2.3 Κλινική Διάγνωση

Τα κλινικά σημεία του κερατόκωνου εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη σοβαρότητα της πάθησης. Σε πρώιμα στάδια, όπου ο κερατόκωνος χαρακτηρίζεται και ως υποκλινικός, δεν παρατηρούνται συμπτώματα τόσο από τον ασθενή όσο και από τον κλινικό που τον εξετάζει. Μια εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία (βιομικροσκοπηση) δε θα δείξει κάποια ιδιαίτερη παθολογία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται χρήσιμη η τοπογραφία του κερατοειδούς, η οποία μπορεί να ανιχνεύσει τη νόσο και να κερδίσει πολύτιμο χρόνο για την αντιμετώπισή της. Η εξέλιξη της νόσου εκδηλώνεται με σημαντική πτώση της οπτικής οξύτητας, η οποία δεν μπορεί να αντισταθμιστεί με γυαλιά.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να προσδιορίζεται η **καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα** (Best Corrected Visual Acuity) του ασθενούς, καθώς και να γίνεται **εξέταση με στενοπικό δίσκο** (pinhole), ο οποίος μειώνει τη διάχυση του φωτός και τον ανώμαλο αστιγματισμό και αυξάνει το βάθος πεδίου. Εάν η οπτική οξύτητα βελτιώνεται με τον στενοπικό δίσκο τότε το σφάλμα είναι διαθλαστικό και υποδηλώνει την ύπαρξη ανώμαλου αστιγματισμού.

Η **κερατομετρία** είναι σημαντική για τη μέτρηση της καμπυλότητας της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και μεταξύ άλλων χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κατάστασης της δακρυϊκής στιβάδας του εξεταζόμενου, καθώς και για την εφαρμογή φακών επαφής. Επίσης, μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες ιδιαίτερα σε αρχόμενα στάδια του κερατόκωνου. Αυτό που μπορούμε να παρατηρήσουμε είναι ανώμαλα σχηματισμένα είδωλα τα οποία δεν ευθυγραμμίζονται. Η γωνία απόκλισης των κερατοειδικών ειδώλων ονομάζεται γωνία Amsler. Σύμφωνα με τους Krachmer JH et.al μια αύξηση της καμπυλότητας του κερατοειδούς με την πάροδο του χρόνου, όπως φαίνεται από ένα κερατόμετρο αποτελεί μια σημαντική ένδειξη κερατόκωνου.^[20] Το μειονέκτημα της

κερατομετρίας είναι ότι τα δεδομένα που λαμβάνει προέρχονται από τα 3 κεντρικά mm του κερατοειδούς, καθώς και το γεγονός ότι θεωρεί τον κερατοειδή μια σφαιροκυλινδρική επιφάνεια.



Εικόνα 5: Ομαλά-ευθυγραμμισμένα είδωλα στο κερατόμετρο Javal (αριστερά), Γωνία Amsler (δεξιά)

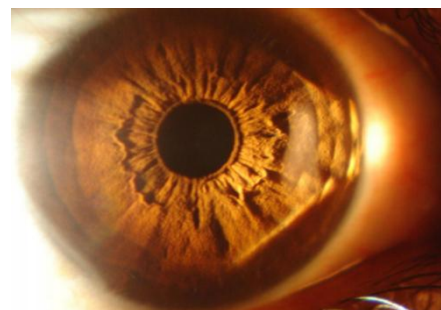
Υπάρχουν ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία είναι εμφανή στην **εξέταση με τη σχισμοειδή λυχνία** και προκαλούνται από την παραμόρφωση του κερατοειδούς καθώς η διαταραχή εξελίσσεται.

Αρχικά μπορούμε να παρατηρήσουμε την **λέπτυνση** του κερατοειδούς κεντρικά ή παρακεντρικά συνήθως στο κατώτερο ημιμόριο, κροταφικά. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται κωνική προεκβολή του κερατοειδούς. Σημαντικά επίσης κατά τη βιομικροσκόπηση είναι το σημείο του Munson και το σημείο του Rizzuti. Το σημείο του Munson είναι η πρόπτωση του κάτω βλεφάρου όταν ο ασθενής κοιτάξει προς τα κάτω. Οφείλεται στην κωνοειδή παραμόρφωση του κερατοειδούς.

Το σημείο του Rizzuti είναι η λαμπερή αντανάκλαση της ρινικής πλευράς του σκληροκερατοειδούς ορίου (ΣΚΟ) όταν το φως κατευθύνεται στην κροταφική του πλευρά και εντοπίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου.



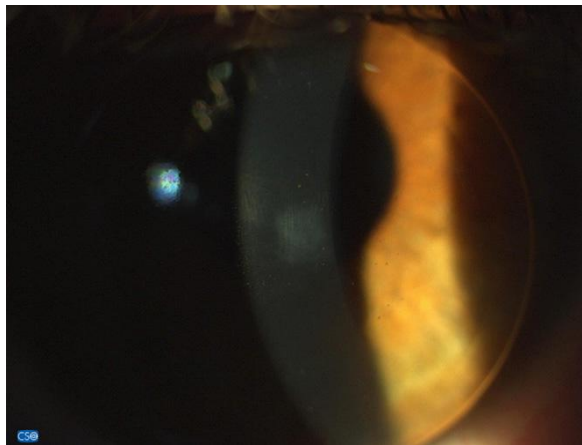
Εικόνα 6: Σημείο του Munson



Εικόνα7: Σημείο Rizzuti

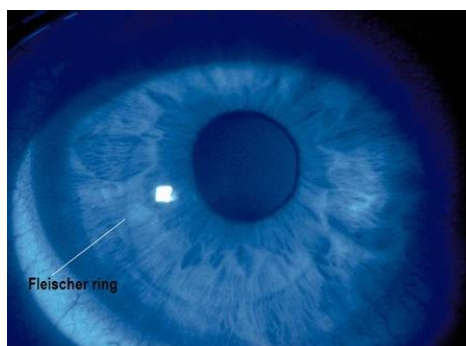
Άλλα ευρήματα της σχισμοειδούς λυχνίας είναι οι **πτυχές του Vogt (Vogt striae)** οι οποίες είναι λεπτές κατακόρυφες γραμμές που εντοπίζονται στο στρώμα

και οφείλονται σε συμπίεση της μεμβράνης του Descemet, ως αποτέλεσμα της λεπτονσης του κερατοειδούς. Με τη χρήση σκληρών αεροδιαπερατών (RGP) φακών επαφής οι γραμμές αυτές εξαφανίζονται λόγω της εξωτερικής πίεσης που ασκείται στον οφθαλμό. ^[21] Ακόμη, αξιόλογο εύρημα αποτελεί η αυξημένη διακλάδωση και καμπυλότητα του νευρικού πλέγματος, το οποίο φαίνεται να σχηματίζει ένα δίκτυο γκρι γραμμών με λευκές κηλίδες. Ανάλογα με το στάδιο της διαταραχής μπορεί επίσης να παρατηρηθούν επιφανειακές ή βαθύτερες αδιαφάνειες.



Εικόνα 8: Vogt striae

Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται ο δακτύλιος του Fleisher (Fleisher ring), ο οποίος περιβάλλει τον κώνο. Πρόκειται για ένα τόξο αιμοσιδηρίνης, το οποίο περιβάλλει τον κώνο και εντοπίζεται κυρίως στη βάση του. Ο δακτύλιος του Fleisher είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης εναποθέσεων σιδήρου από τη δακρυϊκή στιβάδα εντός του κερατοειδούς, που προκαλείται από τις σοβαρές αλλαγές στην καμπυλότητά του λόγω του κερατόκωνου. Όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα το τόξο είναι ιδιαίτερα ορατό με μπλε φως και όσο η νόσος προχωρά γίνεται και πιο ευδιάκριτο.



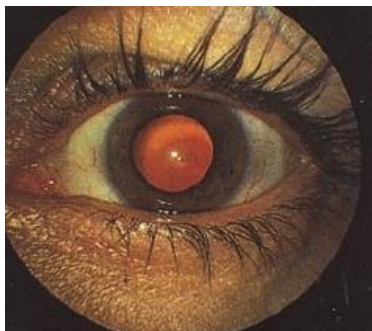
Εικόνα 9: Δακτύλιος του Fleisher

Σε βαριάς μορφής κερατόκωνο παρατηρούμε την κατάσταση του ύδρωπα. Στην περίπτωση αυτή ο κερατοειδής εμφανίζει οξύ οίδημα (διόγκωση) λόγω ρήξης της μεμβράνης του Descemet, με αποτέλεσμα την πλήρωση του στρώματος με υδατοειδές υγρό. Συνήθως ο κερατόκωνος ύδρωπας συνοδεύεται από έντονο πόνο. Το οίδημα μπορεί να επιμένει για εβδομάδες και τελικά να καταλήξει σε ουλή. Αν η ουλή δημιουργηθεί στην περιοχή του οπτικού άξονα, τότε παρατηρείται μείωση της οπτικής οξύτητας. Κατά τη διάρκεια αυτής της επιπλοκής ο κερατοειδής θα πρέπει να προστατεύεται από πιθανό τραυματισμό, καθώς γίνεται ιδιαίτερα ευπαθής για ρήξη.

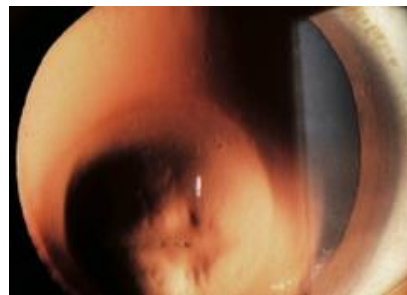


Εικόνα 10: Ύδρωπας κερατόκωνος

Όσον αφορά τη **σκιασκοπία**, μπορούμε να παρατηρήσουμε ψαλιδοειδή κίνηση της αντανάκλασης του φωτός, η οποία υποδηλώνει την ύπαρξη ανώμαλου αστιγματισμού. Ένα σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό επίσης που παρατηρείται κατά την **άμεση οφθαλμοσκόπηση** είναι το σημείο Charleaux. Ουσιαστικά πρόκειται για την αντανάκλαση "δίκην σταγόνας ελαίου", η οποία γίνεται αντιληπτή υπό συνθήκες μυδρίασης της κόρης του ασθενούς.



Εικόνα11: Σημείο Charleaux

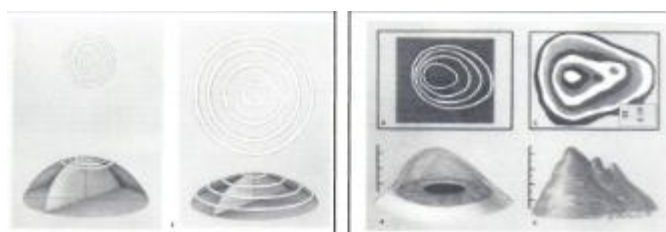


Εικόνα12: Ψαλιδοειδής κίνηση φωτός

2.4 Τοπογραφική Διάγνωση

Η τοπογραφία είναι η επιστήμη που περιγράφει και αναπαριστά τα χαρακτηριστικά μιας συγκεκριμένης επιφάνειας με λεπτομέρεια. Η τοπογραφία του κερατοειδούς μας δίνει μια λεπτομερή απεικόνιση της επιφάνειας και αποτελεί σημαντική διαγνωστική διαδικασία για διάφορες ανωμαλίες του χιτώνα αυτού, συμπεριλαμβανομένου και του κερατόκωνου, καθώς και για την παρακολούθηση της εξέλιξής του.

Η τοπογραφία του κερατοειδούς με την τεχνική placido βασίζεται στην απεικόνιση ομόκεντρων εναλλασσόμενων φωτεινών και σκοτεινών δακτυλίων που προβάλλονται στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς μέσω ανάκλασης. Ανάλογα με τις ανωμαλίες της επιφάνειας του κερατοειδούς (πχ. έντονη κυρτότητα), έχουμε και την αντίστοιχη παραμόρφωση του ειδώλου των δακτυλίων του δίσκου του placido (εικόνα 11). Το 1938 ο Marc Amsler χρησιμοποιώντας δίσκο του placido περιέγραψε για πρώτη φορά πρώιμες τοπογραφικές αλλαγές σε κερατοκωνικούς ασθενείς πριν από τα σημάδια της κλινικής διάγνωσης. Η ανακλώμενη εικόνα καταγράφεται από μια CCD κάμερα, η οποία τοποθετείται στο κέντρο των δακτυλίων του δίσκου. Η εικόνα που καταγράφεται από την κάμερα αναλύεται και επεξεργάζεται από ειδικό λογισμικό που μας δίνει πληροφορίες για την επιφάνεια του κερατοειδούς. Το μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι ότι μας δίνει πληροφορίες μόνο για την πρόσθια επιφάνεια και όχι για την οπίσθια, η οποία είναι εξίσου σημαντική στην περίπτωση του κερατόκωνου.



Εικόνα 13: Απεικόνιση παραμόρφωσης ειδώλου δακτυλίων δίσκου Placido λόγω ανωμαλιών επιφάνειας κερατοειδούς

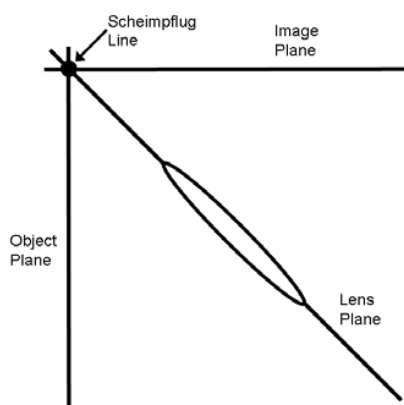
Η τοπογραφία κερατοειδούς με αρχή λειτουργίας placido δε μετράει απευθείας τις συντεταγμένες x , y και z από τα σημεία του κερατοειδούς για τρισδιάστατη απεικόνιση. Μετράει την απόκλιση των ανακλώμενων δακτυλίων και υπολογίζει την ακτίνα καμπυλότητας των σημείων του κερατοειδούς κατά μεσημβρινούς από

0° - 360° . Η καμπυλότητα του κερατοειδούς εκφράζεται σε χιλιοστά (mm), ενώ η διαθλαστικότητα εκφράζεται σε κερατομετρικές διοπτρίες.

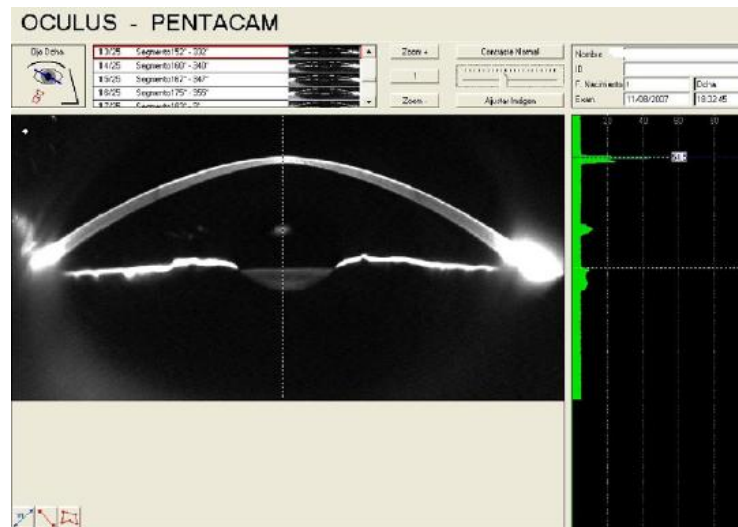
Στην αγορά υπάρχουν διαθέσιμα πολλά τοπογραφικά συστήματα όπως το Orbscan II (Bausch&Lomb), το Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany), το Preciso (Ligi Technologie Medicali, Italy) και το Galilei (Zeimer, Port, Switzerland).

Το **Orbscan II** χρησιμοποιεί την τεχνική του δίσκου του placido όπως περιγράψαμε παραπάνω. Με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού ανιχνεύονται τα όρια των ανακλώμενων φωτεινών δακτυλίων του δίσκου και χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Η συνδυασμένη τεχνολογία σχισμοειδούς σάρωσης που διαθέτει το καθιστά ικανό να μας δώσει πληροφορίες και για την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς.

Το **Pentacam**, το **Preciso** και το **Galilei** λειτουργούν σύμφωνα με την αρχή του Scheimpflug. Η τεχνική αυτή επινοήθηκε από τον Theodor Scheimpflug το 1904. Η εφαρμογή της τεχνικής αυτής στην οφθαλμολογία βασίζεται στην απεικόνιση ολόκληρου του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού (από την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς έως την οπίσθια επιφάνεια του φακού). Σύμφωνα με αυτή την αρχή αυτή το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και το επίπεδο του ειδώλου δε χρειάζεται να είναι παράλληλα μεταξύ τους ή με το επίπεδο εστίασης για να έχουμε καλή εικόνα. Στην περίπτωση λοιπόν που χρησιμοποιούνται κάμερες Scheimpflug στο σύστημά μας, ένα αντικείμενο που δεν είναι παράλληλο με το επίπεδο του ειδώλου μπορεί να είναι εστιασμένο κατά μήκος της γραμμής του Scheimpflug, όπου τέμνονται το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου. Το πλεονέκτημα που προσφέρεται είναι το μεγαλύτερο βάθος πεδίου, καθώς και υπολογισμός του πάχους του κερατοειδούς.



Εικόνα 14: Απεικόνιση συστήματος Scheimpflug όπου το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου τέμνονται σε μια ευθεία γραμμή.



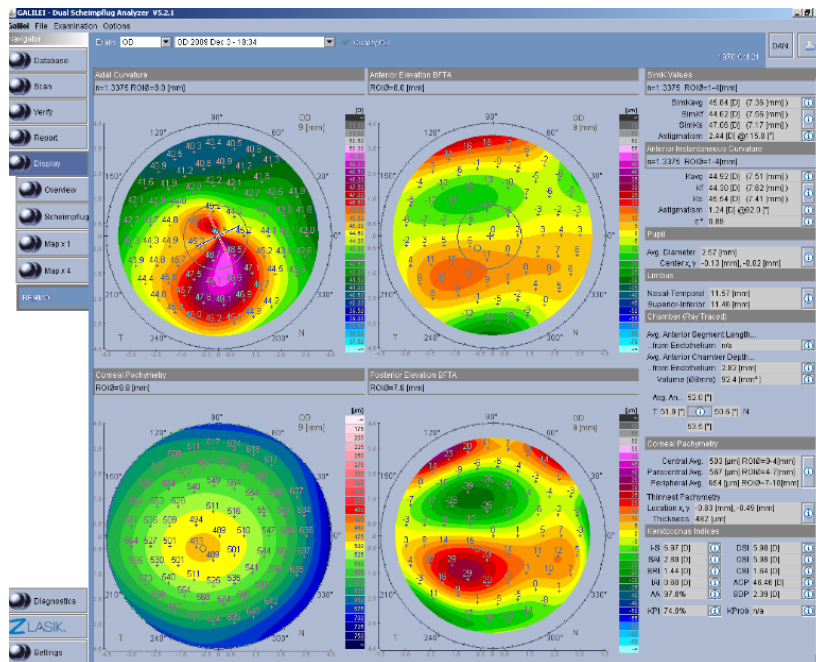
Εικόνα 15: Απεικόνιση Scheimpflug σε προχωρημένο κερατόκωνο. Παρατηρείται σημαντική λέπτυνση στο κεντρικό τμήμα του κερατοειδούς.

Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από την τοπογραφία απεικονίζονται μέσω χρωματικών χαρτών οι οποίοι διακρίνονται σε αξονικούς, υψομετρικούς και διαθλαστικούς. Οι διαφορετικοί χρωματισμοί σε μια τοπογραφία κερατοειδούς απεικονίζουν τις περιοχές με την υψηλότερη ή τη μικρότερη διαθλαστική δύναμη. Η κλίμακα των χρωμάτων βοηθά επίσης στο να συγκρίνουμε διαφορετικούς οφθαλμούς αλλά και μεταβολές στον ίδιο οφθαλμό. Η χρωματική κλίμακα μπορεί να αντιστοιχεί σε πάχος (παχυμετρικός χάρτης) ή σε διοπτρίες (διαθλαστικός χάρτης). Τα θερμά χρώματα αντιστοιχούν σε πιο κυρτές περιοχές (steep) με υψηλότερη διαθλαστική δύναμη, ενώ τα ψυχρά σε πιο επίπεδες περιοχές (flat), με μικρότερη διαθλαστική δύναμη.

Οι πληροφορίες που μπορούμε να λάβουμε από ένα τοπογραφικό χάρτη είναι η κατανομή της διαθλαστικής ισχύος στην επιφάνεια του κερατοειδούς, καθώς και δείκτες αξιολόγησης της ποιότητας του κερατοειδούς ως οπτικό μέσο όπως είναι η ασφαιρικότητα, η εκκεντρότητα και η προσέγγιση της δυνητικής κερατοειδικής οπτικής οξύτητας. Επίσης, μπορούμε να λάβουμε πληροφορίες για την καμπυλότητα του κερατοειδούς (κερατομετρικές ενδείξεις), υψομετρικούς χάρτες και κερατοκωνικούς δείκτες.

Μια τυπική τοπογραφία ενός ασθενούς με κερατόκωνο παρουσιάζει εμφανή κύρτωση στο κατώτερο τμήμα του κερατοειδούς σε σχέση με το ανώτερο, αύξηση της διοπτρικής ισχύος στην κατώτερη περιοχή (μείωση της ακτίνας

καμπυλότητας), τοπική λέπτυνση (μείωση του πάχους) και εμφανή υψηλό αστιγματισμό.



Εικόνα 16: Απεικόνιση τοπογραφικών χαρτών κερατοκωνικού ασθενούς

Ιδιαίτερα στην περίπτωση του κερατόκωνου είναι αρκετά χρήσιμοι ορισμένοι κερατοκωνικοί δείκτες, οι οποίοι ποσοτικοποιούν τα αποτελέσματα μιας τοπογραφίας, με σκοπό τη διαβάθμιση της σοβαρότητας της νόσου εκτιμώντας αφ' ενός την πιθανότητα εμφάνισης, αλλά και την πρόγνωση της διαταραχής. Ανάμεσα στους περισσότερο χρήσιμους δείκτες είναι ο KPI και ο Kprob. Ο KPI (**keratoconus prediction index**) είναι ένας δείκτης που προκύπτει συνδυαστικά από τους διαθέσιμους κερατοκωνικούς δείκτες, καθώς και από τις κερατομετρικές ενδείξεις του πιο κυρτού και του πιο επίπεδου μεσημβρινού, η διαφορά των οποίων μας δίνει το ποσό του αστιγματισμού. Ο δείκτης αυτός δείχνει την πιθανότητα παρουσίας κερατόκωνου με βάση μια κλίμακα 100 σημείων από την ανάλυση της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Ο μαθηματικός τύπος που υπολογίζει τον KPI είναι:

$$KPI = 4.62*[0.30 + 0.01 (-41.23 - 0.15*DSI + 1.18*OSI + 1.49*CSI + 4.13*SAI - 0.56*SimKs + 1.08*SimKf - 3.74*IAI + 0.10*AA)] - 60.25$$

Ο **Kprob (keratoconus probability)** είναι ένας δείκτης ο οποίος βοηθά στην ερμηνεία του KPI. Δείχνει την πιθανότητα ότι το μοτίβο του κερατόκωνου ανιχνεύθηκε σωστά, βασισμένο στην καμπυλότητα της πρόσθιας επιφάνειας. Ο δείκτης αυτός έχει υπολογιστεί από μια βάση δεδομένων του Galilei, η οποία περιλαμβάνει φυσιολογικούς και κερατοκωνικούς ασθενείς.

2.5 Αιτιολογία-Παθογένεια

Παρ' όλη την εκτενή έρευνα εδώ και δεκαετίες σχετικά με την αιτιολογία και την παθογένεια του κερατόκωνου, οι πιθανοί μηχανισμοί της εξέλιξής του παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί. Εν τούτοις, έχουν προταθεί ορισμένες υποθέσεις σχετικά με γενετικούς και βιοχημικούς μηχανισμούς, καθώς και συσχέτιση με άλλες ασθένειες στις οποίες φαίνεται να εμπλέκεται ο κερατόκωνος.

2.5.1 Σχετιζόμενες ασθένειες

Ο κερατόκωνος συνήθως αναπτύσσεται ως μια μεμονωμένη κατάσταση, αν και μελέτες δείχνουν ότι σχετίζεται με άλλα σύνδρομα και ασθένειες.^[22]

Ένα σημαντικό ποσοστό ανθρώπων που πάσχουν από κερατόκωνο πάσχουν παράλληλα και από μια δερματολογική πάθηση που λέγεται **ατοπία ή ατοπική δερματίτιδα**. Η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό του δέρματος και σχετίζεται με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα. Αυτή η υπερευαισθησία του δέρματος μεταφέρεται και στα βλέφαρα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να τρίβουν τα μάτια τους με δύναμη σε παθολογικό πλέον βαθμό. Το **έντονο τρίψιμο των ματιών** χωρίς να αποτελεί αίτιο του κερατόκωνου μπορεί να συντελέσει στην εξέλιξη της νόσου. Το ίδιο συνιστάται και σε άτομα με υψηλό κερατοειδικό αστιγματισμό. Γι' αυτό το λόγο συστήνεται στους ασθενείς να αποφεύγουν να τρίβουν τα μάτια τους.

Επίσης, ο κερατόκωνος συνδέεται και με άλλα συστηματικά νοσήματα όπως είναι το **σύνδρομο Down** και το **σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο**. Έχει βρεθεί ότι το 25% των ασθενών που πάσχουν από κερατόκωνο εμφανίζουν και αποφρακτική άπνοια. Παρ' ότι δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση μέχρι στιγμής, πιστεύεται ότι η κακή οξυγόνωση σε συνδυασμό με την πρηνή θέση του ασθενούς κατά τη διάρκεια του ύπνου εμπλέκονται στην παθογένεια του κερατόκωνου. Όσον αφορά το σύνδρομο Down, μελέτες έχουν δείξει ότι το 0,5-15% των

ασθενών με σύνδρομο Down, πάσχουν επίσης και από κερατόκωνο. Αυτό σημαίνει ότι η συχνότητα εμφάνισης κερατόκωνου στα άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο είναι 10-300 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.^[23] Σύμφωνα με τους Shrapiro et.al η σχέση αυτή συνδέεται άμεσα και με το τρίψιμο των ματιών που μπορεί να προκαλείται λόγω αυξημένου βαθμού βλεφαρίτιδας που παρατηρείται περίπου στο 46% των περιπτώσεων με σύνδρομο Down.^[24] Ακόμη, μελέτη των Rabinowitz et.al το 1992, προσπάθησε να εξηγήσει τη σχέση του συνδρόμου Down με τον κερατόκωνο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνητών, το χρωμόσωμα 21 φαίνεται ότι είναι η περιοχή του ελαττωματικού γονιδίου σε κάποιους ασθενείς με κερατόκωνο, ενώ βρέθηκε ότι το ίδιο χρωμόσωμα είναι επίσης η περιοχή του κολλαγόνου τύπου 6 που απαντάται στον κερατοειδή.^[25]

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση του κερατόκωνου με τη **συγγενή αμαύρωση Leber**, όπου έχει βρεθεί ότι το 30-41% των ατόμων που πάσχουν από τη σπάνια αυτή γενετική διαταραχή, εμφανίζουν και κερατόκωνο.^[24] Επίσης, έχει καταγραφεί ότι τα άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο Leber έχουν την τάση να τρίβουν τα μάτια τους σε έντονο βαθμό.^[26]

Ο κερατόκωνος σχετίζεται και με νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως το **σύνδρομο Ehlers-Danlos**^[27], το **σύνδρομο Marfan**, η **ατελής οστεογένεση**^[28] και η **πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας**.^[29] Στα νοσήματα αυτά ο κερατόκωνος εμπλέκεται λόγω της τοπικής δυσλειτουργίας στο μεταβολισμό του κολλαγόνου.

Τέλος, έρευνες έχουν δείξει ότι ο κερατόκωνος συνδέεται με το **διαβήτη**^[30], και το **κάπνισμα**.^[31] Η σχέση αυτή και στις 2 περιπτώσεις κάθε άλλο παρά επιβαρυντική είναι αφού οι μελέτες έδειξαν ότι αναστέλλεται η εξέλιξη του κερατόκωνου σε διαβητικούς. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της ανώμαλης γλυκοζυλίωσης των ινιδίων κολλαγόνου του στρώματος του κερατοειδούς που συμβαίνει κατά το διαβήτη. Όσον αφορά το κάπνισμα, βρέθηκε ότι η έκθεση του κερατοειδούς σε καπνό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ανθεκτικότητάς του, εξαιτίας της διασύνδεσης των ινιδίων κολλαγόνου που προκαλείται.

2.6 Αντιμετώπιση

Η θεραπεία του κερατόκωνου ποικίλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Παραδοσιακά σε ήπιες μορφές χορηγούνται **γυαλιά**, χωρίς δυστυχώς να αποφεύγεται η συνταγογράφηση υψηλών κυλινδρικών δυνάμεων. Όσο όμως η νόσος εξελίσσεται και ο ανώμαλος αστιγματισμός αυξάνεται, τα γυαλιά δεν αποτελούν καλή λύση για την εξασφάλιση ικανοποιητικής οπτικής οξύτητας.

Σε μέτριους ή προχωρημένους κερατόκωνους χορηγούνται **φακοί επαφής**, σκοπός των οποίων είναι η επιπέδωση του κώνου για την παροχή της βέλτιστης οπτικής οξύτητας, καθώς και η εξασφάλιση άνεσης μέσω της συνεχούς εξέλιξης των υλικών κατασκευής τους. Υπάρχουν διάφοροι τύποι φακών επαφής διαθέσιμοι για την αντιμετώπιση του κερατόκωνου, όπως σκληροί αεροδιαπερατοί (ημίσκληροι), μαλακοί τορικοί, σκληρικοί, υβριδικοί και τεχνικές που συνδυάζουν φακούς επαφής όπως η "τεχνική riggyback".

Μια επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του κερατόκωνου είναι η **ένθεση ενδοστρωματικών δακτυλίων**. Ουσιαστικά πρόκειται για πλαστικά ενθέματα (κατασκευασμένα από PMMA), τα οποία τοποθετούνται στο στρώμα του κερατοειδούς και αναστέλλουν τη διόγκωσή του, βελτιώνοντας την οπτική οξύτητα. Οι ενδοστρωματικοί δακτύλιοι έχουν το μειονέκτημα ότι σε περίπτωση που αφαιρεθούν από τον κερατοειδή επαναφέρουν μετά από 1 μήνα τον οφθαλμό στην αρχική του κατάσταση. Επομένως καταλαβαίνουμε ότι δεν αποτελούν μόνιμη λύση αντιμετώπισης.

Μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική που εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια με πολύ καλά αποτελέσματα είναι η **διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου** (collagen cross-linking ή cxl). Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ανώδυνη και έχει υιοθετηθεί από τα μεγαλύτερα οφθαλμολογικά κέντρα του κόσμου, λαμβάνοντας πιστοποίηση από την Ευρωπαϊκή Ένωση το 2006. Η επέμβαση χρησιμοποιεί ριβοφλαβίνη (βιταμίνη B2), ενώ ο κερατοειδής ακτινοβολείται από υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA). Το αποτέλεσμα αυτού του συνδυασμού είναι η σταθεροποίηση της εξέλιξης του κερατόκωνου.

Σε περιπτώσεις πολύ προχωρημένων κερατόκωνων εφαρμόζεται κερατοπλαστική. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου μπορεί να γίνει διεισδυτική κερατοπλαστική (Penetrating Keratoplasty-PKP), όπου ολόκληρο το πάχος του κερατοειδούς αφαιρείται και αντικαθίσταται από υγιές μόσχευμα, ή

μερική κερατοπλαστική όπως η Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK), στην οποία αφαιρούνται τα ανώτερα στρώματα του κερατοειδούς και αντικαθίσταται από μόσχευμα δότη, ενώ η μεμβράνη του Descemet και το ενδοθήλιο παραμένουν ανέπαφα. Σύμφωνα με μελέτες ^[32,33,34] οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι αυξάνουν την πιθανότητα ένας κερατοκωνικός ασθενής να καταφύγει σε κερατοπλαστική είναι η παρουσία ουλής στον κερατοειδή, οπτική οξύτητα μικρότερη από 5/10 με γυαλιά, κερατομετρικές ενδείξεις μεγαλύτερες από 55 dpt, κερατοειδικός αστιγματισμός μεγαλύτερος από 10 dpt και μειωμένη ή και καθόλου ανοχή στη χρήση φακών επαφής.

ΜΕΡΟΣ 3ο: Αντιμετώπιση με φακούς επαφής

Οι φακοί επαφής κρίνονται απαραίτητοι για να μειώσουν την παραμόρφωση του ειδώλου, στις περιπτώσεις όπου τα γυαλιά αδυνατούν να παράσχουν ικανοποιητική οπτική οξύτητα. Ο πρώτος που περιέγραψε τη χρήση των φακών επαφής στη διαχείριση του κερατόκωνου ήταν ο Adolf Fick το 1888. ^[35]

Σκοπός των φακών επαφής είναι η δημιουργία ενός δακρυϊκού φακού, ο οποίος δημιουργείται μεταξύ του φακού και του εκτατικού κερατοειδούς και έχει ως αποτέλεσμα την εξουδετέρωση του ανώμαλου αστιγματισμού και της διαταραγμένης πρόσθιας επιφάνειας, παρέχοντας έτσι μια ομαλή, σφαιρική επιφάνεια πριν από τον οφθαλμό. ^[36] Η "πρόκληση" του οπτομέτρη ως προς την εφαρμογή ενός φακού επαφής σε ένα κερατοκωνικό οφθαλμό είναι η επίτευξη βέλτιστης οπτικής οξύτητας, παρέχοντας στον ασθενή την απαραίτητη άνεση, διατηρώντας ταυτόχρονα την οφθαλμική υγεία. Υπάρχουν διάφοροι τύποι φακών επαφής, καθώς και τεχνικές που συνδυάζουν φακούς για την διαχείριση εκτασιών του κερατοειδούς, συμπεριλαμβανομένου του κερατόκωνου, όπως οι μαλακοί τορικοί και οι σκληροί αεροδιαπερατοί (RGP). Ακόμη, χρησιμοποιούνται οι διασκληρικοί και οι σκληρικοί φακοί επαφής, οι οποίοι ανάλογα με τη διάμετρό τους μπορούν να χωριστούν προσεγγιστικά σε: κερατοειδοσκληρικούς (corneoscleral) με διάμετρο $\approx 12,50-13,50\text{mm}$, σε μικροσκληρικούς (microscleral) με διάμετρο $\approx 13,50-16,00\text{mm}$, σε ημισκληρικούς (semiscleral) με διάμετρο $\approx 16,00-18,00\text{mm}$ σε σκληρικούς (scleral) με διάμετρο $\approx 18,00-23,00\text{mm}$ και σε απτικούς (haptic) με διάμετρο $23,00-24,00\text{mm}$.

Τέλος εφαρμόζεται η τεχνική piggyback, η οποία αναφέρεται στη χρήση δύο φακών, ενός μαλακού πάνω στον κερατοειδή, και ενός σκληρού αεροδιαπερατού (RGP) πάνω από το μαλακό, γνωστή και ως μέθοδος sandwich και οι υβριδικοί φακοί επαφής, οι οποίοι αναλύονται αναλυτικότερα παρακάτω.

3.1 Προαπαιτούμενα εφαρμογής και κατάλληλη επιλογή φακού

Η **τοπογραφία** του κερατοειδούς και η λήψη των **κερατομετρικών μετρήσεων** αποτελούν σημαντικά εργαλεία για τη διαχείριση του κερατόκωνου και λειτουργούν σαν οδηγός για την επιλογή των παραμέτρων του αρχικού δοκιμαστικού φακού. Όσο μάλιστα η νόσος εξελίσσεται και η κορυφή του κώνου γίνεται όλο και πιο "απότομη", η διαδικασία της εφαρμογής γίνεται όλο και πιο

δύσκολη. Άρα καταλαβαίνουμε ότι οι πληροφορίες που αντλούμε από την τοπογραφία και το κερατόμετρο μπορούν να μειώσουν το χρόνο στο γραφείο του εφαρμοστή επιτυγχάνοντας μια σωστή και άνετη εφαρμογή για τον ασθενή.

Σύμφωνα με τον οπτομέτρη N. Lai, ο καθορισμός της καλύτερης επιλογής φακού επαφής εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και τις ανάγκες του ασθενούς.^[37] Επίσης, σημαντικές πληροφορίες μπορούν να ληφθούν και από τη διάθλαση (όποτε αυτό είναι δυνατό).

Οι 3 σημαντικότερες παράμετροι εφαρμογής οποιουδήποτε φακού επαφής είναι η **διάμετρος** του φακού, η **βασική του καμπυλότητα** και η **δύναμή του**. Χαμηλής ισχύος αρνητικοί φακοί χρησιμοποιούνται σε ήπιους κερατόκωνους, ενώ υψηλής ισχύος χρησιμοποιούνται σε σοβαρούς και προχωρημένους (ακόμη και αν η διάθλαση δεν είναι εφικτή) σε συνδυασμό με μικρή καμπυλότητα (σφιχτή εφαρμογή). Η διάμετρος του φακού βασίζεται στη θέση του κώνου, στο μέγεθος και στην κυρτότητά του (steepness). Γενικά συνηθίζεται ο εφαρμοστής να ξεκινάει από μικρής διαμέτρου φακούς της τάξης των 8,7mm. Θηλοειδείς κώνοι (μικρότερης διαμέτρου) κάνουν την εφαρμογή πιο εύκολη, σε αντίθεση με ωοειδείς κώνους οριοθετημένους στο κάτω κροταφικό τεταρτημόριο που χρειάζονται φακούς μεγαλύτερης διαμέτρου, με αποτέλεσμα να καθιστούν την εφαρμογή πιο δύσκολη.^[37]

3.2 Υβριδικοί φακοί επαφής

Οι υβριδικοί φακοί επαφής συνδυάζουν ένα μαλακό και έναν ημίσκληρο φακό επαφής. Το κέντρο τους αποτελείται από σκληρό-αεροδιαπερατό υλικό, ενώ η περιφέρειά τους από μαλακό-υδρόφιλο υλικό. Η ολική τους διάμετρος είναι περίπου 14,5mm. Η εφαρμογή αυτών των φακών ενδείκνυται σε περιπτώσεις προχωρημένου κερατόκωνου (όπου υπάρχει μεγάλη κεντρική και παρακεντρική κυρτότητα και παραμόρφωση του κερατοειδούς), σε περιπτώσεις που παρατηρείται φτωχή-κακή επικέντρωση με τους ημίσκληρους φακούς, η οπτική οξύτητα με έναν άκαμπτο φακό δεν είναι η αναμενόμενη ή όταν δεν υπάρχει ανεκτικότητα σε κάποιο άλλο είδος φακού επαφής. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για χρήση των υβριδικών τόσο σε κερατόκωνο^[39,40,41] όσο και σε διαφανή εκφύλιση ορίου του κερατοειδούς (PMD).^[42]



Εικόνα 17: Υβριδικός φακός επαφής

Οι υβριδικοί φακοί επαφής συνδυάζοντας 2 διαφορετικά υλικά σε ένα φακό επιτρέπουν μια πιο σταθερή εφαρμογή, εξαιτίας της ομαλής "προσκόλλησης" της μαλακής τους περιφέρειας στον περιφερικό κερατοειδή και στο σκληρό. Επίσης, σημαντικό είναι ότι το ημίσκληρο κέντρο τους διαθέτει υψηλή διαπερατότητα στο οξυγόνο (DK), με αποτέλεσμα να παρέχεται στον κερατοειδή αρκετό οξυγόνο για να μπορέσει να λειτουργεί φυσιολογικά. **Η εφαρμογή** των φακών αυτών κρίνεται ως εφαρμογή μαλακού και ως εφαρμογή σκληρού αεροδιαπερατού φακού. Η κινητικότητα και η σταθερότητα πρέπει να είναι ανάλογη ενός μαλακού φακού, δηλ. 0,75-1mm, ενώ κάτω από το σκληρό κέντρο το μοτίβο της φλουροσκεϊνης πρέπει να είναι αντίστοιχο ενός ημίσκληρου φακού. **Η βασική γραμμή εφαρμογής** τους υποστηρίζει ότι ο φακός θα πρέπει να δημιουργεί συγκέντρωση (clearance) φλουροσκεϊνης και δακρύων στο ημίσκληρο τμήμα που αντιστοιχεί στο κέντρο του κερατοειδούς (δηλ. αποφυγή επαφής με την κορυφή του κώνου), με μικρή ή και καθόλου επαφή με το ημίσκληρο κομμάτι του φακού. Επίσης, απαιτείται ευθυγράμμιση της μαλακής περιφέρειας του φακού με τον περιφερικό κερατοειδή και το σκληρό, χωρίς την παρουσία φυσαλίδας αέρα σε κανένα μέρος του φακού. Στο τέλος της διαδικασίας εφαρμογής, σημαντική είναι η **επιδιάθλαση**. Ουσιαστικά επιτελείται διάθλαση πάνω από ένα δοκιμαστικό φακό επαφής. Η διαδικασία είναι απαραίτητη γιατί ο φακός επαφής που χρησιμοποιείται είναι δοκιμαστικός, οπότε και μπορούμε να προσδιορίσουμε τον τελικό φακό επαφής με την τελική του δύναμη. Επίσης, με τη διαδικασία αυτή διαπιστώνεται κατά πόσο είναι δυνατό να βελτιωθεί η οπτική οξύτητα του χρήστη, όταν δεν είναι ικανοποιητική, μετά την εφαρμογή του φακού. Τα αποτελέσματα της επιδιάθλασης συνυπολογίζονται με τα δεδομένα του δοκιμαστικού φακού επαφής που έχουμε τοποθετήσει στον ασθενή.

Η χρήση των υβριδικών φακών στον κερατόκωνο περιγράφηκε πρώτη φορά το 1971 από τον Little. Υπάρχουν διάφοροι σχεδιασμοί υβριδικών φακών από το 1983 μέχρι και σήμερα. Η εξέλιξή τους αφορά κυρίως τη βελτίωση του σχεδιασμού του φακού και υλικών κατασκευής, αλλά και την εξασφάλιση της όσο δυνατόν υψηλότερης τιμής διαπερατότητας στο οξυγόνο. Παρακάτω παρουσιάζονται οι γενιές των υβριδικών φακών επαφής.

