



**ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**

Αιμιλιανός Α. Στράτος, MD

**Επιβλέπων:
Γεώργιος Κυμιωνής, MD, PhD
Λέκτορας Οφθαλμολογίας**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2009**



ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

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

1. Γεώργιος Κυμιωνής, MD, PhD
2. Ιωάννα Μοσχανδρέα, MSc, PhD
3. Γεώργιος Κουνής, PhD

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2009**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Η φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και αποτελεί έκτοτε μια από τις κυριότερες τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής. Η ανάπτυξη υποεπιθηλιακής θόλωσης (haze) λόγω ανώμαλης παραγωγής κολλαγόνου από τα κερατοκύτταρα αποτελεί την κύρια επιπλοκή της.

Σήμερα για την αντιμετώπιση του haze εφαρμόζεται μιτομυκίνη (MMC), διεγχειρητικά. Η μιτομυκίνη, ως κυτταροστατική ουσία, αναστέλλει τη δραστηριότητα των κερατοκυττάρων, με αποτέλεσμα μειωμένο haze και γρηγορότερη αποκατάσταση της όρασης μετά από PRK. Παρακολουθώντας τη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε η μέθοδος PRK με χρήση μιτομυκίνης, παρατηρήθηκαν υπερδιορθώσεις.

Σκοπός:

Ο σκοπός της εργασίας είναι η δημιουργία ενός παλινδρομικού μοντέλου για την πρόβλεψη του τελικού διαθλαστικού αποτελέσματος σε επεμβάσεις τύπου PRK-MMC με βάση τις προ-εγχειρητικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου εφαρμογής μιτομυκίνης.

Μεθοδολογία:

Η μελέτη είναι αναδρομική και αφορά 186 ασθενείς (340 οφθαλμούς) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση διόρθωσης μυωπίας και αστιγματισμού με τη μέθοδο PRK-MMC και επανεξεταστήκαν στους τρεις μήνες μετεγχειρητικά στο ίδιο κέντρο.

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο όρος “Defocus Equivalent Refraction” για να συμπεριλάβουμε στο δείγμα μας όλα τα περιστατικά στα οποία πράγματι υπάρχει υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα: μια πληροφορία που δεν δίνεται πάντα

από το Σφαιρικό Ισοδύναμο.

Εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τη δημιουργία ενός μοντέλου για την πρόβλεψη του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος από τους προεγχειρητικούς παράγοντες: ηλικία, κεντρικό πάχος κερατοειδή, αναμενόμενη διόρθωση μυωπίας και αστιγματισμού καθώς και του χρόνου εφαρμογής της μιτομυκίνης.

Αποτελέσματα:

Βάσει των αποτελεσμάτων της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα εξαρτάται από την αναμενόμενη διόρθωση και το χρόνο εφαρμογής της μιτομυκίνης αλλά όχι από την ηλικία και το πάχος του κερατοειδή. Η εξίσωση για το παλινδρομικό μοντέλο είναι:

$$\text{RemDEF} = 0,379 - 0,048 * \text{AttemSph} - 0,080 * \text{AttemCyl} + 0,005 * \text{MMCt}.$$

Συμπεράσματα:

Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση διόρθωσης μυωπίας και αστιγματισμού με τη μέθοδο PRK-MMC υπάρχουν υπερδιορθώσεις. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης προκύπτει ότι το υπολειπόμενο μετεγχειρητικό διαθλαστικό σφάλμα στις επεμβάσεις PRK-MMC σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το ύψος της διόρθωσης (το βαθμό της μυωπίας και του αστιγματισμού) και το χρόνο εφαρμογής της μιτομυκίνης.

Η εξίσωση που προκύπτει μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη μορφή νομογράμματος, για να βελτιωθεί η ακρίβεια των επεμβάσεων αυτών.

Multiple linear regression analysis of refractive surgery outcomes

Abstract

Introduction:

Photorefractive keratectomy (PRK) was introduced in the beginning of 1980 and since then it is considered to be one of the main refractive surgery techniques. Some of the disadvantages of PRK are postoperative pain and slow visual rehabilitation. The main complication is postoperative haze formation due to irregular collagen formation from the keratocytes.

Lately, haze formation is being precluded by the use of Mitomycin-C intraoperatively. Mitomycin-C is an antibiotic that can be used as a chemotherapeutic agent. In the cornea it inhibits keratocyte activity, resulting in decreased haze formation and faster visual rehabilitation after PRK. Patients who underwent PRK with the use of Mitomycin-C in our institute presented an apparent overcorrection.

Purpose:

The purpose of this study is the development of a regression model that would predict the residual refractive error based on certain preoperative factors, including the time of application of Mitomycin-C, intraoperatively in PRK procedures.

Methods:

In this retrospective study, 186 patients (340 eyes) who underwent PRK with Mitomycin-C for the correction of myopia and astigmatism were included. Patients were examined at three months postoperatively.

For the data analysis, the term “Defocus Equivalent Refraction” was used in order to include in our sample all cases that indeed, presented residual refractive error.

A multiple linear regression was fitted to assess possible predictors of post-op residual refractive error. The explanatory variables in the model were age, central corneal thickness (CCT), attempted correction of myopia and astigmatism and Mitomycin-C time of application.

Results:

From the data analysis an overcorrection in patients who underwent PRK-MMC for the correction of myopia and astigmatism was evident. Based on the results of the multiple linear regression, the residual refractive error depends on attempted correction and time of application of Mitomycin-C but not on age and CCT. The equation for the regression model is:

$$\text{RemDEF} = 0,379 - 0,048 * \text{AttemSph} - 0,080 * \text{AttemCyl} + 0,005 * \text{MMCt}.$$

Conclusion:

An overcorrection in patient who underwent PRK-MMC is evident. Based on the results of the multiple linear regression analysis, the residual refractive error after PRK-MMC is related to the attempted correction (amount of myopia and astigmatism corrected) and the time of application of MMC.

The equation of multiple linear regression analysis can be used as a nomogram in order to ensure the accuracy of the results outcome.

Αφιερώνεται στους γονείς μου...

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο Εισαγωγή

1. 1 Στοιχεία ανατομίας του οφθαλμού.....	10
1.1.1 Ο βολβός του οφθαλμού.....	11
1.2 Το οπτικό σύστημα του οφθαλμού και τα διαθλαστικά σφάλματα.....	19
1.2.1 Ο φυσιολογικός οφθαλμός.....	19
1.2.2 Εμμετροπία-αμετροπία.....	20
1.3 Η χρήση των Laser στην οφθαλμολογία	25
1.3.2 Επιδράσεις των ακτίνων laser στους οφθαλμικούς ιστούς.....	25
1.3.2 Ο μηχανισμός δράσης των excimer laser.....	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο Διαθλαστική χειρουργική

2.1 Φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK).....	31
2.2 LASIK.....	32
2.3 LASEK και EPI-LASIK.....	34
2.4 Ενδοφθάλμιοι φακοί και πρόιμη εξαίρεση καταρράκτη.....	35
2.7 Μετεγχειρητική θόλωση κερατοειδούς (Haze).....	36
2.5.1 Η αντιμετώπιση του haze με χρήση μιτομυκίνης (MMC).....	37
2.6 Παράγοντες που καθορίζουν το υπολειπόμενο σφάλμα στις επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής.....	39
2.7 Η αντιμετώπιση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος με τη χρήση νομογραμμάτων.....	41
2.8 Σκοπός της εργασίας.....	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο Μεθοδολογία

3.1 Εξέταση υποψηφίων για διαθλαστική χειρουργική.....	44
3.2 Καταχώρηση δεδομένων σε ηλεκτρονική βάση	46
3.3 Υπολογισμός του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος (Remaining).....	48
3.4 Πως ορίζεται και γιατί χρησιμοποιούμε DEFOCUS;.....	50
3.5 Η επιλογή του δείγματος.....	52
3.6 Στατιστική ανάλυση.....	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης

4.1 Συσχέτιση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος μεταξύ αριστερού και δεξιού οφθαλμού.....	59
4.2 Συσχέτιση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος και προεγχειρητικών παραγόντων.....	60
4.3 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση.....	65
4.4 Σύγκριση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος μεταξύ των επεμβάσεων RKMMC και LASIK.....	70

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο Συζήτηση- Συμπεράσματα

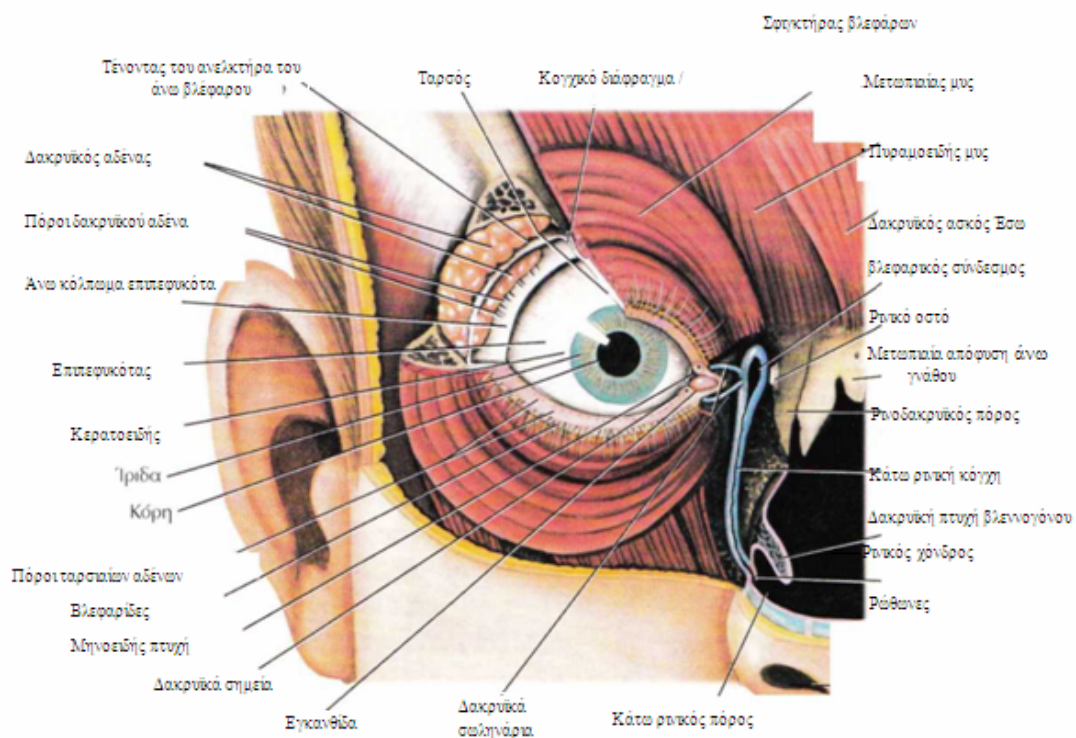
5.1 Ερμηνεία αποτελεσμάτων.....	73
5.2 Περιορισμοί της μελέτης.....	76
5.3 Σύγκριση με άλλες μελέτες.....	78
5.4 Συμπεράσματα.....	80
5.3 Μελλοντικές Ερευνητικές Εργασίες	81

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^η Εισαγωγή

1.1 Στοιχεία ανατομίας του οφθαλμού¹

Ο οφθαλμός αποτελεί το όργανο της οράσεως με το οποίο συλλέγουμε οπτικές πληροφορίες από τον περιβάλλοντα χώρο. Ανατομικά βρίσκεται στον οφθαλμικό κόγχο: μια οστέινη κοιλότητα στο σπλαχνικό κρανίο. Το περιεχόμενο του κόγχου περιλαμβάνει εκτός από τον οφθαλμικό βολβό και το οπτικό νεύρο, τους εξωτερικούς οφθαλμικούς μύες, τη δακρυϊκή συσκευή, τα βλέφαρα με τον επιπεφυκότα, λίπος, αιμοφόρα αγγεία νεύρα, λείες και γραμμωτές μυϊκές ίνες και ελαστικό, κολλαγόνο και χόνδρινο ιστό.



Σχήμα 1.1.

Δεξιός κόγχος, βλέφαρα και δακρυϊκή συσκευή. (Πηγή: Ν. Στάγκος Κλινική Οφθαλμολογία)

1.1.1 Ο βολβός του οφθαλμού

Ο οφθαλμός σχηματικά αποτελείται από μία ινοαγγειακή σφαίρα, η οποία υπαλείφεται από νευροαισθητηριακό χιτώνα και εμπεριέχει το υδατοειδές υγρό, τον κρυσταλλοειδή φακό και το υαλοειδές σώμα. Ο διαφανής κερατοειδής καλύπτει το 1/6 της επιφάνειας του οφθαλμού. Το υπόλοιπο του ινώδη χιτώνα, ο σκληρός, είναι λευκός και αδιαφανής.

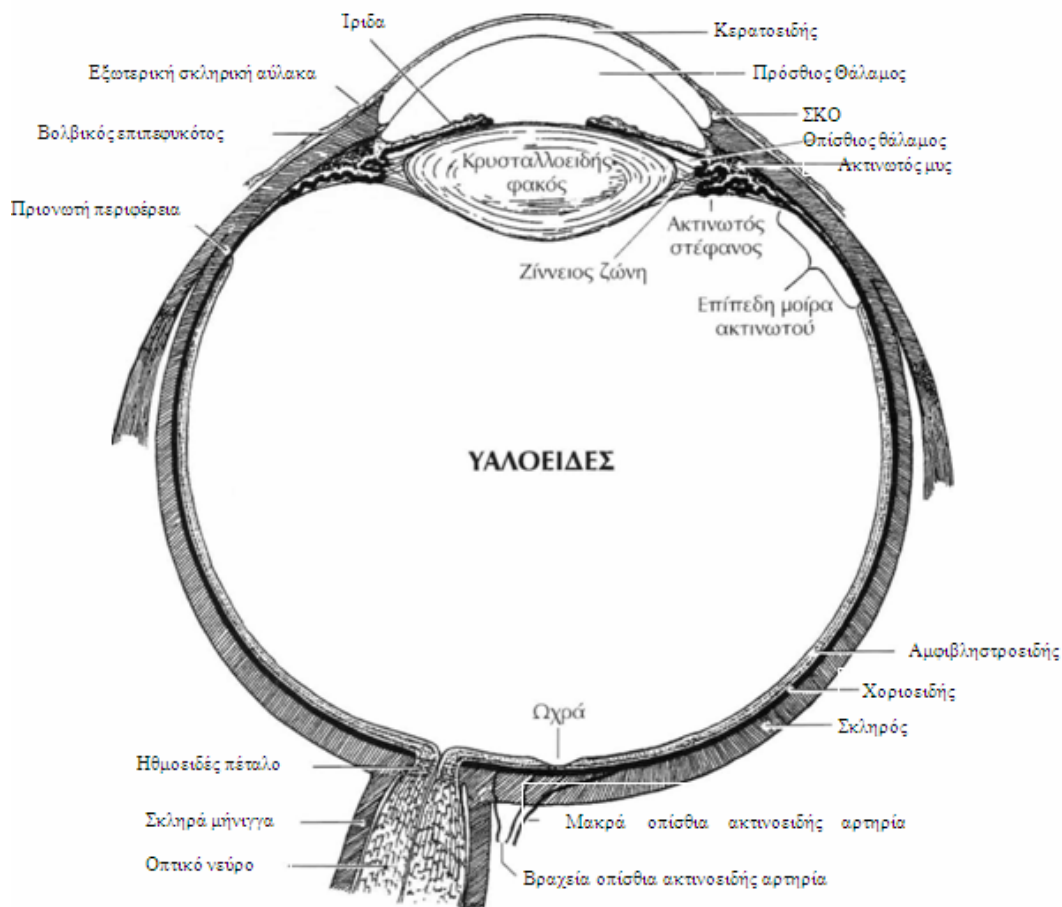
Εσωτερικά ο βολβός του οφθαλμού διαχωρίζεται σε δύο άνισους χώρους: ένα μικρότερο, το χώρο του υδατοειδούς, ο οποίος βρίσκεται μπροστά από τον κρυσταλλοειδή φακό και έναν μεγαλύτερο, τον υαλοειδικό χώρο πίσω από το φακό.

Το διάφραγμα της ίριδας χωρίζει το χώρο του υδατοειδούς σε δύο θαλάμους: έναν πρόσθιο και έναν οπίσθιο. Κάθε θάλαμος περιέχει το υδαρές, διάφανο και άνυφο υδατοειδές υγρό που εκκρίνεται στο ακτινωτό επιθήλιο και ρέει από τον οπίσθιο προς τον πρόσθιο θάλαμο διαμέσου της φακοκοραϊάς σχισμής και της κόρης και αποχετεύεται δια της ιριδοκερατοσκληρικής γωνίας.

Ο χώρος του υαλοειδούς είναι γεμάτος από έναν υγρό πυκνόρρευστο, συνήθως σε κατάσταση γέλης (gel) το υαλοειδές ή υαλώδες σώμα. Ο μέσος όρος της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του οφθαλμού του ενηλίκου είναι 24-25 mm και ο μέσος όρος της κάθετης και οριζόντιας είναι 23-24mm.

Οι χιτώνες του οφθαλμού από έξω προς τα μέσα είναι:

1. Ο ινώδης χιτώνας (κερατοειδής και σκληρός).
2. Ο ραγοειδής ή αγγειώδης χιτώνας ο οποίος προς τα εμπρός διαμορφώνεται στο ακτινωτό σώμα και στην ίριδα.
3. Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας που αποτελεί τον αισθητηριακό χιτώνα του οφθαλμού.

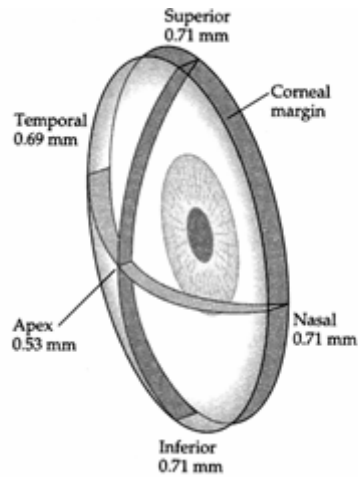


Σχήμα 1.2

Σχηματική παράσταση του ανθρώπινου οφθαλμού (Πηγή: Ν. Στάγκος Κλινική Οφθαλμολογία).

Κερατοειδής

Ο κερατοειδής αποτελεί το διαφανές τμήμα του οφθαλμού και έχει ελαφρώς ωοειδές σχήμα. Η πρόσθια οριζόντια διάμετρος είναι 12 mm και η πρόσθια κάθετη διάμετρος είναι 11 mm. Από την οπίσθια (έσω) πλευρά ο κερατοειδής έχει κυκλικό σχήμα με ίσες την οριζόντια και κάθετη διάμετρο στα 11,7 mm περίπου. Η ακτίνα καμπυλότητας του κεντρικού κερατοειδή στην πρόσθια του επιφάνεια είναι 7,8 mm και στην οπίσθια του επιφάνεια είναι 6,5 mm. Το πάχος στο κέντρο είναι 0,53 mm, ενώ στην περιφέρεια είναι 0,71 mm.



Σχήμα 1.3 Το σχήμα και το πάχος του κερατοειδή

Ιστολογικά ο κερατοειδής από εμπρός προς τα πίσω αποτελείται από 6 στιβάδες:

1. Το επιπολής στρώμα των δακρύων,
2. Το επιθήλιο,
3. Η μεμβράνη του Bowman,
4. Το στρώμα ή θεμέλια ουσία,
5. Η μεμβράνη του Descemet,
6. Το ενδοθήλιο.

1. Το στρώμα των δακρύων διατηρεί τις οπτικές ιδιότητες του κερατοειδή, συμβάλλει στο μεταβολισμό του και η διαταραχή του οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις.

2. Το επιθήλιο του κερατοειδή έχει πάχος περίπου 50μm και αποτελείται από 5-6 στιβάδες κυττάρων. Η επιφανειακή μη κερατινοποιημένη στιβάδα του επιθηλίου αποτελείται από 2 σειρές αποπλατυσμένων κυττάρων τα οποία όταν γηράσκουν, αποπίπτουν και αντικαθίστανται από νεότερα που προέρχονται από τη μεσαία στιβάδα. Η μεσαία στιβάδα του επιθηλίου αποτελείται από 2-3 στίχους πολυεδρικών κυττάρων, τα οποία ενώνονται με τα υποκείμενα βασικά κύτταρα με δεσμοσώματα. Η βασική στιβάδα του επιθηλίου αποτελείται από ένα στίχο κυλινδρικών κυττάρων. Τα

βασικά κύτταρα δημιουργούνται από μητρικά κύτταρα (stem cells) που υπάρχουν στην περιφέρεια του κερατοειδή και από τα οποία το επιθήλιο ανανεώνεται συνεχώς.

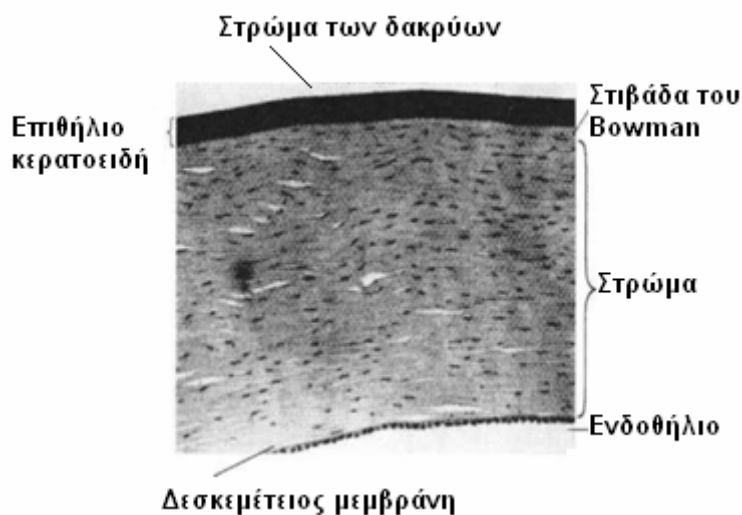
3. Η μεμβράνη του Bowman έχει πάχος 8-14μm και είναι ινώδης στιβάδα που αποτελείται από κολλαγόνα ινίδια, τα οποία διαπλέκονται άναρχα μέσα σε περιβάλλον βλεννοπρωτεΐνης. Στην ουσία δεν είναι μεμβράνη αλλά ένα μεταβατικό στρώμα προς τη θεμέλια ουσία ή στρώμα του κερατοειδή. Δεν έχει κύτταρα και δεν αναγεννάτε. Όταν καταστραφεί αντικαθίσταται από επιθηλιακά κύτταρα ή ουλή του στρώματος.

