

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΔΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤ. ΕΤΟΣ 2008-2009

Αριθμ. 2410

**Η ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ
ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
ΚΑΙ ΟΠΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΥΝΟΧΗΣ (Ο.Σ.Τ.)
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (ΕΝΕΣΗ
ΑΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ ΕΝΔΟΪΑΛΟΕΙΔΙΚΑ)**

**ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΔΡΑΓΚΙΩΤΗ
ΧΕΙΡ. ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ – ΙΟΥΛΙΟΣ 2009

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ-ΚΩΝ/ΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΔΕΡΕΚΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΠΡΑΖΙΤΙΚΟΣ ΠΕΡΙΚΛΗΣ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΑΛΕΞΑΝΔΡΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ-ΚΩΝ/ΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

2. ΔΕΡΕΚΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

3. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ-ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

4. ΜΠΡΑΖΙΤΙΚΟΣ ΠΕΡΙΚΛΗΣ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

5. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

6. ΛΑΚΕ ΣΥΜΕΩΝ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

7. ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΜΙΧΑΛΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

«Η έγκρισις της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως».

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202&2 και ν.1268/82, άρθρο 50&8)

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΝΙΚΟΛΑΟΣ Ν. ΝΤΟΜΠΡΟΣ

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ	52
5.1. ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ ΜΕ ΘΕΡΜΙΚΟ LASER	52
5.2. ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ(PDT).....	53
5.3. ΔΙΑ ΜΕΣΟΥ ΤΗΣ ΚΟΡΗΣ ΘΕΡΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ	53
5.4. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΡΟΦΟΦΟΡΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ	54
5.5. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ.....	54
5.6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ.....	54
5.6.1. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	54
5.6.2. ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΓΕΝΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-Αντι-VEGF ου- σίες	55
5.7. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	56
5.8. ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	57
6. ΔΙΑΛΥΜΑ ΑΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ (KENACORT).....	57
6.1. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	57
6.2. ΧΡΗΣΗ ΑΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ	58
6.3. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ ΓΙΑ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΧΡΗΣΗ	58

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ	63
1.1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	63
1.2. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	63
1.3. ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ-ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗΣ Ε- ΝΕΣΗΣ	64
1.4. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΕΝΕΣΗ.....	66
1.5. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	66
1.6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	67
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
2.1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	68
2.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΓΡΗ ΗΕΩ	69
2.3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕ- ΝΩΝ.....	77
2.4. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	89
3. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	93
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	107
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	110
6. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ	112

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	113
SUMMARY	115
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	117

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εκπόνηση της παρούσας μελέτης αποτέλεσε μια πολυετής και επίπονη προσπάθεια, το αποτέλεσμα της οποίας δεν είναι μόνο η ικανοποίηση της ολοκλήρωσης της μελέτης και των προσωπικών φιλοδοξιών που απορρέουν από αυτή αλλά και η πιθανότητα να αποτελέσει η ίδια οδηγός για μελλοντική έρευνα. Διενεργήθηκε σε μια δύσκολη χρονικά περίοδο καταιγισμού νέων γνώσεων και εμφάνισης καινούργιων θεραπευτικών επιλογών για την υγρή(εξιδρωματική) μορφή της Ηλικιακής Εκφύλισης της Ωχράς (Η.Ε.Ω) με διαρκή προβληματισμό ως προς την επιλογή των ασθενών, συνθήκες που μας πείσμωναν να φέρουμε σε πέρας τη μελέτη αυτή.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση του πιθανού θεραπευτικού οφέλους από τη χρήση της ακετονικής τριαμκινολόνης ενδουαλοειδικά για την αντιμετώπιση της υγρής (νεοαγγειακής) μορφής της ΗΕΩ με περίοδο παρακολούθησης (follow up) τους 6 μήνες. Διερευνάται επίσης ο πιθανός ρόλος της οπισθίας αποκόλλησης του υαλώδους σώματος (PED) μεταβάλλοντας ή όχι τη δραστηριότητα της ακετονικής τριαμκινολόνης με ενδουαλοειδική χρήση σε ασθενείς που συνυπάρχουν η PED και η υγρή(νεοαγγειακή) μορφή της ΗΕΩ. Μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης δεν υπήρχε αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία περί πιθανής συσχέτισης της οπισθίας αποκόλλησης του υαλώδους σώματος και της δραστηριότητας της ακετονικής τριαμκινολόνης στην νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ.

Στο γενικό μέρος γίνεται αναλυτική περιγραφή της μικροσκοπικής ανατομίας του υαλοειδούς και της ωχράς κηλίδας καθώς και του μηχανισμού της οπισθίας αποκόλλησης του υαλώδους σώματος.

Επίσης περιγράφονται η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (παθογενετικός μηχανισμός-διαγνωστικές μέθοδοι-θεραπεία-επιπτώσεις στη ποιότητα ζωής) με εκτενή αναφορά των σημαντικότερων στοιχείων της βιβλιογραφίας (ξενόγλωσση και ελληνική).

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται η εγχειρητική τεχνική της έγχυσης ακετονικής τριαμκινολόνης ενδουαλοειδικά για την αντιμετώπιση της εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ και στη συνέχεια γίνεται ανάλυση της μεθοδολογίας της κλινικής αυτής έρευνας.

Στο τέλος γίνεται παράθεση των αποτελεσμάτων, τα οποία στη συνέχεια αναλύονται και συγκρίνονται με αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Αλέξανδρο Αλεξανδρίδη που μου εμπιστεύτηκε την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Ως επιβλέπων της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής ήταν παρών σε κάθε μου βήμα ώστε

να ολοκληρωθεί η παρούσα μελέτη και μου συμπαραστάθηκε τόσο επιστημονικά με τις βαθιές επιστημονικές του γνώσεις όσο και ηθικά με τη αδιάκοπη υποστήριξη που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Εκφράζω επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Δημήτριο Δερεκλή και τον Αν. Καθηγητή κ. Περικλή Μπραζιτίκο για την υποστήριξη και την καθοδήγηση που μου παρείχαν.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Οφθαλμολογίας κ. Νικόλαο Γεωργιάδη για την διευκόλυνση και την υποστήριξη που μου παρείχε προκειμένου να διεξαχθεί και να ολοκληρωθεί η έρευνα αυτή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Αναπλ. Καθηγητή του Εργαστηρίου Κλινικής Βιοχημείας κ. Μιχάλη Καραμούζη για τις πολύτιμες συμβουλές του ως προς την παρασκευή καθαρής (ελεύθερης από έκδοχα) ακετονικής τριαμκινολόνης για ενδοουλοειδική έγχυση.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον πρώην Αναπλ. Διευθυντή του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης κ. Παναγιώτη Στεργίου για τις πολύτιμες συμβουλές και τη θερμή του υποστήριξη τόσο για την έναρξη της μελέτης όσο και για την ολοκλήρωσή της.

Τέλος θα ήθελα ξεχωριστά να ευχαριστήσω εκείνους, των οποίων η καθημερινή παρουσία, συμπαράσταση και υπομονή έφερε ουσιαστικά σε πέρας αυτή τη μελέτη:

Την Μαρία Βογιατζή-Δραγκιώτη Ιατρό Δερματολόγο και σύζυγό μου, τους γονείς μου Αποστολίδου-Δραγκιώτη Άννα και Δραγκιώτη Βασίλειο, την αδελφή μου Δραγκιώτη Φλωρεντία και με ιδιαίτερα αισθήματα τον γιο μου Δραγκιώτη Βασίλειο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (HEΩ) αποτελεί την κυριότερη αιτία σοβαρής, μη ανατάξιμης, απώλειας της κεντρικής όρασης σε άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών, στις αναπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου (Seddon JM,2004-Congdon N,2004). Καθώς για την ξηρά μορφή της HEΩ με βαθμιαία απώλεια της όρασης διάφορα συμπληρώματα διατροφής επιδρούν επιβραδυντικά για την εξέλιξη της νόσου, για την υγρού τύπου (εξιδρωματική μορφή) με μεγάλη, απότομη και σημαντική απώλεια της όρασης διάφορες θεραπευτικές επιλογές μεταξύ των οποίων και η ένεση ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς την εποχή πριν την έλευση των αντι-VEGF ουσιών.

Η αντιφλεγμονώδης, αποιδηματική και σε μικρότερο βαθμό αντιαγγειογεννητική δράση των στεροειδών (Machemer R 1979, Wilson CA 1992, Folkman J 1987) οδήγησε στην ιδέα της έγχυσής τους ενδοουλοειδικά για τη μείωση της διαπερατότητας των τριχοειδών (Penfold PL,2000) και καταστολή της ενδοφθάλμιας φλεγμονής, κατάστασης που ήταν παρούσα στην έναρξη και πρόοδο της αγγειογένεσης στην εξιδρωματική μορφή της HEΩ.

Ο Machemer και οι συνεργάτες του (Machemer R,1996) πρώτοι χρησιμοποίησαν τη **συνδεδεμένη (depot) μορφή κορτιζόνης (ακετονική τριαμκινολόνη)** που παραμένει στον οφθαλμό από 2 έως και 5 μήνες, και δρα δηλαδή για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι μια απλή δόση υδατοδιαλυτής κορτιζόνης. Συγχρόνως με την ενδοουλοειδική ένεση επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόνης στην περιοχή της ενδοφθάλμιας φλεγμονής και αποφεύγονται οι συστηματικές παρενέργειές της καθώς για να επιτευχθούν αντίστοιχες συγκεντρώσεις στην περιοχή του οφθαλμού απαιτούνται μεγάλες δόσεις per os.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να συγκρίνει το θεραπευτικό όφελος της ένεσης ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά σε 4 κατηγορίες ασθενών με HEΩ: i) με οπίσθια αποκόλληση υαλοειδούς, ii) με προσκόλληση υαλοειδούς και αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου, iii) με προσκόλληση υαλοειδούς και απόκρυφη νεοαγγειακή μεμβράνη και τέλος, iv) με προσκόλληση υαλοειδούς και μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη.

Η διενέργεια της διδακτορικής διατριβής έγινε σε χρονικό διάστημα που η φωτοδυναμική θεραπεία ήταν η κυρίαρχη θεραπευτική επιλογή με απουσία των αντι-VEGF ουσιών. Με δεδομένο αυτό οι ασθενείς που εντάσσονται στη μελέτη μας έχουν ή πολύ χαμηλή όραση (<1/10) ή απουσία κλασσικής μεμβράνης (με απόκρυφη ή μει-

κτή νεοαγγειακή μεμβράνη ή αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου), συνθήκες που ήταν ακατάλληλες για φωτοδυναμική θεραπεία.

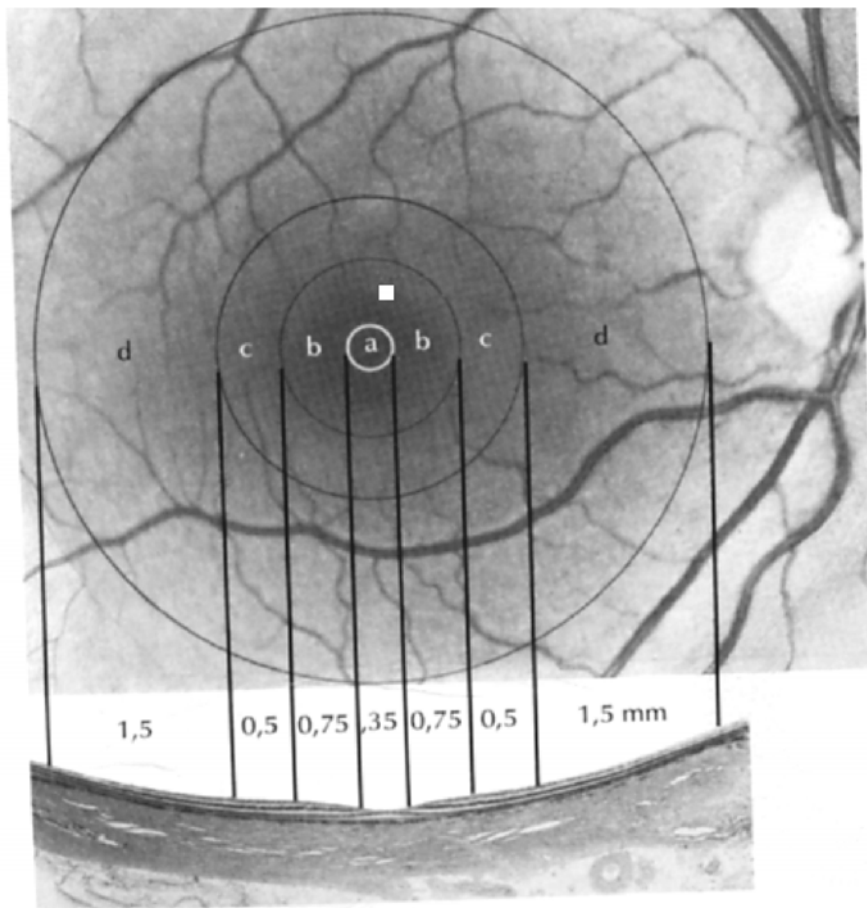
Η παρακολούθηση των ασθενών (follow up) εκτείνεται σε χρονικό διάστημα 6 μηνών, χρονικό διάστημα που σημειώνονται οι μετρούμενες παράμετροι και αναφέρονται οι τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επιπλέον δεν υπάρχει, όσο γνωρίζουμε, στη βιβλιογραφία, προσπάθεια συσχέτισμού οπισθίας αποκόλλησης του υαλώδους σώματος με δραστηριότητα της ακετονικής τριαμκινολόνης που ενίεται ενδοουλοειδικά για την αντιμετώπιση της υγρής μορφής της ΗΕΩ και αυτή τη συσχέτιση επιχειρούμε επιπλέον με τη μελέτη μας να διερευνήσουμε.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΩΧΡΑ ΚΗΛΙΔΑ

Η ωχρά κηλίδα, σχήματος οριζόντιας έλλειψης, είναι περιοχή διαμέτρου 4,5-5 mm που βρίσκεται στο κέντρο του οπισθίου πόλου του αμφιβληστροειδή και αποτελεί το πλέον ευαίσθητο όργανο της όρασης. Απέχει περίπου 4mm κροταφικά και 0,8 mm κάτωθεν του κέντρου της οπτικής θηλής. Ιστολογικά η ωχρά κηλίδα περιέχει τη χρωστική ξανθοφύλλη καθώς και περισσότερες από μία στιβάδες γαγγλιακών κυττάρων. Τα κύρια κλινικά σημεία της ωχράς κηλίδας είναι η κεντρική περιοχή της ωχράς (κεντρικό βοθρίο, fovea), το κεντρικό βοθρίδιο (foveola) και η ανάγγειος ζώνη (Kanski J 2000) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς και περιοχή της ωχράς. Οφθαλμοσκοπική εικόνα της περιοχής της ωχράς δεξιού οφθαλμού και αντιστοιχισή της με κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς σε ιστολογική τομή του οπισθίου πόλου. a: κεντρικό βοθρίο, b: κεντρικός βόθρος, c: παραβοθρική και d: περιβοθρική περιοχή.

Η κεντρική περιοχή της ωχράς αποτελεί κοιλότητα της έσω επιφάνειας του αμφιβληστροειδή με διάμετρο 1,5 mm, όσο δηλαδή ο μέσος όρος του οπτικού δίσκου. Στην βυθοσκόπηση αναγνωρίζεται ως η περιοχή με ωοειδή φωτεινή αντανάκλαση που προέρχεται από την έσω αφοριστική μεμβράνη καθώς και από την έναρξη της πάχυνσης του αμφιβληστροειδή περιφερικότερα. Αντίθετα η ίδια η κεντρική περιοχή της ωχράς έχει μειωμένο πάχος λόγω της μετατόπισης των κυτταρικών σωμάτων των γαγγλιακών κυττάρων προς τα πλάγια.

Το κεντρικό βοθρίδιο (foveola) βρίσκεται στο κέντρο της κεντρικής περιοχής της ωχράς με διάμετρο 0,35mm και είναι το λεπτότερο σημείο του αμφιβληστροειδή με πάχος μόλις 150μm καθώς στερείται γαγγλιακών κυττάρων. Ολόκληρο το πάχος του αποτελείται από κωνία με τους πυρήνες τους με αποτέλεσμα να έχει τη μεγαλύτερη οπτική οξύτητα λόγω της υψηλής πυκνότητας των κωνίων επιτυγχάνοντας την έγχρωμη και λεπτομερή επεξεργασία των εικόνων. Το umbo είναι μικροσκοπική κοιλότητα στο πιο κεντρικό τμήμα του κεντρικού βοθριδίου που αντιστοιχεί οφθαλμοσκοπικά στο αντανάκλαστικό του κεντρικού βοθριού, το οποίο φαίνεται στους περισσότερους φυσιολογικούς οφθαλμούς. Απώλεια της αντανάκλασης αυτής μπορεί να σημαίνει βλάβη της ωχράς. Η ανάγγειος ζώνη της ωχράς στερείται αγγείων και εντοπίζεται μεταξύ κεντρικής περιοχής της ωχράς και κεντρικού βοθριδίου. Έχει μεγάλη κλινική σημασία από προγνωστικής και θεραπευτικής σκοπιάς για τις παθήσεις της ωχράς (Ψύλλας Κ.2005). Η ακριβής διάμετρος της (γύρω στο 0,5 mm) ποικίλει, η δε θέση της προσδιορίζεται με ακρίβεια μόνο με φλουοραγγειογραφία.

2. ΥΑΛΟΕΙΔΕΣ ΣΩΜΑ

Το υαλοειδές σώμα είναι η φυσική «γέλη» του οφθαλμού που δίνει την απαραίτητη διαφάνεια ώστε το φως να φτάσει στον αμφιβληστροειδή και να δημιουργηθεί η διέγερση των φωτουποδοχέων. Ο ρόλος του είναι εξίσου σημαντικός στη προστασία του οφθαλμού από μηχανικό τραύμα. Με την ελεύθερη διάχυση ουσιών μεταξύ υαλοειδούς και υδατοειδούς υγρού εξυπηρετούνται οι μεταβολικές ανάγκες του φακού ενώ αποδίδεται στο υαλοειδές και ο ρόλος της παρεμπόδισης στην αγγειογένεση.

Χαρακτηρίζεται κυρίως από την υγρή φάση που καταλαμβάνει το 99% του όγκου του και αποτελείται από νερό και ανόργανα άλατα όπως σάκχαρα, ασκορβικό οξύ, υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες και υαλουρονικό οξύ. Το υπόλοιπο 1% είναι η στερεή φάση με κολλαγόνα ινίδια, υαλοκύτταρα και πρωτεΐνες.

Το υαλοειδές διαιρείται ανατομικά σε ξεχωριστές περιοχές και ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση του με τα γειτονικά ανατομικά στοιχεία.

Το κεντρικό υαλοειδές καταλαμβάνει τον κύριο όγκο του υαλοειδούς και χαρακτηρίζεται από την προσθιοπίσθια διάταξη των κολλαγόνων ινιδίων, μερικά εκ των οποίων εισχωρούν στη βάση του υαλοειδούς.

Η βάση του υαλοειδούς εφιππεύει την πριονωτή περιφέρεια (*ora serrata*) και περιλαμβάνει πυκνές δεσμίδες κολλαγόνων ινιδίων που συμφύονται ισχυρά με τον αμφιβληστροειδή και την *pars plana*. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη διείσδυση των ινιδίων στην έσω αφοριστική μεμβράνη ή και στο σχηματισμό κρυπτών δια μέσου των οποίων τα κολλαγόνα ινίδια εκτείνονται σε βάθος ενός τετάρτου του πάχους του αμφιβληστροειδή.

Ο φλοιός του υαλοειδούς περιβάλλει το κεντρικό υαλοειδές και αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα υαλοειδικής γέλης. Τα κολλαγόνα ινίδια του φλοιού βρίσκονται σε μεγαλύτερη πυκνότητα από την αντίστοιχη του κεντρικού υαλοειδούς ενώ και ο προσανατολισμός τους είναι διαφορετικός. Το πρόσθιο τμήμα του βρίσκεται σε άμεση επαφή με το υδατοειδές υγρό και έρχεται διαδοχικά σε επαφή με την *pars plana*, την οπίσθια επιφάνεια του φακού και την Ζίνναιο ζώνη. Το οπίσθιο τμήμα του συνδέεται με την έσω αμφιβληστροειδική επιφάνεια πίσω από το οπίσθιο όριο της βάσης του υαλοειδούς. Πάνω από την ωχρά κηλίδα ο οπίσθιος φλοιός παρουσιάζεται λεπτός ενώ απουσιάζει από την περιοχή του οπτικού δίσκου. Τα κολλαγόνα ινίδια στον οπίσθιο φλοιό διατάσσονται παράλληλα με την επιφάνεια του αμφιβληστροειδή, με τον οποίο συνδέονται μέσω της έσω αφοριστικής μεμβράνης, πιθανό δια μέσου ενός λεπτού νηματοειδούς δικτύου.

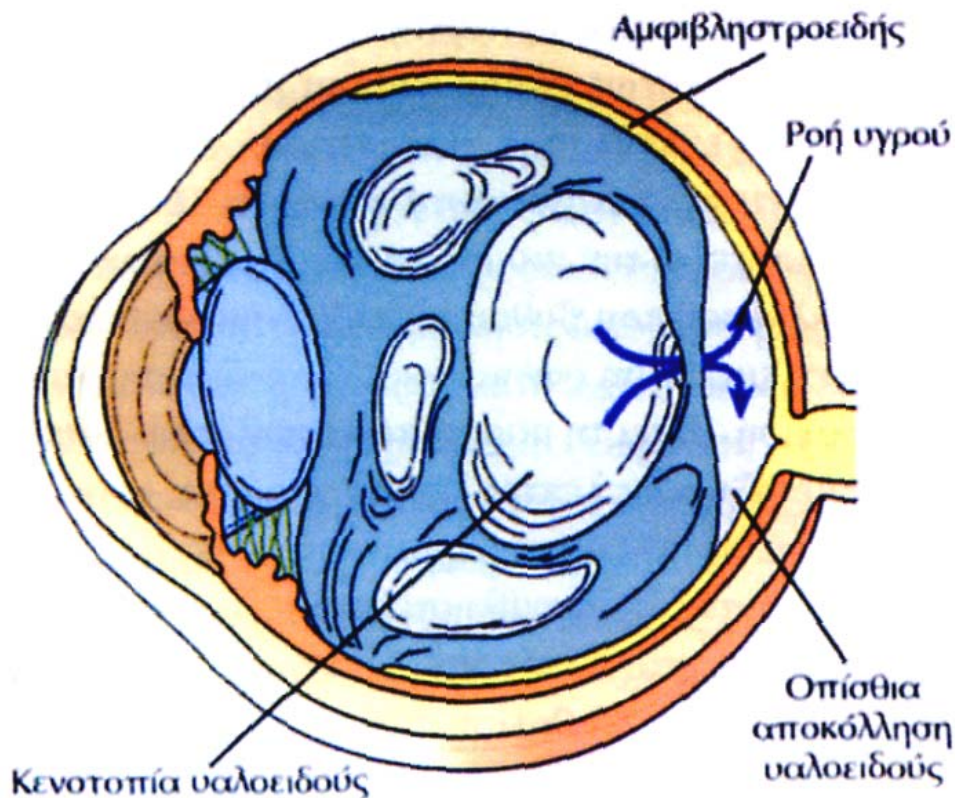
2.1. ΟΠΙΣΘΙΑ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ

2.1.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Η υαλοειδοαμφιβληστροειδική επιφάνεια χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη συνδέσεων μεταξύ του φλοιού του υαλοειδούς και της έσω αφοριστικής μεμβράνης του αμφιβληστροειδή σε διάφορα σημεία εκ των οποίων ορισμένα χαρακτηρίζονται από αρκετά ισχυρές συνδέσεις όπως γύρω από τα όρια του οπτικού δίσκου καθώς και στη βάση του υαλοειδούς. Αντίθετα η σύνδεση είναι χαλαρή στη περιοχή της ωχράς, κατά μήκος των αμφιβληστροειδικών αγγείων, καθώς και γύρω από χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές.

Η σημαντικότερη υαλοειδοαμφιβληστροειδική προσκόλληση βρίσκεται στη βάση του υαλοειδούς που είναι κυκλοτερής περιοχή εκατέρωθεν της πριονωτής περιφέρειας. Έχει πλάτος 2-6mm και επεκτείνεται μπροστά, προς το επιθήλιο του ακτινωτού σώματος και πίσω, προς τον αμφιβληστροειδή.

Η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς (Μπραζιτικός Π.2002) έχει ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό της φλοιώδους υαλοειδικής γέλης από την έσω αφοριστική μεμβράνη μέχρι το οπίσθιο όριο της βάσης του υαλοειδούς. Το υαλοειδές, μετά την οπίσθια αποκόλληση, παραμένει προσκολλημένο στον αμφιβληστροειδή μόνο στη βάση του. Σε μερικές περιπτώσεις συμβαίνει μερική οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς που γρήγορα ολοκληρώνεται σε πλήρη. Η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς είναι οξύ γεγονός που προκαλείται από ένα ρήγμα στο οπίσθιο φλοιώδες υαλοειδές(στην οπίσθια υαλοειδική μεμβράνη) μπροστά από την ωχρά κηλίδα. Άμεση συνέπεια του ρήγματος είναι η δίοδος ρευστοποιημένου υαλοειδούς συντελώντας στο διαχωρισμό του φλοιώδους υαλοειδούς από τον αμφιβληστροειδή.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση της ρευστοποίησης του υαλοειδούς. Φαίνονται οι ενδοϋαλοειδικοί χώροι με ρευστοποιημένο υαλοειδές, που έχει τάση να συσσωρευθεί στον οπισθοϋαλοειδικό χώρο και να προκαλέσει οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς.

Υπάρχει στενή συσχέτιση ανάμεσα στη ρευστοποίηση του υαλοειδούς και την οπίσθια αποκόλλησή του (Εικόνα 2). Η ρευστοποίηση του υαλοειδούς αρχικά δημιουργεί κοιλότητες στο κέντρο του, οι οποίες προοδευτικά συναθροίζονται για να σχηματίσουν μεγαλύτερες. Οι οφθαλμοί με οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς παρουσιάζουν συνήθως ρευστοποίηση που υπερβαίνει το μισό του υαλοειδικού όγκου. Κατά την οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς, ρευστοποιημένο υαλοειδές μετακινείται από το κέντρο, μέσω οπής, στον οπίσθιο υαλοειδικό φλοιό, τον οποίο διαχωρίζει από την έσω αφοριστική μεμβράνη. Η υπολειπόμενη υαλοειδική γέλη μετακινείται τότε για να καταλάβει μια πιο εμπρόσθια θέση στην υαλοειδική κοιλότητα και εφόσον υπάρχει ικανή υαλοειδοαμφιβληστροειδική έλξη, δύναται να οδηγήσει σε ρωγμή και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, οπή ωχράς ή και σε κυστεοειδές οίδημα της ωχράς. Υπάρχει επίσης συσχέτιση με την ηλικία καθώς οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς παρατηρείται σε ποσοστό που υπερβαίνει το 60% σε ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών. Είναι πιο συχνή στους μυωπικούς ασθενείς καθώς και μετά από εγχείρηση καταρράκτη.

2.1.2. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς συνοδεύεται από ορισμένα χαρακτηριστικά συμπτώματα και κυρίως τις μυιοψίες και τις φωταψίες.

Η αντίληψη ιπτάμενων μυιών (μυιοψία) οφείλεται στην ανομοιογένεια του υαλοειδούς έπειτα από την οπίσθια αποκόλληση καθώς και σε τυχόν συνυπάρχουσες θολερότητες από διασπορά χρωστικής από το μελάγχρουν επιθήλιο σε συνύπαρξη ρωγμής ή αίματος από βλάβη αμφιβληστροειδικού αγγείου λόγω της υαλοειδικής έλξης.

Οι φωταψίες (αντίληψη στιγμιαίων λάμπσεων) οφείλονται σε έλξη του υαλοειδούς στον αμφιβληστροειδή και υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας ρωγμής στον αμφιβληστροειδή.

3. ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ

3.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (Η.Ε.Ω.) είναι χρόνια, προοδευτική εκφυλιστική νόσος που προσβάλλει πρωτίστως τον χοριοτριχοειδή, τη μεμβράνη του Bruch και το μελάγχρουν επιθήλιο και αποτελεί την κυριότερη αιτία σοβαρής, μη ανατάξιμης, απώλειας της κεντρικής όρασης στις αναπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου (Seddon JM,2004-Congdon N,2004), σε άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών. Επίσης αποτελεί τη

κύρια αιτία καταγεγραμμένης νομικής τύφλωσης σε άτομα >65 ετών στις ΗΠΑ, Δυτική Ευρώπη, Αυστραλία και Ιαπωνία (Ambati J,2003).

Φυσιολογικά το γήρας προκαλεί αλλαγές στη δομή του αμφιβληστροειδή όμως αυτές οι αλλαγές προκαλούν σχετικά ελάχιστα συμπτώματα και δε μπορούν να συγκριθούν με τις βαρύτερες αλλοιώσεις της ΗΕΩ που εκφράζονται κλινικά με σημαντική απώλεια της κεντρικής όρασης.

Η παρουσία drusen σε έναν τουλάχιστο οφθαλμό απαιτείται για τη διάγνωση της ωχροπάθειας της σχετιζόμενης με την ηλικία (Age-Related Maculopathy,ARM) που αποτελεί προστάδιο της ΗΕΩ (Bird et al,1995-Friedmann DS,2004). Τυπικά η ΗΕΩ ορίζεται ως η παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης (υγρή μορφή) ή γεωγραφικής ατροφίας σε έναν οφθαλμό με drusen (στρογγυλές, λευκοκίτρινες εναποθέσεις) στον οπίσθιο πόλο, που εντοπίζονται εντός της μεμβράνης του Bruch καθώς επίσης και ανάμεσα στη μεμβράνη του Bruch και τον αμφιβληστροειδή (εξωτερικά του νευροεπιθηλίου).

3.2. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΕΩ

Η παραμόρφωση της κεντρικής όρασης(μεταμορφοψία), η μειωμένη κεντρική όραση με σκότωμα, το θάμβος και η απώλεια της ευαισθησίας αντίθεσης είναι ορισμένα χαρακτηριστικά συμπτώματα των ασθενών με νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ. Η απώλεια της κεντρικής όρασης με τη δημιουργία θετικού κεντρικού σκοτώματος είναι η σημαντικότερη συνέπεια της νεοαγγειακής ΗΕΩ που οδηγεί σε μια ιδιόμορφη οπτική ανικανότητα όπου ενώ διατηρείται ανέπαφη η περιφερική όραση, το άτομο αναφέρει ότι κάτι τον εμποδίζει να δει στο κέντρο. Ορισμένοι ασθενείς αναφέρουν ότι το μέγεθος(μακροψία-μικροψία) ή το χρώμα των αντικειμένων φαίνεται διαφορετικό σε κάθε οφθαλμό. Έτσι επηρεάζεται αρνητικά ο τρόπος ζωής του ατόμου καθώς σε μια σειρά από καθημερινές δραστηριότητες(διάβασμα, οδήγηση, ανάγνωση ώρας, αναγνώριση προσώπων) τα άτομα αδυνατούν να τις πραγματοποιήσουν σωστά, οδηγούμενοι σε σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς σε ορισμένες περιπτώσεις αγνοούν τα συμπτώματα απώλειας της όρασης καθώς τα θεωρούν μέρος της διαδικασίας του γήρατος (Fine SL,2000).

Σε άλλες περιπτώσεις τα συμπτώματα της ΗΕΩ περνάνε απαρατήρητα μέχρι να προσβληθεί και ο άλλος οφθαλμός, καθώς η αντίληψη των συμπτωμάτων από τον ένα οφθαλμό μπορεί να κατασταλεί από τον εγκέφαλο. Έτσι προκύπτει το φαινόμενο η νόσος να βρίσκεται πλέον σε προχωρημένο στάδιο με προσβολή και των δύο οφθαλμών χωρίς ο ασθενής να αντιλαμβάνεται ότι υπάρχει πρόβλημα (Fine SL,2000-Bressler NM,2002).

3.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΗΕΩ

Η συχνότητα της Η.Ε.Ω. αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Στις Η.Π.Α. τουλάχιστον το 10% των ατόμων ηλικίας 65-75ετών έχουν χάσει κάποιο βαθμό κεντρικής όρασης ως αποτέλεσμα της Η.Ε.Ω.(Vingerling JR,1995), ενώ αντίστοιχα το ποσοστό μετά τα 75έτη ανέρχεται στο 30-35% του πληθυσμού.

Σύμφωνα με την EUREYE Study (F.Topouzis,2006- Augood CA et al, 2006),μια πολυκεντρική, πληθυσμιακή σύγχρονη μελέτη σε ερευνητικά κέντρα 7 ευρωπαϊκών χωρών, ο επιπολασμός της ΗΕΩ στον ευρωπαίους στα άτομα άνω των 65 ετών είναι 3,32%.Ο επιπολασμός της γεωγραφικής ατροφίας είναι 1,2% και της νεοαγγειακής ΗΕΩ 2,3%.

Στο Thessaloniki Eye Study (El.Anastasopoulos,2008), που αποτελεί επιδημιολογική μελέτη χρόνιων οφθαλμολογικών νοσημάτων κατοίκων του Δήμου Θεσσαλονίκης ηλικίας άνω των 60 ετών, η αντίστοιχη συχνότητα της Η.Ε.Ω. στο σύνολο της μελέτης ήταν 2,5%.Ο επιπολασμός της εξιδρωματικής ωχροπάθειας (ΕΩ) ήταν 1,4% και της γεωγραφικής ατροφίας (ΓΑ) 1,3%. Αμφοτερόπλευρη ΗΕΩ παρουσιάζονταν στο 40% των περιπτώσεων ή στο 1% του συνολικού πληθυσμού.

Συμπερασματικά, ο επιπολασμός της ΗΕΩ είναι σχετικά υψηλός στη περιοχή του Δήμου Θεσσαλονίκης συγκρίσιμος με αυτόν σε άλλους λευκούς πληθυσμούς.

Λόγω της ταχείας αύξησης του γηράσκοντος πληθυσμού, εκτιμάται ότι, έως το 2020, 8 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας άνω των 65 ετών ενδεχομένως να παρουσιάσουν όψιμη ΗΕΩ στις Δυτικές χώρες (Pizarrelo LD,1987).

3.4. ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΗΕΩ

Η αιτιολογία της ΗΕΩ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε εξέλιξη επιδημιολογικές μελέτες για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για την ΗΕΩ. Έως τώρα, πολλοί παράγοντες έχουν θεωρηθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για τη νόσο και την εξέλιξη αυτής σε πιο προχωρημένα στάδια. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι κοινωνικοδημογραφικοί ή να σχετίζονται με τους οφθαλμούς, τη γενικότερη συμπεριφορά ή και την υγεία (Friedmann DS,2004-Klaver CCW, 2004) (Εικόνα 3)

Η μεγάλη ηλικία (Vingerling JR,1995) αποτελεί το μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Ο επιπολασμός της ΗΕΩ αυξάνεται ραγδαία με την ηλικία: στα 55-64 έτη το 0,1% των ατόμων έχουν νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ και το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 7% σε άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω.

Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης που συναντώνται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα θεωρούνται επίσης παράγοντας κινδύνου για την ΗΕΩ (Vingerling JR,1995).

ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΗΕΩ	
Κοινωνικοδημογραφικοί	Οφθαλμικοί
Πρόοδος της ηλικίας	Υπερμετροπία
Γυναικείο φύλο	Ανοιχτόχρωμη ίριδα
Λευκή φυλή	Θολερότητες του φακού και καταρράκτης
Κληρονομικότητα - γονιδίωμα	
Συμπεριφορά	Υγεία
Κάπνισμα	Υπερχοληστερολαιμία
Κακή διατροφή (Έλλειψη βιταμινών)	Υπέρταση
Έκθεση στον ήλιο	

Εικόνα 3. Δυνητικοί παράγοντες κινδύνου της ΗΕΩ

Η φυλή (Klein R,2003) φαίνεται να παίζει επίσης σημαντικό ρόλο καθώς οι Καυκάσιοι (λευκή φυλή) εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε σύγκριση με τους Ασιάτες ή τους Αφροαμερικανούς.

Όσον αφορά το φύλο οι γυναίκες δείχνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου από τους άνδρες στη EUREYE Study (4,1% έναντι 2,5%) παρόλο που στην ερευνητική μελέτη Thessaloniki Eye Study δε παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα. Σύμφωνα με άλλες μελέτες, η νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ είναι πιο συχνή στις γυναίκες κυρίως ηλικίας άνω των 75 ετών(Klein R,1997).

Η κληρονομικότητα(Constantin Pournaras MD,2006) είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας για τη νόσο. Η ΗΕΩ δείχνει να είναι, τουλάχιστον εν μέρει, μια κληρονομική πάθηση. Σε μελέτες έχει καταδειχθεί αυξημένο ποσοστό της πάθησης σε συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με ΗΕΩ (Klein R,1992). Πληθώρα γονιδίων όπως τα 1q31, 9p13, 10q26, 17q25 έχουν ενοχοποιηθεί ότι πιθανώς παίζουν ρόλο στη παθογένεση και πρόοδο της ΗΕΩ ενώ ο παράγοντας συμπληρώματος H(CFH) στο χρωμόσωμα 1 ενοχοποιείται καθώς κωδικοποιεί τον κύριο αναστολέα της εναλλακτικής οδού συμπληρώματος (Gehrs KM,2006).

Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ΗΕΩ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ενεργοί καπνιστές με περίπου 20 τσιγάρα την ημέρα έχουν περίπου διπλάσιο με τριπλάσιο κίνδυνο για ΗΕΩ σε σχέση με τους μη-καπνιστές (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000).

Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί συστηματικές παθήσεις της μεγάλης ηλικίας όπως η υπέρταση και η αρτηριοσκλήρυνση (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2000).

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Hirakawa M, 2008-Αγγέλου Μ,) καθώς και η χαμηλή συγκέντρωση καρωτινοειδών και κυρίως λουτεΐνης και ψευδοξανθινών από τη διατροφή ως κύριοι αμυντικοί μηχανισμοί ενάντια στο οξειδωτικό στρες και στις ελεύθερες ρίζες (Oshinskie LJ,1996,- Age-Related Eye Disease Study Research Group,2001).

Τέλος πιθανολογείται ότι περίπου 40% των ασθενών με νεοαγγειακή ΗΕΩ σε έναν οφθαλμό είναι πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο και στον έτερο οφθαλμό σε χρονικό διάστημα 5 ετών (Macular Photocoagulation Study Group,1993).

3.5. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΕΩ ΣΤΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Παρόλο που η ΗΕΩ προσβάλλει μόνο την κεντρική όραση σπάνια οι ασθενείς καταλήγουν σε πλήρη τύφλωση. Δημιουργεί όμως σοβαρά προβλήματα στο διάβασμα, στην οδήγηση, στην αναγνώριση προσώπων, το μαγείρεμα και στις καθημερινές ασχολίες που απαιτούν λεπτή όραση όπως το να χειρίζεται χρήματα ή να βλέπει την ώρα. Καθώς επηρεάζεται σημαντικά η καθημερινή λειτουργικότητα, δημιουργείται μια ιδιόμορφη ανικανότητα των ατόμων αυτών με την ποιότητα ζωής των ατόμων συνεχώς να υποβαθμίζεται, προκαλώντας σημαντικές κοινωνικοοικονομικές συνέπειες και προεκτάσεις (ψυχολογικά προβλήματα, κατάθλιψη, κ.λπ.) για τους ίδιους και το περιβάλλον τους.

Η απώλεια της όρασης που συνεπάγεται απώλεια της αυτάρκειας(η δυσλειτουργία της όρασης μειώνει τη κινητικότητα και αυξάνει το κίνδυνο τραυματισμού λόγω πτώσης) οδηγεί σε χαμηλή αυτοεκτίμηση προκαλώντας άγχος που εξουθενώνει τους ασθενείς. Αναφέρθηκε κλινική κατάθλιψη σε ποσοστό έως και 1/3 των ασθενών με προχωρημένη ΗΕΩ, γεγονός που δε προκαλεί έκπληξη δεδομένης της αυξανόμενης εξάρτησης και απομόνωσής τους (Brody BL,2001).

Οι εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι η ήπια ΗΕΩ προκαλεί υποβάθμιση της ποιότητας ζωής σε ποσοστό 17%. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 40% στη περίπτωση της μέτριας ΗΕΩ και υπερβαίνει το 60% στη σοβαρή μορφή της ΗΕΩ (Brown MM,2005). Με κάποιες άλλες μελέτες έχει υπολογιστεί ότι οι ασθενείς με ΗΕΩ έχουν, σύμφωνα με την αντίληψή τους, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής 2 με 7,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που εκτιμάται από τους οφθαλμιάτρους (Brown MM,2005).