3.2.1 Υβριδικός Saturn II

Ο Saturn II ανήκει στην πρώτη γενιά υβριδικών φακών και εισήχθη στην αγορά το 1983, παίρνοντας έγκριση από το FDA τον Απρίλιο του 1984. Η διάμετρος του κεντρικού ημίσκληρου τμήματος ήταν 6,5mm, ενώ η ολική ήταν περίπου 13mm. Το περιφερικό τμήμα του φακού ήταν κατασκευασμένο από ένα μαλακό υδρόφιλο υλικό 20% περιεκτικότητας σε νερό. Ωστόσο, επιπλοκές που παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση τους όπως δυσφορία, νεοαγγείωση (λόγω μειωμένης κινητικότητας του φακού), υποξία (λόγω της χαμηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο) ξηροφθαλμία, διάφορες μορφές κερατίτιδας, εκδορές στον κερατοειδή έγιναν αφετηρία για βελτίωση του σχεδιασμού του. Έρευνα των E.Maguen et. al το 1990, διάρκειας 15 μηνών αξιολόγησε την εφαρμογή του Saturn II σε 24 ασθενείς (46 οφθαλμοί) με κερατόκωνο. Το αποτέλεσμα της εφαρμογής βελτίωσε την οπτική οξύτητα των ασθενών, ωστόσο λόγω επιπλοκών που παρατηρήθηκαν μόλις 6 οφθαλμοί από τους 40 συνέχισαν τη χρήση των συγκεκριμένων φακών. ^[41]

3.2.2 Υβριδικός SoftPerm

Η εξέλιξη-τροποποίηση του Saturn II είναι ο υβριδικός SoftPerm ο οποίος κατασκευάστηκε το 1985 και ανήκει στη 2η γενιά των υβριδικών φακών επαφής. Ο φακός αυτός αποτελείτο από τα ίδια υλικά με τον προκάτοχό του, αλλά διέθετε μεγαλύτερη διάμετρο, τόσο στο ημίσκληρο κομμάτι (8mm), όσο και ολική (14,3mm). Επίσης, η διάμετρος της οπτικής ζώνης του φακού ήταν 7mm. Οι βελτιώσεις στο σχεδιασμό του είχαν ως αποτέλεσμα την καλύτερη κυκλοφορία των δακρύων. Ακόμη, ο σχεδιασμός αυτός έχει το πλεονέκτημα ότι παρέχει ευθυγραμμισμένη εφαρμογή, χωρίς να υπάρχουν περιοχές μεγάλης συγκέντρωσης (pooling) ή επαφής (bearing), εξαιτίας της καλής κυκλοφορίας των δακρύων και

της ομοιόμορφης κατανομής της "μάζας" του φακού σε όλη την επιφάνεια του κερατοειδούς.

Μελέτη των E.Maguen et. al σχεδόν 2 χρόνια μετά την δημοσίευση έρευνας για τον Saturn II, αξιολογεί την επίδοση του SoftPerm. Αυτή τη φορά 49 οφθαλμοί (30 ασθενείς), η πλειοψηφία των οποίων πάσχει από κερατόκωνο εντάσσονται στη μελέτη. Η εφαρμογή του νέου φακού έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας των ασθενών, ενώ σε σύγκριση με τον προκάτοχό του Saturn II, ο SoftPerm παρουσιάζει λιγότερες επιπλοκές. ^[43]

Έρευνα των Y. Ozkurt et. al, αξιολόγησε την οπτική οξύτητα που προσφέρει ο SoftPerm, καθώς και πιθανές επιπλοκές από τη χρήση του σε 14 κερατοκωνικούς ασθενείς (24 οφθαλμοί), οι οποίοι εμφάνιζαν μειωμένη ανεκτικότητα σε σκληρούς αεροδιαπερατούς φακούς επαφής. Ο μέσος όρος της επανεξέτασης ήταν 23 μήνες. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε σημαντικά στην πλειοψηφία των ασθενών (87,5%) μετά την εφαρμογή του φακού, ενώ το 83,3% παρουσίασε βελτίωση 5/10 ή και περισσότερο. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν και σημαντικές επιπλοκές όπως γιγαντιαία θυλακίωδης επιπεφυκίτιδα (25%), περιφερική κερατοειδική νεοαγγείωση (25%), δυσφορία ασθενούς κατά τη χρήση (29,1%), ενώ παρατηρήθηκε και θραύση φακού σε ποσοστό 29,1%. ^[36]

Τέλος, μελέτη των Chung et.al έδειξε ότι ο SoftPerm είχε περιορισμένη επιτυχία στα περιστατικά που χρησιμοποιήθηκε εξαιτίας της θραύσης του ημίσκληρου-μαλακού ορίου του φακού (48,5% των περιπτώσεων) και της υποξίας λόγω μειωμένης διαπερατότητας στο οξυγόνο τόσο στο ημίσκληρο κέντρο, όσο και στη μαλακή περιφέρεια. Το γεγονός αυτό αύξησε τα ποσοστά νεοαγγείωσης (27,3%), καθώς και τη δυσφορία κατά τη χρήση (40% των περιπτώσεων). ^[44]

Το συμπέρασμα που προκύπτει από τις παραπάνω μελέτες σχετικά με τον SoftPerm είναι ότι παρ' 'ότι αποτελεί μια σημαντική εξέλιξη του Saturn και εμφανίζει λιγότερες επιπλοκές από αυτόν, χρειάζεται περαιτέρω τροποποιήσεις. Η παραγωγή του διακόπηκε πλήρως το 2010.

3.2.3 Υβριδικός Synergeyes

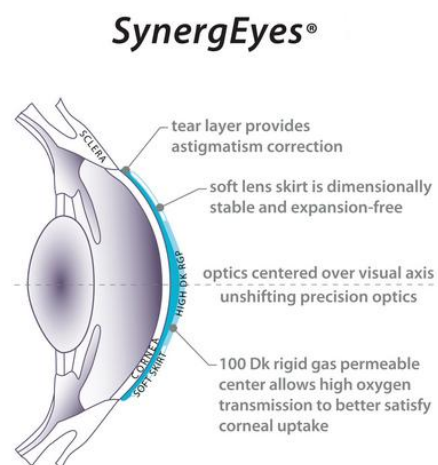
Σε μια προσπάθεια να ξεπεραστούν οι αδυναμίες και τα προβλήματα του SoftPerm, το 2001 η εταιρία "Quarter Lambda Technologies" (αργότερα μετονομάστηκε σε SynergEyes, Inc) ξεκίνησε έρευνα και σχεδίασε ένα νέο

υβριδικό φακό επαφής, ο οποίος το 2005 πήρε έγκριση από το FDA ως υβριδικός Synergeyes. Ο Synergeyes είναι μεγαλύτερος από τον SoftPerm κατά 0,2mm με συνολική διάμετρο 14,5mm. Η διάμετρος της οπτικής του ζώνης είναι 7,8mm, ενώ τόσο το ημίσκληρο κέντρο και η μαλακή περιφέρεια έχουν υψηλές τιμές διαπερατότητας σε οξυγόνο (100 και 9,3 αντίστοιχα).

Μελέτη των B. Pilskaļns et.al, έδειξε ότι ο Synergeyes επιτρέπει σημαντικά περισσότερο οξυγόνο να φτάσει στον κεντρικό κερατοειδή ή 2mm και 4,5mm κροταφικά από το κέντρο του κερατοειδούς κατά τη διάρκεια χρήσης, σε σύγκριση με τον SoftPerm. ^[45]

Επίσης, ο φακός αυτός χρησιμοποιεί ασφαιρικό σχεδιασμό στη βασική του καμπυλότητα, από το κέντρο προς την περιφέρεια και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ήπιου αλλά και προχωρημένου κερατόκωνου. Η αντικατάστασή του είναι βραχυπρόθεσμη.

Τα οπτικά χαρακτηριστικά του ημίσκληρου κέντρου είναι επικεντρωμένα στον οπτικό άξονα με αποτέλεσμα, αφ' ενός να προσφέρουν βέλτιστη οπτική οξύτητα και καλή επικέντρωση, και αφ' ετέρου μειώνουν σημαντικά εκτροπές όπως το θάμβος, οι ακτίνες γύρω από τις φωτεινές πηγές και το άλως. Οι ιδιότητες της μαλακής περιφέρειας παρέχουν σταθερότητα και άνεση κατά τη χρήση, εξαιτίας της ικανοποιητικής περιεκτικότητας σε νερό και της διαπερατότητας σε οξυγόνο.



Εικόνα 18: Σχεδιασμός Synergeyes

Υπάρχουν 3 διαφορετικοί τύποι του υβριδικού Synergeyes ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών. Ο φακός **Synergeyes A** χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ήπιων και μέτριων κερατόκωνων, ο **Synergeyes KC** χρησιμοποιείται σε

προχωρημένα και σοβαρά στάδια και ο **Synergeyes PS** χρησιμοποιείται με μετεγχειρητικές καταστάσεις.

Μελέτη των Y.F.Abdalla et. al, αξιολόγησε τα αρχικά αποτελέσματα του Synergeyes για τη διαχείριση του κερατόκωνου και της διαφανούς εκφύλισης του ορίου του κερατοειδούς (PMD). Συγκεκριμένα, ο υβριδικός φακός εφαρμόστηκε σε 61 οφθαλμούς (44 ασθενείς), 58 από τους οποίους είχαν κερατόκωνο και 3 PMD. Η πιο κοινή ένδειξη για την εφαρμογή Synergeyes ήταν η μειωμένη ανεκτικότητα σε ημίσκληρο φακό ή αποτυχημένη χρήση SoftPerm. Η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε με την εφαρμογή του φακού, από $0,46 \pm 0,42$ logmar σε $0,22 \pm 0,18$ logmar. Κατά τη διάρκεια της μελέτης 22 ασθενείς (36,1%) χρειάστηκε να αλλάξουν κάποια παράμετρο του φακού, όπως βασική καμπυλότητα (17 ασθενείς) και μαλακή περιφέρεια (5 ασθενείς). Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι οι Synergeyes αποτελούν μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική επιλογή έναντι των σκληρών αεροδιαπερατών φακών.^[39]

3.2.4 **Υβριδικός ClearKone**

Ο υβριδικός ClearKone παρουσιάστηκε στην αγορά το 2008 ως ένας φακός ο οποίος παρέχει εξαιρετική επικέντρωση και σταθερότητα, ανεξάρτητα από τη θέση του κώνου. Ο ClearKone διαθέτει ειδικό σχεδιασμό (αντίστροφης γεωμετρίας) θόλου (vault) και σύστημα της μαλακής του περιφέρειας (soft skirt), με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η επαφή με εκτατικούς κερατοειδείς, όπως στην περίπτωση του κερατόκωνου. Έτσι, ο θόλος (που αφορά το ημίσκληρο τμήμα του φακού) καλύπτει τον κερατοειδή χωρίς να προκαλεί ουλή ή εκδορά λόγω επαφής του με την κορυφή του κώνου, με αποτέλεσμα να επιτρέπει την πολύωρη καθημερινή χρήση χωρίς προβλήματα.

Επιπλέον, ο ειδικός θόλος του βελτιστοποιεί το δακρυϊκό φακό που δημιουργείται ανάμεσα στον κερατοειδή και την οπίσθια επιφάνεια του φακού επαφής. Ο υβριδικός περιφερειακός σχεδιασμός του επιτρέπει την ολόημερη ροή δακρύων και κίνηση, παρέχοντας άνετη χρήση των φακών και απλοποιημένη αφαίρεση αυτών. Μ' αυτό τον τρόπο, επαναφέρεται αποτελεσματικά η όραση στην πλειοψηφία των ασθενών με κερατόκωνο, χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η οφθαλμική υγεία ή η άνεση του χρήστη, ακόμα και σε προχωρημένα στάδια. Η σταθερότητα της υβριδικής πλατφόρμας διατηρεί το κεντράρισμα των οπτικών

του στοιχείων πάνω στον άξονα της όρασης, ανεξάρτητα από τη θέση του κώνου μειώνοντας τις εκτροπές με αποτέλεσμα να παρέχεται βελτιωμένη οπτική οξύτητα.^[46]



Εικόνα 19: Σχεδιασμός ClearKone

Ο ClearKone είναι διαθέσιμος σε 12 διαφορετικούς θόλους από 50-700μm (με βήμα 50μm), από τους οποίους ο καθένας μπορεί αν συνδυαστεί με 3 διαφορετικές περιφερειακές καμπυλότητες (flat, medium, steep), για να επιτευχθεί η κατάλληλη εφαρμογή. Επίσης, αν χρειαστεί μπορούν να κατασκευαστούν και εξατομικευμένοι θόλοι και περιφερειακές καμπυλότητες.

Οι G. Carracedo et. al, αξιολόγησαν τα κλινικά αποτελέσματα του ClearKone κατά τον πρώτο μήνα εφαρμογής σε ασθενείς με κερατόκωνο, οι οποίοι ήταν ήδη χρήστες άλλου είδους φακών επαφής. Συνολικά 18 ασθενείς (33 οφθαλμοί) έλαβαν μέρος στη μελέτη, 3 από τους οποίους διέκοψαν τη χρήση των φακών τις πρώτες μέρες εξαιτίας υπερβολικής δυσφορίας. Η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) βελτιώθηκε σημαντικά με τη χρήση του ClearKone σε σχέση με αυτήν από τον προηγούμενο φακό επαφής που χρησιμοποιούσε κάθε ασθενής ($p < 0,001$), όπως επίσης και η άνεση η οποία αξιολογήθηκε υποκειμενικά από τους ασθενείς ($p = 0,043$). Το συμπέρασμα είναι ότι κερατοκωνικοί ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν με επιτυχία τον ClearKone, ωστόσο οι ειδικοί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να προειδοποιούν τους χρήστες όσον αφορά τις επιπλοκές του φακού, καθώς έχουν καταγραφεί σοβαρές μολύνσεις κατά τη χρήση υβριδικών φακών επαφής.^[47]

Παρά τη μεγάλη αποδοχή των ασθενών και την επιτυχημένη κλινική επίδοσή του στην οπτική αποκατάσταση κερατοειδικών ανωμαλιών, ο ClearKone παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα, όπως το ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προχωρημένες εκτασίες, οι οποίες μπορεί να εκτείνονται πέρα από τη ζώνη επαφής, όπως συμβαίνει σε σοβαρό στάδιο διαφανούς εκφύλισης ορίου του κερατοειδούς (PMD). Επίσης, έχουν καταγραφεί περιστατικά σοβαρού οιδήματος επιθηλίου^[48], καθώς και περιπτώσεις κερατίτιδας.^[49]

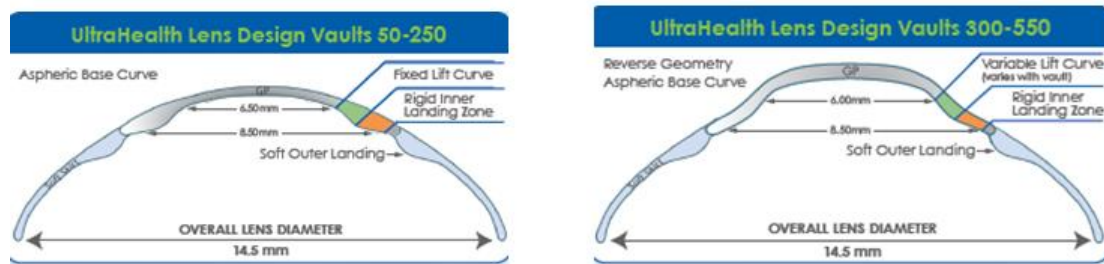
3.2.5 Υβριδικός Ultrahealth

Ο Ultrahealth αποτελεί εξέλιξη του ClearKone και ανήκει στην τελευταία γενιά των υβριδικών φακών επαφής. Ο Ultrahealth σχεδιάστηκε για να περιορίσει τις αδυναμίες και τα μειονεκτήματα των σκληρικών, υβριδικών και φακών σιλικόνης-υδρογέλης με χαμηλή διαπερατότητα σε O₂ χωρίς να υστερεί σε άνεση, οξύτητα και ασφάλεια. Ο Ultrahealth ενδείκνυται για ασθενείς με ανώμαλο αστιγματισμό, κερατόκωνο, εκτασίες, μετά από ένθεση ενδοστρωματικών δακτυλίων (intacts) και μετά από επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (cross-linking). Επίσης, από τη χρήση του μπορούν να επωφεληθούν δυσραροποιημένοι χρήστες σκληρών αεροδιαπερατών φακών επαφής, χρήστες του υβριδικού ClearKone ή της τεχνικής riggyback που αναζητούν καλύτερη όραση και άνεση από τους φακούς επαφής τους.

3.2.5.1 Σχεδιασμός

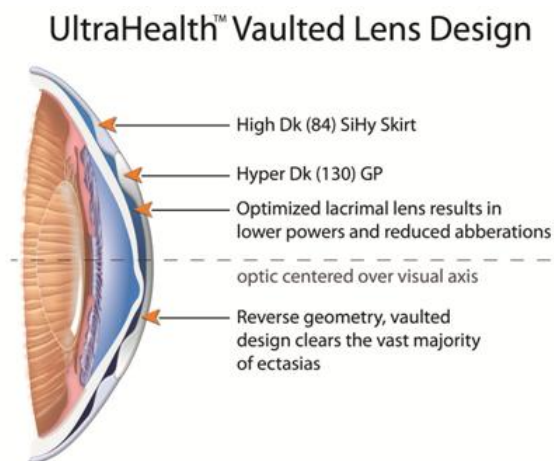
Ο Ultrahealth είναι κατασκευασμένος από ένα σκληρό αεροδιαπερατό υλικό, (Petafocon A) με υψηλή τιμή διαπερατότητας σε O₂ (DK=130) και από υλικό σιλικόνης υδρογέλης (hem-larafilcon A) επίσης υψηλής διαπερατότητας σε O₂ (DK=84). Το σκληρό αεροδιαπερατό κέντρο παρουσιάζει ασφαιρικό σχεδιασμό προσφέροντας διαυγή όραση, ενώ η μαλακή περιφέρεια παρέχει άνεση και επικέντρωση. Ο ειδικός σχεδιασμός του συγκεκριμένου υβριδικού φακού περιλαμβάνει προηγμένο σύστημα αντίστροφης γεωμετρίας, το οποίο προσφέρει διπλάσιο θόλο σε σχέση με προηγούμενους υβριδικούς σχεδιασμούς, με αποτέλεσμα την εξυπηρέτηση περισσότερων ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι ο σχεδιασμός ποικίλει ανάλογα με την ανάγκη του ασθενούς για περισσότερο θόλο. Με την αντίστροφη γεωμετρία μπορούμε να έχουμε ένα σύστημα σχεδιασμού θόλου το οποίο είναι ικανό να ανασηκώνει τη βασική καμπυλότητα του φακού

πάνω από την επιφάνεια του κερατοειδούς. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να διευκολύνει ασθενείς με προχωρημένες εκτασίες.



Εικόνα 20: Ειδικός σχεδιασμός Ultrahealth με ποικιλία παραμέτρων για εφαρμογή σε πληθώρα εκτασιών

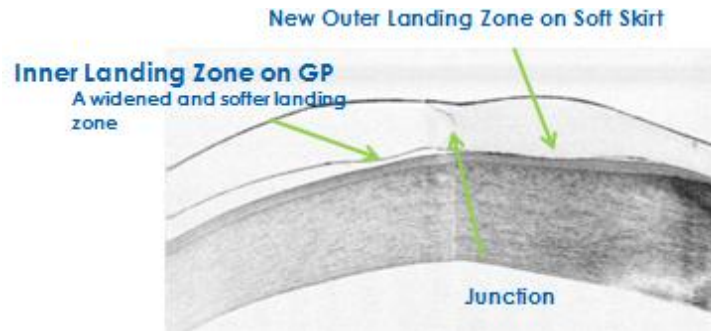
Επίσης, το σύστημα αντίστροφης γεωμετρίας αποτρέπει την επαφή της κορυφής του κώνου με τον κερατοειδή. Ακόμη ο Ultrahealth συμβάλλει στη μείωση των οπτικών εκτροπών και στην εξασφάλιση βέλτιστης οπτικής οξύτητας μέσω του σταθερού κεντραρίσματός του με τον άξονα της όρασης. Τέλος, ο βελτιστοποιημένος δακρυϊκός φακός που δημιουργείται έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη δύναμη φακού και λιγότερες οπτικές εκτροπές.



Εικόνα 21: Σχεδιασμός θόλου Ultrahealth

Ακόμη μια βελτίωση στο σχεδιασμό σε σύγκριση με τον προκάτοχό του ClearKone αποτελούν οι νέα εσωτερική (ILZ) και εξωτερική (OLZ) ζώνη επαφής. Στον Ultrahealth η εσωτερική ζώνη επαφής είναι διευρυμένη και περισσότερο ευθυγραμμισμένη με τον κερατοειδή, παρέχοντας έτσι μια πιο μαλακή "περιοχή προσγείωσης" του φακού με τον κερατοειδή. Επίσης, παρατηρούμε μια νέα

εξωτερική ζώνη επαφής, όπου η μαλακή περιφέρεια του φακού έρχεται σε επαφή με τον κερατοειδή. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην άνεση κατά τη χρήση. Οι δύο αυτές ζώνες στο σύνολό τους αυξάνουν την κυκλοφορία των δακρύων σε σύγκριση με άλλα είδη υβριδικών φακών επαφής.



Εικόνα 22: Ζώνες επαφής του υβριδικού Ultrahealth

Τέλος, άλλα χαρακτηριστικά βελτίωσης του Ultrahealth που αξίζει να αναφέρουμε για το σκληρό αεροδιαπερατό κέντρο είναι η μικρότερη γωνία διαβροχής (34°) και η προσθήκη φίλτρου για υπεριώδη ακτινοβολία A και B, ενώ για τη μαλακή περιφέρεια η αυξημένη περιεκτικότητα σε νερό (32%), γεγονός πολύ σημαντικό που συνεισφέρει στην πολύωρη χρήση του φακού ημερησίως χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα.

3.2.5.2 Αντενδείξεις

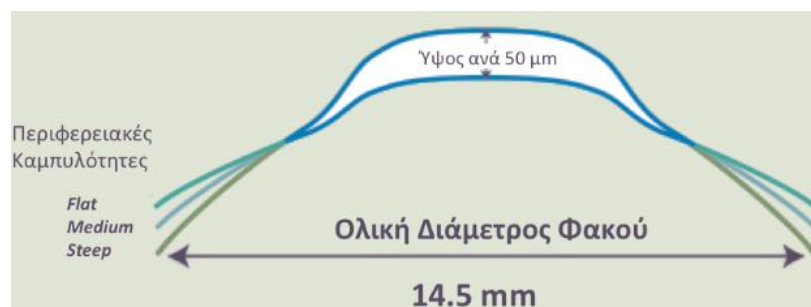
Ο Ultrahealth αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Οξεία φλεγμονή ή μόλυνση του προσθίου θαλάμου του οφθαλμού
- Μειωμένη ευαισθησία κερατοειδούς
- Οποιαδήποτε οφθαλμική ασθένεια εκτός από κερατόκωνο ή ανωμαλία του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα
- Σοβαρή ξηροφθαλμία (dry eye)
- Οποιαδήποτε συστηματική πάθηση που μπορεί να επηρεάζει τον οφθαλμό ή να επιδεινώνεται από τη χρήση φακών επαφής
- Αλλεργικές αντιδράσεις της οφθαλμικής επιφάνειας που μπορεί να προκαλούνται ή να επιδεινώνονται από τη χρήση φακών επαφής ή υγρών καθαρισμού

- Αλλεργία σε οποιοδήποτε συστατικό του φακού ή στα υγρά φύλαξης και καθαρισμού
- Οποιαδήποτε κερατοειδική μόλυνση (μικροβιακή, βακτηριδιακή ή από ιό)
- Ερυθρότητα ή έντονη ενόχληση

3.2.5.3 Διαθεσιμότητα-Παράμετροι

Η δοκιμαστική κασετίνα περιλαμβάνει 26 φακούς, ενώ υπάρχει διαθεσιμότητα άλλων 7 κατόπιν παραγγελίας. Ο Ultrahealth είναι διαθέσιμος σε 11 διαφορετικούς θόλους (50-550μm) με βήμα 50μm, κάθε ένας από τους οποίους μπορεί να συνδυαστεί με 3 περιφερειακές καμπυλότητες steep, medium, flat. Η ολική διάμετρος του είναι 14,5mm. Το εύρος της σφαιρικής δύναμης κυμαίνεται από -20,00 έως -8,50 με βήματα 0,50 dpt, από -8,00 έως +2,00 σε βήματα 0,25 dpt και από +2,50 έως +10,00 με βήματα 0,50 dpt. Η συνιστώμενη χρήση του φακού είναι καθημερινή, ενώ η αντικατάστασή του είναι 6μηνη.



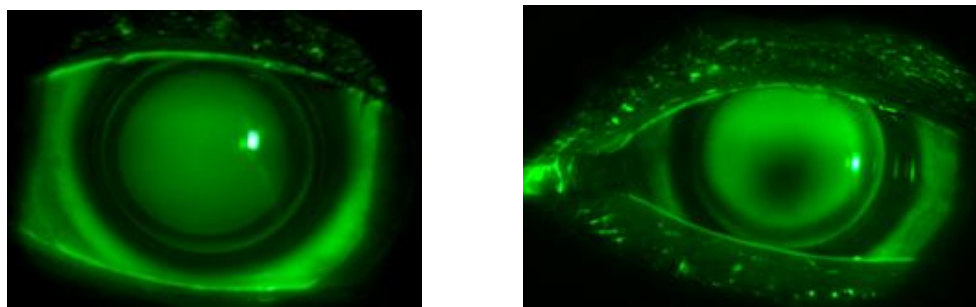
Εικόνα 23: Σχεδιασμός Ultrahealth

Κάθε δοκιμαστικός φακός φέρει σήμανση από laser τα οποία δηλώνουν το είδος του φακού, την τιμή του θόλου και την περιφερειακή καμπυλότητα έτσι ώστε ο εφαρμοστής να είναι σίγουρος ότι ο κάθε φακός βρίσκεται στο σωστό φιαλίδιο. Παράδειγμα: Ultrahealth (H) / Vault (10, 15, ...) / Skirt curve (F,M,S). Η τιμή θόλου 10 αντιστοιχεί σε 100μm, η τιμή 15 σε 150μm κλπ, ενώ όσον αφορά την καμπυλότητα το F αντιστοιχεί σε flat, το M σε medium και το S σε steep.

3.2.5.4 Αξιολόγηση εφαρμογής σύμφωνα με το μοτίβο φλουροσκεΐνης

Η αξιολόγηση της εφαρμογής του θόλου είναι ανεξάρτητη από αυτή της περιφερειακής καμπυλότητας, όπως και στον υβριδικό ClearKone. Σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευαστικής εταιρίας η ιδανική εφαρμογή απαιτεί απόσταση 100-150 μm από την κορυφή του κώνου, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν θα υπάρξει επαφή ακόμα και μετά από μερικές ώρες, όπου ο φακός λόγω της σιλικόνης κατακάθεται, με αποτέλεσμα να χάνονται περίπου 50-60 μm .

Για τον **προσδιορισμό του σωστού θόλου**, ξεκινάμε με τιμή θόλου 250 μm και flat περιφερειακή καμπυλότητα. Μετά από 3-4 λεπτά χρησιμοποιώντας μπλε φίλτρο αναμένουμε να δούμε 2 εικόνες (εικόνα 24). Στην πρώτη περίπτωση βλέπουμε συγκέντρωση-λίμναση (clearance) της χρωστικής, ενώ στη δεύτερη βλέπουμε επαφή της κορυφής του κώνου με το φακό, εξαιτίας της απουσίας χρωστικής στο σημείο αυτό (bearing).

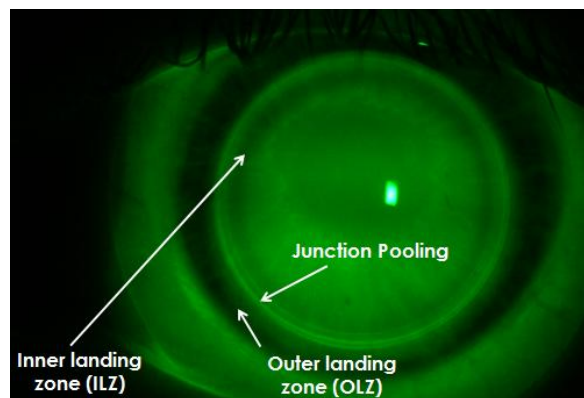


Εικόνα 24: Απεικόνιση εφαρμογής για τον προσδιορισμό του θόλου. Αριστερά κεντρική συγκέντρωση (clearance), δεξιά επαφή με την κορυφή του κώνου (bearing).

Στην περίπτωση που παρατηρήσουμε συγκέντρωση της χρωστικής μειώνουμε την τιμή του θόλου κατά 100 μm , με σκοπό να εντοπίσουμε την πρώτη επαφή με την κορυφή του κώνου. Μ' αυτό τον τρόπο μπορούμε να καταλάβουμε που βρίσκεται ο κώνος. Αν ο εφαρμοστής χαρακτηρίζει ήπια την επαφή προσθέτει 100 μm , ενώ αν αυτή είναι έντονη προσθέτει 150 μm για τον προσδιορισμό του σωστού θόλου.

Αντίθετα, στην περίπτωση που παρατηρήσουμε επαφή της χρωστικής προσθέτουμε 100 μm στην τιμή του θόλου μέχρι να παρατηρήσουμε την πρώτη συγκέντρωση της χρωστικής. Αν η επαφή χαρακτηριστεί ως ήπια προσθέτουμε 50 μm στην τιμή του θόλου, ενώ αν χαρακτηριστεί ως έντονη προσθέτουμε 100 μm για τον προσδιορισμό του σωστού θόλου.

Για τον προσδιορισμό της καμπυλότητας της μαλακής περιφέρειας πρέπει αρχικά να αξιολογήσουμε τη flat καμπυλότητα του τελικού διαγνωστικού φακού, του οποίου προσδιορίσαμε νωρίτερα το θόλο. Ο εφαρμοστής εξετάζει την ύπαρξη συγκέντρωσης της χρωστικής στην εσωτερική ζώνη επαφής (ILZ). Αυτό που περιμένουμε να δούμε σε μια επιτυχημένη εφαρμογή είναι μια ελαφριά επαφή (faint touch) στην περιοχή αυτή 3-4 λεπτά μετά την εισαγωγή του φακού (εικόνα 25). Σ' αυτό το σημείο το σκληρό αεροδιαπερατό τμήμα του φακού ακουμπά μαλακά πάνω στον κερατοειδή. Επίσης, μας ενδιαφέρει να υπάρχει συγκέντρωση της χρωστικής στο κέντρο (το οποίο αντιστοιχεί στον προσδιορισμένο θόλο) και στο όριο μεταξύ σκληρού και μαλακού τμήματος του φακού (junction), ενώ στην εξωτερική ζώνη επαφής (OLZ), όπου η μαλακή περιφέρεια ακουμπά στον κερατοειδή και κρατά ουσιαστικά το φακό στη θέση του, αναμένουμε ένα σκοτεινό "δαχτυλίδι" (λόγω έλλειψης χρωστικής στην περιοχή αυτή).



Εικόνα 25: Απεικόνιση ιδανικής εφαρμογής Ultrahealth με pattern φλουοροσκεΐνης

Επίσης, ο φακός θα πρέπει να ελέγχεται ως προς την επικέντρωσή του (η οποία παρέχεται από τη μαλακή περιφέρεια αποτελούμενη από υλικό σιλικόνης-υδρογέλης) και την καλή του κινητικότητα, η οποία δε θα πρέπει να ξεπερνά το 1mm (σε ευθεία και προς τα πάνω βλεμματική θέση). Ωστόσο, η κίνηση του φακού μετά από μερικές ώρες μπορεί να μειωθεί και δε θεωρείται υποχρεωτική για να υπάρχει επάρκεια οξυγόνου, λόγω της υψηλής διαπερατότητας τόσο του ημίσκληρου κέντρου, όσο και της μαλακής περιφέρειας. Τέλος, σημαντική είναι και η άνεση του ασθενούς κατά τη χρήση του φακού, η οποία πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για τυχόν αλλαγές στις παραμέτρους.

3.2.5.5 Προσδιορισμός δύναμης φακού

Ο προσδιορισμός της δύναμης του φακού πραγματοποιείται με επιδιάθλαση. Η διαδικασία αυτή, όπως αναφέραμε και παραπάνω, μας προσδιορίζει τον τελικό φακό επαφής που θα χρησιμοποιήσει ο ασθενής. Λόγω του προηγμένου συστήματος εφαρμογής, η επιδιάθλαση πραγματοποιείται εύκολα με ένα φορόπτερο ή με σετ φακών σε δοκιμαστικό σκελετό. Η δύναμη των διαγνωστικών φακών είναι βαθμονομημένη ώστε να αλλάζει με τον ίδιο ρυθμό, όπως η τιμή του θόλου. Επομένως, οποιοδήποτε φακοί εντός της δοκιμαστικής κασετίνας θα απαιτούν την ίδια επιδιάθλαση. Συγκεκριμένα, η κατασκευαστική εταιρία έχει υπολογίσει και βελτιστοποιήσει κάθε μια από τις βασικές καμπυλότητες με συγκεκριμένη δύναμη, ενώ κάθε θόλος έχει επίσης συγκεκριμένη δύναμη. Επομένως ο εφαρμοστής χρειάζεται να προσδιορίσει την επιδιάθλαση σε ένα μόνο δοκιμαστικό φακό. Ο παρακάτω πίνακας είναι ιδιαίτερα κατατοπιστικός.

Vault Power Chart	
Vault (μ)	Rx (D)
050	Plano
100	-2.00
150	-4.00
200	-6.50
250	-9.00*
300	-6.50
350	-8.00
400	-9.00
450	-10.50
500	-12.00
550	-14.00

Εικόνα 26: Πίνακας αντιστοιχίας θόλου και δύναμης δοκιμαστικού φακού. Το προσδιοριζόμενο σφαίρωμα κατά την επιδιάθλαση προστίθεται στη δύναμη του φακού, ανάλογα με την τιμή του θόλου.

Για παράδειγμα αν έχουμε προσδιορίσει τιμή θόλου 150 μ m και σφαίρωμα -2.00dpt κατά την επιδιάθλαση, τότε προσθέτουμε -4.00dpt, οι οποίες αντιστοιχούν στο συγκεκριμένο θόλο και παραγγέλνουμε φακό δύναμης -6.00dpt.

3.2.5.6 Επανεξέταση

Η επανεξέταση συνίσταται μετά από μια εβδομάδα χρήσης των φακών από τον ασθενή. Ο ασθενής θα πρέπει να φορά τους φακούς του τουλάχιστον 2-5 ώρες πριν το ραντεβού με τον εφαρμοστή. Κατά την επανεξέταση ο εφαρμοστής θα πρέπει να αξιολογήσει 4 πράγματα:

1. Κινητικότητα φακού: Ο φακός θα πρέπει να μετακινείται με το βλεφαρισμό και με το τεστ της προς τα πάνω ώθησης. Στην περίπτωση που δεν παρατηρείται κίνηση, ο εφαρμοστής ενσταλάζει φλουοροσκεΐνη και αξιολογεί τη ροή των δακρύων στη σχισμοειδή λυχνία
2. Άνεση ασθενούς: Αίσθηση άνεσης από τον ασθενή κατά τη χρήση των φακών
3. Οπτική Οξύτητα
4. Κατάσταση κερατοειδούς: Πραγματοποιείται έλεγχος στη σχισμοειδή λυχνία για τυχόν προβλήματα στον κερατοειδή. Αν ο ασθενής αναφέρει ενοχλήσεις ή ο εφαρμοστής παρατηρήσει κάποια αλλοίωση ή στίξη θα πρέπει να απομακρύνει τους φακούς και με φλουοροσκεΐνη να αξιολογήσει την έκταση του προβλήματος. Στη συνέχεια μπορεί να τοποθετήσει εκ νέου το φακό και να ελέγξει για τυχόν επαφή του κερατοειδούς με το σκληρό αεροδιαπερατό τμήμα του φακού (ILZ).

Γενικά είναι αποδεκτή η εφαρμογή όπου κατά την επανεξέταση παρατηρείται μια ελαφριά επαφή με την κορυφή, χωρίς να αναφέρονται προβλήματα άνεσης, ενώ ταυτόχρονα συνυπάρχει ομαλή κινητικότητα με τους βλεφαρισμούς και απουσία στίξης του κερατοειδούς ή διάρρηξης του επιθηλίου.

3.3 Αξιολόγηση εφαρμογής με απεικονιστικό σύστημα

Παρά το γεγονός ότι η χρήση της σχισμοειδούς λυχνίας είναι αναντικατάστατη για την αξιολόγηση της εφαρμογής των φακών επαφής, από μόνη της δίνει περιορισμένο αριθμό πληροφοριών σχετικά με τη σχέση μεταξύ της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και της οπίσθιας επιφάνειας του φακού επαφής. Για το λόγο αυτό η αξιολόγηση μιας εφαρμογής με το μοτίβο φλουοροσκεΐνης αποτέλεσε μια διαδικασία ρουτίνας για τους εφαρμοστές. Ωστόσο, σε περιπτώσεις

υπερβολικής συγκέντρωσης (clearance) παρατηρείται δυσκολία στην αξιολόγηση αυτής της σχέσης, όπου το μοτίβο της φλουροσκεΐνης αποτελείται από μια εξαιρετικά λαμπερή εικόνα. Ανάλογα προβλήματα παρουσιάζονται όταν παρατηρείται φαινομενική επαφή με τον κερατοειδή, εξαιτίας της δυσκολίας των μορίων της φλουροσκεΐνης να διεισδύσουν σε μια στενή περιοχή. Επίσης, έρευνες δείχνουν ότι η χρήση της φλουροσκεΐνης κατά την εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία δεν είναι αρκετή για να αξιολογήσει με ακρίβεια τόσο την εφαρμογή ενός φακού επαφής, όσο και την επικέντρωση και την κίνηση του φακού. ^[50]

Σύμφωνα με τους Young et.al η καλύτερη ακρίβεια στην αξιολόγηση της εφαρμογής του φακού επαφής και της σχέσης του με την οφθαλμική επιφάνεια μπορεί να είναι χρήσιμη για να επιτευχθεί βέλτιστη εφαρμογή και για να βελτιωθούν κατ' επέκταση τα ποσοστά επιτυχίας, ιδιαίτερα σε αστιγματικούς οφθαλμούς και σε παθολογικούς κερατοειδείς. ^[51]

Επομένως, καταλαβαίνουμε την ανάγκη για τη χρήση αντικειμενικών μεθόδων που διέπονται από συστήματα υψηλής ανάλυσης απεικόνισης της οφθαλμικής επιφάνειας στην οποία έχει εφαρμοστεί ένας φακός επαφής.

Υπάρχουν ευρέως 4 διαθέσιμες τεχνολογίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν γι' αυτό το σκοπό:

1. Απεικόνιση μέσω υψηλής συχνότητας υπερήχων: Το κύριο μειονέκτημα της συγκεκριμένης τεχνικής είναι η ανάγκη εμβάπτισης, η οποία μπορεί να αλλάξει τις συνθήκες της μέτρησης. Η υψηλή συχνότητα της τάξης των 50MHz μας δίνει 20-30μm αξονικής ανάλυσης.

2. Εφαρμογή οπτικών μεθόδων-Scheimpflug camera: Από τα πιο εξελιγμένα διαθέσιμα όργανα που χρησιμοποιούν αυτή την τεχνολογία είναι το Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany), το οποίο χρησιμοποιεί περιστρεφόμενη ψηφιακή Scheimpflug κάμερα για την απεικόνιση και ανάλυση του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Ωστόσο μελέτη των B. J. Kaluzny et.al, έδειξε ότι το Pentacam δεν είναι ικανό να απεικονίζει ένα φακό επαφής στην οφθαλμική επιφάνεια, πιθανώς εξαιτίας της χαμηλής διασποράς του υλικού του φακού. ^[52] Οι L. Sorbara et.al μελέτησαν τη χρήση της τοπογραφίας στον καθορισμό του τύπου και του μεγέθους του κώνου σε ασθενείς με κερατόκωνο και PMD, καθώς και την τελική οπίσθια διάμετρο οπτικής ζώνης (BOZD) και της ολικής διαμέτρου

του φακού. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι σχετίζοντας την BOZD με το μέγεθος του κώνου όπως αυτό καθορίζεται από τον τοπογραφικό χάρτη μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην εφαρμογή φακών επαφής με μεγάλη επιτυχία. ^[53]

3. Χρήση ειδικών λογισμικών: Οι P. Mandathara et. al παρουσίασαν το 2012 το λογισμικό **Fitscan**, το οποίο είναι ενσωματωμένο στο τοπογραφικό σύστημα Orbscan II (Bausch & Lomb Surgical, Rochester, NY). ^[54] Το Fitscan λαμβάνοντας υπόψη τις παραμέτρους της τοπογραφίας, μπορεί να περιορίσει την επιλογή του αρχικού δοκιμαστικού φακού, καθώς συνδυάζει τα χαρακτηριστικά του κερατοειδούς με μια βάση δεδομένων. Επίσης εκθέτει ένα προσομοιωμένο μοτίβο φλουροσκεϊνης του φακού επαφής που έχει επιλεγεί από το σύστημα, καθώς και τοπογραφικό χάρτη, ο οποίος είναι χρήσιμος για σύγκριση των καμπυλοτήτων με τον προσομοιωμένο φακό επαφής. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του αριθμού των δοκιμών από τον εφαρμοστή, καθώς και να οριστικοποιήσει τις παραμέτρους του τελικού φακού επαφής.

4. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT): Η λειτουργία του βασίζεται σε υψηλής ανάλυσης απεικόνιση, η οποία παρέχει συγχρονικές εικόνες δομών με ασθενή απορρόφηση και σκέδαση, χωρίς να έρχεται σε επαφή με τον εξεταζόμενο ιστό.

3.3.1 Οπτική Τομογραφία Συνοχής προσθίου ημιμορίου (A/S OCT)

3.3.1.1 Τεχνολογία OCT-βασικές αρχές

Η τεχνολογία OCT βασίζεται στο συμβολόμετρο του Michelson για να συγκρίνει μια μερικώς σύμφωνη δέσμη αναφοράς με μια άλλη που ανακλάται από τον εξεταζόμενο ιστό. Οι 2 δέσμες συνδυάζονται και συμβολή μεταξύ των 2 οπτικών σημάτων συμβαίνει μόνο όταν τα μήκη της διαδρομής τους αντιστοιχούν εντός του μήκους συνοχής του φωτός. ^[55] Τόσο το μέγεθος, όσο και η απόσταση μέσα στον ιστό του ανακλώμενου και οπισθοσκεδαζόμενου φωτός καθορίζονται με ανάλυση της κλίμακας μικρόμετρο (10⁻⁶ m), χρησιμοποιώντας ένα κατοπτρικό σύστημα μέτρησης. Έτσι παρέχεται πληροφορία ανάλογη με τον υπέρηχο τύπου A-scan. Μια τομογραφική εικόνα ανάλογη με τον υπέρηχο τύπου B-scan μπορεί να δημιουργηθεί από ταυτόχρονη απεικόνιση συνεχόμενων σαρώσεων.