4. Το στρώμα ή θεμέλια ουσία αντιπροσωπεύει τα 9/10 του πάχους του κερατοειδή με 500μm περίπου. Συντίθεται από κολλαγόνα ινίδια, ινοβλάστες (κερατοκύτταρα) και ενδιάμεση θεμέλια ουσία. Η κανονικότητα της διάταξης των κολλαγόνων ινιδίων στο στρώμα και η διατήρηση της απόστασης μεταξύ τους συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση της διάχυσης τον φωτός και στη διαφάνεια τον κερατοειδή.

5. Η μεμβράνη του Descemet θεωρείται ότι αποτελεί τη βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου και αυξάνεται συνεχώς σε πάχος κατά τη διάρκεια της ζωής. Η σύνδεση της μεμβράνης του Descemet με το στρώμα είναι σχετικά αδύνατη και η μεμβράνη μπορεί εύκολα να αποσπαστεί απ' αυτό (απόσπαση δεσκεμετείου). Η μεμβράνη του Descemet μπορεί να αναπληρωθεί από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που την εκκρίνουν.

6. Το ενδοθήλιο τον κερατοειδούς αποτελείται από ένα στίχο αποπλατυσμένων εξαγωνικών πολυεδρικών κυττάρων, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με ενδοεγκολπώσεις και χαλαρές συνδέσεις δημιουργώντας έναν φραγμό. Ο φραγμός δεν είναι απόλυτα στεγανός και επιτρέπει την είσοδο, δια των μεσοκυττάρων διαστημάτων, θρεπτικών ουσιών όπως γλυκόζης και αμινοξέων που συνοδεύονται και από ύδωρ. Η περίσσεια του ύδατος αποβάλλεται με ενεργό

μηχανισμό, την αντλία του ενδοθηλίου, που μεταφέρει ιόντα και ύδωρ και διατηρεί ισορροπία της διάχυσης υγρών και ενεργού μεταφοράς υγρών. Τα κύτταρα του ενδοθηλίου δε διαιρούνται και δεν αναπληρώνονται.



Εικόνα 1.4 Η ιστολογική υφή του κερατοειδή

Οι κύριες λειτουργίες του κερατοειδή είναι η διάθλαση και μετάδοση του φωτός.

Ο κερατοειδής είναι το κυρίως διαθλαστικό τμήμα του οφθαλμικού δίοπτρου με διαθλαστική ισχύ 43-48D από τη συνολική διαθλαστική ισχύ του οφθαλμού που υπολογίζεται σε 60-65D. Η διαθλαστική ισχύς του κερατοειδή προέρχεται από:

- ❖ την κυρτότητα της πρόσθιας επιφάνειας
- ❖ τη διαφορά του δείκτη διαθλάσεως αέρα/κερατοειδή (στρώμα των δακρύων)
- ❖ το πάχος του κερατοειδή
- ❖ την κυρτότητα της οπίσθιας επιφάνειας
- ❖ τη διαφορά του δείκτη διαθλάσεως κερατοειδή/υδατοειδούς υγρού.

Η μετάδοση του φωτός γίνεται στον κερατοειδή με ελάχιστη σκέδαση και περίθλαση και αυτό οφείλεται:

- ❖ στη λεία πρόσθια επιφάνεια λόγω του στρώματος των δακρύων,

- ❖ στην κανονική διάταξη των επιθηλιακών κυττάρων,
- ❖ στην απουσία αγγείων,
- ❖ στην κανονικότητα των αποστάσεων μεταξύ κολλαγόνων ινιδίων του στρώματος και στην αρχιτεκτονική τους,
- ❖ στην ελεγχόμενη ενυδάτωση του (αντλία ενδοθηλίου).

Ο σκληρός

Ο σκληρός σχηματίζει τα οπίσθια πέντε έκτα του συνδετικού περιβλήματος του βολβού. Σχηματίζεται από πυκνό συνδετικό ιστό με κολλαγόνα ινίδια, τα οποία διαπλέκονται άναρχα και έχουν ποικίλη διάμετρο. Ο σκληρός διατηρεί το σχήμα του βολβού, είναι ανθεκτικός σε εξωτερικές και εσωτερικές δυνάμεις και εκτός από τον προστατευτικό ρόλο του χρησιμεύει για την πρόσφυση των βολβοκινητικών μυών.

Το πάχος του ποικίλλει από 1,0mm στον οπίσθιο πόλο μέχρι 0,3mm ακριβώς πίσω από τις καταφύσεις των ορθών μυών. Το σκληροκερατοειδές όριο (ΣΚΟ – LIMBUS) είναι περιοχή σε μορφή κυκλοτερούς ζώνης η οποία βρίσκεται στο όριο μετάβασης του σκληρού προς τον κερατοειδή, τον οποίο και περιβάλλει. Ο λειτουργικός/φυσιολογικός ρόλος του ΣΚΟ είναι η θρέψη των γειτονικών κατασκευών, ιδιαίτερα του κερατοειδή και η αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού μια και στην έσω πλευρά του υπάρχει το γωνιακό δικτυωτό και το κανάλι του Schlemm.

Ο ραγοειδής ή αγγειώδης χιτώνας

Ο ραγοειδής χιτώνας είναι ο μέσος χιτώνας του οφθαλμού και χωρίζεται σε τρεις μοίρες με διαφορετική μορφολογία και λειτουργική αποστολή. Οι τρεις μοίρες από εμπρός προς τα πίσω είναι:

- ❖ Η ίριδα. Είναι λεπτή κυκλική κατασκευή, η οποία βρίσκεται μπροστά από τον κρυσταλλοειδή φακό. Η ίριδα λειτουργεί ως οπτικό διάφραγμα στο οπτικό σύστημα που αποτελεί ο οφθαλμός. Η λειτουργία αυτή επιτελείται μέσω του σφιγκτήρα και του διαστολέα μυ της κόρης οι οποίοι προκαλούν τη στένωση (μύση) και τη διεύρυνση (μυδρίαση) της κόρης αντίστοιχα.
- ❖ Το κυκλικό ή ακτινωτό σώμα. Ο ακτινωτός μυς περιέχει λείες μυϊκές ίνες οι οποίες έχουν επιμήκη, ακτινωτή και κυκλική διάταξη. Οι επιμήκεις μυϊκές με τη σύσπαση τους επιδρούν πάνω στο trabeculum με πιθανό αποτέλεσμα τη διάνοιξη των πόρων και την αύξηση της αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού. Η κυκλική μοίρα του ακτινωτού μυ έχει ιδιότητες σφιγκτήρα μυ και όταν συσπάται μικραίνει η διάμετρος του κύκλου των ακτινοειδών προβολών με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των ινών του Zinn και τη λειτουργία της προσαρμογής.
- ❖ Ο χοριοειδής ανήκει στο ραγοειδή ή αγγειώδη χιτώνα και εκτείνεται από την πριονωτή περιφέρεια μέχρι το οπτικό νεύρο μεταξύ του σκληρού και του αμφιβληστροειδή. Ο χοριοειδής απαρτίζεται κυρίως από αγγεία που μεταξύ τους υπάρχει συνδετικός ιστός και ο ρόλος του είναι η θρέψη των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδή.

Ο αμφιβληστροειδής

Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσωτερικός αισθητηριακός χιτώνας του βολβού του οφθαλμού και βρίσκεται μεταξύ του χοριοειδή και του υαλώδους σώματος. Εκτείνεται από την κυκλική περιφέρεια της θηλής του οπτικού νεύρου μέχρι την πριονωτή περιφέρεια όπου μεταπίπτει στις επιθηλιακές στιβάδες του ακτινωτού σώματος. Ο αμφιβληστροειδής εμφανίζει μία έξω μελαγχρωματική μονόστιβη μοίρα,

το μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδή (ΜΕ) και μία έσω νευρική πολύστιβη μοίρα, τον ιδίως αμφιβληστροειδή ή νευρικό (αισθητηριακά) αμφιβληστροειδή.

Στον αμφιβληστροειδή η φωτεινή ενέργεια μετατρέπεται μετά από φωτοχημική διεργασία σε νευρικά σήματα. Εδώ υπάρχουν οι τρεις πρώτοι νευρώνες της οπτικής οδού που θα μεταφέρουν την οπτική πληροφορία μέχρι τα ανώτερα κέντρα της όρασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτοί οι νευρώνες είναι οι φωτοϋποδοχείς (ραβδία και κωνία), τα δίπολα κύτταρα και τα γαγγλιακά κύτταρα.

Ο κρυσταλλοειδής φακός

Ο κρυσταλλοειδής φακός είναι διαφανής, αμφίκυρτη και χωρίς αγγεία κατασκευή. Βρίσκεται ακριβώς πίσω από την ίριδα και χωρίζει την κοιλότητα του οφθαλμού στην κοιλότητα του υδατοειδούς υγρού και στην κοιλότητα του υαλοειδούς. Ο κύριος ρόλος του είναι η εστίαση της εικόνας στον αμφιβληστροειδή. Για να γίνει αυτό πρέπει να διατηρήσει τη διαφάνεια του και αυτό είναι έργο του σωστού μεταβολισμού του. Αποτελείται από 66% ύδωρ και 33% πρωτεΐνες. Δεν περιέχει νεύρα και αγγεία. Τα κύτταρα του κρυσταλλοειδή φακού διαιρούνται αλλά δεν αποπίπτουν με αποτέλεσμα με την πάροδο των ετών να χάνει τη λειτουργική του ιδιότητα, που είναι η δυνατότητα εστιασμού του ειδώλου (πρεσβυωπία) και την διαφάνεια του (καταρράκτης).

Ο κρυσταλλοειδής φακός αναρτάται από το ακτινωτό σώμα με λεπτές ίνες της Ζιννείου ζώνης, οι οποίες προσφύονται στον ισημερινό του. Το περιφάκιο που το περιβάλλει, ανάλογα με την τάση ή τη χαλάρωση της Ζιννείου ζώνης καθορίζει το σχήμα και την κυρτότητα του κρυσταλλοειδής φακού. Με τον τρόπο αυτό παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη λειτουργία της προσαρμογής.

1.2 Το οπτικό σύστημα του οφθαλμού και τα διαθλαστικά σφάλματα²

1.2.1 Ο φυσιολογικός οφθαλμός

Για την κατανόηση της διαθλαστικής λειτουργίας του οφθαλμού είναι απαραίτητες η γνώση της ανατομίας και της φυσιολογίας των τμημάτων που αποτελούν το οπτικό σύστημα του οφθαλμού, καθώς και βασικές γνώσεις της γεωμετρικής οπτικής. Σύμφωνα με τον νόμο του Snell, η πορεία των φωτεινών ακτίνων προς τον αμφιβληστροειδή και ο σχηματισμός ενός ειδώλου επ' αυτού καθορίζονται από τη διάθλαση που υφίστανται σε επιφάνειες του οφθαλμού που διαχωρίζουν τμήματα με διαφορετικό δείκτη διάθλασης. Τις κυριότερες τέτοιες διαχωριστικές επιφάνειες αποτελούν η πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, η οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, καθώς επίσης και η πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του φακού.

Η διαχωριστική επιφάνεια που προκαλεί τη μεγαλύτερη διάθλαση των φωτεινών ακτίνων είναι η πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, κυρίως διότι διαχωρίζει δύο διαθλαστικά μέσα των οποίων η διαφορά δείκτη διάθλασης είναι πολύ μεγάλη (ο δείκτης διάθλασης του αέρα είναι 1.0 και του στρώματος του κερατοειδούς 1,37) και, επιπλέον, η κυρτότητα της αυξάνει ακόμη περισσότερο τη διαθλαστική ικανότητα. Η διαθλαστική ικανότητα της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς είναι ασήμαντη, διότι η διαφορά δείκτη διάθλασης του στρώματος του κερατοειδούς και του υδατοειδούς υγρού είναι μηδαμινή.

Η πρόσθια επιφάνεια του φακού έχει μικρότερη διαθλαστική ικανότητα από αυτήν της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς, διότι η διαφορά δείκτη διάθλασης μεταξύ του υδατοειδούς υγρού και των μαζών του φακού είναι μικρότερη. Στην οπίσθια επιφάνεια του φακού η σύγκλιση των ακτίνων ελαττώνεται κατά μικρό ποσοστό, διότι η πορεία τους συνίσταται στη μετάβαση από οπτικά πυκνότερο μέσο σε οπτικά αραιότερο.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η μεγαλύτερη σύγκλιση των ακτίνων οφείλεται στη μεγάλη διαθλαστική ικανότητα της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς, που ανέρχεται περίπου σε + 40.0 D έως + 45.0 D. Η ολική διαθλαστική ισχύς του φακού είναι λιγότερη από το ήμισυ αυτής της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς (+ 16.0 έως + 20.0 D).

1.2.2 Εμμετροπία-αμετροπία

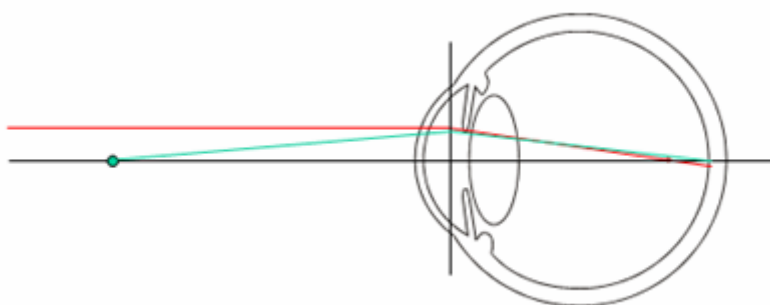
Για κάθε οφθαλμό υπάρχει ένα σημείο στο χώρο από το οποίο οι προερχόμενες φωτεινές ακτίνες διαθλώμενες από το οπτικό σύστημα του οφθαλμού, εστιάζουν πάνω στον αμφιβληστροειδή, ενώ ο οφθαλμός βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Το σημείο αυτό καλείται *άπω σημείο* και η θέση του σημείου αυτού με την παραπάνω ιδιότητα χαρακτηρίζει τη διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού.

Στον *εμμέτροπα οφθαλμό* οι διαθλώμενες από το οπτικό σύστημα του παράλληλες ακτίνες εστιάζουν στον αμφιβληστροειδή, προερχόμενες από ένα σημείο που βρίσκεται θεωρητικά στο άπειρο (πρακτικά σε μεγάλη απόσταση). Το σημείο αυτό συμπίπτει με το *άπω σημείο* του εμμετροπικού οφθαλμού.

Στην περίπτωση που το *άπω σημείο* δε βρίσκεται σε άπειρη απόσταση μπροστά από τον οφθαλμό, τότε ο οφθαλμός αυτός θεωρείται *αμετροπικός*. Στον αμετροπικό οφθαλμό οι παράλληλες προσπίπτουσες ακτίνες, διαθλώμενες από το οπτικό σύστημα του οφθαλμού, δεν εστιάζονται επί του αμφιβληστροειδούς, αλλά είτε πριν από τον αμφιβληστροειδή (μυωπία) είτε πίσω από τον αμφιβληστροειδή (υπερμετροπία).

Μυωπία

Είναι η διαθλαστική ανωμαλία κατά την οποία ακτίνες φωτός, παράλληλες προς τον οπτικό άξονα του οφθαλμού, μετά τη διάθλαση τους εστιάζονται προ του αμφιβληστροειδούς, με αποτέλεσμα το είδωλο του αντικειμένου να μην απεικονίζεται ευκρινώς επί του αμφιβληστροειδούς. Ο μυωπικός οφθαλμός βλέπει θολά τα μακρινά αντικείμενα. Το άπω σημείο του μύωπα δε βρίσκεται στο άπειρο, όπως συμβαίνει στον εμμέτροπα, αλλά σε κάποιο σημείο πλησιέστερα προς τον οφθαλμό.



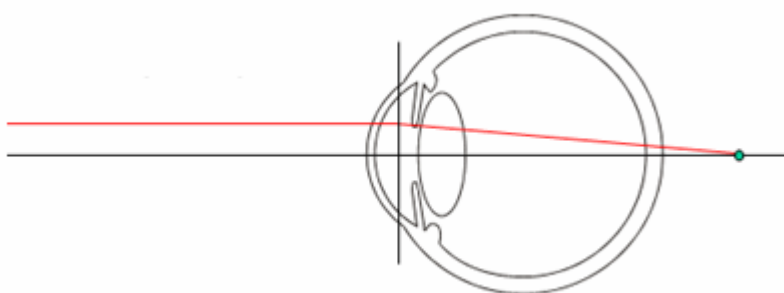
Σχήμα 1.5 Μυωπία: σχηματική αναπαράσταση του άπω σημείου.

Για να έχουμε λοιπόν στην περίπτωση αυτή ευκρινή όραση ενός αντικειμένου, πρέπει να το πλησιάσουμε προς τον οφθαλμό σε κάποιο σημείο που ταυτίζεται με το άπω σημείο του εν λόγω μυωπικού οφθαλμού. Η απόσταση του άπω σημείου από τον οφθαλμό είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον βαθμό της μυωπίας: $S=1/D$ (1) όπου S : απόσταση σε μέτρα και D : ο βαθμός της μυωπίας. Έτσι, σ' ένα άτομο με μυωπία -4.0 D, εφαρμόζοντας τη σχέση (1), το άπω σημείο βρίσκεται σε απόσταση $0,25$ m μπροστά από τον οφθαλμό.

Υπερμετρωπία

Η υπερμετρωπία είναι η διαθλαστική εκείνη ανωμαλία κατά την οποία, όταν ο οφθαλμός βρίσκεται σε ηρεμία (χαλάρωση της προσαρμογής), δέσμη παράλληλων

φωτεινών ακτινών εστιάζεται πίσω από τον αμφιβληστροειδή. Για να εστιαστούν οι ακτίνες πάνω στον αμφιβληστροειδή, πρέπει να προσπέσουν στον οφθαλμό σαν συγκλίνουσες. Εφόσον στον υπερμέτρωπα οι παράλληλες ακτίνες δεν εστιάζουν στον αμφιβληστροειδή, πολύ περισσότερο οι αποκλίνουσες, συνάγεται ότι ο υπερμέτρωπας δε βλέπει ούτε τα μακρινά, ούτε τα κοντινά αντικείμενα, όταν η προσαρμογή βρίσκεται σε ηρεμία. Η θέση του άπω σημείου στον υπερμέτρωπα βρίσκεται θεωρητικά πίσω από τον οφθαλμό.



Σχήμα 1.6 Υπερμετρωπία: σχηματική αναπαράσταση του άπω σημείου.

Η απόσταση του υποθετικού αυτού σημείου από τον κερατοειδή είναι αντιστρόφως ανάλογη προς το βαθμό της υπερμετρωπίας. Σύμφωνα με τη σχέση (1) σε έναν υπερμετρωπικό οφθαλμό με $+ 2.0 \text{ D}$ υπερμετρωπία, το άπω σημείο του βρίσκεται $0,5 \text{ m}$ πίσω από τον κερατοειδή ($S = 1/2D = 0,5 \text{ m}$).

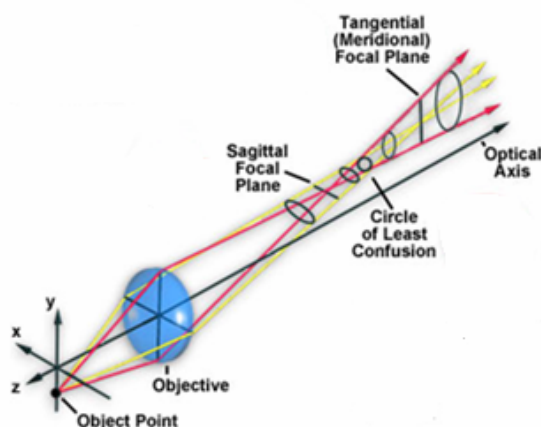
Μικρού βαθμού υπερμετρωπία και ιδίως σε νέα άτομα, είναι δυνατόν να εξουδετερωθεί με τη λειτουργία της προσαρμογής. Ένα νέο άτομο με υπερμετρωπία $+ 2.0 \text{ D}$, ενεργοποιώντας την προσαρμογή του κατά $+ 2.0 \text{ D}$, εξουδετερώνει την υπερμετρωπία του και βλέπει καθαρά μακριά. Η συνεχής προσπάθεια για ευκρινή όραση με την ενεργοποίηση της προσαρμογής του υπερμετρωπικού οφθαλμού προκαλεί ορισμένα συμπτώματα στο άτομο που εξαρτώνται από την ηλικία και το βαθμό της υπερμετρωπίας. Έτσι, σ' έναν νεαρό υπερμέτρωπα με χαμηλή υπερμετρωπία η μικρή προσαρμοστική προσπάθεια οδηγεί σε ευκρινή όραση χωρίς

συμπτώματα. Σ' ορισμένα πάλι άτομα με σχετικά χαμηλή υπερμετρωπία η συνεχής προσπάθεια της προσαρμογής μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα κοπιωπίας.