3.6. ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Η αντίληψη της νόσου του ασθενή με ΗΕΩ και για τις επιπτώσεις της στην ποιότητα ζωής συνιστά ένα σημαντικό μέρος για την πλήρη αξιολόγησή τους. Το Ερωτηματολόγιο Λειτουργίας της Όρασης 25(VQF-25) του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ καταγράφει τη σχετιζόμενη με την όραση λειτουργικότητα και τον αντίκτυπο των σχετιζόμενων με την όραση προβλημάτων στη ποιότητα ζωής του ασθενή (Εικόνα 4).

■	Οπτική οξύτητα	■	Οφθαλμικό άλγος
■	Δραστηριότητες εγγύς οράσεως	■	Σχετικές με την όραση δυσκολίες σε ρόλους
■	Δραστηριότητες μακρινής οράσεως	■	Σχετική με την όραση εξάρτηση
■	Οδήγηση	■	Σχετική με την όραση κοινωνική λειτουργία
■	Περιφερική όραση	■	Σχετική με την όραση ψυχική υγεία
■	Χρωματική όραση	■	Γενική κατάσταση της υγείας

Εικόνα 4. Υποενότητες Ερωτηματολογίου Λειτουργίας της Όρασης - 25 (VFQ-25) του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου.

Το VFQ-25 έχει καλή εσωτερική ανοχή και αξιοπιστία και συμπληρώνεται εντός 10 min από τον ίδιο τον ασθενή ή με προσωπική συνέντευξη. Το ερωτηματολόγιο εκτιμά τη λειτουργικότητα με επίκεντρο την όραση και η βαθμολογία αντιπροσωπεύει το πώς αντιλαμβάνεται ο ασθενής την επίδραση των προβλημάτων όρασης στη λειτουργικότητα (Magnione CM,2001).

3.7. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΤΗΣ ΗΕΩ

Παρά τον αυξανόμενο επιπολασμό της ΗΕΩ, η επιβάρυνση της νόσου παγκοσμίως είναι άγνωστη και μόνο εικασίες μπορεί να γίνουν. Είναι γεγονός η αυξημένη ιατρική φροντίδα των ατόμων με ΗΕΩ ενώ είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν τα μη ιατρικά έξοδα, περιλαμβανομένου του κόστους οπτικών και άλλων βοηθημάτων χαμηλής όρασης, καθώς δεν υπάρχουν εκτενείς πηγές έως σήμερα. Το έμμεσο κόστος (απώλεια εργάσιμου χρόνου) για τους ασθενείς με ΗΕΩ είναι μάλλον ελάχιστο, καθώς οι περισσότεροι λόγω αυξημένης ηλικίας είναι συνταξιούχοι και εργασιακά ανενεργοί. Ωστόσο, τα άτομα που εγκαταλείπουν την εργασία τους ή αλλάζουν τον τρόπο εργα-

σίας τους για να περιθάλμουν ασθενείς με ΗΕΩ επιβαρύνονται με άμεσο κόστος, το μέγεθος του οποίου είναι άγνωστο (Schmier JK, 2006).

Λαμβάνοντας υπόψη τη μακροχρόνια φροντίδα και τη κοινωνική υποστήριξη που χρειάζονται οι ασθενείς με ΗΕΩ, οι οικονομικές επιπτώσεις της νόσου είναι σημαντικές (Williams RA,1998). Πιο συγκεκριμένα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε 4 ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Μεγάλη Βρετανία και Ιταλία), εκτιμήθηκε ότι το ετήσιο κόστος της νόσου ανά ασθενή κυμαινόταν από 10668 ευρώ (Γαλλία) έως και 13073 ευρώ (Μεγάλη Βρετανία).

Για το 2002 η εκτιμώμενη ετήσια οικονομική επιβάρυνση αναφέρθηκε ότι κυμαινόταν μεταξύ 51,3 εκατομμυρίων ευρώ και 101,1 εκατομμυρίων ευρώ για τη Μεγάλη Βρετανία, τη Γαλλία, τη Γερμανία και την Ιταλία συνδυαστικά (Bonastre J,2002). Επιπρόσθετα στα έξοδα που σχετίζονται με τη θεραπεία θα πρέπει να συνυπολογισθεί και το ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ΗΕΩ και τα άτομα που τους φροντίζουν συχνά επιβαρύνονται με έξοδα που σχετίζονται με την υποστήριξη ενός ηλικιωμένου ασθενή, ο οποίος έχει προβλήματα όρασης, όπως δαπάνες που οφείλονται σε πτώσεις και τραυματισμούς, θεραπείες για την κατάθλιψη, υπηρεσίες καθημερινής υγιεινής υποστήριξης και εισαγωγές σε οίκους ευγηρίας (Bonastre J,2002). Δεδομένων των σοβαρών και αυξανόμενων οικονομικών επιπτώσεων της ΗΕΩ, η ανάγκη για αποτελεσματική θεραπεία αλλά και πρόληψη είναι πλέον περισσότερο επιτακτική (Liu M,2004).

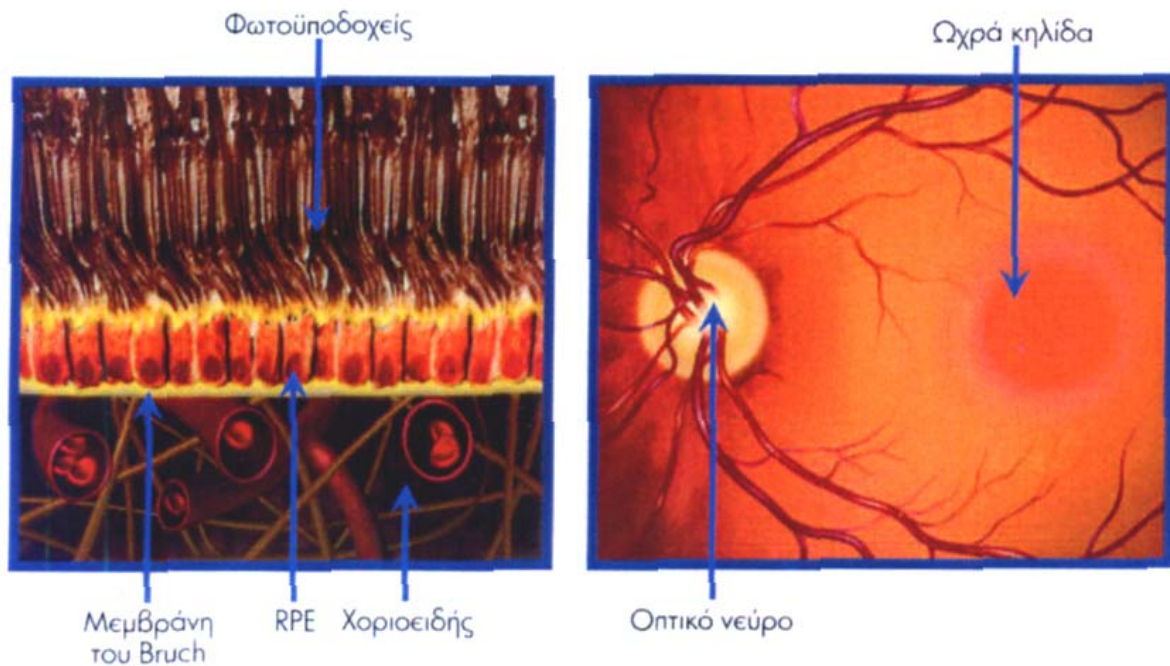
3.8. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ

Στον φυσιολογικό οφθαλμό, η επιφάνεια του αμφιβληστροειδή περιλαμβάνει φωτουποδοχείς που επικαλύπτουν το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδή (RPE) και τον χοριοειδή (Εικόνα 5).

Ο παθογενετικός μηχανισμός της Η.Ε.Ω. εντοπίζεται στις μορφολογικές και αντιγονικές μεταβολές που λαμβάνουν μέρος στο επίπεδο του νευροαμφιβληστροειδή. Έτσι στην αρχόμενη Η.Ε.Ω παρατηρείται **αυξημένη ανοσοαντίδραση** έναντι του κύριου παράγοντα ιστοσυμβατότητας II (MHCII) στη μικρογλοία και στα αγγεία του νευροαμφιβληστροειδή, σχετιζόμενη με τις μορφολογικές μεταβολές στο μελάγχρουν επιθήλιο και τη δημιουργία των drusen (Penfold PL,1997), μικρού ή μεσαίου μεγέθους (στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς) χωρίς να αντιλαμβάνονται απώλεια της όρασης.

Η ακριβής προέλευση των drusen είναι άγνωστη. Πρόκειται για ειδικές εναποθέσεις παθολογικού υλικού (υαλίνης) στο έσω τμήμα της μεμβράνης του Bruch, κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο, πλούσιες σε λιπίδια εξαιτίας αδυναμίας αποβολής προ-

ϊόντων μεταβολισμού και συνιστούν το κύριο ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό του οφθαλμού με Η.Ε.Ω (Young RW,1987- Green WR,1999) (Εικόνα.6).



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση και φωτογραφία του βυθού φυσιολογικού αμφιβληστροειδούς. Αριστερά απεικονίζεται σχηματικά εγκάρσια τομή του έξω τμήματος φυσιολογικού αμφιβληστροειδούς τους φωτοϋποδοχείς, το μελάγχρουν επιθήλιο (RPE), την μεμβράνη του Bruch και τον χοριοειδή. Δεξιά είναι μια αντιπροσωπευτική εικόνα φυσιολογικού αμφιβληστροειδούς.

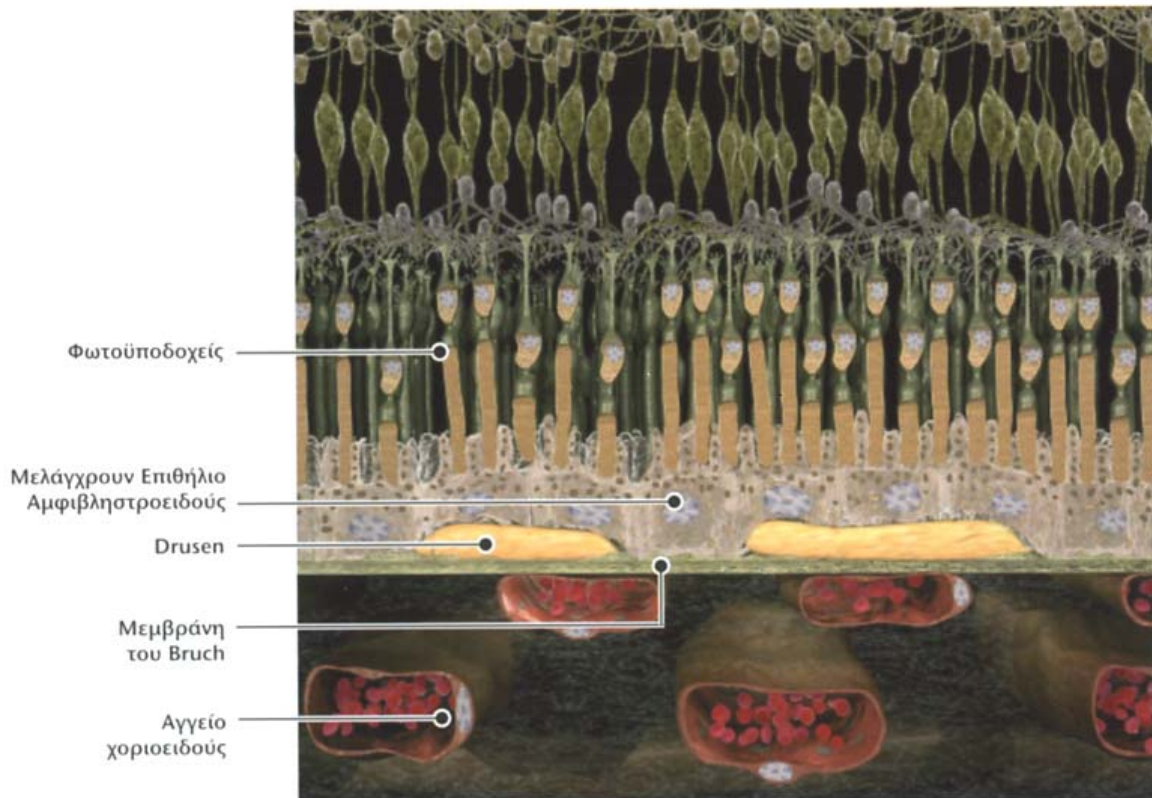
Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ελαφρώς θαμπή όραση και να δυσκολεύονται να αναγνωρίζουν πρόσωπα ή να χρειάζονται περισσότερο φως για να διαβάσουν μικρούς τυπωμένους χαρακτήρες. Καθώς εξελίσσεται η νόσος, η παρουσία μαλακών (μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους) drusen, καθώς και συρρεόντων drusen συνεπάγεται μεταμορφωσία (θάμπωμα στο κέντρο της όρασης) και συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σημαντικής μείωσης της όρασης στο άμεσο μέλλον.

Η εξέλιξη σε υγρή (εξιδρωματική) μορφή της Η.Ε.Ω. χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση νεοαγγειακών αλλοιώσεων στον χοριοειδή(χοριοειδική νεοαγγείωση).

Κατά τη διαδικασία της αγγειογένεσης, τα νέα αγγεία ουσιαστικά αποτελούν επέκταση και διακλάδωση των υφιστάμενων αιμοφόρων αγγείων. Η **χοριοειδική νεοαγγείωση**, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, πιστεύεται ότι προκαλείται από τη **φλεγμονή στο επίπεδο του χοριοαμφιβληστροειδή** όπου εμπλέκονται η μικρογλοία, τα

γιγαντοκύτταρα και τα μακροφάγα ενεργοποιώντας την κυτταρική και χυμική ανοσία (Penfold PL,2001).

Τα πρώιμα στάδια της νεοαγγειακής ΗΕΩ¹⁰



Προσαρμογή από Schmidt-Erfurth and Hasan (2000)¹⁰

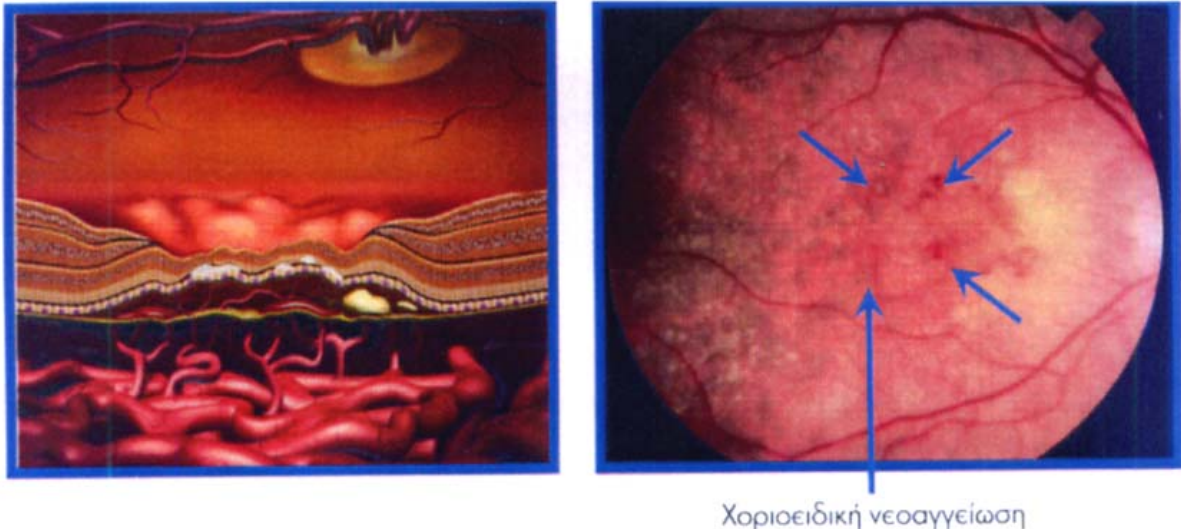
Εικόνα 6. Τα πρώιμα στάδια της νεοαγγειακής ΗΕΩ και ο σχηματισμός drusen

Η αγγειογένεση χαρακτηρίζεται από μία αλληλουχία συμβάντων. Η αγγειοδιαστολή και η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα συνοδεύονται από διάσπαση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Αυτό επιτρέπει σε ενεργοποιημένα και υπερπλαστικά ενδοθηλιακά κύτταρα να μεταναστεύσουν και να σχηματίσουν σωληνάρια. Αυτά τα νεοσχηματισμένα αγγεία πιστεύεται ότι υποστηρίζονται από ένα δίκτυο διαφοροποιημένων περι-ενδοθηλιακών κυττάρων και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, με επακόλουθη ωρίμανση και ανασύνθεση των νέων αγγείων (Carmeliet P,1996- Folkman J,1992).

Όταν η αγγειογένεση είναι ανεξέλεγκτη, μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία εκφύονται από τον χοριοειδή και πολλαπλασιάζονται μέσω ρηγμάτων στη μεμβράνη του Bruch κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο. Από τα νέα αγγεία διαρρέουν υγρά ή και αίμα στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο, με αποτέλεσμα ανύψωση του μελαγχρόου επι-

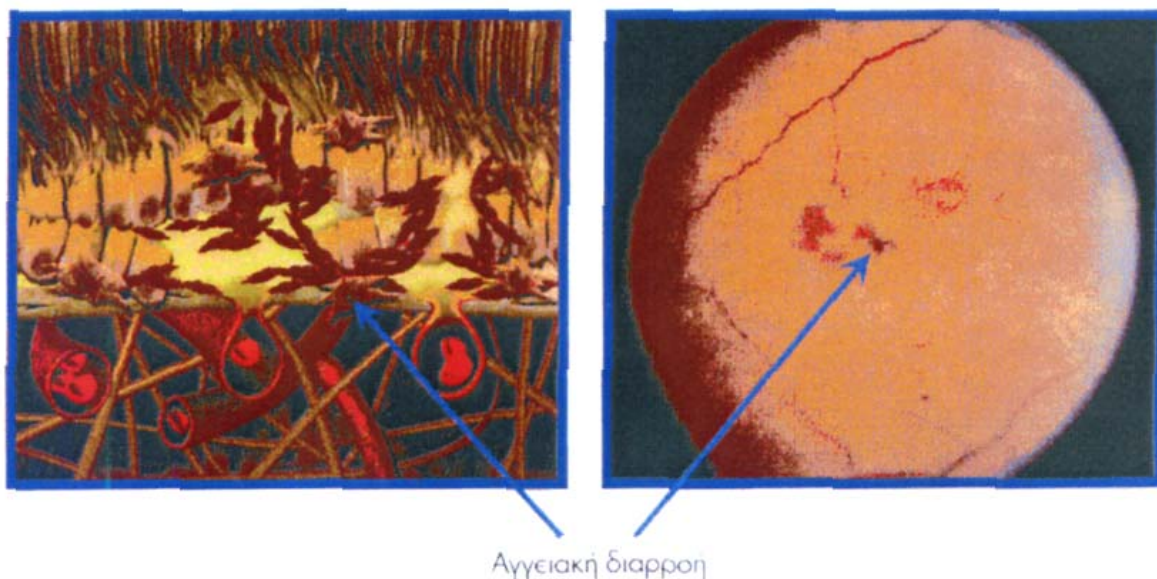
θηλίου. Αυτό, με τη σειρά του, μπορεί να εκδηλωθεί ως παραμόρφωση της όρασης, σκοτώματα ή ανικανότητα ανάγνωσης στον προσβεβλημένο οφθαλμό.

Ο ινοαγγειακός ιστός λοιπόν αναπτύσσεται μεταξύ του μελαγχρόου επιθηλίου και της μεμβράνης του Bruch και μπορεί να επεκταθεί και κάτω από τον αμφιβληστροειδή, με συνοδό σκλήρυνση των χοριοτριχοειδών και παραγωγή εξιδρωματικών στοιχείων υπό το μελάγχρουν επιθήλιο (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στον αμφιβληστροειδή και φωτογραφία του βυθού οφθαλμού με νεοαγγειακή (υγρής μορφής) ΗΕΩ. Η εξέλιξη της μη νεοαγγειακής ΗΕΩ σε νεοαγγειακή ΗΕΩ χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, τα οποία πολλαπλασιάζονται και διαπερνούν την μεμβράνη του Bruch από τον χοριοειδή, δημιουργώντας χοριοειδική νεοαγγειακή αλλοίωση.

Οι δισκοειδείς ουλές αποτελούν το τελικό στάδιο της χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η ουλή εμφανίζεται ως ινώδης, στρογγυλή και ανυψωμένη αλλοίωση λευκοκίτρινου χρώματος. Ο ινώδης ιστός εντοπίζεται είτε κάτω από το μελάγχρουν επιθήλιο, είτε μεταξύ των φωτουποδοχέων και του μελαγχρόου επιθηλίου. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί συνοδός υπερτροφία του μελαγχρόου επιθηλίου. Στο στάδιο αυτό πλέον οι ασθενείς δυσκολεύονται να αναγνωρίζουν πρόσωπα από απόσταση, καθώς η απώλεια της κεντρικής όρασης επιδεινώνεται ταχέως, με αποτέλεσμα η οπτική οξύτητα να βρίσκεται κάτω από το όριο νομικής τύφλωσης (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στον αμφιβληστροειδή και φωτογραφία του βυθού οφθαλμού με αγγειακή διαρροή και δισκοειδείς ουλές. Από τα νεοσχηματισμένα αιμοφόρα αγγεία διαρρέουν υγρά και αίμα. Μπορεί να προκληθούν δισκοειδείς ουλές.

3.8.1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ VEGF ΣΤΗΝ ΝΕΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΗΕΩ

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (V.E.G.F.) είναι αυξητικός παράγοντας που απαντάται φυσιολογικά στον οφθαλμό σε υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στο μελάγχρουν επιθήλιο και οι υποδοχείς του VEGF, που απαντώνται επίσης φυσιολογικά, εντοπίζονται κυρίως σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και σε μη αγγειακά κύτταρα στον αμφιβληστροειδή.

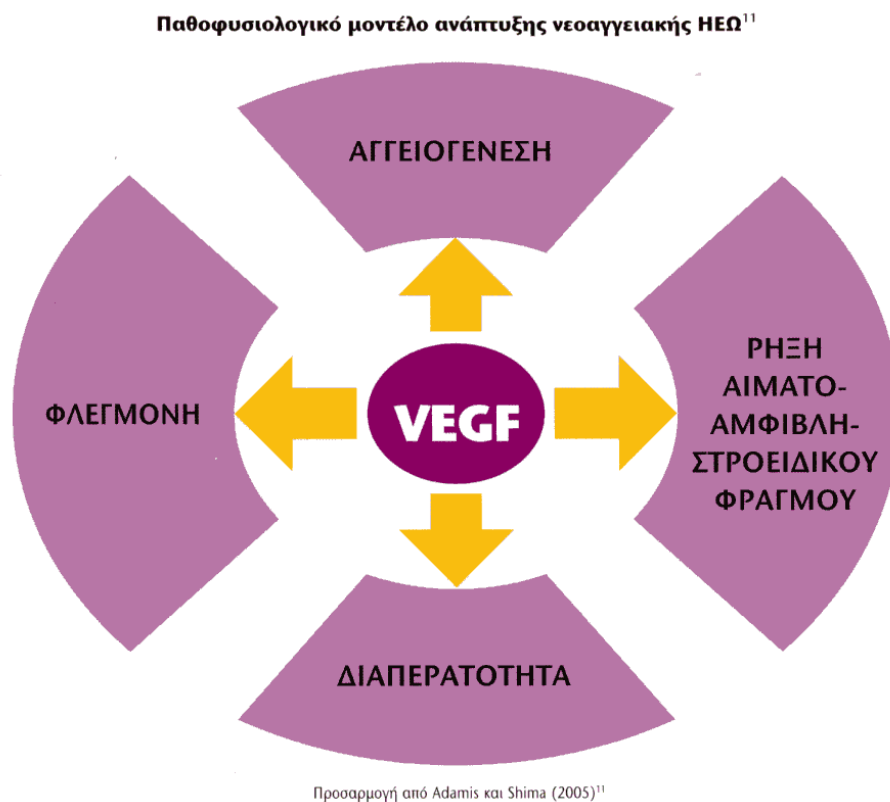
Στον υγιή οφθαλμό, ο VEGF θεωρείται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο στη διατήρηση επαρκούς αιματικής ροής στο μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδή και στους φωτουποδοχείς. Ο VEGF αποτελεί τροφικό παράγοντα για τη χοριοτριχοειδική στιβάδα και απαιτείται η παρουσία του για τη διατήρηση της χοριοτριχοειδικής διαπερατότητας (Adamis AP,2005).

Ο παράγοντας έναρξης της αγγειογένεσης στον οφθαλμό είναι το οξειδωτικό στρες το οποίο διεγείρει την αύξηση των επιπέδων και την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-A (VEGF-A) και άλλων αγγειογενετικών παραγόντων.

Ο VEGF θεωρείται το πρώιμο και αποφασιστικής σημασίας ερέθισμα για την ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης (XNA) (Εικόνα 9).Ο VEGF παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην νεοαγγείωση καθώς, έπειτα από τη σύνδεση με τους υποδοχείς του VEGF στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, προάγει τον πολλαπλασιασμό

και τη μετανάστευση των κυττάρων του ενδοθηλίου (Ozaki J, 2000), την πρωτεόλυση και τη διείσδυση της βασικής μεμβράνης και κατόπιν του αγγείου στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο. Διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην επιβίωση νεοσχηματισμένων αγγείων και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα για φλεγμονώδη κύτταρα. Επιπλέον ο VEGF είναι γνωστός και ως παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας (VPF), καθώς αυξάνει τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας οίδημα του αμφιβληστροειδή (Das A,2003-Whitmer AN,2003).

Η δράση όμως του V.E.G.F. είναι εντονότερη στους ινοβλάστες που παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη διαδικασία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης (Kvanta A,1996). Μια άλλη σημαντική λειτουργία του VEGF στη διαδικασία της αγγειογένεσης είναι η επαγωγή διαρροής πρωτεϊνών του πλάσματος από ρήξη του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού. Αυτό συνεπάγεται τη δημιουργία μιας εξωαγγειακής ινώδους γέλης που χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τα εξωαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Η δραστηριότητα αυτή συσχετίζεται με την Η.Ε.Ω., καθώς έχει τεκμηριωθεί ότι η διαπερατότητα στις νεοαγγειακές μεμβράνες συνεπάγεται διίδρωση συστατικών του ορού υπό και εντός του αμφιβληστροειδή, με αποτέλεσμα ορώδη αποκόλληση και οίδημα της ωχράς με συνοδό απώλεια της όρασης.



Εικόνα 9. Ο ρόλος του VEGF στην νεοαγγειακή ΗΕΩ.

Η παρουσία μεγάλων ποσοτήτων VEGF στο υαλώδες σώμα και σε δείγματα χοριοειδικής νεοαγγείωσης που έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά από ασθενείς με νεοαγγειακή ΗΕΩ αποδεικνύει το σημαντικό ρόλο του VEGF στο σχηματισμό της εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ (Kvanta A,1996)

Πολλά κύτταρα του αμφιβληστροειδή έχουν την ικανότητα να ευνοούν την παραγωγή V.E.G.F όπως τα κύτταρα του Muller, η μικρογλοία, τα αστροκύτταρα και τα μακροφάγα χωρίς να είναι πλήρως διευκρινισμένος ο ακριβής μηχανισμός παραγωγής του, εκτός από τα μακροφάγα όπου εικάζεται ότι διεγείρουν τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου για την παραγωγή του παράγοντα V.E.G.F (Hideyasu Oh, 1999).

Ο VEGF ενδέχεται να μην είναι ο μόνος επαγωγικός αυξητικός παράγοντας ο οποίος εμπλέκεται στην εξιδρωματική Η.Ε.Ω.

3.8.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΡΗ ΗΕΩ

Εκτός από τον κύριο και αποφασιστικής σημασίας ρόλο του VEGF για την εκδήλωση της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, μελετάται εκτενώς και ο ρόλος άλλων παραγόντων που πιθανόν εμπλέκονται ενεργά στους παθογενετικούς μηχανισμούς της εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ και ο τρόπος δράσης τους είναι αρκετά δυσνόητος και περίπλοκος. Έτσι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την οφθαλμική νεοαγγείωση είναι οι επαγωγικοί της αύξησης παράγοντες, όπως οι αγγειοποιητίνες (Ang 1 και Ang 2), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF), καθώς και οι παράγοντες αναστολής της αύξησης, όπως ο προερχόμενος από το μελάγχρουν επιθήλιο παράγοντας (PEDF)(Ambati J,2003- Zarbin MA,2004).

3.9. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (Η.Ε.Ω) θεωρείται το τελικό στάδιο μορφολογικών αλλαγών του αμφιβληστροειδή που συμβαίνουν με την πρόοδο της ηλικίας και είναι γνωστές ως ωχροπάθεια σχετιζόμενη με την μεγάλη ηλικία (Aged-related Maculopathy, ARM). Οι μορφολογικές αλλαγές της ARM που χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση των drusen, την ατροφία και την υπερμελάγχρωση του μελαγχρόου επιθηλίου, κατατάσσονται σε 3 πρώτα στάδια (Age Related Maculopathy, ARM I,II,III) και θεωρούνται δυνητικά ως πρώιμες βαθμίδες της ΗΕΩ σύμφωνα με το διεθνές σύστημα κατάταξης της ARM και της ΗΕΩ. Το στάδιο 4 της ARM θεωρείται ότι αποτελεί την ΗΕΩ στην πλήρη της μορφή (Εικόνα 10)

Σύμφωνα με την European Eye Study (EUREYE) (Augood CA,2006) η ARM κατατάσσεται στα εξής 4 στάδια:

ARM στάδιο 0: απουσία όλων των χαρακτηριστικών σταδίων 1 έως και 4.

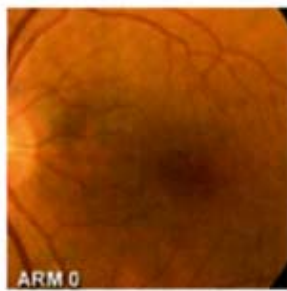
ARM στάδιο 1: παρουσία μαλακών ευδιάκριτων drusen (>/ 63 μm και <125μm) μόνο ή μελαγχρωστικές ανωμαλίες μόνο.

ARM στάδιο 2: μαλακά, δυσδιάκριτα (>/125μm) ή δικτυωτά drusen μόνο ή μαλακά ευδιάκριτα drusen με μελαγχρωστικές ανωμαλίες.

ARM στάδιο 3: μαλακά, δυσδιάκριτα ή δικτυωτά drusen με μελαγχρωστικές ανωμαλίες.

ARM στάδιο 4: νεοαγγειακή ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (παρουσία οποιουδήποτε από τα παρακάτω: ορώδης ή αιμορραγικός αμφιβληστροειδής ή αποκόλληση μελαγχρωστικών επιθηλιακών κυττάρων, υποαμφιβληστροειδική νεοαγγειακή μεμβράνη ή περιαμφιβληστροειδική ινώδης ουλή) ή γεωγραφική ατροφία, καλά οριοθετημένη περιοχή με ατροφία του μελαγχρόου επιθηλίου και ορατά χοριοειδικά αγγεία.

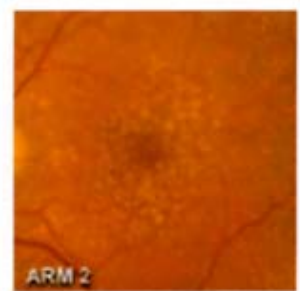
Hans Vingerling, Erasmus Medical Centre Rotterdam



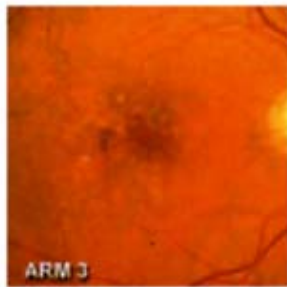
ARM 0



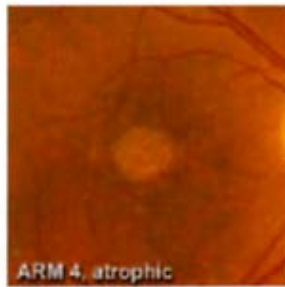
ARM 1



ARM 2



ARM 3



ARM 4 atrophic

Εικόνα 10. Τα 4 στάδια της ARM σύμφωνα με την European Eye Study.

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η παρουσία των μορφολογικών διαταραχών της ARM αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την μελλοντική ανάπτυξη της ΗΕΩ στη πλήρη μορφή της χωρίς απαραίτητα να αποτελεί πάντοτε τη φυσική εξέλιξη της ARM.

Έτσι οι ασθενείς με ARM διαταραχές πρέπει να βρίσκονται πάντοτε κάτω από τακτικό και περιοδικό έλεγχο.

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς στην πλήρη της μορφή (στάδιο A.R.M.4) εμφανίζεται ως:

A) Ξηρά (ατροφική) μορφή που απαντά στο 85-90% των ασθενών με Η.Ε.Ω. Εξελίσσεται με πολύ αργό ρυθμό ώστε οι ασθενείς να μην αντιλαμβάνονται την αρχική μικρή απώλεια της όρασης. Σε κάποια προχωρημένη φάση της νόσου αντιλαμβάνονται παραμόρφωση των αντικειμένων και μείωση της κεντρικής όρασης. Δυστυχώς δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την μορφή αυτή της Η.Ε.Ω. Για την αντιμετώπιση απλώς χορηγούμε per os πολυβιταμίνες (βιταμίνες C και E, β-καροτίνη) και μεταλλικά στοιχεία (ψευδάργυρο), υπεύθυνες για την δημιουργία χρωστικών στην ωχρά κηλίδα που καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου.

Η στενή παρακολούθηση των ασθενών αυτών οφείλεται στο κίνδυνο που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί (πιθανότητα 10%) να μεταπέσουν σε εξιδρωματική μορφή της Η.Ε.Ω με ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης και σημαντική απώλεια της όρασης.

B) Υγρή (νεοαγγειακή ή εξιδρωματική) μορφή που απαντά στο υπόλοιπο 10-15% των ασθενών με Η.Ε.Ω., προκαλεί μεγάλη και απότομη ελάττωση της κεντρικής όρασης λόγω αιμορραγίας και συλλογής εξιδρωματικών στοιχείων στον οπίσθιο πόλο ευθυνόμενη για >85% των ατόμων που είναι νομικά τυφλοί. Κύριο χαρακτηριστικό της εξιδρωματικής μορφής είναι η παρουσία χοριοειδικής νεοαγγείωσης με την δημιουργία νέων παθολογικών εύθραυστων νεοαγγείων προερχόμενα από τα χοριοτριχοειδή υπό το μελάγχρουν επιθήλιο. Τα νεοαγγεία αυτά υπεισέρχονται αργότερα υπό τον αμφιβληστροειδή κατόπιν ρήξεως της μεμβράνης του Bruch. Κάποια στιγμή παρουσιάζουν παθολογική διαπερατότητα και ευθραυστότητα με αποτέλεσμα τη διαρροή αίματος και ορού και την συλλογή εξιδρωματικών στοιχείων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας επηρεάζοντας την λειτουργία της. Έτσι προκαλείται γρήγορη και σημαντική απώλεια της κεντρικής όρασης σε αντίθεση με τον αργό ρυθμό απώλειας της ξηράς (ατροφικής) μορφής της Η.Ε.Ω.

Οι χρησιμοποιούμενες θεραπείες για την εξιδρωματικού-νεοαγγειακού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (Η.Ε.Ω.) είναι σαφώς περισσότερες από τις αντίστοιχες για τη ξηρά μορφή, η αποτελεσματικότητά τους όμως είναι αμφισβητήσιμη με εξαίρεση τις αντι-VEGF ουσίες.

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΗΕΩ

Για την αντιμετώπιση της νεοαγγειακής μορφής της ΗΕΩ και την επίτευξη ικανοποιητικού θεραπευτικού αποτελέσματος χρήζει περιοδικός τακτικός έλεγχος για τον, όσο το δυνατό, πιο πρώιμο εντοπισμό της νόσου. Η Αμερικανική Ακαδημία της Οφθαλμολογίας προτείνει στα μέλη της τακτικές, πλήρεις οφθαλμολογικές εξετάσεις κάθε 1 με 2 χρόνια για άτομα άνω των 65 και κάθε 2 με 4 χρόνια για άτομα άνω των 40 ετών ώστε να ανιχνευτούν εγκαίρως τα πρώιμα σημεία της νόσου που πιθανώς να οδηγήσουν σε αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση (Sickenberg M,2001-American Academy of Ophthalmology,1990).

Η πρώιμη ανίχνευση σημείων της ΗΕΩ μπορεί να επιτευχθεί και με την ενημέρωση και εκπαίδευση των ίδιων των εξεταζομένων ενθαρρύνοντας περιοδικά να αυτοεξετάζονται χρησιμοποιώντας στο σπίτι τους το Amsler-test ή και παρόμοια συστήματα με παράλληλες γραμμές και στόχο στο κέντρο (Amsler M 1947-Butler RN,1997).

4.1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

4.1.1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ

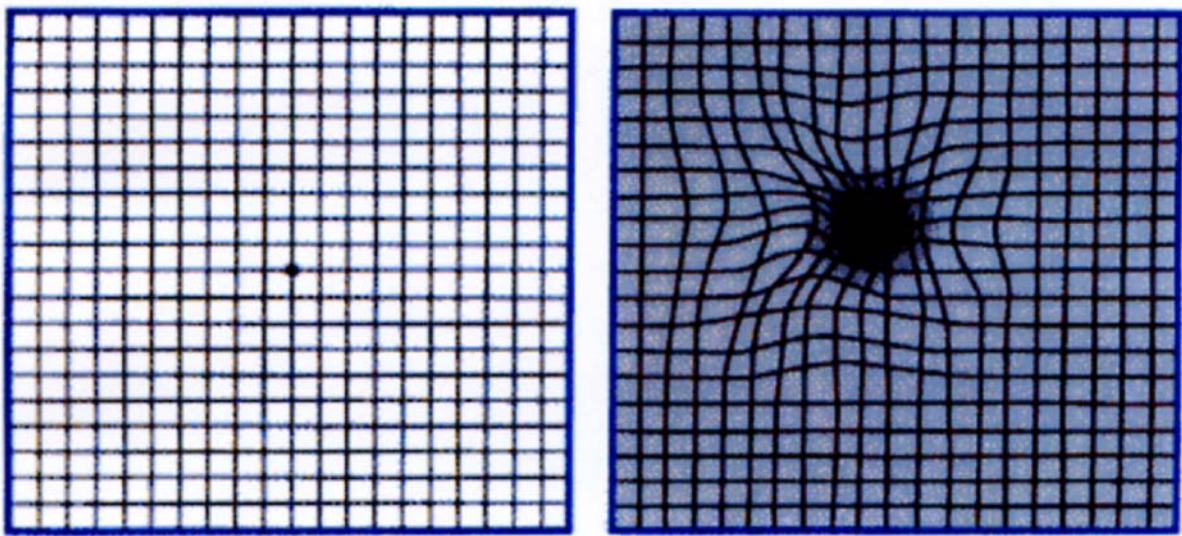
Η εκτίμηση της βέλτιστα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) η πιο σημαντική εξέταση για την εκτίμηση της λειτουργίας της όρασης. Παρέχει ακριβή εκτίμηση της ικανότητας του ασθενή να διακρίνει λεπτομέρειες σε υψηλή αντίθεση.

Για τη μέτρηση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (Best-corrected visual acuity BCVA) χρησιμοποιήθηκαν οι γνωστοί πίνακες οπτικής οξύτητας Snellen που είναι το πρότυπο στην οφθαλμολογική εξέταση από το 1862 (McGraw P,1995). Ο πίνακας Snellen καθορίζει την οπτική οξύτητα ως την απόσταση στην οποία διαβάζεται ένα γράμμα σε σύγκριση με την απόσταση που διαβάζεται κανονικά το γράμμα με ιδανική ή διορθωμένη όραση.

Η μετατροπή τους σε μονάδες κλίμακας LogMAR είναι επιβεβλημένη στα πλαίσια περαιτέρω στατιστικής ανάλυσης και αξιολόγησης, κυρίως όμως για τον υπολογισμό της μέσης οπτικής οξύτητας. Για την μετατροπή αυτή χρησιμοποιούμε τον λογάριθμο (βάση 10) του κλάσματος της οπτικής οξύτητας Snellen. Για παράδειγμα η οπτική οξύτητα 1/10 αντιστοιχεί σε +1,00 σε κλίμακα LogMAR ενώ η 10/10 σε 0.0. Στη συνέχεια, ο μέσος όρος των λογαρίθμων οπτικής οξύτητας μετατρέπεται και πάλι στη κλίμακα Snellen (Ferris,1982).