Το σήμα του OCT από ένα συγκεκριμένο τμήμα ιστού είναι ο συνδυασμός της ανακλαστικότητάς του και των ιδιοτήτων απορρόφησης και σκέδασης των

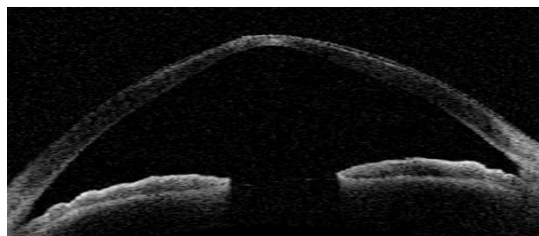
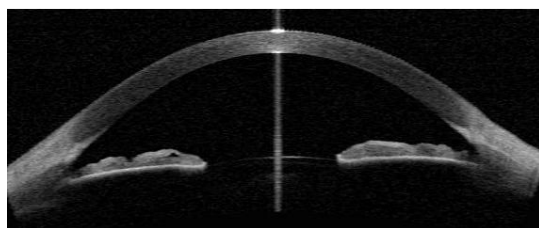
υπερκείμενων ιστών. Ουσιαστικά πραγματοποιούνται ανακλάσεις στα όρια μεταξύ 2 υλικών με διαφορετικούς δείκτες διάθλασης και από ένα ιστό με υψηλό συντελεστή σκέδασης, μαζί με μια τάση για διάχυση του φωτός με κατεύθυνση προς τα πίσω. Η εγκάρσια ανάλυση της εικόνας του OCT περιορίζεται από το φαινόμενο της περίθλασης. Οι εικόνες απεικονίζονται με μια ψευδή κλίμακα χρωμάτων όπου τα θερμά χρώματα αντιπροσωπεύουν περιοχές με υψηλή ανακλαστικότητα, ενώ τα ψυχρά χρώματα αφορούν περιοχές μειωμένης ή και καθόλου ανακλαστικότητας. Τα πρώτα OCT χρησιμοποιούσαν φως μήκους κύματος στα 843nm, με διαμήκη ανάλυση στα 10-20μm και βάθος διείσδυσης μερικά χιλιοστά. Ο πρώτος τομογράφος που χρησιμοποιήθηκε σε ανθρώπινο οφθαλμό παρουσιάστηκε το 1991 από την ομάδα του Fujimoto.^[56]

Υπάρχουν διάφορα διαθέσιμα συστήματα OCT. Το συμβατικό διαθέτει ένα σύστημα το οποίο λειτουργεί στο πεδίο του χρόνου (Time Domain OCT). Χρησιμοποιείται για την απεικόνιση διαφόρων οφθαλμικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου και του κερατοειδούς. Το μήκος κύματος της φωτοδιόδου είναι στα 1310nm, έχει ανάλυση στα 10-18μm και ειδικεύεται σε μετρήσεις 1 διάστασης, αν και έχουν παρουσιαστεί και μετρήσεις 2 διαστάσεων σχετικά με απεικόνιση φακού επαφής.^[55] Επίσης ένα άλλο μειονέκτημά του είναι το μεγάλο χρονικό διάστημα απόκτησης μιας εικόνας (της τάξης των 4sec). Σ' αυτή την κατηγορία ανήκει το OCT προσθίου ημιμορίου Visante (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), το οποίο εισήχθη στην αγορά το 2005.

Ένα νέο OCT που χρησιμοποιεί σύστημα που λειτουργεί στο πεδίο Fourier και ονομάζεται Spectral Domain OCT σχεδιάστηκε από την ομάδα του Wojtkowski το 2002. Διαθέτει μεγαλύτερη ευαισθησία και μικρότερο χρόνο απόκτησης μιας εικόνας (100-250msec), με αποτέλεσμα να υπερτερεί σε ποιότητα και να έχει τη δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης. Τα OCT που ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία έχουν διαμήκη ανάλυση περίπου στα 5μm, ενώ για την απεικόνιση του προσθίου ημιμορίου το πλάτος σάρωσης είναι 3-6mm. Ωστόσο για την απεικόνιση λεπτομερειών (πχ. δακρυϊκού μηνίσκου) απαιτείται μεγαλύτερο πλάτος σάρωσης.

3.3.1.2 OCT προσθίου ημιμορίου-εφαρμογές

Εκτός από την απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς, η εξέλιξη της οπτικής τομογραφίας συνοχής συνεχίζεται με την απεικόνιση του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού (anterior segment). Γενικά τα OCT προσθίου ημιμορίου έχουν τη δυνατότητα απεικόνισης δομών όπως ο κερατοειδής, ο πρόσθιος θάλαμος και η γωνία προσθίου θαλάμου.^[57] Τα ισχυρότερα ανακλώμενα σήματα λαμβάνονται από το επιθήλιο του κερατοειδούς, την ίριδα και το σκληρό. Η λεπτομερής πληροφορία σχετικά με το σχήμα της οφθαλμικής επιφάνειας είναι εξαιρετικά χρήσιμη για τη διάγνωση κερατοειδικών εκτασιών όπως ο κερατόκωνος, για την εφαρμογή μαλακών και άκαμπτων φακών επαφής και για τον έλεγχο υποψηφίων διαθλαστικής χειρουργικής.



Εικόνα 27: Απεικόνιση φυσιολογικού (πάνω) και κερατοκωνικού οφθαλμού (κάτω) με Visante OCT. Παρατηρούμε την εκτάνυση και τη χαρακτηριστικά λέπτυνση στην περίπτωση του κερατόκωνου.

Ακόμη με το OCT προσθίου ημιμορίου γίνεται εφικτή η **αξιολόγηση της σχέσης φακού επαφής και κερατοειδούς** και της **απεικόνισης ενός οφθαλμού κατά τη χρήση φακού επαφής**. Οι J. M. Gonzalez-Meijome et.al μελέτησαν τη χρησιμότητα του OCT Copernicus HR (Optopol Technology SA Zawiercie, Poland), το οποίο βασίζεται στην τεχνολογία Spectral Domain OCT με υψηλή ανάλυση, στην απεικόνιση της σχέσης φακού επαφής και κερατοειδούς χρησιμοποιώντας διαφορετικά είδη φακών επαφής (RGP, ορθοκερατολογικούς, semiscleral και μαλακούς με αυξημένο πάχος) σε υγιή άτομα άλλα και σε ασθενείς με κερατόκωνο. Το αποτέλεσμα ήταν ότι η υψηλή ανάλυση σε συνδυασμό με τη συγκεκριμένη τεχνολογία συνεισφέρουν σημαντικά στη

λεπτομερή απεικόνιση και στην ποσοτικοποίηση ανατομικών δομών του κερατοειδούς, όπως επίσης και του φακού επαφής (πχ. μέτρηση πάχους) με ιδιαίτερη ακρίβεια. ^[58]

Μελέτη των B. J. Kaluzny et.al αξιολόγησε τη χρήση της τεχνολογίας Spectral Domain για την απεικόνιση του κερατοειδούς κατά τη χρήση φακών επαφής, καθώς και την **αξιολόγηση της εφαρμογής** από την εικόνα του OCT. ^[59] Ακόμη, στην ίδια μελέτη οι ερευνητές αναδεικνύουν και μια άλλη ενδιαφέρουσα εφαρμογή του OCT που αφορά την **απεικόνιση επιπλοκών** που σχετίζονται με φακούς επαφής, όπως είναι η τοπική κερατίτιδα και κηλίδα βλέννας, η οποία δημιουργείται συνήθως κάτω από φακούς σιλικόνης-υδρογέλης και συνήθως προκαλεί κοίλανση στο επιθήλιο.

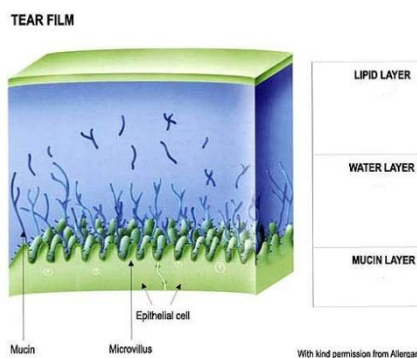
Σ' αυτό το σημείο αξίζει να σημειώσουμε ότι η χρήση υψηλής ανάλυσης συστημάτων OCT μπορεί να απεικονίσει την **κίνηση του φακού** κατά το βλεφαρισμό και την **επικέντρωσή του**. ^[60] Η κίνηση του φακού είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αξιολόγηση της εφαρμογής, καθώς και για τη διατήρηση άνεσης και της οφθαλμικής υγείας του χρήστη. Επίσης χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες που λαμβάνονται από το OCT μπορούμε να ελέγξουμε για τυχόν σημεία πίεσης του φακού στην οφθαλμική επιφάνεια και έτσι να κρίνουμε το κατά πόσο υπάρχει αντιστοιχία του φακού με τον κερατοειδή.

ΜΕΡΟΣ 4ο: Δακρυϊκή Στιβάδα

4.1 Ανατομία

Η δακρυϊκή στιβάδα είναι ιδιαίτερα σημαντική για την όρασή μας λόγω του ρόλου που παίζει στη διάθλαση του φωτός. Επίσης είναι σημαντική όσον αφορά τη χρήση των φακών επαφής, εξαιτίας του γεγονότος ότι ο φακός επαφής επιπλέει πάνω στα δάκρυα.

Το δακρυϊκό φιλμ καλύπτει το βολβικό και το μεσοβλεφάριο επιπεφυκότα του κερατοειδούς και είναι η πρώτη "δομή" που συναντά το φως προσπίπτοντας στον οφθαλμό. Η προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα αποτελείται από τρεις υποστιβάδες: Την ελαιώδη (λιπώδη), την υδάτινη και τη βλενώδη στιβάδα. Η **ελαιώδης στιβάδα** αποτελεί φραγμό κατά μήκος του ελεύθερου βλεφαρικού χείλους που συγκρατεί την υπερχειλίση των δακρύων προς τα έξω και εμποδίζει τη μόλυνση της δακρυϊκής στιβάδας. Έχει πάχος περίπου 0,1 mm και παράγεται από τους μείβομιανούς αδένες των βλεφάρων. Η **υδάτινη στιβάδα** έχει πάχος 6-7 mm και παράγεται από το δακρυϊκό αδέν. Αποτελεί το 90% του πάχους της δακρυϊκής στιβάδας και περιέχει γλυκόζη, πρωτεΐνες, άλατα κλπ. Ο ρόλος της είναι να θρέφει και να προστατεύει το επιθήλιο του κερατοειδούς παρέχοντας ένα μέσο για μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στον ανάγγειο κερατοειδικό ιστό. Τέλος, η **βλενώδης στιβάδα** έχει πάχος 0,02-0,05μm και παράγεται από τους δακρυϊκούς αδένες του επιπεφυκότα. Αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες και δρα ως επιφανειοδραστική ουσία εξασφαλίζοντας την εξάπλωση της υδάτινης στιβάδας στο επιθήλιο του κερατοειδούς. Είναι σημαντική γιατί απομακρύνει ξένα σώματα από την οφθαλμική επιφάνεια, (λειαινόντάς την) και προστατεύει μέσω λίπανσης (βλεφαρισμοί) από εξωγενείς προσβολές.



Εικόνα 28: Ανατομία δακρυϊκής στιβάδας

4.2 Λειτουργίες δακρυϊκής στιβάδας

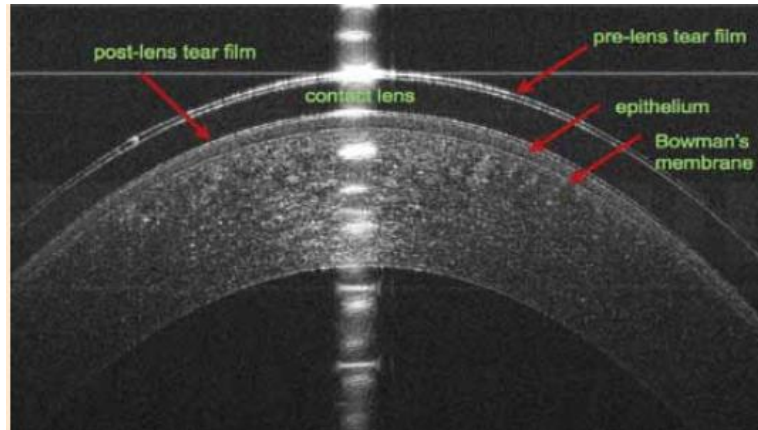
Η δακρυϊκή στιβάδα έχει πολλαπλές λειτουργίες:

- **Οπτική λειτουργία:** Δημιουργεί λεία, ομοιόμορφη οπτική επιφάνεια στον κερατοειδή, γεμίζοντας τα κενά των μικροανωμαλιών της επιφάνειας του επιθηλίου.
- **Μηχανική λειτουργία:** Υγραίνει την επιφάνεια του οφθαλμού, δρα ως λιπαντικό μέσο, και ως "όχημα" για την απομάκρυνση νεκρών κυττάρων, βλέννας και ξένων σωμάτων.
- **Τροφική λειτουργία:** Παρέχει στον κερατοειδή τα απαραίτητα συστατικά για τη μεταβολική του δραστηριότητα και ιδίως οξυγόνο που φθάνει στον κερατοειδή με διάχυση, αφού πρώτα διαλυθεί στα δάκρυα από τον ατμοσφαιρικό αέρα.
- **Αμυντική λειτουργία:** Παρέχει αντιβακτηριδιακές ουσίες (λυσοζύμη, λακτοφερίνη κλπ). Η βλέννα δεσμεύει μηχανικά και απομακρύνει διάφορα σωματίδια. Επίσης έχει και αντιοξειδωτική δράση.

4.3 Απεικόνιση και αξιολόγηση δακρυϊκής στιβάδας μέσω OCT

Η συμβολή των δακρύων κατά την εφαρμογή φακών επαφής είναι εξαιρετικής σημασίας για τη διατήρηση ικανοποιητικής όρασης, άνεσης και οφθαλμικής υγείας. Οι δύο πλευρές του φακού θα πρέπει να υγραίνονται, ενώ η οπισθοφακική δακρυϊκή στιβάδα πρέπει να ανανεώνεται συνεχώς. Η απευθείας, συγχρονική οπτικοποίηση του δακρυϊκού φιλμ βοηθά στην καλύτερη κατανόηση της εφαρμογής φακών επαφής, καθώς και στην αλληλεπίδραση ενός φακού επαφής με την οφθαλμική επιφάνεια. Η τεχνολογία της οπτικής τομογραφίας συνοχής (Time Domain, Spectral Domain OCT) έχει χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση της δακρυϊκής στιβάδας και του όγκου των δακρύων. Τα τελευταία χρόνια έχουν επίσης σχεδιαστεί συστήματα υψηλής ανάλυσης -ultra high resolution- (κάτω από 5μm), τα οποία συνεισφέρουν σημαντικά στο σκοπό αυτό.^[61,62] Έτσι είναι εφικτό να ανιχνευθεί ένα φιλμ δακρύων το οποίο έχει πάχος λιγότερο από 5μm με ακρίβεια.

Η εφαρμογή ενός φακού επαφής πάνω στον κερατοειδή έχει ως αποτέλεσμα την "αναστάτωση" της δακρυϊκής στιβάδας. Η διαταραχή της δομής του δακρυϊκού φιλμ έχει ως αποτέλεσμα η προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα να διαιρείται σε δύο στρώματα: Την προφακική και την οπισθοφακική δακρυϊκή στιβάδα. Η προφακική σχετίζεται περισσότερο με την άνεση, ενώ η οπισθοφακική με την εφαρμογή και την κινητικότητα του φακού.



Εικόνα 29: Απεικόνιση προφακικής και οπισθοφακικής δακρυϊκής στιβάδας μέσω OCT

Ο καθορισμός του πάχους της προκεράτιας, προφακικής και οπισθοφακικής δακρυϊκής στιβάδας είναι απαραίτητος για την κατανόηση της φυσιολογίας των δακρύων και για την αιτιολογία διαταραχών όπως η ξηροφθαλμία που σχετίζεται με φακούς επαφής. Περίπου το 50% των χρηστών αντιμετωπίζουν προβλήματα ξηρότητας και δυσφορίας, ενώ κάποιοι διακόπτουν τη χρήση των φακών λόγω έντονης δυσανεξίας. Απεικονιστικά συστήματα όπως το OCT παρέχουν τη δυνατότητα μέτρησης του πάχους και ανίχνευσης αλλαγών στη δακρυϊκή στιβάδα κατά τη χρήση φακών επαφής. Ωστόσο, όσον αφορά την απεικόνιση της οπισθοφακικής στιβάδας σημειώνουμε ότι για να γίνει αντιληπτή από το OCT θα πρέπει να υπερβαίνει τα 3-5μm πάχους.

4.4 Εκτίμηση δακρυϊκής στιβάδας

Η εκτίμηση της δακρυϊκής στιβάδας είναι σημαντική για τους χρήστες φακών επαφής, όσο και για επανεξετάσεις, για να προσφέρει μια επιτυχημένη και χωρίς προβλήματα χρήση. Ενδιαφέρει ιδιαίτερα τους κλινικούς σε περιπτώσεις όπου υπάρχει συμπτωματολογία ή δυσανεξία από το χρήστη και βοηθάει στο να εξακριβώσουμε τα αίτια του προβλήματος και να καθορίσουμε την κατάλληλη

διαχείριση και θεραπεία. Επίσης, βοηθάει τους εφαρμοστές να εκτιμήσουν αν ένας νέος χρήστης θα αντιμετωπίζει μελλοντικά προβλήματα και δυσφορία με τους φακούς επαφής του.

4.4.1 Αντικειμενική αξιολόγηση

Η αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας μπορεί να πραγματοποιηθεί με μη επεμβατικά αλλά και με επεμβατικά μέσα. Η προσεκτική εκτίμηση εστιάζει τόσο στην ποιότητα των δακρύων, όσο και στην ποσότητά τους. Παράδειγμα μη επεμβατικού εξαρτήματος είναι το **δακρυοσκόπιο** (tearscope), το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή να προσαρτηθεί στη σχισμοειδή λυχνία όπου προστίθεται το πλεονέκτημα των επιπλέον μεγεθύνσεων. Αποτελείται από μια πηγή φωτισμού και ένα δακτύλιο που προβάλλει ομοιογενή κατοπτρικό φωτισμό, με αποτέλεσμα οι στιβάδες του δακρυϊκού φιλμ να γίνονται ορατές μέσω φαινομένου συμβολής. Η εικόνα που βλέπει ο εξεταστής μοιάζει με κροσσούς συμβολής, το σχήμα των οποίων εξαρτάται από τη σύνθεση και τη σύσταση των δακρύων.



Εικόνα 30: Δακρυοσκόπιο (αριστερά), δακρυοσκόπιο από την πλευρά του εξεταζόμενου

Άλλα μη επεμβατικά όργανα που μας βοηθούν στην ποιοτική αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας είναι το κερατόμετρο και τοπογραφικά συστήματα που χρησιμοποιούν δίσκους του placido όπου το είδωλο των δακτυλίων απεικονίζεται στην οφθαλμική επιφάνεια. Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ ενός βλεφαρισμού και της πρώτης στρέβλωσης ή διακοπής του ειδώλου των δακτυλίων μέχρι ο ασθενής να βλεφαρίσει ξανά αποτελεί το χρόνο λέπτυνσης των δακρύων.

Ως επεμβατικό μέσο μπορούμε να χαρακτηρίσουμε τη **χρήση φλουροσκειΐνης**, η οποία χρωματίζει τα δάκρυα και μας δίνει πληροφορίες για τη

σύστασή τους. Επίσης έχει την ιδιότητα να εισχωρεί στον κερατοειδή και να αποκαλύπτει περιοχές με ρωγμές στο επιθήλιο, όπως επίσης και να διαποτίζει τη δακρυϊκή στιβάδα. Ωστόσο, μελέτη αναφέρει ότι η χρήση φλουροροσκεΐνης αποσταθεροποιεί τη δακρυϊκή στιβάδα και υποεκτιμά τη μέτρησή μας.^[63]

Η **εξέταση της ρήξης της στιβάδας των δακρύων** (tear break up time test) βασίζεται στη χρήση φλουροροσκεΐνης, αποτελώντας ποιοτική εκτίμηση της δακρυϊκής στιβάδας. Η φυσιολογική διάσπαση των δακρύων θεωρείται ότι επιτελείται στα 10-12 δευτερόλεπτα. Προβληματική διάσπαση θεωρούμε ότι συμβαίνει μεταξύ 5 και 10 δευτερολέπτων και παθολογική σε λιγότερο από 5 δευτερόλεπτα.

Εκτός από την πρώτη στιγμή που έγινε η ρήξη, σημαντική είναι και η έκταση της ρήξης. Σοβαρά περιστατικά ξηρότητας χαρακτηρίζονται όχι μόνο από γρήγορη ρήξη, αλλά και από διάχυτη. Με άλλα λόγια, μια ξηροφθαλμία με ρήξη ενός μικρού σημείου στα 3 δευτερόλεπτα με την υπόλοιπη στιβάδα να σπάει στα 6 είναι λιγότερο σοβαρή από μια ξηροφθαλμία όπου όλη η στιβάδα "καταρρέει" στα 4 δευτερόλεπτα.

Εξίσου σημαντική είναι και η ποσοτική αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας. Η παραγωγή της υδάτινης στιβάδας των δακρύων εκτιμάται με **το τεστ του Schirmer**, το οποίο πραγματοποιείται τοποθετώντας ένα βαθμονομημένο απορροφητικό χαρτί στο κάτω βλέφαρο. Ωστόσο, πολλοί βρίσκουν ενοχλητική την αίσθηση του τεστ χωρίς αναισθητικό, με αποτέλεσμα να προκαλείται δακρύρροια και ο εξεταστής να βγάζει λάθος αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό συστήνεται αναισθησία πριν τη μέτρηση. Φυσιολογική παραγωγή δακρύων θεωρείται ένδειξη άνω των 15mm εμπότισης, ενώ μικρότερη από 5mm αποτελεί ένδειξη σοβαρής ξηροφθαλμίας. Οι ηλικιωμένοι, λόγω μειωμένης παραγωγής δακρύων, συχνά παρουσιάζουν μειωμένες τιμές. Επίσης, το τεστ δεν μπορεί να αναγνωρίσει περιστατικά ξηροφθαλμίας που οφείλονται σε ελαττωματική ελαιώδη ή βλεννώδη στιβάδα. Σε τέτοια πιθανότητα είναι χρησιμότερο ο εξεταστής να επιλέγει το ποιοτικό τεστ διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας.

Τέλος, η **εξέταση του δακρυϊκού μηνίσκου** (tear meniscus) που λιμνάζει ανάμεσα στο κάτω βλέφαρο και τον κερατοειδή ή τον επιπεφυκότα γίνεται στη σχισμοειδή λυχνία με δέσμη μέτριου πάχους και μεγέθυνση μεταξύ 10x και 20x. Ο εξεταστής προκειμένου να αξιολογήσει τη δακρυϊκή στιβάδα παρατηρεί τη συγκέντρωση δακρύων στο κάτω βλεφαρικό χείλος. Το πάχος μπορεί κλινικά να

μετρηθεί με ένα βαθμονομημένο προσοφθάλμιο που προσαρμόζεται στη λυχνία. Η επιθυμητή τιμή του πάχους είναι περίπου 1mm, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία στην επιστημονική κοινότητα, καθώς τα αποτελέσματα επηρεάζονται από τη μέθοδο. ^[64,65] Αν το πάχος του μηνίσκου είναι μικρότερο από 0,30mm τότε η ποιότητα και η ποσότητα των δακρύων είναι προβληματική. Αν η παρατήρηση του μηνίσκου είναι δύσκολη, μπορεί να διευκολυνθεί με τη χρήση φλουροσκεΐνης και μπλε φίλτρο του κοβαλτίου. Ο δακρυϊκός μηνίσκος δεν αποτελεί μόνο ένδειξη της ποσότητας των δακρύων, αλλά και της ποιότητάς τους, καθώς κακή ποιότητα δακρύων οδηγεί σε αυξημένη εξάτμισή τους. Το πάχος του δακρυϊκού μηνίσκου έχει βρεθεί ότι είναι ελαττωμένο σε χρήστες φακών επαφής με προβλήματα ξηρότητας ^[66] και ο εξεταστής πρέπει να έχει υπόψη του ότι ακόμα και σε υγιή άτομα το πάχος μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της μέρας, με μέγιστες τιμές κατά το πρωινό ξύπνημα και ελάχιστες πριν το νυχτερινό ύπνο. ^[67]



Εικόνα 31: Απεικόνιση δακρυϊκού μηνίσκου χωρίς φλουροσκεΐνη

4.4.2 Υποκειμενική αξιολόγηση

Από μελέτες σε χρήστες φακών επαφής έχει παρατηρηθεί ότι σημαντικό ποσοστό χρηστών (περίπου 30-50%), διακόπτουν για ένα διάστημα (2 ή και περισσότερα έτη) τη χρήση των φακών λόγω προβλημάτων δυσφορίας ή ξηρότητας. ^[68] Οι περισσότερες κλινικές δοκιμασίες δεν είναι κατάλληλες για να προβλέψουν συμπτώματα που μπορεί να προκαλέσουν διακοπή της χρήσης των φακών επαφής. Επομένως για να αξιολογηθούν αυτά τα συμπτώματα υποκειμενικά (από τους ίδιους τους ασθενείς), αλλά και για να αντιστραφεί η αίσθηση ξηρότητας (μέσω κατάλληλης θεραπείας) χρησιμοποιούνται προσεκτικά σχεδιασμένα και έγκυρα ερωτηματολόγια. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς απαντούν σε ερωτήματα τα οποία αντιστοιχούν σε συγκεκριμένους βαθμούς, επιτρέποντας έτσι την καταγραφή της σοβαρότητας του προβλήματος, αλλά και την παρακολούθηση

της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που μπορεί να ακολουθούν. Ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο είναι ικανό να εντοπίζει χρήστες φακών επαφής οι οποίοι αντιμετωπίζουν οφθαλμικές ενοχλήσεις που σχετίζονται με τη χρήση των φακών τους, αλλά και είναι αρκετά ευαίσθητο ώστε να "ανιχνεύει" την πρόοδό τους, όταν αυτοί ακολουθούν θεραπεία για τη μείωση των συμπτωμάτων. Υπάρχουν διάφοροι τύποι ερωτηματολογίων στην κλινική πράξη, τα οποία μπορεί να αφορούν τόσο χρήστες φακών, επαφής όσο και μη χρήστες. Στους τελευταίους, μας ενδιαφέρει ιδιαίτερα η χρήση των ερωτηματολογίων, καθώς μπορούμε να αξιολογήσουμε και να κρίνουμε μια μέλλουσα ανεκτικότητα μετά από πολύωρη χρήση.

Από τα πιο γνωστά ερωτηματολόγια είναι το **McMonnies**, το οποίο μετρά σε κλίμακα 0-45, με μεγαλύτερα αποτελέσματα να αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερη ενόχληση. Λαμβάνονται υπόψη επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου όπως φύλο, ηλικία, η κατάσταση της υγείας του ασθενούς, η χρήση φαρμάκων, καθώς και η συχνότητα συμπτωμάτων που συντελούν σε οφθαλμικές ενοχλήσεις. Ακόμη συμπεριλαμβάνονται και ερωτήματα που εστιάζουν στην ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Είναι χρήσιμο για την ακριβή διάγνωση ξηρότητας, όπως επίσης και μέτρηση συμπτωμάτων ξηρότητας σε μη χρήστες φακών επαφής. Επίσης, συστήνεται και σα δείκτης για ξηροφθαλμία που προκαλείται από φακούς επαφής, συνδυασμένο με κάποια αντικειμενική εξέταση δακρυϊκής στιβάδας (πχ. τεστ διάσπασης δακρύων ή τεστ του Schirmer), με σκοπό τη συνολική, αντικειμενική εκτίμηση της δακρυϊκής στιβάδας.

Το **CLDEQ (contact lens dry eye questionnaire)** εστιάζει στα συμπτώματα της οφθαλμικής επιφάνειας και όχι τόσο σε δυνητικούς παράγοντες κινδύνου σχετικά με την αίσθηση ξηρότητας σε χρήστες φακών επαφής. Σχεδιάστηκε παράλληλα με το Dry Eye Questionnaire (DEQ), το οποίο απευθύνεται σε μη χρήστες φακών επαφής. Το CLDEQ διαθέτει υποκλίμακες συμπτωμάτων όπως δυσφορία, ξηρότητα, αλλαγές στην όραση, πόνο, κνησμό, αίσθηση ξένου σώματος, καύσος και φωτοφοβία. Κάθε υποκλίμακα περιέχει ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα των συμπτωμάτων, οι οποίες ακολουθούνται από υπο-ερωτήματα που εστιάζουν στην ένταση των συμπτωμάτων σε διαφορετικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της μέρας. Σκοπός είναι να εξεταστούν οι ημερήσιες διακυμάνσεις των συμπτωμάτων. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο είναι χρήσιμο για την

κατηγοριοποίηση ατόμων σε μελέτες που σχετίζονται με φακούς επαφής, αλλά δε χρησιμοποιείται για να μετρήσει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. ^[69]

Οι R. L. Chalmers et. al μείωσαν τις ερωτήσεις του CLDEQ σε 8 συνολικά, με σκοπό το νέο ερωτηματολόγιο CLDEQ-8 να μπορέσει να αντικατοπτρίσει τα συμπτώματα και την κατάσταση του υποκειμένου, αλλά και να μπορέσει εύκολα να διακρίνει αλλαγές στην άποψη των ερωτηθέντων σχετικά με τους φακούς επαφής τους ή με κάποια αλλαγή σε αυτούς. Ο σκοπός της μείωσης των ερωτήσεων ήταν να προσδιορίσει ποια συμπτώματα και ποιοι μηχανισμοί σχετίζονται περισσότερο με τη συνολική εκτίμηση των υποκειμένων για τους φακούς επαφής τους. Συγκεκριμένα, έγινε επιλογή ενός αριθμού ερωτήσεων που σχετίζονταν σημαντικά με τη συνολική γνώμη των υποκειμένων για τη χρήση των συνηθισμένων φακών επαφής τους, αλλά και για την ανταπόκριση της βαθμολογίας στην περίπτωση που ο χρήστης αλλάξει τύπο φακών επαφής ή υλικό κατασκευής. Η κατάταξη αυτών των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε για να διαμορφώσει την καλύτερη ομάδα που απαρτίζεται από 8 ερωτήσεις, επιτρέποντας έτσι στο ερωτηματολόγιο αν έχει μια σύντομη και αποτελεσματική μορφή. ^[70]

Μελέτη της ίδιας ομάδας το 2010 ανέπτυξε ένα σύντομο υποσύνολο του ερωτηματολογίου DEQ, το οποίο αποτελείτο από 5 ερωτήματα (DEQ-5) και απευθύνεται σε μη χρήστες φακών επαφής. Ο σχεδιασμός αυτού του ερωτηματολογίου είχε σκοπό να εντοπίσει τα ερωτήματα εκείνα που εμφάνιζαν υψηλή συσχέτιση με την αυτο-αξιολογούμενη σοβαρότητα της ξηρότητας. Στη συνέχεια αυτά τα ερωτήματα ομαδοποιήθηκαν για να καθορίσουν την ικανότητά τους να διακρίνουν ασθενείς που πάσχουν από ξηροφθαλμία. ^[71] Στόχος αυτού του ερωτηματολογίου είναι να διευκολύνει τον εντοπισμό ακόμη και σε ασθενείς με μέτρια ξηροφθαλμία που παραμένουν χωρίς θεραπεία ή χωρίς ιατρική συμβουλή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

Το ερωτηματολόγιο **OSDI (ocular surface disease index)** σχεδιάστηκε για να βαθμονομήσει τη σοβαρότητα της ξηροφθαλμίας, όπως επίσης και για να διαγνώσει την κατάσταση αυτή σε μη χρήστες φακών επαφής. Το αξιοσημείωτο μεταξύ άλλων ερωτηματολογίων είναι ότι έχει πάρει έγκριση από τον οργανισμό ελέγχου φαρμάκων και τροφίμων των ΗΠΑ (FDA). Ο σχεδιασμός του περιλαμβάνει 5 κατηγορίες ερωτήσεων και 3 υπο-κλίμακες, οι οποίες διαδοχικά ρωτούν για συμπτώματα οφθαλμικών ενοχλήσεων, την επίδραση των συμπτωμάτων στη λειτουργία της όρασης και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες

που συντελούν στην αίσθηση ξηρότητας. Στη βιβλιογραφία το ερωτηματολόγιο OSDI αξιολογείται σε κλίμακα από 0-100, ενώ το κατώτερο προεπιλεγμένο όριο (cutoff value) για διάγνωση ξηροφθαλμίας θεωρείται ≥ 35 .^[72] Ωστόσο, επικρίθηκε εξαιτίας του γεγονότος ότι το βήμα δυσκολίας μεταξύ κάθε κατηγορίας δεν είναι σταθερό και η δυσκολία των ερωτήσεων δεν είναι συγκρίσιμη, με αποτέλεσμα η κλίμακά του να θεωρείται μη προσθετική ή μη σχετιζόμενη γραμμικά με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τέλος, το ερωτηματολόγιο **OCI (ocular comfort index)** έχει την ικανότητα να ποσοτικοποιήσει την ενόχληση της οφθαλμικής επιφάνειας, παράγοντας εκτιμήσεις σε γραμμική κλίμακα σε ένα εύρος αποτελέσματος 0-100. Περιλαμβάνει ερωτήματα τα οποία εστιάζουν στη δυσφορία, η οποία σχετίζεται με κάποια παθολογία στην οφθαλμική επιφάνεια. Κάθε ερώτημα περιλαμβάνει 2 μέρη, τα οποία εξετάζουν ξεχωριστά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Μέρος 5ο: Θεραπεία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (corneal collagen cross-linking)

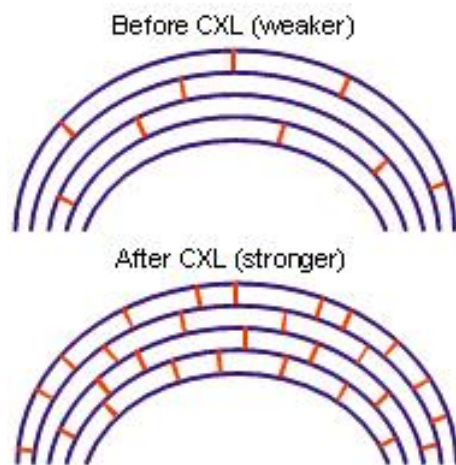
5.1 Εισαγωγή- Βασικές αρχές

Ο όρος cross-linking χρησιμοποιείται στην ιατρική και σε βιολογικές επιστήμες για να εκφράσει το σχηματισμό χημικών δεσμών, μετά από χημικές αντιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών και άλλων μορίων. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των πολυμερών αυτών. Οι σταυρωτοί σύνδεσμοι σχηματίζονται από χημικές αντιδράσεις που επάγονται από τη θερμότητα, την ακτινοβολία και την πίεση και έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή των φυσικών ιδιοτήτων των πολυμερών που συμμετέχουν στη διαδικασία. Η δημιουργία των σταυρωτών δεσμών έχει ως στόχο τη μείωση της ελαστικότητας του υλικού ή των πρωτεϊνών, αυξάνοντας την ελαστικότητά τους και το σημείο τήξης τους. Σύμφωνα με τη διαδικασία της φυσικής γήρανσης του ανθρώπινου σώματος πραγματοποιούνται τόσο ενζυματικές, όσο και μη ενζυματικές αντιδράσεις cross-linking σε διάφορα σημεία του οργανισμού, όπως οι αρτηρίες και το δέρμα.

Η αρχή λειτουργίας του cross linking έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες στη **βιομηχανία πολυμερών**, στην **τεχνολογία βιοϋλικών**, αλλά και σε πολλές **ειδικότητες της ιατρικής** (οδοντιατρική, ουρολογία, ωτορινολαρυγγολογία και ορθοπαιδική). Στην ειδικότητα της **οφθαλμολογίας** η δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων ως μέρος θεραπείας αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1998 από τους Kenneth et.al κατά την **κερατοπλαστική**, όπου έγινε χρήση φωτοδυναμικής βιολογικής κόλλας ιστού σε πτωματικούς ασθενείς με σκοπό την αντικατάσταση ραμμάτων στη μεταμόσχευση του κερατοειδούς.^[73]

Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (corneal collagen cross linking) είναι μια σχετικά νέα, ελάχιστα επεμβατική χειρουργική μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση εκτασιών του κερατοειδούς, όπως ο κερατόκωνος, η διαφανής εκφύλιση ορίου του κερατοειδούς (PMD) και η εκτασία μετά από διαθλαστική χειρουργική (LASIK ή PRK) ή μετά από ακτινωτές κερατοτομές. Χρησιμοποιεί ριβοφλαβίνη (βιτ. B2), σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA) στα 370nm με αποτέλεσμα το σχηματισμό σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου του κερατοειδικού στρώματος.

Οι βιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς δημιουργούνται από τη δομή του κολλαγόνου και από τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών και των δεσμών τους με τα ινίδια κολλαγόνου. Η τρισδιάστατη διάταξη των φύλλων (lamellae) του κολλαγόνου είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που καθορίζουν την αντοχή του κερατοειδούς. Στην περίπτωση του κερατόκωνου, τα ινίδια του κολλαγόνου του κερατοειδικού στρώματος είναι πιο χαλαρά και δε συνδέονται στενά μεταξύ τους, με αποτέλεσμα η μηχανική αντοχή του κερατοειδούς να είναι πάνω από 30% μειωμένη. Επομένως καταλαβαίνουμε ότι το πλεονέκτημα του cross linking σε αυτή την περίπτωση είναι ότι σταθεροποιεί και ενδυναμώνει τον κερατοειδή, αναστέλλοντας την εξέλιξη του κερατόκωνου, και κατά συνέπεια συντελεί στην αποφυγή κερατοπλαστικής.



Εικόνα 32: Απεικόνιση κερατοειδούς πριν και μετά από επέμβαση cross linking. Παρατηρούμε ότι μετά την επέμβαση δημιουργούνται επιπρόσθετοι δεσμοί μεταξύ των ινιδίων του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ανθεκτικότητας του ιστού.



Εικόνα 33 : Κερατοειδής πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) από cross linking. Παρατηρούμε την ακαμψία του ιστού μετά από την επέμβαση.

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το cross linking η ομάδα των B. J. Dahl et. al, ανέφερε ότι η δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για την αντιμετώπιση της φυσαλιώδους κερατοπάθειας και της μολυσματικής κερατίτιδας.^[74]

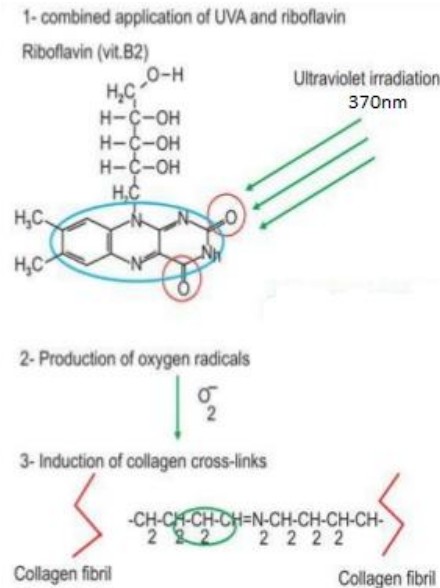
Μια από τις παρατηρήσεις που συνέβαλε στη σκέψη για τη χρήση του cross-linking για την αντιμετώπιση εκτασιών του κερατοειδούς ήταν το γεγονός ότι

ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη έχουν την τάση να εμφανίζουν αναστολή της κερατοειδικής εκτασίας, εξαιτίας της φυσικής δημιουργίας σταυρωτών συνδέσεων που επάγεται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

5.2 Ρόλος ριβοφλαβίνης και υπεριώδους ακτινοβολίας Α στη διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου-Μηχανισμός δράσης

Η ριβοφλαβίνη, γνωστή και ως βιταμίνη β2 είναι ένας συμπαραάγοντας για έναν αριθμό ενζύμων και σχετίζεται με το μεταβολισμό. Δεν υπάρχει κάποια απόδειξη για τυχόν τοξικότητα της ριβοφλαβίνης σε μελέτες σε ανθρώπους, όπου έχει γίνει από του στόματος πρόσληψη έως και 400mg/ημέρα. Είναι κίτρινη σε χρώμα και χρησιμοποιείται ως χρωστική ή και για ενίσχυση ορισμένων τροφών, όπως οι παιδικές τροφές ή τα ενεργειακά ποτά. Η ριβοφλαβίνη δρα ως φωτοευαισθητοποιητής για την επαγωγή σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου. Αν και η γλουταραλδεϋδη αποτέλεσε τον αρχικό φωτοευαισθητοποιητή για την επέμβαση του cross linking, αρχικές μελέτες σε κερατοειδείς χοίρων και κουνελιών έδειξαν ότι η ριβοφλαβίνη είναι εξίσου αποτελεσματική και προτιμάται περισσότερο εξαιτίας της μη τοξικότητάς της και της ευκολίας της χρήσης της. Επιπλέον, η ριβοφλαβίνη δεν προκαλεί θόλωση ή ουλοποίηση του κερατοειδούς, είναι διαλυτή στο νερό και μπορεί να διεισδύσει εύκολα στο στρώμα μετά από αφαίρεση του επιθηλίου.

Στην επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου ο φωτοευαισθητοποιητής ριβοφλαβίνη απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία Α σε βάθος 200-300μm. Η δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων είναι αποτέλεσμα φωτοχημικής αντίδρασης, όπου η ριβοφλαβίνη εκτίθεται σε υπεριώδη ακτινοβολία μήκους κύματος 370nm. Η φωτο-ευαισθητοποίηση επάγει φθορισμό των μορίων της ριβοφλαβίνης με αποτέλεσμα την παραγωγή μονήρους οξυγόνου και ριζών υπεροξειδίου. Αυτά τα δραστικά είδη οξυγόνου οδηγούν στο σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των μορίων κολλαγόνου. Τα παραγόμενα δραστικά είδη οξυγόνου μπορούν να συνεχίσουν να αντιδρούν με γειτονικά μόρια, δημιουργώντας ομοιοπολικούς δεσμούς και κατ' επέκταση σταυρωτούς συνδέσμους. ^[75]



Εικόνα 34: Διέγερση ριβοφλαβίνης και μηχανισμός αντίδρασης για τη δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων μεταξύ των ινιδίων κολλαγόνου.