Με την πάροδο της ηλικίας και τη μείωση της ικανότητας προσαρμογής είναι δυνατόν να εμφανισθούν συμπτώματα με τη μορφή πρόωρης πρεσβυωπίας. Το άτομο αυτό, δηλαδή, χρειάζεται πρεσβυοπικά γυαλιά πολύ νωρίτερα από τους εμμέτρους, για να εργασθεί σε κοντινή απόσταση. Οι υπερμέτρωτες με υψηλό βαθμό υπερμετρωπίας, παρά την ενεργοποίηση της προσαρμογής, δεν μπορούν να δουν ευκρινώς ούτε μακριά ούτε κοντά.

Αστιγματισμός

Ο αστιγματισμός είναι η διαθλαστική ανωμαλία του οφθαλμού κατά την οποία η διαθλαστική ισχύς του διοπτρικού συστήματος του δεν είναι ίδια σε όλους τους μεσημβρινούς, με αποτέλεσμα να μην συγκεντρώνονται οι ακτίνες σε μια εστία αλλά να σχηματίζεται το κωνοειδές του Sturm που αποτελείται από δυο καθετές γραμμές/εστίες και ένα κύκλο ελάχιστης σύγχυσης μεταξύ αυτών.



Σχήμα 1.7 Αστιγματισμός: Οπτικά προσομοιάζει με τον αστιγματισμό λοξών ακτίνων όπου οι ακτίνες δε συγκεντρώνονται σε μια εστία αλλά σχηματίζεται το κωνοειδές του Sturm.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η διαθλαστική αυτή ανωμαλία οφείλεται στη μη ομαλή κατασκευή της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς και πολύ σπάνια στον φακό. Τα μικρά αστιγματικά σφάλματα συνήθως δεν επηρεάζουν την όραση. Οι μεγάλοι αστιγματισμοί προκαλούν μείωση της οπτικής οξύτητας ή συμπτώματα κοπιωπίας.

Πρεσβυωπία

Ο φακός του ανθρώπου με την πάροδο της ηλικίας σκληραίνει προοδευτικά, λόγω απώλειας της ελαστικότητας των φακικών ινών, με αποτέλεσμα να μην μπορεί πλέον να μεταβάλλει την κυρτότητα του και κατ' επέκταση, να αυξάνει τη διαθλαστική του ισχύ. Έτσι, το άτομο χάνει προοδευτικά την ικανότητα προσαρμογής και δεν μπορεί πλέον να διαβάσει καθαρά ένα αντικείμενο στην απόσταση των 33 cm, που είναι και η συνήθης απόσταση ανάγνωσης.

Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *πρεσβυωπία* και εμφανίζεται μετά την ηλικία των 45 ετών. Έτσι, μετά την ηλικία αυτή απαιτούνται επιπρόσθετα θετικά σφαιρώματα (πρεσβυωπική διόρθωση), για να αντirroπηθεί η ελαττωμένη ικανότητα προσαρμογής του οφθαλμού. Στον υπερμέτροπα η πρεσβυωπία εμφανίζεται νωρίτερα απ' ότι στον εμμέτροπα ενώ οι μύωπες χρειάζονται πολύ αργότερα πρεσβυωπικά γυαλιά και σε ορισμένες περιπτώσεις δεν τα χρειάζονται καθόλου, ιδίως όταν η μυωπία είναι περίπου 3.0 D.

1.3 Η χρήση των Laser στην οφθαλμολογία

Η λέξη laser αποτελεί το ακρωνύμιο του Light Amplification (by) Stimulated Emission (of) Radiation, που στα ελληνικά ερμηνεύεται ως «ενίσχυση του φωτός με διεγερμένη εκπομπή ακτινοβολίας».

Οι βάσεις όπου στηρίχθηκε η παραγωγή ακτινών Laser δόθηκαν από τον Einstein (1917), ενώ το πρώτο σύστημα Laser κατασκευάστηκε το 1960 από τον Maimon με χρήση κρυστάλλων ρουβινίου (Ruby laser). Έτσι ξεκίνησε η χρήση της νέας αυτής τεχνολογίας στην ιατρική, με κυριότερες εφαρμογές αρχικά στην Οφθαλμολογία.

1.3.1 Επιδράσεις των ακτίνων laser στους οφθαλμικούς ιστούς³

Οι επιδράσεις των laser στους οφθαλμικούς ιστούς μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις γενικές κατηγορίες: θερμικές, φωτοχημικές και επιδράσεις ιονισμού. Το μήκος κύματος ενός laser καθορίζει γενικά, ποιος εκ των τριών τύπων αλληλεπίδρασης θα εμφανιστεί. Τα ορατά μήκη κύματος προκαλούν θερμικές επιδράσεις (φωτοπηξία), τα υπέρυθρα επιδράσεις ιονισμού (φωτοδιάσπαση) και τα υπεριώδη μήκη κύματος προκαλούν φωτοχημικές επιδράσεις (φωτοεκτομή).

Θερμικές επιδράσεις

Θερμικές επιδράσεις συμβαίνουν όταν η απορρόφηση φωτονίων από εξωτερικά ηλεκτρόνια ή οι μοριακές ταλαντώσεις παράγουν αρκετή θερμότητα, ώστε να μετουσιωθούν τα βιομόρια λόγω διάσπασης των ασθενών δεσμών van der Waals οι οποίοι συντελούν στη σταθεροποίηση των πολύπλοκων δομών τους. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται φωτοπηξία. Ενώ κάποια μετουσίωση μπορεί να συμβεί ακόμη και στην κανονική σωματική θερμοκρασία, η διαδικασία του αναβολισμού διατηρεί

μια ισορροπία, εκτός αν η αποσταθεροποίηση κερδίσει έδαφος λόγω χημικών μεταβολών ή αύξησης της θερμοκρασίας. Για να έχουμε θερμική καταστροφή του κερατοειδούς ή του αμφιβληστροειδούς απαιτείται αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10 με 20 βαθμούς. Η έκταση της θερμικής καταστροφής είναι ανάλογη με το ύψος της θερμοκρασίας και την διάρκεια της επίδρασης.

Κλινικά παραδείγματα εφαρμογής φωτοπηξίας αποτελούν:

1. η παν-αμφιβληστροειδική φωτοπηξία και η εστιακή φωτοπηξία στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια,
2. η περιχαράκωση ρωγμών,
3. η τραμπεκουλοπλαστική στο γλαύκωμα,
4. η φωτοδυναμική θεραπεία της υγρής μορφής της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς.
5. η *θερμοκερατοπλαστική η οποία εφαρμόζεται στη διαθλαστική χειρουργική και αφορά τη δημιουργία εστιακών εγκαυμάτων μέσα στο στρώμα ώστε να διορθωθεί η υπερμετρωπία και σε άλλες περιπτώσεις η πρεσβυωπία.*

Τα laser που χρησιμοποιούνται για φωτοπηξία είναι το argon green laser (514nm), το rhodamine 6G organic tunable dye laser (570-630 yellow to red), το frequency-dubbed Nd:YAG laser (532nm) κ.α.

Επιδράσεις Ιονισμού

Σε πολύ υψηλές ακτινοβολήσεις παρέχεται αρκετή ενέργεια ώστε να αποσπαστούν ηλεκτρόνια από άτομα και μόρια, ιονίζοντας τα και έχοντας ως συνέπεια δευτερογενείς μηχανικές επιδράσεις. Τα Nd: YAG Laser μπορούν να

διασπασουν ακόμα και διαφανείς ιστούς επιτυγχάνοντας πολύ υψηλές ακτινοβολήσεις κοντά στο υπέρυθρο (1064 nm), σε ιστικούς στόχους. Αυτές επιτυγχάνονται αν εστιάσουμε σε πολύ μικρούς στόχους για εξαιρετικά μικρά χρονικά διαστήματα από 30 ns έως 20 ps.

Η υψηλή ακτινοβολήση ιονίζει την ύλη σε μικρό μέρος του χώρου στην περιοχή εστίασης αποσυνθέτοντας την σε ένα σύνολο ιόντων και ηλεκτρονίων που ονομάζεται πλάσμα. Μόλις σχηματιστεί, το πλάσμα απορροφά ή διαχέει την ακτινοβολία που φτάνει μετά το σχηματισμό του κατά τη διάρκεια του παλμού, προστατεύοντας έτσι τους υποκείμενους ιστούς από τα κατόπιν αφικνούμενα φωτόνια και εξαπλώνεται αστραπιαία προκαλώντας δονήσεις και ηχητικά κύματα που μηχανικά διασπών τους γειτονικούς ιστούς. Η διαδικασία εδώ ονομάζεται φωτοδιάσπαση.

Κλινικά παραδείγματα φωτοδιάσπασης είναι:

1. η περιφακειοτομή (οπίσθια καψουλοτομή) σε περίπτωση θόλωσης οπισθίου περιφακίου μετά από εμφύτευση ενδοφακού σε επέμβαση καταρράκτη.
2. η περιφερική ιριδοτομία με δέσμη YAG που εφαρμόζεται, εκτός από τις περιπτώσεις αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (γλαύκωμα), *προληπτικά σε εμφύτευση ενδοφακού για διόρθωση υψηλής αμετροπίας.*

Φωτοχημικές επιδράσεις

Για να έχουμε φωτοχημική αντίδραση πρέπει να απορροφηθεί το φωτόνιο από τα εξωτερικά ηλεκτρόνια, ώστε το άτομο να μεταπέσει σε κατάσταση ηλεκτρικής διέγερσης τέτοια που να μπορεί να ξεκινήσει η χημική αντίδραση. Η υπεριώδης ακτινοβολία με μήκη κύματος μικρότερα των 300nm γενικά προκαλεί φωτοχημικές

αντιδράσεις σε βιολογικούς ιστούς. Οι ιστοί είναι ουσιαστικά αδιαφανείς σε αυτή την περιοχή ακτινοβολίας. Αν ένας ιστός εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία μεγάλης ενέργειας ανά μονάδα επιφάνειας για πολύ μικρό χρονικό διάστημα (τυπικά 10ns ανά παλμό), η επιφάνεια του θα εκταμεί κατά στιβάδες. Αυτή η διαδικασία μπορεί να ελεγχθεί επακριβώς και ονομάζεται φωτοεκτομή ή φωτοαποδόμηση.

Στις κλινικές εφαρμογές της φωτοεκτομής περιλαμβάνεται η μεταβολή του σχήματος του κερατοειδούς σε επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής, με laser διεγερμένων διμερών ή excimer laser. Το καλύτερο μήκος κύματος για κερατοειδική φωτοεκτομή, είναι τα 193 nm (ArF excimer Laser).

1.3.2 Ο μηχανισμός δράσης των excimer laser⁴

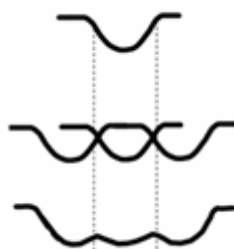
Τα laser διεγερμένων διμερών είναι παλμικές πηγές υπεριώδους ακτινοβολίας, στα οποία το ενεργό μέσο είναι ένα σύστημα ευγενούς αερίου-αλογόνου το οποίο παρουσιάζει δέσμιες καταστάσεις μόνο όταν αυτό είναι ηλεκτρονικά διεγερμένο. Διεγερμένα διμερή όπως το ArF (Argon Fluoride), δεν υφίστανται στην θεμελιώδη ηλεκτρονική στάθμη. Μπορούν να σχηματιστούν μόνο κατά τη διάρκεια της εφαρμογής ηλεκτρικών εκκενώσεων υψηλής τάξης (30.000Volt) στα μείγματα αερίων που περιέχουν τα συγκεκριμένα στοιχεία. Τα φωτόνια που εκπέμπονται ανήκουν στο φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας και για το ArF το μήκος κύματος είναι 193nm. Ο τρόπος εκπομπής είναι κατά παλμούς (0-500 παλμοί/sec), ενώ η διάρκεια κάθε παλμού είναι της τάξης των 20 nsec περίπου.

Τα φωτόνια της υπεριώδους ακτινοβολίας ενός excimer Laser μεταφέρουν αρκετή ενέργεια για να διασπάσουν χημικούς δεσμούς μεταξύ των ινών κολλαγόνου. Ένα μικρό μέρος από τη φωτονική ενέργεια απορροφάται από το νερό ενώ η υπόλοιπη αναπτύσσει τέτοιες βαλβίδες πίεσης (100 bar) οι οποίες εκτινάσσουν τα

αποσπώμενα μοριακά θραύσματα (εξάχνωση) με υπερηχητικές ταχύτητες (1000-2000 m/sec).

Ο μηχανισμός αυτός δράσης στον κερατοειδή ονομάζεται φωτοεκτομή ή φωτοαποδόμηση. Κάθε παλμός μπορεί να αφαιρέσει περίπου 0,25μm ιστό. Ο ρυθμός φωτοαποδόμησης (ablation rate) ισούται με το πάχος του ιστού που εκτέμνεται από έναν παλμό και μετράται σε μm/παλμό, ενώ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι ο ρυθμός φωτοαποδόμησης της στιβάδας του Bowman διαφέρει από αυτόν του υπόλοιπου στρώματος, γεγονός το οποίο διαφοροποιεί σε κάποιο βαθμό τις επεμβάσεις PRK από τις επεμβάσεις τύπου LASIK.

Στα σύγχρονα laser η μορφή της δέσμης είναι τύπου Flying spot, η οποία είναι εξαιρετικά ομοιογενής. Για καλύτερη κατανομή ενέργειας, η δέσμη έχει κατανομή Gauss όπου η ένταση της ακτινοβολίας μειώνεται από το κέντρο στην περιφέρεια. Η μη ομοιόμορφη κατανομή ενέργειας έχει σαν αποτέλεσμα το ποσό του ιστού το οποίο αποδομείται σε κάθε παλμό, να μην είναι το ίδιο σε όλη τη διάμετρο της δέσμης αλλά να είναι μεγαλύτερο στο κέντρο και να μειώνεται προοδευτικά προς την περιφέρεια. Αυτό έχει το πλεονέκτημα κατά την αλληλοεπικάλυψη των βολών για γειτονικά σημεία να έχουμε ομοιόμορφη αποδόμηση ιστού και με τον τρόπο αυτό να δημιουργούνται ομαλές επιφάνειες.



Εικόνα 2.5 Γκαουσιανό προφίλ φωτοαποδόμησης

Με την κατάλληλη αφαίρεση ιστού προκαλούμε τέτοια μεταβολή στο σχήμα του κερατοειδή ώστε το είδωλο να σχηματίζεται πάνω στην ωχρά. Ο τρόπος φωτοαποδόμησης στις διαθλαστικές τεχνικές διαφέρει ανάλογα με το είδος της αμετροπίας που διορθώνουμε. Έτσι σε διόρθωση μυωπίας η αφαίρεση ιστού γίνεται κεντρικά, ενώ στην υπερμετροπία περιφερικά, γύρω από μια κεντρική ζώνη η οποία μένει ανέπαφη. Στην περίπτωση που υπάρχει και αστιγματισμός αποδομείται ο άξονας του αστιγματισμού, δηλαδή, ο πιο επίπεδος, ώστε να δράσει αντίθετα στον κάθετο άξονα, τον πιο κυρτό.

Το ποσό του ιστού που αφαιρείται υπολογίζεται από το ύψος της επιθυμητής διόρθωσης και την οπτική ζώνη βάση του τύπου του Munnerlyn:

$$a_0 = \frac{1}{3} \Delta P \times d^2$$

όπου a_0 το βάθος αποδόμησης κεντρικά, ΔP η επιθυμητή αλλαγή της διαθλαστικής δύναμης του κερατοειδούς σε διοπτρίες και d η διάμετρος της ζώνης φωτοεκτομής. Η διάμετρος της ζώνης φωτοεκτομής καθορίζεται από τη διάμετρο της κόρης σε σκοτοπικές συνθήκες. Μια συνήθης διάμετρος φωτοαποδόμησης είναι τα 6,5 mm ενώ η σκοτοπική κόρη έχει συνήθως διάμετρο η οποία κυμαίνεται από 4-8 mm με μια μέση τιμή περίπου στα 6mm.

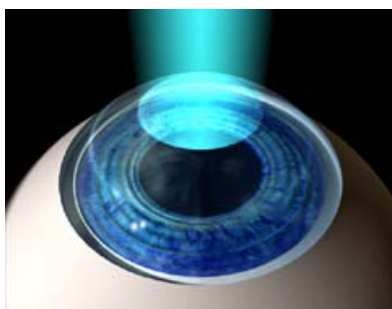
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο Διαθλαστική χειρουργική

Η διαθλαστική χειρουργική περιλαμβάνει μια σειρά επεμβάσεων που αποσκοπούν στη χειρουργική διόρθωση των αμετροπιών. Αρχικά ο σκοπός τους ήταν η απαλλαγή των ασθενών από την ανάγκη χρήσης γυαλιών ή φακών επαφής για χαμηλούς βαθμούς μυωπίας, αστιγματισμού και υπερμετροπίας. Οι πρώτες τεχνικές περιελάμβαναν τη δημιουργία, με ειδικά μικρομαχαιρίδια, τομών στον κερατοειδή για θεραπεία μυωπίας και αστιγματισμού. Με αυτές τις τομές το τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα ήταν αδύνατο να προβλεφθεί και για το λόγο αυτό η χρήση τους έχει περιοριστεί.

Η χρήση των *excimer laser* έφερε την επανάσταση στο χώρο της διαθλαστικής χειρουργικής, προσφέροντας λύση στο πρόβλημα της επακριβούς εκτομής του κερατοειδικού ιστού, με καταλληλότερο το ArF (Argon Fluoride, 193nm). Παρακάτω γίνεται μια αναφορά στις κυριότερες τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής στις οποίες εφαρμόζεται φωτοεκτομή με *excimer laser*.

2.1 Φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK: Photorefractive Keratektomy)

Η φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και αποτελεί έκτοτε μια από τις κυριότερες τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής⁵, ειδικά για τις χαμηλές μυωπίες. Στην τεχνική αυτή, μετά την αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδή με ειδικό βουρτσάκι, εφαρμόζουμε φωτοεκτομή με *excimer-laser* στο εκτεθειμένο στρώμα του κερατοειδή.



Σχήμα 2.1 Φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή

Μέσω ειδικών υπολογιστικών προγραμμάτων η δέσμη του laser αφαιρεί ιστό διαμορφώνοντας κατάλληλα το σχήμα του κερατοειδή, διορθώνοντας έτσι την μυωπία, την υπερμετρωπία και τον αστιγματισμό. Με το τέλος της φωτοεκτομής, που διαρκεί δευτερόλεπτα, ένας φακός επαφής τοποθετείται προληπτικά και αφαιρείται όταν το επιθήλιο επουλώνεται πλήρως.

Στα πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής, συγκριτικά με τη LASIK, περιλαμβάνονται: η καλύτερη εμβιομηχανική κατάσταση του κερατοειδικού ιστού μετεγχειρητικά (δεν έχουμε κρημνό, flap) και η απουσία επιπλοκών από τη χρήση μικροκερατόμου.

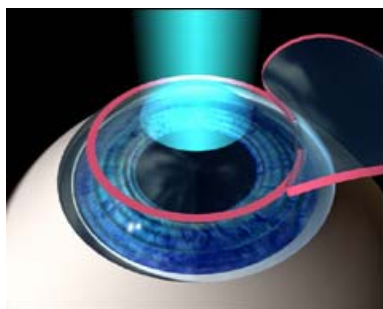
Ο μετεγχειρητικός πόνος και η αργή αποκατάσταση της όρασης αποτελούν βασικά μειονεκτήματα της. Η κύρια επιπλοκή της τεχνικής PRK είναι η μετεγχειρητική θόλωση (haze) του κερατοειδή.

2.2 LASIK (Laser in Situ Keratomileusis)

Η τεχνική LASIK συνίσταται στη δημιουργία ενός κερατοειδικού κρημνού (flap)⁶, με την χρήση ενός ειδικού εργαλείου που ονομάζεται μικροκερατόμος και στη φωτοαποδόμηση του εκτεθειμένου στρώματος με excimer laser. Απαιτεί

περισσότερες χειρουργικές ικανότητες καθώς περικλείει την τεχνολογικά σύνθετη και περίπλοκη χρήση του μικροκερατόμου.

Αρχικά ο κερατοειδής σηματοδύεται σε ειδικά σημεία για σωστή επανατοποθέτηση του κρημνού. Ακολουθεί σταθεροποίηση του βολβού με ειδικό δακτύλιο αναρρόφησης (suction ring) εξοπλισμένο με έναν οδηγό, πάνω στον οποίο προσαρμόζεται ο μικροκερατόμος, ο οποίος τίθεται σε λειτουργία δημιουργώντας αυτόματα έναν πολύ λεπτό κρημνό πάχους 90-140μm. Μετά τη δημιουργία του κρημνού, αποσυνδέεται ο δακτύλιος αναρρόφησης και ο κρημνός ανασηκώνεται αποκαλύπτοντας το στρώμα του κερατοειδή το οποίο φωτοαποδομείται με το excimer laser. Ο κερατοειδικός κρημνός, ο οποίος συγκρατείται από μίσχο στην περιφέρεια του κερατοειδή επανατοποθετείται στη θέση του μετά το τέλος της φωτοαποδόμησης.



Σχήμα 2.2 LASIK: η φωτοαποδόμηση εφαρμόζεται μετά τη δημιουργία του κρημνού (flap)

Ο ελάχιστος μετεγχειρητικός πόνος και η ταχύτερη αποκατάσταση της όρασης αποτελούν τα κύρια πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής. Επίσης, η πιθανότητα μόλυνσης είναι σημαντικά μειωμένη καθώς το επιθήλιο μένει σχεδόν ανέπαφο όπως επίσης μειωμένη είναι και η πιθανότητα μετεγχειρητικής υποεπιθηλιακής θόλωσης συγκριτικά με την PRK⁷.