4.1.2. ΠΛΕΓΜΑ AMSLER

Το πλέγμα Amsler είναι μια ποσοτική εξέταση που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ανεπαίσθητων ανωμαλιών που προκαλείται από την παρουσία υγρού στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο. Το συγκεκριμένο τεστ χρησιμοποιείται για τη διαπίστωση της αναφερόμενης από τον ασθενή μεταμορφωσίας. Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1947 μετά από δημοσίευση του ίδιου του Amsler (Amsler M, 1947) και έχει ακόμα και σήμερα ευρεία εφαρμογή στην οφθαλμολογική εξέταση. Το πλέγμα Amsler είναι χρώματος μαύρου, με άσπρες ευθείες γραμμές που σχηματίζουν 400 τετράγωνα διαστάσεων 5*5 mm (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Το πλέγμα Amsler.

Τοποθετούνται σε απόσταση ανάγνωσης από τον εξεταζόμενο με την καλύτερη δυνατή διόρθωση για κοντά, από τον οποίο ζητείται να προσηλώσει το βλέμμα του στο κέντρο του πίνακα, πάνω σε μια λευκή κηλίδα. Η εξέταση γίνεται χωριστά για κάθε οφθαλμό. Ζητείται από τον εξεταζόμενο να δείξει τις γραμμές εκείνες που τυχόν φαίνονται κυματοειδείς ή καμπύλες, καθώς και τις περιοχές εκείνες στις οποίες δε διακρίνει καθόλου τα τετραγωνίδια. Οι κυματοειδείς ή καμπύλες γραμμές (μεταμορφωσία) είναι ένδειξη διαταραχής της φυσιολογικής θέσης των κωνίων στη περιοχή της ωχράς. Όπου δε διακρίνονται οι λευκές γραμμές έχουμε τη δημιουργία σκοτωμάτων από τοπικές βλάβες του αμφιβληστροειδή ή δεσμιδικές βλάβες του οπτικού νεύρου (Ψύλλας Κ, 2005).

Η δοκιμασία αυτή επιτρέπει τον έλεγχο της κεντρικής μοίρας του οπτικού πεδίου σε έκταση 20° (κυρίως στη περιοχή της ωχράς).

Τα σημεία που υποδεικνύουν νεοαγγειακή ΗΕΩ καθώς ο ασθενής ατενίζει στην κεντρική κουκίδα είναι τα εξής: θάμπωμα, μεταμορφοψία (οι γραμμές του πλέγματος φαίνονται διακεκομμένες ή κυματιστές), απουσία, αμαύρωση ή αποχρωματισμός των γραμμών του πλέγματος ή ανικανότητα εστίασης στη κεντρική κουκίδα (Mattice E, 1986).

Το πλέγμα Amsler είναι απλή εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί κατ' οίκον από τον ίδιο τον ασθενή και αυτό διευκολύνει τον πρώιμο εντοπισμό της νόσου (Mattice E, 1986) στα μεσοδιαστήματα των επισκέψεων στο οφθαλμολογικό ιατρείο. Έτσι κρίνεται επιτακτική η εκπαίδευση των ατόμων υψηλού κινδύνου για εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ να εκπαιδευτούν στη σωστή χρήση του Amsler test.

4.1.3. ΒΙΟΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΒΥΘΟΥ

Με τη βιομικροσκόπηση βυθού (βυθοσκόπηση) η διάγνωση της ΗΕΩ είναι κλινική και εξετάζουμε στη σχισμοειδή λυχνία τον αμφιβληστροειδή και την ωχρά κηλίδα με τη βοήθεια ειδικών κυρτών φακών. Επιτυγχάνεται έτσι άριστη ορατότητα της ωχράς κηλίδας και με τη φωτογράφιση βυθού συντελείται η συνεχής παρακολούθηση αυτών των ατόμων που πάσχουν από νεοαγγειακή ΗΕΩ.

Η βυθοσκόπηση χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΗΕΩ καθώς υποδεικνύει τις μελαγχρωστικές αλλοιώσεις, τον αριθμό και το μέγεθος των drusen, δεν αρκεί όμως πάντοτε από μόνη της καθώς οι επιφανειακές μεταβολές που παρατηρούνται στην απεικόνιση δεν είναι αντιπροσωπευτικές των ανατομικώς μεταβολών στον αμφιβληστροειδικό χώρο. Στις περιπτώσεις αυτές καταφεύγουμε σε ειδικές τεχνικές απεικόνισης: φλουοραγγειογραφία και OCT.

4.2. ΕΙΔΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

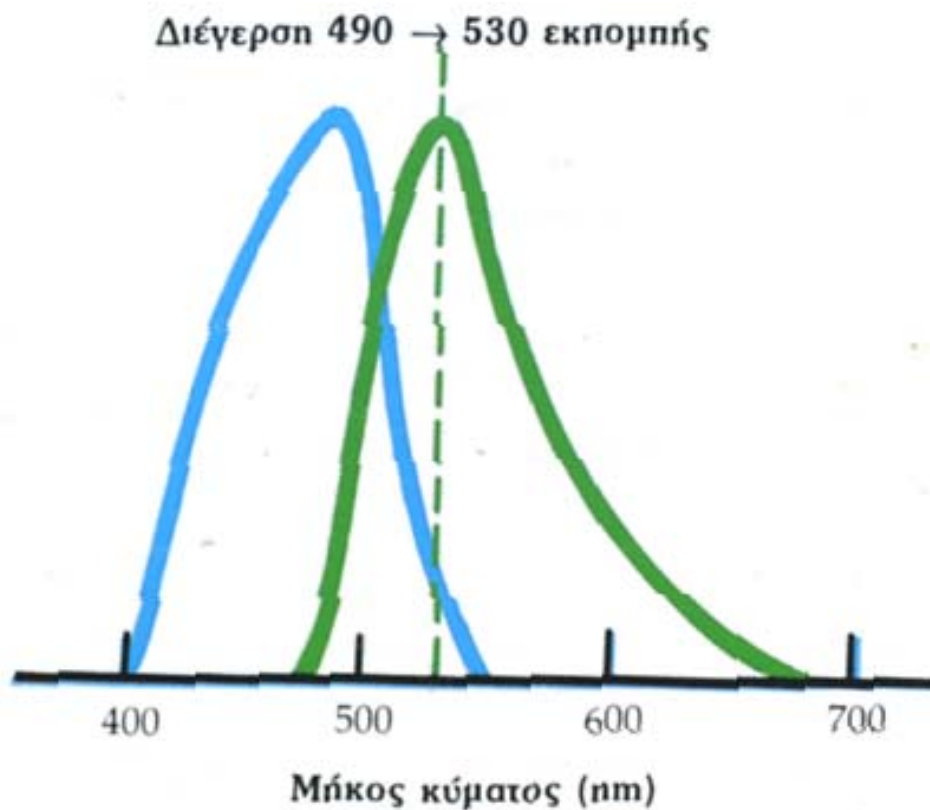
4.2.1. ΦΛΟΥΟΡΟΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η αγγειογραφία του οφθαλμού με το νατριούχο άλας της φλουορεσκεΐνης (φλουοροαγγειογραφία) αποτελεί εδώ και 60 χρόνια, δυναμική απεικονιστική εξέταση, η οποία μας επιτρέπει τη μελέτη της κυκλοφορίας του αίματος και της κατάστασης των αγγείων στον αμφιβληστροειδή και τον χοριοειδή.

Στη δεκαετία του,50 οι Mc Lean και Maumence πέτυχαν για πρώτη φορά την αγγειοσκόπηση των αγγείων του βυθού σε άνθρωπο, μετά από ενδοφλέβια έγχυση φλουορεσκεΐνης. Το 1961 οι Novotny και Alvis πέτυχαν να καταγράψουν την πρώτη φλουοραγγειογραφία.

Η φλουροαγγειογραφία αποτελεί πλέον βασική εξεταστική μέθοδο στην εκτίμηση παθήσεων του βυθού του οφθαλμού. Συμβάλλει στη διάγνωση και επιβεβαίωση των παθήσεων του αμφιβληστροειδή, του χοριοειδή και του οπτικού νεύρου συμπληρώνοντας κυρίως την εξέταση του βυθού με τη βιομικροσκόπηση. Βοηθά στην παρακολούθηση της εξέλιξης των παθήσεων και στη λήψη αποφάσεων σχετικά με το χρόνο και τον τρόπο θεραπείας.

Η φλουροαγγειογραφία στηρίζεται στο φαινόμενο του φθορισμού που παράγει το νατριούχο άλας της φλουορεσκείνης ($C_{20}H_{12}O_5Na$), μιας κόκκινο-κίτρινης χρωστικής με μοριακό βάρος 376,67 daltons που διεγείρεται με κυανό φως μεταξύ 465-490nm και εκπέμπει πρασινο-κίτρινο χρώμα, μεταξύ 520-530 nm (Βούτας Σ,2002) (Εικόνα12)



Εικόνα 12. Διέγερση και εκπομπή του φθορισμού.

Μετά την ενδοφλέβια ταχεία έγχυση 5ml διαλύματος φλουορεσκείνης 10% ή 2-3 ml διαλύματος 25% σε άτομα με θολά διαθλαστικά μέσα, το 70-80% της ουσίας συνδέεται με τις πρωτεΐνες και άλλες μεγαλομοριακές ουσίες του αίματος, ενώ η υπόλοιπη ελεύθερη διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο στους ιστούς του σώματος. Στο βυθό του οφθαλμού διαχέεται υπό φυσιολογικές συνθήκες από τα χοριοτριχοειδή, ενώ λόγω

του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού δε διαχέεται από τα υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα των αμφιβληστροειδικών αγγείων και των μεγάλων αγγείων του χοριοειδούς. Επίσης η διαχεόμενη από τα τριχοειδή του χοριοειδούς χρωστική δεν διαπερνά, υπό φυσιολογικές συνθήκες το φραγμό του μελαγχρόου επιθηλίου και δεν διαχέεται στον αμφιβληστροειδή. Η φλουορεσκεΐνη αποβάλλεται από τους νεφρούς και το ήπαρ μετά από 24-36 ώρες από την ενδοφλέβια έγχυση.

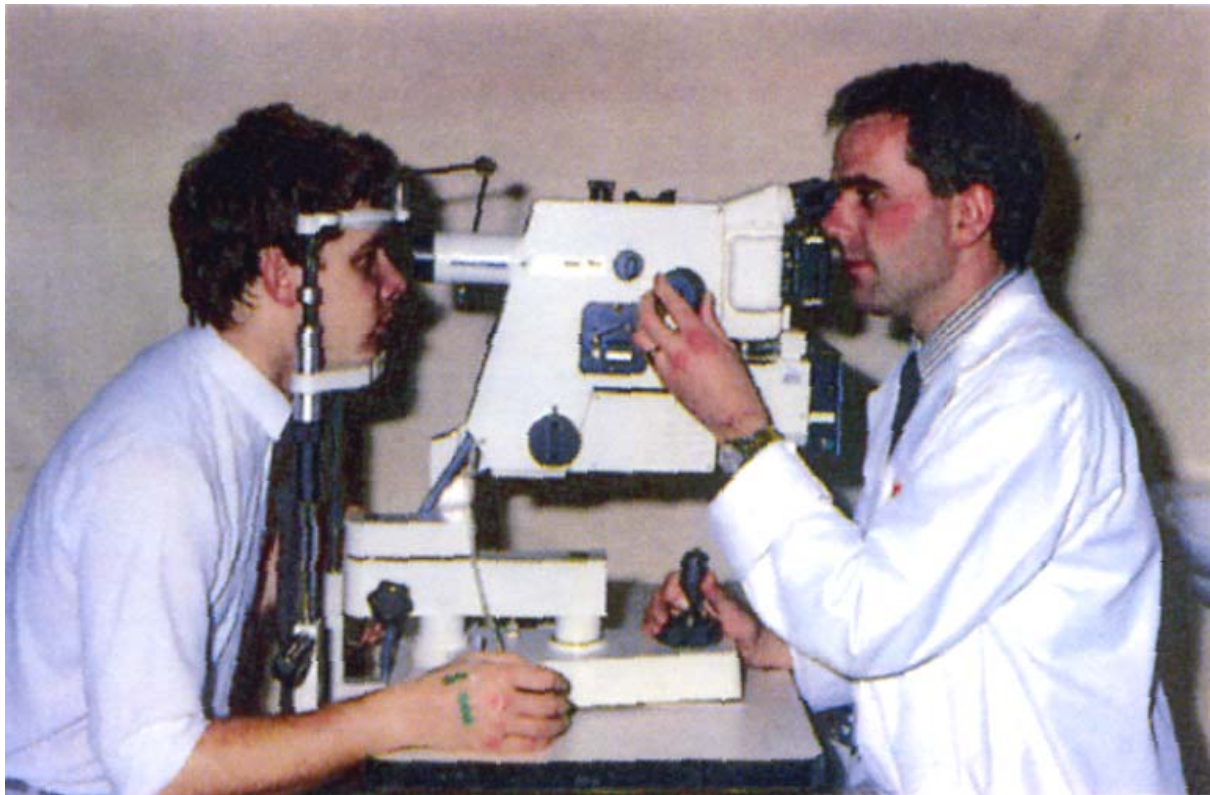
Οι παρενέργειες της φλουορεσκεΐνης είναι σπάνιες. Παρατηρείται ήπιος χρωματισμός του δέρματος και των ούρων διάρκειας 6-12 ωρών, ναυτία(3-15%), έμετος (7%), κνησμός και εξάνθημα του δέρματος, λιποθυμικές τάσεις, αλλεργικές αντιδράσεις, βρογχόσπασμος, άσθμα, θρομβοφλεβίτιδα, επιληψία, οίδημα λάρυγγας, καρδιαγγειακές βλάβες και εξαιρετικά σπάνια θάνατος από αναφυλακτικό shock (Βούτας Σ,2002). Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν το ιστορικό αλλεργίας, η νεφρική ανεπάρκεια και η κύηση στο πρώτο τρίμηνο. Κατά τη διάρκεια της αγγειογραφίας θα πρέπει να υπάρχει πάντοτε ο κατάλληλος εξοπλισμός και φάρμακα για την αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών. Πριν από την εξέταση πρέπει να γίνεται λεπτομερής ενημέρωση του ασθενή σχετικά με την όλη διαδικασία για να έχουμε την καλύτερη δυνατή συνεργασία του.

Για την πραγματοποίηση της φλουοραγγειογραφίας είναι απαραίτητη η χρήση εξειδικευμένου μηχανολογικού εξοπλισμού και υλικών. Ο εξοπλισμός ενός εργαστηρίου φλουοραγγειογραφίας περιλαμβάνει:

- 1) Μηχάνημα φωτογράφησης του βυθού με πολύπλοκο σύστημα φακών που μας δίνει τη δυνατότητα εστίασης από τα πρόσθια μέρη μέχρι το επίπεδο του βυθού (Εικόνα.13). Διαθέτει πηγή έντονου φωτισμού (flash) για διέγερση της φλουορεσκεΐνης καθώς και ειδικά φίλτρα μεταξύ του εξεταστή και του εξεταζόμενου οφθαλμού τόσο για τη διέγερση της χρωστικής (κυανό), όσο και για την απομόνωση του φθορισμού (πράσινο) που επιστρέφει από τον οφθαλμό.
- 2) Φωτογραφικές μηχανές που καταγράφουν με μεγάλη ταχύτητα (1-2 εικόνες ανά sec) τις εικόνες που λαμβάνουμε από το βυθό.
- 3) Φωτογραφικά φιλμ, έγχρωμα και ασπρόμαυρα, ευαίσθητα σε χαμηλό φωτισμό όπου καταγράφονται οι εικόνες της εξέτασης.

Με την πρόοδο της ψηφιακής τεχνολογίας, στη θέση της φωτογραφικής μηχανής χρησιμοποιείται πλέον video-camera (video-αγγειογραφία) ή ψηφιακή φωτογραφική μηχανή ευαίσθητη σε χαμηλό φωτισμό. Στη συνέχεια με χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών έχουμε ψηφιακή επεξεργασία των εικόνων πετυχαίνοντας τη μεταβολή της φωτεινότητας, τη μεγέθυνση, τη σύγκριση με προηγούμενες εξετάσεις, την εκτύπωση

και τέλος την αποθήκευση στο σκληρό δίσκο του υπολογιστή ή σε δίσκους C/D και τέλος την αποστολή τους μέσω internet σε άλλους απομακρυσμένους υπολογιστές.



Εικόνα 13. Τοποθέτηση του ασθενούς για την εκτέλεση φλουροαγγειογραφίας.

Στη συνέχεια, και πριν από την έγχυση της χρωστικής, λαμβάνονται οι μονοχρωματικές φωτογραφίες του βυθού. Με το πράσινο φίλτρο φαίνονται καλύτερα τα αγγεία και οι αιμορραγίες. Στις φωτογραφίες με το κόκκινο φίλτρο μελετούμε τις διαταραχές του μελαγχρόου επιθηλίου.

Τέλος με το κόκκινο φίλτρο έχουμε τη δυνατότητα να διακρίνουμε τη ξανθοφύλλη, τη στιβάδα των νευρικών ινών και το οίδημα του αμφιβληστροειδή(Βούτας Σ,2002).

4.2.1.1. Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η φλουοραγγειογραφία ξεκινά χρονικά από τη στιγμή που ενίεται το σκιαστικό ενδοφλεβίως και χρονικά χωρίζεται στις εξής φάσεις (Kanski J,1996).

Φάση 1 (προαρτηριακή ή χοριοειδική) διαρκεί 10-15sec κατά τη διάρκεια της οποίας η χοριοειδική κυκλοφορία έχει πληρωθεί δια μέσου των βραχείων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών χωρίς να έχει φτάσει η χρωστική στις αρτηρίες του αμφιβλη-

στροειδή. Κατά τη φάση αυτή ο χοριοειδής εμφανίζει έντονο φθορισμό σε ολόκληρη την επιφάνειά του ή η πλήρωσή του λαμβάνει χώρα τμηματικά, κυρίως λόγω της λοβωτής οργάνωσης της αγγειακής του κατασκευής. Ο βαθμός φθορισμού του χοριοειδικού υποστρώματος αυξάνεται όσο περισσότερα ελεύθερα μόρια φλουορεσκείνης διαρρέουν από τα χοριοτριχοειδή στον εξωαγγειακό χώρο. Σε ποσοστό 10% διαγράφεται η χοριοαμφιβληστροειδική αρτηρία που προέρχεται από τη χοριοειδική και αρδεύει μέρος της περιοχής της ωχράς.

Φάση 2 (αρτηριακή) που ακολουθεί 1-3sec μετά την χοριοειδική και εκτείνεται από την πρώτη εμφάνιση της χρωστικής στις αρτηρίες, μέχρι τη πλήρωση όλης της αρτηριακής κυκλοφορίας.

Φάση 3 (πρώιμη-όψιμη αρτηριοφλεβική ή τριχοειδική) κατά τη διάρκεια της οποίας γεμίζουν με φλουορεσκείνη σταδιακά τα προτριχοειδικά αρτηριόλια, τα τριχοειδή, τα μετατριχοειδή φλεβίδια μέχρι την αρχόμενη τμηματική πλήρωση των μεγάλων φλεβών κατά στήλες από τα τοιχώματα προς το κέντρο του αυλού λόγω της τάσης της χρωστικής να συγκεντρώνεται αρχικά κοντά στα τοιχώματα των αγγείων.

Φάση 4 (φλεβική φάση) 20-25sec μετά την έγχυση χρωστικής η οποία υποδιαιρείται σε πρώιμα, μέσα και όψιμα στάδια σύμφωνα με την έκταση πλήρωσης των φλεβών και την κένωση των αρτηριών. Στη φάση αυτή έχουμε τον μεγαλύτερο φθορισμό από το χοριοειδή και το αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδή. Έτσι μας δίνεται η δυνατότητα να μελετήσουμε με ιδιαίτερη λεπτομέρεια τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδή και την ανάγεια ζώνη της ωχράς.

Οι **τελικές φάσεις** (φάσεις επανακυκλοφορίας) δείχνουν τα αποτελέσματα της συνεχούς επανακυκλοφορίας, αραίωσης και αποβολής της χρωστικής και λαμβάνουν χώρα κάθε 3-5 min. Σε κάθε διαδοχικό κύμα, η ένταση του φωτισμού καθίσταται ασθενέστερη.

Στις **όψιμες φάσεις**, 10min μετά την ένεση, τα χοριοειδικά και αμφιβληστροειδικά αγγεία φθορίζουν πλέον ελάχιστα. Στη φάση αυτή φυσιολογικός έντονος φθορισμός παρατηρείται μόνο γύρω από την οπτική θηλή (όψιμη χρώση της κεφαλής του οπτικού νεύρου) καθώς και γύρω από το σκληρό σε μάτια με λίγη μελανίνη.

4.2.1.2. Η ΦΛΟΥΟΡΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΝ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΗ Η.Ε.Ω.

Η φλουοραγγειογραφία αποτελεί ευαίσθητη τεχνική για την ανίχνευση διαρροής της φλουορεσκείνης από τη νεοαγγειακή μεμβράνη βοηθώντας αποτελεσματικά στην εξακρίβωση της τοποθεσίας και του τύπου της νεοαγγειακής μεμβράνης.

Σε κάθε ασθενή με εξιδρωματική μορφή της Η.Ε.Ω. και χοριοειδική νεοαγγείωση είναι απαραίτητο να διενεργηθεί φλουοραγγειογραφία και να γίνει μια σαφής κα-

τάταξη με βάση τα φλουοραγγειογραφικά δεδομένα. Σύμφωνα με αυτό, αναγνωρίζονται δύο τύποι χοριοειδικής νεοαγγείωσης (Kanski J,1996).

α) Κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση. Φλουοραγγειογραφικός όρος που αναφέρεται σε μεμβράνη με το χαρακτηριστικό «δαντελωτό» ή δίκην «τροχού αμάξης» σχήμα, η οποία χαρακτηρίζεται από μια καλά οριοθετημένη περιοχή έντονου παθολογικού υπερφθορισμού στις πρώτες φάσεις της φλουοραγγειογραφίας και η οποία παρουσιάζει διαρροή κατά τις μέσες και όψιμες φάσεις τέτοια που να ασαφοποιεί τα όρια της περιοχής. Ο ινώδης ιστός μέσα στη μεμβράνη διαποτίζεται με χρωστική και έχει ως αποτέλεσμα τον όψιμο υπερφθορισμό

Ανάλογα με την εντόπισή της, σε σχέση με το κέντρο της αναγγείου ζώνης, κατατάσσεται σε:

i) υποβοθηρική που προσβάλλει το κέντρο της αναγγείου ζώνης, είτε λόγω επέκτασης από εξωβοθηρική περιοχή, είτε προερχόμενες απευθείας κάτω από το κέντρο του κεντρικού βοθρίου. Έχει βρεθεί ότι περίπου το 70% των εξωβοθηρικών μεμβρανών επεκτείνονται υποβοθηρικά μέσα σε ένα χρόνο.

ii) εξωβοθηρική, σε απόσταση άνω των 200μm από το κέντρο της αναγγείου ζώνης,

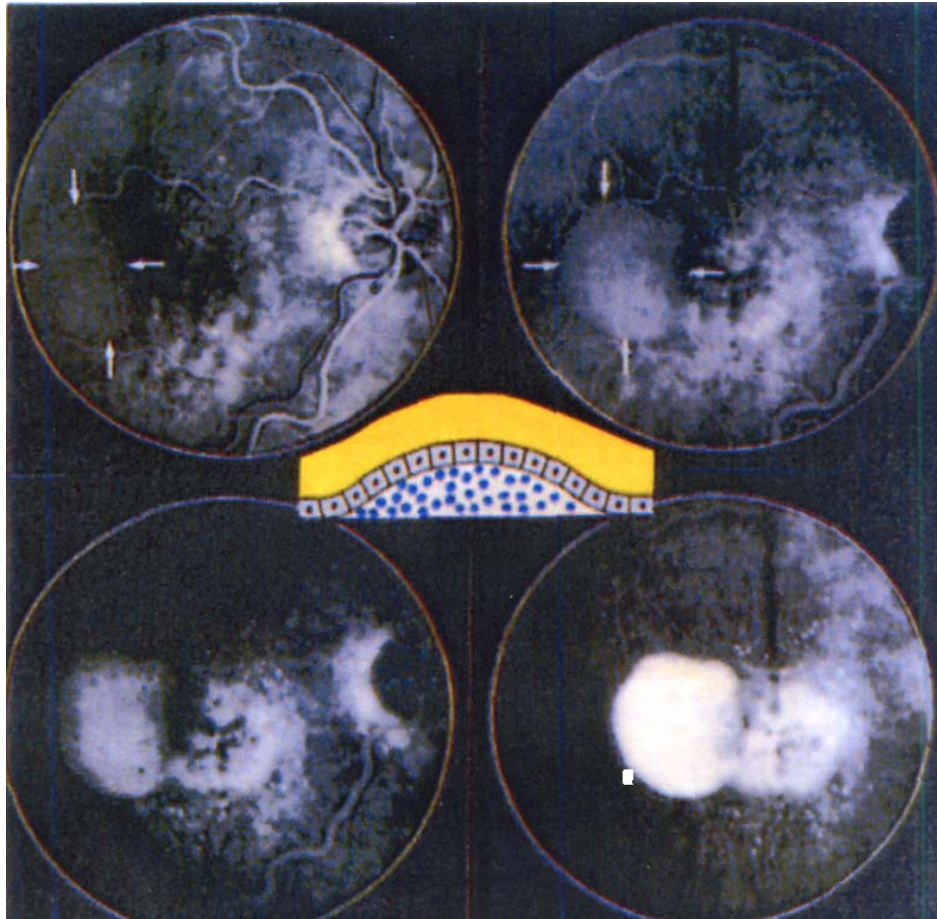
iii) παραβοθηρική σε απόσταση λιγότερο των 200μm από το κέντρο της αναγγείου ζώνης χωρίς να προσβάλλουν το ίδιο το κέντρο.

β) Κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση. Φλουοραγγειογραφικός όρος που αναφέρεται σε δύο διαφορετικές παθολογικές εικόνες κατά την αγγειογραφία.

i) Ινοαγγειακή αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου. Χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ανύψωση του μελαγχρόου επιθηλίου με στικτό ή ανομοιογενή υπερφθορισμό συνήθως μεταξύ πρώτου και δεύτερου λεπτού μετά την έγχυση της χρωστικής συγχρόνως με την παρουσία νεοαγγειακής μεμβράνης με το χαρακτηριστικό <<θερμό>> σημείο, καθώς τα νεοαγγεία φθορίζουν εντονότερα από αυτή κάθε αυτή την αποκόλληση.

Τα όρια της αλλοίωσης μπορεί να είναι σαφώς ή ασαφώς οριοθετημένα, με επιμέρους διαρροή ή χρώση κατά τις όψιμες φάσεις της αγγειογραφίας (Εικόνα14).

ii) Όψιμη διαρροή από απροσδιόριστη αιτία. Είναι διαρροή χρωστικής στο επίπεδο του μελαγχρόου επιθηλίου στις όψιμες φάσεις της φλουοραγγειογραφίας από μεμβράνη με ασαφή χαρακτηριστικά στις πρώιμες φάσεις και εξίσου δύσκολη αναγνώριση κατά τις όψιμες φάσεις, χωρίς να ανταποκρίνεται στην εικόνα μιας κλασσικής νεοαγγείωσης ή μιας ινοαγγειακής αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου (Εικόνα15)

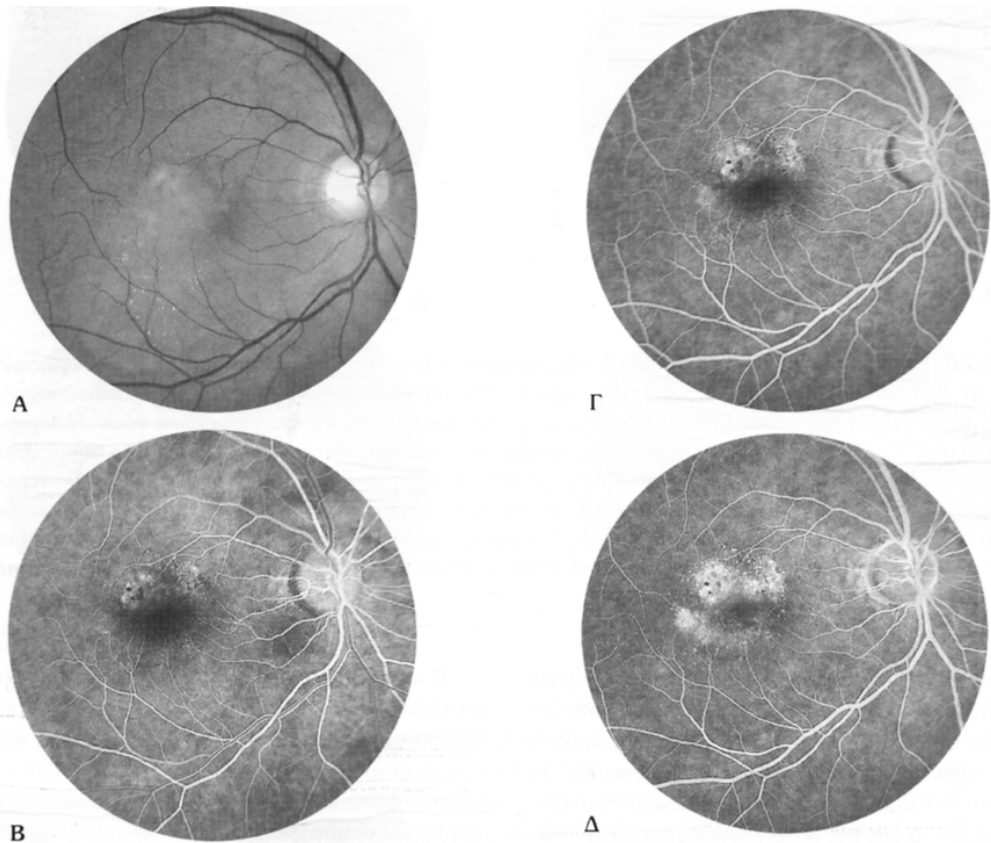


Εικόνα 14. Φλουοροαγγειογραφία αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου.

Με βάση την παρουσία είτε του ενός, είτε του άλλου τύπου χοριοειδικής νεοαγγείωσης, είτε συνδυασμού τους, έχουμε τις εξής πιθανές κατατάξεις.

- Αμιγώς κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση.
- Αμιγώς κρύφια χοριοειδική νεοαγγείωση
- Κυρίως κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση (συνδυασμός κλασσικής και κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης, στην οποία η περιοχή της κλασσικής νεοαγγείωσης είναι μεγαλύτερη από 50%).
- Υπολειπόμενη κλασσική χοριοειδική νεοαγγείωση (συνδυασμός κλασσικής και κρύφιας χοριοειδικής νεοαγγείωσης, στην οποία η περιοχή της κλασσικής νεοαγγείωσης είναι μικρότερη από 50%).

Ιδιαίτερη μορφή νεοαγγείωσης της ωχράς αποτελεί η R.A.P. (χοριοειδική αγγειώματωση αμφιβληστροειδούς).



Εικόνα 15. Υπερφορισμός – Διαρροή χρωστικής, συσσώρευση χρωστικής (Κρύφια υπαμφιβληστροειδική νεοαγγείωση). Α. Ανέρυθρη φωτογραφία βυθού. Β. Αρτηριοφλεβική φάση. Στην επιφάνεια της ωχράς εμφανίζονται πολλαπλές μικρές, ασαφείς εστίες υπερφορισμού. Γ.Δ. Όψιμες φάσεις. Η προοδευτική διαρροή της χρωστικής από την κρύφια υπαμφιβληστροειδική νεοαγγείωση και η συσσώρευσή της κάτω από τον αμφιβληστροειδή προκαλεί έντονο υπερφορισμό με ασαφή όρια (δική μας περίπτωση).

4.2.2 ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)

Η οπτική τομογραφία συνοχής (ΟΤΣ) (Optical Coherence Tomography, OCT) αποτελεί μια νέα (από το 1991) μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση και την εκτίμηση τόσο της κλινικής πορείας όσο και του θεραπευτικού αποτελέσματος σε πολλές ειδικότητες της ιατρικής όπως η οφθαλμολογία, δερματολογία, καρδιολογία, γαστρεντερολογία, νευροχειρουργική, γυναικολογία, ουρολογία (Hee MR,1995) (Εικόνα.16).

Η πρώτη εφαρμογή της OCT στην οφθαλμολογία έγινε το 1991 από τον Huang και τους συνεργάτες του (Huang D,1991), όπου εμφανίστηκαν για πρώτη φορά εικόνες από τον ανθρώπινο αμφιβληστροειδή.



Εικόνα 16. Οπτική Τομογραφία Συνοχής(Stratus OCT Software version 3.0)

Η OCT βασίζεται στη συμβολομετρία χαμηλής συνοχής. Η αρχή της λειτουργίας της βασίζεται στο ιντερφερόμετρο του Michaelson και παρουσιάζει ομοιότητες με την βυ υπερηχογραφία με τη διαφορά ότι, αντί ακουστικών κυμάτων, χρησιμοποιεί υπέρυθρη ακτινοβολία 840nm. Απεικονίζει έτσι δομές του αμφιβληστροειδή με αξονική ανάλυση περίπου 10 μ m και εγκάρσια ανάλυση 20 μ m(70) έναντι των 100 μ m(150) που ισχύει για τον β-υπέρηχο.

Το συμβολόμετρο που περιέχεται στην OCT αναλύει τις δομές του αμφιβληστροειδούς μετρώντας τον χρόνο καθυστέρησης της φωτεινής ηχούς που αντανακλάται και στέλνεται πίσω από διαφορετικά μικρο-δομικά στοιχεία μέσα στον αμφιβληστροειδή. Η OCT προβάλλει μία ευρέως φάσματος υπεριώδη δέσμη φωτός (840nm) πάνω στον αμφιβληστροειδή από μία δίοδο μεγάλης εκπομπής φωτός. Τότε συγκρίνει τις χρονικές καθυστερήσεις της φωτεινής ηχούς που αντανακλάται από τον αμφιβληστροειδή με την χρονική καθυστέρηση της ηχούς της ίδιας δέσμης φωτός που αντανακλάται από έναν καθρέφτη αναφοράς σε γνωστές αποστάσεις. Όταν το συμβολόμετρο της OCT συνδυάσει τους αντανακλώμενους φωτεινούς παλμούς από τον αμφιβληστροειδή και τον καθρέφτη αναφοράς, λαμβάνει χώρα ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως παρεμβολή. Ένας φωτο-ανιχνευτής ανιχνεύει και μετρά την παρεμβολή. Αν

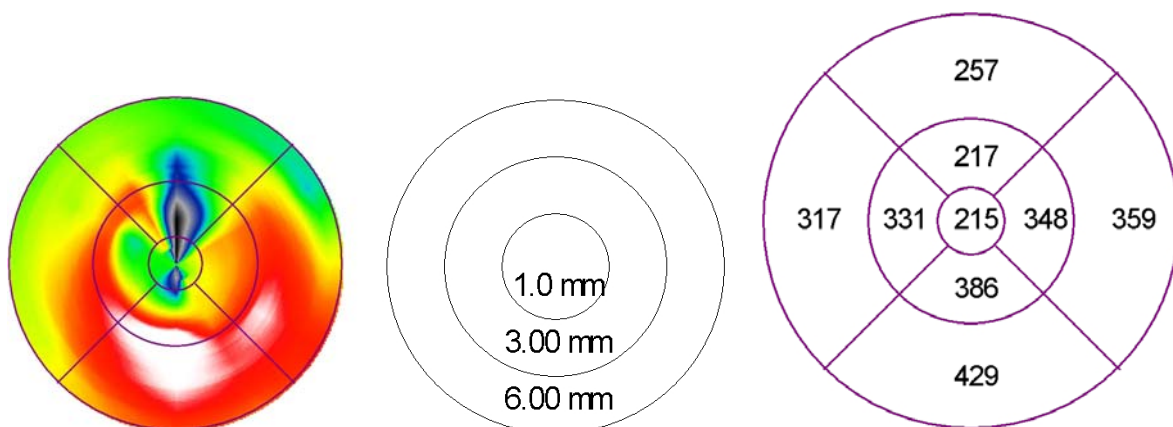
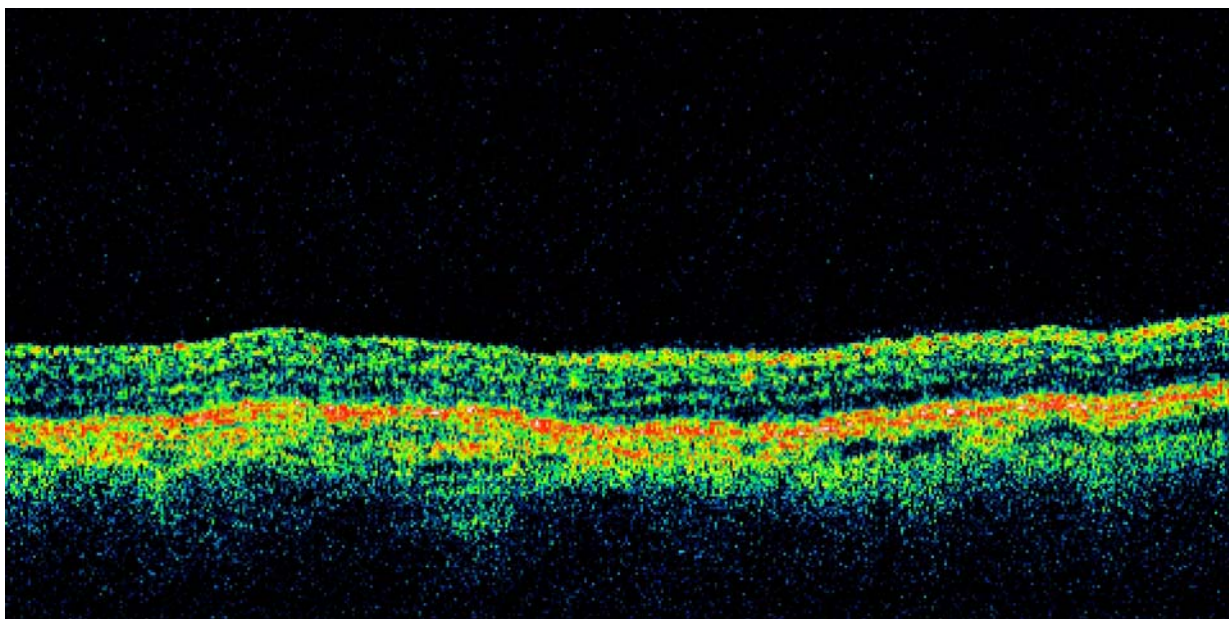
και το φως που αντανακλάται από τον αμφιβληστροειδή περιλαμβάνει πολλαπλές ανακλάσεις, η απόσταση που διανύεται από τις διάφορες ανακλάσεις καθορίζεται μεταβάλλοντας την απόσταση στον καθρέφτη αναφοράς. Έτσι παράγεται ένα εύρος χρονικών καθυστερήσεων του προς σύγκριση φωτός αναφοράς.

Το συμβολόμετρο της OCT ανιχνεύει, συλλέγει, επεξεργάζεται και αποθηκεύει ηλεκτρονικά τις πρότυπες καθυστερήσεις ηχούς από τον αμφιβληστροειδή. Με κάθε πέρασμα σάρωσης, η OCT συλλαμβάνει από 128 έως 768 δείγματα επιμήκους (αξονικού) εύρους, δηλαδή σαρώσεις-A. Κάθε σάρωση-A περιλαμβάνει 1024 σημεία δεδομένων σε βάθος 2mm. Έτσι, η OCT εισάγει από 131.072 έως 786.432 σημεία δεδομένων για να δημιουργήσει μία διατμηματική εικόνα (τομογραφία) της ανατομίας του αμφιβληστροειδούς. Απεικονίζει τις τομογραφίες σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας μία κλίμακα ψευδούς χρώματος που αντιπροσωπεύει τον βαθμό στον οποίο το φως επιστρέφει από ιστούς σε διαφορετικά βάθη του αμφιβληστροειδούς. Το σύστημα αποθηκεύει τις σαρώσεις που επιλέγετε για ανάλυση αργότερα.

