



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CROSS-LINKING

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΜ: 63517065

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ

ΑΘΗΝΑ ΠΛΑΚΙΤΣΗ, Msc, PhD

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION OF OPTICS AND OPTOMETRY

DISSERTATION

CONTACT LENSES FITTING POST CROSS- LINKING

NIKOLAOS CHRISTOPOULOS
CN: 63517065

SUPERVISOR
ATHINA PLAKITSI, Msc, PhD
ASSISTANT PROFESSOR

ATHENS, 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ

Τίτλος εργασίας

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CROSS-LINKING

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς στις 28/02/2022 από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ / ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Αθηνά Πλακίτση	Επίκουρη Καθηγήτρια / Εισηγήτρια	
2	Ευγενία Κωνσταντακοπούλου	Επίκουρη Καθηγήτρια / Μέλος εξεταστικής επιτροπής	
3	Ευάγγελος Πατέρας	Αναπληρωτής Καθηγητής- Δ/ντης τομέα Οπτικής & Οπτομετρίας / Μέλος εξεταστικής επιτροπής	

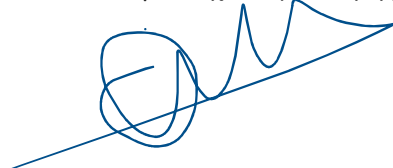
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ του ΓΕΩΡΓΙΟΥ με αριθμό μητρώου 63517065 φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ του Τμήματος ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, δηλώνω υπεύθυνα ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγω για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

Νικόλαος Χριστόπουλος
Προπτυχιακός Φοιτητής

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large circular loop followed by several sharp, upward-pointing peaks, resembling a stylized 'N' or a series of connected loops.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την περάτωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω θερμά, όλη την ομάδα ακαδημαϊκών καθηγητών του τομέα Οπτικής και Οπτομετρίας, οι οποίοι μοιράστηκαν απλόχερα τις γνώσεις και τις συμβουλές τους κατά την διάρκεια της φοιτητικής μου σταδιοδρομίας.

Οφείλω βέβαια, ένα ξεχωριστό μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα της πτυχιακής μου, επίκουρη καθηγήτρια κα Αθηνά Πλακίτση, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αλλά και για την πραγματικά πολύτιμη επίβλεψη και καθοδήγησή της όλους αυτούς τους μήνες.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, του φίλους και τους συναδέλφους μου, οι οποίοι συνέβαλαν ο καθένας με τον δικό του τρόπο στην ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής αλλά και στην φοιτητική μου πορεία γενικότερα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πτυχιακή εργασία που κρατάτε στα χέρια σας, αποτελεί μια λεπτομερή βιβλιογραφική ανασκόπηση 286 πηγών, η οποία περιστρέφεται γύρω από την εφαρμογή φακών επαφής μετά από την τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Στόχος της παρούσας εργασίας, είναι η συγκέντρωση των διαθέσιμων γνώσεων για την εφαρμογή φακών επαφής μετά από το cross-linking, που προκύπτουν αφενός από την κερατοειδική τροποποίηση που προκαλεί το cross-linking και αφετέρου από την κατανόηση βασικών στοιχείων των φακών επαφής.

Η δομή της εργασίας, ακολουθεί πιστά την παραγωγική συλλογιστική μέθοδο, ξεκινώντας με κεφάλαια γενικών οφθαλμολογικών εννοιών και κλείνοντας με την ανάλυση του υπό μελέτη αντικειμένου. Ειδικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφεται, η δομή, η ανατομία και η φυσιολογία του κερατοειδούς χιτώνα. Ο κερατοειδής, αποτελεί την κύρια προσβεβλημένη δομή κατά τον κερατόκωνο. Έπειτα, στο δεύτερο κεφάλαιο, γίνεται επισκόπηση του κερατόκωνου. Πιο συγκεκριμένα, αναλύεται η παθοφυσιολογία και η ιστολογία της εκτασίας, περιγράφεται η επιδημιολογική της εικόνα, τα σημεία και συμπτώματα που επιφέρει και τέλος ταξινομείται. Το τρίτο κεφάλαιο, είναι αφιερωμένο στην τοπογραφία του κερατοειδούς. Η τοπογραφική απεικόνιση είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για τους ειδικούς της όρασης, μιας και παρέχει ακριβείς πληροφορίες για τον κερατοειδή, διαδραματίζοντας κύριο διαγνωστικό ρόλο τόσο στο cross-linking, όσο και στην εφαρμογή φακών επαφής. Στα κεφάλαια 4 και 5, περιγράφονται με σαφήνεια, το cross-linking και οι κερατοκωνικοί φακοί επαφής αντίστοιχα. Από τη μία πλευρά, έπειτα από την ιστορία πίσω από το cross-linking, περιγράφονται τα συστατικά που συνθέτουν την διαδικασία και έπειτα παραθέτονται τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών καθώς και οι διαφορετικές τεχνικές εφαρμογής του. Από την άλλη πλευρά, στο πέμπτο κεφάλαιο, περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των σύγχρονων φακών επαφής καθώς και παρουσιάζονται συνοπτικά όλοι οι τύποι φακών που κυκλοφορούν και μπορούν να εφαρμοστούν κατά τον κερατόκωνο.