Στα μειονεκτήματα της LASIK αναφέρονται κυρίως, η αυξημένη πιθανότητα εκτασίας και οι επιπλοκές που αφορούν στη λειτουργία του μικροκερατόμου⁸. Οι

επιπλοκές της τεχνικής αυτής είναι σχετικά λίγες συγκριτικά με το μεγάλο αριθμό επεμβάσεων που γίνονται παγκοσμίως αλλά είναι μεγάλης σημασίας όταν συνυπολογίζεται η προαιρετική φύση της επέμβασης και ο αυξανόμενος αριθμός των εναλλακτικών τεχνικών (LASEK, EPI-LASIK).

2.3 LASEK και EPI-LASIK

LASEK: Κατ' αυτήν γίνεται αποκόλληση του επιθηλίου του κερατοειδούς με χρήση διαλύματος αλκοόλης, το οποίο και επανατοποθετούμε στη θέση του μετά τη φωτοκερατεκτομή του υπόλοιπου στρώματος.

EPI LASIK: Με ειδικό μικροκερατόμο γίνεται διαχωρισμός του επιθηλίου από τη μεμβράνη του Bowman, το οποίο επανατοποθετούμε στη θέση του, αφού εφαρμόσουμε τη φωτοκερατεκτομή στο στρώμα.

Οι τεχνικές LASEK και EPI-LASIK προσπάθησαν να συνδυάσουν το πλεονέκτημα της LASIK όσον αφορά την έλλειψη μετεγχειρητικής θόλωσης και το πλεονέκτημα της PRK για καλύτερη μηχανική αντοχή του κερατοειδή μετεγχειρητικά. Ωστόσο η χειρουργική τεχνική απαιτεί λεπτότερους χειρισμούς και γι' αυτό το λόγο δεν έχουν τύχει μεγάλης απήχησης.

Κατά γενικό κανόνα οι PRK, LASEK και EPI LASIK εφαρμόζονται σε χαμηλές μυωπίες (4-5 διοπτριών), με επιφύλαξη σε μυωπίες 8-10 διοπτριών. Η LASIK μπορεί να διορθώσει με ασφάλεια μυωπίες μέχρι 8-10 διοπτριών ανάλογα με το πάχος του κερατοειδή, ενώ σε περιπτώσεις άνω των 12 διοπτριών εφαρμόζονται οι ενδοφθάλμιοι φακοί.

2.4 Ενδοφθάλμιοι φακοί και πρόιμη εξαίρεση καταρράκτη

Οι ενδοφθάλμιοι φακοί εφαρμόζονται σε περιπτώσεις πολύ υψηλής μυωπίας ή υπερμετρωπίας (>10-12 διοπτριών). Χωρίζονται σε δύο τύπους: ενδοφακοί προσθίου θαλάμου και ιριδικής στήριξης και οπισθίου θαλάμου, οι οποίοι τοποθετούνται πίσω από την ίριδα και μπροστά από τον φακό του οφθαλμού στο sulcus. Η ισχύς των ενδοφακών αυτών είναι ανάλογη με την αμετρωπία που πρέπει να διορθώσουμε. Οι επιπλοκές εδώ έχουν να κάνουν με πιθανή αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης λόγω της θέσης του φακού και δημιουργίας καταρράκτη.

Σε πολλές περιπτώσεις, ειδικά σε ασθενείς πρεσβυωπικής ηλικίας, προτείνεται η πρόιμη εξαίρεση καταρράκτη με στόχο τη διόρθωση της αμετρωπίας και την αποφυγή πιθανής επανεπέμβασης για καταρράκτη στο μέλλον. Στην περίπτωση αυτή, ο ενδοφακός τοποθετείται στη θέση του αφαιρεθέντος κρυσταλλοειδή φακού και αποφεύγονται έτσι οι παραπάνω επιπλοκές. Υπάρχει όμως το μειονέκτημα ότι ο ασθενής στερείται πρόωρα τον φακό του και τις όποιες δυνατότητες προσαρμογής αυτού. Το γεγονός αυτό τον αναγκάζει να φορέσει πρεσβυωπικά γυαλιά για την κοντινή του όραση σε περίπτωση που η τεχνική της μονοόρασης (ελαφρά υποδιόρθωση στο μη επικρατές μάτι) δεν τον ικανοποιεί.

Μετά την τοποθέτηση ενδοφακών, για τη διόρθωση τυχόν υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος, μπορούμε να εφαρμόσουμε στον κερατοειδή κάποια επιφανειακή τεχνική με *excimer laser*. Ο συνδυασμός ενδοφακών και επιφανειακών τεχνικών καλείται *biovision*.

2.5 Μετεγχειρητική θόλωση κερατοειδούς (Haze)^{10,11,12}

Ιστολογικές μελέτες δείχνουν ότι μετά την φωτοαποδόμηση, ειδικά σε επεμβάσεις τύπου PRK, τα κερατοκύτταρα του στρώματος υφίστανται «απόπτωση» σε βάθος 50-200μm. Νέα κερατοκύτταρα εμφανίζονται στην περιοχή, μετά από αρκετές ημέρες και η εμφάνισή τους σχετίζεται με ανώμαλη παραγωγή κολλαγόνου και την παρουσία ουσιών όπως πρωτεογλυκάνες, γλυκοζαμινογλυκάνες, λαμινίνη, κερατίνη και υαλουρονικό οξύ οι οποίες συναθροίζονται στην εξωτερική στιβάδα του στρώματος.

Η παρουσία των ενεργοποιημένων κερατοκυττάρων και ουσιών με ανώμαλη δομή, προκαλεί μια θόλωση στο κερατοειδή (haze) η οποία μετεγχειρητικά επηρεάζει την ποιότητα όρασης του ασθενούς. Τα μόρια αυτά λειτουργούν ως εστίες (foci) σκέδασης του φωτός η οποία μειώνει την ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης. Αυτό το φαινόμενο αναφέρεται από τον ασθενή ως μείωση της όρασης (διακριτικής του ικανότητας) σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού. Η εμφάνιση του haze διαρκεί από την 2^η ημέρα έως το 2^ο μήνα. Η ένταση του έχει μια κορύφωση από τον πρώτο, έως και τους 6 μήνες, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων μειώνεται μετά από 18 μήνες.

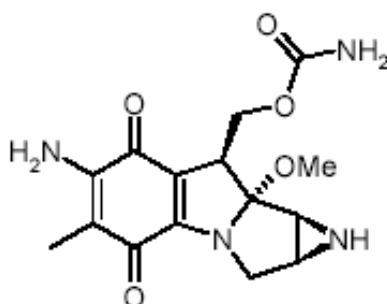


Εικόνα 2.3 Μετεγχειρητική θόλωση κερατοειδούς (Haze)

Ο βαθμός του haze εξαρτάται από το ποσό της ενέργειας που χρησιμοποιούμε, από τα ατομικά χαρακτηριστικά που αφορούν τη φυσιολογική επουλωτική διαδικασία σε κάθε ασθενή (ασθενείς με έντονη επουλωτική δραστηριότητα εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό haze/regression). Επίσης έχει παρατηρηθεί διαφορά ανάλογα με το ύψος της διόρθωσης, με αυξημένο κίνδυνο για haze σε υψηλές διορθώσεις.

2.5.1 Η αντιμετώπιση του haze με χρήση μιτομυκίνης (MMC)

Για την αντιμετώπιση του haze αρχικά χρησιμοποιήθηκαν τοπικά στεροειδή¹³ αλλά η δράση τους ήταν προσωρινή και υπήρχε επανεμφάνιση του μετά τη διακοπή τους. Τελευταία εφαρμόζεται, αμέσως μετά τη φωτοαποδόμηση, επάλειψη του στρώματος του κερατοειδή με μία ουσία κυτταροστατική, μιτομυκίνη (MMC)^{14,15}.



Σχήμα 2.4 Mitomycin
Molecular Formula: C₁₅H₁₈N₄O₅
Molecular Weight: 334

Η μιτομυκίνη είναι αντιβιοτικό το οποίο παράγεται από το μύκητα *Streptomyces caespitosus*. Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της σύνθεσης του DNA και χρησιμοποιείται κυρίως ως χημειοθεραπευτικό φάρμακο για συστηματική χρήση (IV, 2mg/vial) σε καρκίνο στομάχου, μαστού και τραχήλου. Τοπικά (0.2 mg/ml ή 0.02%) χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία σε επεμβάσεις όπως εξαίρεση πτερυγίου, τραμπεκουλεκτομή, ουλώδες πεμφιγοειδές, ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας

του επιπεφυκότα (CIN) και στη διαθλαστική χειρουργική¹⁶. Στις επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής τύπου PRK, LASEK κτλ, η εφαρμογή της γίνεται μετά τη φωτοαποδόμηση με ειδικό εμποτισμένο σπόγγο που τοποθετείται πάνω στον κερατοειδή. Η μιτομυκίνη αναστέλλει τη δράση των κερατοκυττάρων με συνέπεια μείωση της παραγωγής νέου κολλαγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο haze/regression και γρηγορότερη αποκατάσταση της όρασης μετά από PRK.



Εικόνα 2.5 Εφαρμογή μιτομυκίνης στον κερατοειδή σε επέμβαση PRK

Αρχικά ο χρόνος εφαρμογής ήταν μέχρι δύο λεπτά ενώ τώρα εφαρμόζεται για δευτερόλεπτα. Σε ειδικές μελέτες αποδεικνύεται ότι σε χρόνους εφαρμογής 12sec και 2min, για βάθος αποδόμησης μεγαλύτερο από 75μm, η αποτελεσματικότητα είναι ίδια¹⁷. Η καθιερωμένη συγκέντρωση (MMC 0.02%) έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματική από τη χαμηλή συγκέντρωση (MMC 0.002%)¹⁸.

Στα μειονεκτήματα της χρήσης μιτομυκίνης έχει αναφερθεί η τοξική δράση στο ενδοθήλιο και στον σκληρό, ειδικά μετά από παρατεταμένη χρήση και σε υψηλές συγκεντρώσεις. Άλλες μελέτες αναφέρουν την ανίχνευση της στο πρόσθιο θάλαμο μετά από τοπική προφυλακτική χρήση σε επεμβάσεις PRK με υποψία μακροπρόθεσμης τοξικότητας¹⁹. Μια άλλη μελέτη τονίζει ότι η προφυλακτική χρήση MMC σε επεμβάσεις PRK για χρόνο εφαρμογής μικρότερο από 15 δευτερόλεπτα δε

φαίνεται να επηρεάζει τον αριθμό και τη μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων κατά την άμεση και ενδιάμεση μετεγχειρητική περίοδο²⁰.

Τελευταίες έρευνες αναφέρουν ότι η χρήση μιτομυκίνης οδηγεί σε *μειωμένη προβλεψιμότητα τελικού διαθλαστικού αποτελέσματος*. Ως υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα εμφανίζονται κυρίως *υπερδιορθώσεις*²¹.

2.6 Παράγοντες που καθορίζουν το τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα στις επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής.

Η ακρίβεια των διαθλαστικών επεμβάσεων καθορίζεται από πληθώρα παραγόντων οι οποίοι έχουν να κάνουν με τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, με τη χειρουργική τεχνική, το laser που χρησιμοποιήθηκε και τη φυσική αντίδραση του κερατοειδούς κατά την επουλωτική διαδικασία.

- ❖ Ατομικά χαρακτηριστικά όπως φύλο, ηλικία, χρήση ουσιών ή φαρμάκων, ιστορικό πιθανής νόσου κολλαγόνου, όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδή αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjogren κτλ, επηρεάζουν τη φυσιολογική επουλωτική διαδικασία στον κερατοειδή.
- ❖ Το πάχος του κερατοειδή πιθανόν σχετίζεται με την άμεση καθώς και τη βραδύτερη εμβιομηχανική απόκριση του κερατοειδικού ιστού στη βλάβη που προκαλεί το laser. Μικρή προεγχειρητική παχυμετρία μπορεί να σχετίζεται με χαμηλή ενυδάτωση και πιθανή υπερδιόρθωση. Η μεγάλη ακτίνα καμπυλότητας εξασθενεί την ένταση του παλμού του laser, καθώς συναντά τον κερατοειδή με μεγαλύτερη κλίση. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο ρυθμός φωτοαποδόμησης και το βάθος εκτομής, με τελικό αποτέλεσμα υποδιόρθωση. Άλλοι παράγοντες όπως τοπικές θολερότητες ή ουλές στον κερατοειδή

επηρεάζουν τόσο το ρυθμό φωτοαποδόμησης όσο και την κατανομή της, με απρόβλεπτα τελικά αποτελέσματα.

- ❖ Η επιθυμητή διόρθωση (attempted correction) είναι ένας σημαντικός παράγοντας καθώς έχει παρατηρηθεί διαφορά στο υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα ανάλογα με το βαθμό διόρθωσης.
- ❖ Η λειτουργική κατάσταση του συστήματος laser επηρεάζει άμεσα την διαδικασία φωτοαποδόμησης. Για το λόγο αυτό η βαθμονόμηση και ο έλεγχος ευθυγράμμισης, ανά τακτά χρονικά διαστήματα είναι απαραίτητος, ακόμα και ανάμεσα σε διαδοχικές επεμβάσεις. Η θερμοκρασία και η υγρασία στο περιβάλλον του χειρουργείου πρέπει να τηρούνται σταθερά ώστε να μην έχουμε διακύμανση στην απόδοση του laser.
- ❖ Επίσης, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την καταχώρηση των δεδομένων στο laser προ χειρουργείου, ειδικά στο ύψος της διόρθωσης και την οπτική ζώνη, ώστε να αποφεύγονται τα ανθρώπινα λάθη.
- ❖ Ειδικά για τη μέθοδο LASIK, η χρήση του μικροκερατόμου διαταράσσει την αρχιτεκτονική του κερατοειδή και παράγοντες όπως π.χ. η ενδοφθάλμια πίεση μπορεί να επηρεάζουν την καμπυλότητα του εκτεθειμένου στρώματος κατά τη διάρκεια της φωτοαποδόμησης. Σε κάποιες περιπτώσεις μετεγχειρητικά, παρατηρείται ανάπτυξη επιθήλιου⁹ (ingrowth) κάτω από τα άκρα του κρημνού. Στο γεγονός αυτό οφείλεται και η αντιστροφή του διαθλαστικού αποτελέσματος σε επεμβάσεις διόρθωσης υπερμετρωπίας όπου η αφαίρεση ιστού γίνεται περιφερικά και το «κενό» καλύπτεται από την ανάπτυξη επιθηλίου.
- ❖ Άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η επουλωτική αντίδραση^{10,11} (wound healing) του κερατοειδή. Ο κερατοειδής σα ζωντανός οργανισμός αντιδρά στο

τραύμα που προκαλεί το laser. Από το στρώμα του ενεργοποιούνται τα λεγόμενα κερατοκύτταρα, τα οποία συνήθως σε φυσιολογική κατάσταση είναι ανενεργά. Η έντονη δραστηριοποίηση τους έχει ως στόχο την επούλωση του κερατοειδή και την επαναφορά της αρχικής μηχανικής του σταθερότητας. Ο ρυθμός και το επίπεδο ενεργοποίησης τους διαφέρει ανάλογα με το άτομο και την ηλικία.

Τα νεαρά άτομα παρουσιάζουν πιο έντονη επουλωτική δραστηριότητα. Αυτό δικαιολογεί μια αύξηση του πάχους του κερατοειδή το οποίο οδηγεί σε υποδιόρθωση (regression). Το γεγονός αυτό λαμβάνεται υπόψη κατά τον υπολογισμό του ύψους της διόρθωσης παρόλο που δεν μπορεί να προβλεφθεί ακριβώς ποια θα είναι η τελική «απάντηση» του κερατοειδή. Για το σκοπό αυτό σε πολύ νεαρά άτομα η διόρθωση που δίνουμε είναι πλήρης. Κάποιες φορές στοχεύουμε και μια ελαφρά υπερδιόρθωση με στόχο να αντισταθμίσει μελλοντικά και το ενδεχόμενο φυσιολογικής αύξησης της μυωπίας τους.

2.7 Η αντιμετώπιση του υπολειπομένου διαθλαστικού σφάλματος με τη χρήση νομογραμμάτων

Θεωρητικά η ακρίβεια των επεμβάσεων διαθλαστικής χειρουργικής με χρήση excimer laser είναι της τάξης του +/- 0,50 dpt. Σε κάποιες περιπτώσεις, παρόλο που το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα είναι μικρό μπορεί να αναγκάσει το άτομο να φορέσει βοηθητικά γυαλιά. Στο ενδεχόμενο αυτό η πληθώρα των ασθενών αντιδρά αρνητικά.

Για να βελτιωθεί η ακρίβεια των διαθλαστικών επεμβάσεων οι εταιρίες κατασκευής μηχανημάτων laser σε συνεργασία με τις κλινικές/ιατρούς, μελετούν

όλους τους πιθανούς παράγοντες που μπορεί να διαμορφώνουν το τελικό αποτέλεσμα και κατασκευάζουν ειδικά νομογράμματα^{22,23,24,25}.

Η δημιουργία ενός νομογράμματος απαιτεί μεγάλο αριθμό περιστατικών και εφαρμόζεται συνήθως σε μεγάλα κέντρα πριν δοθεί για γενική χρήση. Ένα τέτοιο νομόγραμμα εφαρμόζεται στο BEMMO ως βοηθητικό του αρχικού νομογράμματος εγκεκριμένου από το FDA για το laser Wavelight-Allegretto.

Adjustments to FDA nomogram by Wellington Clinic

SPHERE ONLY:

-0.25 to -1.50:	Adding -0.50 to the refraction (e.g. -1.00 entered as -1.50)
-1.75 to -4.75:	No change
-5.00 to -5.75:	Subtract 0.25 DS (e.g. -5.50 entered as -5.25)
-6.00 to -6.75:	Subtract 0.50 DS (e.g. -6.50 entered as -6.00)
-7.00 to -7.75:	Subtract 0.75 DS (e.g. -7.50 entered as -6.75)
-8.00 to -8.75:	Subtract 1.00 DS (e.g. -8.50 entered as -7.50)
-9.00 to -9.75:	Subtract 1.25 DS (e.g. -9.50 entered as -8.25)
-10.00 to -10.75:	Subtract 1.75 DS (e.g. -10.50 entered as -8.75)
-11.00 to -11.75:	Subtract 2.00 DS (e.g. -11.50 entered as -9.50)

CYLINDER:

-0.25 to -1.50:	No change
-1.75 to -3.00:	Subtract 0.25 DS
-3.25 to -3.75:	Subtract 0.50 DS
-4.00 to -5.75:	Subtract 0.75 DS
-6.00 to -7.00:	Subtract 1.00 DS

Πίνακας 3.2

Ειδικό νομόγραμμα που χρησιμοποιείται στο BEMMO για το laser Wavelight-Allegretto

Η χρήση του νομογράμματος κρίθηκε απαραίτητη μετά την παρατήρηση ότι, οι ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκαν υψηλές διορθώσεις, μετεγχειρητικά εμφάνιζαν υπερδιορθώσεις. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αύξηση του ρυθμού φωτοαποδόμησης λόγω αφυδάτωσης που υφίσταται ο κερατοειδής στις υψηλές διορθώσεις, με τελικό αποτέλεσμα επιπλέον αφαίρεση ιστού. Αντίστροφα

αποτελέσματα έχουμε στις χαμηλές διορθώσεις λόγω της καλής ενυδάτωσης του κερατοειδή. Ο αρχικός αλγόριθμος του laser φαίνεται να λειτουργεί σωστά μόνο στις μεσαίες διορθώσεις. Αντίστοιχα λοιπόν, μελετώντας το παραπάνω νομόγραμμα, βλέπουμε ότι στις χαμηλές διορθώσεις «προσθέτουμε» βαθμούς στην αναμενόμενη διόρθωση για να μειώσουμε τις υποδιορθώσεις. Στις μεσαίες δεν αλλάζουμε την αναμενόμενη διόρθωση και στις υψηλές, «αφαιρούμε» βαθμούς για να μειώσουμε τις υπερδιορθώσεις.

Τα τελευταία 2 χρόνια στο BEMMO στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση PRK με εφαρμογή μιτομυκίνης παρατηρήθηκαν υπερδιορθώσεις. Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν με το laser Wavelight-Allegretto με τροποποίηση της αναμενόμενης διόρθωσης με βάση το παραπάνω νομόγραμμα. Σημειώνουμε εδώ ότι σε αυτό το νομόγραμμα δεν έχει συνυπολογιστεί η χρήση της μιτομυκίνης και πιθανολογούμε ότι η δράση της μπορεί να ευθύνεται για τις υπερδιορθώσεις αυτές.

2.8 Σκοπός της εργασίας

Ο σκοπός της εργασίας είναι η δημιουργία ενός παλινδρομικού μοντέλου για την πρόβλεψη του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος στις επεμβάσεις PRK-MMC με βάση προεγχειρητικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου εφαρμογής μιτομυκίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^η Μεθοδολογία

3.1 Εξέταση υποψηφίων για διαθλαστική χειρουργική

Η εξέταση των υποψηφίων για διαθλαστική χειρουργική περιλαμβάνει μια πληθώρα εξετάσεων των οποίων ο στόχος είναι να ελεγχθεί με ακρίβεια η διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού και να εντοπιστούν τα πλεονεκτήματα καθώς και τα μειονεκτήματα μιας πιθανής διαθλαστικής επέμβασης. Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά οι βασικές μετρήσεις που πραγματοποιούνται προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά στους υποψηφίους για διαθλαστική επέμβαση.