Ο ρόλος της ριβοφλαβίνης στη διασύνδεση του κολλαγόνου είναι διπλός. Αφενός λειτουργεί σαν φωτο-ευαισθητοποιητής για τη δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων και αφετέρου προστατεύει τους παρακείμενους ιστούς από τη βλαβερή επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας A, αλλά και βαθύτερες οφθαλμικές δομές, όπως το ενδοθήλιο, ο κρυσταλλοειδής φακός και ο αμφιβληστροειδής. Μελέτη των Wollensak et. al, αναφέρει ότι το όριο απώλειας κυττάρων από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία σε συνδυασμό με ριβοφλαβίνη είναι 10 φορές μικρότερος από τη δράση μόνο της υπεριώδους ακτινοβολίας. ^[76]

Η ριβοφλαβίνη παρουσιάζει 3 κορυφές (peaks) στο φάσμα απορρόφησης: στα 270, 366 και 445nm. Κατά τη διαδικασία του cross linking ο κερατοειδικός ιστός φωτίζεται με υπεριώδη ακτινοβολία συχνότητας 370nm. Σ' αυτό το μήκος κύματος έχουμε και τη μεγαλύτερη απορρόφηση της βιταμίνης.

5.3 Κλινικές ενδείξεις και περιορισμοί

Κλινική ένδειξη για διασύνδεση κολλαγόνου αποτελεί ο κερατόκωνος, ο οποίος έχει διαγνωστεί και επιβεβαιωθεί με κλινική εξέταση και τοπογραφία κερατοειδούς. Επίσης, θα πρέπει να διαπιστωθεί αν υπάρχει εξέλιξη της νόσου σε χρονικό διάστημα 6-12 μηνών. Η εξέλιξη μπορεί να καταγραφεί με ποικίλα μέσα. Ευρήματα εξέλιξης αποτελούν η μείωση της οπτικής οξύτητας, η ανάγκη εφαρμογής νέων φακών επαφής για περισσότερο από μια φορά εντός 2 ετών και η

αύξηση των κερατομετρικών ενδείξεων στην κορυφή του κώνου, σύμφωνα με την τοπογραφία ή τη μέτρηση με κερατόμετρο. Ωστόσο, όταν η λήψη των κερατομετρικών ενδείξεων δεν είναι εφικτή, είναι χρήσιμη η καταγραφή της αλλαγής στην υποκειμενική διάθλαση.

Οι Raiskup-Wolf F et. al ^[77], ανέφεραν ότι εξέλιξη αποτελεί η αύξηση των κερατομετρικών ενδείξεων κατά 1 διοπτρία μέσα σε 1 χρόνο, ενώ μελέτη των Vinciguerra et.al ^[78] όρισε την εξέλιξη του κερατόκωνου ως αλλαγή της μυωπίας ή και του αστιγματισμού ≥ 3 διοπτριών, μια μέση αλλαγή των κεντρικών κερατομετρικών ενδείξεων $\geq 1,5$ διοπτριών, ή μια μέση μείωση $\geq 5\%$ του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς παρατηρούμενη σε 3 διαδοχικές τοπογραφίες σε χρονικό διάστημα 6 μηνών.

Παρ' όλα αυτά δεν μπορεί κάθε κερατοειδής με κερατόκωνο ή με κερατεκτασία να υποστεί διασύνδεση. Για να πραγματοποιηθεί η θεραπεία θα πρέπει ο κερατοειδής να έχει ελάχιστο πάχος περίπου 400μm μετά την αφαίρεση του επιθηλίου. Ασθενείς με κερατοειδείς λεπτότερους από 400μm δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε cross linking εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου απώλειας ενδοθηλιακών κυττάρων. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ακτινωτές ή αστιγματικές κερατοτομές, διότι οι αλλαγές που συμβαίνουν στο στρώμα του κερατοειδούς μετά τη διασύνδεση του κολλαγόνου (ιδίως η συστολή των φύλλων του κολλαγόνου -lamellae-) μπορεί να προκαλέσουν ρήξη των κερατοτομών. Άλλες αντενδείξεις περιλαμβάνουν κεντρικές θολερότητες του κερατοειδούς και σοβαρή ξηροφθαλμία, εξαιτίας της δυσκολίας μετεγχειρητικής επαν επιθηλιοποίησης που προκαλούν. Ειδικότερα σε ασθενείς με εκτεταμένη θόλωση και κακή οπτική οξύτητα μετά από διόρθωση, η θεραπεία της διασύνδεσης θα προσφέρει σταθεροποίηση της εξέλιξης του κώνου και όχι ιδιαίτερη βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Η καλύτερη λύση σε αυτή την περίπτωση είναι ο συνδυασμός του cross linking με κάποια άλλη τεχνική (όπως ενδοστρωματικοί δακτύλιοι -inlays- ή φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή -PRK-) ή κερατοπλαστική. Επίσης, γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή γαλουχίας, ασθενείς με ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας ή κακής επούλωσης πληγών επιθηλίου και παρουσία αυτοάνοσων νοσημάτων δεν ενδείκνυνται για θεραπεία με διασύνδεση κολλαγόνου.

5.4 Χειρουργική τεχνική

Η χειρουργική τεχνική της επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου βασίζεται στο ευρέως χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο της Δρέσδης, το οποίο ξεκίνησε το 2008. Το συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο αν και έχει υποστεί ήπιες διακυμάνσεις, δεν παρουσιάζει μεγάλη απόκλιση από την αρχική μελέτη και έχει υιοθετηθεί από πολλά κέντρα παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, στην αρχή της διαδικασίας (η οποία διαρκεί περίπου 1 ώρα) πραγματοποιείται τοπική αναισθησία, με τον ασθενή να βρίσκεται σε ύπτια θέση και με χρήση βλεφαροδιαστολέα τα βλέφαρά του να παραμένουν επαρκώς ανοιχτά καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Πραγματοποιείται αφαίρεση των κεντρικών 8-9 χιλιοστών του κερατοειδούς προκειμένου η ριβοφλαβίνη να εισχωρήσει στο στρώμα του κερατοειδούς και να προστατευτούν τα κύτταρα του σκληροκερατοειδούς ορίου από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Στη συνέχεια διάλυμα ριβοφλαβίνης 0,1% ενσταλάζεται στον κερατοειδή κάθε 2-5 λεπτά για περίπου 30 λεπτά, πριν την ακτινοβόληση με υπεριώδη ακτινοβολία και έως ότου η βιταμίνη διεισδύσει πλήρως στο στρώμα, με σκοπό να επιτευχθεί η απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας σε υψηλά επίπεδα. Επιπλέον, πριν από την έκθεση της υπεριώδους ακτινοβολίας, ο κορεσμός της ριβοφλαβίνης θα πρέπει να αξιολογηθεί με βιομικροσκόπηση στον πρόσθιο θάλαμο, ο οποίος πρέπει να χρωματιστεί κίτρινος.

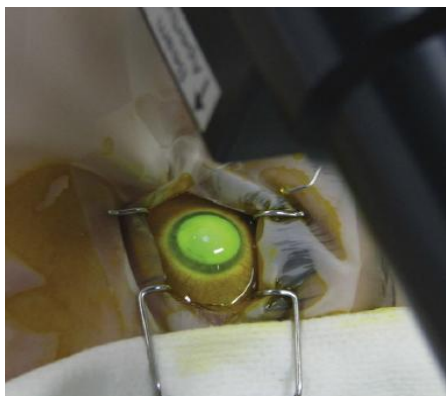
Διεγχειρητικές εικόνες (35):



(α) ενστάλαξη ριβοφλαβίνης



(β) πλήρωση της βιταμίνης στον πρόσθιο θάλαμο και ακτινοβολήση του κερατοειδούς



(γ) ακτινοβολήση με υπεριώδη ακτινοβολία σε εμποτισμένο κερατοειδή

Στο εμπόριο υπάρχουν διάφορες συσκευές υπεριώδους ακτινοβολίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Πριν την εφαρμογή της θεραπείας, η προβλεπόμενη 3 mW/cm^2 ακτινοβολήση της επιφάνειας του κερατοειδούς, (η οποία αντιστοιχεί σε $5,4 \text{ J/cm}^2$ δόση επιφάνειας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβολήσης) επιβεβαιώνεται με τη βοήθεια φωτομέτρου. Ακόμη το πάχος του κερατοειδούς μετράται με χρήση υπερήχων και βεβαιώνεται ότι δεν είναι λιγότερο από $400\mu\text{m}$. Ο κερατοειδής ακολούθως εκτίθεται σε υπεριώδη ακτινοβολία Α για 30 λεπτά, ενώ το διάλυμα της ριβοφλαβίνης συνεχίζει να ενσταλάζεται κάθε 2-5 λεπτά, για την εξασφάλιση του συνεχούς κορεσμού του κερατοειδούς. Μετά το τέλος της θεραπείας τοποθετείται θεραπευτικός μαλακός φακός επαφής μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου και χορηγείται φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από τοπικό κορτικοειδές για την αντιμετώπιση της φλεγμονής, αντιβιοτικό, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες για την αντιμετώπιση του πόνου και τεχνητά δάκρυα.

5.5 Κλινικά αποτελέσματα

Τα πρώτα δημοσιευμένα κλινικά αποτελέσματα της διασύνδεσης κολλαγόνου από τους Scnitzler E et.al το 2000, δεν αφορούσαν τον κερατόκωνο, αλλά τη θεραπεία του έλκους του κερατοειδούς.^[79] Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι 3 από τους 4 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου παρουσίασαν αποτελεσματική αναστολή της προοδευτικής απώλειας κυττάρων του στρώματος του κερατοειδούς.

Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα σχετικά με τον κερατόκωνο δημοσιεύθηκαν το 2003 από τους Wollensak et.al, όπου έγινε διασύνδεση κολλαγόνου σε 23 οφθαλμούς 22 ασθενών.^[80] Σε διάστημα παρακολούθησης 5 ετών η αναστολή της εξέλιξης του κερατόκωνου επιτεύχθηκε σε όλους τους οφθαλμούς, με μια μείωση 2,00 dpt της κερατοειδικής καμπυλότητας σε 16 οφθαλμούς και μείωση του διαθλαστικού σφάλματος κατά 1 dpt. Μακροπρόθεσμα δεν παρουσιάστηκε κάποια απώλεια διαφάνειας στον κερατοειδή ή στον κρυσταλλοειδή φακό, ενώ τα επίπεδα των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν παρουσίασαν επίσης αλλαγή μετεγχειρητικά.

Μελέτη των Carorossi et. al αναφέρει σταθεροποίηση του κερατόκωνου μετά από παρακολούθηση 2 ετών.^[81] Επίσης, επισημαίνουν ότι η αρχική επιδείνωση των κερατομετρικών ενδείξεων τον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα οφείλονται πιθανότατα στην παροδική θόλωση και οίδημα που παρατηρείται στον κερατοειδή. Οι Doors et. al αποδίδουν αυτό το φαινόμενο στην αναδιάρθρωση του κερατοειδούς τον πρώτο μήνα μετά το cross linking.^[82]

Ο Agrawal VB σε δείγμα 37 οφθαλμών από Ινδούς ασθενείς έδειξε ότι το 54% των ασθενών μετά τη θεραπεία κέρδισε τουλάχιστον μια γραμμή διορθωμένης οπτικής οξύτητας (CDVA).^[83] Επίσης, ο αστιγματισμός μειώθηκε κατά 1,2 dpt στο 47% των οφθαλμών, ενώ στο 42% παρέμεινε σταθερός.

Η ομάδα των Vinciguerra et. al ανέφεραν αποτελέσματα 28 οφθαλμών μετά από παρακολούθηση 1 έτους, στους οποίους παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση στην όραση (μη διορθωμένη και καλύτερα διορθωμένη), καθώς και μείωση των κερατομετρικών ενδείξεων.^[84] Επίσης κατέγραψαν μια σημαντική μείωση των εκτροπών χαμηλής και υψηλής τάξης (μέχρι και 7ης), συμπεριλαμβανομένης και της κόμης που σχετίζεται με εκτασίες όπως ο κερατόκωνος.

5.6 Διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα-Θεραπείες με επίκεντρο το cross-linking

Εκτός από το πρότυπο πρωτόκολλο, στο οποίο πραγματοποιείται μηχανική αφαίρεση του επιθηλίου (τεχνική epithelium off), ενδιαφέρον παρουσιάζουν και άλλες τεχνικές οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω.

- Απομάκρυνση επιθηλίου με χρήση excimer laser (μέθοδος t-PTK)

Μία άλλη μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση του επιθηλίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cross linking είναι η διεπιθηλιακή φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (t-PTK) η οποία γίνεται με τη χρήση excimer laser. Η συγκεκριμένη τεχνική έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε περιπτώσεις επιφανειακών βλαβών του κερατοειδούς όπως εκφυλίσεις και δυστροφίες του πρόσθιου τμήματος του χιτώνα, αλλά και του κερατόκωνου. Το excimer laser το οποίο χρησιμοποιείται προκαλεί εκτομή στον κερατοειδή με σκοπό αφενός την απομάκρυνση του επιθηλίου και αφετέρου τη λείανση της πρόσθιας επιφάνειας του ανώμαλου κερατοειδούς. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται επίσης και μείωση του ανώμαλου αστιγματισμού.

Οι Kymionis et. al παρουσίασαν το περιστατικό ενός κερατοκωνικού ασθενούς, ο οποίος υπεβλήθη σε cross linking μετά από αφαίρεση επιθηλίου με τη μέθοδο t-PTK. ^[85] Στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα η UVA βελτιώθηκε από +0,50 logmar σε +0,20 logmar, ενώ η BCVA με γυαλιά βελτιώθηκε από +0,30 logmar σε +0,10 logmar. Οι κερατομετρικές ενδείξεις έδειξαν σημαντική βελτίωση μετεγχειρητικά και παρέμειναν σταθερές μετά από παρακολούθηση 6 μηνών. Ωστόσο ένα μειονέκτημα της τεχνικής t-PTK το οποίο αναφέρει η ομάδα του Kymionis et. al είναι η μείωση του πάχους του κερατοειδικού ιστού στην κορυφή του κώνου πριν από το cross linking. Αυτό μπορεί δυνητικά να αυξήσει την πιθανότητα βλάβης του κερατοειδούς από την υπεριώδη ακτινοβολία Α που θα ακολουθήσει.

- Transepithelial (Epithelium on)

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ιδέα διασύνδεσης κολλαγόνου με διατήρηση του επιθηλίου του κερατοειδούς, σε μια προσπάθεια μείωσης του μετεγχειρητικού πόνου και επιπλοκών από την απομάκρυνση του επιθηλίου. Εξαιτίας του

γεγονότος ότι η ριβοφλαβίνη δεν μπορεί εύκολα να διεισδύσει σε ακέραιο επιθήλιο, έχουν προταθεί ποικίλες τεχνικές για την επίτευξη αυτού του στόχου. Αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση σταγόνων με συντηρητικά (σε προεγχειρητικό στάδιο) όπως το χλωριούχο βενζαλκόνειο (BAC), με σκοπό να σπάσουν οι "σφιχτοί" δεσμοί ή τη δημιουργία επιφανειακού επιθηλιακού τραύματος, χωρίς την ολική αφαίρεση του επιθηλίου.

Τα αποτελέσματα των κλινικών παρατηρήσεων σχετικά με αυτή τη μέθοδο ποικίλουν από λιγότερο αποτελεσματικό σε μετρίως αποτελεσματικό, με μια στατιστικά σημαντική ωστόσο βελτίωση της οπτικής οξύτητας και παραμέτρων της τοπογραφίας. Επίσης φαίνεται να αναστέλλει την εξέλιξη του κερατόκωνου, σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες. Πειραματική μελέτη του Wollensak έδειξε ότι η επίδραση της τεχνικής epi-on είναι μόνο 20% αποτελεσματική, σε σύγκριση με την πρότυπη μέθοδο cross linking (epi-off).^[86]

Σύμφωνα με τους F. Raiskup et.al η ανάλυση της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT) σε κερατοειδείς που έχουν υποστεί cross linking χωρίς αφαίρεση επιθηλίου αποκαλύπτει ότι το βάθος της διαχωριστικής γραμμής στρώματος (demarcation line) κυμαίνεται από 90-140μm από την επιφάνεια του επιθηλίου.^[77] Σύμφωνα με το πρότυπο πρωτόκολλο (epi-off) το αντίστοιχο βάθος είναι περίπου 250μm. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων πραγματοποιείται στο ανώτερο 1/3 του στρώματος, 20-30μm κάτω από τη μεμβράνη του Bowman.

Η μη επεμβατική φύση αυτής της μεθόδου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου πρέπει να αποφεύγεται η απομάκρυνση του επιθηλίου, όπως σε ασθενείς με πρόσθετες παθολογίες στην οφθαλμική επιφάνεια, άτομα με ξηροφθαλμία, μη συνεργαζόμενους ασθενείς και ασθενείς με πολύ λεπτούς κερατοειδείς.

- Συνδυασμός διασύνδεσης κολλαγόνου με διαθλαστική χειρουργική

Ορισμένες συνδυασμένες τεχνικές έχουν προταθεί με σκοπό να βελτιώσουν τα αποτελέσματα του cross linking. Ένα από τα ζητήματα που απασχολούν είναι ότι η εν λόγω θεραπεία αναστέλλει μεν την εξέλιξη του κερατόκωνου, αλλά δε βελτιώνει σημαντικά την οπτική οξύτητα των ασθενών. Ο συνδυασμός της τοπογραφικά καθοδηγούμενης φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (topography

guided PRK) με τη θεραπεία διασύνδεσης κολλαγόνου έχει ως στόχο όχι μόνο την αναστολή της εξέλιξης του κερατόκωνου, αλλά και τη μείωση των τοπογραφικών ανωμαλιών και του αστιγματισμού.

Μελέτη των Kymionis et.al παρουσίασε τα αποτελέσματα φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (PRK) ακολουθούμενη από διασύνδεση κολλαγόνου για τη θεραπεία του κερατόκωνου σε 14 οφθαλμούς. ^[87] Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σφαιρικού ισοδυνάμου (από $-3,03 \pm 3,23$ dpt σε $-1,29 \pm 2,05$ dpt, $p < 0,01$) και του διαθλαστικού σφάλματος (defocus) μετεγχειρητικά (από 4.67 ± 3.29 dpt σε $3,04 \pm 2,53$ dpt, $p < 0,01$). Επίσης, καταγράφηκε βελτίωση στη UVA (από $0,99 \pm 0,81$ dpt σε $0,16 \pm 0,15$ dpt) και στην BCVA με γυαλιά (από $0,21 \pm 0,19$ dpt σε $0,11 \pm 0,15$ dpt). Στην τελευταία μετεγχειρητική παρακολούθηση (εύρος 3-16 μήνες) παρατηρήθηκε μείωση των μέσων κερατομετρικών ενδείξεων (από $48,20 \pm 3,40$ dpt σε 45.13 ± 1.80 dpt).

Το 2011 η ομάδα του Kymionis et. al δημοσίευσε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της συνδυασμένης τεχνικής PRK-CXL. ^[88] Το εύρος του διαστήματος παρακολούθησης ήταν από 12-25 μήνες και η τεχνική εφαρμόστηκε την ίδια μέρα σε κάθε ασθενή. Σε όλους τους ασθενείς (31 οφθαλμοί) το επιθήλιο αφαιρέθηκε με τη μέθοδο t-PTK. Μετεγχειρητικά καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σφαιρικού ισοδυνάμου (από $-2,3 \pm 2,8$ dpt σε $-1,08 \pm 2,41$ dpt, $p < 0,001$), μείωση της UVA, της BCVA ($p < 0,001$) και των μέσων κερατομετρικών ενδείξεων ($p < 0,05$). Συγκεκριμένα περίπου το 50% των ασθενών κέρδισε 1 ή περισσότερες γραμμές στον πίνακα Snellen (BCVA). Στη μελέτη επίσης επισημαίνεται ότι η συνδυασμένη αυτή τεχνική είναι περισσότερο κατάλληλη για ασθενείς σε αρχόμενα στάδια κερατόκωνου, διότι σε προχωρημένα στάδια η ήδη υπάρχουσα λέπτυνση του κερατοειδούς περιορίζει τη δυνατότητα περαιτέρω απομάκρυνσης κερατοειδικού ιστού με τη μέθοδο PRK.

Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί από τους ερευνητές για τα οφέλη του συνδυασμού της φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής με τη διασύνδεση κολλαγόνου την ίδια μέρα. Μελέτη των Kanellopoulos et. al έδειξε ότι ο συνδυασμός των 2 παραπάνω τεχνικών την ίδια μέρα είναι πιο αποτελεσματικός από την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου (cxl) και μεσολάβηση 6 μηνών μέχρι τη φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK). ^[89]

- Συνδυασμός διασύνδεσης κολλαγόνου με ενδοστρωματικούς δακτυλίους (Intacts)

Ο συνδυασμός της διασύνδεσης κολλαγόνου με την τοποθέτηση ενδοκερατοειδικών δακτυλίων φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σύμφωνα με μελέτες, αφού η συνεργική επίδραση των 2 θεραπειών μπορεί να αντιστρέψει τον προοδευτικό ανώμαλο αστιγματισμό και να έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την ποιότητα της όρασης των ασθενών.

Οι Kamburoglou et.al δημοσίευσαν αποτελέσματα 25 οφθαλμών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ένθεση δακτυλίων (intacts) και 4 μήνες μετά σε cross linking.^[90] Το αποτέλεσμα του συνδυασμού ήταν βελτίωση της οπτικής οξύτητας και των κερατομετρικών ενδείξεων των οφθαλμών.

Μελέτη των Coskunseven et al συνέκρινε το συνδυασμό ένθεσης ενδοκερατοειδικών δακτυλίων και διασύνδεσης κολλαγόνου σε ασθενείς με προχωρημένο κερατόκωνο.^[91] Το δείγμα χωρίστηκε σε 2 ομάδες: Οι ασθενείς της 1ης ομάδας υπεβλήθησαν αρχικά σε cross linking και μετά σε ένθεση intacts, ενώ στους ασθενείς της 2ης ομάδας πραγματοποιήθηκε πρώτα ένθεση δακτυλίων και ακολούθησε η επέμβαση cross linking. Το μέσο διάστημα μεταξύ των 2 θεραπειών ήταν 7 ± 2 μήνες και το μέσο μετεγχειρητικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 1 έτος. Το αποτέλεσμα των ερευνητών έδειξε ότι η ένθεση δακτυλίων ακολουθούμενη από επέμβαση cxi οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση των μετεγχειρητικών κερατοκωνικών παραμέτρων. Συγκεκριμένα στη 2η ομάδα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση της διορθωμένης οπτικής οξύτητας (3 γραμμές έναντι 2 που καταγράφηκε στην 1η) και μεγαλύτερη μείωση στον αστιγματισμό (2,48 dpt έναντι 1,76 dpt που καταγράφηκε στην 1η ομάδα). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά ($p<0,01$ και $p<0,05$ αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μη διορθωμένη οπτική οξύτητα και στο σφαιρικό ισοδύναμο.

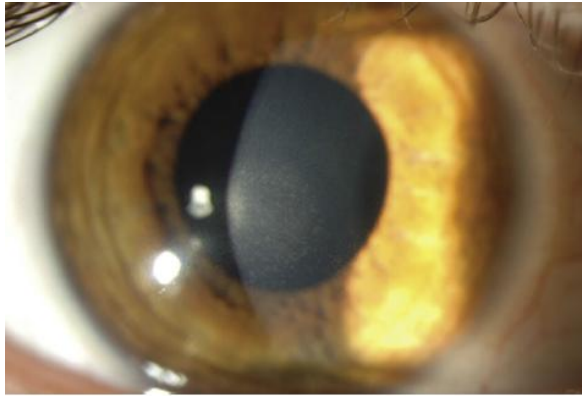
5.7 Επίδραση διασύνδεσης κολλαγόνου- αποκατάσταση κερατοειδούς

Στόχος της δημιουργίας σταυρωτών συνδέσεων είναι η μείωση της ελαστικότητας και η αύξηση της ανθεκτικότητας του κερατοειδούς. Εκτός από την επίδραση της ακαμψίας του κερατοειδούς που προσφέρει η θεραπεία της διασύνδεσης κολλαγόνου έχει ερευνηθεί επίσης και η "αντίδραση" των κυττάρων

του κερατοειδούς. Συγκεκριμένα έχουν διερευνηθεί τα κερατοκύτταρα του στρώματος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά βλαστοκύτταρα του ΣΚΟ και τα καλυκοειδή κύτταρα αμέσως μετά τη θεραπεία και μετά από διαστήματα παρακολούθησης (follow-up) χρησιμοποιώντας ιστολογικές μεθόδους και συνεστιακή μικροσκοπία.

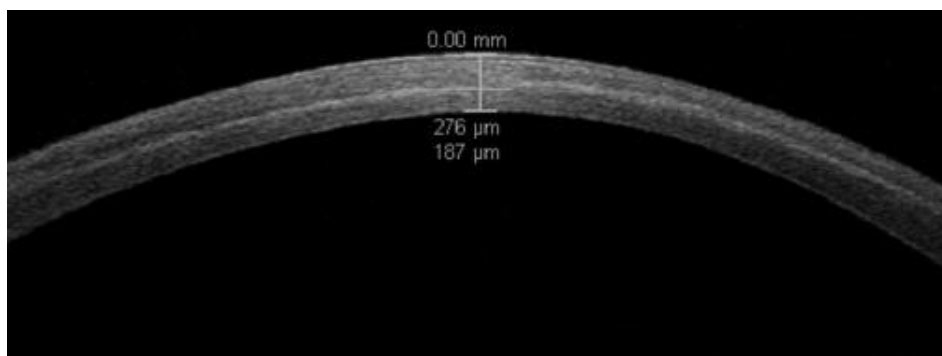
Πιο αναλυτικά, το επιθήλιο που απομακρύνεται αντικαθίσταται από τα υπόλοιπα **επιθηλιακά κύτταρα** της περιφέρειας μέσα σε 3-4 μέρες μετά τη θεραπεία. Τα κύτταρα του ΣΚΟ φαίνεται ότι δεν καταστρέφονται κατά τη διάρκεια του cross linking αν προστατεύονται από τα επιθηλιακά κύτταρα που κρατούν μακριά τη ριβοφλαβίνη. Οι Mazzotta C et. al, μετά από ανάλυση με συνεστιακή μικροσκοπία ανακάλυψαν ότι 1 μήνα μετά τη θεραπεία, το επιθήλιο στην περιοχή του κώνου είναι πολύ λεπτό (10-20μm), ενώ 3-6 μήνες μετά φαίνεται να αποκτά φυσιολογικό πάχος που μοιάζει με τα προεγχειρητικά δεδομένα.^[92]

Όσον αφορά το **στρώμα** του κερατοειδούς μετά το cross linking παρατηρείται αύξηση της ακαμψίας, της αντοχής, καθώς και οίδημα. Η επίδραση της ακαμψίας είναι μεγαλύτερη σε κερατοειδείς στους οποίους υπάρχει υψηλότερη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο. Η θεραπεία επιφέρει απόπτωση των κερατοκυττάρων στο πρόσθιο στρώμα (250-300μm). Στις πρώτες εβδομάδες που ακολουθούν, νέα ενεργοποιημένα κύτταρα (από την περιοχή που δεν έχει υποστεί θεραπεία) μεταναστεύουν από το κέντρο προς την περιφέρεια. Ένα σημαντικό εύρημα της συνεστιακής μικροσκοπίας στη διαδικασία επούλωσης του στρώματος και αναγέννησης του πληθυσμού είναι η αυξημένη πυκνότητα (υπερ-ανακλαστικότητα) εξωκυττάρων δομών σε συνδυασμό με την παρουσία των πυρήνων των κερατοκυττάρων κυρίως στο μέσο κερατοειδικό στρώμα σε διάστημα 3-6 μηνών μετά το cross linking. Αυτό είναι καθαρά ανιχνεύσιμο και με σχισμοειδή λυχνία και θεωρείται η αιτία για τη μετεγχειρητική υπο-επιθηλιακή θόλωση (haze). Αναγέννηση των κερατοκυττάρων σε όλο το πάχος του στρώματος που φθάνει στα προεγχειρητικά επίπεδα είναι εμφανής 6-12 μήνες μετά την επέμβαση.



Εικόνα 36: Μετεγχειρητική θόλωση 1 μήνα μετά το cross-linking. Απεικόνιση από σχισμοειδή λυχνία

Ακόμη μετά τη θεραπεία παρατηρείται αύξηση της διαμέτρου των ιών κολλαγόνου. Η διάμετρος αυξάνεται κατά 12,2% στο πρόσθιο στρώμα και μόλις 4,6% στο οπίσθιο. Το φαινόμενο αυτό θεωρείται υπεύθυνο για την εμφάνιση της διαχωριστικής γραμμής του στρώματος (stromal demarcation line), η οποία είναι ορατή μόλις 2 εβδομάδες μετά την επέμβαση σε βάθος περίπου 300 μ m. Η γραμμή αυτή μπορεί να ανιχνευθεί με συνεστιακή μικροσκοπία ή με οπτική τομογραφία συνοχής προσθίου ημιμορίου. Με τη δεύτερη μέθοδο παρατηρείται μια γραμμή με υψηλή ανακλαστικότητα μέσα στο στρώμα. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η μέτρηση του πάχους της διαχωριστικής γραμμής είναι χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.



Εικόνα 37: Υψηλής ανάλυσης οπτική τομογραφία συνοχής, η οποία απεικονίζει τη διαχωριστική γραμμή του κερατοειδικού στρώματος σε βάθος 276 μ m, 1 μήνα μετά από cross linking

Το **υπο-επιθηλιακό νευρικό πλέγμα** εξαφανίζεται αμέσως μετά τη θεραπεία. Η αναγέννηση του πλέγματος ξεκινά από τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, ωστόσο σημαντική αύξηση του μήκους των νευρών παρατηρείται μετά τον 9ο μετεγχειρητικό μήνα. Μετά από 2 χρόνια φαίνεται ότι το νευρικό πλέγμα έχει

αποκατασταθεί και προσεγγίζει τα προεγχειρητικά επίπεδα. ^[93] Έρευνα των Xia et. al εντόπισε σημαντική μεταβολή της μορφολογίας των νεύρων του κερατοειδούς αμέσως μετά τη θεραπεία με δείγματα αναγέννησης μερικές εβδομάδες μετά. ^[94]

Οι βαθύτερες δομές του στρώματος, όπως και το **ενδοθήλιο** δε φαίνεται να επηρεάζονται από το cross linking. Μετά από παρακολούθηση 1 έτους με συνεστιακή μικροσκοπία η μορφολογία και η πυκνότητά τους φαίνεται να μένει αμετάβλητη.

Στην περίπτωση που το cross linking συνδυάζεται με σμίλευση του κερατοειδούς με τη χρήση του excimer laser, είναι συνήθης ο σχηματισμός οπίσθιας στρωματικής κερατοειδικής θόλωσης, που σταδιακά μειώνεται και μετακινείται προς το πρόσθιο στρώμα ενώ η αναγέννηση των κερατοκυττάρων δεν έχει ολοκληρωθεί 1 έτος μετά την επέμβαση.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή-Σκοπός

Ο κερατόκωνος είναι μια μη φλεγμονώδης, αμφοτερόπλευρη και ασύμμετρη διαταραχή του κερατοειδούς, η οποία χαρακτηρίζεται από τοπική λέπτυνση του χιτώνα αυτού και καταλήγει σε μια προεξοχή-κώνο. Συνήθη συμπτώματα τα οποία αντιμετωπίζουν οι ασθενείς είναι η προοδευτική πτώση της οπτικής οξύτητας εξαιτίας της παρουσίας αυξανόμενου ανώμαλου αστιγματισμού, η ασταθής διάθλαση και τα παραμορφωμένα είδωλα (ghost images), λόγω της ουλοποίησης του κερατοειδούς και απώλειας της διαφάνειάς του, ιδίως σε προχωρημένα στάδια. Η τοπογραφία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόιμη και έγκυρη διάγνωση της νόσου, ενώ συνήθη κλινικά ευρήματα στη σχισμοειδή λυχνία είναι οι πτυχώσεις του Vogt (Vogt's striae) και ο δακτύλιος του Fleisher.

Η επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου αποτελεί τη μόνη θεραπεία η οποία στοχεύει στο να σταματήσει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη του κερατόκωνου, αλλά και δευτερευόντων κερατεκτασιών μετά από ενδοκερατοειδική σμίλευση με laser (LASIK) ή φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK).^[95] Μελέτες υποδεικνύουν ότι η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου είναι ιδιαίτερος επωφελής ως προς την οπτική και κατ' επέκταση όραση των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή, καθώς είναι ελάχιστα επεμβατική και έχει τη δυνατότητα να μειώνει την καμπυλότητα του κερατοειδούς, βελτιώνοντας τη διαθλαστικά μη διορθωμένη οπτική οξύτητα, καθώς και τις τοπογραφικές ανωμαλίες του.^[96,97]

Εν τούτης, μια πληθώρα διορθωτικών εργαλείων, όπως τα γυαλιά και οι φακοί επαφής, ακόμα απαιτούνται σε ένα μέρος των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, ώστε να επιτύχουν τη μέγιστη οπτική οξύτητα μετά από τη θεραπεία. Η επαναφορά του κερατοειδούς μετά από την επέμβαση δεν είναι ομοιόμορφη και οι μεταβολές όπως η αναδιαμόρφωση του επιθηλίου, η λέπτυνση του κερατοειδούς και η θόλωση του κερατοειδικού στρώματος ενδέχεται να υφίστανται. Επομένως είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η σταθερότητα και της εφαρμογής φακών επαφής στον

κερατοειδή εντός των πρώτων μηνών μετά από επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου.^[98,99]

2. Ασθενείς και Μέθοδος

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συμμετείχαν 14 οφθαλμοί 11 κερατοκωνικών ασθενών (9 άνδρες και 2 γυναίκες), μέσης ηλικίας $22,86 \pm 5,19$ ετών (εύρος 19-38). Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν και χειρουργήθηκαν στο Βαρδινογιάννειο Εργαστήριο Μεταμοσχεύσεων και Μικροχειρουργικής του Οφθαλμού (BEMMO) στο χρονικό διάστημα από το Νοέμβριο του 2013 έως το Νοέμβριο του 2014.

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη συμπεριλάμβαναν τη διάγνωση εξελισσόμενου κερατόκωνου, ως αύξηση 0,75 διοπτριών στην κορυφή του κώνου (corneal apex) ή μεταβολή ίση ή άνω των 0,75 διοπτριών στο σφαιρικό ισοδύναμο σε παρακολούθηση εντός εξαμήνου. Η διάγνωση εξέλιξης πραγματοποιήθηκε με την τοπογραφία του κερατοειδούς. Επίσης, η ελάχιστη επιτρεπτή παχυμετρία ορίστηκε στα 400μm, χωρίς να παρουσιάζεται άλλη συστηματική ή οφθαλμική παθολογία. Τα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης περιελάμβαναν τη διάγνωση διαφανούς εκφύλισης ορίου του κερατοειδούς (PMD), τη διάγνωση δευτεροπαθούς εκτασίας μετά από διαθλαστική χειρουργική (LASIK) ή σοβαρή κερατοειδική ουλή (scar) σε περιπτώσεις προχωρημένου κερατόκωνου. Επίσης άτομα που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου ή παρουσίασαν αλλαγή στο σχήμα της κερατοειδικής επιφάνειας από την πολυετή χρήση φακών επαφής (corneal warpage) δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τέλος, ασθενείς οι οποίοι εξασφάλισαν προεγχειρητικά καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) 10/10, μέσω της διαδικασίας της διάθλασης δεν εντάχθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης, αφού δεν πραγματοποιήθηκε εφαρμογή του υβριδικού φακού επαφής.

Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη διαδικασία της επέμβασης, τα επιθυμητά αποτελέσματα και τους πιθανούς κινδύνους, καθώς και για τη συμμετοχή τους στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο, σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι.

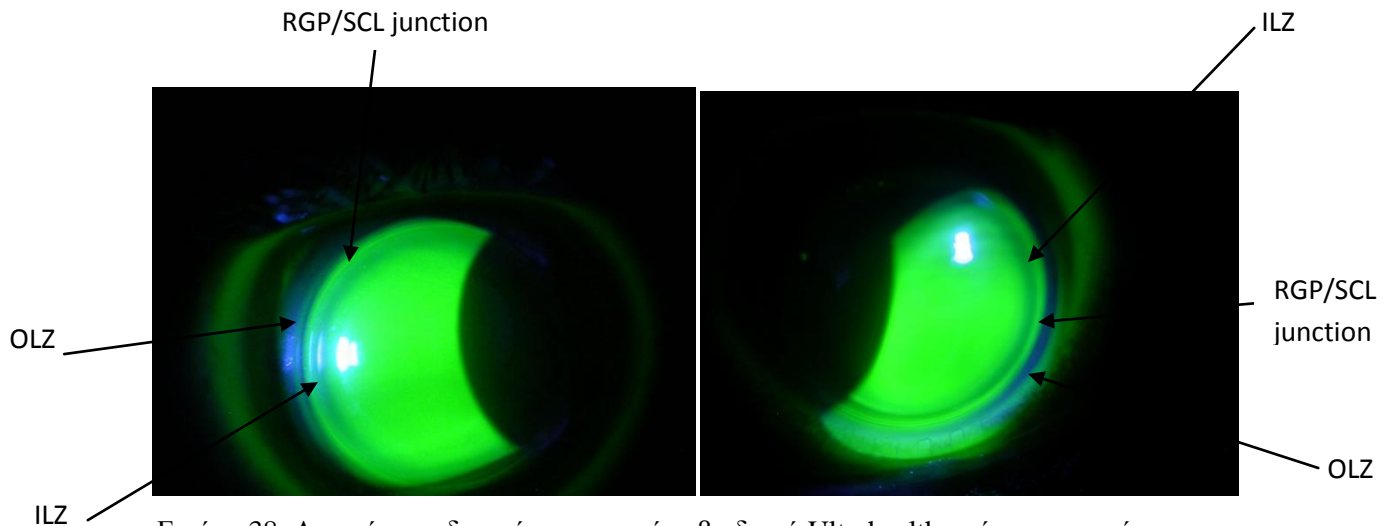
Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν πριν την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου, καθώς και στον 1ο, 3ο και 6ο μήνα μετεγχειρητικά. Σ' αυτό το σημείο αξίζει να πούμε ότι 2 ασθενείς (2 οφθαλμοί) δεν ολοκλήρωσαν τις

μετρήσεις του πρωτοκόλλου μας, καθώς δεν εξετάστηκαν στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα, διότι δεν υπήρχε ο απαιτούμενος χρόνος για την περάτωση της εργασίας. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο προεγχειρητικά, ο οποίος περιελάμβανε καταγραφή δημογραφικών στοιχείων και λήψη ιστορικού, καταγραφή μη διορθωμένης (UVA) και βέλτιστα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA), τοπογραφία κερατοειδούς με το σύστημα Galilei της Zeimer (Galilei, Dual Scheimpflug Analyzer, 5.0, Zeimer Group Port, Switzerland), βιομικροσκοπία σχισμοειδούς λυχνίας με σκοπό την εύρεση κλινικών σημείων για τη διάγνωση του κερατόκωνου, καθώς και αξιολόγηση της μετεγχειρητικής αποκατάστασης του κερατοειδούς, παχυμετρία κερατοειδούς με χρήση υπερήχων και οπτικής τομογραφίας συνοχής προσθίου ημιμορίου (Visante OCT 3.0, Carl Zeiss Meditec, Inc), αξιολόγηση βυθού και μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης με τονόμετρο επιπέδωσης (Goldmann) και με δυναμική περιμετρική τονομετρία (Pascal). Επανάληψη των μετρήσεων πραγματοποιήθηκε σε όλα τα μετεγχειρητικά διαστήματα.

Πριν από την εφαρμογή του υβριδικού επαφής πραγματοποιήθηκε αντικειμενική αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας, η οποία περιελάμβανε ποιοτικό έλεγχο με μέτρηση του χρόνου διάσπασης δακρύου (tear break up time test), καθώς και ποσοτική μέτρηση με το τεστ του Schirmer με αναισθησία. Η υποκειμενική αξιολόγηση της δακρυϊκής στιβάδας πραγματοποιήθηκε με ερωτηματολόγιο σχετικό με ερωτήσεις ξηροφθαλμίας (DEQ-5). Το ειδικό ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από όλους τους ασθενείς προεγχειρητικά και σε όλα τα μετεγχειρητικά διαστήματα.

Επιπλέον σε κάθε εξεταστική περίοδο πραγματοποιήθηκε εφαρμογή του υβριδικού φακού επαφής Ultrahealth (Synergeyes Inc). Η εφαρμογή του φακού αξιολογήθηκε σύμφωνα με το μοτίβο φλουροσκοκείνης στη σχισμοειδή λυχνία με τη βοήθεια μπλε φίλτρου του κοβαλτίου. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστικού οίκου η ιδανική εφαρμογή απαιτεί η ελάχιστη απόσταση από την κορυφή του κώνου (apex) να είναι 100μm, με συγκέντρωση της χρωστικής (clearance) στο κέντρο και ελαφριά επαφή (bearing) στην εσωτερική ζώνη επαφής (ILZ), όπου το σκληρό-αεροδιαπερατό τμήμα του φακού ακουμπά στον κερατοειδή. Επίσης, συγκέντρωση της χρωστικής απαιτείται στο όριο μεταξύ σκληρού και μαλακού τμήματος του φακού (junction) και έντονη επαφή (heavy

bearing) στην εξωτερική ζώνη επαφής (OLZ), περιοχή που ακουμπά η μαλακή περιφέρεια του φακού με τον κερατοειδή και στη συνέχεια στο σκληρό.



Εικόνα 38: Απεικόνιση ιδανικής εφαρμογής υβριδικού Ultrahealth από φωτογραφίες στη σχισμοειδή λυχνία. Με βέλη απεικονίζονται οι χαρακτηριστικές περιοχές που αφορούν την εφαρμογή.

Καταγραφή παραμέτρων πραγματοποιήθηκε μετά από κάθε επιτυχημένη εφαρμογή σε όλα τα στάδια παρακολούθησης. Συγκεκριμένα έγινε καταγραφή της τιμής του θόλου του φακού (vault), της περιφερειακής καμπυλότητας (skirt) και του σφαιρώματος σύμφωνα με την τελική επιδιάθλαση (over refraction sphere value). Στη συνέχεια έγινε λήψη φωτογραφιών από ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Nikon E4500, Coolpix 4500, Nikon Corp.) συνδεδεμένη με τη σχισμοειδή λυχνία, με σκοπό την οπτικοποίηση της βέλτιστης εφαρμογής του φακού σε κάθε ασθενή. Οι κερατομετρικές ενδείξεις, καθώς και το ποσό του υπολειπόμενου αστιγματισμού καταγράφηκαν με αυτόματο διαθλασίμετρο Canon RK-F1, (Canon Medical Systems Inc, Canada). Τέλος, υπολογίστηκε μέσω οπτικής τομογραφίας συνοχής προσθίου ημιμορίου (σύστημα anterior segment OCT Visante 3.0, Carl Zeiss Meditec, Inc) η απόσταση μεταξύ οπίσθιας επιφάνειας φακού επαφής και πρόσθιας επιφάνειας κερατοειδούς, η οποία υποδηλώνει το πάχος του δακρυϊκού φακού που δημιουργείται αμέσως μετά την εφαρμογή του υβριδικού Ultrahealth. Η μέτρηση της απόστασης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αξιολόγηση της εφαρμογής και πραγματοποιήθηκε με βοηθητικό εργαλείο του Visante OCT (caliper).