Το έκτο κεφάλαιο, δίνει έμφαση στην κερατοειδική επούλωση που απαιτείται τις περισσότερες φορές έπειτα από cross-linking, καθώς και στις τοπογραφικές, διαθλαστικές και αισθητηριακές κερατοειδικές μεταβολές, που επηρεάζουν βαθύτατα την εφαρμογή φακών επαφής μετεπεμβατικά. Τέλος, στο έβδομο κεφάλαιο της πτυχιακής, εντοπίζεται το κεντρικό θέμα αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Εκεί, δίνεται βαρύτητα στην ασφάλεια και στην ανεκτικότητα του ασθενή κατά την χρήση φακών επαφής έπειτα από cross-linking και ύστερα περιγράφονται οι ενδείξεις-αντενδείξεις εφαρμογής και τα σημεία «κλειδιά» κάθε φακού επαφής.

ABSTRACT

This dissertation, is a detailed bibliographic review of 286 sources about contact lenses fitting after corneal collagen cross-linking. The aim of this dissertation, is to gather together all the available knowledge about post-crosslinking contact lenses fitting.

The structure of the dissertation, follows faithfully the deductive reasoning method, starting with chapters of general ophthalmological concepts, such as cornea and corneal topography, and ending with the analysis of the under study object. First of all, the first chapter describes the corneal structure, anatomy and physiology. Cornea, is the part of the eye mainly affected in keratoconus. In the second chapter reviewed the ectasia of keratoconus. To be more specific, in this chapter described the pathophysiology, the histology, the signs, the symptoms and the classification of keratoconus. The third chapter is dedicated to the corneal topography. Topography imaging is a valuable diagnostic tool for optometrists and ophthalmologists, because it provides accurate information about the cornea, playing major diagnostic role in both cross-linking and contact lenses fitting. In chapters 4 and 5, corneal collagen cross-linking and keratoconus contact lenses described respectively. After the story behind cross-linking, the components that compose the process are described and then the results of clinical trials and the different techniques of its application. On the other hand, in the fifth chapter, the characteristics of modern contact lenses are described as well as a summary of all types of contact lenses which can applied during keratoconus.

The sixth chapter, emphasizes in the corneal re-epithelialization after epithelium-off cross-linking, as well as the topographic, refractive and sensory corneal changes which profoundly affect the post-operatively contact lenses fitting. Finally, in the seventh chapter of this dissertation the post cross-linking contact lenses fitting is analyzed. Emphasis is placed on the safety and the patient's tolerance while using contact lenses after corneal cross-linking, and then the indications-contraindications for application and the "key" points of each contact lens are described.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
Ευχαριστίες	i
Περίληψη	ii
Abstract	iii
Εισαγωγή-Πρόλογος	1
<u>Κεφάλαιο 1: ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ</u>	2
1.1. Ο ρόλος του κερατοειδή.....	2
1.2. Διαστάσεις κερατοειδούς.....	3
1.3. Ιστολογική δομή.....	4
1.3.1 Επιθήλιο κερατοειδούς.....	5
1.3.2. Μembrάνη Bowman.....	6
1.3.3. Στρώμα κερατοειδούς.....	6
1.3.4. Μembrάνη Descemet.....	7
1.3.5. Ενδοθήλιο κερατοειδούς.....	7
1.3.6 Μembrάνη Dua.....	8
1.4. Αγγείωση, θρέψη και νεύρωση κερατοειδή.....	9
<u>Κεφάλαιο 2: ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ</u>	11
2.1. Ιστορία της πάθησης.....	12
2.2. Παθοφυσιολογία κερατόκωνου.....	13
2.3. Ιστοπαθολογία κερατόκωνου.....	15
2.4. Επιδημιολογία κερατόκωνου.....	15
2.5. Συμπτωματολογία κερατόκωνου.....	16
2.6. Κλινικά σημεία-Διάγνωση κερατόκωνου.....	17
2.6.1. Κλινικά ευρήματα σε διάγνωση με την σχισμοειδή λυχνία.....	18
2.6.2. Διάγνωση κατά την τοπογραφία κερατοειδούς.....	20
2.6.3. Λοιπά κλινικά ευρήματα με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.....	20
2.7. Ταξινόμηση κερατόκωνου.....	21
2.8. Αντιμετώπιση-θεραπεία κερατόκωνου.....	24
2.9. Λοιπές εκτασίες κερατοειδή.....	26