- ❖ Ιστορικό (οφθαλμολογικό, συστηματικό).
- ❖ Διαθλασίμετρο (αντικειμενική μέτρηση διαθλαστικής κατάστασης του οφθαλμού).
- ❖ Τονόμετρο μη επαφής (μέτρηση ΕΟΠ).
- ❖ Τοπογραφίες κερατοειδούς (C-SCAN, EYE-SYS, GALILEI).
- ❖ Wavefront (TRACEY: μέτρηση εκτροπών χαμηλής και υψηλής τάξης).
- ❖ Μέτρηση διαμέτρου κόρης οφθαλμού σε σκοτοπικές συνθήκες.
- ❖ Ορθοπτικός έλεγχος (Στραβισμού).
- ❖ Μέτρηση οπτικής οξύτητας (υποκειμενική μέτρηση διάθλασης: UVA, BSCVA, MR, CMR μακρινή και κοντινή όραση, επικρατές μάτι).
- ❖ Παχυμετρία κερατοειδούς (με υπερήχους: U/S).
- ❖ Βιομικροσκόπηση με σχισμοειδή λυχνία, (έλεγχος κερατοειδή, προσθίου θαλάμου, κρυσταλλοειδή φακού και βυθού).
- ❖ Μέτρηση δακρύων (TBUT, Schirmer test).

❖ CONFOCAL: μέτρηση ενδοθηλιακών κυττάρων, Οπτικά πεδία κτλ.

Ένα λεπτομερές ιστορικό λαμβάνεται από κάθε ασθενή. Από το οφθαλμολογικό ιστορικό σημειώνουμε το χρόνο εμφάνισης της αμετροπίας, τη σταθερότητα της, τον τρόπο διόρθωσης με γυαλιά ή φακούς επαφής, πιθανό ιστορικό μόλυνσης κερατοειδή, αλλεργίας, αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, αποκόλλησης αμφιβληστροειδή κτλ. Από το συστηματικό δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα συστηματικά νοσήματα που σχετίζονται με νόσους κολλαγόνου όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σύνδρομο Sjogren, ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σημειώνουμε επίσης ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ή λήψης ουσιών, φαρμάκων (π.χ. αντισυλληπτικών) και την πιθανότητα εγκυμοσύνης.

Μια πρώτη αντικειμενική μέτρηση της διάθλασης του ασθενούς γίνεται με το αυτόματο διαθλασίμετρο. Ακολουθεί η μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τονόμετρο μη επαφής.

Η τοπογραφία κερατοειδούς είναι μια εξέταση με ειδική βαρύτητα στη διαθλαστική χειρουργική καθώς δίνει σημαντικές πληροφορίες για τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του κερατοειδή και τη δυνατότητα επέμβασης επάνω του. Για παράδειγμα μια τοπογραφική εικόνα κερατόκωνου αποκλείει σχεδόν αμέσως τον ασθενή από μια επέμβαση διόρθωσης μυωπίας. Οι αναλυτές μετώπου κύματος δίνουν πληροφορίες για τις εκτροπές του οφθαλμού οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε περιπτώσεις εξατομικευμένων επεμβάσεων.

Με ειδικό υπέρυθρο φωτισμό μετράται η διάμετρος της κόρης τους ασθενούς σε σκοτοπικές συνθήκες, από την οποία καθορίζουμε τη ζώνη φωτοαποδόμησης. Ο ορθοπτικός έλεγχος αποκαλύπτει τυχόν λανθάνων στραβισμό ή ύπαρξη διπλωπίας, τα οποία αποτελούν αποτρεπτικούς παράγοντες για διαθλαστική επέμβαση.

Η υποκειμενική μέτρηση της οπτικής οξύτητας και του διαθλαστικού σφάλματος γίνεται με χρήση διορθωτικών γυαλιών (φορόπτερου) και ακολουθεί η ίδια μέτρηση μετά από κυκλοπληγία. Με τον ασθενή σε μυδρίαση, πραγματοποιείται στη σχισμοειδή λυχνία ο έλεγχος του κρυσταλλοειδή φακού και του βυθού (αμφιβληστροειδή).

Η παχυμετρία κερατοειδούς διενεργείται με τη βοήθεια υπερήχων, αλλά η μέτρηση μπορεί να δοθεί και από τα σύγχρονα τοπογραφικά συστήματα όπως Galilei. Σε κάποιες περιπτώσεις απαιτούνται συμπληρωματικές εξετάσεις όπως μέτρηση ενδοθηλιακών κυττάρων και οπτικά πεδία. Μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου ο υποψήφιος για διαθλαστική επέμβαση ενημερώνεται για τις θεραπευτικές επιλογές, τις πιθανές επιπλοκές τους και υπογράφει ένα έντυπο συγκατάθεσης.

Τα περιστατικά που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη έχουν υποβληθεί σε επέμβαση διόρθωσης μυωπίας και αστιγματισμού με τη μέθοδο PRK-MMC και LASIK. Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από τις προεγχειρητικές παραμέτρους όπως βαθμός μυωπίας, παχυμετρία κερατοειδή, την τεχνική που προτείνει ο εκάστοτε χειρουργός και τέλος από την επιθυμία του υποψηφίου.

3.2 Καταχώρηση δεδομένων σε ηλεκτρονική βάση

Οι προεγχειρητικές μετρήσεις καθώς και τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα καταγράφονται στο φάκελο κάθε ασθενούς. Οι ασθενείς, όπως έχουμε αναφέρει επανεξετάζονται στο μήνα, 3μηνο, 6μηνο και στον έναν χρόνο μετά την επέμβαση. Ο έλεγχος αφορά κυρίως τη μέτρηση μετεγχειρητικής οπτικής οξύτητας, της διάθλασης του ασθενούς.

Οι μετρήσεις καταχωρούνται στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων του κέντρου. Ένα μειονέκτημα της βάσης είναι ότι τα δεδομένα δεν μπορούν απευθείας να αναλυθούν ή να μεταφερθούν σε κάποιο στατιστικό πρόγραμμα όπως το SPSS. Για το λόγο αυτό μεταφέρθηκαν σε πρόγραμμα excel. Η προσπάθεια αυτή οδήγησε στη δημιουργία μια καινούργιας βάσης στο πρόγραμμα excel, πιο εύκολης όσον αφορά την επεξεργασία τους. Μετά την εξαγωγή των δεδομένων στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17 ακολούθησε η ανάλυση τους.

Τα δεδομένα τα οποία επεξεργαστήκαμε αναφέρονται συνοπτικά παρακάτω:

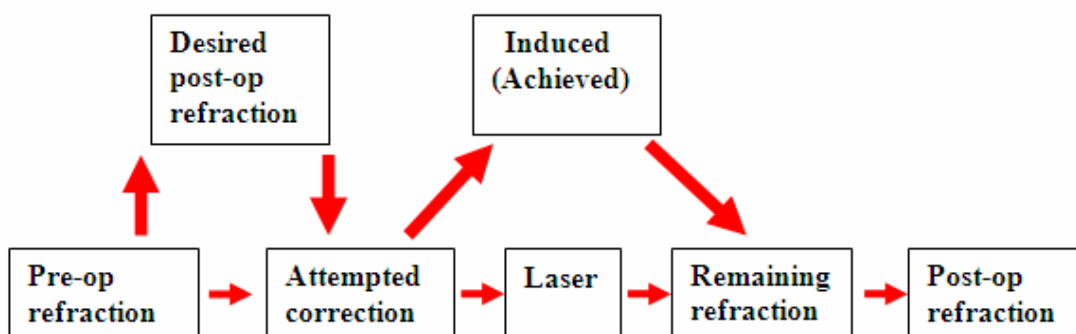
1. Eye (OD, OS).
2. Age.
3. Preopach: προεγχειρητική παχυμετρία κερατοειδούς.
4. Type: τύπος της επέμβασης LASIK ή PRKMMC.
5. MMCT: ο χρόνος εφαρμογής της μιτομυκίνης στις επεμβάσεις PRKMMC.
6. Pre-op SEQ: προεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο.
7. Pre-op DEF: προεγχειρητικό defocus.
8. Post-op SEQ: μετεγχειρητικό σφαιρικό ισοδύναμο.
9. Post-op DEF: μετεγχειρητικό defocus.
10. Attempted SEQ: Επιθυμητό σφαιρικό ισοδύναμο.
11. Attempted DEF: Επιθυμητό defocus.
12. Attempted sph: Επιθυμητή διόρθωση σφαιρώματος.
13. Attempted cyl: Επιθυμητή διόρθωση κυλίνδρου.
14. Remaining DEF: υπολειπόμενο defocus.

3.3 Υπολογισμός του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος (Remaining)

Ένα πρόβλημα το οποίο έχουμε εντοπίσει στην ανάλυση και παρουσίαση των δεδομένων διαθλαστικής χειρουργικής είναι ότι οι όροι οι οποίοι χρησιμοποιούνται δεν είναι πάντα σαφείς. Έτσι για παράδειγμα, ως αναμενόμενη διόρθωση μπορεί να θεωρείται:

- 1) η προεγχειρητική διάθλαση
- 2) η διόρθωση που δίνει ο χειρουργός ή
- 3) η διόρθωση που δίνει ο τεχνικός βάση του νομογράμματος για το συγκεκριμένο μηχάνημα laser.

Επίσης, ως υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα πολλές φορές θεωρείται η μετεγχειρητική διάθλαση του ασθενούς, έστω και υπό κυκλοπληγία, ενώ αυτό δεν είναι πάντα σωστό. Για το λόγο αυτό περιγράφουμε τα βήματα που ακολουθούνται έως το τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα. Προεγχειρητικά μετράμε τη διάθλαση του ασθενούς (Pre-op refraction) και ανάλογα με τη μετεγχειρητική διάθλαση που θέλουμε να πετύχουμε (Desired post-op refraction) εισάγουμε στο laser τους βαθμούς που επιθυμούμε να διορθώσουμε (Attempted correction).



Σχήμα 3.1 Τα διαδοχικά βήματα που ακολουθούμε έως το τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα

Μετεγχειρητικά μετράμε τη διάθλαση του ασθενούς (Post-op refraction) και υπολογίζουμε το ποσό της διόρθωσης που τελικά πετύχαμε (Induced or Achieved) και το υπολειπόμενο σφάλμα (Remaining) ως εξής:

$$\text{Remaining} = \text{Post-op refraction} - \text{Desired post-op refraction}$$

$$\text{Induced} = \text{Attempted correction} - \text{Remaining}$$

$$\text{Attempted correction} = \text{Pre-op refraction} - \text{Desired post-op refraction}$$

Παράδειγμα: Έστω ότι pre-op refraction = -5.00dpt με

Desired post-op refraction:

α) Desired post-op = 0 (plano)

β) Desired post-op = -1dpt (eg. monovision)

Αν και στις δύο περιπτώσεις το post-op refraction = 0 τότε έχουμε:

α) Attempted = (-5,00)-(0)=(-5,00)dpt

$$\text{Remaining} = (0) - (0) = 0\text{dpt}$$

$$\text{Induced} = (-5,00) - (0) = (-5,00)\text{dpt}$$

β) Attempted = (-5,00)-(-1)=(-4,00)dpt

$$\text{Remaining} = (0) - (-1) = 1\text{dpt}$$

$$\text{Induced} = (-4,00) - (-1) = -5,00\text{dpt}$$

Από τους παραπάνω υπολογισμούς βλέπουμε ότι παρόλο που το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα είναι μηδέν (postop refraction = 0), στην δεύτερη περίπτωση το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα είναι +1,00 οπότε έχουμε υπερδιορθώσει τον ασθενή κατά μια διοπτρία. Το γεγονός αυτό το λάβαμε υπόψη κατά την επεξεργασία των δεδομένων στο πρόγραμμα excel. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να συμπεριληφθούν

στο δείγμα και εκείνα τα περιστατικά στα οποία ενώ η μετεγχειρητική διάθλαση είναι μηδέν (plano), στην πραγματικότητα υπάρχει υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα.

3.4 Πως ορίζεται και γιατί χρησιμοποιούμε DEFOCUS

Ο βαθμός της αμετροπίας εκφράζεται με την εξής μορφή:

σφαίρωμα/κύλινδρος * μοίρες (sph/cyl*degrees)

οπού το σφαίρωμα είναι ο βαθμός μυωπίας ή υπερμετροπίας, κύλινδρος ο βαθμός του αστιγματισμού και μοίρες, ο άξονας του αστιγματισμού. Για παράδειγμα:

$-2.00\text{sph}/-1.00\text{cyl} * 90^\circ$

Με αυτή τη μορφή περιγράφεται το διαθλαστικό σφάλμα του ασθενούς σε μια ιατρική συνταγή. Επειδή αυτός ο τρόπος γραφής δεν μας βοηθάει στη στατιστική ανάλυση, το διαθλαστικό σφάλμα του ασθενούς συνήθως παρουσιάζεται με τη μονοδιάστατη μεταβλητή: Spherical Equivalent Refraction (SER) ή σφαιρικό ισοδύναμο. Το σφαιρικό ισοδύναμο υπολογίζεται προσθέτοντας αλγεβρικά το ήμισυ του κυλίνδρου (αστιγματισμού) στη σφαιρική συνιστώσα του διαθλαστικού σφάλματος δηλαδή:

$$\text{SER} = \text{Sph} + 1/2\text{Cyl}$$

Για παράδειγμα:

- a) Διαθλαστικό σφάλμα $+1,00\text{sph}/-2,00\text{cyl} * 180$ αντιστοιχεί σε

$$\text{SER} = + 1,00 + (-2,00/2) = 0\text{dpt}$$

- b) Διαθλαστικό σφάλμα $-1,00\text{sph}/-2,00\text{cyl} * 180$ αντιστοιχεί σε

$$\text{SER} = -1,00 + (-2,00/2) = -2,00\text{dpt}$$

Με βάση το σφαιρικό ισοδύναμο, ο μεικτός αστιγματισμός στην πρώτη περίπτωση δίνει υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα μηδέν, ενώ στη δεύτερη το αποτέλεσμα πλησιάζει την πραγματική διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού αυτού. Η διάθλαση, όμως, και στις δύο περιπτώσεις είναι παρόμοια καθώς και τα δυο μάτια έχουν αστιγματισμό.

Αυτό το πρόβλημα φαίνεται να λύνεται με τον υπολογισμό του Defocus Equivalent Refraction (DER)²⁶ ή απλά Defocus, το οποίο υπολογίζεται προσθέτοντας τις απόλυτες τιμές του ήμισυ του κυλίνδρου (αστιγματισμού) και του σφαιρικού ισοδύναμου δηλαδή:

$$DER = |SER| + |1/2cyl|$$

Αντίστοιχα για το Defocus στα παραπάνω παραδείγματα έχουμε:

- a) Διαθλαστικό σφάλμα + 1,00sph/ -2,00cyl * 180 αντιστοιχεί σε

$$DER = 0 + |(-2,00/2)| = 1,00dpt$$

- b) Διαθλαστικό σφάλμα -1,00sph/-2,00cyl*180 αντιστοιχεί σε

$$DER = |-2,00| + |(-2,00/2)| = 3,00dpt$$

Παρατηρούμε εδώ ότι στην πρώτη περίπτωση το Defocus είναι 1,00dpt ενώ στην δεύτερη είναι 3,00dpt πλησιάζοντας έτσι την πραγματική διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού.

Το Defocus ως μεταβλητή δημιουργήθηκε για να μειώσει την «αδικία» μεταξύ οφθαλμών τα οποία είχαν παρόμοια διαθλαστική κατάσταση αλλά διαφορετικό τύπο αστιγματισμού. Στην πρώτη περίπτωση ο αστιγματισμός είναι μικτός, ενώ στην δεύτερη μυωπικός. Οπτικά το Defocus θα λέγαμε ότι είναι ανάλογο της περιοχής του κύκλου ελάχιστης σύγχυσης του Sturm.

Έτσι, ο λόγος που χρησιμοποιούμε το Defocus στην ανάλυση των δεδομένων, είναι να ξεπεράσουμε τη μαθηματική «ατέλεια» του σφαιρικού ισοδύναμου με στόχο να συμπεριλάβουμε στο δείγμα όλα τα περιστατικά στα οποία υπάρχει υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα.

3.5 Η επιλογή του δείγματος

Η μελέτη είναι αναδρομική και αφορά 186 ασθενείς (340 οφθαλμούς) που υποβλήθηκαν σε επέμβαση διόρθωσης μυωπίας και αστιγματισμού με τη μέθοδο PRK-MMC στο BEMMO. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τους φακέλους των ασθενών που χειρουργήθηκαν από τον Σεπτέμβριο του 2007 έως Δεκέμβρη 2008 και επανεξεταστήκαν μετεγχειρητικά στο ίδιο κέντρο.

Οι ασθενείς τυπικά επανεξετάζονται στο 1^ο, 3^ο, 6^ο, και 12^ο μήνα μετά την επέμβαση. Ως καταλληλότερη μετεγχειρητική χρονική περίοδος για έλεγχο του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος *επιλέχτηκε το τρίμηνο* διότι θεωρείται ότι σε αυτή τη χρονική περίοδο έχει επέλθει σταθεροποίηση του διαθλαστικού αποτελέσματος. Επίσης στο τρίμηνο την όραση τη μετράμε υπό κυκλοπληγία. Ως κυκλοπληγικό φάρμακο χρησιμοποιείται η κυκλοπεντολάτη, η οποία ανταγωνίζεται τη δράση της ακετυλοχολίνης, προκαλώντας παράλυση της προσαρμογής και μυδρίαση. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη για αποκάλυψη τυχόν υπερδιορθώσεων, οι οποίες μπορεί να μην αποκαλύπτονται με τις άλλες μετρήσεις, καθώς στην πλειοψηφία πρόκειται για άτομα νεαρής ηλικίας, τα οποία διαθέτουν ικανότητα προσαρμογής.

Ως ομάδα ελέγχου επιλέξαμε από τη βάση δεδομένων, 67 οφθαλμούς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση διόρθωσης μυωπίας με την μέθοδο LASIK στο ίδιο

κέντρο, την ίδια χρονική περίοδο και επανεξετάστηκαν επίσης υπό κυκλοπληγία τρεις μήνες μετεγχειρητικά.

3.6 Στατιστική ανάλυση

Ανάλυση συσχέτισης

Αρχικά, για να συμπεριλάβουμε στο δείγμα όλα τα μάτια τα οποία υποβλήθηκαν σε επέμβαση PRK – MMC, έγινε έλεγχος συσχέτισης του RemDEF μεταξύ των δύο οφθαλμών υπολογίζοντας το παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson για αριθμητικές μεταβλητές.

Στη συνέχεια εξετάσαμε την πιθανή γραμμική συσχέτιση του RemDEF με τους προεγχειρητικούς παράγοντες ηλικία, κεντρικό πάχος κερατοειδή, MMCI, AttemptedSph, AttempteCyl, υπολογίζοντας επίσης το παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson. Δημιουργήσαμε επίσης και τα αντίστοιχα διαγράμματα διασποράς.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση

Για τη δημιουργία του μοντέλου για την πρόβλεψη του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος, με βάση τα αποτελέσματα των επεμβάσεων PRK-MMC, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης εφαρμόζεται σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου θέλουμε να προβλέψουμε τις τιμές μιας εξαρτημένης μεταβλητής από τις τιμές ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών. Ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε το RemainingDEF, ενώ ως ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι προεγχειρητικοί παράγοντες: ηλικία, κεντρικό πάχος κερατοειδή, χρόνος εφαρμογής

μιτομυκίνης (mmct), αναμενόμενη διόρθωση σφαιρώματος (AttemptedSph) και αναμενόμενη διόρθωση κυλίνδρου (AttemptedCyl).

Πρώτα χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο Enter, η οποία εισάγει όλες τις μεταβλητές στο μοντέλο, για να δούμε ποιές από τις μεταβλητές θα μπορούσαν να προβλέψουν καλύτερα το υπολειπόμενο σφάλμα. Στη συνέχεια εφαρμόσαμε την μέθοδο Stepwise. Η μέθοδος αυτή λειτουργεί με δύο κριτήρια: ένα για την είσοδο και ένα για την έξοδο των μεταβλητών. Μια μεταβλητή εισάγεται στο μοντέλο αν κρίνεται σημαντικός προβλεπτικός παράγον, ενώ αντίστροφα εξάγεται από το μοντέλο αν κάποια στιγμή πάψει να είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγον. Με βάσει τα αποτελέσματα των μεθόδων αυτών καταλήξαμε στο πιθανότερο μοντέλο που θα μπορούσε να προβλέψει καλύτερα το υπολειπόμενο σφάλμα από τις προεγχειρητικές μεταβλητές.

Ο έλεγχος των παραδοχών²⁷

Στη συνέχεια, για την εγκυρότητα της πολλαπλής παλινδρομικής ανάλυσης, ελέγξαμε τις εξής παραδοχές:

- 1) Το είδος των δεδομένων να είναι αριθμητικού τύπου τόσο για την εξαρτημένη όσο και για τις ανεξάρτητες μεταβλητές και να μετρούνται σε τακτική κλίμακα.
- 2) Η σχέση δείγματος – ανεξάρτητων μεταβλητών να ξεπερνά το όριο των 20 παρατηρήσεων ανά ανεξάρτητη μεταβλητή για ένα επαρκές παλινδρομικό μοντέλο.
- 3) Η παραδοχή της κανονικότητας σημαίνει ότι θα πρέπει για κάθε τιμή της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής, η κατανομή των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής να είναι κανονική. Ο έλεγχος της κανονικότητας γίνεται παρατηρώντας σε γράφημα την κατανομή των υπολοίπων (residuals) ή τις αθροιστικές συχνότητες των

αναμενόμενων και των παρατηρούμενων τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής.

4) Η παραδοχή της γραμμικότητας ικανοποιείται όταν η σχέση εξαρτημένης και ανεξάρτητων μεταβλητών είναι γραμμική στο πληθυσμό. Ο έλεγχος αυτός έγινε με τη βοήθεια πολλαπλού γραφήματος όπου εξετάσαμε μια-μια τις ανεξάρτητες μεταβλητές σε σχέση με την εξαρτημένη μεταβλητή για να διαπιστώσουμε αν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ τους.