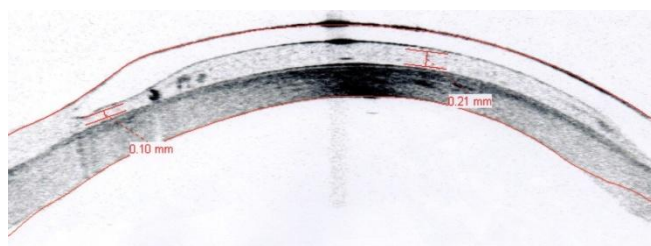
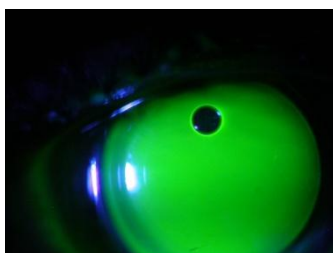
Μετά την αφαίρεση του φακού επαφής και κατά μέσο όρο 30 λεπτών χρήσης του ζητήθηκε από τους ασθενείς να βαθμολογήσουν την ενόχληση που προκάλεσε η εφαρμογή του, με σκοπό τον προσδιορισμό ανεκτικότητας. Το εύρος της κλίμακας ορίστηκε από το 1-5 με το μεγαλύτερο αριθμό να υποδηλώνει και μεγαλύτερη ενόχληση. Η διαδικασία επαναλήφθηκε σε κάθε εξεταστική περίοδο.

2.1 Αξιολόγηση εφαρμογής Ultrahealth: Προβλήματα και Διαχείριση

Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσιάστηκαν αρκετές φορές προβλήματα στις εφαρμογές του υβριδικού φακού με αποτέλεσμα να καταφύγουμε σε αλλαγή των παραμέτρων προκειμένου να επιτύχουμε τη βέλτιστη εφαρμογή. Παρακάτω παραθέτουμε ορισμένες χαρακτηριστικές περιπτώσεις που συναντήσαμε, καθώς και τον τρόπο διαχείρισής τους.

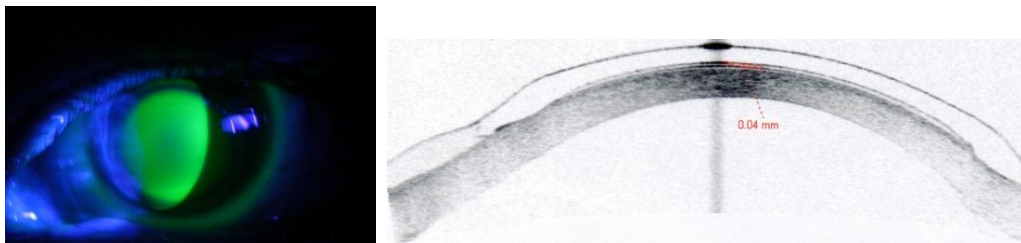
Η **παρουσία φυσαλίδας** αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε λάθος στάση του ασθενούς ή σε λανθασμένο χειρισμό του εφαρμοστή κατά την τοποθέτηση του φακού επαφής. Σίγουρα δεν οφείλεται σε παράγοντες που αφορούν την ίδια την εφαρμογή και δεν αποτελεί ένδειξη αλλαγής κάποιας παραμέτρου. Στην περίπτωση που παρατηρηθεί φυσαλίδα σε οποιοδήποτε μέρος του φακού θα πρέπει ο φακός να αφαιρεθεί και να τοποθετηθεί εκ νέου για να μπορέσει ο εφαρμοστής να αξιολογήσει την εφαρμογή του.

Παρακάτω βλέπουμε ένα περιστατικό στο οποίο παρατηρήθηκε εισχώρηση φυσαλίδας ανάμεσα από τον κερατοειδή και τον φακό επαφής, σε συνδυασμό με **υψηλή τιμή θόλου**, η οποία φαίνεται χαρακτηριστικά μέσω του caliper του OCT προσθίου ημιμορίου. Συγκεκριμένα στο OCT βλέπουμε ότι η τιμή του vault είναι κατά 100μm περισσότερο απ' όσο χρειαζόμαστε (210μm) στην περιοχή του κώνου, ενώ στην εσωτερική ζώνη επαφής (ILZ) το vault είναι κατά 50μm μεγαλύτερο απ' όσο χρειάζεται (100μm). Επίσης, βλέπουμε και την παρουσία φυσαλίδων, οι οποίες φαίνονται ως περιοχές χαμηλής ανακλαστικότητας.



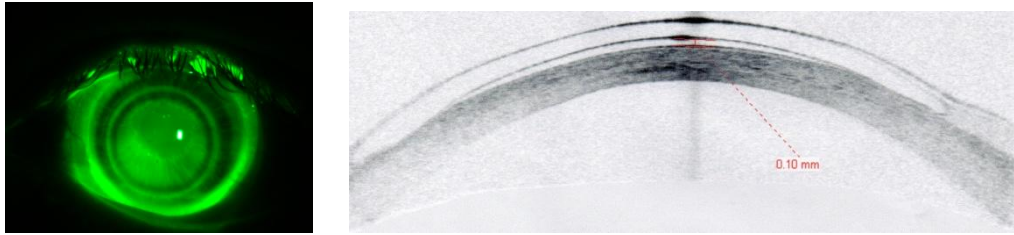
Εικόνα 39: Απεικόνιση εφαρμογής Ultrahealth παρουσία φυσαλίδας με το μοτίβο φλουροροσκεΐνης (αριστερά) και με OCT προσθίου ημιμορίου (δεξιά). Οι φυσαλίδες απεικονίζονται ως περιοχές χαμηλής ανακλαστικότητας.

Στην περίπτωση που εφαρμόζοντας τον υβριδικό φακό παρατηρήσουμε **επαφή του φακού επαφής (bearing) με την κορυφή του κώνου** όπως στην εικόνα που βλέπουμε παρακάτω θα πρέπει σταδιακά να αυξήσουμε την τιμή του θόλου έως ότου δούμε συγκέντρωση της χρωστικής, με σκοπό να εξασφαλίσουμε την επιθυμητή απόσταση. Μπορούμε να διακρίνουμε εύκολα στη σχισμοειδή λυχνία την έλλειψη χρωστικής στην περιοχή της επαφής, ενώ στο OCT φαίνεται ότι το πάχος του φακού είναι αρκετά μικρότερο από αυτό που θα περιμέναμε (40 μ m).



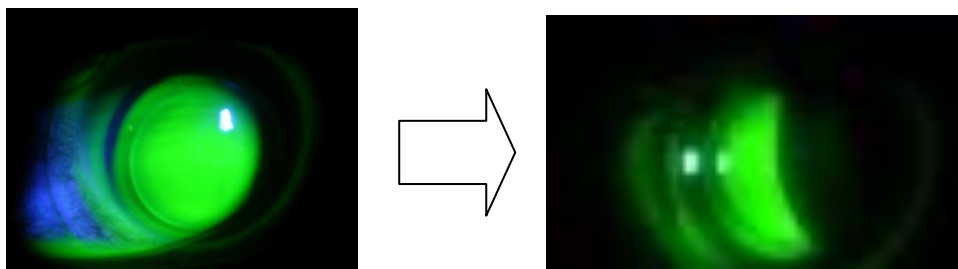
Εικόνα 40: Απεικόνιση εφαρμογής Ultrahealth με επαφή στην κορυφή του κώνου (αριστερά) και OCT προσθίου ημιμορίου (δεξιά).

Όσον αφορά την καμπυλότητα της μαλακής περιφέρειας, αυτό που πρέπει να προσέξει ο εφαρμοστής είναι να μην υπάρχει έντονη **επαφή του φακού με τον κερατοειδή στην εσωτερική ζώνη επαφής**. Στην περίπτωση που παρατηρηθεί κάτι τέτοιο θα πρέπει να εφαρμόσουμε ένα φακό με πιο κυρτή καμπυλότητα, έτσι ώστε ο φακός να "σηκωθεί" και να μην ακουμπά τον κερατοειδή. Αυτός είναι και ο πιο συνηθισμένος λόγος αλλαγής της καμπυλότητας που συναντήσαμε στους περισσότερους ασθενείς μας. Στην παρακάτω εικόνα της σχισμοειδούς λυχνίας μπορούμε να διακρίνουμε και να αξιολογήσουμε το σκοτεινό δαχτυλίδι που εντοπίζεται πριν το όριο σκληρού και μαλακού τμήματος, ενώ η απεικόνιση του OCT μας επιβεβαιώνει την έλλειψη χρωστικής στην περιοχή, καθώς ο φακός εκεί ακουμπά τον κερατοειδή, προκαλώντας σίγουρα έντονη ενόχληση μετά από μερικές ώρες εφαρμογής.



Εικόνα 41: Απεικόνιση εφαρμογής Ultrahealth με επαφή του φακού (bearing) στην εσωτερική ζώνη επαφής. Αριστερά απεικονίζεται το σκοτεινό δαχτυλίδι, ενώ δεξιά παρατηρείται έλλειψη δακρυϊκού φακού στην ίδια περιοχή.

Τέλος, στην περίπτωση που η **καμπυλότητα της μαλακής περιφέρειας είναι πολύ κυρτή (steep)**, παρατηρούμε έντονη συγκέντρωση της χρωστικής, η οποία πληροί το όριο σκληρού και μαλακού τμήματος σε διάμετρο 360°. Μια πολύ κυρτή εφαρμογή μπορεί μακροπρόθεσμα να οδηγήσει σε αλλαγή της καμπυλότητας του κερατοειδούς από την πίεση που ασκεί ο φακός επαφής. Στη σχισμοειδή λυχνία το λεπτό δαχτυλίδι στην εσωτερική ζώνη επαφής δεν είναι ορατό, με αποτέλεσμα ο φακός να ακουμπά στον κερατοειδή προκαλώντας μειωμένη κινητικότητα του φακού και διάρρηξη του επιθηλίου, ιδιαίτερα μετά από πολλές ώρες χρήσης. Σ' αυτή την περίπτωση θα πρέπει να εφαρμόσουμε μια πιο επίπεδη καμπυλότητα προκειμένου να επιτύχουμε τη βέλτιστη εφαρμογή. Ο ασθενής ανακουφίζεται από συμπτώματα όπως η έντονη νεοαγγείωση στην περιοχή του ΣΚΟ, αλλά και από φωτοφοβία. Οι παρακάτω εικόνες στη σχισμοειδή λυχνία είναι ιδιαίτερα κατατοπιστικές, καθώς βλέπουμε πως η αλλαγή καμπυλότητας συμβάλλει στην εμφάνιση της εσωτερικής ζώνης επαφής.



Εικόνα 42: Απεικόνιση εφαρμογής Ultrahealth στη σχισμοειδή λυχνία. Αριστερά: πλήρωση χρωστικής στην ILZ (πολύ κυρτή καμπυλότητα). Δεξιά: Αλλαγή σε πιο επίπεδη καμπυλότητα και εμφάνιση της ILZ.

2.2 Μετρήσεις

Τοπογραφία κερατοειδούς

Στην παρούσα μελέτη η τοπογραφική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το τοπογραφικό σύστημα **Galilei**, Dual Scheimpflug Analyzer, 5.0 (Zeimer Group Port, Switzerland). Το σύστημα αυτό είναι μη-επεμβατικό και σχεδιασμένο για την ανάλυση του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Χρησιμοποιεί διπλή περιστρεφόμενη κάμερα Scheimpflug (1000x1000 pixels), συνδυάζοντας την αρχή αυτή με τη χρήση του δίσκου του placido (20 μονοχρωματικά δακτυλίδια, διαμέτρου 200mm). Η έξοδος του φωτός προέρχεται από μια δίοδο εκπομπής μπλε φωτός ($\lambda=475\text{nm}$). Για 1 πλήρη σάρωση χρειάζονται 1-2 δευτερόλεπτα, ενώ μετρά περισσότερα από 122.000 σημεία δεδομένων ανά πλήρη σάρωση. Το Galilei βασίζεται στην απεικόνιση της επιφάνειας του κερατοειδούς από μια ολοκληρωμένη περιστροφή (διατομή 360°). Οι εικόνες επεξεργάζονται με σκοπό την αξιολόγηση και την ανάλυση της πρόσθιας και της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς. Η απεικόνιση μέσω διπλής κάμερας Scheimpflug εξασφαλίζει ευρύ βάθος εστίασης και ακρίβεια στην παχυμετρία του κερατοειδούς, τόσο στο κέντρο όσο και στην περιφέρεια, ακόμη και όταν η διπλή κάμερα έχει υποστεί αποκέντρωση λόγω των οφθαλμικών κινήσεων. Επίσης, βελτιώνει την ανίχνευση αλλαγών στην οπίσθια κερατοειδική επιφάνεια, η οποία μας ενδιαφέρει ιδιαίτερα στην περίπτωση του κερατόκωνου. Σύμφωνα με την αρχή του Scheimpflug, το επίπεδο του αντικειμένου, του φακού και του ειδώλου τέμνονται σε μια ευθεία γραμμή, σε αντίθεση με συμβατικές μεθόδους απεικόνισης όπου τα επίπεδα αυτά πρέπει να είναι παράλληλα μεταξύ τους.

Ο συνδυασμός των δακτυλίων του δίσκου του placido με τη διπλή περιστρεφόμενη κάμερα του Scheimpflug επιτρέπει στο σύστημα να υπολογίζει με ακρίβεια την δύναμη του κερατοειδούς μέσα από πιο αξιόπιστα δεδομένα καμπυλότητας και υψομετρικών διαφορών, μας δίνει μια τρισδιάστατη ανάλυση του προσθίου θαλάμου και δεν επηρεάζεται από μικρές αδιαφάνειες του κερατοειδούς.



Εικόνα 43: Τοπογραφικό σύστημα Galilei για την απεικόνιση της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς.

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε σκοτισμένες συνθήκες από 2 γιατρούς-συνεργάτες του BEMMO. Στους ασθενείς ζητήθηκε να ακουμπήσουν το σαγόνι και το μέτωπό τους στις 2 ειδικές υποδοχές του μηχανήματος και να προσηλόνουν σε ένα φωτεινό στόχο στο κέντρο της κάμερας. Πριν από κάθε μέτρηση συστήθηκαν επαναλαμβανόμενοι βλεφαρισμοί για την ανανέωση της δακρυϊκής στιβάδας και τη λείανση της οφθαλμικής επιφάνειας. Στην οθόνη του υπολογιστή δημιουργείται σε πραγματικό χρόνο η εικόνα του εξεταζόμενου οφθαλμού. Ο εξεταστής εστιάζει και ευθυγραμμίζει την εικόνα μηχανικά με ειδικό χειριστήριο, ενώ το μηχάνημα θα πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένο κατάλληλα στον οριζόντιο, κάθετο και προσθιοπίσθιο άξονα. Οι εικόνες από το δίσκο του placido και τη διπλή περιστρεφόμενη κάμερα Scheimpflug είναι ορατές αμέσως μετά τη σάρωση. Όλες οι πληροφορίες συνθέτουν μια εικόνα η οποία είναι έτοιμη προς αξιολόγηση. Συγκεκριμένα, μετά από μια πλήρη περιστροφή-σάρωση όπου ζητείται από τον ασθενή να μην βλεφαρίζει, πραγματοποιείται αξιολόγηση της λήψης από το ίδιο το Galilei μέσω 4 παραμέτρων ποιότητας. Οι παράμετροι αυτοί είναι " Αντιστάθμιση Κίνησης" (Motion Compensation), "Placido", Scheimpflug" και "Κίνηση Απόστασης" (Motion Distance). Η αντιστάθμιση κίνησης είναι ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος θα πρέπει να είναι πάνω από 85%. Μας δείχνει πόσο καλά μπορεί το σύστημα ανίχνευσης-ελέγχου του οφθαλμού (eye tracker) ήταν σε θέση να ακολουθεί την κίνηση των ματιών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Ο παράγοντας "Κίνηση Απόστασης" είναι μικρότερης σημασίας και μπορεί να είναι μέχρι 70%. Οι παράγοντες "Placido" και Scheimpflug" αποτελούν σημαντικές ιδιότητες της σάρωσης και τα ελάχιστα ποσοστά ποιότητας θα πρέπει να είναι 85% και 90% αντίστοιχα.

Τέλος, το λογισμικό του Galilei υπολογίζει τη συνολική ποιότητα, χωρίς να αναγράφει κάποιο τελικό ποσοστό. Η αξιοπιστία της μέτρησης αντιπροσωπεύεται με την ένδειξη "OK" προκειμένου να τη δεχθεί ο χρήστης. Όλες οι μετρήσεις οι οποίες είχαν αυτή την τελική ένδειξη έγιναν δεκτές, ενώ αναξιόπιστες σαρώσεις επαναλήφθηκαν έως ότου έχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Χρήση τεχνητών δακρύων πραγματοποιήθηκε πριν από τη σάρωση σε περιπτώσεις ξηροφθαλμίας για την άμεση ανανέωση της δακρυϊκής στιβάδας και τη λήψη καλύτερων ποιοτικά εικόνων.

Αντικειμενική αξιολόγηση δακρυϊκής στιβάδας

Μέτρηση χρόνου διάσπασης δακρύου (Tear Break Up Time Test)

Η μέτρηση του χρόνου διάσπασης δακρύου αποτελεί ποιοτική μέθοδο αξιολόγησης της σταθερότητας της δακρυϊκής στιβάδας. Η εξέταση αυτή πραγματοποιήθηκε σε σκοτεινό εξεταστήριο υπό αναισθησία. Η μεγέθυνση η οποία χρησιμοποιήθηκε στη σχισμοειδή λυχνία ήταν τέτοια ώστε να φαίνεται όλη η ίριδα (16x) και χρησιμοποιήθηκε μπλε φίλτρο του κοβαλτίου. Ενσταλάζουμε 1 σταγόνα προξυμετακαΐνης (Alcaine, Alcon Laboratories, USA) σε μια αποστειρωμένη ταινία φλουοροσκεΐνης (BioGlo™ Sterile Fluorescein Strips, HUB Pharmaceuticals) στον σάκο του επιπεφυκότα του εξεταζόμενου ζητώντας του να εκτελέσει μερικούς βλεφαρισμούς για μερικά δευτερόλεπτα προκειμένου να εξασφαλιστεί η ανάμειξη της χρωστικής με τα δάκρυα. Αμέσως μετά τον τελευταίο βλεφαρισμό παρατηρούμε μέσα από τη λυχνία αν υπάρχουν σημεία όπου "σπάει" η δακρυϊκή στιβάδα, ενώ ενθαρρύνουμε τον ασθενή να μη βλεφαρίζει. Δείγμα εξάτμισης και διάσπασης των δακρύων αποτελεί οποιοδήποτε σημείο του κερατοειδή γίνει μαύρο μετά από μερικά δευτερόλεπτα. Απαραίτητο είναι ο εξεταστής να χρονομετρά τα δευτερόλεπτα για να γνωρίζει τη χρονική στιγμή της διάσπασης των δακρύων. Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκε 3 φορές το χρονικό διάστημα μεταξύ του τελευταίου ολοκληρωμένου βλεφαρισμού και του πρώτου μαύρου σημείου στον χρωματισμένο κερατοειδή. Ο μέσος όρος των 3 αυτών μετρήσεων σημειώθηκε για κάθε ασθενή. Η μέτρηση επαναλήφθηκε σε κάθε εξεταστική περίοδο.



Εικόνα 44: Απεικόνιση ρήξης δακρυϊκής στιβάδας στη σχισμοειδή λυχνία.

Τεστ του Schirmer

Λίγα λεπτά μετά τη μέτρηση ρήξης της δακρυϊκής στιβάδας πραγματοποιήθηκε το τεστ του Schirmer, οποίο αποτελεί ποσοτική μέτρηση και εκτιμά την παραγωγή της υδάτινης δακρυϊκής στιβάδας. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε το Schirmer τεστ (Dina strip Schirmer-plus, Gecis, France). Για την αποφυγή ενόχλησης και υπερβολικής δακρύρροιας κατά τη διάρκεια της μέτρησης έγινε ενστάλαξη 1 σταγόνας προξυμετακαΐνης (Alcaine, Alcon Laboratories, USA) στον οφθαλμό που εξετάστηκε. Ειδικό απορροφητικό, βαθμονομημένο λεπτό χαρτί μήκους 35mm και πλάτους 5mm τοποθετήθηκε στο κάτω βλέφαρο στην περιοχή του έξω κανθού. Στους ασθενείς ζητήθηκε να κρατήσουν τα βλέφαρά τους κλειστά με το κεφάλι να βρίσκεται ευθεία μπροστά. Μετά από 5 λεπτά μετρήθηκε πόσο μήκος του χαρτιού διαποτίστηκε από τα δάκρυα. Η μέτρηση επαναλήφθηκε σε κάθε εξεταστική περίοδο.



Εικόνα 45: Διαδικασία του τεστ του Schirmer (αριστερά) και απορροφητικά χαρτιά διαθέσιμα στο εμπόριο (δεξιά).

Υποκειμενική αξιολόγηση δακρυϊκής στιβάδας-Ερωτηματολόγιο DEQ-5

Στη μελέτη μας η δακρυϊκή στιβάδα αξιολογήθηκε υποκειμενικά μέσω του ερωτηματολογίου DEQ-5. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο με 5 ερωτήσεις σχετικές με ξηροφθαλμία. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε από την ομάδα του Chalmers et.al. Είναι ικανό να διακρίνει ασθενείς που πάσχουν ή όχι από ξηροφθαλμία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε πιο σοβαρά περιστατικά όπως σύνδρομο Sjogren.^[71] Λόγω του μικρού αριθμού ερωτημάτων που περιέχει είναι εύκολα διαχειρίσιμο και περιλαμβάνει ερωτήματα τα οποία συσχετίζονται καλύτερα με την αυτο-αξιολογούμενη σοβαρότητα της ξηροφθαλμίας. Οι 5 ερωτήσεις σχετίζονται με οφθαλμική δυσφορία, ξηρότητα και δακρύρροια που μπορεί να αισθάνεται ο ασθενής τον τελευταίο μήνα, δίνοντας έμφαση στην ένταση των συμπτωμάτων κυρίως τις βραδινές ώρες, πριν την κατάκλιση. Οι απαντήσεις είναι βαθμονομημένες από το 0 έως το 4 ή το 5, με το μεγαλύτερο αριθμό να υποδηλώνει και μεγαλύτερη ενόχληση. Το σύνολο των ερωτήσεων που είναι μεγαλύτερο από 6 υποδηλώνει την παρουσία ξηροφθαλμίας.

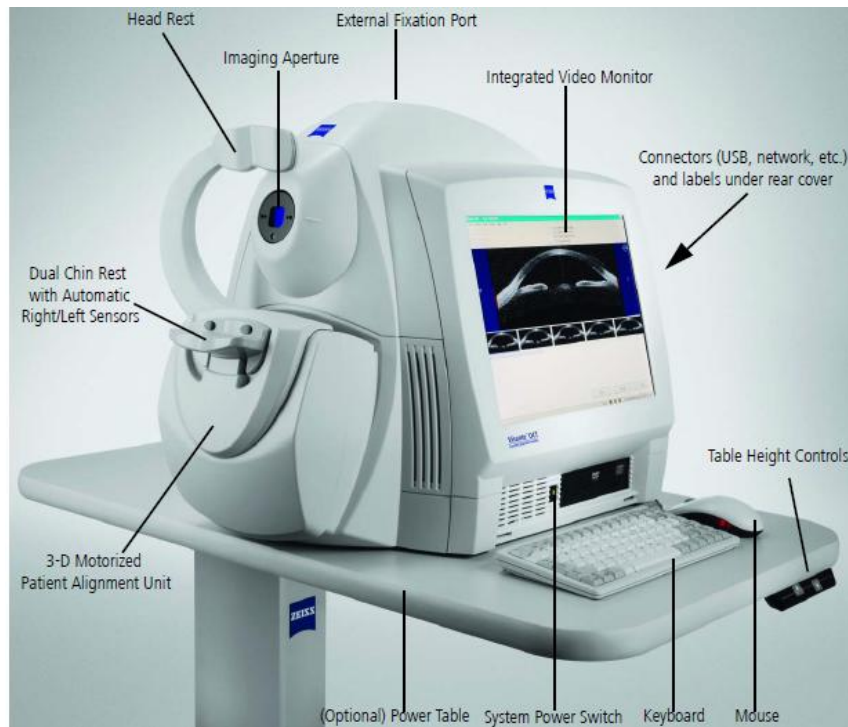
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΞΗΡΟΦΘΑΛΜΙΑΣ DEQ - 5 :	
1. Ερωτήσεις σχετικές με ΕΝΟΧΛΗΣΗ ΣΤΑ ΜΑΤΙΑ (πέραν της ξηρότητας):	
a. Κατά τη διάρκεια μίας τυπικής ημέρας του περασμένου μήνα, πόσο συχνά νιώσατε ενόχληση στα μάτια σας; 0 - Ποτέ, 1 - Σπάνια, 2 - Μερικές Φορές, 3 - Συχνά, 4 - Συνεχώς	
b. Όταν νιώσατε ενόχληση στα μάτια σας, πόσο έντονη ήταν η αίσθηση της ενόχλησης κατά το τέλος της ημέρας, εντός δύο ωρών πριν πάτε στο κρεβάτι;	
0 (Ποτέ δεν είχα), 1 (Καθόλου Έντονα), 2, 3, 4, 5 (Πολύ Έντονα)	
2. Ερωτήσεις σχετικές με ΞΗΡΟΦΘΑΛΜΙΑ :	
a. Κατά τη διάρκεια μίας τυπικής ημέρας του περασμένου μήνα, πόσο συχνά νιώσατε τα μάτια σας ξηρά; 0 - Ποτέ, 1 - Σπάνια, 2 - Μερικές Φορές, 3 - Συχνά, 4 - Συνεχώς	
b. Όταν νιώσατε τα μάτια σας ξηρά, πόσο έντονη ήταν η αίσθηση της ξηροφθαλμίας κατά το τέλος της ημέρας, εντός δύο ωρών πριν πάτε στο κρεβάτι;	
0 (Ποτέ δεν είχα), 1 (Καθόλου Έντονα), 2, 3, 4, 5 (Πολύ Έντονα)	
3. Ερωτήσεις σχετικές με ΔΑΚΡΥΡΡΟΙΑ :	
a. Κατά τη διάρκεια μίας τυπικής ημέρας του περασμένου μήνα, πόσο συχνά φαίνονταν ή νιώσατε τα μάτια σας υπερβολικά υγρά;	
0 - Ποτέ, 1 - Σπάνια, 2 - Μερικές Φορές, 3 - Συχνά, 4 - Συνεχώς	

Εικόνα 46: Απεικόνιση ερωτηματολογίου DEQ-5 για τη διάγνωση ξηροφθαλμίας

Όλοι οι ασθενείς απάντησαν στο ερωτηματολόγιο σε κάθε εξεταστική περίοδο, στο διάστημα όπου υπήρχε διαθέσιμος χρόνος μεταξύ των μετρήσεων αντικειμενικής αξιολόγησης της δακρυϊκής στιβάδας.

Μέτρηση πάχους δακρυϊκού φακού με OCT προσθίου ημιμορίου

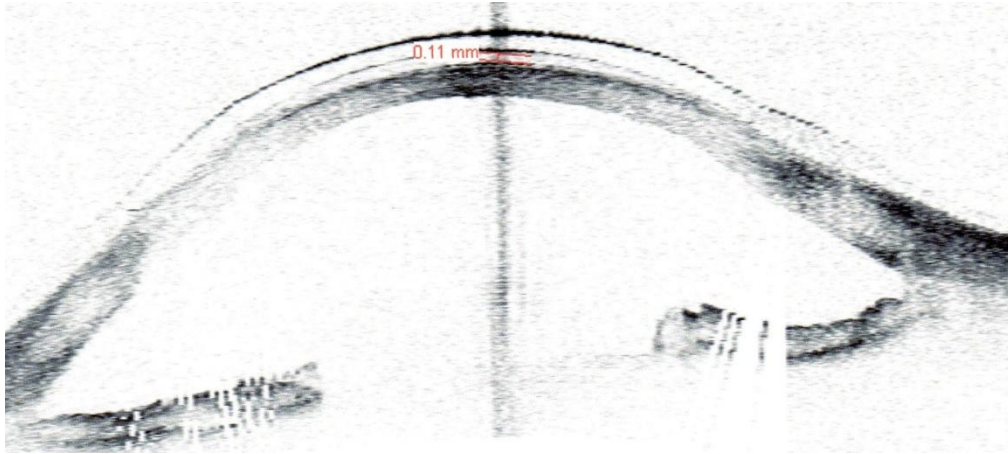
Το πάχος του δακρυϊκού φακού που δημιουργείται μεταξύ κερατοειδούς και φακού επαφής μας βοήθησε στην αντικειμενική αξιολόγηση και οπτικοποίηση της εφαρμογής. Το πάχος εκτιμήθηκε μέσω οπτικής τομογραφίας συνοχής προσθίου ημιμορίου (anterior segment OCT) με το σύστημα Visante OCT (Model 1000 System Software Version 3.0, Carl Zeiss Meditec, Inc). Το Visante OCT παρέχει υψηλής ανάλυσης συγχρονικές εικόνες του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού, χωρίς να χρειάζεται επαφή με τον οφθαλμό που εξετάζεται. Βασίζεται στην αρχή της συμβολομετρίας, όπου το σύστημα αποστέλλει φως κατά μήκος μιας διαδρομής-δείγματος (εντός του οφθαλμού) και μιας διαδρομής αναφοράς του συμβολόμετρου. Η πηγή φωτός προέρχεται από μια φωταυγή δίοδο εκπομπής φωτός, μήκους κύματος στα 1310nm με περιορισμένο βάθος διείσδυσης εντός του οφθαλμού. Και τα 2 σήματα επιστρέφουν και συνδυάζονται σε 1 φωτοανιχνευτή. Λόγω του μικρού μήκους συνοχής της υπέρ-φωτεινής δίοδου εκπομπής, η ισχύς του συνδυασμένου κύματος επιστροφής αποτελεί μια μέτρηση ανάκλασης ενός μικρού όγκου του ιστού σε κάθε θέση του σημείου σάρωσης. Μεταβάλλοντας το οπτικό μήκος της διαδρομής αναφοράς, το συμβολόμετρο αναλύει το σήμα επιστροφής σε κάθε σημείο σάρωσης, για να καθορίσει το αξονικό βάθος του σήματος ανακλαστικότητας του ιστού (ανάλογα με έναν υπέρηχο τύπου A-scan). Μετακινώντας το σημείο σάρωσης μπορεί να αποκτήσει πολλαπλές εικόνες τύπου A-scan και να τις ευθυγραμμίσει, κατασκευάζοντας εικόνες 2 διαστάσεων (ανάλογα με έναν υπέρηχο τύπου B-scan). Καθ' όλη τη διάρκεια της μέτρησης υπάρχει μια βιντεοκάμερα η οποία παρακολουθεί τον εξεταζόμενο οφθαλμό και τη διαδρομή που λαμβάνεται από το σημείο σάρωσης.



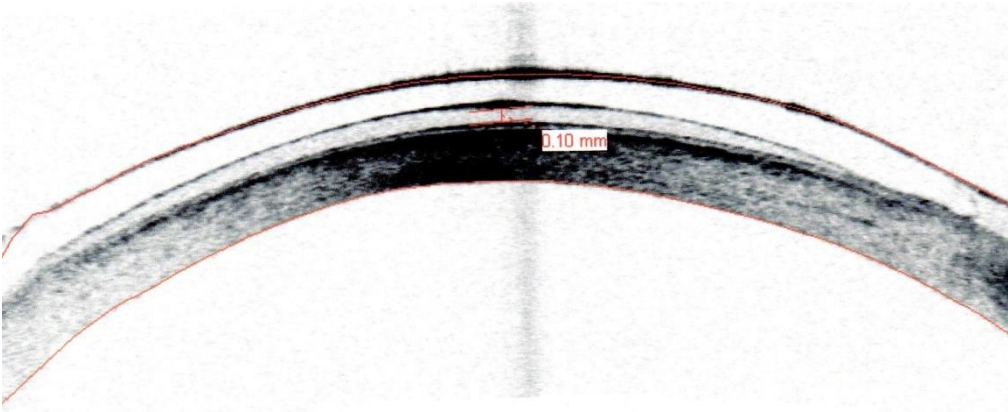
Εικόνα 47: Εξοπλισμός του Visante OCT

Στη μελέτη μας όλες οι εικόνες λήφθηκαν μόνο στον οφθαλμό όπου τοποθετήθηκε φακός επαφής, κάτω από τις ίδιες συνθήκες φωτός. Σε όλους τους ασθενείς ζητήθηκε να ακουμπήσουν το σαγόκι και το μέτωπο στις ειδικές υποδοχές του συστήματος και να προσηλώσουν σε ένα φωτεινό στόχο. Για την ακρίβεια των φωτογραφιών, η λήψη πραγματοποιήθηκε τη στιγμή που ήταν ορατή η αντανάκλαση του κερατοειδούς, μια κάθετη λευκή γραμμή κατά μήκος του κέντρου του χιτώνα. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η υψηλής ανάλυσης σάρωση του κερατοειδούς (enhanced high resolution corneal) στο μεσημβρινό που αντιστοιχεί στην περιοχή του κώνου εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή. Σε περιπτώσεις κακής λήψης πραγματοποιήθηκε επανάληψη της μέτρησης.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ανάλυση της εικόνας και μέτρηση του πάχους του δακρυϊκού φακού με τη βοήθεια του εργαλείου caliper. Ουσιαστικά πρόκειται για ένα χάρακα ο οποίος μετρά με ακρίβεια επιθυμητές αποστάσεις, σέρνοντάς τον πάνω από την απόσταση που θέλουμε να μετρήσουμε. Η απόσταση εμφανίζεται δίπλα από το χάρακα στην περιοχή των σημείων που μετρήσαμε και εκφράζεται σε mm. Το caliper μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι και 7 φορές σε μια εικόνα. Όλες οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν σε κάθε εξεταστική περίοδο.



Εικόνα 48: Μέτρηση πάχους δακρυϊκού φακού με το Visante OCT με χρήση caliper.
Επιλεγμένο mode: Anterior segment Single



Εικόνα 49: Μέτρηση πάχους δακρυϊκού φακού με το Visante OCT με χρήση caliper.
Επιλεγμένο mode: Enhanced high resolution corneal

Προσδιορισμός ανεκτικότητας

Μετά την αφαίρεση του φακού επαφής και κατά μέσο όρο 30 λεπτών χρήσης του, ζητήθηκε από τους ασθενείς να βαθμολογήσουν την ενόχληση που προκάλεσε η εφαρμογή του. Το δείγμα χωρίστηκε σε 2 ομάδες, ανάλογα με την προεγχειρητική ή όχι χρήση φακών επαφής. Σκοπός ήταν να προσδιοριστεί η ανεκτικότητα του φακού επαφής. Η βαθμολόγηση πραγματοποιήθηκε σε κλίμακα από το 1-5 με το μεγαλύτερο αριθμό να υποδηλώνει και μεγαλύτερη ενόχληση. Συγκεκριμένα η κλίμακα ήταν η εξής:

- 1: ανεπαίσθητη-αρκετά ήπια ενόχληση
- 2: ήπια ενόχληση
- 3: μέτρια ενόχληση

4: έντονη-ανεκτή ενόχληση

5: αφόρητη ενόχληση

Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά και επαναλήφθηκε σε κάθε μετεγχειρητική επίσκεψη.

2.3 Χειρουργική Τεχνική

Η θεραπεία επέμβασης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου έχει διάρκεια περίπου 1 ώρα και πραγματοποιείται υπό συνθήκες ασηψίας. Όλες οι επεμβάσεις διενεργήθηκαν στο BEMMO από τον ίδιο χειρουργό (κ. Γ.Δ.Κυνιωνής). Ύστερα από τοπική ενστάλαξη αναισθητικού κολλυρίου υδροχλωρικής προξυμετακαΐνης 0,5% (Alcaine, Alcon Laboratories, Inc, Fort, Worth, Texas, USA) πραγματοποιήθηκε αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς με τη μέθοδο διεπιθηλιακής φωτοθεραπευτικής κερατεκτομής (t-PTK) σε μέγιστο βάθος εκτομής 50μm και οπτική ζώνη στα 6,5mm. Στη συνέχεια με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK), η οποία έγινε με Excimer Laser-ArF στα 193nm (Wavelight Allegretto Wave Eye-Q Laser), αφαιρέθηκε κερατοειδικός ιστός σε οπτική ζώνη 5,5-6,5mm (ανάλογα με τον κάθε ασθενή) και μέγιστο βάθος εκτομής 50μm. Η επιλογή του βαθμού της διόρθωσης έγινε σύμφωνα με το διαθλαστικό σφάλμα, την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα, την προεγχειρητική παχυμετρία και όχι με βάση την τοπογραφία του ασθενούς (topography-guided). Η δράση του laser γίνεται κεντρικά και δεν αφορά απαραίτητα την περιοχή του κώνου (conventional PRK). Επίσης, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω διεύρυνση της ζώνης αποεπιθηλιοποίησης με χρήση ειδικού εργαλείου (beaver), με σκοπό την καλύτερη διείσδυση της ριβοφλαβίνης.

Στη συνέχεια, ακολούθησε ενστάλαξη σταγόνων ριβοφλαβίνης (0.1% διάλυμα 10mg 5-φωσφορικής ριβοφλαβίνης σε 10ml διάλυμα dextran-T-500 20%, Medicross, Medio-Haus, Behrensbrook, Neudorf, Germany) κάθε 3 λεπτά για συνολικό χρονικό διάστημα 30 λεπτών, έως ότου η βιταμίνη διεισδύσει πλήρως στο στρώμα και χρωματίσει τον πρόσθιο θάλαμο κίτρινο. Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε για την ακτινοβολία του κερατοειδούς με UV-A (365nm) είναι το CCL-365 (Persche Meditrade GmbH, Huenenberg, Switzerland). Πριν την εφαρμογή της θεραπείας η επιθυμητή ακτινοβολία της επιφάνειας του κερατοειδούς στα 3 mW/cm² (που αντιστοιχεί σε 5,4J/cm² δόση επιφανείας ύστερα από 30 λεπτά ακτινοβολίας) επιβεβαιώθηκε με τη χρήση του

φωτομέτρου YK-34UV (Lutron Electronic Enterprise CO, LTD, Taipei, Taiwan). Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης η ενστάλαξη της ριβοφλαβίνης συνεχιζόταν κάθε 3 λεπτά προκειμένου να εξασφαλιστεί ο συνεχής κορεσμός του κερατοειδούς.

Με το πέρας της θεραπείας τοποθετήθηκε θεραπευτικός φακός επαφής σιλικόνης υδρογέλης, Menicon Premio, μέχρι την πλήρη επούλωση του επιθηλίου ($d=14.0$ mm, B.C=8.6, $Dk=129 \times 10^{-11}$ (cm²/sec) mL O₂/(mL*mmHg)) (ISO), Amsofilcon A, Menicon Co). Η μετεγχειρητική αγωγή που δόθηκε στους ασθενείς περιελάμβανε οφθαλμικές σταγόνες οφλοξασίνης (αντιβιοτικό) 4 φορές ημερησίως (Oxatrex, Zwitter Pharmaceuticals), οφθαλμικές σταγόνες νεπαφενάκης (μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες και αναλγητικό) 3 φορές ημερησίως (Nevanac, Alcon Laboratories, Ltd) και οφθαλμικές σταγόνες χλωραμφενικόλης/δεξαμεθαζόνης (αντιβιοτικό και κορτικοστεροειδές με αντιφλεγμονώδη δράση) 4 φορές ημερησίως (Dispersadron C, Laboratoires, Thea). Μετά την αφαίρεση του θεραπευτικού φακού επαφής (4-5 ημέρες) και την επανεπιθηλιοποίηση δόθηκε στους ασθενείς το κορτικοστεροειδές FML (διάλυμα φλουορομεθολόνης 0,1%, Allergan Pharmaceuticals, Ltd) για τις επόμενες 2 εβδομάδες. Τέλος συνεστήθη στους ασθενείς να χρησιμοποιούν τεχνητά δάκρυα πλούσια σε υαλουρονικό νάτριο (Hyabak, Thea-Synapsis Ltd) περίπου 6 φορές ημερησίως για τους επόμενους 3 μετεγχειρητικούς μήνες.

2.4 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS της έκδοσης 20.0 για το λογισμικό των Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής τους με το Kolmogorov-Smirnov test. Οι διαφορές μεταξύ προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών αξιολογήθηκαν με paired-samples t-test στην περίπτωση που η κατανομή των μεταβλητών ήταν κανονική, ενώ στις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή εφαρμόστηκε το μη παραμετρικό Wilcoxon signed-rank test. Η διερεύνηση των συσχετίσεων πραγματοποιήθηκε με τους συντελεστές συσχέτισης Spearman και Kendall tau-b. Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. Η τιμή p-value μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

3. Αποτελέσματα

Στη μελέτη μας όπως έχει ήδη αναφερθεί συμμετείχαν 14 οφθαλμοί 11 ασθενών (9 άνδρες και 2 γυναίκες) με εξελισσόμενο κερατόκωνο μέσης ηλικίας $22,86 \pm 5,19$ ετών (εύρος 19-38).

Αποτελέσματα διασύνδεσης κολλαγόνου

Στην πλειοψηφία των ασθενών (93%) πραγματοποιήθηκε συνδυασμός φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (PRK) με επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου. Στους οφθαλμούς αυτούς δόθηκε σφαιροκυλινδρική διόρθωση. Τα αποτελέσματα της επέμβασης παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ CXL				
	Preoperative	Post-op 1m	Post-op 3m	Post-op 6m
UVA	0,71±0,37	0,40±0,28	0,36±0,27	0,34±0,29
p-value		0,021	0,02	0,035
BCVA	0,15±0,13	0,13±0,16	0,11±0,13	0,12±0,11
p-value		0,181	0,024	0,171
SimKflat	43,76±2,57	43,28±2,06	42,88±2,09	43,54±2,36
p-value		0,448	0,05	0,724
SimKsteep	48,27±3,07	46,07±3,01	45,99±3,00	46,56±3,12
p-value		0,002	0,000	0,009
Astigmatism	4,75±2,29	3,20±1,70	3,35±1,83	3,20±1,82
p-value		0,000	0,005	0,000
KPI	72,43 (21,6-100)	74,21 (1,6-100)	79,79 (0-100)	73,28 (0-100)
p-value		0,859	0,779	0,799
Thickness	494,14±31,06	429,21±22,53	427±28,79	435,75±21,15
p-value		0,001	0,001	0,002

UVA: uncorrected visual acuity, BCVA: best corrected visual acuity, SimK: Simulated K topographic indices, KPI: Keratoconus prediction index, Thickness: Thinnest corneal point

Πίνακας 1: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών μετρήσεων, ασθενών που υπεβλήθησαν σε επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου.