Κατά την εξέταση με OCT μία λεπτή δέσμη υπέρυθρου φωτός σαρώνει τον αμφιβληστροειδή στην υπό εξέταση περιοχή που αφορά τον κεντρικό αμφιβληστροειδή (οπίσθιο πόλο). Η συσκευή μετρά την χρονική καθυστέρηση και την ένταση του ανακλώμενου φωτός κατά μήκος της σάρωσης. Κατά την ερμηνεία των εικόνων OCT είναι σημαντικό ότι η OCT μετράει το οπτικό μήκος πορείας και όχι το φυσικό μήκος. Το οπτικό μήκος πορείας είναι το φυσικό μήκος που πολλαπλασιάζεται με το διαθλαστικό δείκτη. Για τη λήψη σωστού και αξιόπιστου σήματος απαιτούνται διάμετρος κόρης >4mm και όσο γίνεται πιο διαφανή διαθλαστικά μέσα. Οι δομές που καταγράφονται με την OCT αναπαρίστανται είτε με τη μορφή εγκάρσιων τομών ή ως τοπογραφικοί χάρτες (Μπραζιτίκος Π, 2004) ενώ η κάθε τομή του αμφιβληστροειδή λαμβάνεται σε περίπου 2,5 sec.

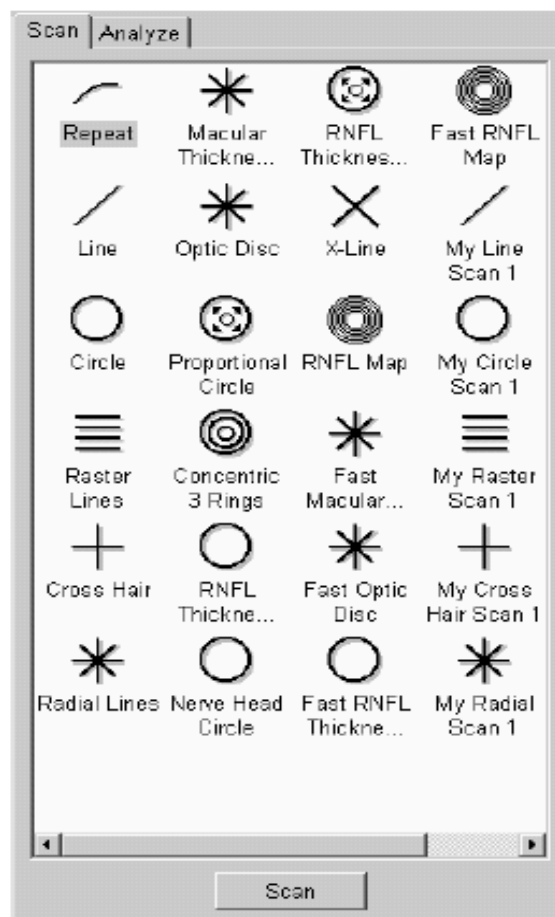
Η απεικόνιση με τη μορφή εγκάρσιων τομών επιτυγχάνεται με τη λήψη 100 συνεχόμενων A-scan τομών του υπό εξέταση τμήματος του αμφιβληστροειδή. Οι τοπογραφικοί χάρτες μπορεί να απεικονίσουν το πάχος του αμφιβληστροειδή σε 9 περιοχές της ωχράς όπως αυτές ορίζονται από το τυποποιημένο πρωτόκολλο της Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Στην απεικόνιση του αμφιβληστροειδή με έγχρωμη εικόνα, τα έντονα χρώματα (λευκο-ερυθρό) αντιπροσωπεύουν περιοχές υψηλής αντανακλαστικότητας (Hee MR, 1995). Πιο συγκεκριμένα οι ερυθρές απεικονίσεις δίκην ταινίας αντιστοιχούν στο μελάγχρουν επιθήλιο και στη στιβάδα των νευρικών ινών, η πρασινωπή στη στιβάδα των γαγγλιακών κυττάρων και η μαύρη-μπλε στους φωτουποδοχείς.

Η απεικόνιση με τη μορφή τοπογραφικών χαρτών επιτυγχάνεται με τη λήψη έξι συναπτών εγκάρσιων τομών δίκην ακτίνων με γωνίωση 30° που η κάθε μία περνά από το κέντρο της ωχράς. Η μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδή πραγματοποιείται από 600 συνολικά σημεία κατά μήκος 6 εγκάρσιων τομών. Οι εικόνες OCT απεικονίζονται με χρώμα ενισχύοντας τη διαφοροποίηση των αμφιβληστροειδικών δομών (από το κόκκινο στο λευκό και από το μπλε στο μαύρο) (Εικ17). Το έντονο χρώμα αντιστοιχεί σε περιοχές αυξημένου πάχους του αμφιβληστροειδή, ενώ τα σκοτεινότερα χρώματα αντιστοιχούν σε περιοχές με φυσιολογικό ή μειωμένο πάχος (Μπραζιτικός και συν 2004).



Εικόνα 17. Απεικόνιση ωχράς κηλίδας με την OCT(τοπογραφικός χάρτης)

Η ΟΤΣ τρίτης γενιάς (OCT-3) υπερτερεί σε σύγκριση με τα προηγούμενα μοντέλα τόσο στη ποιότητα της εικόνας, όσο και στην ικανότητα ανάλυσης των οφθαλμικών δομών. Η δέσμη της ακτινοβολίας που εκπέμπεται έχει μήκος κύματος 820μm, βάθος διείσδυσης στον ιστό 2mm λαμβάνοντας 400 επιμήκεις τομές το δευτερόλεπτο. Το πακέτο λογισμικού της OCT-3 περιλαμβάνει 19 πρωτόκολλα λήψης σάρωσης (Εικόνα18) και 18 πρωτόκολλα ανάλυσης (Εικόνα19). Τα πρωτόκολλα είναι μια προκαθορισμένη διαδικασία ή μια μέθοδος σάρωσης και αντιπροσωπεύονται από τις περιγραφικές εικόνες στο λογισμικό, όπως απεικονίζονται κατωτέρω. Τα πρωτόκολλα της OCT-3 διακρίνονται σε δύο κύριες μορφές, τη γραμμική και την κυκλική.



Εικόνα18. Ενσωματωμένα πρωτόκολλα σάρωσης



Εικόνα19. Ενσωματωμένα πρωτόκολλα ανάλυσης.

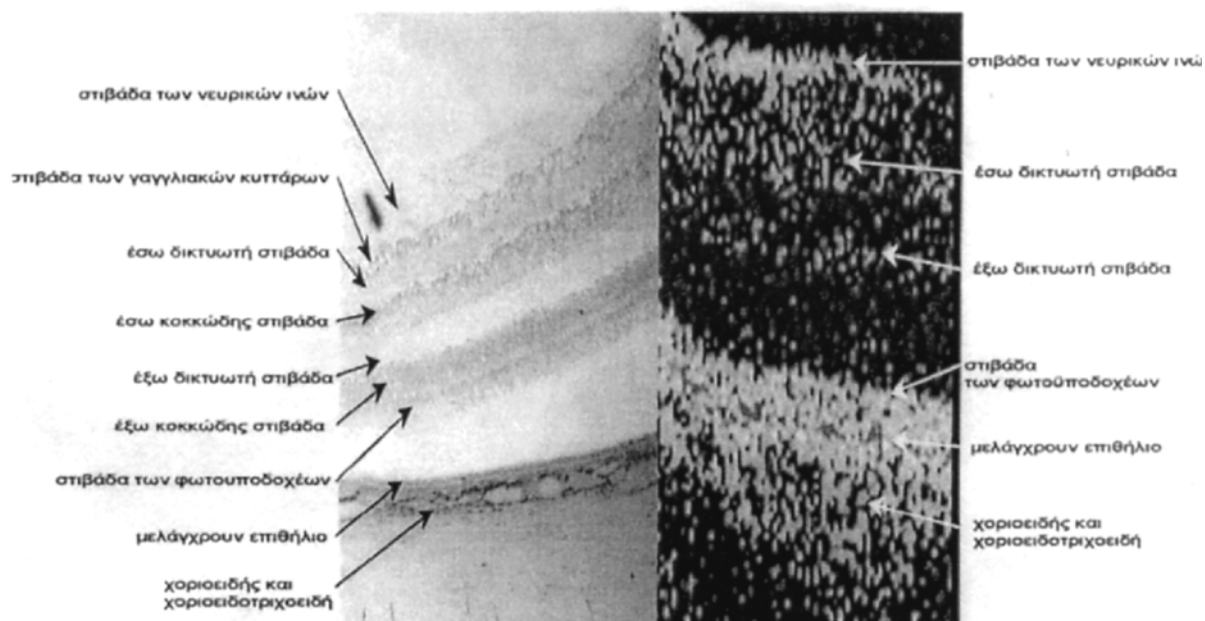
Η γραμμική μορφή σάρωσης(τύπου “line”)σαρώνει σε ευθεία γραμμή αλλάζοντας το μήκος και τη γωνία σάρωσης της γραμμής. Στη κυκλική μορφή σάρωσης (τύπου “circle”) γίνεται η αντίστοιχη σάρωση σε κυκλική μορφή αντί για ευθεία γραμμή. Όλα τα πρωτόκολλα σάρωσης προέρχονται είτε από ένα κύκλο είτε από σάρωση με μορφή γραμμών. Τα πρωτόκολλα εφαρμόζονται για τη μελέτη του οπισθίου πόλου, κυρίως όμως χρησιμοποιούνται για σάρωση του οπτικού νεύρου, της ωχράς και της περιωχρικής περιοχής.

Στην οφθαλμολογία με τη χρήση της OCT επιτυγχάνεται τόσο η ποιοτική όσο και η ακριβέστατη ποσοτική ανάλυση καθώς εκτελεί σε τομές απεικονίσεις υψηλής ευκρίνειας της μικροδομής του αμφιβληστροειδή με ανάλυση μικρόμετρου και διείσδυση σε βάθος χιλιοστού. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μέτρηση της χρονικής καθυστέρησης της ανάκλασης και της έντασης του σκεδασμένου ή ανακλώμενου προς τα πίσω φωτός.

Με την ποιοτική ανάλυση έχουμε την απεικόνιση της αρχιτεκτονικής του αμφιβληστροειδή όπως το στρώμα των νευρικών ινών, τους φωτουποδοχείς και το στρώμα των γαγγλιακών κυττάρων καθώς επίσης και την ανίχνευση και προσδιορισμό μορφο-

λογικών αλλαγών και ανώμαλων δομών στον αμφιβληστροειδή. Η ποσοτική ανάλυση αντιπροσωπεύει τη μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδή. Αυτό επιτυγχάνεται καθώς η OCT προσδιορίζει δύο βασικές δομές του αμφιβληστροειδή, τη στιβάδα των νευρικών ινών και το μελάγχρουν επιθήλιο. Η απόσταση μεταξύ των πιο πάνω δομών αντιπροσωπεύει το πάχος του αμφιβληστροειδή. Έτσι εκτός από τη μελέτη της μορφολογίας της ωχράς και την εκτίμηση παθολογικών μεταβολών της, η OCT χρησιμοποιείται και για τη μέτρηση του πάχους και του όγκου αυτής ώστε να διαπιστώνεται η επάρκεια ή μη των διαφόρων θεραπευτικών μέσων. Χρησιμοποιείται πλέον για τον έλεγχο του οιδήματος της ωχράς (Hee MR,1995), την κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (Hee MR,1995), την οπή της ωχράς (Kasuga Y,2006), τις επαμφιβληστροειδικές μεμβράνες (Massin P,2000), την αποκόλληση του αμφιβληστροειδή (Ip M,1999), την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς και τη χοριοειδική νεοαγγείωση(Hee MR,1996). Επιτρέπει επίσης και την απεικόνιση των δομικών γνωρισμάτων του οπτικού δίσκου αποτελώντας πλέον εξέταση και του γλαυκώματος (Zungwill LM,2000). Η OCT έχει χρησιμοποιηθεί επίσης για τη μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού καθώς και του κερατοειδικού πάχους, η ακρίβεια των μετρήσεων όμως εξαρτάται από τις υποθέσεις για το διαθλαστικό δείκτη των οφθαλμικών ιστών. Τέλος υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη για τη χρήση της OCT και στη διαθλαστική χειρουργική (Lasik και φακικοί ενδοφακοί). Στην εικόνα της OCT από την περιοχή της ωχράς διακρίνουμε δύο ζώνες υψηλής αντανakλαστικότητας με ερυθρό χρώμα. Την εξωτερική στιβάδα του μελαγχρόου επιθηλίου και την έσω στιβάδα των νευρικών ινών. Με πράσινο χρώμα απεικονίζονται η στιβάδα των γαγγλιακών, η στιβάδα των νευρικών ινών και οι εσωτερές στιβάδες του αμφιβληστροειδή. Στο εσωτερικό διακρίνουμε ζώνη υψηλής αντανakλαστικότητας και αντιστοιχεί στο εξωτερικό τμήμα του μελάγχρου επιθηλίου και στην υποκείμενη στιβάδα των χοριοτριχοειδών. Το κενό μεταξύ μελάγχρου επιθηλίου και της έξω δικτυωτής στιβάδας αποτελεί τη στιβάδα των φωτουποδοχέων (ραβδία-κωνία).Έτσι λοιπόν υπάρχει μια απόλυτη αντιστοιχία μεταξύ των στιβάδων του αμφιβληστροειδή και της εικόνας που λαμβάνεται με την OCT όπως φαίνεται στη πιο κάτω εικόνα (Σχήμα 20).

Έτσι με την OCT επιτυγχάνουμε την σχεδόν ιστολογική απεικόνιση των ανατομικών στρωμάτων καθώς και την αξιόπιστη μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδή προσφέροντας επιπρόσθετη βοήθεια σε άλλα διαγνωστικά μέσα απεικόνισης όπως η φλουοραγγειογραφία, η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης, η φωτογραφία βυθού ώστε ο θεράπων ιατρός να πάρει τη σωστή απόφαση για θεραπεία



Εικόνα 20. Ανατομική δομή στιβάδων του αμφιβληστροειδούς και αντιστοιχία τους με την εικόνα που λαμβάνεται με την OCT.

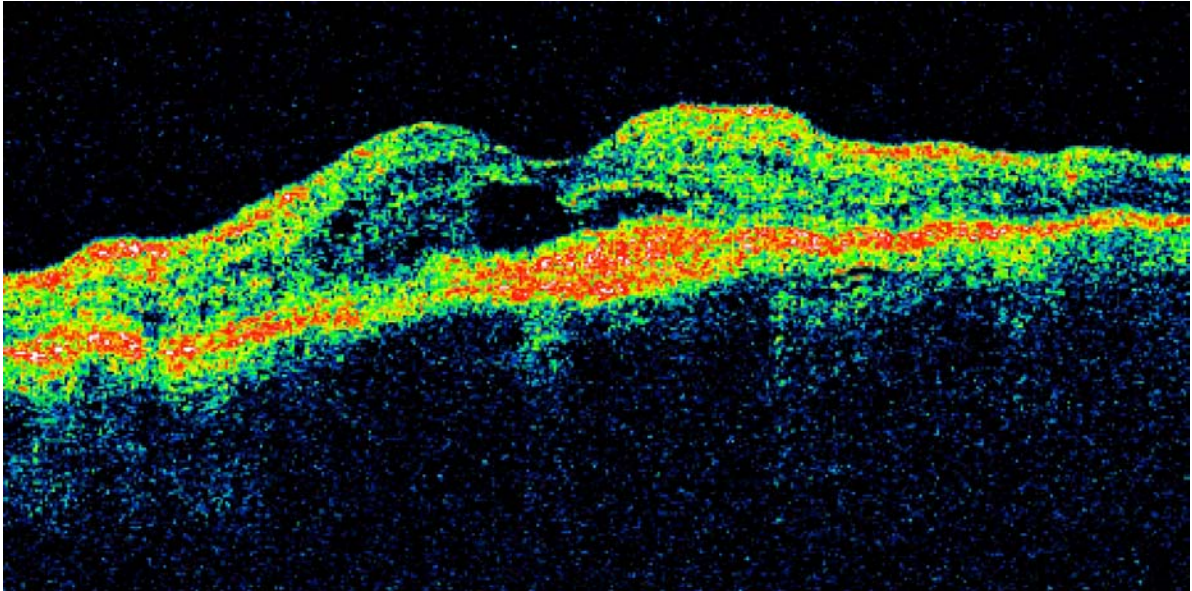
Η OCT δείχνει να υπερτερεί στον οφθαλμό έναντι των άλλων διαγνωστικών απεικονιστικών μεθόδων καθώς σε σύγκριση με την υπερηχογραφία και την τομογραφία μαγνητικού συντονισμού έχει πολύ καλύτερη ανάλυση και απεικόνιση της μικροδομής του αμφιβληστροειδή. Είναι ασφαλής και ταχεία εξεταστική μέθοδος *in vivo* των οφθαλμικών δομών, μη επεμβατική και δεν απαιτείται φυσική επαφή με τον οφθαλμό. Αυτό σημαίνει ότι είναι άριστα ανεκτή, δεν προκαλεί δυσαρέσκεια από τον ασθενή, δεν υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης του οφθαλμού και υπάρχει η δυνατότητα της συχνής επανάληψης της εξέτασης.

4.2.2.1. Η ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ ΣΤΗΝ Η.Ε.Ω.

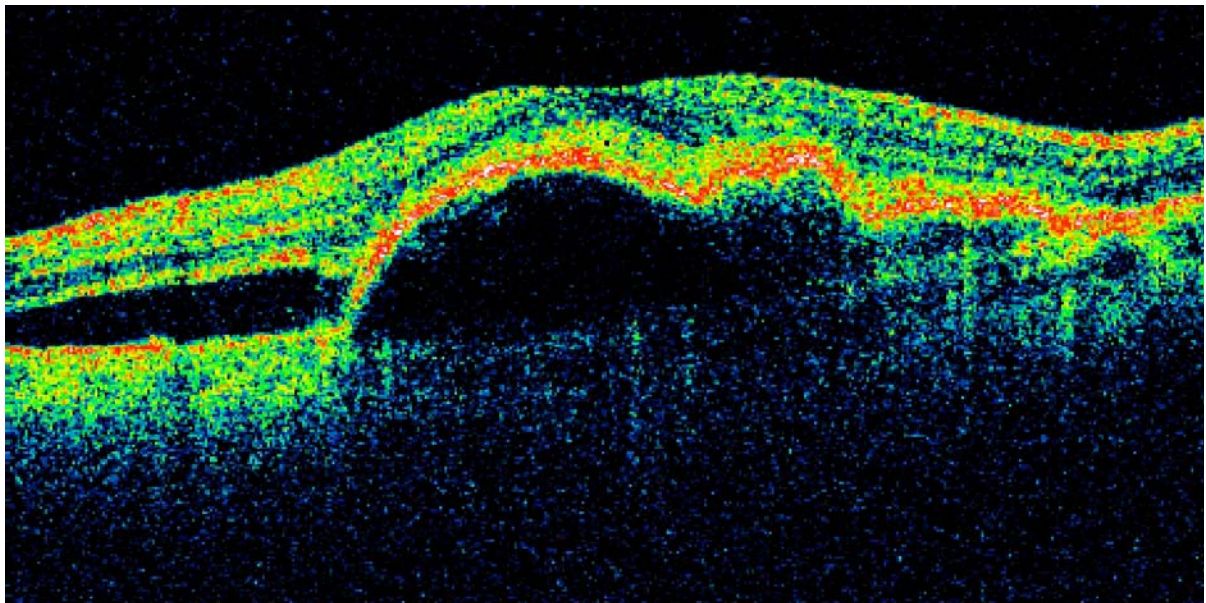
Η οπτική τομογραφία συνοχής(OCT) είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη στην καταγραφή αλλοιώσεων που αφορούν στην ΗΕΩ αφού το μελάγχρουν επιθήλιο απεικονίζεται σε αυτήν με ιδιαίτερη ακρίβεια.

Η δράση της OCT στην Η.Ε.Ω. είναι συνεργική στη διαγνωστική ικανότητα της φλουοραγγειογραφίας και αφορά τη μορφή και την εξέλιξη της πορείας της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας. Και αυτό χάρη στη δυνατότητα της OCT να απεικονίζει την χοριοειδική νεοαγγείωση, την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, το οίδημα και την πάχυνση του αμφιβληστροειδή, την ύπαρξη υπαμφιβληστροειδικού υγρού βοηθώντας σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση των παραπάνω καταστάσεων (Hee MR,1996- Ip M,1999- Spraul CW,1998) (Εικόνα 21). Έτσι για παράδειγμα το οίδημα

του αμφιβληστροειδή εμφανίζεται ως σκουρόχρωμη περιοχή στο νευροαισθητηριακό αμφιβληστροειδή. Το υπαμφιβληστροειδικό υγρό εμφανίζεται και αυτό ως σκουρόχρωμη περιοχή μεταξύ μελαγχρόου επιθηλίου και νευροαισθητηριακού αμφιβληστροειδή, σε ημικυκλικό σχήμα με διάφορες παραλλαγές αναλόγως της συνοδού ύπαρξης ή μη αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου ή χοριοειδικής νεοαγγείωσης.



Εικόνα 21. Απεικόνιση χοριοειδικής νεοαγγείωσης και οίδημα στην ωχρά



Εικόνα 22. Απεικόνιση αποκόλλησης μελαγχρόου επιθηλίου και αμφιβληστροειδή

Οι αποκολλήσεις του μελαγχρόου επιθηλίου (Εικ 22) που διακρίνονται σε αιμορραγικές, ορώδεις ή ινώδεις, εμφανίζονται ως οπτικά κενές περιοχές κάτω από εντοπισμένες υπεργέρσεις της ζώνης που αντιστοιχεί στη στιβάδα του ΜΕ. Αντίθετα στα συρρέοντα drusen έχουμε την απουσία των οπτικά κενών περιοχών κάτωθεν της υπεργέρσης του ΜΕ διακρινόμενα έτσι από την αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου. Τέλος η απουσία της ελάχιστα ανακλώσας ζώνης της στιβάδας των φωτουποδοχέων είναι χαρακτηριστική στη γεωγραφική ατροφία της ωχράς κηλίδας.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΩΧΡΑΣ

Οι χρησιμοποιούμενες θεραπείες για την εξιδρωματικού-νεοαγγειακού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς (Η.Ε.Ω.) έχουν βελτιωθεί εντυπωσιακά από το 1999, όταν η μοναδική ως τότε θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελούσε η laser φωτοπηξία.

5.1. ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ ΜΕ ΘΕΡΜΙΚΟ LASER

Η **ξηρά μορφή** της Η.Ε.Ω. εξελίσσεται πολύ αργά με μικρή προσβολή της κεντρικής όρασης και δε χρήζει αντιμετώπισης με laser φωτοπηξία εκτός από την περίπτωση όπου, σε ποσοστό περίπου 10%, μεταπίπτει σε εξιδρωματική μορφή λόγω ανάπτυξης χοριοειδικής νεοαγγείωσης. Η κύρια εφαρμογή του argon (θερμικού) laser στην εξιδρωματική μορφή της Η.Ε.Ω. αποτελούν οι καλώς αφοριζόμενες (τύπου I) εξωβοθρικές (<20% του συνόλου) νεοαγγειακές μεμβράνες αποδεικνύοντας, σε μελέτες διάρκειας 5 ετών, ότι καθυστερούν αποτελεσματικά το ρυθμό απώλειας της όρασης. Το κύριο **μειονέκτημα του θερμικού laser** είναι το μεγάλο ποσοστό (54%) **υποτροπής της νεοαγγειακής μεμβράνης** κυρίως υποβοθρικά οδηγώντας σε σημαντική μείωση της όρασης (Macular Photocoagulation Study Group, 1992). Και στην περίπτωση αυτή έχει αποδειχθεί ότι η laser-φωτοπηξία της υποτροπιάζουσας νεοαγγειακής μεμβράνης που εντοπίζεται υποβοθρικά, μακροχρόνια οδηγεί, έστω και ελάχιστα, σε μείωση του ρυθμού απώλειας της οπτικής οξύτητας παρά την σημαντική μείωσή της αμέσως μετά την εφαρμογή της συνεδρίας των laser (Macular Photocoagulation Study Group, 1991). Η προκαλούμενη ουλή από τη laser φωτοπηξία αυξάνεται με το χρόνο οδηγώντας συγχρόνως και στη δημιουργία σκοτώματος. Η χρήση του θερμικού laser στην εξιδρωματική μορφή σκοπεύει την απόφραξη των χοριοειδικών νεοαγγείων, όμως η εφαρμογή του εμφανίζει φθίνουσα πορεία τα τελευταία χρόνια. Σήμερα πλέον με την εμφάνιση νέων αποτελεσματικότερων μεθόδων θεραπευτικής αντιμετώπισης

της εξιδρωματικής Η.Ε.Ω., η laser φωτοπηξία εφαρμόζεται κυρίως σε μικρές <<κλασσικού τύπου>> νεοαγγειακές μεμβράνες εξωβοθρικής εντόπισης.

5.2.ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (PDT)

Σταθμό στην αντιμετώπιση της Η.Ε.Ω. αποτέλεσε η εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας με βερτεπορφίνη από το 2000. Η βερτεπορφίνη συνδεόμενη με την λιποπρωτεΐνη LDL του αίματος εναποτίθεται στο ενδοθήλιο της νεοαγγειακής μεμβράνης. Καθώς η βερτεπορφίνη ενεργοποιείται από την ακτινοβολία των 689nm παράγει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οι οποίες με τη σειρά τους καταστρέφουν το ενδοθήλιο προκαλώντας την απόφραξη της νεοαγγείωσης. Έτσι το κύριο πλεονέκτημα της νέας θεραπείας αποτελεί η εκλεκτική φωτοχημική καταστροφή της χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης χωρίς σημαντική βλάβη των γύρω ιστών (χοριοειδούς-αμφιβληστροειδούς) σε αντίθεση με την laser φωτοπηξία όπου κατέστρεφε ανεξαιρέτως όλους τους ιστούς. Η φωτοδυναμική θεραπεία εφαρμόστηκε σε ασθενείς με εξιδρωματική μορφή ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς που παρουσίαζαν υποβοθρική (subfoveal) χοριοειδική μεμβράνη και στο φλουροαγγειογραφικό έλεγχο εμφανίζεται είτε ως κλασσική είτε ως συνδυασμός κλασσικής με κρύφια. Στους ασθενείς αυτούς οι μεγάλες κλινικές μελέτες έδειχναν όφελος στο ρυθμό απώλειας της όρασης που όμως ήταν προσωρινό απαιτώντας επαναλαμβανόμενες συνεδρίες φωτοδυναμικής θεραπείας (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group,1999). Αντίθετα η αποτελεσματικότητά της ήταν φτωχή σε ασθενείς με αμιγώς κρύφια ή κατά υπεροχή κρύφια νεοαγγειακή μεμβράνη (Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group,2001). Τα κύρια μειονεκτήματα είναι το υψηλό κόστος, η ανάγκη για συχνές επαναλήψεις καθώς και η μείωση της όρασης που έπεται αμέσως μετά από την συνεδρία της φωτοδυναμικής (Bressler NM,2001- Spaide RF,2003). Τα μειονεκτήματα αυτά σε συνδυασμό με το σχετικά μικρό όφελος στην όραση αποτέλεσε προμήνυμα για το τέλος εποχής-τουλάχιστον ως μονοθεραπείας- της φωτοδυναμικής θεραπείας που ήταν σταθμός στην αντιμετώπιση της Η.Ε.Ω. Τελευταία εμφανίστηκε η τάση συνδυασμού της φωτοδυναμικής θεραπείας με έγχυση τριαμκινόλης ενδοουλοειδικά ώστε να υπάρξει συνεργική αντιαγγειογεννητική δράση (Rechtman E,2004).

5.3. ΔΙΑ ΜΕΣΟΥ ΤΗΣ ΚΟΡΗΣ ΘΕΡΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ(TTT)

Νεότερη, πολλά υποσχόμενη στην αρχή τεχνική για αντιμετώπιση κρύφια και υπολειπόμενων κλασσικών νεοαγγειακών μεμβρανών με διάμετρο βλάβης <3,0mm με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Rogers AH 2001, Reichel E 1999, Algvere PV 2003,

Thomas A. Ciulla 2003,), καθώς η ακτινοβολία μήκους 810nm διαπερνά τον ιδίως αμφιβληστροειδή και το μελάγχρουν επιθήλιο στοχεύοντας απευθείας στη νεοαγγειακή μεμβράνη οδηγώντας σε απόφραξη και καταστροφή της, με ελάχιστη θερμική καταστροφή των υπόλοιπων γύρω ιστών. Η μετέπειτα εφαρμογή στην κλινική πράξη δεν επιβεβαίωσαν τις τόσο ενθαρρυντικές αρχικές διαπιστώσεις, με αποτέλεσμα σήμερα πλέον να έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί

5.4. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΦΟΦΟΡΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ ΤΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Προϋποθέτει την εντόπισή του με χρήση της δυναμικής φλουοραγγειογραφίας και της αγγειογραφίας με ινδοκυανίνη. Κατόπιν καταστρέφουμε το τροφοφόρο αγγείο με τη χρήση του diode laser.

Πλεονεκτήματα της πιο πάνω μεθόδου το χαμηλό κόστος και η μικρή συχνότητα επιπλοκών. Η αποτελεσματικότητά της όμως βρίσκεται υπό συνεχή συζήτηση.

5.5. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Σε αυτές συναντούμε: ι) την χειρουργική αφαίρεση της νεοαγγειακής μεμβράνης και ιι) την χειρουργική μετάθεση της ωχράς κηλίδας.

Και οι δύο μέθοδοι δεν εμφανίζουν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

5.6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ.

Η ενδοουαλοειδική χρήση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών αποτέλεσε τον επόμενο μεγάλο σταθμό για την αντιμετώπιση της Η.Ε.Ω και αποτελεί πλέον μέρος της καθημερινής κλινικής πρακτικής σε παγκόσμια κλίμακα.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν για ενδοουαλοειδική έγχυση χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες:

- α) αντιαγγειογενετικά στεροειδή,
- β) αντιαγγειογενετικοί παράγοντες-Αντι-VEGF ουσίες.

5.6.1. ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Βασιζόμενοι σε κλινικές μελέτες και εργαστηριακά ευρήματα οι Machemer, Graham, Peyman (Graham RO, 1974- Tano Y, 1980- Tano Y 1980- Machemer R, 1979) και συνεργάτες τους προτείνουν πρώτοι (1974) την ενδοουαλοειδική εφαρμογή της υδατοδιαλυτής κορτιζόνης (**δεξαμεθαζόνη**) για την καταστολή της ενδοφθάλμιας φλεγμονής.

Τα κορτικοστεροειδή έχουν τόσο άμεση όσο και έμμεση δράση στην φλεγμονή, αγγειογένεση και αγγειακή διαπερατότητα. Κυρίαρχη δράση των στεροειδών αποτελεί η αντιφλεγμονώδης και αντιοιδηματική δράση ενώ η αντιαγγειογενετική τους ικανότητα είναι σχετικά μικρή μειώνοντας κυρίως την έκκριση ουσιών όπως οι κυτοκίνες που προάγουν την αγγειογενεση (Hori Y,1996).

Ήταν γνωστό πως η αντιφλεγμονώδης δράση των κορτικοστεροειδών οφειλόταν στη μείωση της διαπερατότητας των τριχοειδών (Penfold PL,2000) και στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των ουδετεροφίλων πολυμορφοπύρηνων και των ινοβλαστών, με αποτέλεσμα η ενδοϋαλοειδική έγχυση να έχει συγχρόνως με την αντιφλεγμονώδη και αποιδηματική δράση (Machemer R 1979, Wilson CA 1992, Folkman J 1987) Επιπλέον σταθεροποιούν τον έσω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό, ελέγχουν την παραγωγή του VEGF (Penfold PL 2000, Halaby IA 2002, Perreti M 2000, Nauck M 1997) και αναστέλλουν την μετανάστευση και ενεργοποίηση των κυττάρων της φλεγμονής καθώς και τη σύνθεση και έκκριση παραγόντων όπως οι προσταγλανδίνες και οι λευκοτριένες.

Καθώς η υδατοδιαλυτή κορτιζόνη είχε το μειονέκτημα της γρήγορης απορρόφησης μέσα στο πρώτο 24ωρο από τον οφθαλμό (Schindler RH,1982), ο Machemer και οι συνεργάτες του οδηγήθηκαν στη χρησιμοποίηση **συνδεδεμένης (depot) μορφής (ακετονική τριαμκινολόνη)** που παραμένει στον οφθαλμό από 2 έως και 5 μήνες, δηλαδή για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι μια απλή δόση υδατοδιαλυτής κορτιζόνης (Machemer R,1996).

Έτσι επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις κορτιζόνης στην περιοχή της ενδοφθάλμιας φλεγμονής και αποφεύγονται οι συστηματικές παρενέργειές της καθώς για να επιτευχθούν αντίστοιχες συγκεντρώσεις στην περιοχή του οφθαλμού απαιτούνται μεγάλες δόσεις per os.

Στην κατηγορία των αντιαγγειογενετικών στεροειδών υπάγεται και το **Anecortave Acetate (Retaane)** που χρησιμοποιείται με οπίσθια εξωσκληρική χορήγηση και όχι ενδοϋαλοειδικά όπως τα υπόλοιπα στεροειδή. Αυτό αποτελεί ασφαλή μέθοδο χορήγησης αποφεύγοντας έτσι τους πιθανούς κινδύνους της ενδοϋαλοειδικής έγχυσης. Το Retaane δεν έχει πάρει επίσημα άδεια κυκλοφορίας από το FDA, τον αντίστοιχο ΕΟΦ της ΗΠΑ. και δεν έχει ευρεία εφαρμογή στη θεραπεία της ΗΕΩ.

5.6.2. ANΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-Αντι-VEGF ουσίες

Οι **αντι-VEGF** παράγοντες είναι σήμερα οι πλέον διαδεδομένες ουσίες παγκοσμίως για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής μορφής της Η.Ε.Ω.

Κοινά χαρακτηριστικό των αντι- VEGF ουσιών είναι η κοινή οδός χορήγησής τους μέσω ενδοουλοειδικής έγχυσης.

Διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες: α) ολιγονουκλεοτίδια (RNA απομερές) με εκπρόσωπο την ουσία **Pegaptanib Sodium (Macugen)** (Gragoudas ES,2004) και β) ουδετεροποιητικά αντισώματα με εκπροσώπους τις ουσίες **Ranibizumab (Lucentis)** και **Bevacizumab (Avastin)**.

Η δραστηριότητά τους οφείλεται στην αναστολή της έκφρασης του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ισχυρότατου μιτογόνου παράγοντα των ενδοθηλιακών κυττάρων και της αγγειογένεσης με αποδεδειγμένη συμμετοχή στην νεοαγγειακού τύπου Η.Ε.Ω. (Kliffen M,1997). Από την εποχή της απομόνωσης του VEGF παράγοντα από τους Ferrara και Henzel το 1989 (Ferrara N,1989) ο ρόλος του έχει μελετηθεί διεξοδικά κυρίως τα τελευταία χρόνια τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Είναι πρωτεΐνη με τέσσερις διαφορετικές ισομορφές από τις οποίες η ισομορφή 165 φαίνεται ότι παίζει κυρίαρχο ρόλο στην νεοαγγειακή μορφή της Η.Ε.Ω.

Εκκρίνεται σε συνθήκες ισχαιμίας και προάγει την αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας συγχρόνως με την δημιουργία νεοαγγείωσης. Ως εκ τούτου αναγνωρίζοντας τον κυρίαρχο ρόλο του VEGF στην οφθαλμική αγγειογένεση, είναι λογικό οι αντι-VEGF ουσίες να δημιουργήσουν κλίμα ενθουσιασμού όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους ενάντια στην τριχοειδική διαρροή και παθολογική νεοαγγείωση. Προβληματισμό ωστόσο δημιουργεί η παρουσία του VEGF στο φυσιολογικό οφθαλμό, που σημαίνει ότι διαδραματίζει και φυσιολογικό ρόλο, καθώς και οι πιθανές συστηματικές επιπλοκές από την αναστολή της ευεργετικής αγγειογένεσης που συμβαίνει, π.χ. στην ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Συγχρόνως όμως με το κλίμα ενθουσιασμού προκύπτει και έντονος σκεπτικισμός σχετικά με την συχνή (μηνιαία) επαναληψιμότητα των φαρμάκων και τις συνέπειες αυτής της διαδικασίας τόσο με το υψηλό κόστος όσο και με την ασφάλεια της θεραπείας. Έτσι βρίσκεται πλέον σε εξέλιξη μια προσπάθεια για νέα ενισχυμένα σκευάσματα αντι-VEGF ουσιών ώστε να επιτυγχάνεται μείωση του συνολικού αριθμού των εγχύσεων, με παράλληλη διατήρηση της αποτελεσματικότητας όσον αφορά τη σταθεροποίηση αλλά και τη βελτίωση της οπτικής οξύτητας.

5.7. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Το τελευταίο διάστημα μελετώνται εντατικά διάφοροι συνδυασμοί (διπλοί ή τριπλοί) μεταξύ διαφόρων θεραπειών, όπως αντι- VEGF, στεροειδών και φωτοδυναμικής θεραπείας-PDT για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής Η.Ε.Ω. Η λογική βάση είναι αφενός η αντιμετώπιση καθενός από τους παθοφυσιολογικούς παράγοντες δημιουρ-
γί-

ας χοριοειδικής νεοαγγείωσης στηριζόμενοι στη συνεργική δράση τους και αφετέρου η μείωση της συχνότητας των ενδοαλοειδικών ενέσεων. Οι μελέτες αυτές βρίσκονται σε εξέλιξη και τα αποτελέσματα όλων αυτών αναμένονται με πολύ μεγάλο ενδιαφέρον στο άμεσο μέλλον.

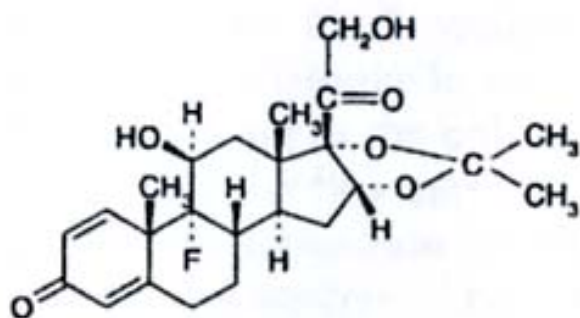
5.8. ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Καθώς η γνώση για τους μηχανισμούς της παθολογικής νεοαγγείωσης στα πλαίσια της ΗΕΩ εξελίσσεται με το χρόνο, αυτό οδηγεί σταδιακά, πέρα από τους VEGF αναστολείς, στη μελέτη νέων φαρμάκων που στοχεύουν στην αναστολή αυτών ακριβώς των μηχανισμών με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για το μέλλον. Δοκιμάζονται νέες ουσίες όπως ο αναστολέας συμπληρώματος, τα ανάλογα πολυαμίδης (Donald D' Amigo, 2008) οι ανταγωνιστές των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, ο αναστολέας του πυρηνικού παράγοντα Κβ, οι αναστολείς της οφθαλμικής φλεγμονής (Remicade, Zepanax, MacuSight), ο PEDF-παράγοντας, ο παράγοντας PDGF-B, τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον και αισιοδοξία.

6. ΔΙΑΛΥΜΑ ΑΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ (KENACORT)

6.1 ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η ακετονική τριαμκινολόνη είναι συνθετικό κορτικοστεροειδές από την οικογένεια των γλυκοκορτικοειδών. Το πλήρες όνομα είναι 9-φλουρο-11β,21-διυδροξυ-16α,17α-ισοπροπυλιδινεδιοξυπρεγνα—1,4-διενυ-3,20 διόνη (Εικόνα 23). Αναλύοντας τη χημική σύνθεση διαπιστώνουμε την αντικατάσταση του ατόμου υδρογόνου από φθόριο στην θέση εννέα (9) του μορίου της τριαμκινολόνης (LekhaGopal, 2007).



triamcinolone acetonide

Εικόνα 23. Χημικός τύπος ακετονικής τριαμκινολόνης

6.2. ΧΡΗΣΗ ΑΚΕΤΟΝΙΚΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η χρήση της στην ιατρική πέρα από την οφθαλμολογία έχει αναφερθεί και στην δερματολογία, ρευματολογία και αλλεργιολογία ως αντιφλεγμονώδες και αποιδηματικό μέσο (LekhaGopal,2007).

Στην οφθαλμολογία η ενδοουλοειδική της έγχυση συναντάται για την αντιμετώπιση της νεοαγγείωσης στον αμφιβληστροειδή και σε άλλες παθήσεις εκτός της Η.Ε.Ω. όπως στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, στο σύνδρομο οφθαλμικής ιστοπλάσμωσης (Rechtman E,2003), στη νεοαγγείωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου (Danis RP,1996), για την αντιμετώπιση της νεοαγγείωσης της ίριδας (Jonas JB,2002) και της προ της φθίσης οφθαλμικής υποτονίας (Jonas JB,2001)

Την συναντούμε συχνά ως φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας ποικίλης αιτιολογίας όπως το ψευδοφακικό (Benhamou N,2003) το διαβητικό (Jonas JB,2001- Jonas JB,2003) το ιδιοπαθές (Scott IU,2003), σε απόφραξη κεντρικής φλέβας (Park CH,2003- Greenberg PB,2002), σε χρόνια ραγοειδίτιδα (Degenring RF,2003). Στους ασθενείς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια που υφίστανται υαλοειδεκτομή, η τριαμκινολόνη χρησιμοποιείται διεγχειρητικά για τον χρωματισμό της οπισθίας υαλοειδικής μεμβράνης ώστε να αφαιρεθεί πλήρως (Jonas JB,2003- Jonas JB,2003) ενώ κάποιες μελέτες αναφέρουν πως μετεγχειρητικά συντελεί στον περιορισμό της ρήξης του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού στο διαβητικό οίδημα (Sakamoto T,2002).