5) Με τον έλεγχο της παραδοχής της ισότητας των διασπορών (ομοσκεδαστικότητας) ελέγξαμε αν η μεταβλητότητα των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής είναι η ίδια για κάθε συνδυασμό των τιμών των ανεξάρτητων μεταβλητών. Η ομοσκεδαστικότητα δείχνει την ανυπαρξία σχέσης ανάμεσα στα υπόλοιπα και στις προβλεπόμενες τιμές. Η ανυπαρξία σχέσης εξασφαλίζεται από την τυχαία κατανομή των κουκίδων στο γράφημα των Studentized Deleted Residuals, έναντι των Predicted Values.

6) Η πολυσυγγραμμικότητα είναι το φαινόμενο κατά το οποίο έχουμε μέτριες ή ακόμη και υψηλές αλληλεξαρτήσεις ανάμεσα σε ανεξάρτητες μεταβλητές και αυτό μπορεί να επηρεάζει ή και να παραμορφώνει τα αποτελέσματα της παλινδρομικής ανάλυσης. Ως συνέπεια της, αυξάνεται η διασπορά των συντελεστών μερικής παλινδρόμησης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η προβλεπτική δύναμη της εξίσωσης πρόβλεψης. Επίσης περιορίζει το μέγεθος του συντελεστή πολλαπλού προσδιορισμού R και δυσκολεύει τον καθορισμό της σπουδαιότητας μιας συγκεκριμένης προβλέπουσας μεταβλητής (predictor).

Ο έλεγχος της πολυσυγγραμμικότητας βασίζεται στους εξής δείκτες:

- ❖ Ιδιοτιμές (Eigenvalues) της μήτρας συνδιασποράς (covariance matrix). Όσο οι ιδιοτιμές είναι κοντά στο μηδέν, τόσο οι μεταβλητές είναι υψηλά συσχετισμένες.

- ❖ Από τον παράγοντα ανοχής (tolerance factor). Αυτός ο παράγοντας παίρνει ως δείκτης τιμές από 0 μέχρι 1 και πρόκειται για το ποσοστό μεταβλητότητας ή διασποράς μιας ανεξάρτητης μεταβλητής, το οποίο δεν μπορεί να εξηγηθεί από τη γραμμική σχέση αυτής της μεταβλητής, με τις υπόλοιπες του παλινδρομικού μοντέλου. Πρόβλημα συγγραμμικότητας υπάρχει όταν η tolerance παρουσιάζει τιμές κάτω από 0.1 δηλ. κάτω από 10%.
- ❖ Από τον παράγοντα πληθωριστικής διασποράς (Variance Inflation Factor, VIF), ο οποίος ορίζεται ως ο αντίστροφος της Tolerance. Όσο αυξάνει ο VIF τόσο αυξάνει και η διασπορά του αντίστοιχου συντελεστή παλινδρόμησης. Αν ο VIF ξεπερνά την τιμή 2, τότε ο δείκτης αυτός συνήθως θεωρείται προβληματικός ενώ αν ο VIF ξεπερνά την τιμή 10 τότε έχουμε σοβαρό πρόβλημα πολυσυγγραμμικότητας.
- ❖ Από τους δεσμευμένους δείκτες (Condition Indexes). Σε κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή αντιστοιχεί ένας Condition Index. Αν αυτός ο αριθμός είναι μεγαλύτερος από 15, τότε υπάρχει πρόβλημα συγγραμμικότητας.

7) *Ακραίες τιμές (outliers)* χαρακτηρίζονται οι παρατηρήσεις οι οποίες είναι αποκομμένες από τις υπόλοιπες. Οι ακραίες τιμές μπορεί να επηρεάζουν την ανάλυση παλινδρόμησης και στην περίπτωση που την τροποποιούν ριζικά ονομάζονται παρατηρήσεις επίδρασης (influential points). Μια ακραία τιμή δεν επηρεάζει τους παλινδρομικούς συντελεστές σε αντίθεση με μια παρατήρηση επίδρασης η οποία επηρεάζει τους παλινδρομικούς συντελεστές και την προβλεπτική δύναμη του παλινδρομικού μοντέλου. Στην αναζήτηση των ακραίων τιμών και των παρατηρήσεων επίδρασης βοηθούν οι δείκτες Leverage, Cook, standardized DFFITS, και standardized DFBETAS για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή.

Μονομεταβλητές αναλύσεις

Στη συνέχεια συγκρίναμε το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα (Remaining DEF) των επεμβάσεων PRK-MMC με αυτό της ομάδας ελέγχου LASIK με σκοπό να δούμε αν το Remaining DEF είναι μεγαλύτερο στις PRK-MMC επεμβάσεις.

Αρχικά συγκρίνουμε τα αποτελέσματα μεταξύ των επεμβάσεων PRKMMC και LASIK για το ίδιο εύρος αναμενόμενης διόρθωσης (AttemptedDEF > 3,00dpt). Εφαρμόσαμε t-test για ανεξάρτητα δείγματα για να δούμε αν υπάρχει διαφορά στις μέσες τιμές στο RemDEF στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%.

Ως δεύτερο βήμα διαχωρίσαμε τα περιστατικά ανάλογα με το βαθμό της αναμενόμενης διόρθωσης (Attempted DEF) σε τρεις υποκατηγορίες:

- ❖ χαμηλή αναμενόμενη διόρθωση (έως 3 dpt),
- ❖ μέτρια αναμενόμενη διόρθωση (3,01 έως 6,0 dpt)
- ❖ και υψηλή (> 6,0dpt).

Συγκρίναμε τις μέσες τιμές του υπολειπόμενου σφάλματος (RemDEF) στις υποκατηγορίες αναμενόμενης διόρθωσης με σκοπό να δούμε αν σε κάποια υποκατηγορία παρατηρούνται μεγαλύτερες υπερδιορθώσεις. Στα περιστατικά PRK-MMC εφαρμόσαμε ανάλυση διασποράς με ένα παράγοντα (ONE WAY ANOVA) για την σύγκριση των μέσων τιμών διότι υπάρχουν δεδομένα και για τις τρεις υποκατηγορίες. Στα περιστατικά LASIK συγκρίναμε μόνο τις μέσες τιμές στις δύο μεγαλύτερες υποκατηγορίες (t- test for equality of the means) διότι δεν υπάρχουν περιστατικά LASIK με αναμενόμενη διόρθωση μέχρι 3 dpt.

Διαγράμματα διασποράς AttemptedSEQ vs AchievedSEQ

Για να δούμε την κατεύθυνση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος στις επεμβάσεις PRKMMC και LASIK δηλαδή εάν η κατεύθυνση του RemDEF είναι προς τις υπερ-διορθώσεις (υπερμετρωπία) ή προς τις υπο-διορθώσεις (μυωπία) δημιουργήσαμε τα διαγράμματα των AttemptedSEQ vs AchievedSEQ.

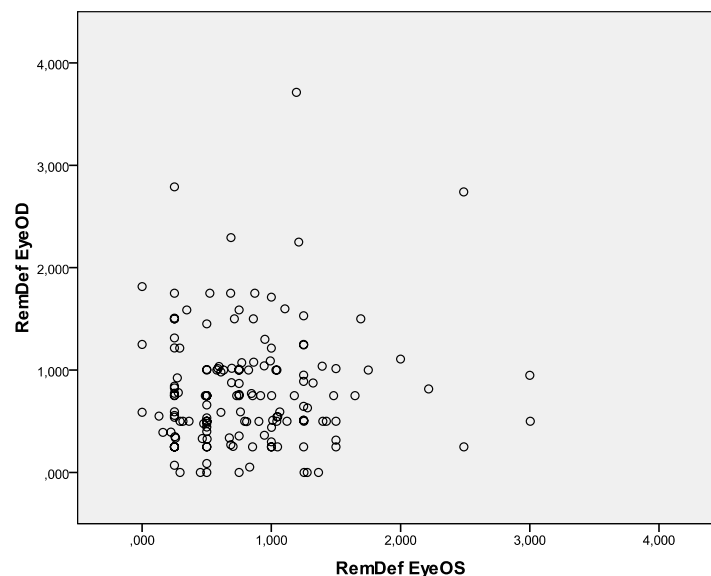


Σχήμα 3.2 Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^η Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης

4.1 Συσχέτιση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος μεταξύ αριστερού και δεξιού οφθαλμού

Υπολογίζοντας το συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson για την ανάλυση συσχέτισης του RemDEF μεταξύ των δύο οφθαλμών στις επεμβάσεις PRK – MMC, η μηδενική υπόθεση ($H_0: R=0$) δεν απορρίπτεται ($R=0,062$: $p=0,442$). Με βάση το αποτέλεσμα αυτό υπάρχει έλλειψη συσχέτισης του διαθλαστικού σφάλματος μεταξύ αριστερού και δεξιού οφθαλμού. Η έλλειψη συσχέτισης φαίνεται και από την τυχαία κατανομή των σημείων στο παρακάτω διάγραμμα διασποράς.



Διάγραμμα 4.1

Διάγραμμα διασποράς του RemDEF μεταξύ δεξιού και αριστερού οφθαλμού. Από την τυχαία κατανομή των σημείων στο διάγραμμα φαίνεται η έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στους δύο οφθαλμούς.

4.2 Συσχέτιση υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος και προεγχειρητικών παραγόντων

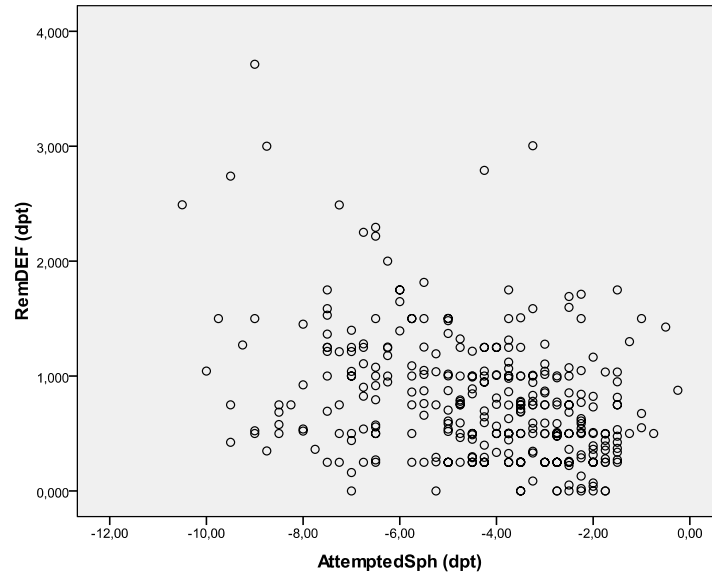
Τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης του RemDEF με τους προεγχειρητικούς παράγοντες, AttemSph, AttemCyl, MMct, ηλικία και πάχος κερατοειδή, υπολογίζοντας το παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson. Από τα στοιχεία του πίνακα προκύπτει ότι υπάρχει συσχέτιση του RemDEF με το AttemSph, AttemCyl και το MMct αλλά όχι με την ηλικία και το πάχος του κερατοειδή. Επίσης, παρατηρούμε, ότι υπάρχει συσχέτιση και μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών MMct και AttemSph, AttemCyl, δηλαδή ο χρόνος εφαρμογής μιτομυκίνης αυξανόταν με το ύψος της διόρθωσης. Αυτοί οι παράγοντες ελέγχθηκαν παρακάτω για το ενδεχόμενο ύπαρξης πολυσυγγραμμικότητας.

PRK-MMC 3Months Post-OP (PEARSON Correlations)							
		RemDEF	AttemSph	AttemCyl	MMct	Age	PRE-OP pach
RemDEF	Pearson Correlation	1	-0,346	-0,168	0,378	0,013	,045
	p		< 0,001	0,002	< 0,001	0,882	0,472
AttemSph	Pearson Correlation	-0,346	1	-0,155	-0,615	-0,041	-0,025
	p	<0,001		0,004	<0,001	0,624	0,692
AttemCyl	Pearson Correlation	-0,168	-0,155	1	-0,161	-0,183	-0,022
	p	0,002	0,004		0,003	0,029	0,727
MMct	Pearson Correlation	0,378	-0,615	-0,161	1	-0,016	0,182
	p	<0,001	<0,001	0,003		0,851	0,003
Age	Pearson Correlation	0,013	0,041	-0,183	-0,016	1	0,045
	p	0,882	0,624	0,029	0,851		0,593
PRE-OP pach	Pearson Correlation	0,045	-0,025	-0,022	0,182	0,045	1
	p	0,472	0,692	0,727	0,003	0,593	

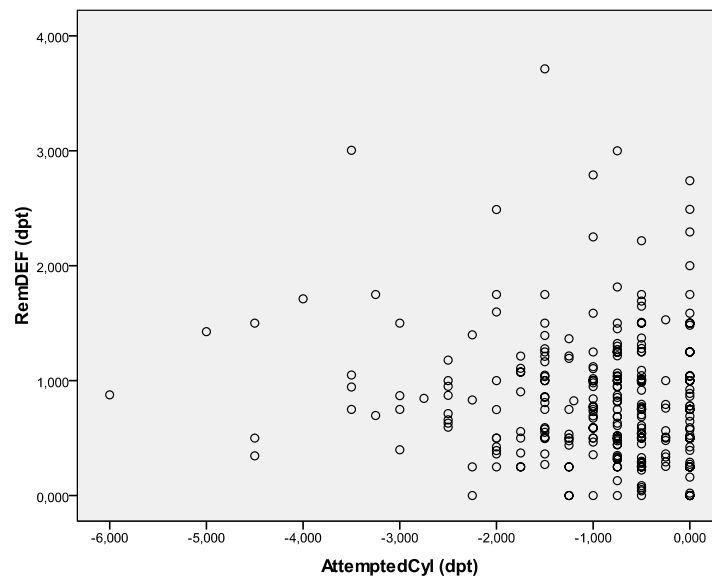
Πίνακας 4.2.

Το RemDEF σχετίζεται με την αναμενόμενη διόρθωση (AttemSph: $p < 0,001$) (AttemCyl: $p = 0,002$) και το χρόνο εφαρμογής μιτομυκίνης ($p < 0,001$) αλλά όχι με την ηλικία ($p = 0,882$) και το πάχος του κερατοειδή ($p = 0,472$). Διαπιστώνεται και η ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών: χρόνου μιτομυκίνης και αναμενόμενης διόρθωσης (AttemSph: $p < 0,001$) (AttemCyl: $p = 0,003$).

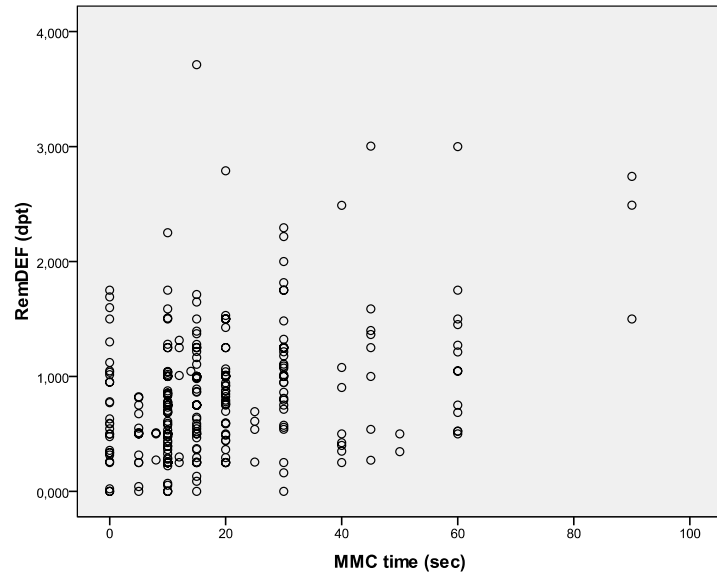
Παρακάτω δίνονται τα διαγράμματα διασποράς ανάμεσα στην εξαρτημένη και τις ανεξάρτητες μεταβλητές (Διάγραμμα 4.3) καθώς και των ανεξάρτητων μεταβλητών μεταξύ τους (Διάγραμμα 4.4).



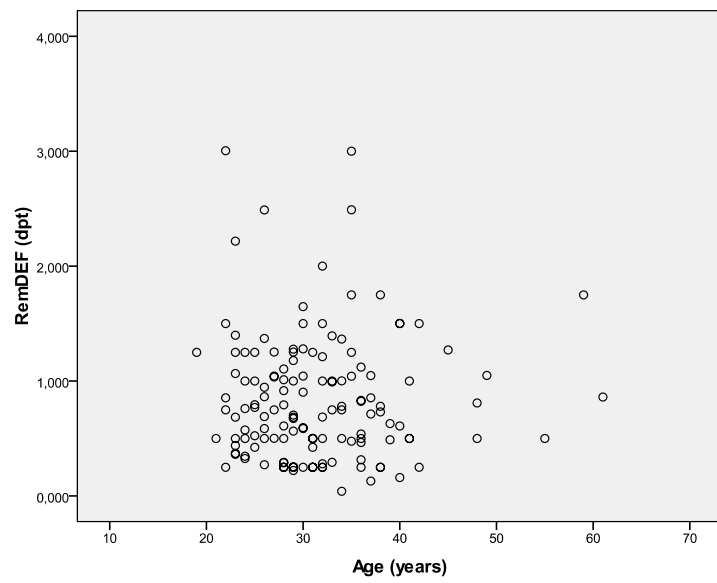
(α)



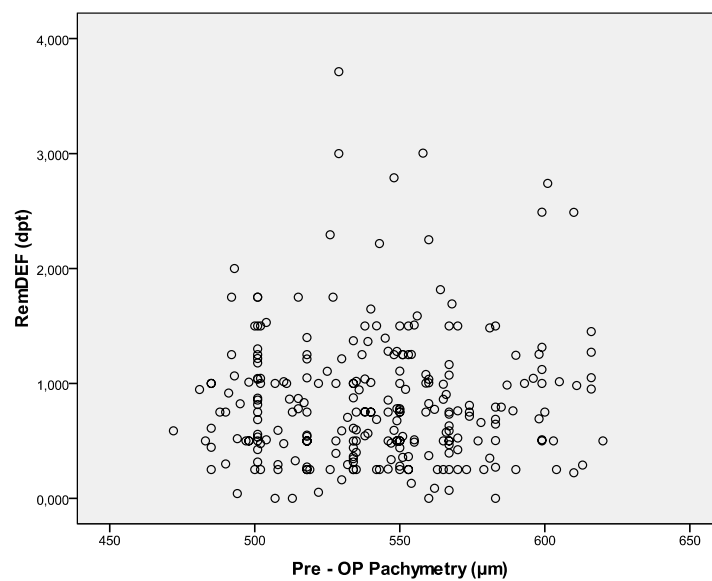
(β)



(γ)



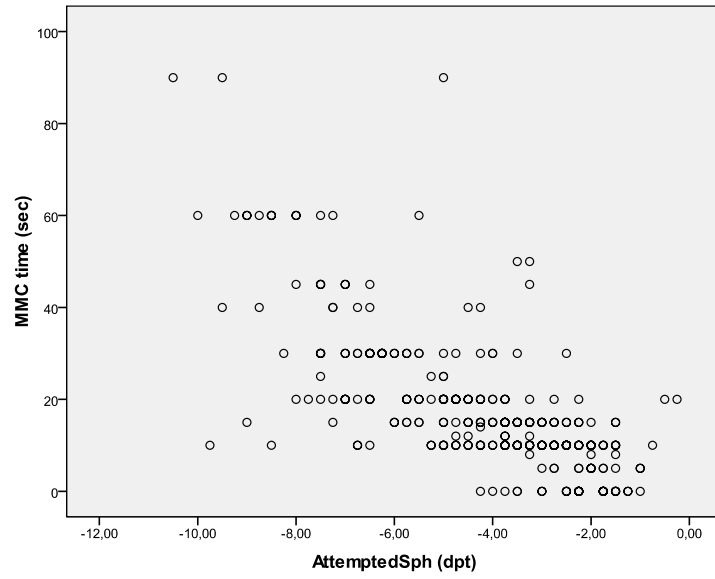
(δ)



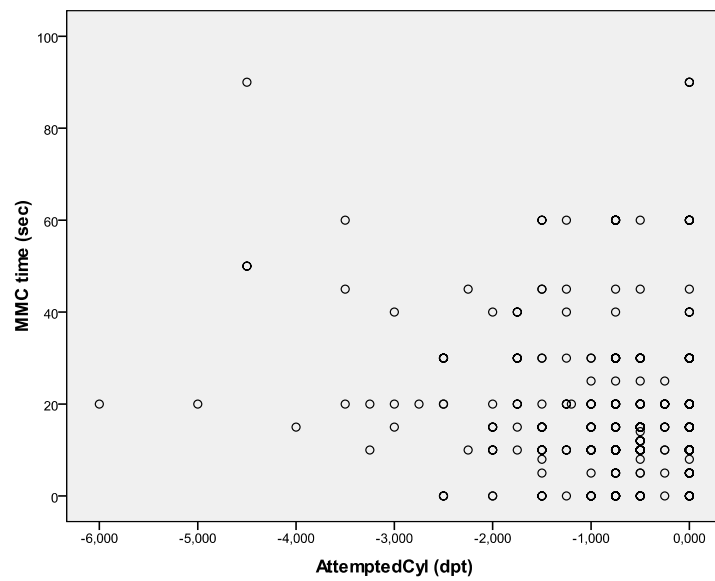
(ε)

Διάγραμμα 4.3

Διάγραμμα διασποράς όπου φαίνεται η ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ του RemDEF κυρίως με την αναμενόμενη διόρθωση $\{(AttemptedSph (\alpha), AttemptedCyl (\beta))\}$ και το χρόνο εφαρμογής μιτομυκίνης (γ), αλλά όχι με την ηλικία (δ) και την προεγχειρητική παχυμετρία του κερατοειδή (ϵ).