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα μετά την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου (ή και το συνδυασμό της με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή) παρατηρείται βελτίωση τόσο της μη διορθωμένης (UVA), όσο και της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA). Συγκεκριμένα η UVA παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση, από $0,71 \pm 0,37$ logmar σε $0,40 \pm 0,28$ logmar τον

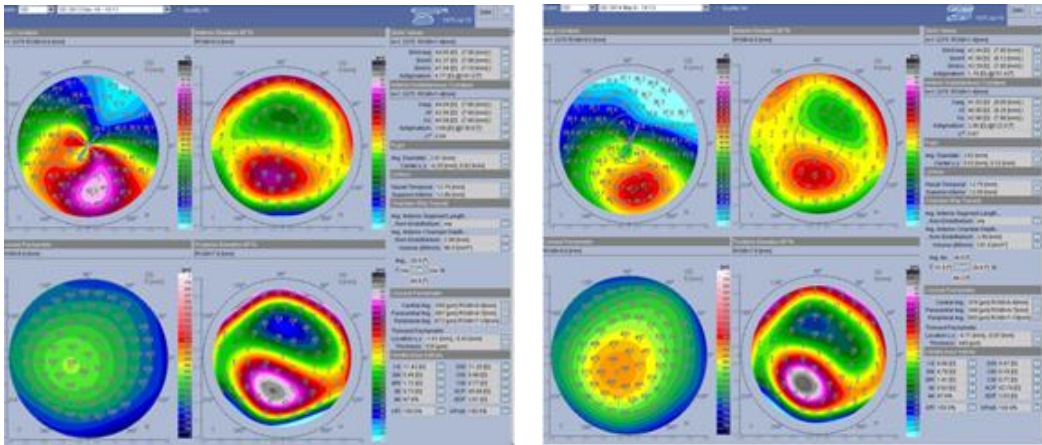
1ο μετεγχειρητικό μήνα, όπου οι ασθενείς κέρδισαν κατά μέσο όρο 3 γραμμές στον οπτότυπο. Στους υπόλοιπους μετεγχειρητικούς μήνες παρουσιάστηκε εκ νέου σταδιακή βελτίωση, όπου στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα η μέση τιμή της UVA ήταν $0,34 \pm 0,29$ logmar. Η BCVA παρουσίασε επίσης βελτίωση μετεγχειρητικά από $0,15 \pm 0,13$ logmar προεγχειρητικά σε $0,11 \pm 0,13$ logmar και $0,12 \pm 0,11$ logmar στον 3ο και 6ο μετεγχειρητικό μήνα αντίστοιχα.

Επίσης τα αποτελέσματα της διασύνδεσης κολλαγόνου δείχνουν ότι ο κερατοειδής μετεγχειρητικά γίνεται πιο επίπεδος, γεγονός που παρατηρείται από τη μείωση της μέσης τιμής των κυρτών (SimKsteep) και επίπεδων (SimKflat) κερατομετρικών ενδείξεων. Σημειώνουμε πως η μείωση των SimKsteep ήταν στατιστικά σημαντική σε όλα τα μετεγχειρητικά χρονικά διαστήματα ($p < 0,05$).

Παρ' όλη την επιπέδωση που προκαλείται μετεγχειρητικά, το προφίλ του κερατοειδούς παραμένει κερατοκωνικό, γεγονός που φαίνεται από τα υψηλά επίπεδα του κερατοκωνικού δείκτη KPI, που διατηρούνται τόσο προεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά (εύρος: 72,43 έως 79,79%).

Εξαιτίας της συνδυαστικής τεχνικής με φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK), με σκοπό τη διόρθωση ενός ποσού διαθλαστικού σφάλματος παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση του ποσού του αστιγματισμού σε όλα τα μετεγχειρητικά χρονικά διαστήματα, όπου διορθώθηκε κατά μέσο όρο 1,5 dpt αστιγματισμού. Τέλος, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους του κερατοειδούς στο λεπτότερο σημείο, χωρίς ωστόσο να μειώνεται πέραν των 400μm μετεγχειρητικά (εύρος: $429,21 \pm 22,53 \mu\text{m}$ έως $435,75 \pm 21,15 \mu\text{m}$ μετεγχειρητικά από $494,14 \pm 31,06 \mu\text{m}$ προεγχειρητικά).

Ενδιαφέρον θα είχε να δούμε τις αλλαγές στην τοπογραφία ενός ασθενούς προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.



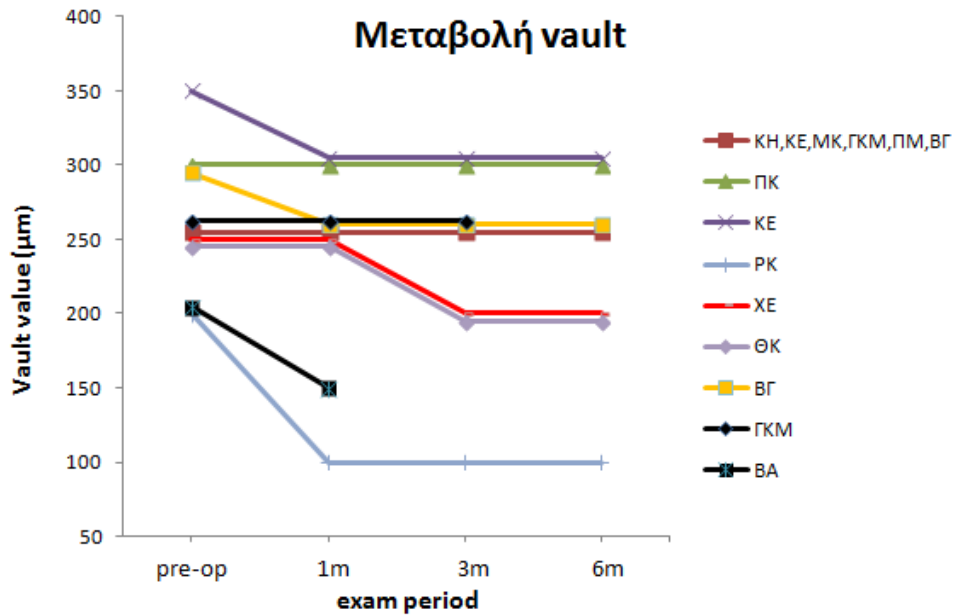
Εικόνα 50: Τοπογραφία ασθενούς πριν την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου (αριστερά) και 3 μήνες μετά (δεξιά).

Στις παραπάνω εικόνες παρατηρούμε τη μετεγχειρητική πορεία ενός ασθενούς. Η τοπογραφία αριστερά αφορά το προεγχειρητικό στάδιο, ενώ δεξιά ο ασθενής βρίσκεται στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Αρχικά από το χρωματικό χάρτη παρατηρούμε ότι η αυξημένη κύρτωση (steepening) στο κατώτερο ημιμόριο έχει υποχωρήσει, ενώ υπάρχει μια μείωση των κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων (Ksteep) από 47,04 σε 443,29 dpt και των επίπεδων (Kflat) από 42,27 σε 41,59 dpt. Επίσης ο αστιγματισμός έχει διορθωθεί κατά 3 dpt (από 4,77 σε 1,70dpt) εξαιτίας της συνδυασμένης τεχνικής με PRK. Ο συγκεκριμένος ασθενής κατά την οφθαλμολογική εξέταση παρουσίασε βελτίωση της UVA από 0,82 logmar σε 0,3 logmar την ημέρα που διεξήχθη η τοπογραφία.

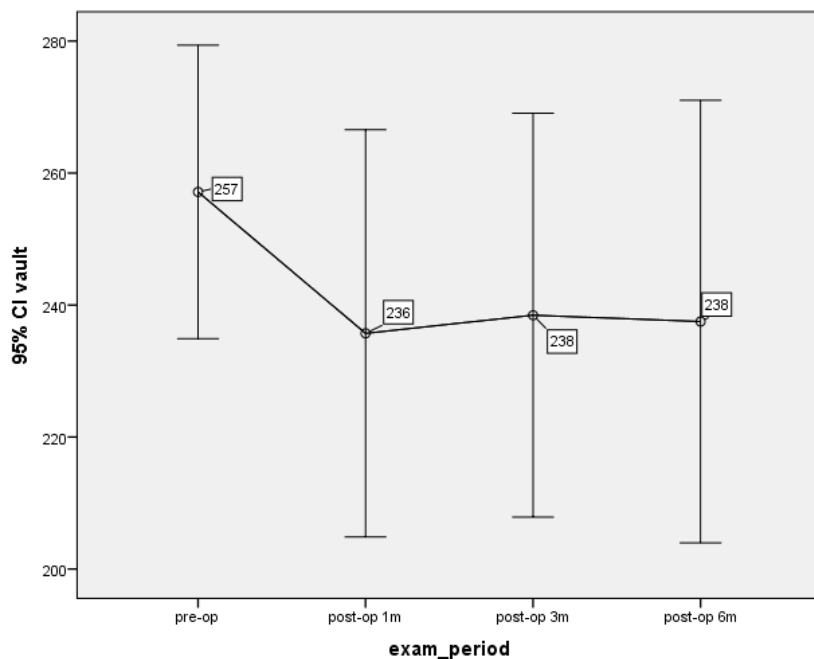
Αποτελέσματα παραμέτρων υβριδικού φακού Ultrahealth

Ο θόλος του φακού επαφής (**vault**) σε ποσοστό 57,14% παρέμεινε σταθερός μετεγχειρητικά, ενώ ένα ποσοστό 42,86% παρουσίασε αλλαγή. Συγκεκριμένα σε 6 από τους 14 οφθαλμούς πραγματοποιήθηκε μείωση της τιμής του θόλου κατά 50 ή 100μm (γράφημα 1). Οι αλλαγές αυτές παρατηρήθηκαν στον 1ο ή στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Η απεικόνιση της κατανομής του θόλου ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, επιβεβαιώνουν το παραπάνω εύρημα της μείωσης του θόλου

κυρίως τον πρώτο μεταχειρητικό μήνα κατά 21 μm (από 257 μm σε 236 μm), με σταθεροποίηση στους 3 πρώτους μεταχειρητικούς μήνες (γράφημα 2).

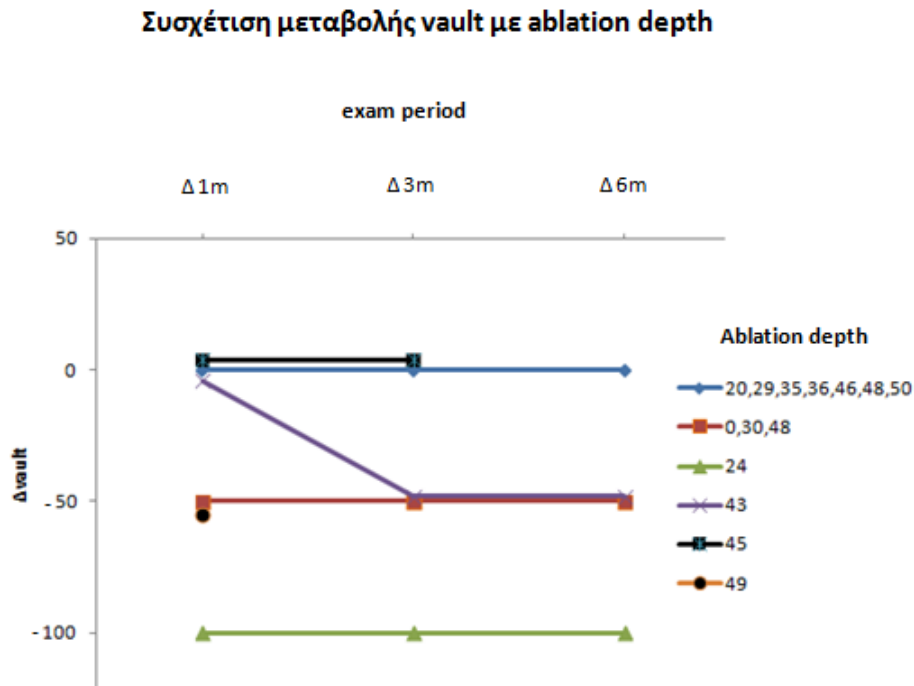


Γράφημα 1: Μεταβολή θόλου κάθε ασθενούς σε κάθε εξεταστική περίοδο



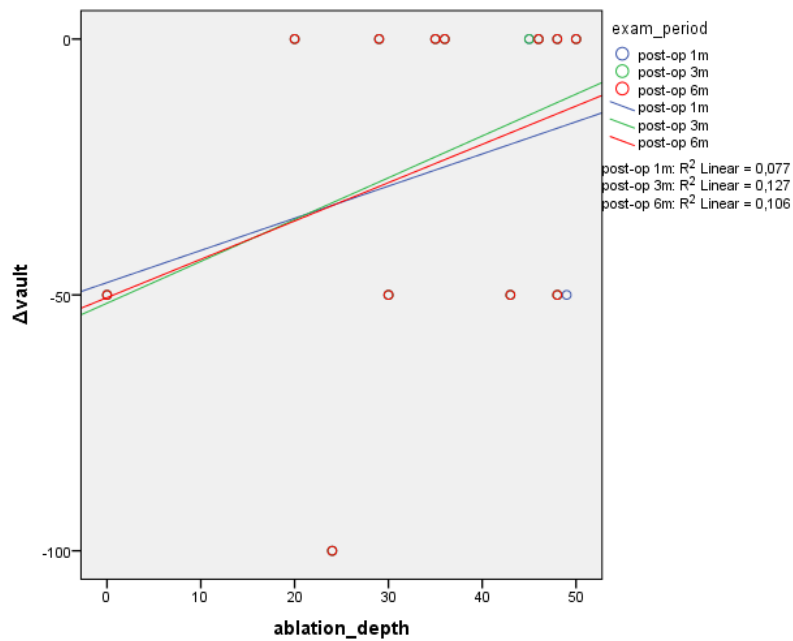
Γράφημα 2: Μέση τιμή θόλου προεχειρητικά και σε κάθε μεταχειρητική χρονική περίοδο. (Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν το 95% ΔΕ)

Το βάθος εκτομής (ablation depth) δε βρέθηκε να σχετίζεται με τη μετεγχειρητική μείωση του θόλου.



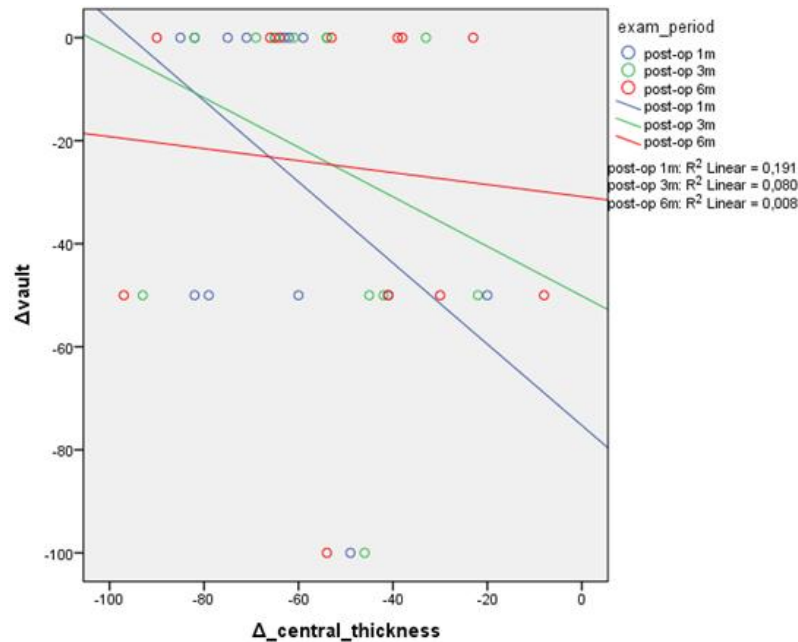
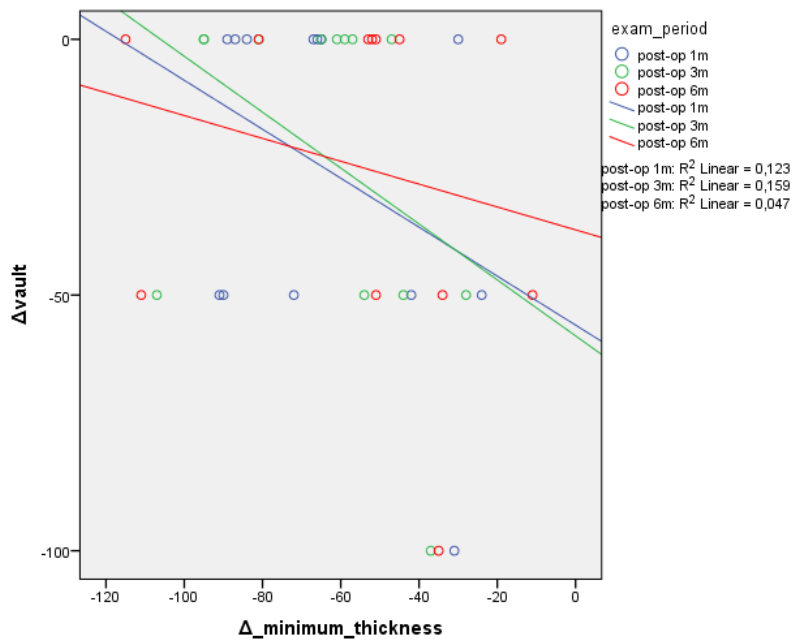
Γράφημα 3: Απεικόνιση συσχέτισης μείωσης θόλου με βάθος εκτομής

Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στο παραπάνω γράφημα, δεν υπάρχει κάποια σαφής σχέση μεταξύ των 2 μεταβλητών. Ασθενείς με υψηλά βάθη εκτομής, όπως 48 ή 50μm δεν παρουσιάζουν κάποια μετεγχειρητική αλλαγή στην τιμή του θόλου. Αντίθετα, ασθενείς με μικρά βάθη εκτομής (24μm) ή και 0μm εμφάνισαν μείωση της τάξης των 50 ή 100μm. Σε στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε βρέθηκε ασθενής θετική συσχέτιση με στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα σε όλα τα χρονικά διαστήματα (γράφημα 4). Στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ο συντελεστής συσχέτισης Spearman ήταν $r=0,18$ ($p=0,53$), στον 3ο μήνα $r=0,31$ ($p=0,30$) και στον 6ο μήνα μετά την επέμβαση $r=0,29$ ($p=0,36$).



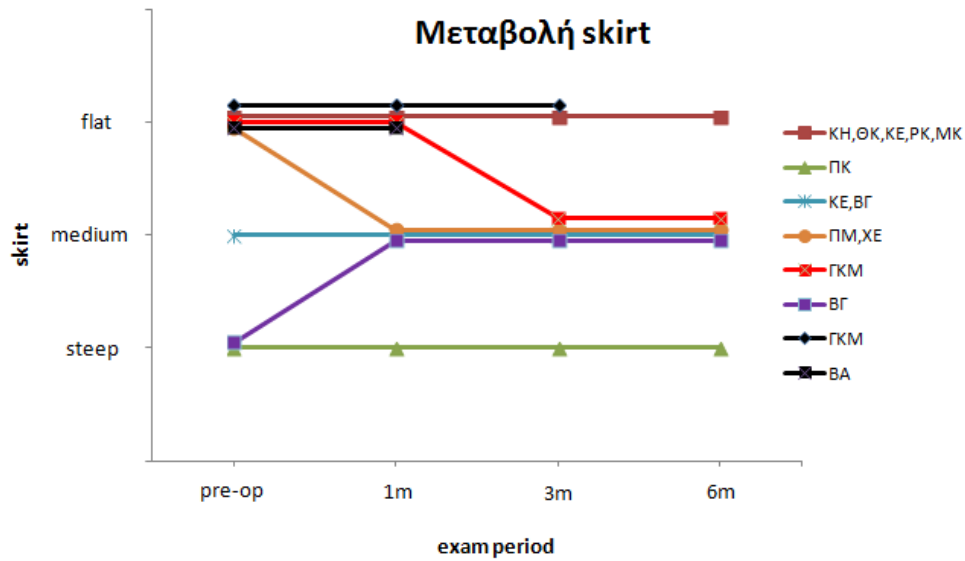
Γράφημα 4: Συσχέτιση μετεγχειρητικής μεταβολής θόλου με βάθος εκτομής. (Η μεταβολή ορίστηκε ως η διαφορά της μετεγχειρητικής τιμής από την προεγχειρητική).

Στη συνέχεια εξετάστηκε η διερεύνηση της συσχέτισης της μεταβολής του πάχους του κερατοειδούς στο λεπτότερο σημείο και στο κέντρο του, όπως καταγράφεται μέσω της τοπογραφίας, με τη μεταβολή του θόλου μετεγχειρητικά. Σκοπός της συσχέτισης ήταν να διαπιστωθεί κατά πόσο οι μεταβολές του πάχους επηρεάζουν τη μεταβολή του θόλου. Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση και στις 2 περιπτώσεις, ασθενής έως μέτριας έντασης με στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα όσον αφορά τη μεταβολή του πάχους στο λεπτότερο σημείο, ο συντελεστής Spearman στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ήταν $r=-0,35$ ($p=0,21$), στον 3ο μήνα $r=-0,4$ ($p=0,18$) και στον 6ο μήνα $r=-0,22$ ($p=0,51$) (γράφημα 5). Στη συσχέτιση τη μεταβολής του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς με τη μεταβολή του θόλου, ο συντελεστής Spearman στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ήταν $r=-0,41$ ($p=0,15$), στον 3ο μήνα $r=-0,38$ ($p=0,2$) και στον 6ο μήνα $r=-0,1$ ($p=0,71$) (γράφημα 6).



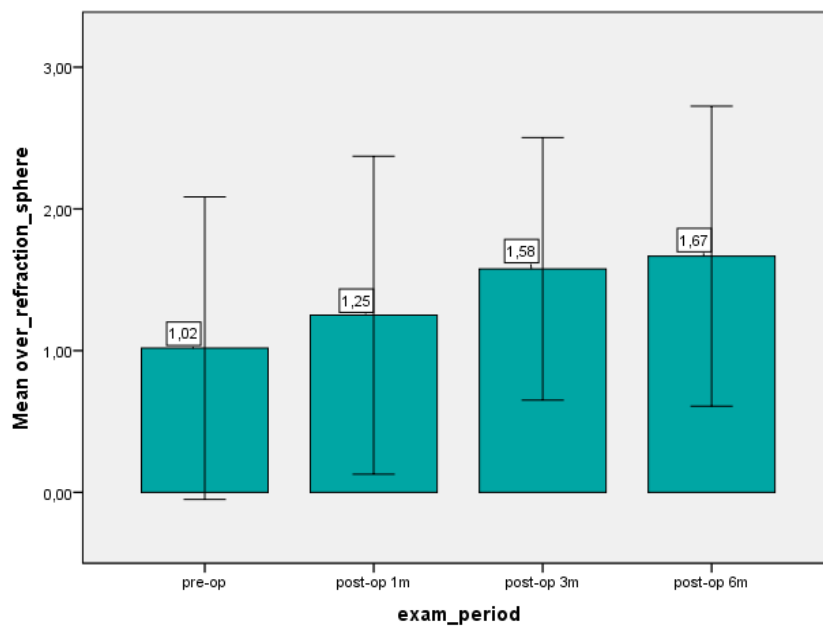
Γραφήματα 5,6: Συσχέτιση μετεγχειρητικής μεταβολής πάχους κερατοειδούς στο λεπτότερο σημείο (πάνω) και κεντρικού πάχους (κάτω) με τη μεταβολή θόλου. (Η μεταβολή ορίστηκε ως η διαφορά της μετεγχειρητικής τιμής από την προεγχειρητική).

Η καμπυλότητα της μαλακής περιφέρειας του φακού επαφής (**skirt**) παρέμεινε σταθερή στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μετεγχειρητικά (ποσοστό 71,43%), ενώ το 28,57% του δείγματος παρουσίασε κάποια αλλαγή. Συγκεκριμένα 4 από τους 14 οφθαλμούς παρουσίασαν μια αλλαγή στην καμπυλότητα είτε στον 1ο, είτε στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα (γράφημα 7).



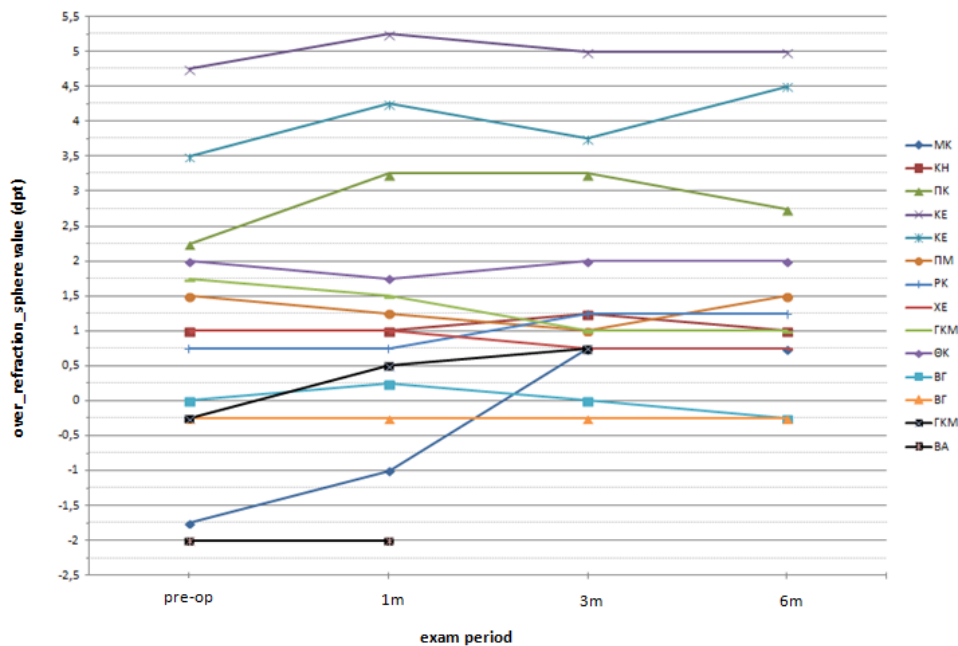
Γράφημα 7: Μεταβολή καμπυλότητας κάθε ασθενούς σε κάθε εξεταστική περίοδο

Η μέση τιμή του σφαιρώματος της επιδιάθλασης παρουσίασε αύξηση τόσο στον 1ο, όσο και στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα κατά 0,25 dpt και 0,50 dpt αντίστοιχα, σε σχέση με τις προεγχειρητικές μετρήσεις. Ωστόσο οι μεταβολές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές σε καμία χρονική περίοδο ($p=0,07$ για τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, $p=0,19$ για τον 3ο και $p=0,26$ για τον 6ο μήνα). (γράφημα 8). Σταδιακά από τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα παρατηρείται σταθεροποίηση.



Γράφημα 8: Μέση τιμή σφαιρώματος επιδιάθλασης προεγχειρητικά και σε κάθε εξεταστική περίοδο. (Οι γραμμές σφαλμάτων απεικονίζουν τη διασπορά των μετρήσεων από τη μέση τιμή).

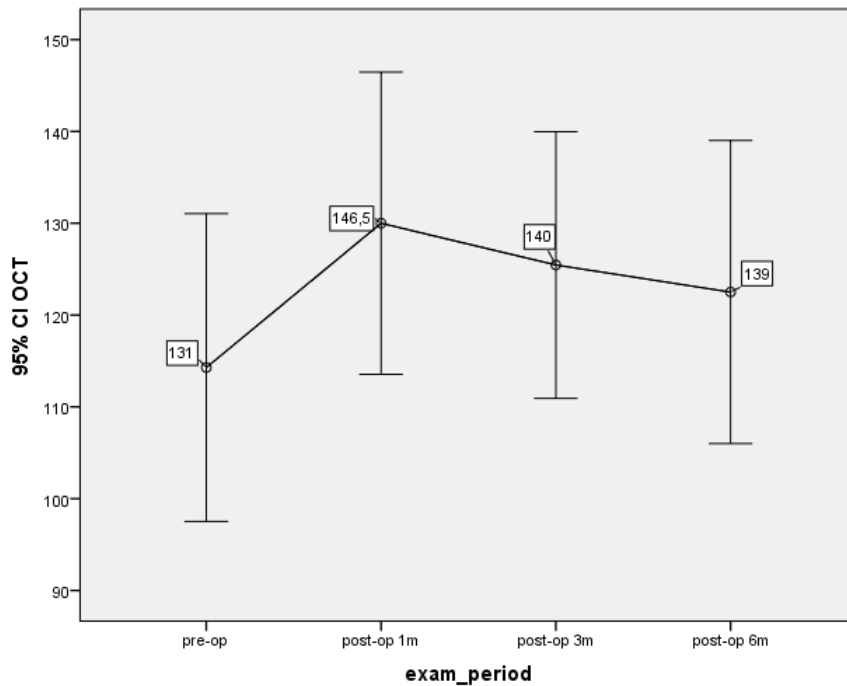
Στο γράφημα 9 απεικονίζεται αναλυτικά η μεταβολή του σφαιρώματος επιδιάθλασης κάθε ασθενούς σε κάθε εξεταστική περίοδο. Οι περισσότερες αυξομειώσεις παρατηρούνται μέχρι και τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα σε ποσοστό 67% παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της παραμέτρου.



Γράφημα 9: Αλλαγές σφαιρώματος επιδιάθλασης κάθε ασθενούς σε κάθε εξεταστική περίοδο

Αποτελέσματα εφαρμογής: Μέτρηση πάχους δακρυϊκού φακού

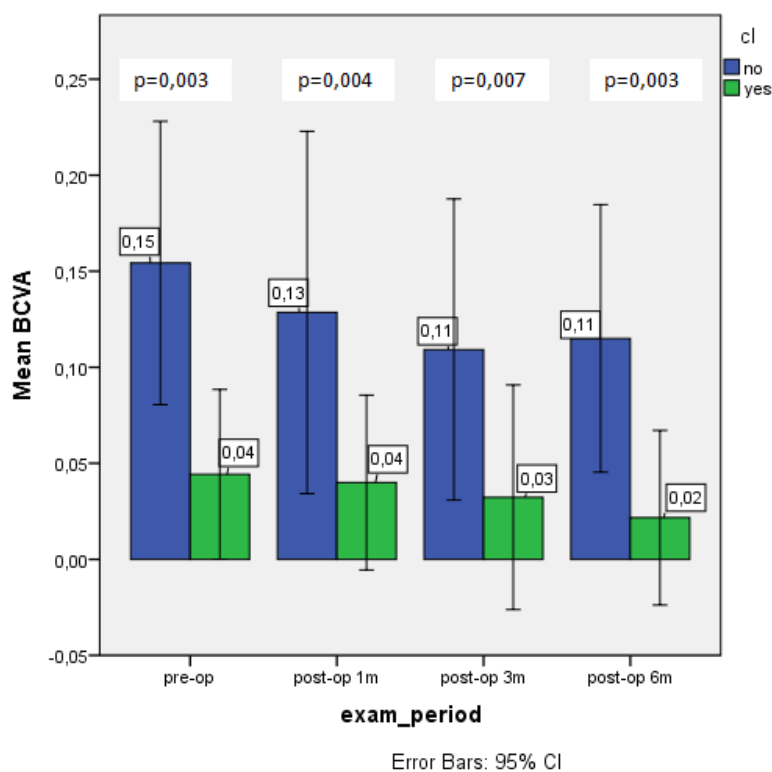
Η μέση τιμή του πάχους του δακρυϊκού φακού θεωρήθηκε αποδεκτή σε όλα τα χρονικά διαστήματα, καθώς οι τιμές δεν ξεπέρασαν το όριο των 150μm, όπως ορίζουν οι οδηγίες της εταιρίας (γράφημα 10). Η διακριτική ικανότητα του εργαλείου caliper που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του πάχους έχει μια τυπική απόκλιση $\pm 12\mu\text{m}$, με αποτέλεσμα οι μετρήσεις να μην παρουσιάζουν ιδιαίτερες μεταβολές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου εφαρμόστηκε μετεγχειρητικά ο ίδιος φακός επαφής. Συγκεκριμένα, οι διαφορές που εντοπίστηκαν ήταν της τάξης των 10-20μm και αυτό γιατί η εφαρμογή είναι δυναμική και όχι στατική.



Γράφημα 10: Μέση τιμή πάχους δακρυϊκού φακού μετρημένο με caliper OCT προσθίου ημιμορίου σε κάθε εξεταστική περίοδο.(Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν το 95% ΔΕ)

Αποτελέσματα υβριδικού φακού Ultrahealth

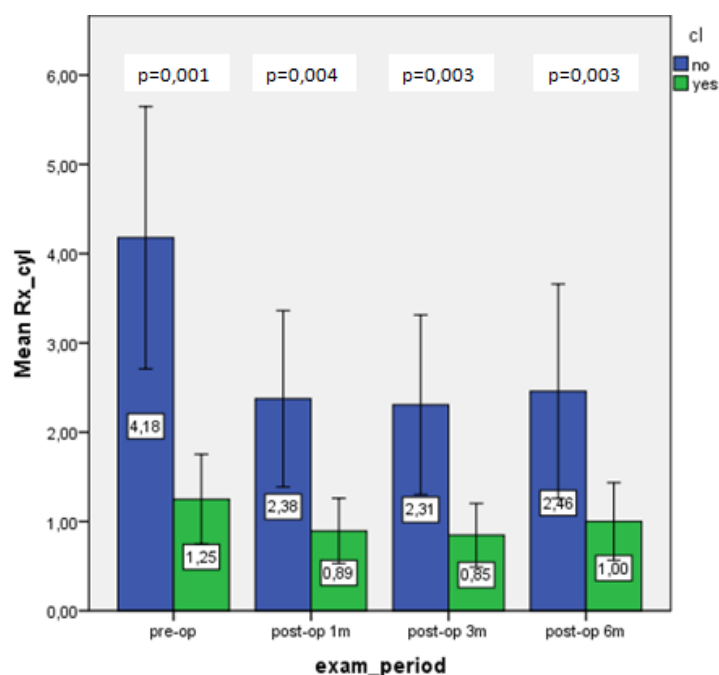
Αρχικά αξιολογήθηκε η οπτική οξύτητα που προσφέρει ο υβριδικός Ultrahealth. Η μέση τιμή της BCVA της διάθλασης συγκρίθηκε με τη μέση τιμή της BCVA που προσφέρει ο φακός (γράφημα 11). Σε όλες τις εξεταστικές περιόδους παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας με τον φακό επαφής. Συγκεκριμένα προεγχειρητικά η BCVA βελτιώθηκε κατά 0,11 logmar με $p=0,003$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα κατά 0,09 logmar με $p=0,004$, στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα κατά 0,08 logmar με $p=0,007$ και στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα κατά 0,09 logmar με $p=0,003$. Η βελτίωση στον οπτότυπο ήταν κατά μέσο όρο 1 γραμμή.



Γράφημα 11: Μέση τιμή της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας με και χωρίς τον υβριδικό φακό επαφής σε κάθε εξεταστική περίοδο.

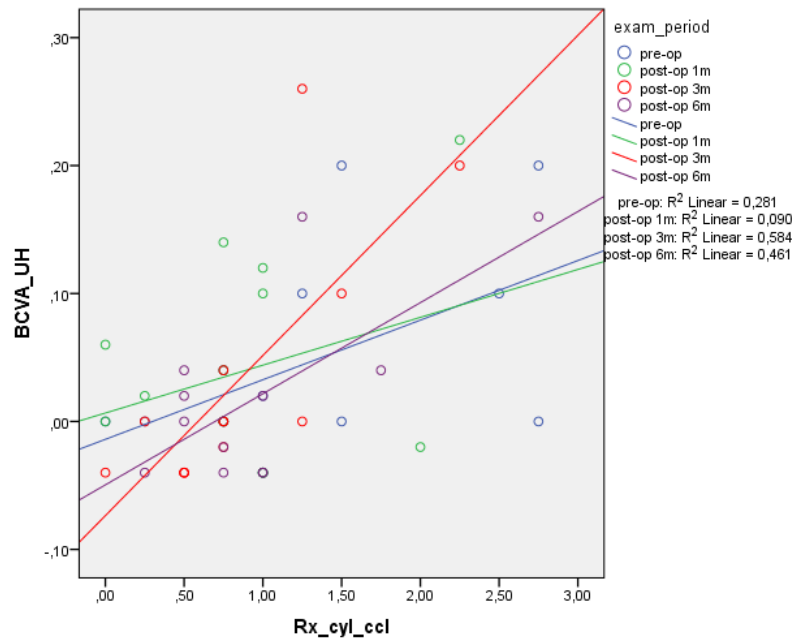
Στη συνέχεια αξιολογήθηκε το ποσό του αστιγματισμού που διορθώνει ο Ultrahealth. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της μέσης τιμής του κυλίνδρου χωρίς τον φακό επαφής (διάθλαση) με τη μέση τιμή του υπολειπόμενου αστιγματισμού, ύστερα από μέτρηση με αυτόματο διαθλασίμετρο (γράφημα 12). Βρέθηκε ότι ο υβριδικός φακός διορθώνει ένα ποσό αστιγματισμού με στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις χρονικές περιόδους. Η μεγαλύτερη διαφορά εντοπίστηκε στο προεγχειρητικό στάδιο, όπου ο αστιγματισμός μειώθηκε κατά μέσο όρο 3 dpt (από 4,18 dpt σε 1,25 dpt), $p=0,001$. Μετεγχειρητικά παρατηρήθηκαν μικρότερες διαφορές. Στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ο αστιγματισμός μειώθηκε κατά 1,49 dpt (από 2,38 dpt σε 0,89 dpt), $p=0,004$, στον 3ο μήνα κατά 1,46 dpt (από 2,31 dpt σε 0,85 dpt), $p=0,003$ και στον 6ο μήνα επίσης κατά 1,46 dpt (από 2,46 dpt σε 1,00dpt), $p=0,003$.

Ο φακός επαφής δίνεται σαν σφαιρική μόνο διόρθωση, ενώ η δύναμη του δακρυϊκού φακού, ο οποίος δημιουργείται κάτω από τον φακό επαφής, εξομαλύνει την εκτατική επιφάνεια και εξουδετερώνει ένα ποσό αστιγματισμού, λειτουργώντας σαν σφαιρικό ισοδύναμο.



Γράφημα 12: Μέση τιμή αστιγματισμού με και χωρίς τον φακό επαφής σε κάθε εξεταστική περίοδο.

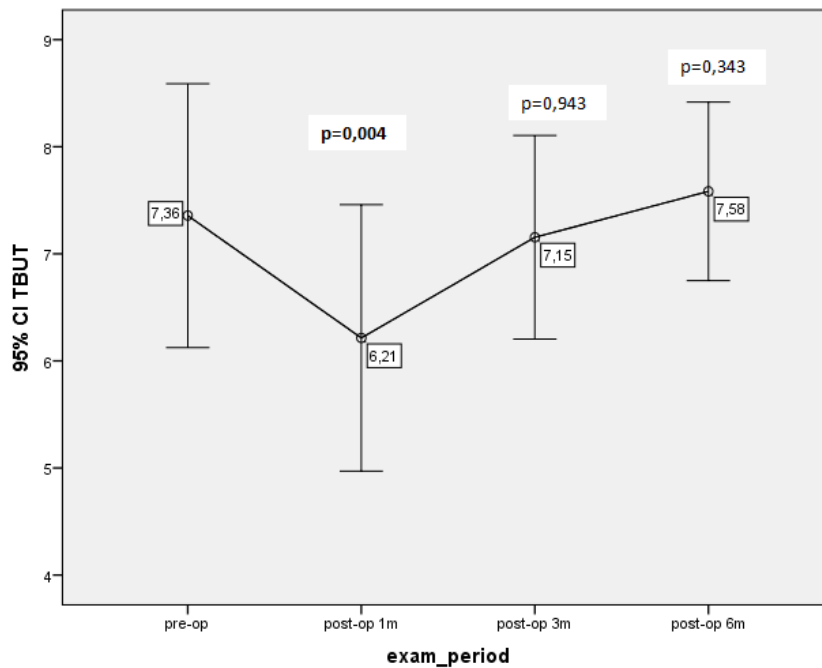
Σε συσχέτιση του υπολειπόμενου ποσού του αστιγματισμού, μετά από μέτρηση με αυτόματο διαθλασίμετρο, με την οπτική οξύτητα που προσφέρει ο υβριδικός Ultrahealth παρατηρήθηκε θετική σχέση σε όλες τις εξεταστικές περιόδους (γράφημα 13). Συγκεκριμένα στο προεγχειρητικό στάδιο ο συντελεστής Spearman ήταν $r=0,48$, ($p=0,08$), στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,29$, ($p=0,21$), στον 3ο μήνα $r=0,8$ ($p=0,00$) και στον 6ο μήνα $r=0,59$, ($p=0,13$). Τα αποτελέσματά μας ήταν στατιστικά σημαντικά μόνο στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Η θετική συσχέτιση που βρέθηκε υποδηλώνει η βελτιωμένη οπτική οξύτητα συνεπάγεται μείωση του (υπολειπόμενου) ποσού του αστιγματισμού, από την εφαρμογή του υβριδικού φακού επαφής.