6.3. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ ΓΙΑ ΕΝΔΟΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Στο εμπόριο η ακετονική τριαμκινολόνη κυκλοφορεί με μορφή εστέρα σε κατάσταση λευκής σκόνης. Είναι πρακτικά αδιάλυτη στο νερό αλλά διαλυτή στην αλκοόλη. Η εμπορική συσκευασία που κυκλοφορεί στη χώρα μας και στην υπόλοιπη Ευρώπη είναι σε μορφή φιαλιδίου με την επωνυμία Kenacort (Kenalog στις Η.Π.Α.) της φαρμακευτικής εταιρείας Bristol- Mayers Squibb. Το εναιώρημα αυτό συνολικού όγκου 1ml περιέχει 40mg ακετονικής τριαμκινολόνης ως κύριας δραστικής ουσίας συνοδευόμενη από τα πιο κάτω έκδοχα: 9,0 mg βενζυλική αλκοόλη, 7,5 mg χλωριούχος καρβοξυμεθυλοσελουλόζη(CMC)και 0,4 mg πολυσορβόλη 80.

Υπάρχουν διάφορες μελέτες σε εξέλιξη σχετικά με την δοσολογία της τριαμκινολόνης που ενίεται ενδοουλοειδικά. Η δοσολογία της ακετονικής τριαμκινολόνης κυμαίνεται από 4-20mg.

Στη δική μας μελέτη ενίουμε 10mg από το προαναφερθέν εναιώρημα ενδοουλοειδικά. Για να επιτευχθεί αυτό ακολουθούμε την πιο κάτω διαδικασία. Αφού ανακαινίσουμε αρκετές φορές το φιαλίδιο του Kenacort ώστε να προκύψει ομοιόμορφο εναιώρημα της τριαμκινολόνης μέσα στο φιαλίδιο, αφαιρούμε με μια σύριγγα 1ml, συνολικά 0,25ml που υπολογίζουμε ότι εμπεριέχουν 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης. Το εναιώρημα αυτό εμπεριέχει έκδοχα όπως η βενζυλική αλκοόλη, η καρβοξυμεθυλοσελουλόζη και πολυσορβόλη 80. Αν και έχει αποδειχτεί ότι τα έκδοχα αυτά σε συγκεκριμένες παρόμοιες με αυτές του kenacort δεν είναι τοξικά στους οφθαλμούς των κουνελιών (Mc Cuen BW II,1981, Morrison V,2006), η διεθνής πρακτική έγκειται στην ελαχιστοποίηση των εκδόχων κατά την ενδοουλοειδική ένεση (Nishimura A,2003, Hida T,1986), ώστε να αποφύγουμε πιθανή άσηπτη φλεγμονή.

Έτσι, για την ελαχιστοποίηση των εκδόχων του διαλύματος της τριαμκινολόνης συναντάται βιβλιογραφικά η χρησιμοποίηση μεμβρανώδους φίλτρου με πόρους 5,0-μm ή 0,45-μm που συγκρατούν τους κρυστάλλους τριαμκινολόνης απαλλάσσοντας το διάλυμα από τα έκδοχα (Nishimura A,2003), ή η μέθοδος του Jonas που έχει το μειονέκτημα ότι απαιτεί τουλάχιστον 25 min (Jonas JB,2000).

Στη μελέτη μας επιχειρούμε να αφαιρέσουμε τα έκδοχα, όσο αυτό είναι δυνατό, με αναστροφή του περιεχομένου της σύριγγας με τα 0,25ml διαλύματος ακετονικής τριαμκινολόνης. Λόγω της βαρύτητας οι κρύσταλλοι της ακετονικής τριαμκινολόνης θα καθιζάνουν χαμηλά ενώ ο διαλύτης και τα υπόλοιπα έκδοχα θα βρεθούν στο ανώτερο τμήμα της σύριγγας. Ύστερα από 15 λεπτά ολοκλήρωσης της διαδικασίας πιέζουμε το έμβολο της σύριγγας και αφαιρούμε το ανώτερο περιεχόμενο που είναι σε υγρή μορφή ώστε να παραμείνει το κατώτερο τμήμα που εμπεριέχει σχεδόν αποκλειστικά τους λευκούς κρυστάλλους της ακετονικής τριαμκινολόνης με ελάχιστο έκδοχο. Αυτό το υπόλοιπο που περιέχει τα 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης είναι το διάλυμα που τελικά ενίεται ενδοουλοειδικά (Ranson NT, 2002).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

1.1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς που έχουν επιλεγεί στη μελέτη μας διατρέχουν συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Είναι άτομα άνω των 50 ετών με πρόσφατη μείωση ή πτώση της όρασης οφειλόμενη σε εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ και στα οποία ο φλουοραγγειογραφικός έλεγχος έδειξε απόκρυφη ή μεικτή (απόκρυφη και κλασσική) νεοαγγειακή μεμβράνη ή αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου με ή χωρίς οπισθία αποκόλληση υαλοειδούς. Τα άτομα αυτά ήταν ακατάλληλα ή αρνούνταν τη διενέργεια φωτοδυναμικής θεραπείας.

Η καλύτερη διορθούμενη οπτική οξύτητα(BCVA) είναι τουλάχιστον 1/40 (>10/400) μετρούμενη με τους πίνακες οπτικής οξύτητας ETDRS⁴

Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών αποτελούν η ύπαρξη μιας σειράς από σοβαρές οφθαλμικές παθήσεις όπως η διαβητική και υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, η δυστροφία της ωχράς κηλίδας, οι αγγειοειδείς ταινίες, η υψηλή μυωπία (>8 διοπτριών), το γλαύκωμα με συνοδό γλαυκωματική έκπτωση του οπτικού πεδίου, η οπή της ωχράς, η επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη, ο νυσταγμός.

Επίσης η λήψη από το στόμα στεροειδών καθώς και φαρμάκων που επηρεάζουν τη λειτουργία της ωχράς κηλίδας όπως η χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, θειούχα, θειοριδαζίνη και χλωροπρομαζίνη.

Αιτίες αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη αποτελούν εκείνες οι φυσικές, κοινωνικές ή ιατρικές συνθήκες που δυσκολεύουν τον περιοδικό έλεγχο της λειτουργίας του πάσχοντος οφθαλμού όπως η νοητική υστέρηση και η αδυναμία μετεγχειρητικού ελέγχου λόγω δυσχέρειας μετακίνησης του ασθενή.

1.2. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Προεγχειρητικά πριν την εφαρμογή της ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοϋαλοειδικά έγινε η καταγραφή των πιο κάτω παραμέτρων:

- ηλικία και φύλο του ασθενούς
- οπτική οξύτητα για μακρὰ
- οπτική οξύτητα για κοντὰ
- μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (τόνος)
- φλουοραγγειογραφία
- οπτική τομογραφία συνοχής(O.C.T.)

1.3. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗΣ ΕΝΕΣΗΣ

Η ένεση της ακετονικής τριαμκινολόνης ενδουαλοειδικά είναι μια οφθαλμολογική χειρουργική πράξη που απαιτεί την δέουσα προσοχή από τον οφθαλμίατρο που θα την επιτελέσει. Γίνεται πάντοτε υπό άσηπτες συνθήκες σε χειρουργικό περιβάλλον, ώστε να επιτυγχάνονται οι καλύτερες δυνατές συνθήκες αντισηψίας (Aiello et al, 2004) (Εικόνα.24)

Τεχνική εγχύσεως



- Τοπική αναισθησία
- Βλεφαροδιαστολέα
- Betadine 5%
- Στυλεός με ξυλοκαΐνη στην 5^η ή 7^η για 5´
- Βελόνη 27 gauge
- Pars plana 0.1ml

Εικόνα 24. Τεχνική έγχυσης ακετονικής τριαμκινολόνης ενδουαλοειδικά.

Στον υπό θεραπεία οφθαλμό γίνεται διαστολή της κόρης. Στη συνέχεια εφαρμόζουμε τοπική αναισθησία με ενστάλλαξη τοπικού αναισθητικού και προχωρούμε στη χορήγηση αντιμικροβιακού κολλυρίου ευρέος φάσματος.

Το περιοφθαλμικό δέρμα, τα βλέφαρα και οι βλεφαρίδες εμβαπτίζονται με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης (Betadine 10%) και ακολουθεί το αποστειρωμένο κάλυμμα πάνω στον οφθαλμό. Υπό το χειρουργικό μικροσκόπιο τοποθετούμε βλεφαροδιαστολέα. Ακολουθεί η εφαρμογή 2-3 σταγόνων διαλύματος Betadine 5% στο σάκκο του επιπεφυκότα για τοπική αντισηψία που προκύπτει από την αραίωση Betadine σε ίσα μέρη με BSS και περιμένουμε 1,5 λεπτό περίπου.

Στη συνέχεια μαρκάρουμε το σημείο εισόδου για την έγχυση, στο κατώτερο και έσω (ρινικά) τεταρτημόριο του βολβού (περίπου στην 6^η-8^η ώρα) και σε απόσταση 3-3,5mm από το ΣΚΟ (pars plana), αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του βολβού του οφθαλμού.

Χρησιμοποιώντας βαμβακοφόρο στυλεό εμβαπτισμένο πρώτα σε Betadine 10% και έπειτα σε ξυλοκαΐνη, εφαρμόζουμε διαδοχικές μαλάξεις στο σημείο εισόδου για 2-3 λεπτά, ώστε να πετύχουμε αφ'ενός μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης και αφ'ετέρου αναισθησία του σημείου της ένεσης.

Μετά από παρασκευή του εναιωρήματος, εισάγουμε με παρακέντηση της υαλοειδικής κοιλότητας, 0,1 ml Kenacort-A 40 που εμπεριέχει 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης, στο μαρκαρισμένο σημείο δια μέσου του επιπεφυκότα. Χρησιμοποιούμε σύριγγα 1 ml με βελόνα 27G που την εισάγουμε περίπου 3 mm, ενίοντας αργά και σταθερά (3-4sec) το εναιώρημα. Κατά την διάρκεια της έγχυσης ο βολβός είναι στραμμένος προς τα άνω ώστε η μεγαλύτερη ποσότητα του εναιωρήματος που ενίεται να παραμένει μακριά από τον άξονα της όρασης στην κατώτερη υαλοειδική κοιλότητα (Εικόνα.25).

Μετά την απομάκρυνση της βελόνας εφαρμόζουμε αντιμικροβιακό κολλύριο ευρέως φάσματος.



Εικόνα 25. Εναιώρημα τριαμκινολόνης στο κατώτερο υαλοειδές.

1.4. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΕΝΕΣΗ

Μετά την έγχυση, ο ασθενής παραμένει σε ύπτια θέση για λίγα λεπτά.

Η παρακολούθηση αρχίζει άμεσα εξετάζοντας προσεκτικά τον βυθό και ελέγχοντας την αιμάτωση των αγγείων της κεφαλής του οπτικού νεύρου συγχρόνως με τονομετρία εντός 30 λεπτών από την ένεση. Εάν διαπιστωθεί μείωση του εύρους των αρτηριών από απότομη και σημαντική αύξηση της πίεσης στην ενδοουλοειδική κοιλότητα παρακεντούμε τον πρόσθιο θάλαμο με λόγχη 19 ή 20G. Έτσι, μειώνοντας την ενδοφθάλμια πίεση επιτυγχάνεται αντίστοιχη ελάττωση της πίεσης στην υαλοειδική κοιλότητα και αποκατάσταση στην κυκλοφορία του αγγειακού δικτύου.

Καλύπτουμε τον υπό θεραπεία οφθαλμό με μικτό κολλύριο ευρέως φάσματος 4 φορές ημερησίως για μια βδομάδα περίπου. Ζητάμε από τον ασθενή να αναφέρει αμέσως τυχόν σημεία φλεγμονής ή μόλυνσης, όπως πόνο ή ενοχλήσεις στο μάτι, ευαισθησία στο φως, οπτικά φαινόμενα από το υαλοειδές, επιδείνωση της ερυθρότητας ή αλλοιώσεις στην όραση.

Παρακολουθούμε τους ασθενείς κυρίως την πρώτη βδομάδα μετά την ένεση ώστε να επιτραπεί η έγκαιρη θεραπεία τυχόν μόλυνσης.

1.5. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Στους ασθενείς αυτούς μετά την ενδοουλοειδική ένεση 0,1ml 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης πραγματοποιήθηκαν συνολικά 5 επανέλεγχοι(follow up),σε καθορισμένες χρονικές στιγμές, έτσι ώστε να προσδιορισθεί η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών καταγράφοντας οποιαδήποτε επιθυμητή και ανεπιθύμητη μεταβολή παρουσιαστεί. Οι επανεξετάσεις πραγματοποιήθηκαν:

- i) την πρώτη ημέρα μετά την ένεση τριαμκινολόνης.
- ii) την πρώτη βδομάδα.
- iii) τον πρώτο μήνα.
- iv) τον τρίτο μήνα.
- v) τον έκτο μήνα.

Κατά τη διάρκεια των επανελέγχων καταγράφηκαν:

- α. Η οπτική οξύτητα για μακρὰ και κοντά.
- β. Η ενδοφθάλμια πίεση.
- γ. Η Οπτική τομογραφία συνοχής(O.C.T.) στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα, με την οποία γίνεται ποσοτική εκτίμηση της τυχόν βελτίωσης του οιδήματος (ελάττωση πάχους ωχράς).

- δ. Ο φλουοραγγειογραφικός έλεγχος στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα, με τον οποίο γίνεται εκτίμηση της πιθανής μείωσης της διαπερατότητας των τριχοειδών στη περιοχή της ωχράς.
- ε. Οι τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, η θόλωση του κρυσταλλοειδούς φακού, η ενδοϋαλοειδική αιμορραγία, η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η ενδοφθαλμίτιδα.

Κανείς από τους ασθενείς δεν υποβλήθηκε σε συμπληρωματική ένεση τριαμινολόνης ή σε άλλη θεραπεία κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης.

1.6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Οι ποσοτικές μεταβλητές συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας μέσες τιμές με τυπικές αποκλίσεις (standard deviation [SD]) και διάμεσες τιμές με εύρη (ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή). Η διάμεση τιμή πλεονεκτεί έναντι του μέσης τιμής στο ότι δεν επηρεάζεται από την παρουσία ακραίων τιμών που απέχουν πολύ από όλες τις άλλες τιμές. Επίσης, η διάμεση τιμή προτιμάται όταν τα δεδομένα δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό. Συνήθως, για μικρά δείγματα εφαρμόζεται μη-παραμετρική ανάλυση. Τα θηκογράμματα (box plots) χρησιμοποιήθηκαν για την γραφική παρουσίαση αυτών των δεδομένων.

Οι μεταβολές των ποσοτικών μεταβλητών στο χρόνο ελέγχθηκαν με τη μη-παραμετρική δοκιμασία κατά Friedman (Friedman' test). Η μη-παραμετρική δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) εφαρμόστηκε για τη σύγκριση των ομάδων ασθενών μέσα σε κάθε χρονική στιγμή.

Οι ποιοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν με πίνακες συχνοτήτων και η σύγκριση ποσοστών ανάμεσα στις υπομάδες εκτιμήθηκε με την ακριβή δοκιμασία κατά Fisher (Fisher's exact test).

Σ' όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο σημαντικότητας p (πιθανότητα λάθους αρχικής υπόθεσης) ορίστηκε ως 0,05 και αμφίπλευρο. Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ότι αντιπροσωπεύουν διαφορές στατιστικά σημαντικές. Οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 15.0.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Το σύνολο της μελέτης αποτελείται από συνολικά 23 άτομα (26 οφθαλμοί). Από τα 23 άτομα οι 9(39,13%) είναι άντρες και οι 14(60,87%) γυναίκες. Από το σύνολο των 23 ασθενών, σε 11(47,82%) παρατηρήθηκε η νεοαγγειακή μεμβράνη στον αριστερό οφθαλμό, σε 9 (39,13%) στον δεξιό και σε 3(13,04%) ασθενείς αμφοτερόπλευρα.

Τα βασικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης καταγράφονται στο Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών

Χαρακτηριστικό	Τιμή
Συνολικός αριθμός οφθαλμών	26
Αριθμός ασθενών	23
Αριθμός ανδρών (%)	9 (39,13%)
Αριθμός γυναικών (%)	14 (60,87%)
Μέση ηλικία σε έτη ±σταθερή απόκλιση	72,73 ±5,48 (86-64)
Μέση οπτική οξύτητα προεγχειρητικά±σταθερή απόκλιση	0,11 ±0,10(0,03-0,40)
Μέσο πάχος ωχράς προεγχειρητικά±σταθερή απόκλιση	322.08±88,801(197-525)

Έτσι η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης μας είναι τα 72,73±5,48 έτη (μέση ηλικία ± σταθερή απόκλιση), η μέση οπτική οξύτητα προεγχειρητικά ήταν 0,11±0,10 μονάδες Snellen ενώ το μέσο πάχος ωχράς ήταν 322,08±88,801 microns.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προεγχειρητικής οπτικής οξύτητας και του πάχους της ωχράς ($r_s = 0.095$, $p=0.644$) (Παράρτημα, πίνακαςV).

Το σύνολο των κλινικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών προεγχειρητικά απεικονίζονται στο Πίνακα I ενώ τα μετεγχειρητικά στον 1^ο:3^ο και 6^ο μήνα στους Πίνακες II, III, IV (βλέπε Παράρτημα).

Στη συνέχεια χωρίζουμε τους ασθενείς σε 4 υπομάδες:

2.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΓΡΗ ΗΕΩ

Αναλυτικά οι 26 οφθαλμοί (23 ασθενείς) της μελέτης μας διακρίνονται αρχικά σε 2 ομάδες, ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι οπισθίας αποκόλλησης του υαλοειδούς (Posterior Vitreous Detachment) όπως αυτή διαπιστώνεται κλινικά με τη βιομικροσκόπηση του οφθαλμού και επιβεβαιώνεται παρακλινικά με την OCT-3 (Εικόνα...)

Στην ομάδα Α(6 οφθαλμοί, 23,07%) κατατάσσουμε τους οφθαλμούς με οπισθία αποκόλληση υαλοειδούς ενώ στην ομάδα Β(20 οφθαλμοί, 76,92%) περιλαμβάνονται οι οφθαλμοί που το υαλοειδές είναι προσκολλημένο στον αμφιβληστροειδή.

Στη συνέχεια προχωρούμε στο διαχωρισμό της ομάδας Β (χωρίς οπισθία αποκόλληση υαλοειδούς) σε τρεις επιμέρους υποομάδες(Β1, Β2 και Β3) σύμφωνα με τα φλουοραγγειογραφικά δεδομένα της νεοαγγειακής μεμβράνης. Έτσι συνολικά έχουμε την κατηγοριοποίηση των ασθενών της μελέτης μας σε 4 υποομάδες:

a) Στην ομάδα Α (6 οφθαλμοί, 23,07%) εντάσσονται οι ασθενείς με εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ και οπισθία αποκόλληση υαλοειδούς ανεξάρτητα από το είδος της νεοαγγειακής μεμβράνης (απόκρυφη, μεικτή ή αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου) που αποκαλύπτεται στην φλουοραγγειογραφία

b) Στην ομάδα Β(20 οφθαλμοί, 76,92%) κατατάσσουμε τους ασθενείς με εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ με προσκολλημένο το οπίσθιο υαλοειδές, τους οποίους, στη συνέχεια σύμφωνα με τα φλουοραγγειογραφικά δεδομένα, τους κατατάσσουμε στις εξής τρεις υποομάδες:

bi) Στην υποομάδα Β1(6 οφθαλμοί, 30%) με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου,

bii) στην υποομάδα Β2 (8 οφθαλμοί, 40%) με απόκρυφη νεοαγγειακή μεμβράνη και τέλος,

biii) στην υποομάδα Β3(6 οφθαλμοί, 30%) με μεικτή (απόκρυφη+κλασσική) νεοαγγειακή μεμβράνη.

Στη συνέχεια προχωρούμε σε συγκριτική μελέτη ορισμένων από τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των 4 υποομάδων.

Όσον αφορά την ηλικία, η διάμεση τιμή της ηλικίας των ασθενών ήταν 72 ετών, κυμαινόταν από 64 μέχρι 86 ετών και η ηλικία ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων ($p=0.987$) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Σύγκριση ηλικίας μεταξύ των 4 υπομάδων

ΟΜΑΔΑ	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	6	72.17	4.07	72.50	65	76
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	6	71.67	4.84	73.00	64	77
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	8	73.13	5.79	73.00	64	81
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	6	73.83	7.73	70.00	67	86
ΣΥΝΟΛΟ	26	72.73	5.48	72.00	64	86

P=0.987, Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test)

Όσον αφορά το φύλο, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες(65,4%) και δεν διέφερε σημαντικά η κατανομή του φύλου μεταξύ των ομάδων (p=0.625) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Σχέση φύλου και ομάδας

			ΦΥΛΟ		ΣΥΝΟΛΟ
			Άνδρες	Γυναίκες	
ΟΜΑΔΑ	ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	Συχνότητα	1	5	6
		Ποσοστό	16.7%	83.3%	100.0%
	ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	Συχνότητα	2	4	6
		Ποσοστό	33.3%	66.7%	100.0%
	ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	Συχνότητα	4	4	8
		Ποσοστό	50.0%	50.0%	100.0%
	ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	Συχνότητα	2	4	6
		Ποσοστό	33.3%	66.7%	100.0%
ΣΥΝΟΛΟ	Συχνότητα		9	17	26
	Ποσοστό		34.6%	65.4%	100.0%

P=0.625, Ακριβή δοκιμασία κατά Fisher (Fisher's exact test)

Το σφαιρικό ισοδύναμο για διόρθωση για μακρυά της κάθε υποομάδας απεικονίζεται στον Πίνακα 4. Δε διακρίνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στο σφαιρικό ισοδύναμο για διόρθωση για μακρυά ($p = 0.194$)

Πίνακας 4. Σύγκριση μέσης τιμής σφαιρικού ισοδυναμού για μακρινή διόρθωση των 4 υπομάδων.

ΟΜΑΔΑ	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	6	-0.50	0.94	-0.63	-2.00	.50
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΓΧΡΟΥ	6	0.96	0.94	1.13	-0.50	2.00
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	8	-0.09	1.30	-0.75	-1.25	2.00
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	6	0.42	1.32	0.38	-1.25	2.25
ΣΥΝΟΛΟ	26	0.17	1.21	0.25	-2.00	2.25

$P=0.194$, Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test)

Η μέση οπτική οξύτητα προεγχειρητικά στην υποομάδα B1 ήταν $0,15 \pm 0,07$, στην υποομάδα B2 $0,08 \pm 0,05$ και στην υποομάδα B3 $0,07 \pm 0,03$ και σε σύγκριση και με την ομάδα A $0,15 \pm 0,17$ (με οπισθία αποκόλληση υαλοειδούς), δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p = 0,138$) (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Σύγκριση μέσης Οπτική Οξύτητα (Snellen) των 4 υπομάδων προεγχειρητικά.

Ομάδα		Προεγχειρητικά
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6
	Μέση τιμή	0.15
	Τυπική απόκλιση	0.17
	Διάμεση τιμή	0.05
	Ελάχιστη τιμή	0.03
	Μέγιστη τιμή	0.40
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6
	Μέση τιμή	0.15
	Τυπική απόκλιση	0.07
	Διάμεση τιμή	0.16
	Ελάχιστη τιμή	0.05
	Μέγιστη τιμή	0.25
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8
	Μέση τιμή	0.08
	Τυπική απόκλιση	0.05
	Διάμεση τιμή	0.05
	Ελάχιστη τιμή	0.05
	Μέγιστη τιμή	0.20
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6
	Μέση τιμή	0.07
	Τυπική απόκλιση	0.03
	Διάμεση τιμή	0.05
	Ελάχιστη τιμή	0.04
	Μέγιστη τιμή	0.10
p-value^b		0.138

Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες.

Αντίστοιχα η οπτική οξύτητα σε κλίμακα ETDRS(LOGMAR) είναι $1,08 \pm 0,5$ για την ομάδα A, $0,87 \pm 0,25$ για την ομάδα B1, $1,19 \pm 0,22$ για την ομάδα B2 και $1,22 \pm 0,17$ για την ομάδα B3 χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων ($p=0,192$) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Σύγκριση μέσης οπτικής οξύτητας(LOGMAR) των 4 υπομάδων προεγχειρητικά

Ομάδα		Προεγχειρητικά
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6
	Μέση τιμή	1.08
	Τυπική απόκλιση	0.50
	Διάμεση τιμή	1.30
	Ελάχιστη τιμή	0.40
	Μέγιστη τιμή	1.60
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6
	Μέση τιμή	0.87
	Τυπική απόκλιση	0.25
	Διάμεση τιμή	0.80
	Ελάχιστη τιμή	0.60
	Μέγιστη τιμή	1.30
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8
	Μέση τιμή	1.19
	Τυπική απόκλιση	0.22
	Διάμεση τιμή	1.30
	Ελάχιστη τιμή	0.70
	Μέγιστη τιμή	1.30
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6
	Μέση τιμή	1.22
	Τυπική απόκλιση	0.17
	Διάμεση τιμή	1.30
	Ελάχιστη τιμή	1.00
	Μέγιστη τιμή	1.40
p-value^β		0.192

Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Συγκρίνοντας την κοντινή όραση(VP) σε μονάδες Jaegger ανάμεσα στις 4 υποομάδες διακρίνουμε προεγχειρητικά 11,83±6,46 για την υποομάδα A, 11,33±3,93 για την B1, 14,88±3,18 για τη B2 και 16,00±0,00 για τη B3 χωρίς να εντοπίζουμε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων(p=0,09)(Πίνακας 7.)

Πίνακας 7. Σύγκριση μέσης Κοντινής Όρασης(VP) σε κλίμακα Jaegger προεγχειρητικά των υπομάδων

Ομάδα		Προεγχειρητικά
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6
	Μέση τιμή	11.83
	Τυπική απόκλιση	6.46
	Διάμεση τιμή	16.00
	Ελάχιστη τιμή	3.00
	Μέγιστη τιμή	16.00
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6
	Μέση τιμή	11.33
	Τυπική απόκλιση	3.93
	Διάμεση τιμή	10.00
	Ελάχιστη τιμή	6.00
	Μέγιστη τιμή	16.00
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8
	Μέση τιμή	14.88
	Τυπική απόκλιση	3.18
	Διάμεση τιμή	16.00
	Ελάχιστη τιμή	7.00
	Μέγιστη τιμή	16.00
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6
	Μέση τιμή	16.00
	Τυπική απόκλιση	0.00
	Διάμεση τιμή	16.00
	Ελάχιστη τιμή	16.00
	Μέγιστη τιμή	16.00
	p-value^β	0.090

Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Το μέσο πάχος της ωχράς στους ασθενείς της υποομάδας B1 προεγχειρητικά ήταν $305,17 \pm 51,67$, στην υποομάδα B2 $339,50 \pm 108,61$, στην υποομάδα B3 $283,33 \pm 28$ και σε σύγκριση με την ομάδα A $354,50 \pm 124,77$ (με οπισθία αποκόλληση υαλοειδούς), δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p=0,606$) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Σύγκριση μέσου πάχους ωχράς μεταξύ των 4 υποομάδων προεγχειρητικά

Ομάδα		Προεγχειρητικά
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6
	Μέση τιμή	354.50
	Τυπική απόκλιση	124.77
	Διάμεση τιμή	346.50
	Ελάχιστη τιμή	208.00
	Μέγιστη τιμή	525.00
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6
	Μέση τιμή	305.17
	Τυπική απόκλιση	51.67
	Διάμεση τιμή	305.00
	Ελάχιστη τιμή	235.00
	Μέγιστη τιμή	382.00
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8
	Μέση τιμή	339.50
	Τυπική απόκλιση	108.61
	Διάμεση τιμή	357.00
	Ελάχιστη τιμή	197.00
	Μέγιστη τιμή	510.00
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6
	Μέση τιμή	283.33
	Τυπική απόκλιση	28.00
	Διάμεση τιμή	280.50
	Ελάχιστη τιμή	258.00
	Μέγιστη τιμή	335.00
	p-value ^β	0.606

Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Ο μέσος όγκος της ωχράς (CV) σε mm³ είναι μία άλλη παράμετρος που μετρήθηκε προεγχειρητικά και δε διέφερε σημαντικά (p=0,585) ανάμεσα στις 4 υποομάδες. Ο μέσος όγκος της ωχράς ήταν 0,28±0,09 για την υποομάδα Α, 0,24±0,04 για την υποομάδα Β1, 0,27±0,09 για την υποομάδα Β2 και 0,22±0,02 για την υποομάδα Β3 (Πίνακας 9.)

Πίνακας 9. Σύγκριση μέσου όγκου ωχράς κηλίδας(CV) μεταξύ των 4 υποομάδων προεγχειρητικά

Ομάδα		Προεγχειρητικά
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6
	Μέση τιμή	0.28
	Τυπική απόκλιση	0.09
	Διάμεση τιμή	0.26
	Ελάχιστη τιμή	0.18
	Μέγιστη τιμή	0.41
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6
	Μέση τιμή	0.24
	Τυπική απόκλιση	0.04
	Διάμεση τιμή	0.24
	Ελάχιστη τιμή	0.19
	Μέγιστη τιμή	0.31
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8
	Μέση τιμή	0.27
	Τυπική απόκλιση	0.09
	Διάμεση τιμή	0.28
	Ελάχιστη τιμή	0.15
	Μέγιστη τιμή	0.40
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6
	Μέση τιμή	0.22
	Τυπική απόκλιση	0.02
	Διάμεση τιμή	0.22
	Ελάχιστη τιμή	0.20
	Μέγιστη τιμή	0.27
	p-value ^β	0.585

^α Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test) για μεταβολές στο χρόνο

^β Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

2.3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Υπεβλήθησαν σε ενδοουλοειδική ένεση και οι 23 ασθενείς(26 συνολικά οφθαλμοί) των 4 υποομάδων κάτω από άσηπτες συνθήκες καθώς παρουσίαζαν πρόσφατη και σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας και δεν ήταν κατάλληλοι ή αρνήθηκαν τη διενέργεια φωτοδυναμικής θεραπείας..

Στον πίνακα I (βλέπε Παράρτημα) έχουμε αναλυτική περιγραφή των προεγχειρητικών χαρακτηριστικών και στους 26 οφθαλμούς ενώ στους πίνακες II., III, IV τα μετεγχειρητικά δεδομένα στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα

Στον πίνακα VI (βλέπε παράρτημα) έχουμε την απεικόνιση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) σε μονάδες Snellen προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στο δείγμα των 26 οφθαλμών ως σύνολο και στον πίνακα VII (βλέπε παράρτημα) έχουμε την BCVA σε κλίμακα ETDRS-logMAR.

Συγκρίνοντας την οπτική οξύτητα και στους 26 οφθαλμούς ως σύνολο κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης σε καμιά χρονική περίοδο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0,05$) είτε μετρώντας την οπτική οξύτητα σε μονάδες Snellen, είτε σε κλίμακα ETDRS-logMAR. Υπήρχε μια τάση($p=0.054$) η οποία έδειχνε ότι η οπτική οξύτητα ήταν αυξημένη στους 3 μήνες μετεγχειρητικά σε σχέση με πριν την ένεση (Πίνακας παρακολούθησης οπτικής οξύτητας συνόλου).

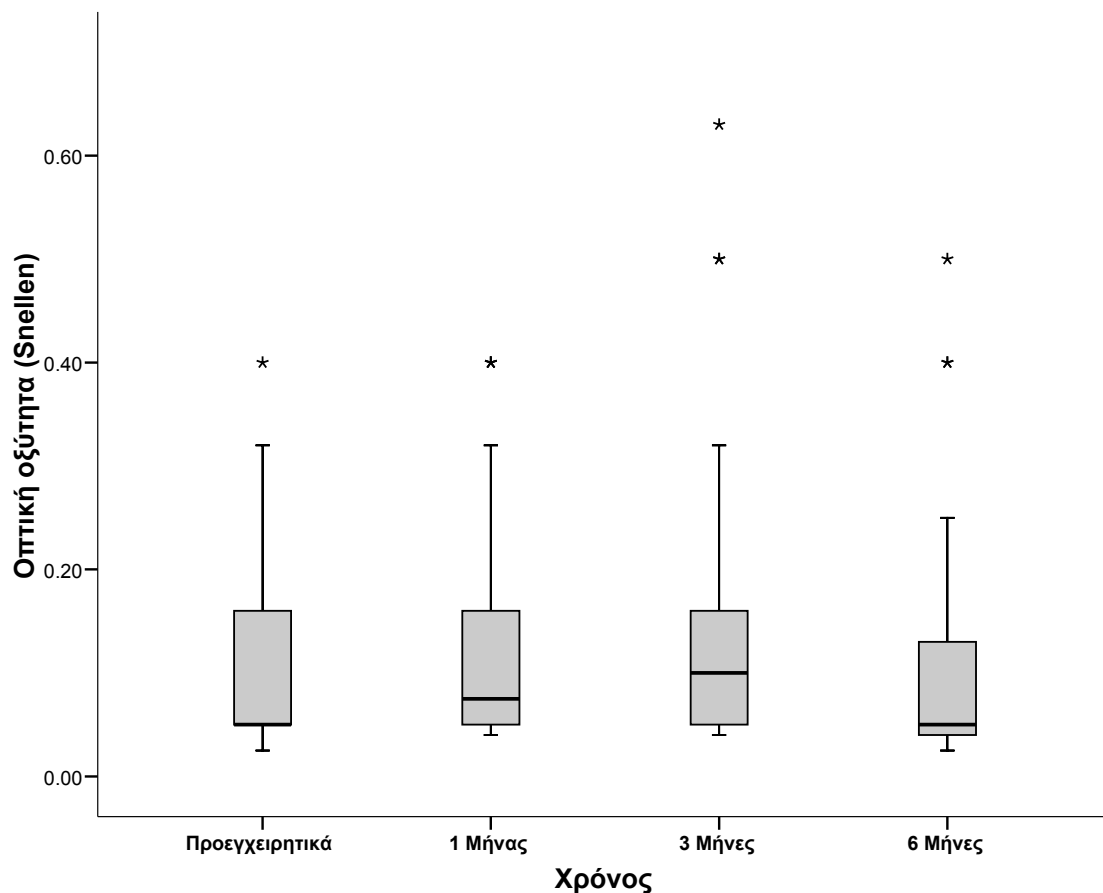
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ ΣΥΝΟΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ

	Προεγχειρητικά	1 μήνας	3 μήνες	6 μήνες	P value
n	26	26	26	26	
Snellen	0,11(SD 0,10 διάμεση 0,05)	0,13(SD 0,12 διάμεση 0,08)	0,15(SD 0,16 διάμεση 0,12)	0,12(SD 0,13 διάμεση 0,05)	0,05
LogM	1,10(SD 0,32 διάμεση 1,3)	1,03(SD 0,35 διάμεση 1,15)	1,00(SD 0,38 διάμεση 1,00)	1,22(SD 0,17 διάμεση 1,30)	

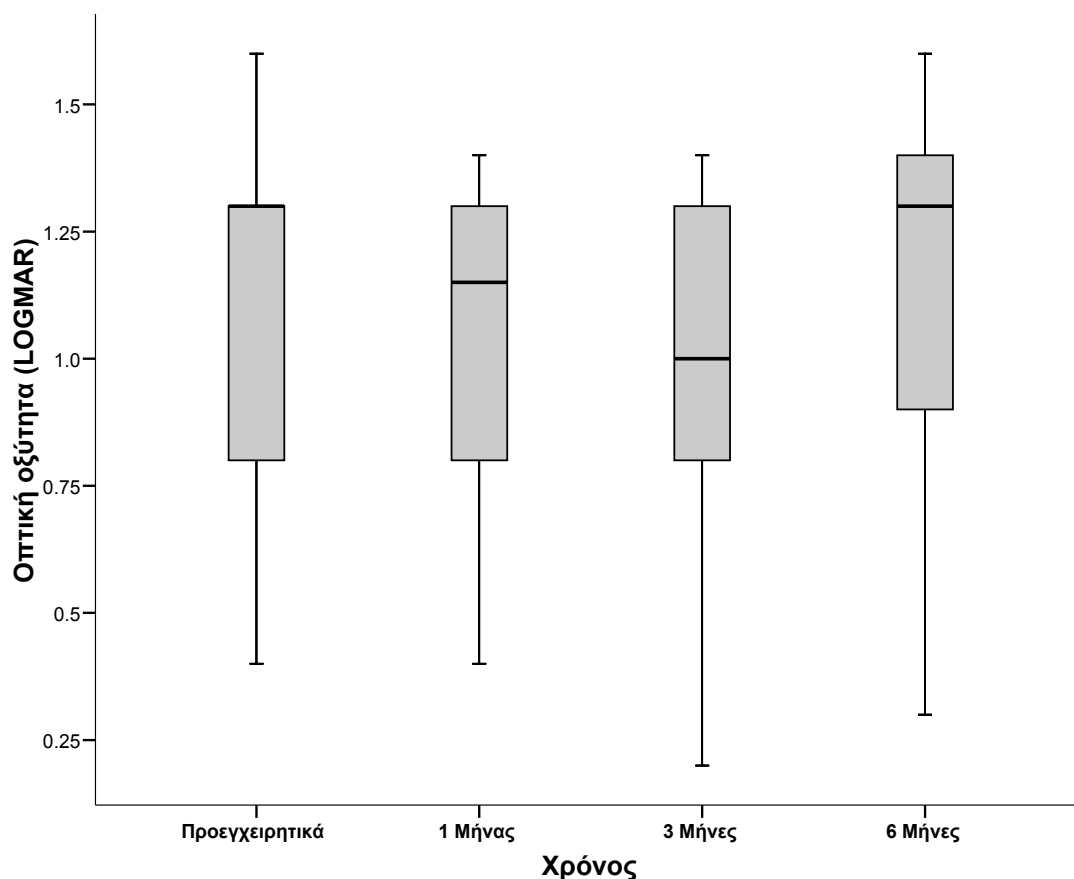
Έτσι η οπτική οξύτητα αυξήθηκε από 0,11(SD 0,10, διάμεση 0,05) σε μονάδες Snellen σε 0,13(SD 0,12 διάμεση 0,08) στο πρώτο μήνα φτάνοντας στη μέγιστη βελτίωση σε 0,15(SD 0,16 διάμεση 0,12) στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Τελικά η όρα-

ση εμφανίζει χειροτέρευση στο τέλος του βμήνου εμφανίζοντας οπτική οξύτητα 0,12(SD 0,13 διάμεση0,05). Αντίστοιχα οι τιμές σε κλίμακα ETDRS-logMAR αυξήθηκαν από1,10(SD 0,32 διάμεση 1,3) σε 1,03(SD 0,35 διάμεση 1,15) και 1,00(SD 0,38 διάμεση 1,00) στο τέλος του πρώτου και τρίτου μήνα καταλήγοντας σε 1,22(SD 0,17 διάμεση 1,30) στο τέλος του εξαμήνου.

Οι διαφορές αυτές απεικονίζονται και στις γραφικές παραστάσεις σε μονάδες Snellen (Εικόνα I) καθώς και σε κλίμακα ETDRS-logMAR (Εικόνα II)



Εικόνα I. Θηκόγραμμα της οπτικής οξύτητας (VL) στο χρόνο. Η διάμεση τιμή παρουσιάζεται με την οριζόντια έντονη γραμμή περίπου στο μέσο του κουτιού, το 1ο τεταρτημόριο (25% των παρατηρήσεων) και το 3ο τεταρτημόριο (75% των παρατηρήσεων) παρουσιάζονται με το κάτω και το πάνω άκρο του κουτιού. Οι κάθετες γραμμές που προβάλλονται εκτός του κουτιού αντιπροσωπεύουν το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διάμεσης τιμής. Οι ακραίες τιμές παρουσιάζονται με αστεράκια.