(α)



(β)

Διάγραμμα 4.4

Διάγραμμα διασποράς όπου διακρίνουμε την ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών: χρόνου μιτομκίνης και αναμενόμενης διόρθωσης AttemptedSph (α), AttemptedCyl (β).

4.3 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση

Λόγω έλλειψης συσχέτισης του RemDEF μεταξύ των δύο οφθαλμών, συμπεριλάβαμε στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης το σύνολο των οφθαλμών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επέμβαση PRK-MMC. Στον παρακάτω πίνακα δίνουμε τις μέσες τιμές της εξαρτημένης και των ανεξάρτητων μεταβλητών.

	PRKMMC (340 eyes)	
	Mean (SD)	Range
RemDEF	0,79 (0,55)	0 to 3,7
Attempted DEF	5,16 (2,15)	1,5 to 10,50
Attempted Sph	-4,32 (2,10)	-0,5 to -10,50
Attempted Cyl	-0,85 (0,95)	0 to -6,00
MMCTime	18 (15)	0 to 90
Age	31 (7)	19 to 61
Pre - pach	542 (33)	472 to 620

Πίνακας 4.5

Μέσες τιμές της εξαρτημένης και ανεξάρτητων μεταβλητών για περιστατικά που υποβλήθηκαν σε επέμβαση PRK-MMC

Η εξίσωση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Εφαρμόζοντας πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή το RemDEF και ανεξάρτητες τους προεγχειρητικούς παράγοντες, AttemSph, AttemCyl, MMCT, ηλικία και κεντρικό πάχος κερατοειδή, χρησιμοποιώντας πρώτα τη μέθοδο Enter και στη συνέχεια τη μέθοδο Stepwise, καταλήξαμε στο ίδιο μοντέλο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης οι ανεξάρτητες μεταβλητές που εισάγονται στο μοντέλο είναι: AttemSph (Συντελεστής $B_1 = -0,048$ $p = 0,001$), AttemCyl (Συντελεστής $B_2 = -0,080$ $p = 0,002$) και ο χρόνος εφαρμογής μιτομυκίνης

(Συντελεστής $B_3=0,005$ $p=0,011$). Για την ηλικία και το πάχος του κερατοειδή οι συντελεστές τους είναι μικροί, σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό, και για αυτό τον λόγο δεν εισάγονται στο μοντέλο. Επιπλέον το μοντέλο περιλαμβάνει και έναν σταθερό όρο ($B_0= 0,379$ $p < 0,001$).

Με βάση τους παραπάνω συντελεστές η εξίσωση που προκύπτει είναι:

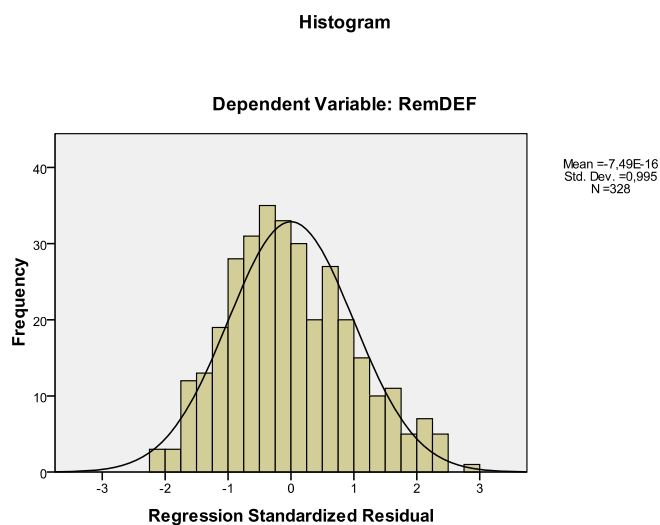
$$\text{RemDEF} = 0,379 - 0,048 * \text{AttemSph} - 0,080 * \text{AttemCyl} + 0,005 * \text{mmct}$$

Ο συντελεστής πολλαπλής συσχέτισης R, ο οποίος δείχνει τη συσχέτιση ανάμεσα στις παρατηρούμενες τιμές και στις προβλεπόμενες τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής (RemDEF), είναι 33,9% ενώ ο προσαρμοσμένος συντελεστής προσδιορισμού (Adjusted R^2) ο οποίος μας δίνει μια εκτίμηση για την προβλεπτική δύναμη του παλινδρομικού μοντέλου είναι 15,1%.

Ο έλεγχος των παραδοχών

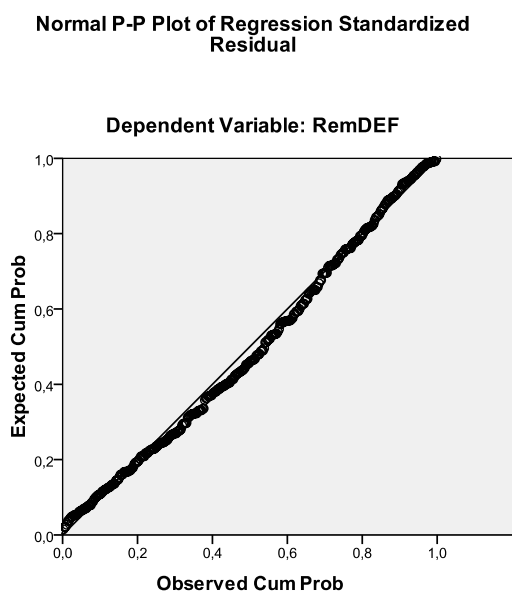
Από τον έλεγχο των παραδοχών για την εγκυρότητα του παλινδρομικού μοντέλου παραθέτουμε τα έξης:

- 1) Το είδος των δεδομένων μας είναι αριθμητικού τύπου τόσο για την εξαρτημένη όσο και για τις ανεξάρτητες μεταβλητές και μετρούνται σε τακτική κλίμακά.
- 2) Η σχέση δείγματος – ανεξάρτητων μεταβλητών στα δεδομένα μας ξεπερνά κατά πολύ το όριο των 20 παρατηρήσεων ανά ανεξάρτητη μεταβλητή για ένα επαρκές παλινδρομικό μοντέλο.
- 3) Η παραδοχή της κανονικότητας ικανοποιείται παρατηρώντας τα δύο παρακάτω γραφήματα. Στο πρώτο γράφημα φαίνεται η κατανομή των υπολοίπων (residuals) και στο επόμενο οι αθροιστικές συχνότητες των αναμενόμενων και των παρατηρούμενων τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής.



Γράφημα 4.6

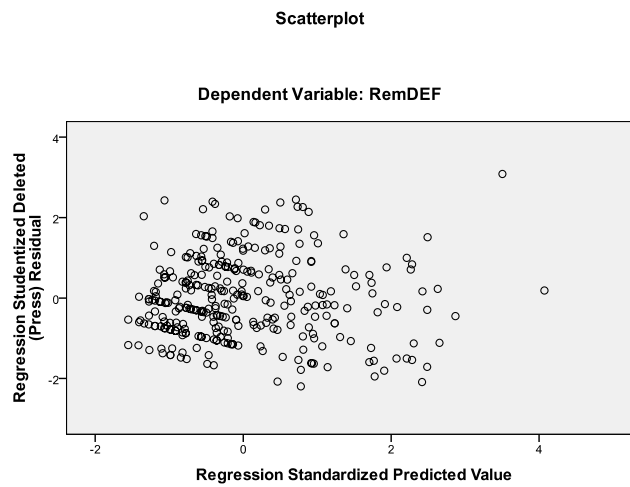
Στο γράφημα αυτό τα standardized residuals δείχνουν μια εικόνα κανονικής κατανομής αρκετά ικανοποιητική για την παραδοχή της κανονικότητας των παρατηρήσεων (Σημείωση: το παρατηρούμενο υπόλοιπο (residual), είναι η διαφορά της προβλεπόμενης από την παρατηρούμενη τιμή).



Γράφημα 4.7

Σε αυτό το γράφημα ο κατακόρυφος άξονας περιλαμβάνει τις αθροιστικές συχνότητες των αναμενόμενων τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής, ενώ ο οριζόντιος άξονας τις αθροιστικές συχνότητες των παρατηρούμενων τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής. Εδώ παρατηρούμε ότι τα σημεία του γραφήματος προσεγγίζουν τη γραμμή που διχοτομεί τους άξονες Y και X και αυτό δείχνει ότι κατά προσέγγιση έχουμε κανονικότητα.

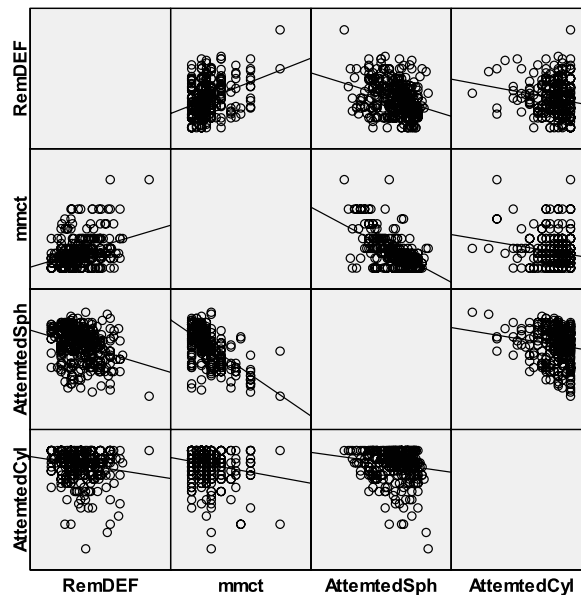
4) Ο έλεγχος της παραδοχής της ομοσκεδαστικότητας.



Γράφημα 4.8

Η τυχαία κατανομή των κουκίδων στο γράφημα των Studentized Deleted Residuals, έναντι των Predicted Values εξασφαλίζει την τήρηση της παραδοχής της ομοσκεδαστικότητας.

5) Ο έλεγχος της παραδοχής της γραμμικότητας έγινε με την βοήθεια του πολλαπλού γραφήματος εξετάζοντας μια-μια όλες τις μεταβλητές του μοντέλου.



Γράφημα 4.9

Από το πρώτο διάζωμα του πολλαπλού γραφήματος παρατηρούμε ότι η εξαρτημένη μεταβλητή εξαρτάται γραμμικά από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Διακρίνεται επίσης και η ύπαρξη γραμμικής σχέσης και μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών mmct και αναμενόμενης διόρθωσης.

6) Ο έλεγχος ύπαρξης πολυσυγγραμμικότητας. Το πρόβλημα της συγγραμμικότητας στα δεδομένα μας θα υπήρχε θεωρητικά μεταξύ μεταβλητών χρόνου εφαρμογής μιτομυκίνης και αναμενόμενης διόρθωσης, λόγω ύπαρξης γραμμικής σχέσης, όπως φαίνεται και στο παραπάνω πολλαπλό διάγραμμα. Ωστόσο από τους δείκτες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της συγγραμμικότητας δε διαπιστώθηκε πρόβλημα συγγραμμικότητας στα δεδομένα μας.

Collinearity Diagnostics (Dependent Variable: RemDEF)					
Model	Dimension	Eigenvalue	Condition Index	Tolerance	VIF
	(Constant)	3,144	1,000		
	mmct	,524	2,450	,560	1,786
	AttemtedSph	,273	3,395	,564	1,773
	AttemtedCyl	,059	7,282	,863	1,158

Πίνακας 4.10

Στον πίνακα αυτό παρατηρούμε, πως οι ιδιοτιμές (Eigenvalue) δεν είναι μηδέν, οι Condition Index τιμές για τις ίδιες μεταβλητές δε ξεπερνούν την τιμή 15, οι τιμές tolerance επίσης δεν είναι μηδέν, οι τιμές VIF είναι μικρότερες από 2 και επομένως δεν παρουσιάζεται πρόβλημα πολυσυγγραμμικότητας στο μοντέλο.

7) Στην αναζήτηση των ακραίων τιμών και των παρατηρήσεων επίδρασης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες Leverage, Cook, standardized DFFITS, και standardized DFBETAS για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή. Οι τιμές για τους δείκτες Cook, Standartized DFFIT όπως και για τους δείκτες DFBETA για τις ανεξάρτητες μεταβλητές του μοντέλου είναι μικρότερες του 1. Επίσης και για το δείκτη Leverage δεν υπήρχε καμία τιμή μεγαλύτερη του 0,50. Έτσι διαπιστώσαμε ότι δεν υπήρχαν περιπτώσεις οι οποίες θα μπορούσαν να θεωρηθούν ακραίες τιμές ή υποψήφιος για παρατηρήσεις επίδρασης.

4.4 Σύγκριση του Remaining DEF μεταξύ των επεμβάσεων PRKMMC και LASIK

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται κάποια συγκριτικά στοιχεία για τους δύο τύπους των επεμβάσεων.

	PRKMMC (340 eyes)		LASIK (67 eyes)	
	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range
RemDEF	0,79 (0,55)	0 to 3,7	0,70 (0,53)	0 to 2,41
Attempted DEF	5,16 (2,15)	1,5 to 10,50	6,70 (1,50)	3 to 10
Attempted Sph	-4,32 (2,10)	-0,5 to -10,50	-5,48 (1,7)	-1,50 to -8,50
Attempted Cyl	-0,85 (0,95)	0 to -6,00	-1,22 (1,12)	0 to -4,50
mmct	18 (15)	0 to 90	-	-
Age	31 (7)	19 to 61	30 (4)	23 to 37
Pre - pach	542 (33)	472 to 620	564 (24)	524 to 613

Πίνακας 4.11

Μέσες τιμές προεγχειρητικών παραμέτρων και του υπολειπόμενου σφάλματος στο τρίμηνο μετά την επέμβαση, για περιστατικά που υποβλήθηκαν σε επέμβαση PRK-MMC και LASIK.

Αρχικά, συγκρίναμε τα τις μέσες τιμές του RemDEF μεταξύ των επεμβάσεων PRKMMC και LASIK για το ίδιο εύρος αναμενόμενης διόρθωσης (AttemptedDEF >3,00dpt). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

RemDEF (for AttemDEF >3,00 Dpt)					
	type	N	Mean	SE	t-test
RemDEF	LASIK	67	0,70	0,07	P=0,019
	PRKMMC	270	0,88	0,03	

Πίνακας 4.12

Σύγκριση του RemDEF ανάμεσα σε 270 περιστατικά PRK-MMC και 67 περιστατικά LASIK με αναμενόμενη διόρθωση μεγαλύτερη των τριών διοπτρίων. Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$).

Ως δεύτερο βήμα συγκρίναμε τις μέσες τιμές του υπολειπόμενου σφάλματος ανάλογα με το βαθμό της αναμενόμενης διόρθωσης σε κάθε επέμβαση ξεχωριστά.

AttemDEF	PRKMMC			LASIK		
	Number of cases N	RemDEF (dpt) Mean (SE)	ANOVA	Number of cases N	RemDEF (dpt) Mean (SE)	t-test
0 to 3,00dpt	70	0,45 (0,04)	p < 0,001	-	-	p=0.020
3,01 to 6,00dpt	166	0,77 (0,03)		23	0,50 (0,07)	
6,01 to highest	104	1,05 (0,07)		44	0,81 (0,09)	

Πίνακας 4.13

Οι μέσες τιμές του RemDEF αυξάνονται ανάλογα με το ύψος της αναμενόμενης διόρθωσης και στις PRK-MMC και στις LASIK επεμβάσεις. Οι διαφορές στις μέσες τιμές του RemDEF ανάμεσα στις υποκατηγορίες είναι στατιστικά σημαντικές: PRKMMC (ANOVA $p < 0.001$), LASIK (t-test for independent samples $p = 0.020$).

Στην συνέχεια συγκρίναμε το υπολειπόμενο σφάλμα στους δύο τύπους των επεμβάσεων, ανάλογα με την υποκατηγορία αναμενόμενης διόρθωσης.

RemDEF PRKMMC vs LASIK			
AtteptedDEF	PRKMMC Mean (SE)	LASIK Mean (SE)	t-test
3,00 to 6,00	0,77 (0,03)	0,50 (0,07)	P=0,003
6,01 to highest	1,05 (0,07)	0,81 (0,09)	P=0,043

Πίνακας 4.14

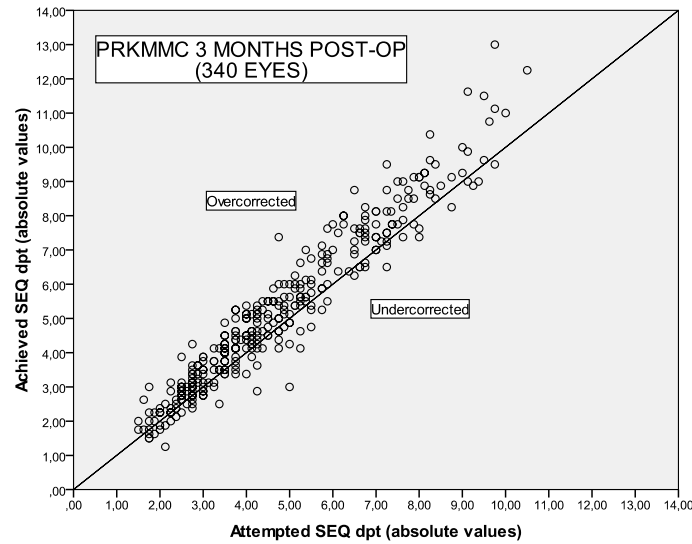
Σύγκριση του RemDEF ανάμεσα στα περιστατικά PRK-MMC για μέτρια και υψηλή αναμενόμενη διόρθωση με τα αντίστοιχα περιστατικά LASIK. Η διαφορά και στις δύο υποκατηγορίες είναι στατιστικά σημαντική (t-test for independent samples $p < 0,05$).

Ο έλεγχος της κατεύθυνσης του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος με

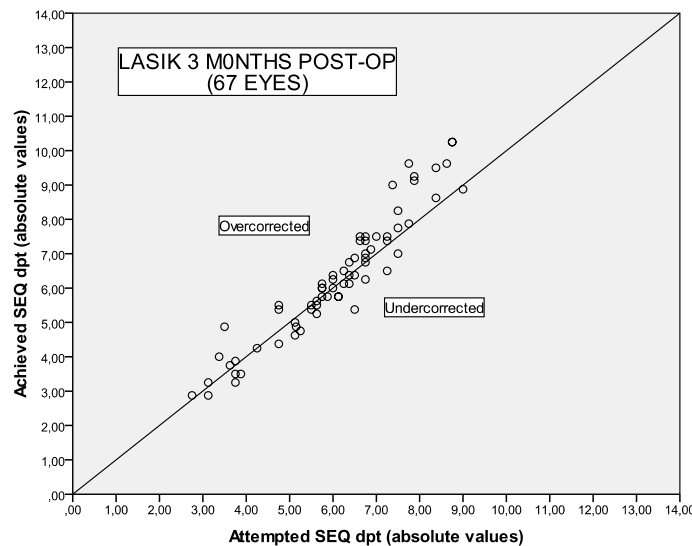
διαγράμματα διασποράς AttemptedSEQ vs AchievedSEQ

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του RemDEF ανάμεσα στις επεμβάσεις PRK-MMC και LASIK προκύπτει ότι το σφάλμα είναι μεγαλύτερο στις επεμβάσεις τύπου PRK-

MMC. Για να διαπιστώσουμε εάν η κατεύθυνση του υπολειπόμενου σφάλματος είναι προς τις υπερδιορθώσεις (υπερμετρωπία) ή προς τις υποδιορθώσεις (μυωπία), δημιουργήσαμε τα διαγράμματα διασποράς AttemptedSEQ vs AchievedSEQ για 340 περιστατικά PRK- MMC και 67 περιστατικά LASIK.



(α)



(β)

Διάγραμμα 4.15

Διάγραμμα διασποράς AttemptedSEQ vs AchievedSEQ για 340 οφθαλμούς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση PRK-MMC (α) και 67 περιστατικά LASIK(β). Από τη διασπορά των σημείων είναι εμφανής η τάση υπερδιόρθωσης που παρατηρείται στις επεμβάσεις PRK-MMC.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο Συζήτηση -Συμπεράσματα

5.1 Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Στην μελέτη αυτή ελέγξαμε το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα σε επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής που πραγματοποιήθηκαν στο BEMMO με το laser Wavelight-Allegretto. Ο σκοπός ήταν η δημιουργία ενός μοντέλου για την πρόβλεψη του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος στις επεμβάσεις PRK-MMC με βάση προεγχειρητικές παραμέτρους. Ο τελικός στόχος είναι να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον το μοντέλο αυτό ως νομόγραμμα για τη βελτίωση της ακρίβειας των επεμβάσεων αυτών. Ως μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε ο όρος Defocus για να συμπεριλάβουμε στο δείγμα και περιπτώσεις μικτού αστιγματισμού οι οποίες με τον όρο σφαιρικό ισοδύναμο φαίνονται να είναι μηδέν.

- ❖ Πριν τη δημιουργία του μοντέλου με ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έγινε έλεγχος συσχέτισης του RemDEF μεταξύ των δύο οφθαλμών. Το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα, υπολογίζοντας το παραμετρικό συντελεστή συσχέτισης του Pearson, μπορεί να θεωρείται ανεξάρτητο μεταξύ των δύο οφθαλμών. Στατιστικά γνωρίζουμε ότι θα ήταν σωστό να επιλέξουμε ως δείγμα τα δεδομένα από έναν οφθαλμό σε κάθε ασθενή. Ωστόσο η δημιουργία νομογράμματος απαιτεί μεγάλο αριθμό περιστατικών και έτσι βασισμένοι στο παραπάνω αποτέλεσμα, συμπεριλάβαμε στην ανάλυση όλα τα μάτια (340eyes) τα οποία υποβλήθηκαν σε επέμβαση PRKMMC.
- ❖ Από την ανάλυση συσχέτισης, υπολογίζοντας το παραμετρικό συντελεστή του Pearson, προέκυψε ότι το RemDEF σχετίζεται με το ύψος της αναμενόμενης

διόρθωσης και το χρόνο εφαρμογής μιτομυκίνης αλλά όχι με την ηλικία και το πάχος του κερατοειδή.