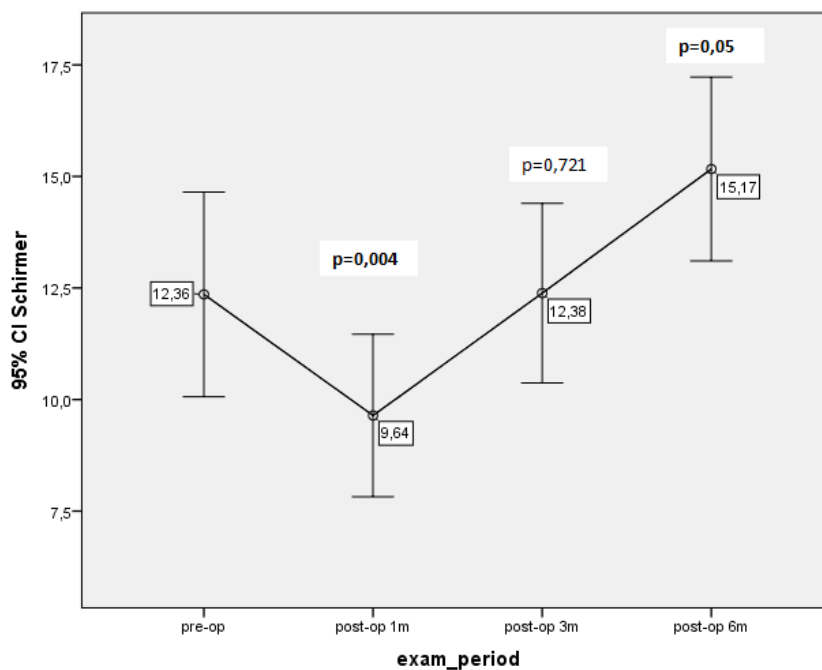
Γράφημα 13: Συσχέτιση υπολειπόμενου ποσού αστιγματισμού κατά τη χρήση φακού επαφής από μέτρηση με αυτόματο διαθλασίμετρο, με την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα που προσφέρει ο υβριδικός Ultrahealth μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

Αποτελέσματα δακρυϊκής στιβάδας

Η δακρυϊκή στιβάδα αξιολογήθηκε αντικειμενικά με το ποιοτικό τεστ του χρόνου διάσπασης δακρύων (TBUT) και ποσοτικά με το τεστ του Schirmer γραφήματα (14,15). Και στις 2 περιπτώσεις παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των μετρήσεων στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, από 7,36 σε 6,21sec με $p=0,004$ στο τεστ του TBUT και από 12,36 σε 9,64mm με $p=0,004$ στο τεστ του Schirmer αντίστοιχα. Η μείωση αυτή οφείλεται στην εξαφάνιση του υπο-επιθηλιακού νευρικού πλέγματος μετά την επέμβαση, καθώς και στο πολύ μικρό μήκος των νεύρων σ' αυτό το χρονικό διάστημα. Σταδιακή αποκατάσταση της δακρυϊκής στιβάδας φαίνεται από τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα, όπου έχουμε αύξηση των τιμών (από 6,21 σε 7,15sec) στο τεστ του TBUT και (από 9,64 σε 12,38mm) στο τεστ του Schirmer με στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τον 1ο μήνα και στις 2 περιπτώσεις, όπου $p=0,007$ για το TBUT και $p=0,003$ για το Schirmer αντίστοιχα. Επίσης, παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα και για τις 2 μετρήσεις με μια μέση αύξηση των τιμών κατά 0,43sec στο TBUT και κατά 2,79mm στο Schirmer σε σύγκριση με τον 3ο μήνα μετά την επέμβαση.

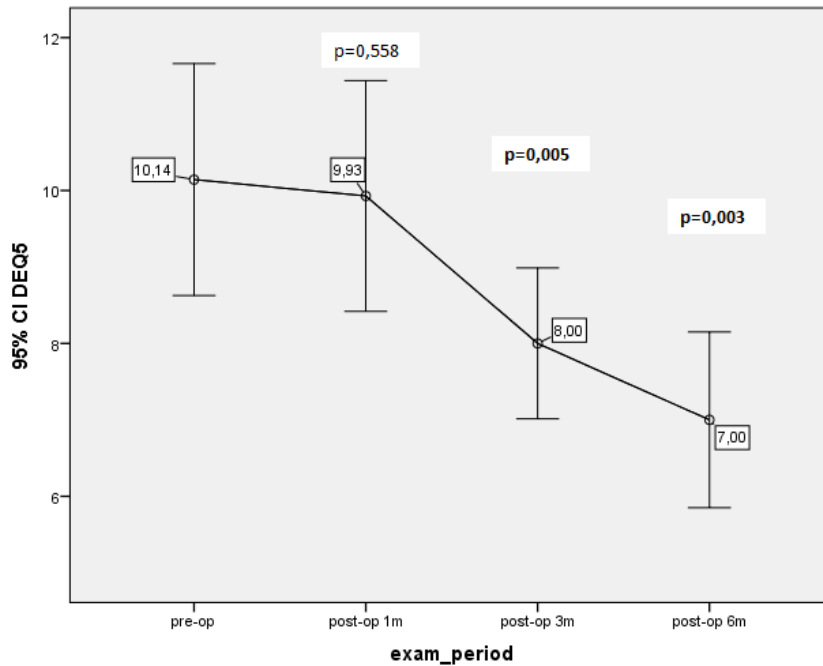


Γραφήματα 14,15: Μέση τιμή αποτελεσμάτων τεστ χρόνου διάσπασης δακρύων (πάνω) και τεστ του Schirmer (κάτω) σε κάθε εξεταστική περίοδο. (Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν το 95% ΔΕ)



Τα αποτελέσματα της υποκειμενικής αξιολόγησης με το ερωτηματολόγιο DEQ-5 έδειξαν αυξημένες οφθαλμικές ενοχλήσεις τόσο στο προεγχειρητικό στάδιο όσο και στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα (γράφημα 16). Οι υψηλές αυτές μέσες τιμές κυμάνθηκαν στα ίδια σχεδόν επίπεδα και για τις 2 χρονικές περιόδους (10,14 προεγχειρητικά και 9,93 στον 1ο μήνα μετεγχειρητικά). Προεγχειρητικά οι ενοχλήσεις είναι αυξημένες εξαιτίας της στρέβλωσης του νευρικού πλέγματος,

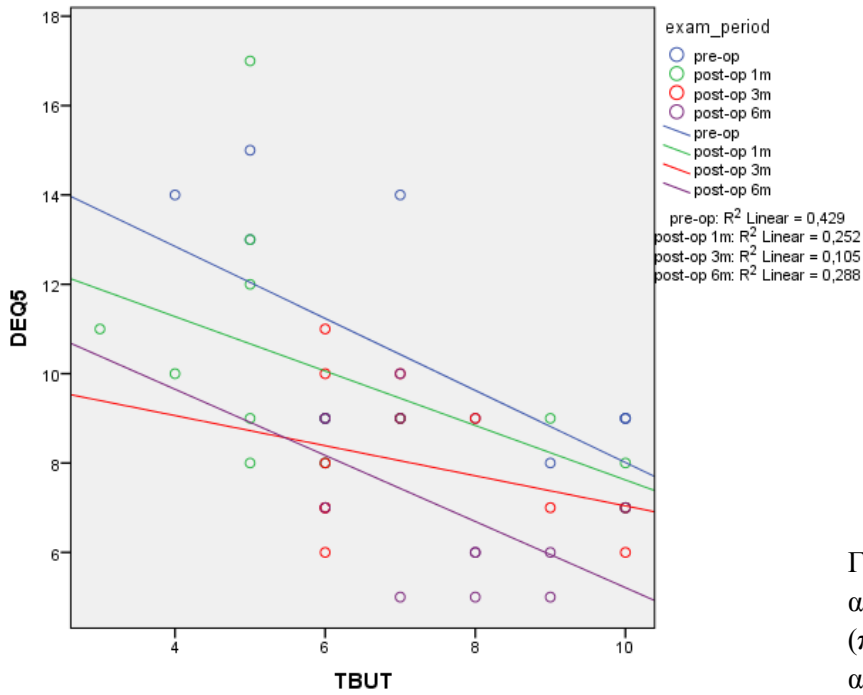
λόγω της κωνικής παραμόρφωσης, η οποία προκαλεί διαταραχή της δομής της δακρυϊκής στιβάδας και σαν συνέπεια δημιουργεί την χαρακτηριστική αίσθηση ξηρότητας, ενώ μετεγχειρητικά όπως έχει αναφερθεί επέρχεται καταστροφή του νευρικού πλέγματος. Στατιστικά σημαντική μείωση των ενοχλήσεων φαίνεται από τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα (μέση τιμή ενοχλήσεων 8) με $p=0,005$, και στον 6ο (μέση τιμή ενοχλήσεων 7) με $p=0,003$.



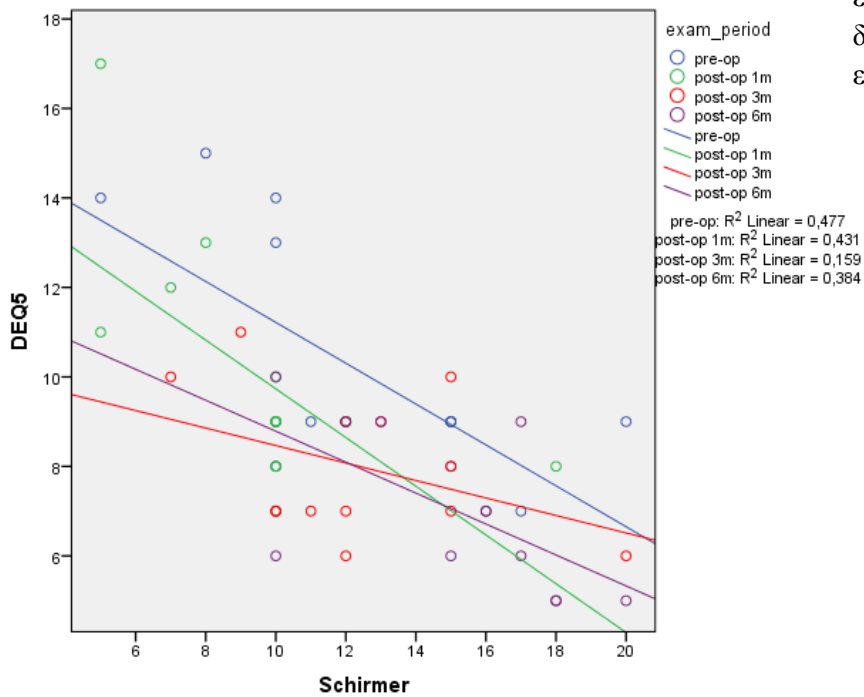
Γράφημα 16: Μέση τιμή αποτελεσμάτων ερωτηματολογίου DEQ-5 σε κάθε εξεταστική περίοδο. (Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν το 95% ΔΕ)

Σε συσχέτιση των αποτελεσμάτων της αντικειμενικής αξιολόγησης της δακρυϊκής στιβάδας (TBUT, Schirmer) με τα αποτελέσματα της υποκειμενικής αξιολόγησης (DEQ-5), βρέθηκε αρνητική σχέση μεταξύ των μεταβλητών σε όλα τα χρονικά διαστήματα και στις 2 περιπτώσεις (γραφήματα 17,18). Συγκεκριμένα, στη συσχέτιση του TBUT με το DEQ-5, ο συντελεστής συσχέτισης Spearman προεγχειρητικά ήταν $r=-0,58$ με $p=0,03$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=-0,66$ με $p=0,01$, στον 3ο μήνα $r=-0,19$ με $p=0,53$ και στον 6ο μήνα $r=-0,53$ με $p=0,08$. Στη συσχέτιση του Schirmer με το DEQ-5 ο συντελεστής προεγχειρητικά ήταν $r=-0,65$ με $p=0,01$, στον 1ο μήνα $r=-0,73$ με $p=0,00$, στον 3ο μήνα $r=-0,31$ με $p=0,31$ και στον 6ο μήνα $r=-0,53$ με $p=0,05$.

Οι συσχετίσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η ποιοτική και ποσοτική βελτίωση της δακρυϊκής στιβάδας, συνεπάγεται και λιγότερες ενοχλήσεις, τις οποίες θα αναφέρουν και οι ασθενείς. Αυτό το εύρημα είναι λογικό, ενώ αποτελεί και μέθοδο ελέγχου της εγκυρότητας του ερωτηματολογίου.

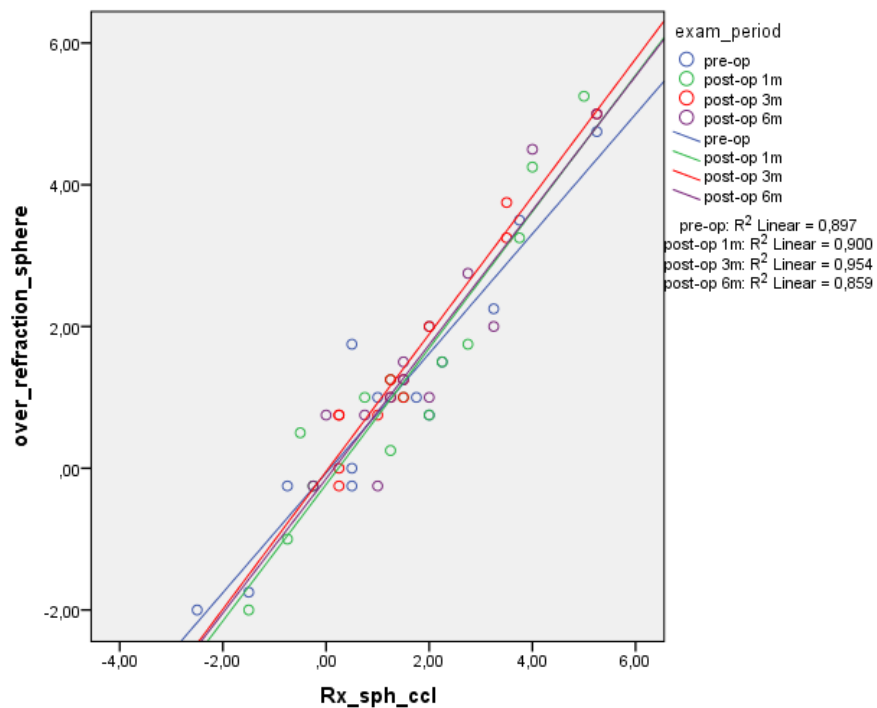


Γραφήματα 17,18:Συσχέτιση αποτελεσμάτων τεστ TBUT (πάνω) και Schirmer (κάτω) με τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου DEQ-5 μέσω διαγράμματος διασποράς για κάθε εξεταστική περίοδο.



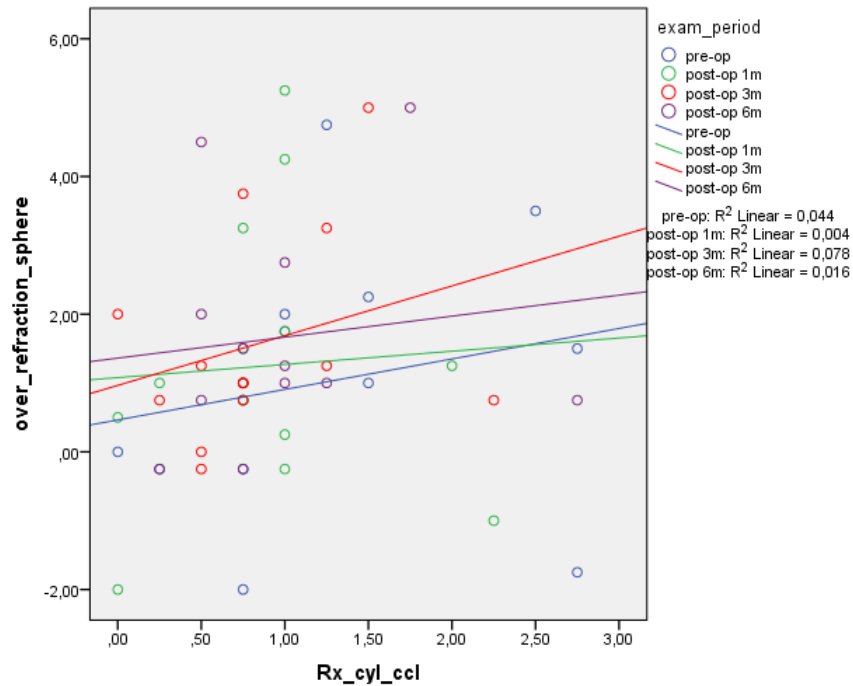
Συσχετίσεις

Ορισμένες ενδιαφέρουσες συσχετίσεις προέκυψαν από την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Αρχικά πραγματοποιήθηκε συσχέτιση του σφαιρώματος κατά τη χρήση του φακού επαφής, ύστερα από μέτρηση με αυτόματο διαθλασίμετρο, με το σφαιρώμα της επιδιάθλασης (γράφημα 19). Η συσχέτιση αυτή βρέθηκε ισχυρή και στατιστικά σημαντική σε όλες τις χρονικές περιόδους. Συγκεκριμένα, ο συντελεστής συσχέτισης Spearman προεγχειρητικά ήταν $r=0,9$ με $p=0,00$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,93$ με $p=0,00$, στον 3ο μήνα $r=0,95$, με $p=0,00$ και στον 6ο μήνα $r=0,93$ με $p=0,00$. Οι θετικές αυτές συσχετίσεις υποδηλώνουν ότι το αυτόματο διαθλασίμετρο μας δίνει σωστά αποτελέσματα σχετικά με τις τιμές του υπολειπόμενου σφαιρώματος, καθώς οι τιμές που μετρήθηκαν κατά τη διαδικασία της επιδιάθλασης δεν διέφεραν ιδιαίτερα από τις τιμές που μας έδινε το μηχάνημα.



Γράφημα 19: Συσχέτιση σφαιρώματος κατά τη χρήση του υβριδικού φακού Ultrahealth από μέτρηση με αυτόματο διαθλασίμετρο, με την τιμή του σφαιρώματος της επιδιάθλασης μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

Η συσχέτιση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ του υπολειπόμενου ποσού του αστιγματισμού μετά από καταγραφή του με αυτόματο διαθλασίμετρο και του σφαιρώματος της επιδιάθλασης, βρέθηκε θετική και ασθενής σε όλα τα χρονικά διαστήματα (γράφημα 20). Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman προεγχειρητικά ήταν $r=0,44$ με $p=0,11$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ήταν $r=0,26$ με $p=0,39$, στον 3ο μήνα $r=0,39$ με $p=0,28$ και στον 6ο μήνα $r=0,31$ με $p=0,21$.

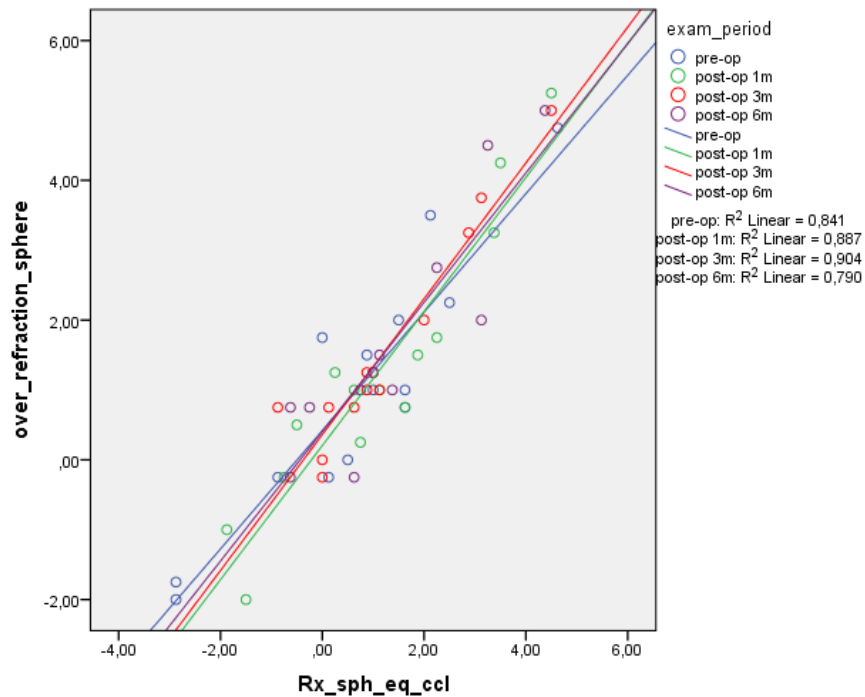


Γράφημα 20: Συσχέτιση υπολειπόμενου αστιγματισμού κατά τη χρήση του υβριδικού Ultrahealth από μέτρηση με αυτόματο διαθλασίμετρο με την τιμή του σφαιρώματος επιδιάθλασης μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

Η πληροφορία που μπορούμε να πάρουμε από αυτό το γράφημα είναι ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι τιμές του υπολειπόμενου αστιγματισμού κυμαίνονται σε χαμηλά επίπεδα, με αποτέλεσμα το σφαιρικό ισοδύναμο να μην επηρεάζεται ιδιαίτερα από την τιμή του κυλίνδρου.

Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται από την επόμενη συσχέτιση που πραγματοποιήθηκε και η οποία αφορούσε τη διερεύνηση της σχέσης του σφαιρικού ισοδυνάμου κατά τη χρήση του φακού επαφής με το σφαιρίωμα της επιδιάθλασης (γράφημα 21). Σε αυτή την περίπτωση είχαμε θετική συσχέτιση, η οποία ήταν ισχυρή και στατιστικά σημαντική σε όλες τις εξεταστικές περιόδους. Συγκεκριμένα, πριν από την επέμβαση ο συντελεστής συσχέτισης Spearman ήταν

$r=0,83$, με $p=0,00$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,91$, με $p=0,00$, στον 3ο μήνα $r=0,94$, με $p=0,00$ και στον 6ο μήνα $r=0,93$, με $p=0,00$.



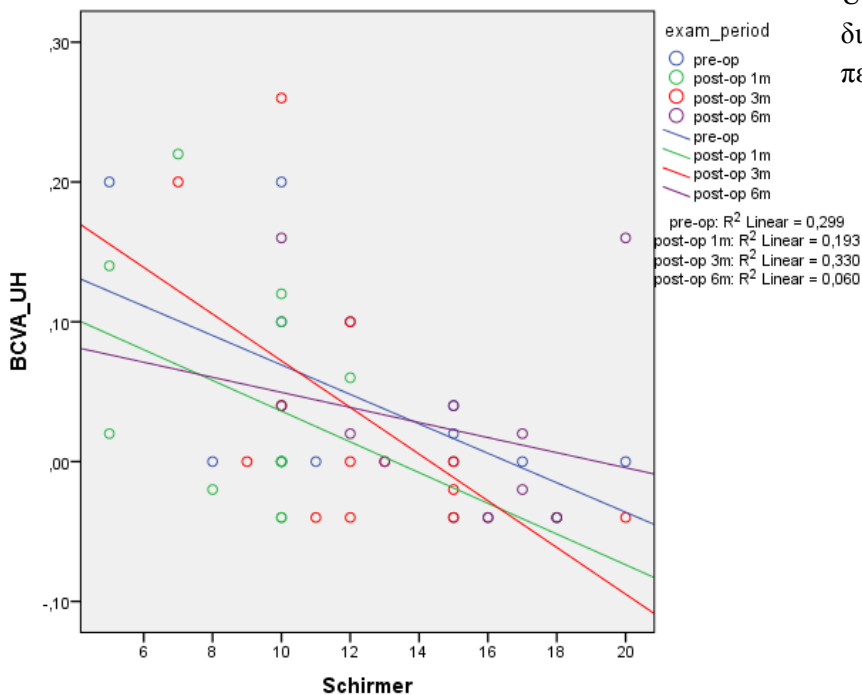
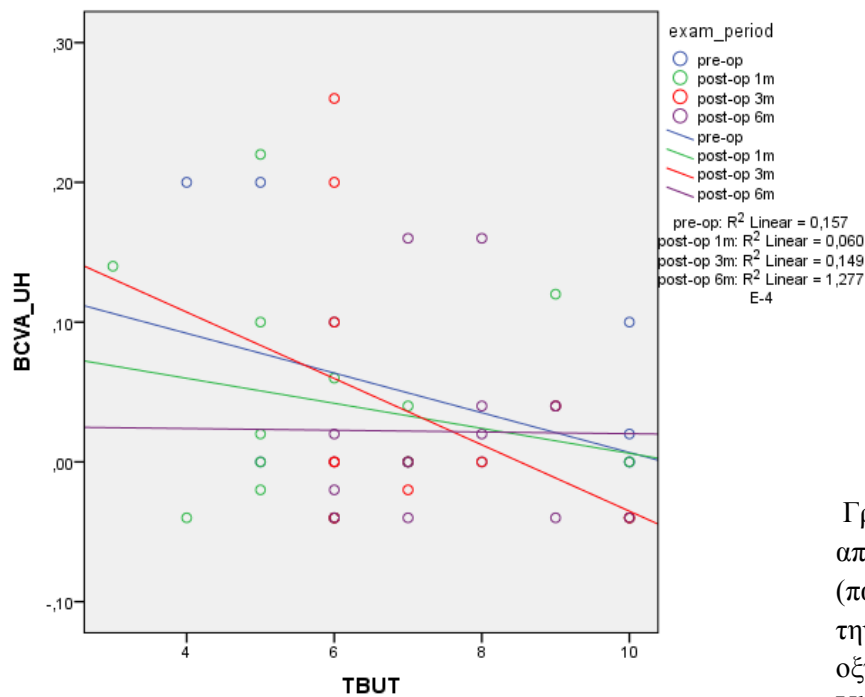
Γράφημα 21: Συσχέτιση σφαιρικού ισοδύναμου κατά τη χρήση του υβριδικού φακού Ultrahealth με την τιμή του σφαιρώματος της επιδιάθλασης μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

Αυτό που παρατηρούμε είναι ότι η μορφή του παραπάνω γραφήματος μοιάζει αρκετά με το γράφημα της συσχέτισης του υπολειπόμενου σφαιρώματος (γράφημα 19). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της εφαρμογής του υβριδικού φακού και της διόρθωσης ενός ποσού αστιγματισμού, με αποτέλεσμα το υπολειπόμενο ποσό του κυλίνδρου να κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της αντικειμενικής αξιολόγησης της δακρυϊκής στιβάδας με την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα που προσφέρει ο υβριδικός φακός επαφής γραφήματα (22,23). Η συσχέτιση των αποτελεσμάτων του TBUT με τη BCVA του Ultrahealth ήταν αρνητική σε όλες τις χρονικές περιόδους, ωστόσο βρέθηκε στατιστικά μη σημαντική. Προεγχειρητικά ο συντελεστής συσχέτισης ήταν $r=-0,19$, με $p=0,52$, στον 1ο μήνα $r=-0,2$, με $p=0,49$, στον 3ο μήνα $r=-0,37$ με $p=0,22$ και στον 6ο μήνα $r=-0,51$, με $p=0,87$. Η συσχέτιση των αποτελεσμάτων του Schirmer με τη BCVA του Ultrahealth ήταν επίσης αρνητική, μεγαλύτερης έντασης σε σχέση με

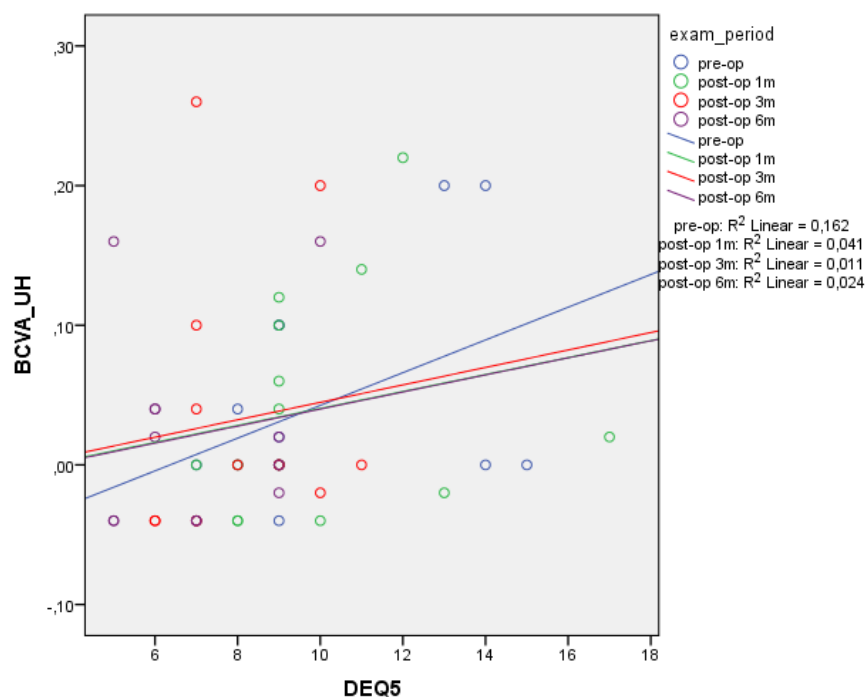
το TBUT και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Συγκεκριμένα ο συντελεστής Spearman προεγχειρητικά ήταν $r=-0,39$, με $p=0,16$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=-0,40$, με $p=0,16$, στον 3ο μήνα $r=-0,6$, με $p=0,03$ και στον 6ο μήνα $r=-0,38$, με $p=0,23$.

Οι συσχετίσεις αυτές υποδηλώνουν ότι όσο βελτιωμένο είναι ποιοτικά (TBUT) και ποσοτικά (Schirmer) το δάκρυ, τόσο καλύτερα θα επιτελείται η διάθλαση με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η οπτική οξύτητα.



Γραφήματα 22,23: Συσχέτιση αποτελεσμάτων τεστ TBUT (πάνω) και Schirmer (κάτω) με την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα του υβριδικού φακού Ultrahealth μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

Η συσχέτιση των αποτελεσμάτων του ερωτηματολογίου DEQ-5 με την BCVA του Ultrahealth ήταν θετική, ασθενής και στατιστικά μη σημαντική σε όλες τις εξεταστικές περιόδους (γράφημα 24). Ο συντελεστής Spearman προεγχειρητικά ήταν $r=0,21$, με $p=0,48$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,36$, με $p=0,20$, στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,36$, με $p=0,23$ και στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,14$, με $p=0,67$. Σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της αντικειμενικής αξιολόγησης, αναμέναμε μια θετική συσχέτιση, καθώς λιγότερες οφθαλμικές ενοχλήσεις υποδηλώνουν βελτίωση της δομής της δακρυϊκής στιβάδας με αποτέλεσμα η οπτική οξύτητα να μεταβάλλεται προς το καλύτερο.

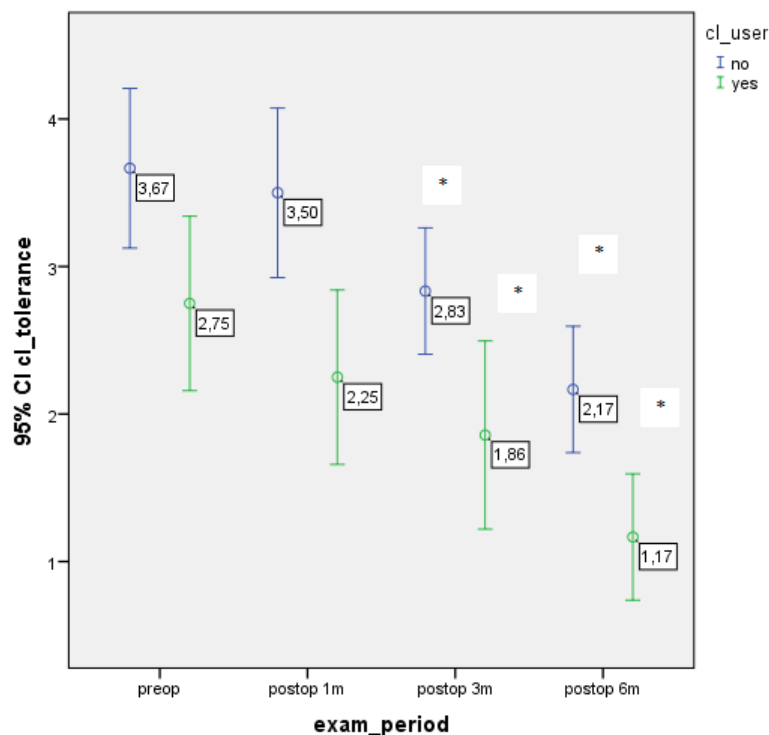


Γράφημα 24: Συσχέτιση αποτελεσμάτων ερωτηματολογίου DEQ5 με την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα του υβριδικού φακού Ultrahealth μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

Αποτελέσματα ανεκτικότητας

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων της ανεκτικότητας το δείγμα των ασθενών χωρίστηκε σε 2 ομάδες. Η 1η ομάδα περιελάμβανε ασθενείς οι οποίοι στο παρελθόν δεν ήταν χρήστες φακών επαφής και η πρώτη τους εμπειρία ήταν ο υβριδικός Ultrahealth και η 2η ασθενείς οι οποίοι προεγχειρητικά

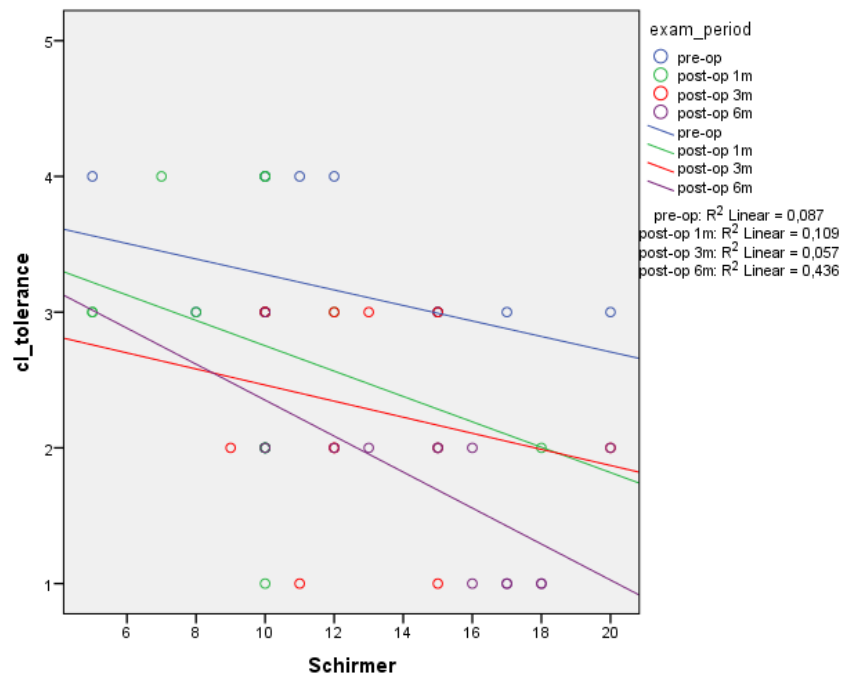
χρησιμοποιούσαν κάποιο φακό επαφής, προκειμένου να αντιμετωπίσουν τον κερατόκωνο. Η ανεκτικότητα προσδιορίστηκε, όπως έχει αναφερθεί υποκειμενικά, μέσω βαθμολόγησης της ενόχλησης της χρήσης του φακού επαφής. Τα αποτελέσματα όπως φαίνονται παρακάτω (γράφημα 25), αφορούν κάθε εξεταστική περίοδο. Αυτό που παρατηρείται αρχικά είναι ότι η ανεκτικότητα του φακού είναι καλύτερη στην ομάδα των χρηστών, η οποία απεικονίζεται με πράσινες ράβδους, σε όλα τα χρονικά διαστήματα. Αυτό προφανώς οφείλεται στη γνώριμη αίσθηση των χρηστών με τους άκαμπτους φακούς επαφής. Ωστόσο, παρατηρείται μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της ανεκτικότητας και στις 2 ομάδες από τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα και μετά. Η σύγκριση των τιμών με το μη παραμετρικό τεστ του Wilcoxon σε σχέση με το προεγχειρητικό στάδιο, έδειξαν ότι το p-value στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα ήταν $p=0,32$ για τους μη χρήστες φακών επαφής και $p=0,10$ για τους χρήστες. Για τον 3ο μήνα το p-value ήταν $p=0,03$ για τους μη χρήστες και $p=0,01$ για τους χρήστες, ενώ για τον 6ο μήνα το p-value ήταν $p=0,02$ για τους μη χρήστες και $p=0,02$ για τους χρήστες φακών επαφής.



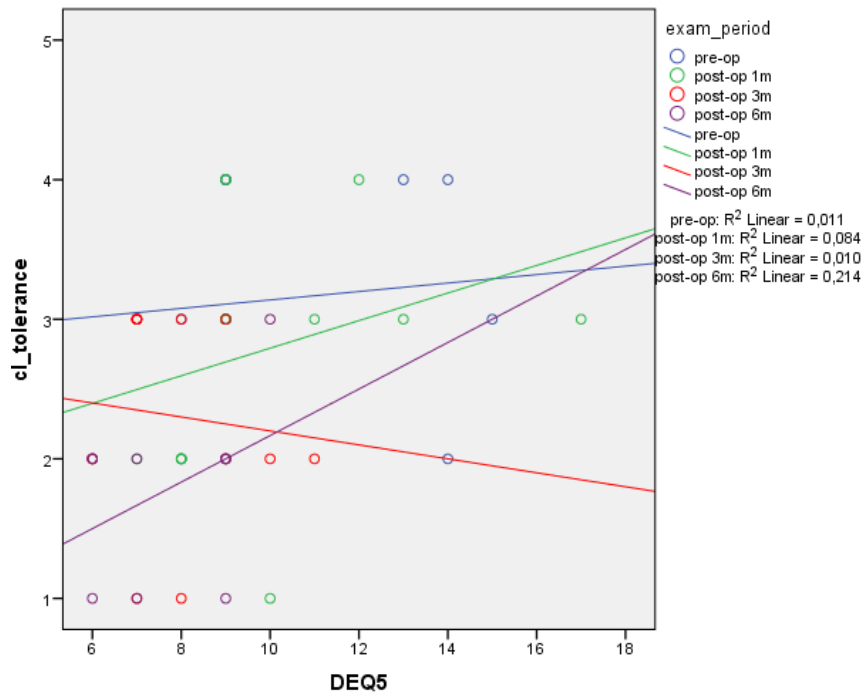
Γράφημα 25: Διάγραμμα ανεκτικότητας για χρήστες και μη χρήστες φακών επαφής σε κάθε εξεταστική περίοδο. * P-value<0,05

Σε συσχέτιση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ του Schirmer με τα αποτελέσματα της ανεκτικότητας βρέθηκε αρνητική συσχέτιση, ασθενής έντασης και στατιστικά μη σημαντική για το προεγχειρητικό στάδιο, τον 1ο και τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα (γράφημα 26). Μέτρια συσχέτιση, στατιστικά σημαντική βρέθηκε στον 6ο μετεγχειρητικό μήνα. Συγκεκριμένα ο συντελεστής συσχέτισης Kendall tau-b προεγχειρητικά ήταν $r=0,23$, με $p=0,33$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,28$, με $p=0,24$, στον 3ο μήνα $r=0,25$, με $p=0,37$ και στον 6ο μήνα $r=0,58$, με $p=0,02$. Η αρνητική συσχέτιση υποδηλώνει ότι η βελτίωση της ποσότητας των δακρύων συνεπάγεται τη βελτίωση της ανεκτικότητας στο φακό επαφής.

Τέλος, η συσχέτιση των αποτελεσμάτων του ερωτηματολογίου DEQ-5 με τα αποτελέσματα της ανεκτικότητας ήταν θετική, όπως αναμέναμε σε όλες τις χρονικές περιόδους, πλην του 3ου μετεγχειρητικού μήνα, όπου δεν παρουσιάστηκε κάποια σαφής σχέση μεταξύ των μεταβλητών (γράφημα 27). Σε κανένα χρονικό διάστημα τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Ο συντελεστής Kendall tau-b προεγχειρητικά ήταν $r=0,18$, με $p=0,44$, στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα $r=0,37$, με $p=0,1$, στον 3ο μήνα $r=-0,07$, με $p=0,78$ και στον 6ο μήνα $r=0,38$, με $p=0,15$. Η θετική συσχέτιση υποδηλώνει ότι οι μειωμένες οφθαλμικές ενοχλήσεις, έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανεκτικότητας στο φακό επαφής.



Γραφήματα 26: Συσχέτιση αποτελεσμάτων τεστ Schirmer με τα αποτελέσματα της ανεκτικότητας του υβριδικού φακού Ultrahealth μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.



Γραφήματα 27: Συσχέτιση αποτελεσμάτων ερωτηματολογίου DEQ-5 με τα αποτελέσματα της ανεκτικότητας του υβριδικού φακού Ultrahealth μέσω διαγράμματος διασποράς σε κάθε εξεταστική περίοδο.

4. Συζήτηση

Σε πρώιμα στάδια κερατόκωνου η οπτική οξύτητα μπορεί να διορθωθεί με τη συνταγογράφηση γυαλιών. Ωστόσο, η χρήση φακών επαφής αποτελεί την πιο συχνή και ικανοποιητική επιλογή σε μέτρια ή προχωρημένα στάδια της νόσου, με σκοπό τη μείωση της παραμόρφωσης και την εξασφάλιση βελτιωμένης οπτικής οξύτητας, εξαιτίας του δακρυϊκού φακού που μειώνει ένα μεγάλο μέρος του αστιγματισμού και εξουδετερώνει τις ανωμαλίες της εκτατικής επιφάνειας. Έρευνα που αξιολόγησε τις τάσεις συνταγογράφησης φακών επαφής σε 518 κερατοκωνικούς ασθενείς (1004 οφθαλμοί) σε περίοδο 30 ετών έδειξε ότι η χρήση φακών επαφής αποτελεί μια επιτυχημένη μέθοδο θεραπείας, η οποία μάλιστα καθυστερεί την εφαρμογή κάποιας επεμβατικής-χειρουργικής μεθόδου.^[100]

Οι υβριδικοί φακοί επαφής αποτελούν μια ιδανική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένες εκτασίες, όπου οι κερατομετρικές ενδείξεις είναι πιο κυρτές και συνήθως παρατηρείται μειωμένη ανεκτικότητα σε άλλα είδη φακών επαφής.^[40] Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες στις οποίες επισημαίνεται η βελτίωση της οπτικής οξύτητας από υβριδικούς φακούς επαφής. Μελέτη των G. Carracedo et. al αξιολόγησε την επίδοση του υβριδικού ClearKone σε 33 κερατοκωνικούς οφθαλμούς. Η οπτική οξύτητα την επόμενη μέρα της εφαρμογής βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με την όραση που προσέφεραν οι συνήθεις φακοί επαφής των ασθενών. Η βελτίωση αυτή παρέμεινε σταθερή μέχρι το πέρας της μελέτης, η οποία διήρκησε 1 μήνα. Ωστόσο, η επιδιάθλαση, η οποία πραγματοποιήθηκε τόσο με τους συνήθεις φακούς, όσο και με τον υβριδικό φακό δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην οπτική οξύτητα.^[47]

Οι Y. Abdalla et. al αξιολόγησαν τον υβριδικό Synergeyes σε ασθενείς με κερατόκωνο και PMD. Όσον αφορά την οπτική οξύτητα, στην πλειοψηφία των ασθενών (85,2%) παρατηρήθηκε βελτίωση της BCVA ή παρέμεινε στα ίδια επίπεδα σε σύγκριση με προηγούμενη διόρθωση, ενώ το 14,8% των ασθενών παρουσίασε καλύτερη οπτική οξύτητα με τη συνηθισμένη του διόρθωση.^[39]

Η θέση του κώνου φαίνεται να μην επηρεάζει τη διορθωμένη οπτική οξύτητα κατά την εφαρμογή ενός άκαμπτου φακού επαφής. Μελέτη των M. Nejabat et.al αξιολόγησε την επίδραση της θέσης του κώνου κατά την εφαρμογή RGP φακών επαφής σε κερατοκωνικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η οπτική οξύτητα με το φακό επαφής βελτιώθηκε κατά 0,3 logmar ($p < 0,0001$), σε σχέση με

τα γυαλιά των ασθενών, όπως επίσης και ότι η θέση του κώνου δεν έχει επίδραση στη διορθωμένη οπτική οξύτητα με τον RGP φακό επαφής σε ασθενείς με κερατόκωνο. ^[38] Στη δική μας μελέτη επιβεβαιώσαμε το παραπάνω εύρημα, καθώς είδαμε ότι η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε με τη χρήση του Ultrahealth σε σχέση με τα γυαλιά των ασθενών ή τη διάθλαση που πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά ανεξάρτητα από τη θέση του κώνου κάθε ασθενούς.