Εικόνα II. Θηκόγραμμα της οπτικής οξύτητας (LOGMAR) στο χρόνο. Η διάμεση τιμή παρουσιάζεται με την οριζόντια έντονη γραμμή περίπου στο μέσο του κουτιού, το 1ο τεταρτημόριο (25% των παρατηρήσεων) και το 3ο τεταρτημόριο (75% των παρατηρήσεων) παρουσιάζονται με το κάτω και το πάνω άκρο του κουτιού. Οι κάθετες γραμμές που προβάλλονται εκτός του κουτιού αντιπροσωπεύουν το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης της διάμεσης τιμής. Οι ακραίες τιμές παρουσιάζονται με αστεράκια.

Στον πίνακα VIII (βλέπε παράρτημα) απεικονίζεται η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) σε μονάδες Snellen προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και στις 4 υποομάδες και στο πίνακα IX (βλέπε παράρτημα) απεικονίζεται η BCVA σε κλίμακα ETDRS-logMAR.

Συγκρίνοντας την οπτική οξύτητα ανάμεσα στις 4 υποομάδες μέσα στο χρόνο σε καμιά χρονική περίοδο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$) είτε μετρώντας την οπτική οξύτητα σε μονάδες Snellen, είτε σε κλίμακα ETDRS-logMAR, πιθανό λόγω του σχετικά μικρού αριθμού των ασθενών που απαρτίζουν τη

κάθε υποομάδα χωριστά. Υπήρχαν κάποιες τάσεις που έδειχναν ότι η οπτική οξύτητα (σε μονάδες Snellen και σε ETDRS-logMAR) ήταν αυξημένη στις ομάδες με αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου και οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς, σε σχέση με τις άλλες δύο υποομάδες τον 1^ο και 6^ο μήνα μετεγχειρητικά (p=0.073 και p=0.092, αντίστοιχα) (Πίνακας παρακολούθησης οπτικής οξύτητας 4 υποομάδων)

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ 4 ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ**

	Αποκόλληση υαλοειδούς	Αποκόλληση μελαγχρόου	Απόκρυφη	Μεικτή	P val
n	6	6	8	6	
Πριν	0,15(SD 0,17 διάμεση 0,05)	0,15(SD 0,07 διάμεση 0,16)	0,08(SD 0,05 διάμεση 0,05)	0,07(SD 0,03 διάμεση 0,05)	0,138
LogM	1,08(SD 0,5 διάμεση 1,3)	0,87(SD 0,25 διάμεση 0,80)	1,19(SD 0,22 διάμεση 1,30)	1,22(SD 0,17 διάμεση 1,30)	
1^{ος} μή- νας	0,18(SD 0,17 διάμεση 0,09)	0,20(SD 0,13 διάμεση 0,16)	0,10(SD 0,10 διάμεση 0,05)	0,07(SD 0,04 διάμεση 0,05)	0,07
LogM	0,93(SD 0,44 διάμεση 1,10)	0,80(SD 0,33 διάμεση 0,80)	1,13(SD 0,13 διάμεση 1,30)	1,23(SD 0,23 διάμεση 1,35)	
>VA	66,66%	50%	37,5%	33,33%	
=VA	33,33%	16,66%	37,5%	16,66%	
<VA	0%	33,33%	25%	50%	
3^{ος} μή- νας	0,24(SD 0,26 διάμεση 0,12)	0,21(SD 0,16 διάμεση 0,17)	0,11(SD 0,10 διάμεση 0,08)	0,06(SD 0,03 διάμεση 0,05)	0,125
LogM	0,87(SD 0,52 διάμεση 0,95)	0,21(SD 0,16 διάμεση 0,17)	1,09(SD 0,32 διάμεση 1,15)	1,23(SD 0,19 διάμεση 1,30)	
>VA	83,33%	66,66%	50%	33,33%	
=VA	0%	16,66%	25%	33,33%	
<VA	16,66%	16,66%	25%	33,33%	
6^{ος} μή- νας	0,19(SD 0,21 διάμεση 0,09)	0,17(SD 0,12 διάμεση 0,13)	0,08(SD 0,07 διάμεση 0,05)	0,06(SD 0,04 διάμεση 0,04)	0,092
LogM	0,97(SD 0,52 διάμεση 1,15)	0,87(SD 0,31 διάμεση 0,90)	1,20(SD 0,29 διάμεση 1,30)	1,33(SD 0,27 διάμεση 1,40)	
>VA	50%	33,33%	25%	16,66%	
=VA	33,33%	50%	37,5%	33,33%	
<VA	16,66%	16,66%	37,5%	50%	
P value	0,128	0,429	0,165	0,347	

Στην ομάδα A με αποκόλληση του υαλοειδούς η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα στο τέλος της 6μηνης παρακολούθησης (follow up) σε μονάδες Snellen αυξήθηκε από 0,15 (SD 0,17 διάμεση 0,05) σε 0,19 (SD 0,21 διάμεση 0,09). Αντίστοιχα οι τιμές σε κλίμακα ETDRS-logMAR αυξήθηκαν από 1,08 (SD 0,50 διάμεση 1,30) σε 0,97 (SD 0,52 διάμεση 1,15). Εκτιμώντας τον αριθμό των ασθενών με βελτίωση της οπτικής οξύτητας διαπιστώνουμε ότι σε 3 από τις 6 περιπτώσεις (50%) έχουμε βελτίωση της οπτικής οξύτητας, σε 2 από τις 6 περιπτώσεις έχουμε σταθερή τιμή (33,33%) και μόνο σε 1 περίπτωση έχουμε χειροτέρευση (16,66%).

Στην υποομάδα B1 με προσκόλληση του οπισθίου υαλοειδούς και αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, η οπτική οξύτητα στο τέλος του εξαμήνου σε μονάδες Snellen αυξήθηκε από 0,15 (SD 0,07 διάμεση 0,16) σε 0,17 (SD 0,12 διάμεση 0,13). Αντίστοιχα οι μεταβολές σε κλίμακα ETDRS-logMAR είναι από 0,87 (SD 0,25 διάμεση 0,80) σε 0,87 (SD 0,31 διάμεση 0,90). Όσον αφορά τα ποσοστά βελτίωσης της οπτικής οξύτητας διαπιστώνεται ότι σε 2 οφθαλμούς έχουμε βελτίωση (33,33%), 3 στους 6 έχουμε σταθερή τιμή (50%) και 1 στους 6 (16,66%) έχουμε χειροτέρευση.

Για την υποομάδα B2 με προσκόλληση του υαλοειδούς και απόκρυφη νεοαγγειακή μεμβράνη έχουμε σταθερή οπτική οξύτητα από 0,08 (SD 0,05 διάμεση 0,05) σε 0,08 (SD 0,07 διάμεση 0,05) στο τέλος του 6μήνου. Αντίστοιχα σε κλίμακα ETDRS-logMAR έχουμε προεγχειρητικά 1,19 (SD 0,22 διάμεση 1,30) και στο 6μηνο 1,20 (SD 0,29 διάμεση 1,30). Βελτίωση στην οπτική οξύτητα έχουμε σε 2 από τις 8 περιπτώσεις (25%), σταθερή οπτική οξύτητα έχουμε σε 3 από τις 8 (37,5%) και χειροτέρευση επίσης σε 3 από τις 8 περιπτώσεις (37,5%).

Τέλος για την υποομάδα B3 με προσκολλημένο το υαλοειδές και μεικτή (απόκρυφη +κλασσική) νεοαγγειακή μεμβράνη η οπτική οξύτητα εμφανίζει μικρή επιδείνωση στο τέλος του 6μήνου με μεταβολή από 0,07 (SD 0,03 διάμεση 0,05) σε 0,06 (SD 0,04 διάμεση 0,04) σε μονάδες Snellen. Σε κλίμακα ETDRS-logMAR οι αντίστοιχες τιμές ήταν 1,22 (SD 0,17 διάμεση 1,30) προεγχειρητικά και 1,33 (SD 0,27 διάμεση 1,40) μετεγχειρητικά στο 6μηνο. Εκτιμώντας την οπτική οξύτητα ξεχωριστά στον κάθε οφθαλμό διακρίνουμε ότι 1 στους 6 οφθαλμούς (16,66%) εμφανίζει αυξημένη μετεγχειρητικά οπτική οξύτητα, 2 στους 6 οφθαλμούς (33,33%) σταθερή οπτική οξύτητα και τέλος 3 στους 6 (50%) επιδείνωση της οπτικής οξύτητας στο τέλος του 6μήνου μετεγχειρητικά.

Συγκρίνοντας την οπτική οξύτητα κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης και στις 4 ομάδες με την αντίστοιχη προεγχειρητικά, διαπιστώνουμε ότι η καλύτερη οπτική οξύτητα μετεγχειρητικά επιτυγχάνεται στο τρίμηνο στις 3 από τις 4 ομάδες πλην της ομάδας με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη όπου η καλύτερη οπτική ο-

ξύτητα εμφανίζεται οριακά στον πρώτο μήνα. Στη συνέχεια η οπτική οξύτητα προς το τέλος του εξαμήνου ακολουθεί φθίνουσα πορεία και είναι πιθανό να υπάρχει συσχέτιση με την συγχρόνως φθίνουσα πορεία των κρυστάλλων ακετονικής τριαμκινολόνης ενδουαλοειδικά.

Έτσι, στην ομάδα A η οπτική οξύτητα σε μονάδες Snellen μεταβλήθηκε από 0,15 (SD 0,17 διάμεση 0,05) σε 0,18 (SD 0,17 διάμεση 0,09) στον πρώτο μήνα και 0,24 (SD 0,26 διάμεση 0,12) στο τρίμηνο. Αντιστοίχως οι τιμές σε κλίμακα ETDRS-logMAR αυξήθηκαν από 1,08 (SD 0,50 διάμεση 1,30) σε 0,93 (SD 0,44 διάμεση 1,10) στον πρώτο μήνα και 0,87 (SD 0,52 διάμεση 0,95) στο τέλος του τριμήνου. Στο πρώτο μήνα βελτίωση της οπτικής οξύτητας παρουσίασαν 4 στους 6 οφθαλμούς (66,66%), καμιά μεταβολή οι 2 στους 6 (33,33%) ενώ κανένας δεν εμφάνισε μείωση της οπτικής οξύτητας. Στο 3μηνο οι 5 στους 6 οφθαλμούς (83,33%) εμφανίζουν καλύτερη οπτική οξύτητα, 1 οφθαλμός (16,66%) παρουσιάζει χειρότερη οπτική οξύτητα ενώ σε κανένα οφθαλμό δεν εμφανίζεται αμετάβλητη οπτική οξύτητα.

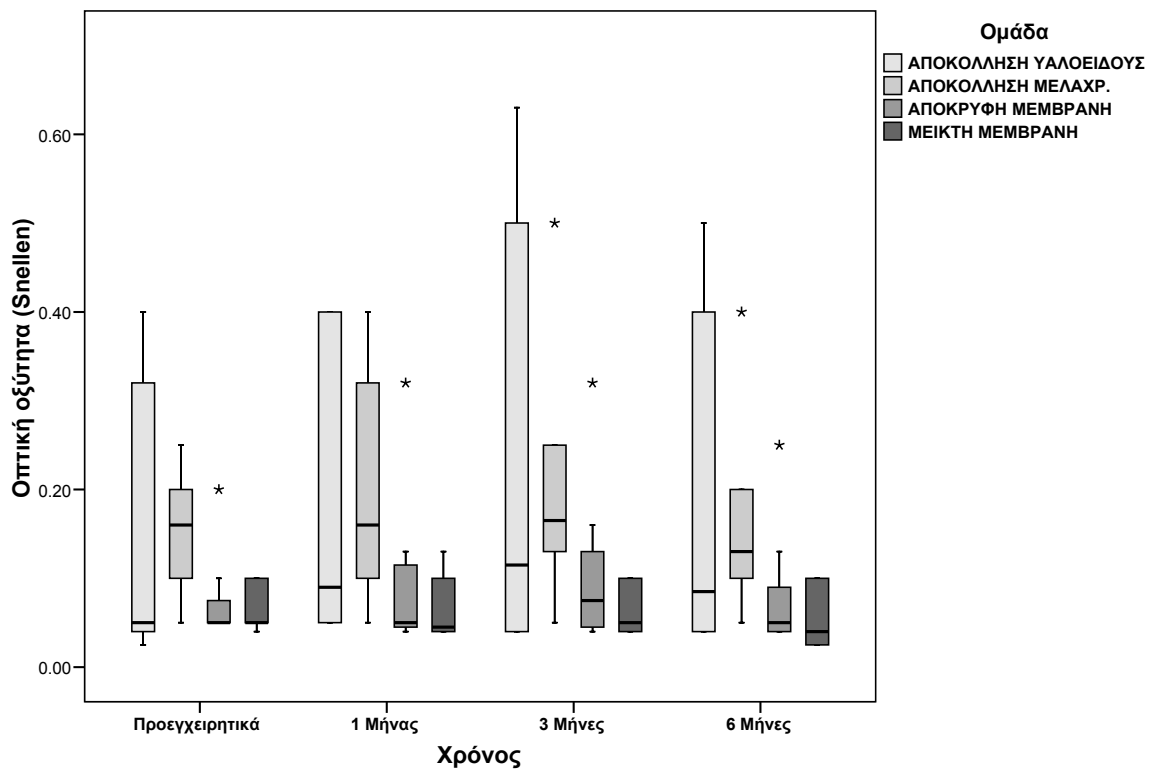
Στην ομάδα B1 έχουμε αύξηση της οπτικής οξύτητας από 0,15 (SD 0,07 διάμεση 0,16) σε 0,20 (SD 0,13 διάμεση 0,16) στον πρώτο μήνα και 0,21 (SD 0,16 διάμεση 0,17) στο τέλος του τριμήνου. Σε κλίμακα ETDRS-logMAR η αντίστοιχη αύξηση είναι από 0,87 (SD 0,25 διάμεση 0,80) σε 0,80 (SD 0,33 διάμεση 0,80) στο μήνα και σε 0,78 (SD 0,34 διάμεση 0,80) στο τρίμηνο. Στο τέλος του πρώτου μήνα 3 στους 6 οφθαλμούς (50%) βελτίωσαν την οπτική οξύτητα, 1 οφθαλμός (16,66%) εμφάνισε αμετάβλητη οπτική οξύτητα και οι 2 στους 6 (33,33%) παρουσίασαν μείωση. Στο τρίμηνο 4 στους 6 οφθαλμούς (66,66%) εμφάνισαν βελτίωση στην οπτική οξύτητα, 1 οφθαλμός (16,66%) εμφάνισε αμετάβλητη οπτική οξύτητα και 1 οφθαλμός (16,66%) μείωση της οπτικής οξύτητας

Στην ομάδα B2 έχουμε αύξηση της οπτικής οξύτητας από 0,08 (SD 0,05 διάμεση 0,05) σε 0,10 (SD 0,10 διάμεση 0,05) στο μήνα και 0,11 (SD 0,10 διάμεση 0,08) στο τρίμηνο. Οι αντίστοιχες τιμές σε κλίμακα ETDRS-logMAR ήταν 1,19 (SD 0,22 διάμεση 1,30) προεγχειρητικά, 1,13 (SD 0,13 διάμεση 1,30) στο μήνα και 1,09 (SD 0,32 διάμεση 1,15) στο τρίμηνο. Στον πρώτο μήνα 3 στους 8 οφθαλμούς (37,5%) εμφανίζουν καλύτερη οπτική οξύτητα, 3 στους 8 (37,5%) εμφανίζουν αμετάβλητη οπτική οξύτητα και 2 στους 8 (25%) χαμηλότερη οπτική οξύτητα. Στους 3 μήνες καλύτερη οπτική οξύτητα εμφανίζουν οι 4 στους 8 οφθαλμούς (50%), αμετάβλητη οπτική οξύτητα οι 2 στους 8 (25%) και απώλεια οι 2 στους 8 (25%).

Για την ομάδα B3 δεν έχουμε μεταβολή της οπτικής οξύτητας στο μήνα με τιμές προεγχειρητικά 0,07 (SD 0,03 διάμεση 0,05) και 0,07 (SD 0,04 διάμεση 0,05) στο μήνα ενώ διακρίνουμε ελαφρά χειροτέρευση στο τρίμηνο με τιμές 0,06 (SD 0,03 διάμε-

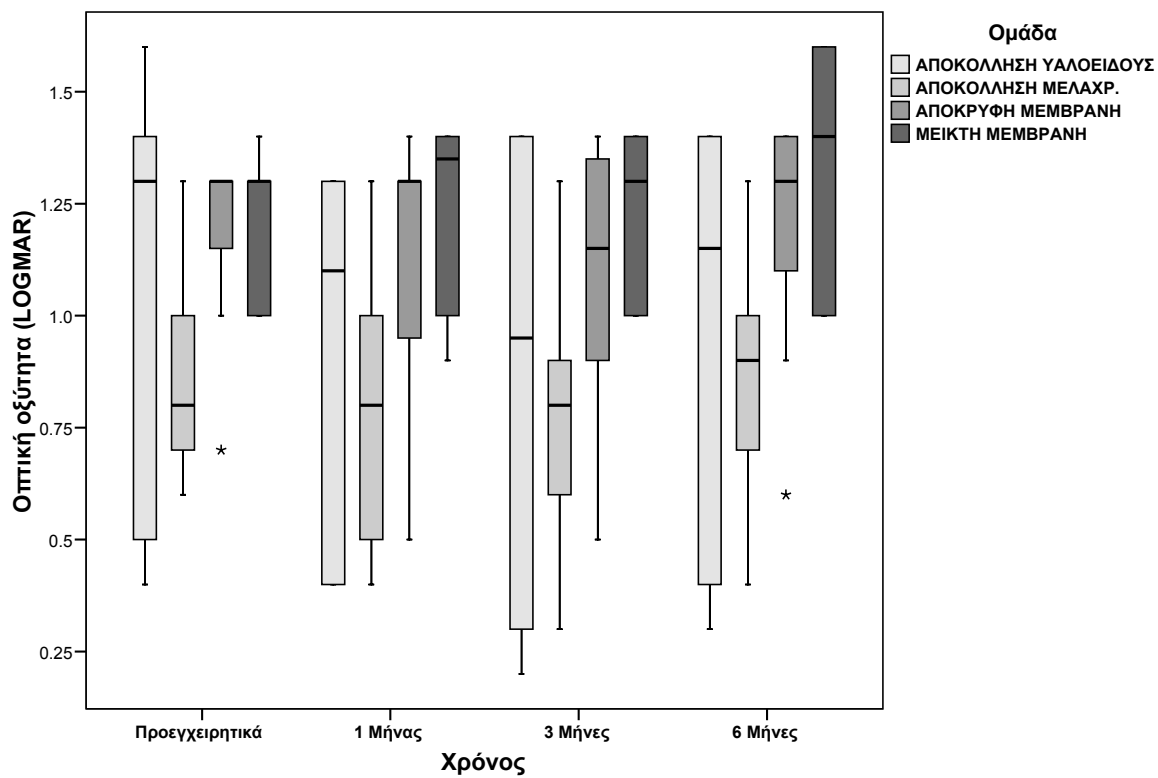
ση 0,05). Σε κλίμακα ETDRS-logMAR οι αντίστοιχες τιμές ήταν 1,22 (SD 0,17 διάμεση 1,30) προεγχειρητικά, 1,23 (SD 0,23 διάμεση 1,35) στο μήνα και 1,23 (SD 0,19 διάμεση 1,30) στο τρίμηνο. Για το πρώτο μήνα η οπτική οξύτητα αυξάνεται σε 2 από τους 6 οφθαλμούς (33,33%), παραμένει αμετάβλητη σε 1 οφθαλμό (16,66%) και επιδεινώνεται σε 3 από τους 6 (50%). Στο τέλος του τριμήνου οι 2 στους 6 οφθαλμούς (33,33%) εμφάνισαν αυξημένη οπτική οξύτητα, οι 2 (33,33%) καμιά μεταβολή και τέλος οι υπόλοιποι 2 (33,33%) μείωση της οπτικής οξύτητας.

Οι διαφορές αυτές απεικονίζονται και στις γραφικές παραστάσεις σε μονάδες Snellen (Εικόνα III) καθώς και σε κλίμακα ETDRS-logMAR (Εικόνα IV).

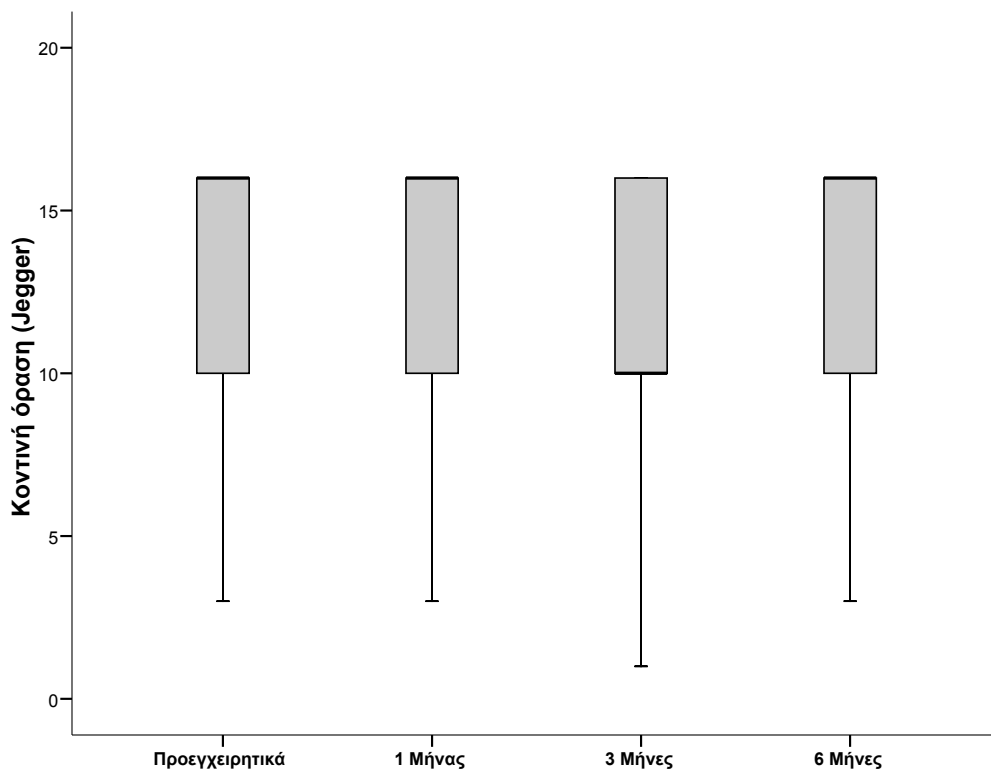


Εικόνα III. Θηκόγραμμα της οπτικής οξύτητας (Snellen) στο χρόνο.

Εξετάζοντας την κοντινή όραση ως σύνολο στους 26 οφθαλμούς (Παράρτημα, Πίνακας X) διαπιστώνουμε ότι υπήρχε μια τάση που έδειχνε ότι η κοντινή όραση ήταν βελτιωμένη(μειωμένη) στους 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά ($p=0.054$). Η κοντινή όραση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$), όπως φαίνεται και στη γραφική παράσταση (Εικόνα V).



Εικόνα IV. Θηκόγραμμα της οπτικής οξύτητας(VL) σε μονάδεςLOGMAR στο χρόνο.

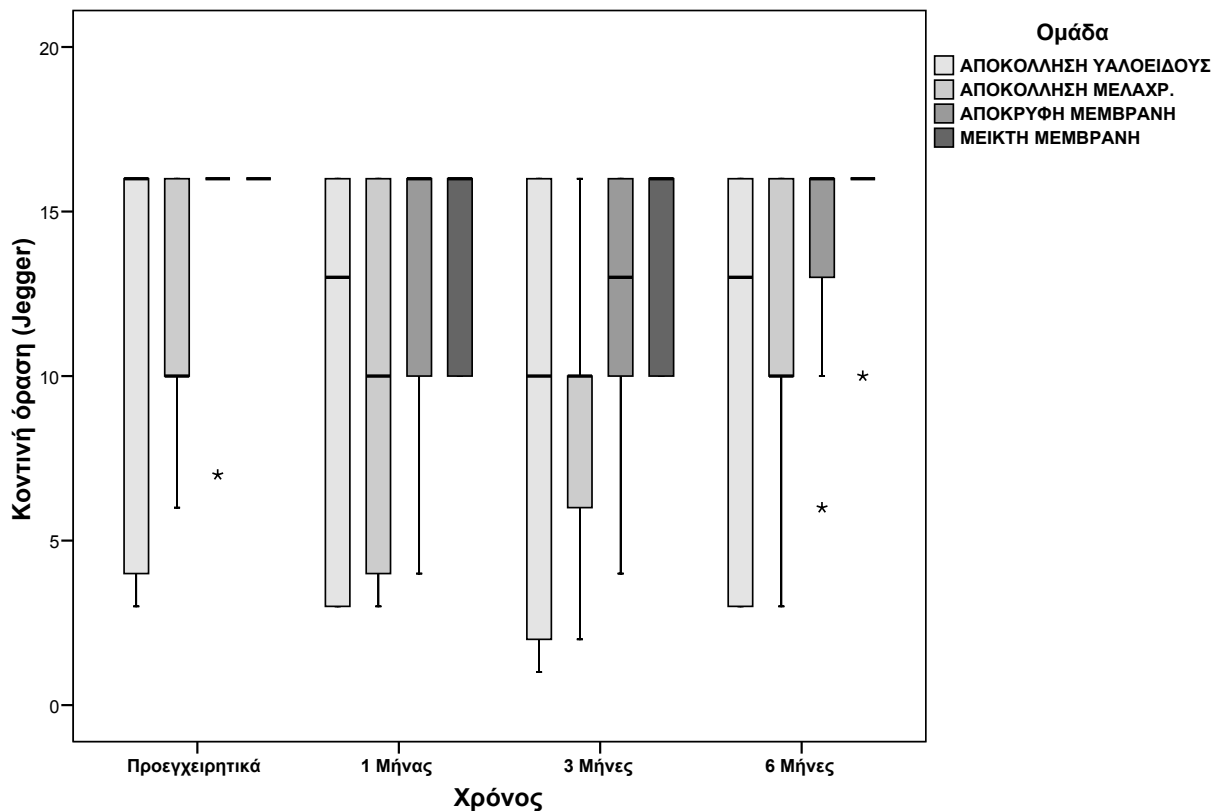


Εικόνα V. Θηκόγραμμα της κοντινής όρασης (Jaegger) στο χρόνο.

Στη συνέχεια προχωρούμε στην εκτίμηση της κοντινής όρασης σε μονάδες Jaeger και στις 4 ομάδες συγκρίνοντας μεταξύ τους και μέσα στο χρόνο(βλέπε παράρτημα, πίνακα XI). Συναντούμε μια τάση που έδειχνε ότι η κοντινή όραση(VP) σε κλίμακα Jaegger ήταν μειωμένη στην ομάδα με αποκόλληση μελαγχρόου, σε σχέση με τις άλλες ομάδες προεγχειρητικά ($p=0.090$). Επίσης διαφαίνεται ότι η κοντινή όραση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα στους υπόλοιπους χρόνους (1-3-6 μήνες),($p>0.05$).

Στις ομάδες με αποκόλληση υαλοειδούς και απόκρυφη μεμβράνη η κοντινή όραση μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο, όπου στους 3 μήνες παρουσίασε την υψηλότερη τιμή σε σύγκριση με προεγχειρητικά ($p=0.026$ και $p=0.032$, αντίστοιχα). Μέσα στις άλλες 2 ομάδες ασθενών, διαπιστώθηκε επίσης βελτίωση της κοντινής όρασης σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, η βελτίωση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0,05$),όπως στις ομάδες με αποκόλληση του υαλοειδούς και απόκρυφη μεμβράνη.

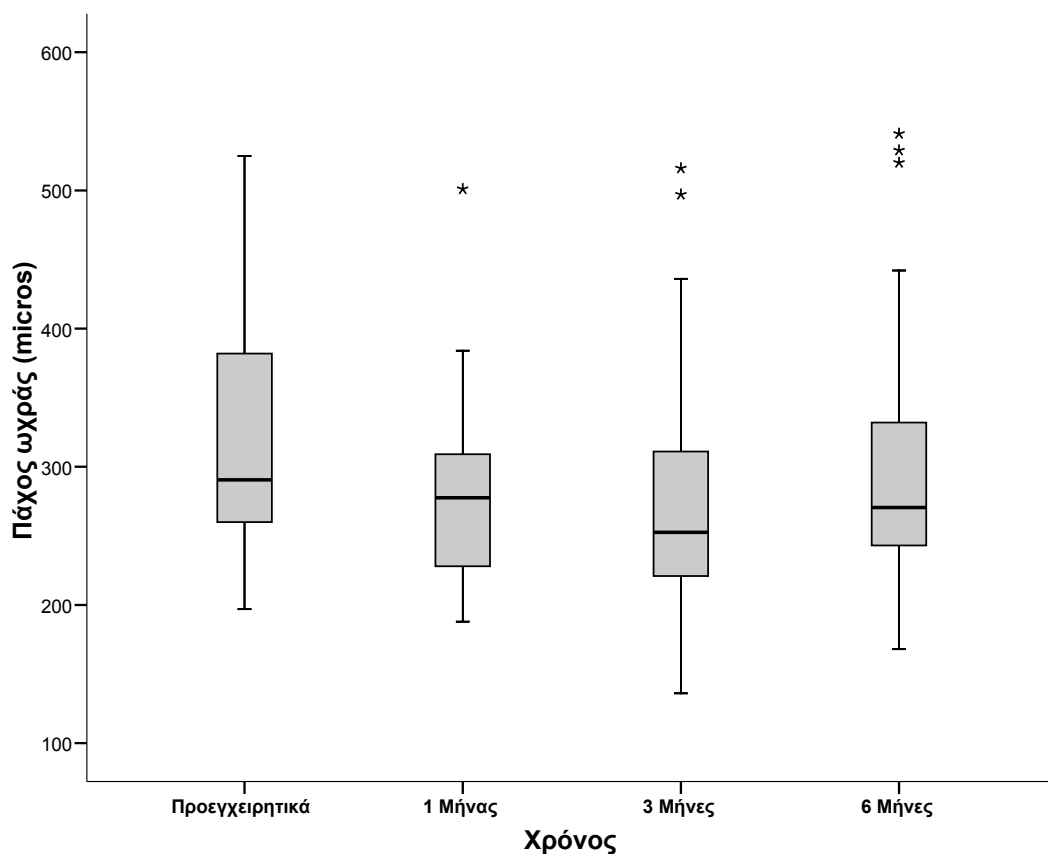
Οι διαφορές αυτές παρουσιάζονται και στις γραφικές παραστάσεις (Εικόνα VI).



Εικόνα VI. Θηκόγραμμα της κοντινής όρασης (VP) στο χρόνο.

Η μέτρηση του μέσου πάχους της ωχράς κηλίδας σε microns(nm) είναι άλλη μια παράμετρος που παρακολουθείται στο σύνολο των οφθαλμών κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης (follow up) (Παράρτημα, πίνακας XII).

Το πάχος ωχράς (microns) μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, το πάχος ωχράς ήταν σημαντικά μειωμένο στους 1 και 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά ($p = 0.006$ και $p = 0.042$, αντίστοιχα). Το πάχος ωχράς δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$), διαπιστώσεις που απεικονίζονται γραφικά (Εικόνα VII)



Εικόνα VII. Θηκόγραμμα του πάχους ωχράς (microns) στο χρόνο.

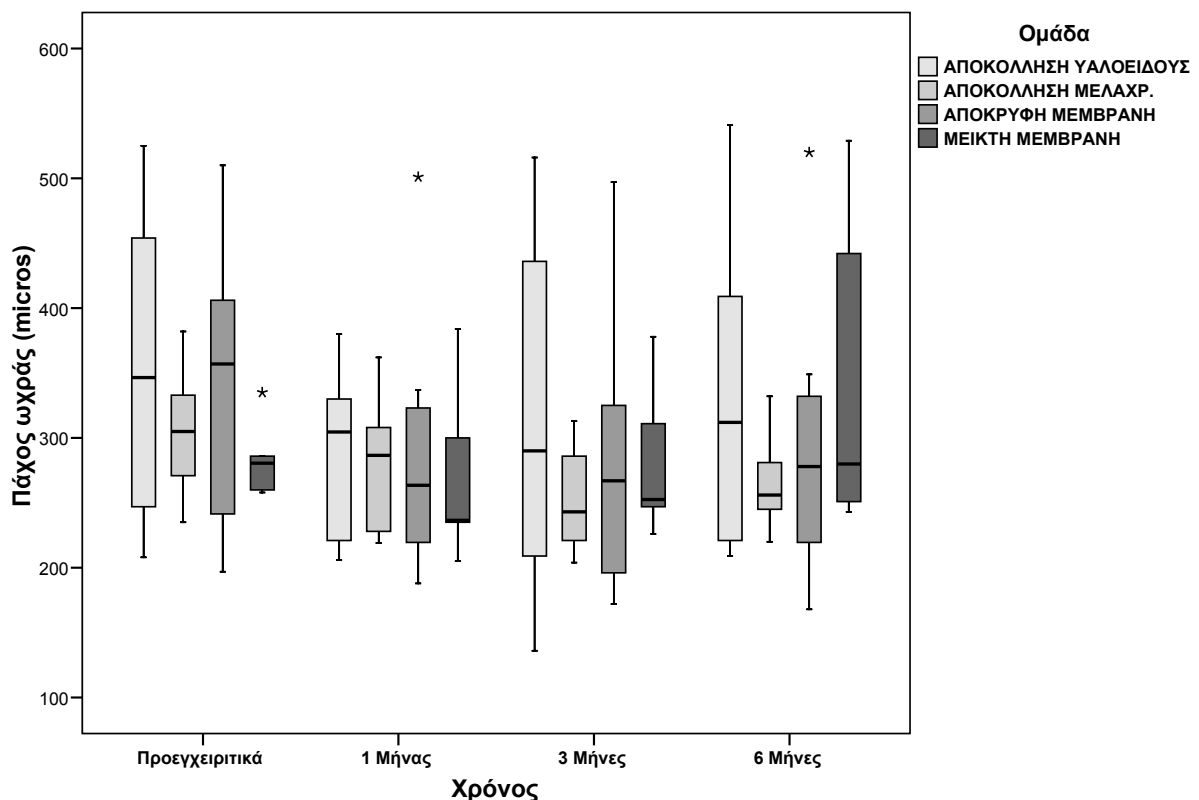
Στις 4 υποομάδες (Παράρτημα, πίνακας XIII), το πάχος ωχράς δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο ($p > 0.05$). Επίσης δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές του πάχους ωχράς στο χρόνο μέσα σε κάθε ομάδα ασθενών ($p > 0.05$), εκτός από την ομάδα με κρύφια μεμβράνη.

Στην ομάδα με απόκρυφη νεοαγγειακή μεμβράνη το πάχος της ωχράς κηλίδας μειώθηκε σημαντικά στο χρόνο, όπου στους 3 μήνες παρουσίασε τη χαμηλότερη τιμή σε σχέση με προεγχειρητικά ($p = 0,007$). Στις υπόλοιπες 3 υποομάδες σημειώθηκε μείωση του πάχους της ωχράς σε όλη τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης χωρίς

αυτές οι μειώσεις να είναι σημαντικές($p>0,05$), με εξαίρεση την ομάδα με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη όπου έχουμε ελάττωση του πάχους της ωχράς στον πρώτο και τρίτο μήνα αλλά τελικά μεγαλύτερη τιμή στο τέλος του εξαμήνου.

Όλες αυτές οι διαπιστώσεις επιβεβαιώνουν την ιδιότητα της ακετονικής τριακινολόνης και των υπολοίπων στεροειδών ως σημαντικού αποιδηματικού μέσου

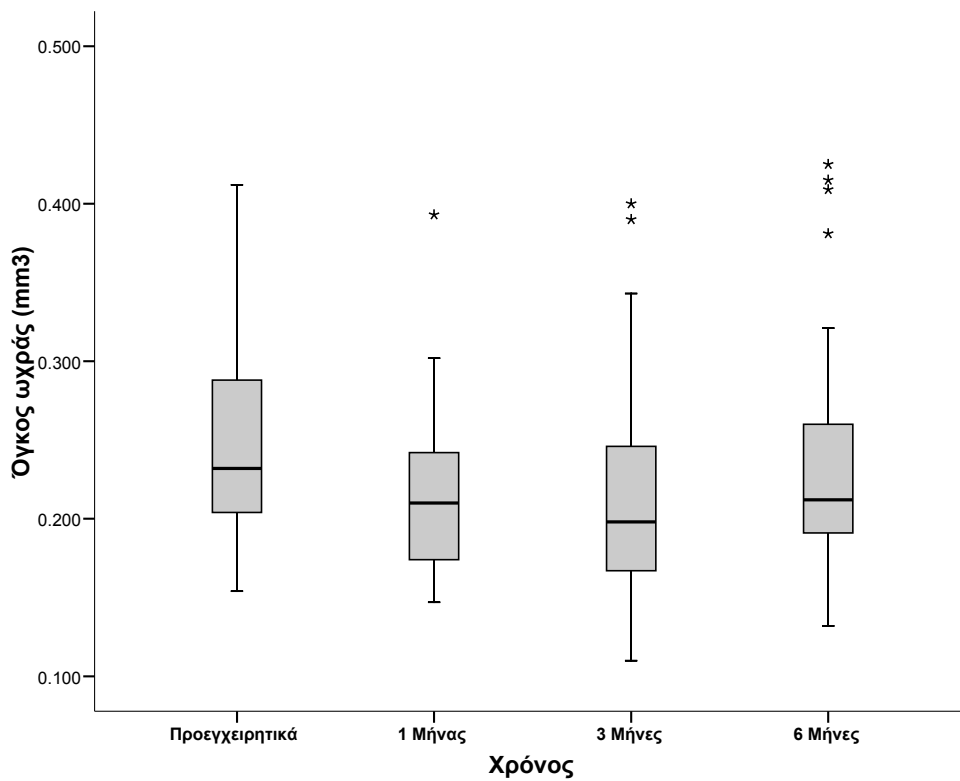
Οι διαπιστώσεις αυτές εμφανίζονται και γραφικά (Εικόνα VIII).



Εικόνα VIII. Θηκόγραμμα του πάχους ωχράς (nm) στο χρόνο

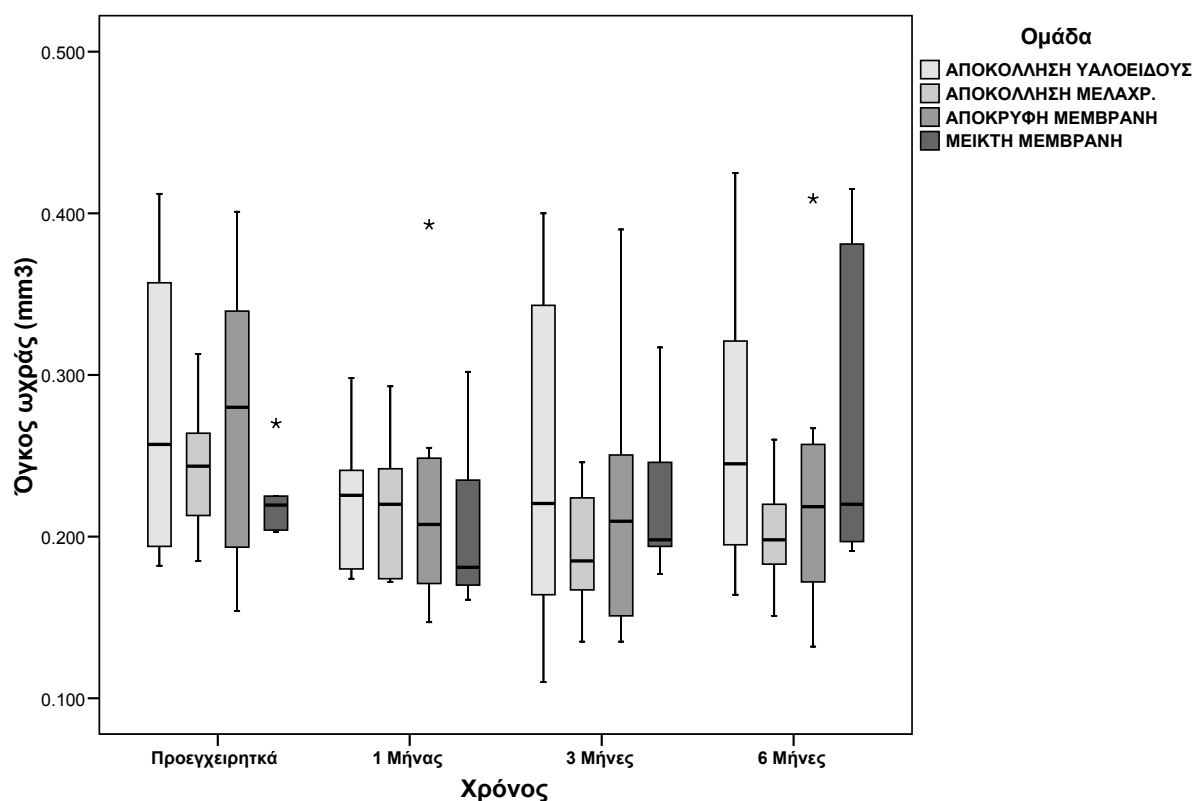
Τέλος προχωράμε και στην εκτίμηση του μέσου όγκου ωχράς(CV) σε mm^3 κατά τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης στο σύνολο (βλέπε παράρτημα, πίνακας XIV) και στις 4 ομάδες (βλέπε παράρτημα, πίνακας XV).