- ❖ Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης με τις δύο μεθόδους Enter και Stepwise, δημιουργήσαμε ένα μοντέλο το οποίο μπορεί να προβλέψει το υπολειπόμενο μετεγχειρητικό διαθλαστικό σφάλμα, από το ύψος της διόρθωσης (το βαθμό της μυωπίας-αστιγματισμού) και το χρόνο εφαρμογής της μιτομυκίνης. Η προβλεπτική δύναμη του μοντέλου αυτού είναι σχετικά μικρή (Adjusted R²=15,1%).
- ❖ Η εξίσωση παλινδρόμησης είναι η εξής:

$$\text{RemDEF} = 0,379 - 0,048 * \text{AttemSph} - 0,080 * \text{AttemCyl} + 0,005 * \text{MMCt}.$$

Σημειώνουμε εδώ ότι το σφαίρωμα και ο κύλινδρος μπαίνουν στο μοντέλο πάντα με αρνητική τιμή διότι τα περιστατικά έχουν διορθωθεί για μυωπία και ο κύλινδρος έχει αρνητικό πρόσημο.

Το παλινδρομικό μοντέλο περιέχει έναν σταθερό όρο ο οποίος πιθανόν να εκφράζει την ακρίβεια που υπάρχει σε όλες τις επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής (+/- 0,50) dpt.

Από τις ανεξάρτητες μεταβλητές, η αναμενόμενη διόρθωση (Attempted Sph) παίζει καθοριστικό ρόλο στο υπολειπόμενο σφάλμα. Αν για παράδειγμα διορθώσουμε 5 βαθμούς μυωπία αναμένουμε περίπου 0,25 dpt υπερδιόρθωση.

Η επόμενη μεταβλητή, ο βαθμός του αστιγματισμού (Attempted Cyl), συμμετέχει στο καθορισμό του τελικού σφάλματος αλλά ο συντελεστής του είναι σχετικά μικρός. Για παράδειγμα, θα πρέπει να διορθώσουμε 3 βαθμούς ώστε να αναμένουμε περίπου 0,25dpt υπερδιόρθωση λόγω του

αστιγματισμού. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων όμως, ο αστιγματισμός που διορθώνουμε είναι πιο χαμηλός οπότε και η υπερδιόρθωση θα είναι μικρή.

Όσον αφορά το χρόνο εφαρμογής μιτομυκίνης (MMCt) επίσης ο συντελεστής της είναι εξίσου πολύ μικρός. Για παράδειγμα θα πρέπει να εφαρμοστεί για 60 δευτερόλεπτα ώστε να έχουμε 0,30 dpt υπερδιόρθωση λόγω χρόνου εφαρμογής μιτομυκίνης. Τόσοι μεγάλοι χρόνοι σπάνια εφαρμόζονται σήμερα. Όμως ο χρόνος εφαρμογής μιτομυκίνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διότι εισάγεται στο μοντέλο σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

- ❖ Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ περιστατικών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις PRKMMC και LASIK, την ίδια χρονική περίοδο, με το ίδιο laser, χρησιμοποιώντας το ίδιο νομόγραμμα για την τροποποίηση της αναμενόμενης διόρθωσης, προκύπτει ότι:

α) για το ίδιο εύρος αναμενόμενων διορθώσεων το σφάλμα είναι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο στις επεμβάσεις τύπου PRK-MMC και

β) το σφάλμα φαίνεται να αυξάνεται με το ύψος της αναμενόμενης διόρθωσης και στους δύο τύπους των επεμβάσεων αλλά, στις επεμβάσεις PRK-MMC είναι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο και στις δύο υποκατηγορίες αναμενόμενης διόρθωσης (3,00 μέχρι 6,00 και μεγαλύτερη των 6,00 dpt).

- ❖ Από τα διαγράμματα των AttemptedSEQ vs AchievedSEQ, παρατηρήσαμε ότι η κατεύθυνση του υπολειπόμενου σφάλματος στις επεμβάσεις PRKMMC είναι προς τις υπερδιορθώσεις (υπερμετροπία).

- ❖ Το υπολειπόμενο σφάλμα στα περιστατικά που υποβλήθηκαν σε επέμβαση διόρθωσης μυωπίας και αστιγματισμού με την τεχνική LASIK είναι στα όρια του $\pm 1,00\text{dpt}$. Έτσι στα περιστατικά αυτά δεν παρατηρούνται υπερδιορθώσεις. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το υπάρχον νομόγραμμα αποδεικνύεται σωστό για την τεχνική LASIK.

5.2 Περιορισμοί της μελέτης

Ως περιορισμούς στην μελέτη αυτή θα μπορούσαμε να αναφέρουμε τα εξής:

- ❖ Ένα ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκε στην επέμβαση PRKMMC δεν επανεξετάστηκε στο κέντρο για διάφορους λόγους (loss to follow up). Αυτό αφαιρεί από το δείγμα μας περιστατικά χρήσιμα για την προβλεπτική δύναμη του μοντέλου.
- ❖ Οι στατιστικοί δείκτες δεν έδειξαν πρόβλημα συγγραμμικότητας ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές του μοντέλου. Γνωρίζαμε όμως εκ των προτέρων ότι ο χρόνος εφαρμογής μιτομυκίνης ήταν αρχικά ανάλογο του βαθμού της αναμενόμενης διόρθωσης. Στην πορεία αυτό δεν τηρήθηκε και έτσι στο δείγμα υπάρχουν περιστατικά με διαφορετική αναμενόμενη διόρθωση (π.χ. $-3,00\text{dpt}$ και $-8,00\text{dpt}$) στα οποία εφαρμόστηκε ίδιος χρόνος μιτομυκίνης ($\text{MMCt}=20\text{sec}$). Το γεγονός αυτό πιθανόν να κρύβει την ύπαρξη συγγραμμικότητας, η οποία όπως αναφέραμε πιο πάνω, μπορεί να μειώσει την προβλεπτική δύναμη του μοντέλου.
- ❖ Υπάρχουν και άλλες μεταβλητές τις οποίες δεν τις συμπεριλάβαμε στην ανάλυση διότι τα δεδομένα τους ήταν ανεπαρκή. Η ζώνη φωτοαποδόμησης, οι ακτίνες καμπυλότητας του κερατοειδή και η προ-εγχειρητική ενδοφθάλμια

πίεση είναι παράγοντες που μπορεί να επιδρούν στο τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα.

- ❖ Εφαρμόζοντας τις ίδιες μεθόδους (Enter και Stepwise) για τη δημιουργία του παλινδρομικού μοντέλου χρησιμοποιώντας ως δείγματα τα αποτελέσματα από κάθε οφθαλμό ξεχωριστά (OD:186 eyes και OS:154 eyes) παρατηρήσαμε ότι οι τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές δεν παρέμειναν όλες στο μοντέλο και επίσης για κάθε οφθαλμό παρέμειναν διαφορετικές μεταβλητές. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αμφιβολία για την αντιπροσωπευτικότητα των μεταβλητών και κατά συνέπεια για τη σταθερότητα του αρχικού μοντέλου.
- ❖ Επίσης, μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών απαιτείται για τη δημιουργία ενός νομογράμματος και αυτό μπορεί να περιορίσει τη χρήση του μοντέλου ως νομόγραμμα.
- ❖ Για τη σύγκριση του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος των επεμβάσεων PRKMMC χρησιμοποιήσαμε αποτελέσματα από επεμβάσεις LASIK. Αυτή η σύγκριση πιθανόν δεν είναι σωστή διότι οι δύο τεχνικές διαφέρουν μεταξύ τους. Όπως αναφέραμε πιο πάνω στην τεχνική LASIK γίνεται χρήση μικροκερατόμου και η φωτοαποδόμηση γίνεται απευθείας στο στρώμα. Στην τεχνική PRK δεν έχουμε χρήση μικροκερατόμου όπως επίσης φωτοαποδομείται και η στιβάδα του Bowman, η οποία έχει διαφορετικό ρυθμό φωτοαποδόμησης από το υπόλοιπο στρώμα. Αυτοί οι παράγοντες, επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στο τελικό αποτέλεσμα.

Η προβλεπτική δύναμη του μοντέλου που δημιουργήσαμε είναι σχετικά μικρή. Θα πρέπει όμως να λάβουμε υπόψη και το γεγονός ότι ο κερατοειδής σα ζωντανός

οργανισμός αντιδρά στο τραύμα που προκαλείται κατά τη φωτοαποδόμηση διαφορετικά σε κάθε άτομο. Η αντίδραση του αυτή είναι δύσκολο να προβλεφθεί.

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη όπως η ενυδάτωση του κερατοειδή κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, η λειτουργική κατάσταση των laser, ο ανθρώπινος παράγοντας κ.α. Ωστόσο, δεν είναι πάντα εύκολο να συμπεριληφθούν σε μαθηματικά μοντέλα διότι υπάρχει αρκετή μεταβλητότητα στις παραμέτρους αυτές. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι η επανάληψη της μέτρησης του διαθλαστικού σφάλματος από τον ίδιο ιατρό, στον ίδιο ασθενή, μπορεί να διαφέρει σε κάποιο βαθμό διότι υπεισέρχονται υποκειμενικοί παράγοντες. Ο τρόπος μέτρησης ή η ποιότητα της εξέτασης δεν μπορεί να ελεγχθούν εύκολα.

5.3 Σύγκριση με άλλες μελέτες

Από τα παραπάνω αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης συνεπάγεται ότι στις επεμβάσεις PRKMMC το ύψος της διόρθωσης είναι η πιο στατιστικά σημαντική μεταβλητή που καθορίζει το ποσό της υπερδιόρθωσης και σε μικρότερο βαθμό ο χρόνος εφαρμογής μιτομυκίνης. Η ηλικία και το πάχος του κερατοειδή δε φαίνεται να επηρεάζουν το υπολειπόμενο σφάλμα.

Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να ήταν η εξής: Στις μεγαλύτερες διορθώσεις φωτοαποδομείται περισσότερος ιστός με συνέπεια να αναμένεται εντονότερη επούλωτική αντίδραση από τα κερατοκύτταρα. Στο γεγονός αυτό, οφείλεται η υποστροφή του διαθλαστικού αποτελέσματος (regression) που παρατηρείται μετά από φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK).

Αυτή η παράμετρος έχει συνυπολογιστεί στα νομογράμματα και αντισταθμιστικά γίνεται περισσότερη αφαίρεση ιστού. Όμως η χρήση μιτομυκίνης

αναστέλλει τη δραστηριότητα των κερατοκυττάρων. Αυτό πιθανόν να οδηγεί σε μειωμένο regression με αποτέλεσμα η επιπλέον αφαίρεση ιστού να οδηγεί σε υπερδιορθώσεις. Το γεγονός αυτό δε γνωρίζουμε αν έχει ληφθεί υπόψη κατά τη δημιουργία του νομογράμματος που χρησιμοποιείται για το laser Wavelight Allegretto, και το οποίο τροποποίησε το αρχικό νομόγραμμα εγκεκριμένου από το FDA.

Για τον ίδιο λόγο (εφαρμογή μιτομυκίνης σε PRK επεμβάσεις) σε άλλες μελέτες²⁸ αναφέρεται ότι τροποποίησαν το αρχικό νομόγραμμα, εγκεκριμένο για άλλο μηχάνημα laser, με βάση την ηλικία και το ύψος της μυωπίας, με στόχο να μειώσουν τις υπερδιορθώσεις.

Σε κάποιες μελέτες έχει γίνει χρήση άλλων δεδομένων όπως οι εκτροπές υψηλής τάξης, από συστήματα τοπογραφικά ή αναλυτές μετώπου κύματος, για να δημιουργηθούν νομογράμματα χρησιμοποιώντας^{24,25} και αυτές τις παραμέτρους ως προβλεπτικούς παράγοντες για το τελικό μετεγχειρητικό διαθλαστικό αποτέλεσμα.

Προηγούμενη εργασία που πραγματοποιήθηκε στο BEMMO, κατά την οποία έγινε παρόμοια προσπάθεια για πρόβλεψη του τελικού διαθλαστικού αποτελέσματος με βάση προεγχειρητικούς και άλλους παράγοντες εφαρμόζοντας νευρωνικά δίκτυα, έδειξε ότι τα μοντέλα αυτά φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά για τον υπολογισμό της απόκλισης του διαθλαστικού αποτελέσματος²⁹.

5.4 Συμπεράσματα

Στις επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο PRK με εφαρμογή μιτομυκίνης, χρησιμοποιώντας το laser Wavelight Allegretto, το χρονικό διάστημα από τον Σεπτέμβριο του 2007 έως Δεκέμβρη 2008 στο ΒΕΜΜΟ, ως τελικό διαθλαστικό αποτέλεσμα έχουμε υπερδιορθώσεις.

Για την πρόβλεψη του τελικού διαθλαστικού σφάλματος (Remaining DEFOCUS) από προεγχειρητικές παραμέτρους, δημιουργήσαμε ένα μοντέλο με βάση το οποίο το υπολειπόμενο σφάλμα υπολογίζεται από το βαθμό της αναμενόμενης διόρθωσης και το χρόνο εφαρμογής της μιτομυκίνης. Το μοντέλο αυτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περιπτώσεις όπου οι υποψήφιοι θα υποβάλλονται σε επεμβάσεις διόρθωσης μυωπίας και αστιγματισμού με την μέθοδο PRK-MMC.

Η χρήση του παλινδρομικού μοντέλου με τη μορφή *νομογράμματος* θα μπορούσε να ήταν η αλγεβρική αφαίρεση του RemDEF από την αναμενόμενη διόρθωση μυωπίας. Ωστόσο όπως σημειώσαμε πιο πάνω η προβλεπτική δύναμη του μοντέλου μας είναι μικρή και επομένως θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλοι παράγοντες ώστε να εφαρμοστεί επιτυχώς.

Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ περιστατικών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις PRK-MMC και LASIK την ίδια χρονική περίοδο, με το laser Wavelight-Allegretto, χρησιμοποιώντας το ίδιο νομόγραμμα για την τροποποίηση της αναμενόμενης διόρθωσης, φαίνεται ότι το υπολειπόμενο διαθλαστικό σφάλμα εξαρτάται από το ύψος της αναμενόμενης διόρθωσης και στις επεμβάσεις PRK-MMC είναι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο συγκριτικά με τις LASIK.

5.5 Μελλοντικές Ερευνητικές Εργασίες

Μια πρώτη μελέτη με την οποία θα μπορούσαμε να ελέγξουμε την προβλεπτική δύναμη του μοντέλου, θα ήταν ο έλεγχος της εφαρμογής της εξίσωσης παλινδρόμησης, σε καινούργια δεδομένα που θα συλλεχθούν από την ίδια ηλεκτρονική βάση δεδομένων.

Για τη μείωση των υπερδιορθώσεων λόγω εφαρμογής μιτομυκίνης σε επεμβάσεις PRK, μια άλλη προοπτική μελέτη θα μπορούσε να αφορά τη χρήση του παλινδρομικού μοντέλου με τη μορφή ενός *νομογράμματος*. Σε αυτές τις επεμβάσεις το προβλεπόμενο υπολειπόμενο σφάλμα με βάση την παραπάνω εξίσωση θα πρέπει να αφαιρείται από την αναμενόμενη διόρθωση σφαιρώματος. Στην συνέχεια από τη μετεγχειρητική παρακολούθηση αυτών των ασθενών, ειδικά στο τρίμηνο, να ακολουθήσει ο έλεγχος του υπολειπόμενου διαθλαστικού σφάλματος για την ύπαρξη ή μη, υπερδιορθώσεων.

Τέλος, σε μια επίσης προοπτική μελέτη, η πιο κατάλληλη σύγκριση θα ήταν, όχι μεταξύ επεμβάσεων PRKMMC και LASIK, αλλά μεταξύ των οφθαλμών του ίδιου ασθενούς με ίδια περίπου αναμενόμενη διόρθωση, όπου να εφαρμόζεται η τεχνική PRK με χρήση μιτομυκίνης μόνο στον ένα οφθαλμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) «Κλινική οφθαλμολογία», Νικόλαος Τρ. Στάγκος, Εκδόσεις:UNIVERSITY STUDIO PRESS, Θεσσαλονίκη 2002.
- 2) «Εισαγωγή στην Οφθαλμολογία και στην Νευροοφθαλμολογία», Κωνσταντίνος Γ. Ψύλλας, Εκδόσεις:UNIVERSITY STUDIO PRESS, Θεσσαλονίκη 2005.
- 3) «Τα LASER στην ιατρική», θ.Ντολατζάς, Ι.Παλληκαρής κ.α, Εκδόσεις: Γρηγόριος και Μαρία ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ, Αθήνα 1996.
- 4) Παναγοπούλου Σοφία, Σημειώσεις «Excimer Laser», Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Όπτική και Όραση», Έτος 2008.
- 5) Azar DT, Farah SG. Laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy: an update on indications and safety. *Ophthalmology* 1998; 105: 1357-8
- 6) Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ, et al. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990;10(5):463-8.
- 7) Sandoval HP, de Castro LE, Vroman DT, Solomon KD. Refractive surgery survey 2004. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:221–233
- 8) Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Panagopoulou SI. Laser in situ keratomileusis intraoperative complications using one type of microkeratome. *Ophthalmology* 2002; 109: 57-63
- 9) Asano-Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, et al. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis: clinical features and possible mechanisms. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 801-7
- 10) Bansal AK, Veenashree MP. Laser refractive surgery: technological advance and tissue response. *Biosci Rep* 2001;21(4):491-512.

- 11) Wilson SE, Mohan RR, Ambrosio R, Jr., et al. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(5):625-37.
- 12) Wilson SE, Mohan RR, Ambrosio R. Corneal injury. A relatively pure model of stromal-epithelial interactions in wound healing. *Methods Mol Med* 2003;78:67-81.
- 13) O'Brart DP, Lohmann CP, Klonos G, et al. The effects of topical corticosteroids and plasmin inhibitors on refractive outcome, haze, and visual performance after photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, observer-masked study. *Ophthalmology* 1994;101(9):1565-74.
- 14) Majmudar PA, Forstot SL, Nirankari VS, Dennis RF, Brenart R, Epstein RJ: Topical Mitomycin-C for Subepithelial Fibrosis after Refractive Corneal Surgery. *Ophthalmol* 2000;107:89-94.
- 15) Majmudar PA, "The Role of Mitomycin-C in Corneal Refractive Surgery," *Techniques in Ophthalmology*. Vol. 2, No. 2, June 2004, 43-9.
- 16) Muller LT, Candal EM, Epstein RJ, Dennis RF, Majmudar PA. Transepithelial phototherapeutic keratectomy/photorefractive keratectomy (PTK/PRK) with Adjunctive Mitomycin-C for Complicated LASIK Flaps, *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, December 2004.
- 17) Catia Gambato, MD, *Ophthalmology* Volume 112, Number 2, February 2005
Gaston O. Lacayo III *Curr Opin Ophthalmol* 16:256—259. 2005
- 18) Thornton I, Xu M, Krueger RR. Comparison of standard (0.02%) and low dose (0.002%) mitomycin C in the prevention of corneal haze following surface ablation for myopia. *J Refract Surg*. 2008 Jan;24(1):S68-76

- 9) Torres RM, Merayo-Llodes J, Daya SM, et al. Presence of mitomycin-C in the anterior chamber after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(1):67-71.
- 20) Diakonis VF, Pallikaris A, Kymionis GD, Markomanolakis MM. Alterations in endothelial cell density after photorefractive keratectomy with adjuvant mitomycin. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):99-103.
- 21) Leccisotti A. Mitomycin C in photorefractive keratectomy: effect on epithelialization and predictability. *Cornea* 2008;27(3):288-91.
- 22) Steinert RF, Fynn-Thompson N. Relationship between preoperative aberrations and postoperative refractive error in enhancement of previous laser in situ keratomileusis with the LADARVision system. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(8):1267-72.
- 23) Richard L. Lindstrom, MD1–3 Eric J. Linebarger Early Results of Hyperopic and Astigmatic Laser In Situ Keratomileusis in Eyes with Secondary Hyperopia *Ophthalmology* 2000;107:1858–1863
- 24) Subbaram MV, MacRae SM. Customized LASIK treatment for myopia based on preoperative manifest refraction and higher order aberrometry: the Rochester nomogram. *J Refract Surg* 2007;23(5):435-41.
- 25) Ruth Lapid-Gortzak, MD, Jan Willem van der Linden. Advanced personalized nomogram for myopic laser surgery: First 100 eyes *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1881–1885 Q 2008 ASCRS and ESCRS
- 26) Waring GO, 3rd. Standard graphs for reporting refractive surgery. *J Refract Surg* 2000;16(4):459-66.
- 27) «Κοινωνική στατιστική με το SPSS», Δρ. Βασίλης Δαφέρμος, Εκδόσεις: ΖΗΤΗ, Θεσσαλονίκη 2005.

28) LASIK: Advances, Controversies and Custom. Chapter 28B: Surface Ablation With prophylactic Mitomycin C for high Myopia and High-Risk Patients. Edited by Luis E. Probst, SLACK Incorporated.

29) Λεωνίδου Λουκία, «Χρήση τεχνικών νευρωνικών δικτύων για την πρόβλεψη του σφάλματος στις επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής», Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Όπτική και Όραση», ΜΔΕ, Μάρτιος 2006.