Ωστόσο, η χρήση φακών επαφής δεν αρκεί για να σταματήσει την προοδευτική λέπτυνση του κερατοειδούς. Η επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου αποτελεί μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδο που στοχεύει στην αναστολή εξέλιξης της εκτασίας, δημιουργώντας νέους σταυρωτούς συνδέσμους (ομοιοπολικούς δεσμούς) μεταξύ των μορίων κολλαγόνου του κερατοειδικού στρώματος, βελτιώνοντας τόσο το τοπογραφικό προφίλ του κερατοειδούς, όσο και την οπτική οξύτητα. Συγκεκριμένα στη μελέτη μας η μη διορθωμένη οπτική οξύτητα (UVA) και η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) χωρίς φακό επαφής παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση αμέσως μετά την επέμβαση διασύνδεσης, καθώς και σε όλα τα μετεγχειρητικά χρονικά διαστήματα. Μεγαλύτερη βελτίωση και στατιστικά σημαντική βρέθηκε στη UVA σε όλες τις εξεταστικές περιόδους.

Οι Asri et. al το 2011 δημοσίευσαν αποτελέσματα από 142 οφθαλμούς, οι οποίοι σε διάστημα παρακολούθησης 1 έτους παρουσίασαν βελτίωση στη διορθωμένη μακρινή οπτική οξύτητα (CDVA) σε ποσοστό 40% , ενώ το 47,6% παρουσίασε σταθερότητα. ^[101] Οι κερατομετρικές ενδείξεις μειώθηκαν περισσότερο από 2,00 dpt στο 21,3% των ασθενών, ενώ στο 68,8% έμειναν σταθερές.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης των J. Steinberg et. al που αξιολογούν αλλαγές στην τοπογραφία του κερατοειδούς μετά από επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου σε ασθενείς με προχωρημένο κερατόκωνο, δείχνουν ότι μετά από διάστημα παρακολούθησης 2 ετών παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση στις κερατομετρικές ενδείξεις. Ωστόσο η θέση του λεπτότερου σημείου παρέμεινε σταθερή. ^[102]

Η παρούσα έρευνα αποτελεί πιλοτική μελέτη προκειμένου να καθοριστεί το ασφαλές χρονικό διάστημα σταθεροποίησης των παραμέτρων του υβριδικού Ultrahealth και εξασφάλισης ανεκτικότητας, προκειμένου ο υβριδικός φακός να χρησιμοποιηθεί σε καθημερινή βάση από ασθενείς με εκτασίες, οι οποίοι έχουν

υποβληθεί σε επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές με τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα του Ultrahealth.

Ο οπτομέτρης Paul A. Kusy ήταν από τους πρώτους που μελέτησε την κλινική εφαρμογή του Ultrahealth στην αποκατάσταση της όρασης ασθενών με ανώμαλους κερατοειδείς. Η έρευνά του εστίασε σε ένα περιστατικό 29χρονου ο οποίος στο δεξί οφθαλμό είχε πραγματοποιήσει ένθεση ενδοστρωματικών δακτυλίων (intacts) και στον αριστερό είχε υποβληθεί σε διεισδυτική κερατοπλαστική (PK). Το αποτέλεσμα έδειξε βελτίωση της BCVA και στους 2 οφθαλμούς, ενώ η άνεση και η συνολική ικανοποίηση του ασθενούς ήταν σημαντική, σε σχέση με τους προηγούμενους φακούς επαφής του. Ακόμη παρατηρήθηκε ότι η μαλακή περιφέρεια (με DK=84) παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της ροής του αίματος στην αγγειακή διείσδυση πέρα από το ΣΚΟ. ^[103]

Επίσης, οι D.Anderson et.al παρουσίασαν μια σειρά περιστατικών (case series), όπου έγινε εφαρμογή του Ultrahealth σε ασθενείς με κερατόκωνο, PMD, μετά από ένθεση δακτυλίων (intacts) και επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου (collagen cross-linking), μετά από εκτασία λόγω διαθλαστικής επέμβασης Lasik και δευτεροπαθώς σε έρπητα ζωστήρα. Τα παραπάνω περιστατικά αποδεικνύουν ότι ο Ultrahealth μπορεί να εξασφαλίσει άριστη οπτική οξύτητα και άνεση κατά τη χρήση του σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών, οι οποίοι είναι δυσαρεστημένοι από την ποιότητα της όρασής τους και από τους φακούς επαφής που χρησιμοποιούσαν. ^[46]

Παρά το γεγονός της σταθεροποίησης της εκτασίας, πληθώρα παραγόντων παίζει ρόλο στη διαδικασία αποκατάστασης του κερατοειδούς, με αποτέλεσμα αρκετοί ασθενείς μετεγχειρητικά να μην κατορθώνουν να έχουν ικανοποιητική οπτική οξύτητα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να συσταθούν συνταγογράφηση γυαλιών ή χρήση φακών επαφής, προκειμένου οι ασθενείς να επιτύχουν τη μέγιστη δυνατή οπτική οξύτητα. Αν ένας εφαρμοστής λάβει πιστά υπόψη του τα στάδια αποκατάστασης του κερατοειδούς μετά τη διασύνδεση κολλαγόνου, θα πρέπει να συστήσει τον φακό επαφής για καθημερινή χρήση στους 6 μήνες μετά την επέμβαση. Ωστόσο, από τις λιγοστές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, που αφορούν την εφαρμογή φακών επαφής σε πρώιμα στάδια μετά από cross-linking κάτι τέτοιο δε φαίνεται να ισχύει.

Συγκεκριμένα, σε μελέτη των Korpen et.al άκαμπτοι φακοί επαφής (RGP, υβριδικοί, σκληρικοί) εφαρμόστηκαν προεγχειρητικά και δόθηκαν για καθημερινή χρήση σε χρονικό διάστημα 1-10 εβδομάδων μετά την επέμβαση. ^[104] Μετά από

αρκετούς μήνες χρήσης (6-18) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ορισμένες τοπογραφικές ενδείξεις όπως η Kmax, ο αστιγματισμός και ο κερατοκωνικός δείκτης I-S. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η καθημερινή χρήση των φακών σε αρκετά πρώιμα στάδια μετά το cross-linking οδήγησε σε αλλαγή της καμπυλότητας και της δομής του κερατοειδούς, με αποτέλεσμα ο κερατοειδής να αποκτά σταδιακά ένα ομαλότερο σχήμα σε συνδυασμό με την επέμβαση. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν οι βελτιωμένες τοπογραφικές ενδείξεις είναι μόνιμες μετά τη διασύνδεση ή αν τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στο παροδικό corneal warpage.

Οι Severinsky et.al εφάρμοσαν ένα mini-scleral φακό επαφής σε διάστημα 1-3,5 μήνες μετά το cross-linking.^[105] Ως επιτυχημένη εφαρμογή ορίστηκε η καθημερινή χρήση του φακού για τουλάχιστον 10 ώρες ημερησίως, χωρίς την παρουσία νεοαγγειώσεων ή προβλημάτων στην εισαγωγή και απομάκρυνσή του. Μελετήθηκαν οι κερατομετρικές ενδείξεις, όπου παρατηρήθηκε βελτίωση-μείωση 6 μήνες μετά, χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντικές διαφορές εξαιτίας του μικρού δείγματος (10 οφθαλμοί). Παρ' όλα αυτά η οπτική οξύτητα με τους φακούς επαφής παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p=0,015$), όπου οι ασθενείς κέρδισαν 2 ή και περισσότερες γραμμές στον οπτότυπο σε σύγκριση με τη συνήθη συνταγή τους. Σύμφωνα με τους συγγραφείς είναι σημαντικό ο φακός επαφής να ακουμπά ελαφριά στον κερατοειδή και περισσότερο στο σκληρό, έτσι ώστε αφενός μέσω του δακρυϊκού φακού να βελτιώνει τη BCVA και να διορθώνει αστιγματισμό και αφετέρου να μην επηρεάζεται η αποκατάσταση του κερατοειδούς μετά από μια επέμβαση όπως η διασύνδεση του κολλαγόνου. Η αποκατάσταση παρατηρείται από τις διακυμάνσεις των κερατομετρικών ενδείξεων και από τις αλλαγές της διάθλασης στους πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες.

Μελέτη των Shin et.al αξιολόγησε την επίδοση του υβριδικού φακού ClearKone σε 18 οφθαλμούς μετά από επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου, ένθεση ενδοστρωματικών δακτυλίων ή και συνδυασμού τους.^[106] Οι συγγραφείς θεώρησαν επιτυχημένη την εφαρμογή του φακού ως ομαλή χρήση (άνεση, πολύωρη χρήση χωρίς προβλήματα) του για 3 μήνες μετά την τελική μετεγχειρητική εφαρμογή, χωρίς ωστόσο να γίνεται κάποια νύξη για τις αλλαγές των παραμέτρων. Η BCVA με τον ClearKone παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση (0,14 logmar) σε σύγκριση με τη συνήθη διόρθωση με γυαλιά (0,33

logmar) ή με τη UVA (0,94 logmar) ($p < 0,001$), με αποτέλεσμα οι ασθενείς να κερδίζουν 2-3 γραμμές στον οπτότυπο της κλίμακας Snellen.

Στη δική μας μελέτη μας είδαμε ότι τόσο στο προεγχειρητικό στάδιο, όσο και μετεγχειρητικά ο υβριδικός Ultrahealth βελτίωσε σημαντικά την καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) σε όλους τους ασθενείς, σε όλα τα χρονικά διαστήματα σε σύγκριση με τη σφαιροκυλινδρική διόρθωση που μπορεί να συνταγογραφηθεί, σύμφωνα με τη διάθλαση. Συγκεκριμένα οι ασθενείς κέρδισαν κατά μέσο όρο 1-2 γραμμές στον οπτότυπο της κλίμακας logmar. Πιστεύουμε ότι το γεγονός αυτό οφείλεται στον ειδικό σχεδιασμό αντίστροφης γεωμετρίας, που επιτρέπει στο θόλο να αυξάνεται χωρίς να εξαρτάται από τη μαλακή περιφέρεια, η οποία προσκολλάται ομαλά στον κερατοειδή και στο σκληρό, συμβάλλοντας στην επικέντρωση του φακού. Μ' αυτό τον τρόπο όσο αυξάνεται ο θόλος, η απόσταση μεταξύ των ζωνών προσγείωσης επίσης αυξάνεται, επιτρέποντας έτσι στον εφαρμοστή να εφαρμόζει τον Ultrahealth σε σοβαρές περιπτώσεις εκτασιών, όπως ο προχωρημένος κερατόκωνος, χωρίς να υπάρχει κίνδυνος για σοβαρή-έντονη επαφή με τον κερατοειδή. Επίσης κατά την επιδιάθλαση οι ασθενείς με τον φακό επαφής διάβαζαν πολύ πιο γρήγορα τους αριθμούς του πίνακα και ήταν σίγουροι γι' αυτό που έβλεπαν. Επίσης ανέφεραν ότι ποιοτικά οι αριθμοί φαίνονται καλύτερα, ενώ χωρίς το φακό (διάθλαση) μπορεί να υπέθεταν κάποιους αριθμούς όπως συνήθως συμβαίνει με τις τελευταίες γραμμές των 0,1 ή 0,0 logmar.

Όσον αφορά τον αστιγματισμό παρατηρήσαμε μείωση περίπου 3 dpt προεγχειρητικά, ενώ μετεγχειρητικά διορθώθηκε 1,50 dpt λόγω του PRK όπου διορθώθηκε ένα ποσό διαθλαστικού σφάλματος. Ο δακρυϊκός φακός που δημιουργείται κατά την εφαρμογή του φακού επαφής εξομαλύνει την εκτατική επιφάνεια, προσφέροντας σφαιρική διόρθωση με βελτιωμένη ποιότητα όρασης, αλλά και βελτίωση της οπτικής οξύτητας.

Η εφαρμογή φακών επαφής σε ένα κερατοκωνικό οφθαλμό αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία σε σύγκριση με ένα φυσιολογικό μεν, αλλά αστιγματικό δε κερατοειδή. Η έρευνα των Alana J. Zhou et.al ^[107], μελέτησε την πολυπλοκότητα της εφαρμογής ημίσκληρων (RGP) φακών επαφής σε κερατοκωνικούς οφθαλμούς, συγκρίνοντάς τη με φυσιολογικούς (controls). Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι οι κερατοκωνικοί ασθενείς χρειάζονται περισσότερους φακούς επαφής μέχρι ο εφαρμοστής να καταλήξει στον κατάλληλο για εκείνους ($2,3 \pm 1,4$) σε σχέση με τους controls ($1,5 \pm 0,6$, $p = 0,002$) και περισσότερες επισκέψεις/follow-

ups ($5,8 \pm 1,6$) έναντι ($4,9 \pm 1,7$ με $p=0,04$) των controls, κυρίως λόγω των περισσότερων οφθαλμικών ενοχλήσεων.

Μελέτη των Abdalla Y. et.al αξιολογώντας τα αποτελέσματα του υβριδικού Synergeyes σε κερατοκωνικούς ασθενείς κατέγραψε τα περιστατικά στα οποία χρειάστηκε αλλαγή σε κάποια παράμετρο του φακού σε μέσο διάστημα παρακολούθησης 7 μηνών.^[39] Από τους 61 οφθαλμούς του συνολικού δείγματος, σε 22 (36,1%) πραγματοποιήθηκαν εκ νέου εφαρμογές του φακού, 17 οφθαλμοί άλλαξαν τη βασική καμπυλότητα, (9 πιο σφιχτή, 8 πιο χαλαρή εφαρμογή), ενώ 5 παρουσίασαν αλλαγή στην περιφέρεια μόνο. Επίσης 13 οφθαλμοί παρουσίασαν αλλαγές στην επιδιάθλαση. Ωστόσο, οι συγγραφείς δεν αναφέρουν στη μελέτη τους πιθανούς λόγους, στους οποίους αποδίδουν τις αλλαγές αυτές.

Στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε αλλαγές στην τιμή του θόλου σε 6 οφθαλμούς και αλλαγές στην καμπυλότητα της περιφέρειας σε 4 οφθαλμούς. Σε 2 οφθαλμούς είχαμε μόνο αλλαγή καμπυλότητας της περιφέρειας και σε 2 επίσης οφθαλμούς παρατηρήθηκε αλλαγή και στις 2 παραμέτρους. Η αλλαγή αυτών των παραμέτρων είναι πολυπαραγοντική. Οι ασθενείς, στατιστικά μη σημαντικές συσχετίσεις της μεταβολής του θόλου με το πάχος του κερατοειδούς και το βάθος εκτομής αντίστοιχα, αποδεικνύουν ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η επουλωτική διαδικασία την οποία υφίσταται ο κερατοειδής μετά τη θεραπεία διασύνδεσης κολλαγόνου, καθώς και η διαμόρφωσή του μετά την επέμβαση. Επίσης, το μοτίβο της αποδόμησης της φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής σε σχέση με τη θέση του κώνου μπορεί να αλλάξει τη διαμόρφωση της επιφάνειας του κερατοειδούς, με αποτέλεσμα να αλλάξει και την εφαρμογή των φακών επαφής. Συγκεκριμένα στο δικό μας πρωτόκολλο, εφαρμόστηκε partial PRK και όχι με βάση την τοπογραφία κάθε ασθενούς (topo-guided), με αποτέλεσμα η εκτομή να γίνεται κυρίως κεντρικά και όχι απαραίτητα στην περιοχή του κώνου. Ακόμη, στους 4 οφθαλμούς όπου έγινε αλλαγή της καμπυλότητας με κριτήριο την επαφή (bearing) του φακού με τον κερατοειδή στην εσωτερική ζώνη επαφής, δεν θεωρήθηκε απαραίτητη η επαφή σε διάμετρο 360° , αλλά αρκούσε επαφή σε συγκεκριμένη πλευρά για να μεταβούμε σε πιο κυρτή (steep) καμπυλότητα, αποφεύγοντας οποιαδήποτε επαφή με τον κερατοειδή και εξασφαλίζοντας μια ομαλή εφαρμογή χωρίς επιπλοκές, όπως διάρρηξη ή ουλή.

Η παράμετρος του σφαιρώματος της επιδιάθλασης παρουσίασε κάποιες μεταβολές μετεγχειρητικά και ειδικότερα στον 1ο και στον 3ο μετεγχειρητικό

μήνα όπου είχαμε αύξηση της μέσης τιμής του σφαιρώματος. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία χρονική περίοδο. Η αύξηση αυτή πιστεύουμε ότι οφείλεται σε ορισμένες αναμενόμενες μετεγχειρητικές "επιπλοκές" οι οποίες παρατηρήθηκαν μέσω βιομικροσκοπησης σ' αυτό το χρονικό διάστημα. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε θόλωση του στρώματος του κερατοειδούς (stromal haze), η οποία μπορεί να οφείλεται στην επέμβαση της διασύνδεσης κολλαγόνου ή στη διαθλαστική χειρουργική και ρωγμές (cxl cracks) οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην επουλωτική διαδικασία ή στη χρήση ειδικών εργαλείων που χρησιμεύουν στη διεύρυνση της ζώνης αποεπιθηλιοποίησης (beaver) για την καλύτερη διείσδυση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα.^[108] Από τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα παρατηρούμε ότι οι μεταβολές του σφαιρώματος σταδιακά σταθεροποιούνται, γεγονός που οφείλεται στη σταδιακή αποκατάσταση του κερατοειδούς με αποτέλεσμα αυτές οι "επιπλοκές" να υποχωρούν.

Μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν επίσης ότι η εφαρμογή φακών επαφής σε κερατοειδείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου είναι πιο απαιτητική, όσον αφορά την κατάλληλη επιλογή σχεδιασμού του φακού.^[109] Ωστόσο, όταν η επέμβαση συνδυαστεί και με άλλες θεραπείες, η εφαρμογή φακών επαφής σε ανώμαλους κερατοειδείς είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι η διόρθωση με φακούς επαφής σε πρώιμα στάδια μετά από cross linking απαιτεί συχνότερες αλλαγές στις παραμέτρους. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει τα αποτελέσματά μας, καθώς η πλειοψηφία των αλλαγών πραγματοποιήθηκε στον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, ενώ στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα παρουσιάστηκε σταθερότητα των παραμέτρων.

Παραδοσιακά η αξιολόγηση της εφαρμογής βασίζεται στη σχισμοειδή λυχνία και στο μοτίβο της φλουροοσκεΐνης. Ωστόσο, ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αξιολόγηση αυτή μπορεί να μην είναι αρκετή για να κατανοήσει την πραγματική αλληλεπίδραση ενός φακού επαφής με την οφθαλμική επιφάνεια, η οποία μπορεί να αντιμετωπίζει δυσφορία κατά τη χρήση του φακού.^[110] Η τεχνολογία της οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT) που βασίζεται στην ανάλυση του προσθίου ημιμορίου του οφθαλμού αποτελεί μια ικανοποιητική λύση, καθώς μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια την εφαρμογή σε οποιοδήποτε σημείο και να αξιολογήσει την επίδραση του φακού επαφής στην εκτατική οφθαλμική επιφάνεια. Στη μελέτη μας επικεντρωθήκαμε στη μέτρηση του πάχους του δακρυϊκού φακού που

δημιουργείται μεταξύ της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και της πρόσθιας επιφάνειας του φακού επαφής (οπισθοφακική δακρυϊκή στιβάδα), προκειμένου αφ' ενός να οπτικοποιήσουμε την εφαρμογή και αφετέρου να προσδιορίσουμε με αντικειμενικό τρόπο την αξιολόγησή της. Κατά μέσο όρο το πάχος του δακρυϊκού φακού ήταν $123,90 \pm 23 \mu\text{m}$, γεγονός που επιβεβαιώνει μια ικανοποιητική εφαρμογή. Είναι σημαντικό να εξασφαλίζεται και να μετράται αντικειμενικά μια ασφαλής απόσταση 100-150 μm από την κορυφή του κώνου, όμως δεν αρκεί αυτό για να χαρακτηρίσουμε μια καλή εφαρμογή. Μας ενδιαφέρει εξίσου να υπάρχει καλή ροή δακρύων κατά τους βλεφαρισμούς σε όλη την επιφάνεια κάτω από το φακό, καθώς και καλή επικέντρωση σε όλες τις βλεμματικές θέσεις. Σ' αυτές τις περιπτώσεις σημαντική βοήθεια προσφέρει η αξιολόγηση της εφαρμογής στη σχισμοειδή λυχνία, καθώς και η εμπειρία του εφαρμοστή ο οποίος θα πρέπει να αντιμετωπίσει εξατομικευμένα τον κάθε ασθενή και να κρίνει αν είναι προτιμότερη μια πιο χαλαρή ή πιο σφιχτή εφαρμογή. Επίσης πρέπει να συνυπολογίζεται η αίσθηση του ασθενούς αλλά και η ποιότητα των δακρύων, καθώς αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα αλληλεπίδρασης μεταξύ του κερατοειδούς και του φακού επαφής. Επιπλέον, είναι κατανοητό ότι όλα τα παραπάνω χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής όταν αντιμετωπίζουμε ένα κερατοειδή ο οποίος βρίσκεται σε στάδιο epούλωσης, τους πρώτους μήνες μετά από μια επέμβαση όπως είναι η διασύνδεση κολλαγόνου.

Η ξηροφθαλμία είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο της οφθαλμικής επιφάνειας και των δακρύων, το οποίο οδηγεί σε συμπτώματα όπως δυσφορία, αλλοιώσεις στην όραση και αστάθεια της δακρυϊκής στιβάδας. Η δυσφορία και η αίσθηση ξηρότητας κατά τη χρήση φακών επαφής είναι συχνό φαινόμενο. Η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων μεταξύ χρηστών φακών επαφής είναι περίπου 50%, που είναι σχεδόν διπλάσια από αυτή που έχει καταγραφεί από άτομα παρόμοιας ηλικίας, οι οποίοι δε χρησιμοποιούν φακούς. Μεταξύ των χρηστών η ξηροφθαλμία είναι η κύρια αιτία διακοπής της χρήσης φακών επαφής.

Στη μελέτη μας χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο DEQ-5, το οποίο απευθύνεται σε μη χρήστες φακών επαφής, αξιολογήσαμε τα συμπτώματα ενοχλήσεων των ασθενών σε βάθος χρόνου πριν και μετά την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου. Αυτό που διαπιστώθηκε ήταν ότι προεγχειρητικά οι ασθενείς αναφέρουν περισσότερες οφθαλμικές ενοχλήσεις (πχ. πόνο, κνησμό, ξηρότητα, δακρύρροια) ημερησίως, οι οποίες είναι περισσότερο έντονες τις

νυχτερινές ώρες και συγκεκριμένα πριν από την κατάκλιση. Παρ' όλα αυτά η αίσθηση αυτή δε βελτιώνεται τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, λόγω της σταδιακής αποκατάστασης του νευρικού πλέγματος του κερατοειδούς, το οποίο αμέσως μετά τη διασύνδεση σχεδόν εξαφανίζεται, σε συνδυασμό με τη σμίλευση του κερατοειδούς μέσω της φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (PRK). Επίσης, η συνεχής χρήση τεχνητών δακρύων η οποία συνιστάται στα πλαίσια της μετεγχειρητικής αγωγής πιστεύουμε ότι συνέβαλε στη διατήρηση ίδιων επιπέδων ξηρότητας τόσο στο προεγχειρητικό στάδιο, όσο και στον 1ο μήνα μετεγχειρητικά.

Μελέτη των Κυμιωνής et.al ανέφερε ότι η αποκατάσταση του νευρικού πλέγματος ξεκινά περίπου στους 3 μήνες μετά την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου, όπου τα νεύρα είναι ορατά, χωρίς ωστόσο να προσεγγίζουν την προεγχειρητική τους πυκνότητα. ^[111] Αντίστοιχη έρευνα των Mazzota et.al αναφέρει μια πιο γρήγορη αναγέννηση του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος, η οποία φαίνεται να ξεκινά από τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα και να ολοκληρώνεται σχεδόν στους 6 μήνες, χωρίς όμως να επιστρέφει στην προεγχειρητική του δομή μέχρι τους 24 μήνες μετά την επέμβαση. ^[112]

Από τις αντικειμενικές μεθόδους αξιολόγησης της δακρυϊκής στιβάδας (μετρήσεις TBUT, Schirmer), επίσης παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική μείωση τον 1ο μετεγχειρητικό μήνα, σε σύγκριση με το προεγχειρητικό στάδιο. Ακόμη, τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η δακρυϊκή στιβάδα βελτιώνεται και προσεγγίζει τα προεγχειρητικά επίπεδα στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα, όπως επίσης και ότι παρατηρείται στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων ξηροφθαλμίας σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο DEQ-5.

Οι Neijima et. al παρατήρησαν μείωση των τιμών του τεστ του Schirmer σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK), σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της ποιοτικής αξιολόγησης με το τεστ TBUT που φαίνεται να μην επηρεάζεται από την επέμβαση. ^[113] Αντίθετα, μελέτη των Dogru et.al επισημαίνει ότι ασθενείς με κερατόκωνο παρουσιάζουν μειωμένες τιμές στο τεστ TBUT, ενώ δεν παρατηρείται κάποια μείωση στα αποτελέσματα του Schirmer τεστ. ^[114]

Τέλος, μελέτη των Kontadakis et.al αναφέρει ότι η ποσότητα και η ποιότητα των δακρύων δεν επηρεάζεται σημαντικά μετά από επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου. Οι συγγραφείς αποδίδουν το γεγονός αυτό στην χρήση τεχνητών

δακρύων που δίδεται ως μετεγχειρητική αγωγή και βοηθά σημαντικά τη δακρυϊκή στιβάδα. ^[93]

Όσον αφορά τον προσδιορισμό της ανεκτικότητας στο φακό επαφής, είδαμε ότι οι χρήστες φακών παρουσίασαν μεγαλύτερη ανεκτικότητα σε σχέση με τους μη χρήστες σε όλα τα χρονικά διαστήματα. Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί αναμενόμενο εξαιτίας της γνώριμης αίσθησης που διαθέτουν οι χρήστες φακών επαφής σε σχέση με τους μη χρήστες. Ωστόσο, από τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα είδαμε ότι παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική βελτίωση της ανεκτικότητας και στις 2 ομάδες ασθενών. Οι αλλαγές στην οφθαλμική επιφάνεια και συγκεκριμένα η εξομάλυνση της επιφάνειας του κερατοειδούς, τόσο από τη δράση του PRK, όσο και από την επέμβαση διασύνδεσης κολλαγόνου, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετεγχειρητική βελτίωση της ανεκτικότητας.

Έρευνα των Pron et. al επιβεβαιώνει το παραπάνω εύρημα στην περίπτωση ασθενών που υποβάλλονται σε cross linking, ενώ αναφέρει χαρακτηριστικά ότι το ίδιο μπορεί να συμβεί και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κερατοπλαστική σε ένα ποσοστό 67%. ^[115] Οι Elsahn et. al έδειξαν επίσης ότι η ανοχή στους φακούς επαφής βελτιώνεται με την επέμβαση του PTK, στην αντιμετώπιση του κερατόκωνου. ^[116]

Ακόμη ο γιατρός M. Askary σε ομιλία του ανέφερε ότι η ανεκτικότητα υβριδικού φακού επαφής βελτιώνεται μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε cross linking. Η βελτίωση αυτή παρατηρήθηκε τόσο σε πρώιμα, όσο και προχωρημένα στάδια κερατόκωνου. ^[117]

5. Συμπεράσματα

Η εφαρμογή φακών επαφής σε πρώιμα στάδια μετά από επεμβατικές μεθόδους όπως η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου αποτελεί πρόκληση για τους εφαρμοστές. Παρατηρήθηκε αλλαγή των παραμέτρων του υβριδικού φακού Ultrahealth στον 1ο και σε ορισμένες περιπτώσεις και στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα. Οι μεταβολές αυτές οφείλονται σε πολλούς παράγοντες, οι οποίοι έχουν να κάνουν με την επουλωτική διαδικασία, με τη μορφολογία του κερατοειδούς μετά το cross linking και με το συνδυασμό ή όχι διαθλαστικής χειρουργικής.

Στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα παρατηρήθηκε σταθεροποίηση των παραμέτρων του υβριδικού φακού επαφής, σταδιακή εμφάνιση αποκατάσταση της δακρυϊκής στιβάδας, σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας και μεγαλύτερη ανεκτικότητα. Επομένως το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ενδείκνυται για καθημερινή χρήση του φακού μετά από μια επεμβατική μέθοδο, όπως η διασύνδεση του κερατοειδικού κολλαγόνου.

Οι μετρήσεις θα πρέπει να επαναληφθούν με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών για να διαπιστωθεί αφενός αν όντως η πλειοψηφία του δείγματος παρουσιάζει σταθερότητα στις παραμέτρους του φακού και αφετέρου για να διερευνηθούν οι συσχετίσεις οι οποίες αναλύθηκαν στα πλαίσια της εργασίας αυτής.

Η εξέλιξη του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου μπορεί να γίνει με το διαχωρισμό ενός δείγματος ασθενών σε 2 ομάδες, όπου στην 1η ομάδα ο υβριδικός φακός θα δοθεί για καθημερινή χρήση στον 3ο μετεγχειρητικό μήνα και στη 2η στον 6ο μήνα. Μετά από 3 μήνες καθημερινής χρήσης του φακού επαφής θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί συγκριτική μελέτη με σκοπό να ελεγχθεί κατά πόσο η καθημερινή χρήση του φακού επηρεάζει αρνητικά τον κερατοειδή ως προς την ενυδάτωσή του, την ανεκτικότητα και τις οφθαλμικές ενοχλήσεις.

Βιβλιογραφία-Πηγές

1. Παντελής Εκατομάτης, Μικροβιακές λοιμώξεις κερατοειδούς, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2000.
2. Γεώργιος Θεοδοσιάδης, Επίτομη οφθαλμολογία, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα, Αθήνα 1996.
3. Nottingham J, Practical observations on conical cornea. London: Churchill, London; 1984. p. 1–19.
4. Zadnik K, et.al, Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea* 1996;15:139–146.
5. Zadnik K, et.al, Rosenstiel CE Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea* 2002;21:671–679
6. Prisant O et.al, Superior keratoconus. *Cornea* 1997;16:693–694.
7. Weed KH, et.al, Atypical unilateral superior keratoconus in young males. *Contact Lens Anterior Eye* 2005;28:177–179.
8. Kennedy RH, et.al, A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267–273.
9. Chopra I et.al, Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom* 2005;88:146–152.
10. Y. Rabinowitz, Keratoconus major review. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319
11. Romero-Jiménez M et.al, Keratoconus: A review. *Contact Lens Anterior Eye* 2010;33(4):157-166
12. H Serdarogullari, et.al, Prevalence of Keratoconus and Subclinical Keratoconus in Subjects with Astigmatism Using Pentacam Derived Parameters. *Ophthalmic & vision research* 2013;8(3):213-219
13. Saini JS et.al, Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin Exp Optom* 2004;87:97-101
14. Pearson AR et.al, Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye* 2000;14:625-628
15. Georgiou T et.al, Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye* 2004;18:379-383
16. Mahadevan R et.al, Keratoconus - a Review from a Tertiary Eye-Care Center. *J. Optom.* 2009;2(4):166-172

17. Li X et.al, Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111:440–446
18. Stein HA et.al, *The ophthalmic assistant: a text for allied and associated ophthalmic personnel*. Canada: Elsevier Mosby 2006. p. 396
19. Weed H et.al, Referral patterns, treatment management and visual outcome in keratoconus. *Eye* 1998;12:663–668
20. Krachmer H et.al, Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293–322
21. Davis J et.al, Transient rigid lens-induced striae in keratoconus. *Optom Vis Sci* 1993;70:216–219
22. Holland R et al, Unilateral Keratoconus. *Ophthalmology* 1997;104(9):1409-1413
23. Cullen F et.al, Mongolism (Down's Syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1963;47:321–330
24. Shrapiro B et.al, The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985;99:659–663
25. Davis J et.al, Keratoconus: Current understanding of diagnosis and management. *Clinical Eye Vision Care* 1997;9(1):13-22
26. Elder J, Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:38–40
27. Roberston I, Keratoconus and Ehlers-Dalos syndrome. A new aspect of keratoconus. *Med J Aust* 1975;1:571–573
28. Beckh U et.al, Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;206:268–272
29. Litcher H et al, Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 2000;129:667–668
30. Kuo IC et al, Is there an association between diabetes and keratoconus. *Ophthalmology* 2006;113:184-190
31. Hafezi F, Smoking and corneal biomechanics. *Ophthalmology* 2009;116:2259
32. Sray A et.al, Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea* 2002;21:784–786
33. Gordon O et.al, Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2006;142:923–930

34. Tuft J et.al, Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439–447
35. Fick A, A contact-lens. 1888 (translation). *Arch Ophthalmol* 1988;106:1373
36. Y. Ozkurt et.al, A Retrospective Case Series : Use of SoftPerm Contact Lenses in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens* 2007;33(2):103-105
37. N.Lai, Contact Lens Options for Managing Keratoconus. *Contact lens Spectrum* 2009
38. Rathi VM et.al, Contact lens in keratoconus. *Indian Journal Ophthalmol* 2013;61(8):410-415
39. Abdalla Y et.al, SynergEyes lenses for keratoconus. *Cornea* 2010;29(1):5-8
40. Barnett M et.al, Contact Lenses in the Management of Keratoconus. *Cornea* 2011;30(12):1510-1516
41. Maguen E et.al, The use of Saturn II lenses in Keratoconus. *Contact Lens Assoc. Ophthalmol.* 1991;17(1):41-43
42. Astin C, The long-term use of the SoftPerm Lens on Pellucid Marginal Corneal Denegeration. *Contact Lens Assoc. Ophthalmol.* 1994;20(4):258-260
43. E.Maguen et.al, The use of SoftPerm for correction of irregular astigmatism. *Contact Lens Assoc. Ophthalmol.* 1992;18(3):173-176
44. Chung C et al, Use of SoftPerm contact lenses when rigid gas permeable lenses fail. *CLAO J.* 2001;27:202–208
45. Pilskalns et.al, Oxygen Demands with Hybrid Contact Lenses. *Optom. Vis. Sci.* 2007;84(4):334-342
46. Anderson D et.al, Case reports: The Ultrahealth silicone-hydrogel contact lens for keratoconus and irregular corneas. Synergeyes, Inc., January, 2013
47. Carracedo G et.al, Clinical performance of a new hybrid contact lens for keratoconus. *Eye Contact Lens* 2014;40(1):2-6
48. F. Fernandez, Severe epithelial edema in ClearKone Synergeyes contact lens wear for keratoconus. *Eye & contact lens* 2011;37:381-385
49. Lee WB et.al, Bilateral Acanthamoeba keratitis in Synergeyes contact lens wear: Clinical and confocal microscopy findings. *Eye & Contact Lens* 2010;36:164–169

50. Elbendary AM et.al, Evaluation of rigid gas permeable lens fitting in keratoconic patients with optical coherence tomography. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013;251(6):1565-70
51. Young G et.al, Influence of soft contact lens design on clinical performance. *Optom. Vis. Sci.* 1993;70:394–403
52. Kaluzny et.al, Optical coherence tomography in video-rate and 3D imaging of contact lens wear. *Optom Vis. Sci.* 2007;84(12):1104-1109
53. Sorbara L et.al, The use of video-keratoscopy in predicting contact lens parameters for keratoconic fitting. *Cont. Lens Anterior Eye* 2010;33(3):112-8
54. Mandathara PS et.al, RGP contact lens fitting in keratoconus using Fitscan technology. *Cont. Lens Anterior Eye* 2013;36(3):126-9
55. Hrynychak P et.al, Optical Coherence Tomography: An Introduction to the Technique and its Use. *Optom Vis Sci.* 2000;77(7):347-356
56. Fujimoto JG et.al, Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–81
57. Radhakrishnan S et al. Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1310 nm. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1179-1185
58. Jose M. Gonzalez-Meijome et.al, High-Resolution Spectral Domain Optical Coherence Tomography Technology for the Visualization of Contact Lens to Cornea Relationships. *Cornea* 2010;29:1359–1367
59. Kaluzny J et.al, Spectral optical coherence tomography: a new imaging technique in contact lens practice. *Ophthal. Physiol. Opt.* 2006 26: 127–132
60. Wang J et al, Ultra-high resolution optical coherence tomography for imaging the anterior segment of the eye. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging* 2011;42 Suppl:S15-27
61. Purslow C, The interaction between contact lenses and the tear film. *Academy ciba vision* 2009
62. Κατσούλος Κ, Μακρυνιώτη Δ, Φακοί Επαφής Α' Επιστήμη και Βασικές Αρχές, Εκδόσεις Σύγχρονη Γνώση, Αθήνα 2010
63. Norn S, Tear fluid pH in normals, contact lens wearers, and pathological cases. *Acta Ophthalmol* 1988;66:485–489
64. Keech A et. al, Tear meniscus height determination using the OCT2 and the RTVue-100. *Optometry and vision science* 2009;86(10):1154-1159

65. Doughty M et.al, Video-assessment of tear meniscus height in elderly Caucasians and its relationship to the exposed ocular surface. *Current Eye Research* 2001;22(6):420-426
66. Chen Q et.al, Lower volumes of tear menisci are associated with dry eye symptoms in contact lens wearers. *Invest. Ophth. and Vis.Sci.* 2009;50:3159-3163
67. Shen M et.al, Diurnal variations of upper and lower tear menisci. *Am J. Ophthalmol.* 2008;145(5):801-806
68. Nichols J et.al, Tear Film, Contact Lens, and Patient Factors Associated with Corneal Staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1127–1137
69. Michel M et.al, The effectiveness of questionnaires in the determination of Contact Lens Induced Dry Eye. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2009;29(5):479-486
70. Chalmers L et.al, Contact Lens Dry Eye Questionnaire-8 (CLDEQ-8) and opinion of contact lens performance. *Optom. Vis. Sci.* 2012;89(10):1435-1442
71. Chalmers L et.al, Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont. Lens Anterior Eye* 2010;33(2):55-60
72. Betül I et.al, Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *Clinical Ophthalmology* 2012:1303-1306
73. Gois et al, Relative strength of photodynamic biologic tissue glue in penetrating keratoplasty in cadaver eyes. *Cataract refractive surgery* 1998;24(12):1566-1570
74. Dahl J et.al, Corneal collagen cross-linking: an introduction and literature review. *Optometry* 2012;83(1):33-42
75. Raiskup F et.al, Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul. Surf.* 2013;11(2):65-74
76. Adel B, Textbook on keratoconus, New insights, 2011
77. Raiskup F et.al, Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul. Surf.* 2013;11(2):93-108
78. Vinciguerra P et al, Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-78

79. Scnitzler E et.al, Crosslinking of the corneal collagen by UV radiation with riboflavin for the treatment of melting ulcer of the cornea, first results of four patients. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000;217:190-193
80. Wollensak G et.al, Riboflavin/ ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135: 620–627
81. Caporossi A et.al, Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. *J Ophthalmol* 2011; 2011: 608041
82. Doors M et.al, Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2009;148: 844–851
83. Agrawal VB, corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-a light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmology* 2009;57(2):111-114
84. Vinciguerra P et al, Refractive, topographic, tomographic and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal crosslinking. *Ophthalmology* 2009;116(3):369-78
85. Kymionis G et al. Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy Using a 213-nm Solid-State Laser System Followed by Corneal Collagen Cross-Linking with Riboflavin and UVA Irradiation. *J. Ophthalmol.* 2010;2010:146543
86. Wollensak G et.al, Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:540-546
87. Kymionis G et al, Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2009;25(9):S807-11
88. Kymionis G et.al, Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2011;152(5):748-755
89. Kanellopoulos A, Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25:S812-8
90. Kamburoglou G. et al, Intacs implantation with sequential collagen crosslinking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 2008;24:S726-9

91. Coskunseven E et.al, Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009;35(12):2084-2091
92. Mazzotta C et al, Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:259-65
93. Kontadakis G et.al, Effect of corneal collagen cross-linking on corneal innervation, corneal sensitivity, and tear function of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2013;120(5):917-922
94. Xia Y et.al, Corneal nerve morphology and sensitivity changes after ultraviolet A/riboflavin treatment. *Exp Eye Res* 2011;93:541-7
95. Hafezi F et.al, Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2035-2040
96. Hersh PS et.al, Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 149–160
97. Vinciguerra P et.al, Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009; 116: 369–378
98. Greenstein SA et.al, Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 691–700
99. Greenstein A et.al, Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 2105–2114
100. Bilgin LK et.al, 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Contact Lens Anterior Eye* 2009;32:16–21
101. Asri D et al, Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 2137–2143
102. Steinberg J et al, Anterior and Posterior Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus. 2014;91(2):178-186

- 103.Kusy PA, Development of the UltraHealth Contact Lens : A High Dk Hybrid Contact Lens Design for Visual Correction over Corneal Irregularities
Development of the UltraHealth Contact Lens
- 104.Koppen C et.al, Influence of contact lens wear on the results of ultraviolet A/riboflavin cross-linking for progressive keratoconus. *Br. J. Ophthalmol.* 2011;95(10):1402-1405
- 105.Severinsky B et.al, Silicone hydrogel mini-scleral contact lenses in early stage after corneal collagen cross-linking for keratoconus: a retrospective case series. *Clin. Exp. Optom.* 2013;96(6):542-546
- 106.Shin A et.al, The use of hybrid contact lenses in keratoconus and ectasia patients after intacts and corneal collagen crosslinking. *ARVO 2012*
- 107.Zhou AJ et.al, Contact lens care in keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye* 2003;26:171-174
- 108.Kim J et.al, Comparison of Damage Degrees After Corneal Epithelial Debridement Using Different Instruments in Rabbit Eyes. 2010;51(9):1264-1270
- 109.Poulere E, Plainis S, Fitting GP contact lenses after cxi treatment for keratoconus. *EAOO, Warsaw 2014*
- 110.Shen M et.al, Characterization of soft contact lens edge fitting using ultra-high resolution and ultra-long scan depth optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(7):4091-4097
- 111.Kymionis G et al, One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal crosslinking in patients with post laser in situ keratasmileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009;147:774–778
- 112.Mazzotta C et al, Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146:527–533
- 113.Nejima R et al, Corneal barrier function, tear film stability, and corneal sensation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2005;139:64 –71
- 114.Dogru M et al, Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology* 2003;110:1110–1118

- 115.Pron G et.al, Collagen cross-linking usin riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders. Ontario health technology assessment series 2011;11(5):1-89
- 116.Elsahn A.F et.al, Excimer laser phototherapeutic keratectomy for keratoconus nodules. Cornea 2009;28(2):144-147
- 117.Askary M, guidelines for fitting of RGP lenses in keratoconus, 2010