Ο μέσος όγκος ωχράς(CV) μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο ($p<0.001$). Πιο συγκεκριμένα, ο όγκος ωχράς ήταν σημαντικά μειωμένος στους 1 και 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά ($p=0.006$ και $p=0.024$, αντίστοιχα). Αντιθέτως δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$) όπως φαίνεται στο πιο κάτω γράφημα (Εικόνα IX)



Εικόνα IX. Θηκόγραμμα του όγκου ωχράς (mm³) στο χρόνο.

Ο μέσος όγκος ωχράς(CV) δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο ($p>0.05$). Στην ομάδα με απόκρυφη μεμβράνη, ο μέσος όγκος ωχράς μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο, όπου στους 1 και 3 μήνες παρουσίασε τη χαμηλότερη τιμή σε σχέση με προεγχειρητικά ($p=0.006$). Στις άλλες 3 ομάδες ασθενών ο μέσος όγκος της ωχράς μειώθηκε σε όλη τη διάρκεια της βμηνης παρακολούθησης σε σχέση με προεγχειρητικά χωρίς οι μεταβολές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές ($p>0.05$), με μοναδική αλλαγή την αύξηση του μέσου όγκου ωχράς στο τέλος του εξαμήνου για την ομάδα με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη. (Εικόνα X).



Εικόνα X. Θηκόγραμμα του CV στο χρόνο.

2.4. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης μετεγχειρητικά ήταν η συχνότερη και σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Η ενδοφθάλμια πίεση αυξήθηκε σημαντικά από $15,50 \pm 1,92$ (διάμεση 15,50) προεγχειρητικά σε $22,23 \pm 6,21$ (διάμεση 23,00) στο τέλος της πρώτης βδομάδας και $16,77 \pm 1,61$ (διάμεση 17,00) στο τέλος του πρώτου μήνα. Οι τιμές των πιέσεων που καταγράφηκαν στο τέλος του τρίτου και έκτου μήνα δε διέφεραν σημαντικά ($p > 0,05$) από την προεγχειρητική (Πίνακας Α).

Πίνακας Α. Σύγκριση ΕΟΠ στο χρόνο

	Προεγχειρητικά	1 βδομάδα	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες
N	26	26	26	26	26
Μέση τιμή	15.50	22.23	16.77	16.38	16.04
Τυπική απόκλιση	1.92	6.21	1.61	1.77	1.37
Διάμεση τιμή	15.50	23.00	17.00	16.50	16.00
Ελάχιστη τιμή	11	14	14	14	12
Μέγιστη τιμή	19	43	20	21	18

Συνολική σύγκριση: $P < 0.001$, Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test)

Σύγκριση 2 χρόνων μεταξύ τους με τη δοκιμασία κατά Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks test) και τη διόρθωση κατά Bonferroni:

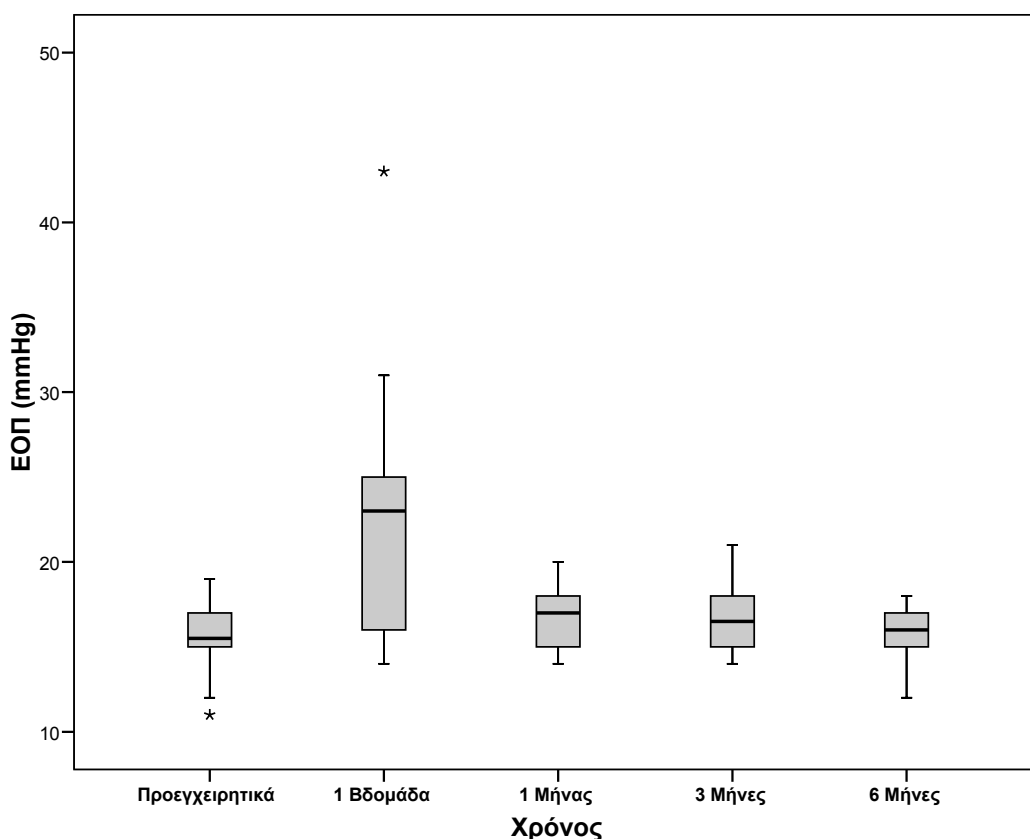
ΕΟΠ 1 βδομάδα έναντι ΕΟΠ Προεγχειρητικά $p < 0.001$, ΕΟΠ 1 βδομάδα έναντι ΕΟΠ 1 Μήνας $p < 0.001$, ΕΟΠ 1 βδομάδα έναντι ΕΟΠ 3 Μήνες $p < 0.001$, ΕΟΠ 1 βδομάδα έναντι ΕΟΠ 6 Μήνες $p < 0.001$

ΕΟΠ Προεγχειρητικά έναντι ΕΟΠ 1 Μήνας $p = 0.020$, ΕΟΠ Προεγχειρητικά έναντι ΕΟΠ 3 Μήνες $p = 0.100$, ΕΟΠ Προεγχειρητικά έναντι ΕΟΠ 6 Μήνες $p = 1.000$

ΕΟΠ 1 Μήνας έναντι ΕΟΠ 3 Μήνες $p = 0.820$, ΕΟΠ 1 Μήνας έναντι ΕΟΠ 6 Μήνες $p = 0.340$

ΕΟΠ 3 Μήνες έναντι ΕΟΠ 6 Μήνες $p = 1.000$

Συνολικά 11 από τους 26 οφθαλμούς εμφάνισαν αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης άνω των 21mmHg (42,3%) μετά την εφαρμογή 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά. Στους οφθαλμούς αυτούς η ενδοφθάλμια πίεση ρυθμίστηκε πλήρως με τη χορήγηση τοπικής ή και per os αντιγλαυκωματικής αγωγής (Cosopt, Diamox) και η πίεση επανήλθε πλήρως στα φυσιολογικά επίπεδα προς το τέλος του βμήνου, διαπίστωση που συμπίπτει και με δημοσιευμένες μελέτες (Wingate RJ 2003, Jonas JB 2003), χωρίς να διαπιστωθεί γλαυκωματική βλάβη του οπτικού νεύρου σε κανέναν από τους ασθενείς σύμφωνα με τα βιομικροσκοπικά δεδομένα (Εικόνα Β).



Εικόνα Β. Θηκόγραμμα της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε mmHg στο χρόνο

Η δεύτερη σε συχνότητα ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης αποτελεί η καταρρακτογόνος επίδραση της ακετονικής τριαμκινολόνης.

Σε πολλούς από τους ασθενείς που εφαρμόστηκε η ακετονική τριαμκινολόνη, ήταν μεγάλης ηλικίας και προϋπήρχε κάποιος βαθμός καταρράκτη. Διαπιστώθηκε αύξηση του βαθμού ωρίμανσης του καταρράκτη σε όλες τις στοιβάδες του κρυσταλλοειδούς φακού (πυρηνικός, οπίσθιος υποκαψικός, φλοιώδης) σε 6 από τους 26 οφθαλμούς (23,07%) κατά τη διάρκεια του 6μηνου follow up με σαφή περιορισμό του οφέλους της οπτικής οξύτητας από την ακετονική τριαμκινολόνη, χωρίς να υπάρχει η δυνατότητα υπολογισμού ούτε του βαθμού προόδου του καταρράκτη, ούτε της επίδρασης αυτού στην τελική οπτική οξύτητα. Ένας από τους ασθενείς(3,84%),αμέσως μετά την ενδοουλοειδική ένεση παραπονέθηκε για παροδική απώλεια της όρασης, πιθανόν οφειλόμενη στη σημαντική άνοδο της ενδοφθάλμιας πίεσης και τη προσωρινή διακοπή της κυκλοφορίας των αγγείων του αμφιβληστροειδή από την είσοδο της τριαμκινολόνης στο υαλώδες σώμα. Το φαινόμενο κράτησε μόλις λίγα δευτερόλεπτα και χρειάστηκε να προβούμε σε παρακέντηση του προσθίου θαλάμου αφού αποκαταστάθηκε τάχιστα η κυκλοφορία στα αμφιβληστροειδικά αγγεία.

Επίσης ένας από τους ασθενείς μας (3,84%) εμφάνισε εικόνα ψευδουπόπουλου λόγω εισόδου των κρυστάλλων ακετονικής τριαμκινολόνης στο πρόσθιο θάλαμο και όχι ενδοουλοειδικά (Εικόνα Γ). Αντιμετωπίστηκε με επιτυχία αφού χορηγήσαμε μεικτό κολλύριο και τοπική αντιγλαυκωματική αγωγή.



Εικόνα Γ. Ψευδουπόπουλο μετά από ένεση τριαμκινολόνης(δική μας περίπτωση)

Σε κανέναν από τους οφθαλμούς που εφαρμόσαμε ακετονική τριαμκινολόνη ενδοουλοειδικά δεν παρατηρήσαμε ένθεση των κρυστάλλων τριαμκινολόνης στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, ούτε και στους οφθαλμούς με οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς ώστε να επηρεάσουν αρνητικά την όραση. Σε όλες τις περιπτώσεις οι κρύσταλλοι εμφανίζονται στο υαλώδες σώμα προαμφιβληστροειδικά και δε φαίνεται να μειώνουν την οπτική οξύτητα.

Κανένα επεισόδιο άσηπτου φλεγμονής, ρηματογενούς αποκόλλησης του αμφιβληστροειδή, προπαραγωγικής υαλοειδοαμφιβληστροειδοπάθειας, ενδοφθαλμίτιδας ή και ψευδοενδοφθαλμίτιδας ως επιπλοκή της εφαρμογής της ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά δεν εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης μας όπως αυτές αναφέρονται βιβλιογραφικά (Benz MS 2003, Jonas JB 2003, Moshfelgi DM 2003, Nelson ML 2003, Parke DW 2003, Roth DB 2003, Sutter FK 2003, Gillies MC 2004).

3. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

	Φ	ΗΛ	ΟΦΘ.	ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΑΠΟΚ..ΥΑΛ. VL PRO		LGM	VP PRO	T PRO	ΩΧΡΑ PRO	CV PRO
1	Θ	71	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,4-2,00	0,4	J 3	13	208	0,182
2	Θ	72	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	0,32+0,50	0,5	J 4	16	293	0,23
3	Θ	76	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	0,05 -0,75	1,3	J 16	17	247	0,194
4	Θ	76	ΑΟ	ΥΠΟΛ.ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,04 -0,50	1,4	J 16	17	454	0,357
5	Θ	73	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,05 -0,75	1,3	J 16	15	400	0,284
6	Α	65	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΝΑΙ	0,025+0,50	1,6	J 16	17	525	0,412
7	Θ	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,16+2,0	0,8	J 10	16	235	0,185
8	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,1+1,25	1	J 16	12	271	0,213
9	Α	77	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,2+1,75	0,7	J 10	16	322	0,253
10	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,16+0,25	0,8	J 10	19	288	0,234
11	Α	72	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,25-0,50	0,6	J 6	18	333	0,264
12	Θ	74	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,05 +1,00	1,3	J 16	15	382	0,313
13	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,2+1,25	0,7	J 7	17	347	0,272
14	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05-0,75	1,3	J 16	18	367	0,288
15	Α	81	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 +2,00	1,3	J 16	15	284	0,23
16	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -1,25	1,3	J 16	13	510	0,401
17	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -1,25	1,3	J 16	15	199	0,157
18	Α	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,1+1,00	1	J 16	15	425	0,374
19	Α	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -0,75	1,3	J 16	15	387	0,305
20	Α	80	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -1,00	1,3	J 16	14	197	0,154
21	Θ	69	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,05 +0,25	1,3	J 16	16	260	0,204
22	Θ	86	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,05 +0,50	1,3	J 16	18	286	0,225
23	Θ	67	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,1-0,75	1	J 16	16	285	0,224
24	Α	81	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,04 -1,25	1,4	J 16	11	258	0,203
25	Α	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,05 +2,25	1,3	J 16	15	335	0,27
26	Θ	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,1+1,50	1	J 16	14	276	0,215

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ 1^{ΟΥ} ΜΗΝΑ

	Φ	ΗΛ	ΟΦΘ.	ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΑΠ..ΥΑΛ Τ 1ΒΔ	VL 1ΜΟΝ	LGM 1ΜΟΝ	VP 1Μ	T1 ΜΟΝ	ΩΧΡ 1Μ	CV 1Μ	
1	Θ	71	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	17	0,4-2,00	0,4	J 3	16	206	0,18
2	Θ	72	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	20	0,4+0,50	0,4	J 3	17	307	0,241
3	Θ	76	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	24	0,13-0,75	0,9	J 10	18 ΑΓΩΓΗ	221	0,174
4	Θ	76	ΑΟ	ΥΠΟΛ.ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	27	0,05 -0,5	1,3	J 16	16 ΑΓΩΓΗ	302	0,237
5	Θ	73	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΡΑΡ	ΝΑΙ	23	0,05-0,75	1,3	J 16	18 ΑΓΩΓΗ	330	0,214
6	Α	65	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΝΑΙ	23	0,05+0,50	1,3	J 16	19 ΑΓΩΓΗ	380	0,298
7	Θ	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	24	0,32+2,0	0,5	J 4	17 ΑΓΩΓΗ	219	0,172
8	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	14	0,16+1,25	0,8	J 10	15	298	0,234
9	Α	77	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	26	0,16+1,75	0,8	J 10	15 ΑΓΩΓΗ	308	0,242
10	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	25	0,1+0,25	1	J 16	19 ΑΓΩΓΗ	228	0,174
11	Α	72	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	43	0,4-0,50	0,4	J 3	19 ΑΓΩΓΗ	275	0,206
12	Θ	74	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	18	0,05 +1,00	1,3	J 16	17	362	0,293
13	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΡΑΡ	ΌΧΙ	31	0,32+2,0	0,5	J 4	20 ΑΓΩΓΗ	242	0,188
14	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	20	0,05-0,75	1,3	J 16	17	309	0,242
15	Α	81	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	16	0,04+2,00	1,4	J 16	17	280	0,219
16	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	19	0,05 -1,25	1,3	J 16	15	501	0,393
17	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	18	0,04 -1,25	1,3	J 16	14	197	0,154
18	Α	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	18	0,13+1,00	0,9	J 10	18	247	0,196
19	Α	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	19	0,1-0,75	1	J 10	19	337	0,255
20	Α	80	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	25	0,05 -1,00	1,3	J 16	15 ΑΓΩΓΗ	188	0,147
21	Θ	69	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	20	0,04 +0,25	1,4	J 16	17	384	0,302
22	Θ	86	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	26	0,04 +0,50	1,4	J 16	16 ΑΓΩΓΗ	300	0,235
23	Θ	67	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	18	0,13-0,75	0,9	J 10	16	205	0,161
24	Α	81	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	19	0,04 -1,25	1,4	J 16	16	235	0,185
25	Α	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	19	0,1+2,25	1	J 10	15	235	0,17
26	Θ	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	20	0,05+1,50	1,3	J 16	15	238	0,177

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ 3^{ΟΥ} ΜΗΝΑ

	Φ	ΗΛ	ΟΦΘ.	ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΑΠ..ΥΑΛ. VL 3ΜΟΝ		LGM 3ΜΟΝ	VP 3Μ	T 3ΜΟΝ	ΩΧΡΑ 3Μ	CV 3ΜΟΝ
1	Θ	71	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,63-2,00	0,2	J 1	15	136	0,11
2	Θ	72	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	0,5+0,5	0,3	J 2	18	293	0,23
3	Θ	76	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	0,13-0,75	0,9	J 10	17 ΑΓΩΓΗ	209	0,164
4	Θ	76	ΑΟ	ΥΠΟΛ.ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,1-0,50	1	J 10	16 ΑΓΩΓΗ	287	0,211
5	Θ	73	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ RAP	ΝΑΙ	0,04 -0,75	1,4	J 16	17 ΑΓΩΓΗ	516	0,4
6	Α	65	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΝΑΙ	0,04+0,50	1,4	J 16	18 ΑΓΩΓΗ	436	0,343
7	Θ	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,25+2,0	0,6	J 6	17 ΑΓΩΓΗ	221	0,174
8	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,13+1,25	0,9	J 10	15	313	0,246
9	Α	77	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,2+1,75	0,7	J 10	15 ΑΓΩΓΗ	286	0,224
10	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,05 +0,25	1,3	J 16	18 ΑΓΩΓΗ	250	0,196
11	Α	72	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,5-0,50	0,3	J 2	18 ΑΓΩΓΗ	236	0,167
12	Θ	74	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,13+1,00	0,9	J 10	16	204	0,135
13	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ RAP	ΌΧΙ	0,32+2,0	0,5	J 4	21 ΑΓΩΓΗ	236	0,185
14	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,1-0,75	1	J 10	18	298	0,234
15	Α	81	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,04 +2,00	1,4	J 16	14	309	0,242
16	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -1,25	1,3	J 16	14	497	0,39
17	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,04 -1,25	1,4	J 16	15	183	0,144
18	Α	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,16+1,00	0,8	J 10	19	209	0,158
19	Α	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,1-0,75	1	J 10	17	341	0,259
20	Α	80	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -1,00	1,3	J 16	14	172	0,135
21	Θ	69	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,04+0,25	1,4	J 16	16	247	0,194
22	Θ	86	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,1+0,50	1	J 10	17 ΑΓΩΓΗ	250	0,196
23	Θ	67	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,1-0,75	1	J 16	17	255	0,2
24	Α	81	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,05-1,25	1,3	J 10	15	226	0,177
25	Α	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,05 +2,25	1,3	J 16	15	311	0,246
26	Θ	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,04+1,50	1,4	J 16	14	378	0,317

ΠΙΝΑΚΑΣ IV. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ 6^{ΟΥ} ΜΗΝΑ

	Φ	ΗΛ	ΟΦΘ.	ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ	ΑΠ..ΥΑΛ. VL 6ΜΟΝ		LGM 6 ΜΟΝ	VP 6Μ	T 6ΜΟΝ	ΩΧΡΑ 6Μ	CV 6ΜΟΝ
1	Θ	71	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,4-2,00	0,4	J 3	15	221	0,195
2	Θ	72	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	0,5+0,5	0,3	J 2	17	295	0,232
3	Θ	76	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΝΑΙ	0,13-0,75	0,9	J 10	16 ΑΓΩΓΗ	209	0,164
4	Θ	76	ΑΟ	ΥΠΟΛ.ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΝΑΙ	0,04-0,50	1,4	J 16	15 ΑΓΩΓΗ	329	0,258
5	Θ	73	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΡΑΡ	ΝΑΙ	0,04 -0,75	1,4	J 16	16	541	0,425
6	Α	65	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΝΑΙ	0,04+0,50	1,4	J 16	16	409	0,321
7	Θ	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,16+2,0	0,8	J 10	16	245	0,26
8	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,1+1,25	1	J 16	14	332	0,246
9	Α	77	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,2+1,75	0,7	J 10	17 ΑΓΩΓΗ	260	0,204
10	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,05 +0,25	1,3	J 16	16 ΑΓΩΓΗ	281	0,22
11	Α	72	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,4-0,50	0,4	J 3	18	220	0,151
12	Θ	74	ΔΟ	ΑΠΟΚΟΛ.ΜΕΛΑΓΧ	ΌΧΙ	0,1+1,00	1	J 10	17	252	0,183
13	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΡΑΡ	ΌΧΙ	0,25+2,0	0,6	J 6	18	246	0,193
14	Θ	68	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05-0,75	1,3	J 16	18	310	0,244
15	Α	81	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,04 +2,00	1,4	J 16	17	315	0,247
16	Θ	71	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,04 -1,25	1,4	J 16	14	520	0,409
17	Θ	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,04 -1,25	1,4	J 16	16	201	0,157
18	Α	75	ΑΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,13+1,00	0,9	J 10	17	238	0,187
19	Α	64	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05-0,75	1,3	J 16	15	349	0,267
20	Α	80	ΔΟ	ΑΠΟΚΡΥΦΗ	ΌΧΙ	0,05 -1,00	1,3	J 16	12	168	0,132
21	Θ	69	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,025+0,25	1,6	J 16	17	529	0,415
22	Θ	86	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,1+0,50	1	J 10	16	251	0,197
23	Θ	67	ΔΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,1-0,75	1	J 16	17	256	0,201
24	Α	81	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,04-1,25	1,4	J 16	15	243	0,191
25	Α	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,04 +2,25	1,4	J 16	16	304	0,239
26	Θ	70	ΑΟ	ΜΕΙΚΤΗ	ΌΧΙ	0,025+1,50	1,6	J 16	16	442	0,381

**ΠΙΝΑΚΑΣ V ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΠΑΧΟΥΣ ΩΧΡΑΣ
ΚΑΙ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ**

	Πάχος ωχράς	Οπτική οξύτητα (VL)
N	26	26
Μέση τιμή	322.08	0.11
Τυπική απόκλιση	88.801	0.10
Διάμεση τιμή	290.50	0.05
Ελάχιστη τιμή	197	0.03
Μέγιστη τιμή	525	0.40

Correlations

			TPRO	VL
Spearman's rho	TPRO	Correlation Coefficient	1.000	.095
		Sig. (2-tailed)	.	.644
		N	26	26
	VL	Correlation Coefficient	.095	1.000
		Sig. (2-tailed)	.644	.
		N	26	26

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προεγχειρητικής οπτικής οξύτητας και του πάχους της ωχράς ($r_s = 0.095$, $p=0.644$).

**ΠΙΝΑΚΑΣ VI: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ (VL)
ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ**

	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες
N	26	26	26	26
Μέση τιμή	0.11	0.13	0.15	0.12
Τυπική απόκλιση	0.10	0.12	0.16	0.13
Διάμεση τιμή	0.05	0.08	0.10	0.05
Ελάχιστη τιμή	0.03	0.04	0.04	0.03
Μέγιστη τιμή	0.40	0.40	0.63	0.50

Συνολική σύγκριση: P=0.05. Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test)

Σύγκριση 2 χρόνων μεταξύ τους με τη δοκιμασία κατά Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks test) και τη διόρθωση κατά Bonferroni:

Προεγχειρητικά έναντι 1 Μήνας p=0.276, Προεγχειρητικά έναντι 3 Μήνες p=0.054,

Προεγχειρητικά έναντι 6 Μήνες p=1.000

Η οπτική οξύτητα (VL) δε μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο (p=0.05).

Υπάρχει μια τάση η οποία έδειχνε ότι η οπτική οξύτητα ήταν αυξημένη στους 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά (p=0.054). Η οπτική οξύτητα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων (p > 0.05).

**ΠΙΝΑΚΑΣ VII: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ (LOGMAR)
ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ**

	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες
N	26	26	26	26
Μέση τιμή	1.10	1.03	1.00	1.10
Τυπική απόκλιση	0.32	0.35	0.38	0.38
Διάμεση τιμή	1.30	1.15	1.00	1.30
Ελάχιστη τιμή	0.4	0.4	0.2	0.3
Μέγιστη τιμή	1.6	1.4	1.4	1.6

Συνολική σύγκριση: P=0.08, Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test)

Σύγκριση 2 χρόνων μεταξύ τους με τη δοκιμασία κατά Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks test) και τη διόρθωση κατά Bonferroni:

Προεγχειρητικά έναντι 1 Μήνας p=0.384, Προεγχειρητικά έναντι 3 Μήνες p=0.180, Προεγχειρητικά έναντι 6 Μήνες p=1.000

Η οπτική οξύτητα (LOGMAR) δε μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο (p=0.08).

ΠΙΝΑΚΑΣ VIII: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ (SNELLEN)

ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

Ομάδα	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες	p-value ^a
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ Ν ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ					0.128
	6	6	6	6	
Μέση τιμή	0.15	0.18	0.24	0.19	
Τυπική απόκλιση	0.17	0.17	0.26	0.21	
Διάμεση τιμή	0.05	0.09	0.12	0.09	
Ελάχιστη τιμή	0.03	0.05	0.04	0.04	
Μέγιστη τιμή	0.40	0.40	0.63	0.50	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ Ν ΜΕΛΑΧΡ.					0.429
	6	6	6	6	
Μέση τιμή	0.15	0.20	0.21	0.17	
Τυπική απόκλιση	0.07	0.13	0.16	0.12	
Διάμεση τιμή	0.16	0.16	0.17	0.13	
Ελάχιστη τιμή	0.05	0.05	0.05	0.05	
Μέγιστη τιμή	0.25	0.40	0.50	0.40	
ΑΠΟΚΡΥΦΗ Ν ΜΕΜΒΡΑΝΗ					0.165
	8	8	8	8	
Μέση τιμή	0.08	0.10	0.11	0.08	
Τυπική απόκλιση	0.05	0.10	0.10	0.07	
Διάμεση τιμή	0.05	0.05	0.08	0.05	
Ελάχιστη τιμή	0.05	0.04	0.04	0.04	
Μέγιστη τιμή	0.20	0.32	0.32	0.25	
ΜΕΙΚΤΗ Ν ΜΕΜΒΡΑΝΗ					0.347
	6	6	6	6	
Μέση τιμή	0.07	0.07	0.06	0.06	
Τυπική απόκλιση	0.03	0.04	0.03	0.04	
Διάμεση τιμή	0.05	0.05	0.05	0.04	
Ελάχιστη τιμή	0.04	0.04	0.04	0.03	
Μέγιστη τιμή	0.10	0.13	0.10	0.10	
p-value^b	0.138	0.070	0.125	0.092	

^a Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test) για μεταβολές στο χρόνο

^b Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Η Οπτική Οξύτητα (VL) σε μονάδες Snellen δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο ($p > 0.05$). Υπήρχαν κάποιες τάσεις, οι οποίες έδειχναν ότι η οπτική οξύτητα ήταν αυξημένη στην ομάδα με ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ. σε σχέση με τις άλλες ομάδες τον 1^ο μήνα και τον 6^ο μήνα μετεγχειρητικά ($p = 0.070$ και $p = 0.092$, αντίστοιχα). Μέσα σε κάθε ομάδα ασθενών, δεν βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές της οπτικής οξύτητας στο χρόνο ($p > 0.05$).

Η οπτική οξύτητα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΧ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ (LOGMAR)

ΤΩΝ 4 ΥΠΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

Ομάδα	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες	p-value ^α	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6	6	6	6	0.128
	Μέση τιμή	1.08	0.93	0.87	0.97	
	Τυπική απόκλιση	0.50	0.44	0.52	0.52	
	Διάμεση τιμή	1.30	1.10	0.95	1.15	
	Ελάχιστη τιμή	0.40	0.40	0.20	0.30	
	Μέγιστη τιμή	1.60	1.30	1.40	1.40	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6	6	6	6	0.429
	Μέση τιμή	0.87	0.80	0.78	0.87	
	Τυπική απόκλιση	0.25	0.33	0.34	0.31	
	Διάμεση τιμή	0.80	0.80	0.80	0.90	
	Ελάχιστη τιμή	0.60	0.40	0.30	0.40	
	Μέγιστη τιμή	1.30	1.30	1.30	1.30	
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8	8	8	8	0.127
	Μέση τιμή	1.19	1.13	1.09	1.20	
	Τυπική απόκλιση	0.22	0.31	0.32	0.29	
	Διάμεση τιμή	1.30	1.30	1.15	1.30	
	Ελάχιστη τιμή	0.70	0.50	0.50	0.60	
	Μέγιστη τιμή	1.30	1.40	1.40	1.40	
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6	6	6	6	0.347
	Μέση τιμή	1.22	1.23	1.23	1.33	
	Τυπική απόκλιση	0.17	0.23	0.19	0.27	
	Διάμεση τιμή	1.30	1.35	1.30	1.40	
	Ελάχιστη τιμή	1.00	0.90	1.00	1.00	
	Μέγιστη τιμή	1.40	1.40	1.40	1.60	
	p-value ^β	0.192	0.073	0.125	0.092	

^α Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test) για μεταβολές στο χρόνο

^β Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Η Οπτική Οξύτητα (VL) σε μονάδες LOGMAR δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο ($p > 0.05$). Υπήρχαν κάποιες τάσεις, οι οποίες έδειχναν ότι ήταν αυξημένο στην ομάδα με ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΓΧΡ. σε σχέση με τις άλλες ομάδες τον 1^ο μήνα και τον 6^ο μήνα μετεγχειρητικά ($p = 0.073$ και $p = 0.092$, αντίστοιχα).

Μέσα σε κάθε ομάδα ασθενών, δεν βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές του VL στο χρόνο ($p > 0.05$).

ΠΙΝΑΚΑΣ Χ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΟΝΤΙΝΗΣ ΟΡΑΣΗΣ (JAEgger) ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες
N	26	26	26	26
Μέση τιμή	13.62	11.96	11.19	12.73
Τυπική απόκλιση	4.26	4.99	4.98	4.67
Διάμεση τιμή	16.00	16.00	10.00	16.00
Ελάχιστη τιμή	3	3	1	3
Μέγιστη τιμή	16	16	16	16

Συνολική σύγκριση: $P=0.08$, Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test)

Σύγκριση 2 χρόνων μεταξύ τους με τη δοκιμασία κατά Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks test) και τη διόρθωση κατά Bonferroni:

Προεγχειρητικά έναντι 1 Μήνας $p=0.108$, Προεγχειρητικά έναντι 3 Μήνες $p=0.054$, Προεγχειρητικά έναντι 6 Μήνες $p=0.504$

Η κοντινή όραση (Jegger) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο ($p>0.05$).

Υπάρχει μια τάση η οποία έδειχνε ότι η κοντινή όραση ήταν αυξημένη στους 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά ($p=0.054$). Η κοντινή όραση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$).

ΠΙΝΑΚΑΣ XI: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΟΝΤΙΝΗΣ ΎΡΑΣΗΣ (JAEGER) ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

Ομάδα	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες	p-value ^a	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6	6	6	6	0.026
	Μέση τιμή	11.83	10.67	9.17	10.67	
	Τυπική απόκλιση	6.46	6.38	6.52	6.38	
	Διάμεση τιμή	16.00	13.00	10.00	13.00	
	Ελάχιστη τιμή	3.00	3.00	1.00	3.00	
	Μέγιστη τιμή	16.00	16.00	16.00	16.00	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6	6	6	6	0.299
	Μέση τιμή	11.33	9.83	9.00	10.83	
	Τυπική απόκλιση	3.93	5.60	4.69	4.83	
	Διάμεση τιμή	10.00	10.00	10.00	10.00	
	Ελάχιστη τιμή	6.00	3.00	2.00	3.00	
	Μέγιστη τιμή	16.00	16.00	16.00	16.00	
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8	8	8	8	0.032
	Μέση τιμή	14.88	13.00	12.25	14.00	
	Τυπική απόκλιση	3.18	4.54	4.46	3.85	
	Διάμεση τιμή	16.00	16.00	13.00	16.00	
	Ελάχιστη τιμή	7.00	4.00	4.00	6.00	
	Μέγιστη τιμή	16.00	16.00	16.00	16.00	
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6	6	6	6	0.468
	Μέση τιμή	16.00	14.00	14.00	15.00	
	Τυπική απόκλιση	0.00	3.10	3.10	2.45	
	Διάμεση τιμή	16.00	16.00	16.00	16.00	
	Ελάχιστη τιμή	16.00	10.00	10.00	10.00	
	Μέγιστη τιμή	16.00	16.00	16.00	16.00	
	p-value ^b	0.090	0.471	0.226	0.247	

^a Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test) για μεταβολές στο χρόνο

^b Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Το VP δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο ($p > 0.05$).

Υπήρχε μια τάση, η οποία έδειχνε ότι το VP ήταν μειωμένο στην ομάδα με αποκόλληση μελαγχρού. σε σχέση με τις άλλες ομάδες προεγχειρητικά ($p = 0.090$). Στις ομάδες με αποκόλληση υαλοειδούς και απόκρυφη μεμβράνη το VP μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο, όπου στους 3 μήνες παρουσίασε τη χαμηλότερη τιμή σε σχέση με προεγχειρητικά ($p = 0.026$ και $p = 0.032$, αντίστοιχα) Μέσα στις άλλες 2 ομάδες ασθενών, δεν βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές του VP στο χρόνο ($p > 0.05$).

ΠΙΝΑΚΑΣ XII: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΧΟΥΣ ΩΧΡΑΣ (MICRONS) ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες
N	26	26	26	26
Μέση τιμή	322.08	282.08	280.73	306.38
Τυπική απόκλιση	88.80	72.20	92.81	102.83
Διάμεση τιμή	290.50	277.50	252.50	270.50
Ελάχιστη τιμή	197	188	136	168
Μέγιστη τιμή	525	501	516	541

Συνολική σύγκριση: $P < 0.001$, Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test)

Σύγκριση 2 χρόνων μεταξύ τους με τη δοκιμασία κατά Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks test) και τη διόρθωση κατά Bonferroni:

Προεγχειρητικά έναντι 1 Μήνας $p = 0.006$, Προεγχειρητικά έναντι 3 Μήνες $p = 0.042$, Προεγχειρητικά έναντι 6 Μήνες $p = 0.846$

Το πάχος ωχράς (microns) μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, το πάχος ωχράς ήταν σημαντικά μειωμένο στους 1 και 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά ($p = 0.006$ και $p = 0.042$, αντίστοιχα). Το πάχος ωχράς δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$).

**ΠΙΝΑΚΑΣ XIII: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΧΟΥΣ ΩΧΡΑΣ ΚΗΛΙΔΑΣ ΜΕΤΑΞΥ
ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ**

Ομάδα	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες	p-value ^a	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N	6	6	6	6	0.263
	Μέση τιμή	354.50	291.00	312.83	334.00	
	Τυπική απόκλιση	124.77	66.25	141.11	125.23	
	Διάμεση τιμή	346.50	304.50	290.00	312.00	
	Ελάχιστη τιμή	208.00	206.00	136.00	209.00	
	Μέγιστη τιμή	525.00	380.00	516.00	541.00	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N	6	6	6	6	0.284
	Μέση τιμή	305.17	281.67	251.67	265.00	
	Τυπική απόκλιση	51.67	53.41	40.99	38.38	
	Διάμεση τιμή	305.00	286.50	243.00	256.00	
	Ελάχιστη τιμή	235.00	219.00	204.00	220.00	
	Μέγιστη τιμή	382.00	362.00	313.00	332.00	
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	8	8	8	8	0.007
	Μέση τιμή	339.50	287.63	280.63	293.38	
	Τυπική απόκλιση	108.61	100.25	106.92	110.04	
	Διάμεση τιμή	357.00	263.50	267.00	278.00	
	Ελάχιστη τιμή	197.00	188.00	172.00	168.00	
	Μέγιστη τιμή	510.00	501.00	497.00	520.00	
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N	6	6	6	6	0.172
	Μέση τιμή	283.33	266.17	277.83	337.50	
	Τυπική απόκλιση	28.00	65.59	56.69	119.81	
	Διάμεση τιμή	280.50	236.50	252.50	280.00	
	Ελάχιστη τιμή	258.00	205.00	226.00	243.00	
	Μέγιστη τιμή	335.00	384.00	378.00	529.00	
	p-value ^b	0.606	0.915	0.847	0.753	

Το μέσο πάχος της ωχράς κηλίδας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο ($p > 0.05$), εκτός από την ομάδα με αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελάττωση του πάχους της ωχράς κηλίδας κατά τη διάρκεια του εξαμήνου ($p = 0,007$). Επίσης δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές του πάχους ωχράς στο χρόνο μέσα σε κάθε ομάδα ασθενών ($p > 0.05$), (Εικόνα.).

ΠΙΝΑΚΑΣ XIV: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΟΥ ΟΓΚΟΥ ΩΧΡΑΣ (MM³) ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ

	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες
N	26	26	26	26
Μέση τιμή	0.26	0.22	0.22	0.24
Τυπική απόκλιση	0.07	0.06	0.07	0.08
Διάμεση τιμή	0.23	0.21	0.20	0.21
Ελάχιστη τιμή	0.15	0.15	0.11	0.13
Μέγιστη τιμή	0.41	0.39	0.40	0.43

Συνολική σύγκριση: $P < 0.001$, Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test)

Σύγκριση 2 χρόνων μεταξύ τους με τη δοκιμασία κατά Wilcoxon (Wilcoxon Signed Ranks test) και τη διόρθωση κατά Bonferroni:

Προεγχειρητικά έναντι 1 Μήνας $p = 0.006$, Προεγχειρητικά έναντι 3 Μήνες $p = 0.024$, Προεγχειρητικά έναντι 6 Μήνες $p = 0.654$

Ο όγκος ωχράς (mm³) μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, ο όγκος ωχράς ήταν σημαντικά μειωμένος στους 1 και 3 μήνες σε σχέση με προεγχειρητικά ($p = 0.006$ και $p = 0.024$, αντίστοιχα). Ο όγκος ωχράς δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των άλλων χρόνων ($p > 0.05$).

**ΠΙΝΑΚΑΣ XV:ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΣΟΥ ΌΓΚΟΥ ΩΧΡΑΣ(CV) ΣΕ MM³
ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΟ ΧΡΟΝΟ**

Ομάδα	Προεγχειρητικά	1 Μήνας	3 Μήνες	6 Μήνες	p-value ^a
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ	N 6	6	6	6	0.263
Μέση τιμή	0.28	0.22	0.24	0.27	
Τυπική απόκλιση	0.09	0.05	0.11	0.09	
Διάμεση τιμή	0.26	0.23	0.22	0.25	
Ελάχιστη τιμή	0.18	0.17	0.11	0.16	
Μέγιστη τιμή	0.41	0.30	0.40	0.43	
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΜΕΛΑΧΡ.	N 6	6	6	6	0.284
Μέση τιμή	0.24	0.22	0.19	0.20	
Τυπική απόκλιση	0.04	0.05	0.04	0.04	
Διάμεση τιμή	0.24	0.22	0.19	0.20	
Ελάχιστη τιμή	0.19	0.17	0.14	0.15	
Μέγιστη τιμή	0.31	0.29	0.25	0.26	
ΑΠΟΚΡΥΦΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N 8	8	8	8	0.006
Μέση τιμή	0.27	0.22	0.22	0.23	
Τυπική απόκλιση	0.09	0.08	0.08	0.09	
Διάμεση τιμή	0.28	0.21	0.21	0.22	
Ελάχιστη τιμή	0.15	0.15	0.14	0.13	
Μέγιστη τιμή	0.40	0.39	0.39	0.41	
ΜΕΙΚΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ	N 6	6	6	6	0.172
Μέση τιμή	0.22	0.21	0.22	0.27	
Τυπική απόκλιση	0.02	0.05	0.05	0.10	
Διάμεση τιμή	0.22	0.18	0.20	0.22	
Ελάχιστη τιμή	0.20	0.16	0.18	0.19	
Μέγιστη τιμή	0.27	0.30	0.32	0.42	
p-value^b	0.585	0.838	0.795	0.508	

^a Δοκιμασία κατά Friedman (Friedman's test) για μεταβολές στο χρόνο

^b Δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis test) για σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες

Ο μέσος όγκος ωχράς(CV) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μέσα σε κάθε χρόνο (p>0.05). Στην ομάδα με απόκρυφη μεμβράνη, ο μέσος όγκος ωχράς μεταβλήθηκε σημαντικά στο χρόνο, όπου στους 1 και 3 μήνες παρουσίασε τη χαμηλότερη τιμή σε σχέση με προεγχειρητικά (p=0.006). Στις άλλες ομάδες ασθενών δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές του CV στο χρόνο (p>0.05).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της χοριοειδικής νεοαγγείωσης στην εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ και η διαπίστωση ύπαρξης σημαντικού βαθμού φλεγμονής και αγγειακής διαπερατότητας οδήγησε στην ιδέα της χρήσης των στεροειδών ενδοουλοειδικά για την καταστολή της φλεγμονής. Ήταν γνωστές ήδη από τη δεκαετία του '80 οι αντιφλεγμονώδεις, αντιαγγειογενετικές και αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες των στεροειδών (Machemer R 1979, Folkman J 1987, Wilson CA 1992, Hori Y, 1996, Penfold PL, 2000) και φάνταζε ως ικανή λύση η ενδοουλοειδική χορήγησή τους, ώστε να προκαλούν τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, την ελάττωση της αγγειακής διαρροής και τη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων παρεμποδίζοντας έτσι τη χοριοειδική νεοαγγείωση. Ήταν η εποχή που δεν είχαν ακόμη κυκλοφορήσει οι αντι-VEGF παράγοντες και μόνο η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελούσε τη μόνη αξιόπιστη αλλά συγχρόνως και ακριβή θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη την εμφανή αδυναμία της φωτοδυναμικής για την αντιμετώπιση της απόκρυφης νεοαγγειακής μεμβράνης και της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου καθώς και το υψηλό κόστος που καλύπτεται μόνο υπό προϋποθέσεις από τα ασφαλιστικά ταμεία (οπτική οξύτητα >1/10), η εφαρμογή ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά αποτελούσε προσιτή λύση με χαμηλή δαπάνη.

Καθώς ο οφθαλμός αποτελεί σχεδόν το 0,01% του συνολικού όγκου του σώματος και η per os χορήγηση θα απαιτούσε μεγάλες δόσεις στεροειδών για θεραπεία παθήσεων του αμφιβληστροειδή με σημαντικές συστηματικές παρενέργειες, η ενδοουλοειδική έγχυση ακετονικής τριαμκινολόνης αποτέλεσε ιδανική και αξιόπιστη οδό χορήγησης.

Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία διαπιστώνουμε ότι η περιεκτικότητα της ακετονικής τριαμκινολόνης που ενίεται ενδοουλοειδικά για την αντιμετώπιση της νεοαγγειακής ΗΕΩ κυμαίνεται μεταξύ 4-25mg. Έτσι, για παράδειγμα ο Challa και οι συνεργάτες του (Challa JK, 1998) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης 4mg ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά με περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών και διαπίστωσαν και ασφάλεια και αποτελεσματικότητα εφαρμόζοντάς την στην εξιδρωματική ΗΕΩ. Το ίδιο ο Dannis και οι συνεργάτες του (Dannis RP, 2000) μετά από εφαρμογή 4mg ακετονικής τριαμκινολόνης και σε διάστημα 6 μηνών διαπίστωσαν, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας κυρίως στον τρίτο και έκτο μήνα. Αντίθετα ο Gillies και οι συνεργάτες του (Gillies MC, 2003) δε διαπίστωσαν αποτελεσματικότητα στη ποσότητα των 4mg με διάρκεια παρακολούθησης 1 έτους, πιθανόν επειδή δεν προχώρησαν σε επαναληπτικές ενέσεις,

καθώς και επειδή συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους και ασθενείς με κλασσική νεοαγγειακή μεμβράνη που έχουν σαφώς χειρότερη πρόγνωση στην τριαμκινολόνη έναντι της απόκρυφης μεμβράνης και της αποκόλλησης του μελαγχρόου επιθηλίου. Ο Jonas και οι συνεργάτες του (Jonas JB, 2003) εφαρμόζοντας 20-25mg ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά, αναφέρουν σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας στο πρώτο και δεύτερο μήνα με σταδιακή μείωση του οφέλους στους επόμενους μήνες, ώστε στο τέλος του εξαμήνου να μην υπάρχει σημαντική βελτίωση σε σχέση με προεγχειρητικά. Αυτή η διαπίστωση οδήγησε τον ίδιο ερευνητή (Jonas JB, 2004- Jonas JB, 2006) σε επανάληψη της ενδοουλοειδικής ένεσης σε εκείνους τους οφθαλμούς που η όραση μετά την αρχική βελτίωση εμφάνιζε υποστροφή (συνήθως μεταξύ 3 και 5 μηνών). Σε μια μετέπειτα μελέτη του ο Jonas και οι συνεργάτες του (Jonas JB, 2004) αναφέρουν πως με την ίδια δοσολογία των 20-25mg τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά η οπτική οξύτητα μετεγχειρητικά εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με την προεγχειρητική (μεγαλύτερο όφελος σε άτομα με οπτική οξύτητα <0,08) καθώς επίσης και το ότι η οπτική οξύτητα εμφανίζεται σαφώς πιο βελτιωμένη σε άτομα με αποκόλληση του μελαγχρόου σε σχέση με υπολειπόμενη κλασσική μεμβράνη.

Στην παρούσα μελέτη εφαρμόσαμε τα 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης. Και αυτό διότι από τη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται δοσολογίες 4,10,20 και 25mg δε διαπιστώσαμε σημαντική αύξηση της συχνότητας και του αριθμού των ανεπιθύμητων παρενεργειών που να μπορούν να αποδοθούν στη υψηλή δόση. Αντιστοίχως το πιθανό θεραπευτικό όφελος από τη χρήση της τριαμκινολόνης είναι παροδικό και δοσοεξαρτώμενο και με δεδομένο ότι το όφελος των 4mg είναι αμφιλεγόμενο (Gillies MC, 2003), οδηγηθήκαμε στην εφαρμογή των 10mg. Με δεδομένα τη πτωχή πρόγνωση της εφαρμογής της τριαμκινολόνης στις κλασσικές νεοαγγειακές μεμβράνες και την αντίστοιχη καλύτερη πρόγνωση της φωτοδυναμικής δεν συμπεριλάβαμε αμιγώς κλασσικές μεμβράνες στη μελέτη μας.

Συγχρόνως με την μελέτη αυτή βρίσκονταν σε εξέλιξη άλλες μελέτες σχετικά με τη δοσολογία της τριαμκινολόνης που ενίεται ενδοουλοειδικά για την εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ. Όλες σχεδόν μελετάνε την αποτελεσματικότητα ή μη στους διάφορους φλουοραγγειογραφικούς υπότυπους (κλασσική, απόκρυφη, μεικτή, αποκόλληση μελαγχρόου), ως προς τη σχέση όμως οπισθίας αποκόλλησης υαλοειδούς και πιθανής θετικής επίδρασης στην αποτελεσματικότητα της τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά στην ΗΕΩ δεν φαίνεται να υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά πλην ίσως από μία για την υποτενόντια χρήση ακετονικής τριαμκινολόνης για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς από κλαδική φλεβική θρόμβωση στα άτομα με οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς (Kawaji T,2008). Οι συγγραφείς της δημοσίευσης καταλήγουν στο

συμπέρασμα ότι στα άτομα με οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς η ακετονική τριαμκινολόνη προκαλεί σημαντική μείωση του οιδήματος της ωχράς στους 3 μήνες και κατά συνέπεια έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη δράση της.

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η παρούσα μελέτη ξεκίνησε σε μια περίοδο που οι αντι-VEGF παράγοντες δεν είχαν ακόμη κυκλοφορήσει στο εμπόριο ως αποτελεσματική θεραπεία της εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ και η συζήτηση γύρω από τα στεροειδή βρισκόνταν σε εξέλιξη στο κατά πόσο αποτελούν οικονομική και συγχρόνως αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία έναντι της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Στη μελέτη μας πιθανώς υπήρξαν παράγοντες που μπορεί να έχουν επηρεάσει τα τελικά μας συμπεράσματα προς λανθασμένη ίσως κατεύθυνση, όπως: i) χαμηλός αριθμός των περιστατικών που απαρτίζει η κάθε υποομάδα λόγω της εμφάνισης των νέων και πιο αποτελεσματικών αντι-VEGF φαρμάκων και αδυναμίας ένταξης νέων ατόμων στη μελέτη, ii) η πολύ χαμηλή οπτική οξύτητα των ασθενών, καθώς στη μελέτη μας εντάσσονταν άτομα που ήταν ακατάλληλα(κυρίως οπτική οξύτητα $<1/10$) για φωτοδυναμική θεραπεία λόγω αδυναμίας κάλυψης του κόστους από τα ασφαλιστικά ταμεία και τέλος, iii) η αδυναμία εκτίμησης της πραγματικής μείωσης της όρασης που προκύπτει από την εξέλιξη του καταρράκτη ως επιπλοκή της τριαμκινολόνης, με αποτέλεσμα να καλύπτει τμήμα της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας και να ελαχιστοποιεί τη διαπιστωμένη βελτίωσή της.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τη παρούσα μελέτη ταξινομήθηκαν οι ασθενείς με εξιδρωματική μορφή της ΗΕΩ σε 4 υποομάδες σύμφωνα με κλινικά και φλουοραγγειογραφικά δεδομένα και έγινε προσπάθεια να μελετηθεί η δράση της ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά.

Καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της εξαμήνου παρακολούθησης στο σύνολο και στις 4 υποομάδες ξεχωριστά η οπτική οξύτητα σε μονάδες Snellen και LogMAR, η κοντινή όραση σε μονάδες Jaeger, το μέσο πάχος της ωχράς κηλίδας σε microns, ο μέσος όγκος της ωχράς σε κυβικά χιλιοστά (mm^3) και αξιολογήθηκαν οι μεταβολές τους σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές.

Όσον αφορά την οπτική οξύτητα, είτε σε μονάδες Snellen είτε σε LogMAR, στο σύνολο η οπτική οξύτητα εμφάνισε ελάχιστη βελτίωση (στατιστικά μη σημαντική) στο πρώτο μήνα και σαφείς ενδείξεις (στατιστικά τάσεις) βελτίωσης στο τρίμηνο ($p=0.054$), στο τέλος όμως του εξαμήνου εμφανίζεται μείωση της οπτικής οξύτητας καταλήγοντας σχεδόν στις προεγχειρητικές τιμές.

Στις επιμέρους υποομάδες διαπιστώθηκε αύξηση της οπτικής οξύτητας κυρίως στις ομάδες με αποκόλληση υαλοειδούς και αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου, μικρότερη αύξηση στην ομάδα με απόκρυφη μεμβράνη και μείωση της οπτικής οξύτητας στην ομάδα με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι κατά τη διάρκεια της εξαμήνου παρακολούθησης, σε καμιά χρονική περίοδο δε παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p>0,05$). Υπήρχαν ενδείξεις (στατιστικά τάσεις) που έδειχναν ότι η οπτική οξύτητα ήταν αυξημένη στις ομάδες με αποκόλληση μελαγχρόου επιθηλίου και οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς ($p=0.070$ και $p=0.092$, αντίστοιχα), σε σχέση με τις άλλες δύο υποομάδες τον 1^ο και 6^ο μήνα μετεγχειρητικά.

Εξετάζοντας την κοντινή όραση σε κλίμακα Jaeger στο σύνολο διαπιστώνεται μικρή βελτίωση, στατιστικά μη σημαντική ($p>0,05$), στο τέλος του πρώτου μήνα και στατιστικά τάσεις ($p=0.054$) μεγαλύτερης βελτίωσης στο τρίμηνο, με χειροτέρευση στο τέλος του εξαμήνου καταλήγοντας σε τιμές παραπλήσιες με τις προεγχειρητικές..

Στις επιμέρους υποομάδες διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση στις ομάδες με αποκόλληση υαλοειδούς και απόκρυφη μεμβράνη ($p=0.026$ και $p=0.032$ αντίστοιχα), με την υψηλότερη τιμή στο τέλος του πρώτου τριμήνου σε σύγκριση με την προεγχειρητική. Στις υποομάδες με αποκόλληση μελαγχρόου και μεικτή μεμβράνη η διαπιστώμενη βελτίωση δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0,05$).

Στην εκτίμηση του μέσου πάχους της ωχράς κηλίδας στο σύνολο των 26 οφθαλμών διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους στο πρώτο($p=0.006$) και τρίτο($p=0.042$) μήνα μετά την ένεση καταλήγοντας τελικά στο τέλος του εξαμήνου σε μείωση που δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Στις επιμέρους υποομάδες διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του μέσου πάχους της ωχράς στην ομάδα με απόκρυφη νεοαγγειακή μεμβράνη ($p=0,007$) ενώ παρουσίασε τη χαμηλότερη τιμή σε σχέση με προεγχειρητικά στο τέλος του τριμήνου. Στις υπόλοιπες 3 υποομάδες διαπιστώθηκε μείωση του πάχους της ωχράς σε όλη τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης χωρίς αυτές οι μειώσεις να είναι στατιστικά σημαντικές ($p>0,05$), με εξαίρεση την ομάδα με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη, στην οποία είχαμε ελάττωση του πάχους της ωχράς στον πρώτο και τρίτο μήνα αλλά τελικά μεγαλύτερη τιμή στο τέλος του εξαμήνου.

Στη μελέτη του μέσου όγκου της ωχράς κηλίδας του συνόλου των οφθαλμών διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική μείωση στο πρώτο($p=0.006$) και τρίτο($p=0.024$) μήνα καταλήγοντας στο τέλος του εξαμήνου σε ελάττωση του μέσου όγκου της ωχράς που όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Εκτιμώντας το μέσο όγκο ωχράς στις 4 υποομάδες διαπιστώνουμε ότι στην ομάδα με απόκρυφη μεμβράνη, ο μέσος όγκος ωχράς μεταβλήθηκε σημαντικά ($p=0.006$) και στον 1^ο και 3^ο μήνα παρουσίασε τη χαμηλότερη τιμή σε σχέση με την προεγχειρητική. Στις άλλες 3 ομάδες ασθενών ο μέσος όγκος της ωχράς μειώθηκε σε όλη τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης χωρίς οι μεταβολές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές ($p>0.05$), με μοναδική αλλαγή την αύξηση του μέσου όγκου ωχράς στην ομάδα με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη στο τέλος του εξαμήνου.

Εκτιμώντας τη δράση της ακετονικής τριαμκινολόνης στη μελέτη των 26 οφθαλμών ως συνόλου διαπιστώνουμε πως αν και έχουμε στατιστικά σημαντική μείωση του μέσου πάχους και όγκου της ωχράς κηλίδας στο τέλος του πρώτου και τρίτου μήνα και τελικά σε μείωση στατιστικά μη σημαντική στο τέλος του εξαμήνου, δε συνοδεύεται από αντίστοιχη βελτίωση (στατιστικά σημαντική) της όρασης για μακρὰ και για κοντά, καταλήγοντας στο τέλος του εξαμήνου σε τιμές παρόμοιες με τις προεγχειρητικές. Τούτο καταδεικνύει με κατηγορηματικό τρόπο τον σαφή αποιδηματικό ρόλο της ακετονικής τριαμκινολόνης που ενίεται ενδουαλοειδικά, δεν αποδεικνύει όμως αντίστοιχη σαφή βελτίωση της όρασης στο σύνολο των ασθενών με ΗΕΩ.

Συνοψίζοντας τη δράση της ακετονικής τριαμκινολόνης χωριστά στις επιμέρους υποομάδες διαπιστώσαμε πως η δράση της ακετονικής τριαμκινολόνης φαίνεται πιο αποτελεσματική στις υποομάδες με αποκόλληση του υαλοειδούς, αποκόλληση του μελαγχρόου και απόκρυφη μεμβράνη και καθόλου αποτελεσματική στην υποομάδα με

μεικτή μεμβράνη, χωρίς όμως στις περισσότερες περιπτώσεις οι διαπιστούμενες διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές. Τούτο πιθανόν οφείλεται στον μικρό αριθμό των ασθενών που απαριθμεί η κάθε υποομάδα.

Στο ερώτημα κατά πόσο η οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς αποτελεί κλινικό παράγοντα που ενισχύει την αποτελεσματικότητα ή μη της έγχυσης ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ η απάντηση δεν μπορεί να είναι ξεκάθαρη. Στη μελέτη μας διαπιστώνουμε στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p=0.026$) της κοντινής όρασης, στατιστικά μη σημαντική βελτίωση ($p=0,128$) της οπτικής οξύτητας στο τέλος του εξαμήνου και τιμές, στατιστικά μη σημαντικές ($p>0.05$), μείωσης του πάχους ($p=0.263$) και του μέσου όγκου της ωχράς κηλίδας ($p=0.263$) κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης (follow up). Ο μικρός αριθμός του δείγματος (5 οφθαλμοί) δεν επιτρέπει την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων για γενίκευση του ευεργετικού ρόλου της οπισθίας αποκόλλησης του υαλοειδούς στη δραστικότητα της έγχυσης ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά.

6. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Είναι πλέον αποδεκτό πως η ακετονική τριαμκινολόνη εγκαταλείφθηκε ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της νεοαγγειακής ΗΕΩ. Ήδη βρισκόμαστε στη παντοδυναμία χρήσης των αντι-VEGF φαρμάκων που αποτελούν την, ως τώρα, αποτελεσματικότερη θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ. Όμως και αυτά τα φάρμακα εμφανίζουν σημαντικές αδυναμίες όπως το αυξημένο κόστος χρήσης και η σχεδόν μηνιαία ενδοουλοειδική τους έγχυση, λόγω βραχύβιας αποτελεσματικότητας, με τους αυξημένους συνοδούς κινδύνους. Σήμερα βρίσκονται σε εξέλιξη μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες στις οποίες η ακετονική τριαμκινολόνη εφαρμόζεται θεραπευτικά σε συνδυασμό με τη φωτοδυναμική και τους αντι-VEGF παράγοντες και από τα πρώτα αποτελέσματα διαφαίνεται πως πιθανώς έχουμε την επιστροφή της ακετονικής τριαμκινολόνης ως αξιόπιστης συνδυαστικής θεραπευτικής προσέγγισης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη συγκρίνει το πιθανό θεραπευτικό όφελος της ενδοουλοειδικής έγχυσης ακετονικής τριαμκινολόνης ως μονοθεραπείας, για την αντιμετώπιση της υγρής (εξιδρωματικής) μορφής της ΗΕΩ πρώτα στο σύνολο των 26 οφθαλμών και στη συνέχεια επιμέρους σε 4 υποκατηγορίες ασθενών:

i) με συνοδό οπισθία αποκόλληση του υαλοειδούς, ii) με αποκόλληση μελαχρόου επιθηλίου, iii) με απόκρυφη μεμβράνη και iv) με μεικτή (απόκρυφη και κλασσική) νεοαγγειακή μεμβράνη. Συγχρόνως επιχειρεί να διακρίνει κατά πόσο η συνύπαρξη οπισθίας αποκόλλησης υαλοειδούς επιδρά ευεργετικά στην αποτελεσματικότητα της ακετονικής τριαμκινολόνης.

Στη μελέτη περιλαμβάνονται συνολικά 23 άτομα (26 οφθαλμοί) με πρόσφατη και σημαντική απώλεια της όρασης λόγω εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ και η κατάταξή τους στις 4 πιο πάνω κατηγορίες έγινε με φλουοραγγειογραφικά (αποκόλληση μελαχρόου επιθηλίου, απόκρυφη, μεικτή μεμβράνη) και OCT κριτήρια (αποκόλληση υαλοειδούς).

Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε έγχυση 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά και έγινε προσπάθεια μελέτης της αποτελεσματικότητας ή μη της συγκεκριμένης θεραπείας με περίοδο παρακολούθησης τους 6 μήνες.

Κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης (follow up) οι ασθενείς βρίσκονταν υπό συχνή παρακολούθηση της οπτικής οξύτητας (μακρυνά-κοντά), του πάχους και του μέσου όγκου της ωχράς κηλίδας ώστε να καταγράφεται η οποιαδήποτε μεταβολή από τις αρχικές (πριν την ένεση) μετρήσεις. Συγχρόνως έγινε καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών από την ενδοουλοεική έγχυση της τριαμκινολόνης.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα, πρώτα στο σύνολο των ασθενών διαπιστώνεται ο σαφής αποιδηματικός ρόλος της τριαμκινολόνης μειώνοντας (στατιστικά σημαντικά) το μέσο πάχος και όγκο της ωχράς χωρίς αντίστοιχη ουσιαστική βελτίωση της όρασης (μακρυνά-κοντά). Στις επιμέρους 4 υποομάδες, η θετική επίδραση των 10mg ακετονικής τριαμκινολόνης ενδοουλοειδικά παρατηρήθηκε στις 3 από τις 4 κατηγορίες ασθενών (εξαιρέση αποτελεί η κατηγορία με μεικτή νεοαγγειακή μεμβράνη) με σαφή μείωση του μέσου πάχους και όγκου της ωχράς κηλίδας που όμως δεν είναι στις περισσότερες περιπτώσεις στατιστικά σημαντική. Και στη περίπτωση αυτή ο μικρός αριθμός των ατόμων της κάθε υποομάδας θα μπορούσε εν μέρει να ερμηνεύσει την αδυναμία ύπαρξης στατιστικά σημαντικής βελτίωσης. Δυστυχώς όμως η μείωση αυτή δεν οδηγεί τελικά σε ουσιαστική βελτίωση της όρασης (μακρυνά κοντά), πιθανόν λόγω και της αρχικής πολύ χαμηλής όρασης των ασθενών της μελέτης.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες ξεχωρίζουν η ο οφειλόμενη στα στεροειδή αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε 11 από τους 26 οφθαλμούς (42,3%) και η καταρρακτογόνος δράση στους έμφακους οφθαλμούς μειώνοντας το πιθανό όφελος από την τριαμκινολόνη στη τελική οπτική οξύτητα.

Στο ερώτημα κατά πόσο η ύπαρξη οπισθίας αποκόλλησης του υαλοειδούς ενισχύει την δραστηριότητα της ακετονικής τριαμκινολόνης δεν μπορέσαμε να απαντήσουμε καταφατικά ή αρνητικά. Και αυτό διότι ο μικρός αριθμός του δείγματος (5 οφθαλμοί) δεν επιτρέπει τη γενίκευση του εμφανώς θετικού ρόλου της στη δραστική ενέργεια της τριαμκινολόνης.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε πως η εφαρμογή της ακετονικής τριαμκινολόνης ενδουαλοειδικά ως μονοθεραπείας για την αντιμετώπιση της εξιδρωματικής μορφής της ΗΕΩ έχει πλέον σήμερα εγκαταλειφθεί λόγω της μεγάλης συχνότητας σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών, της εμφάνισης των νέων αποτελεσματικών αντι-VEGF ουσιών και μόνο η χρήση της ως συνδυαστικής ουσίας βρίσκεται σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες κυρίως λόγω της αντιφλεγμονώδους και αποιδηματικής δράσης σε συνδυασμό με το πολύ χαμηλό κόστος αυτής.

SUMMARY

The present study compares the possible effect of intravitreal injection of acetone triamcinolone, as a single therapy, for the wet (exudative) type of AMD first for the total of 26 eyes and after for the four subgroups of patients: i) with posterior vitreous detachment in addition, ii) with retinal pigment epithelium detachment, iii) with occult neovascular membrane, iv) with mixed (occult+classic) neovascular membrane. At the same time the study tries to find out whether the posterior vitreous detachment contributes successfully to the triamcinolone acetone action..

This study consists of 23 patients (26 eyes) with recent and high loss of vision because of exudative AMD and they were divided into four groups using terms from fluoresceine angiogram (pigment epithelium detachment, occult, mixed neovascular membrane) and OCT (posterior vitreous detachment).

The patients were treated using an intravitreal injection of 10mg triamcinole acetone and the study was about the effectiveness or not of this therapy for a period of 6 months follow up.

During the 6 months follow up, the patients were under control watching the visual acuity (far-near), the thickness and the central volume of the macula in order to find out if there are changes from the origin (before the injection) measurements. Additionally we watched the side effects of the intravitreal injection of triamcinolone.

In the results, first for the total of patients we found out the clear oedema reducing role of triamcinolone as reduces (statistically significant) the thickness and the central volume of the macula without curtain improvement of the vision (near-far)

In the subgroups study there is positive effect of intravitreal injection of 10mg triamcinolone acetone in 3 of 4 groups (except the group with mixed neovascular membrane) reducing the thickness and the central volume of the macula without this improvement to be statistically significant. In this case the small number of the patients including in each group could possibly justify the lack of statistically significant improvement.

Unfortunately this reduce does not lead to curtain improvement of the vision (near-far), probably because of the very low vision of our patients study.

In side effects of the intravitreal injection, the most common is the presence of a steroid-induced ocular hypertension in 11 of 26 (42,3%) eyes and the cataractogenic effect in phakic eyes which reduces the positive effect of triamcinolone to the final visual acuity.

To answer the question whether the presence of posterior vitreous detachment improves the action of the triamcinolone acetonide, we cannot find positive or negative relation. The little number of group (5 eyes) do not let us to generate the positive effect of posterior vitreous detachment in triamcinolone action.

Conclusively, we could say that the intravitreal injection of 10mg triamcinolone acetonide as monotherapy of exudative AMD is abandon today because of the side effects which are many and often, the presence of anti-VEGF medicines, so now there are many studies of using triamcinolone additionally because of the anti and antioedematous action and the low cost.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αγγέλου Μ, Θεοδωρόπουλος Π, Μώλος Γ, Λαστρίτης Λ. Η επιδημιολογική έρευνα της συχνότητας της εκφύλισης της ωχράς κηλίδος(ΕΩΚ) σε τρεις περιοχές της Αττικής. 35^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2004.
2. Αναστασόπουλος Ε. Η επιδημιολογία της ΗΕΩ στο Thessaloniki Eye Study. 5^η Ιπποκράτεια Συνάντηση 2008.
3. Βούτας Σ, Στάγκος Ν, Τραιανίδης Π. Η Φλουοραγγειογραφία (αγγειογραφία με φλουορεσκεΐνη-ΦΑ). Κλινική Οφθαλμολογία 2002;18,1:496-519.
4. Μπραζιτικός Π, Ανδρούδη Σ. Οπτική τομογραφία συνοχής 3-Κλινικές εφαρμογές. Οφθαλμολογία 2004;16,4:481-490
5. Μπραζιτικός Π, Δερεκλής Δ, Στάγκος Ν.Τ. Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδή. Κλινική Οφθαλμολογία 2002;18.15:571-572
6. Τοπούζης Φ. Η επιδημιολογία της ΗΕΩ. 4^η Ιπποκράτεια Συνάντηση 2006.
7. Καραμούζης Μ, Τσολάκη Μ, Παπαγεωργίου Γ, Καπινάς Κ, Δημητριάδου-Βαφειάδου Α, Κάζης Α, Τρακατέλλης Α. Προσδιορισμός της ανοσοδραστικής βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης στα ούρα στη διαγνωστική προσέγγιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ελληνική Ιατρική 1993,59,3:208-212.
8. Ψύλλας Κ. Παθήσεις της ωχράς. Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και στη Νευροοφθαλμολογία, Κ.Γ.Ψύλλας, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2005;297-298.
9. Ψύλλας Κ. Παθήσεις της ωχράς. Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και στη Νευροοφθαλμολογία, Κ.Γ. Ψύλλας, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2005, σελ 303-304.
10. Adamis AP, Shima DT,. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. Retina 2005;25:111-118.
11. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-controlled study in the Age-Related Disease Study: AREDS report no.3. Ophthalmology 2000;107:2224-32.
12. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. Arch Ophthalmol,2001; 119(110):1417-36.
13. Aiello LP, Northrup JN, Keyt BA, et al(2004). Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina;24:S3-S19.

14. Algvere PV, Libert C, Lindgarde G, Seregard S. Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 months follow-up: *Acta Ophthalmol Scand* 2003 April; 81:110-7.
15. American Academy of Ophthalmology: Frequency of ocular examinations. 1990; Policy Statement No.808.
16. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-293
17. Amsler M. L'Examen qualitative de fonction maculaire. *Ophthalmologica* 1947 ;114 :252-261.
18. Augood CA et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006 Apr;124(4):529-535.
19. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45(2): 115-34.
20. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:246-249.
21. Benz MS, Murray TG, Dubovy SR, Katz RS, Eifrig CW. Endophthalmitis caused by *Mycobacterium chelonae* abscessus after intravitreal injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2003;121:271-273.
22. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for aged-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological Study Group. *Surv Group. Ophthalmol* 1995;39:367-374.
23. Bonastre J, Le Pen C, Anderson P, et al. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2002; 3(2): 94-102.
24. Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomised clinical trials-tap report 2. *Arch. Ophthalmol* 2001 Feb;119:198-207.
25. Bressler NM. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Am Board Fam Pract* 2002;15(2):142-152.

26. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, et al. Depression, visual acuity, comorbidity and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:1893-1901.
27. Brown MM, Brown GC, Stein JD, et al. Age-related macular degeneration: Economic burden and value-based medicine analysis. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):277-87.
28. Butler RN, Faye EE, Guazzo E, Kuppfer C: Keeping an eye on vision: New tools to preserve sight and quality of life. A roundtable discussion. Part 2. *Geriatrics* 1997;52:48-56.
29. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996;380(6573):435-439.
30. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyori JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26:277-281.
31. Congdon N, O'Connor B, Klaver CC, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group: causes and prevalences of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-485.
32. Danis RP, Bingaman DR, Yang Y, Ladd L. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetate. *Ophthalmology* 1996;103:2099-2104.
33. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20:244-250.
34. Das A and McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: Pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(6):721-48.
35. Degenring RF, Jonas JB. Intravitreal injection of triamcinolone acetate as treatment for chronic uveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:361.
36. Donald D'Amico. Next Generation Targets for AMD Therapy: Beyond VEGF Inhibitions. 5th Hippocratic Meeting 2008.
37. Fauser S, Engelmann K, Krohne TU, Lappas A, Kirchhof B, Jousen AM. Pathogenesis of choroidal neovascularization. Old concepts, new questions. *Ophthalmologie* 2003;100(4):300-5.
38. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161:851-8.

39. Ferriew FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94:91-96.
40. Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, et al. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:91-96.
41. Fine SL, Bergen JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000;342(7):483-492.
42. Folkman J, Ingber D. Angiostatic steroid. *Ann Surg* 1987;206:374-382.
43. Friedman DS, O, Colmain BJ, Munoz B, et al, for The Eye Disease Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
44. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, et al. Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Annals of Med* 2006;28(7):450-471.
45. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, Ball M, Luo W, Simpson JM. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology* 2005;112(1):139-143
46. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-340.
47. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomised clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-673.
48. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-2816.
49. Graham RO, Peymann GA. Intravitreal injection of dexamethasone for treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1974;92:149-154.
50. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:27.
51. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-248.
52. Halaby IA, Lyden SP, Davis MG, et al. Glucocorticoid-regulated VEGF expression in ischemic skeletal muscle. *Mol Ther* 2002;5:300-6.
53. Hida T, Chandler D, Arena JA, et al. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101:190-195.

54. Hideyasu Oh, Hitoshi Takagi, Kiyoshi Suzuma, Atsushi Otani, Kazuhiro Ishida, Miyo Matsumura, Yuichiro Ogura, Yoshihito Honda. The Potential Angiogenic Role of Macrophages in the Formation of Choroidal Neovascular Membranes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1999;40:1891-1898.
55. Hirakawa M, Tanaka M, Tanaka Y, et al. Age-related maculopathy and sunlight exposure evaluated by objective measurement. *Br J Ophthalmol* Greece Edition June 2008 vol 2:14-18.
56. Hori Y, Hu DE, Yasui K, et al. Differential effects of angiostatic steroids and dexamethasone on angiogenesis and cytokine levels in rat sponge implants. *Br J Pharmacol* 1996 ;118 :1584-91.
57. Ip M, Garza-Karren C, Duker JS et al. Differentiation of degenerative retinoschisis from retinal detachment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:600-605.
58. Ip M, Szwartz J, Puliafito CA, *Optical Coherence Tomography. Age-Related Macular Degeneration*(ed.) Mosby, St. Louis MO 1999, Berger JW, Fine SL, Maguire MG. pp.179-205.
59. Ito M, Okubo A, Sonoda Y, Yamakiri K, Sakamoto T. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration among Japanese patients. *Ophthalmologica* 2006;220(2):118-24.
60. Jonas JB, Hayler JK, Pendas- Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1064-1067.
61. Jonas JB, Hayler JK, Pendas- Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as treatment of pre-phthisical ocular hypotony. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:464-5.
62. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:218-222.
63. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-427.
64. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for cataract surgery with iris neovascularization. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:2040-2041.
65. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jones S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:468-473.

66. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:24-27.
67. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1663-1664.
68. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Factors influencing visual acuity after intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1557-1562.
69. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Cataract surgery after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Eye* 2004;18(4):361-4.
70. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kampmeter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112(4):593-8.
71. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-68.
72. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
73. Jonas JB, Sofker A, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide as an additional tool in pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:468-473.
74. Jonas JB, Spandau UH, Kampmeter BA, Harder B. Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2006 Jan 13;[Epub ahead of print].
75. Jonas JB, Spandau UH, Kampmeter BA, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Vossmerbaeumer U. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006 Jun; 22(3):194-9
76. Jonas JB, Spandau UH, Kampmeter BA, Vossmerbaumer U, Harder B. Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2006;38(6):324-328.
77. Jonas JB, Spandau UH, Harder B, Vossmerbaeumer U, Kampmeter BA. Intereye difference in exudative age-related macular degeneration with minimally classic or occult subfoveal neovascularization after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):1073-1079.
78. Jonas JB, Strueven V, Kampmeter BA, Harder B, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Visual acuity change after intravitreal triamcinolone in various types of exuda-

- tive age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Oct;22(5):370-6.
79. Kanski J. Αγγειογραφία βυθού δια φλουορεσκεΐνης. *Κλινική Οφθαλμολογία* 3^η έκδοση 1996;384-389.
 80. Kanski J. Εκφυλίσεις και δυστροφίες του βυθού. *Κλινική Οφθαλμολογία* 4^η έκδοση 2000 ;384-385
 81. Kasuga Y, Arai J, Akimoto M et al. Optical coherence tomography of confirms early closure of macular holes. *American Journal of Ophthalmology* 2000;130:673-676.
 82. Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Sagara N, Iwao K, Inatari M, Fukushima M, Tanihara H. Trans-Tenon retrobulbar triamcinolone acetonide injection for macular oedema related to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol Greece Edition* March 2008 vol 2 No 1.
 83. Klaver CCW, van Leeuwen R, Vinderling J, de Jong PTVM. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird IC. *Age-Related Macular Degeration*. Berlin: Springer-Verlag; 2004:1-22.
 84. Klein R, Klein BE, Moss SE. Hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1527-34.
 85. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
 86. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003;110:25-33
 87. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:154-62.
 88. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol* 1996;37(9):1929-34
 89. Lekha Gopal, DNB, FRCSEd; Tarun Sharma, MD, FRCSEd. Use of intravitreal injection of triamcinolone acetonide in the treatment of age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:431-5
 90. Liu M, Regillo CD. A review of treatments for macular degeneration: a synopsis of currently approved treatments and ongoing clinical trials. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:221-226.

91. Macular Photocoagulation Study. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration; results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1232-41.
92. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomised clinical trials: *Arch Ophthalmol* 1992;110:761.
93. Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 1993;111(9):118-99.
94. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:171-180
95. Machemer R. Five cases in which a depot steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye. *Retina* 1996;16:166-167
96. Magnione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050-8.
97. Massin P, Allouch C, Hauchine B et al. Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membrane before and after surgery. *American Journal of ophthalmology* 2000;130:732-739.
98. Mattice E & Wolfe CP. Using the Amsler grid. *J Ophthalmic Nurs Technol* 1986;5(1):34.
99. Matysova L, Hajkova R, Sicha J, Solich P. Determination of methylparaben, propylparaben, triamcinolone acetonide and its degradation product in a topical cream by RP-HPLC. *Anal Bioanal Chem* 2003;376:440-443.
100. Mc Cuen BW II, Bessler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788.
101. McGraw P, Winn B, Whitaker D. Reliability of the Snellen chart. *BMJ* 1995;310(6993):1481-2.
102. Miller DW, Jousseaume AM, Holz FG. The molecular mechanisms of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologe* 2003;100(2):92-96.
103. Morrison V, Koh H, Cheng L, Bessho K, Davidson M. Intravitreal toxicity of the kelalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina* 2006;26:339-344.
104. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-796.

105. Nauck M, Roth M, Tamm M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:398-406.
106. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina* 2003;23:686-691.
107. Nicolo M, Ghiglione D, Lai S, Calabria G. Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous pigment epithelium detachment and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(3):415-9.
108. Nishimura A, Kobayashi A, Segawa Y, Sakurai M, Shirao E, Shirao Y, Sugiyama K. Isolating triamcinolone acetonide particles for intravitreal use with a porous membrane filter. *Retina* 2003;23:777-779.
109. Oh H, Takagi H, Takagi T, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1891-1898.
110. Oshinski L. Age-related macular degeneration. *Optom Clin* 1996;5:25-53.
111. Ozaki J, Seo MS, Ozaki K, et al. Blockage of vascular endothelial growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularisation. *Am J Pathol* 2000;156(2):679-707.
112. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-425.
113. Parke DW. Intravitreal triamcinolone and endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136:918-919.
114. Penfold PL, Gyory GF, Hunyor AB, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust NZ J Ophthalmol* 1995;23:293-8.
115. Penfold PL, Liew SC, Madigan MC, Provis JM. Modulation of major histocompatibility complex class II expression in retinas with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol* 1997;38(10):2125-33.
116. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(3):385-414.
117. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al. Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration. *Clin Exp Immunol* 2000;121:458-65.

118. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, et al. Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3125-30.
119. Penfold PL, Wong JG, Gyory J, et al. Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:188-92.
120. Perreti M, Ahluvalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glycocorticoids. *Microcirculation* 2000;7:147-61.
121. Pizarro LD. The dimensions of the problem of eye disease among the elderly. *Ophthalmology* 1987;94:1191-1195.
122. Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L. Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2002;86:527-529.
123. Rechtman E, Allen VD, Danis RP, et al. Intravitreal triamcinolone for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:739-741.
124. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2004;88:344-347.
125. Reichel E, Berrocal AM, Ip AM, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularisation in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-14.
126. Rogers AH, Reichel E. Transpupillary thermotherapy of subfoveal occult choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001 Jun;12(3):212-5.
127. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
128. Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, et al. Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:423-429.
129. Schindler RH, Chandler DB, Thresner R, Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am. J. Ophthalmol* 1982;93:415-417
130. Schmier JK, Jones ML, Halpern MT. The burden of age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics* 2006;23(4):319-334.

131. Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF. Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol* 1985 Oct;103(10):1567-9
132. Scott IU, Flynn HW, Rosenfeld PJ. Intravitreal triamcinolone acetonide for idiopathic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;136:737-739.
133. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:17-39.
134. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *Jama* 2004;291(6):704-10.
135. Sickenberg M. Early Detection, Diagnosis and Management of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: The Role of Ophthalmologists. *Ophthalmologica* 2001;215:247-253.
136. Spaide RF, Sorenson J, Maraman L. Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization. *American Academy of Ophthalmology* 2003; 110:1517-1525.
137. Spraul CW, Lang GE, Lang GK. Value of optical coherence tomography in diagnosis of age-related macular degeneration. Correlation of fluorescein angiography and OCT findings. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998 Mar;212(3):141-8
138. Stangos N.A, MD, Pournaras C, MD. The Role of Genetics in Age-Related Macular Degeneration. 4th Hippocratic Meeting 2006.
139. Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J ophthalmol* 2003;87:972-974.
140. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980;90:810-816
141. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferation with intravitreal injection of corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1980;89:131-136
143. Thomas A Ciulla. Recent advances in the treatment of exudative age-related macular degeneration, including transpupillary thermotherapy: *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2003 April;81:103-105.
144. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomised clinical trials – TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
145. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no

- classic choroidal neovascularization-Verteporfin In Photodynamic Therapy Report no.2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-60.
146. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1995;142(4):404-9.
 147. Whitmer AN, Vrensen GFJM, van Noorden CJF, Schlingermann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res 2003;22(1):1-29.
 148. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, et al. The psychosocial impact of macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1998;16:514-520.
 149. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. Arch Ophthalmol 1992;110(8):1155-9
 150. Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. Aust N Z J Ophthalmol 1999;27:431-32.
 151. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv. Ophthalmol 1987;31:291-306.
 152. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2004;122:598-614.
 153. Zungwill LM, William J, Berry CC et al. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve layer damage in glaucoma. Ophthalmology 2000; 107:1309-1315.