Κεφάλαιο 3: ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ	27
3.1. Εφαρμογές της τοπογραφίας στην οπτομετρία.....	27
3.2. Είδη τοπογράφων.....	28
3.2.1. Αρχή Placido.....	28
3.2.2. Orbscan (II).....	29
3.2.3. Pentacam.....	29
3.2.4. Galilei.....	30
3.2.5. Cassini.....	30
3.3. Απεικόνιση αποτελεσμάτων τοπογραφίας-Τοπογραφικοί χάρτες.....	31
3.4. Τοπογραφικοί δείκτες.....	35
3.5. Φυσιολογικός κερατοειδής στην τοπογραφία.....	37
3.6. Τοπογραφία κατά τον κερατόκωνο.....	39
Κεφάλαιο 4: CROSS-LINKING	42
4.1. Ιστορικά στοιχεία.....	43
4.2. Βασικές αρχές.....	44
4.2.1. Η ριβοφλαβίνη.....	44
4.2.2. Η υπεριώδης ακτινοβολία A (UV-A).....	45
4.2.3. Το οξυγόνο.....	47
4.2.4. Η φωτοχημική διαδικασία.....	47
4.3. Αποτελέσματα εργαστηριακών μελετών.....	49
4.4. Κριτήρια επιλογής υποψηφίων.....	51
4.5. Τεχνικές διασύνδεσης κερατοειδή.....	52
4.5.1. Το Πρωτόκολλο της Δρέσδης (C-CXL).....	52
4.5.2. Διαεπιθηλιακή διασύνδεση (T-CXL).....	54
4.5.3. Επιταχυνόμενη διασύνδεση (A-CXL).....	56
4.6. Συνδυασμός cross-linking με άλλες θεραπευτικές τεχνικές.....	57
Κεφάλαιο 5: ΦΑΚΟΙ ΕΠΑΦΗΣ ΚΑΙ ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ	59
5.1. Ο κερατοειδής κάτω από τον φακό επαφής.....	60
5.2. Ιδιότητες υλικών των φακών επαφής.....	63
5.3. Προαπαιτούμενα για την εφαρμογή κερατοκωνικών φακών επαφής.....	65
5.4. Μαλακοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής.....	67
5.5. Άκαμπτοι αεροδιαπερατοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής.....	68

5.6. Υβριδικοί φακοί επαφής για τον κερατόκωνο.....	71
5.7. Σκληρικοί φακοί επαφής για τον κερατόκωνο.....	72
5.8. Εφαρμογή συστήματος φακών Piggyback.....	75
Κεφάλαιο 6: ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟΝ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CROSS-LINKING.....	77
6.1. Αποκατάσταση κερατοειδικού επιθηλίου (επανεπιθηλιοποίηση).....	77
6.2. Μεταβολές στην τοπογραφία του κερατοειδή μετά από cross-linking.....	81
6.3. Αλλαγές στην οπτική οξύτητα έπειτα από cross-linking.....	85
6.4. Μεταβολές στο υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα.....	87
Κεφάλαιο 7: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CROSS-LINKING.....	90
7.1. Ασφάλεια της εφαρμογής φακών επαφής μετά από cross-linking.....	91
7.2. Cross-linking και ανοχή φακών επαφής.....	92
7.3. Ανάρρωση πριν την εφαρμογή φακών επαφής έπειτα από cross-linking.....	94
7.4. Μαλακοί εξατομικευμένοι φακοί επαφής.....	95
7.4.1. Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής.....	95
7.4.2. Χρονικός ορίζοντας εφαρμογής.....	96
7.4.3. Διαδικασία εφαρμογής.....	96
7.5. Εφαρμογή άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής.....	100
7.5.1. Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής.....	101
7.5.2. Χρονικό διάστημα αναμονής για την εφαρμογή.....	101
7.5.3. Τεχνικές εφαρμογής RGP φακών έπειτα από cross-linking.....	102
7.5.3.1. Μέθοδος διάκενου κορυφής (Apical Clearance).....	103
7.5.3.2. Μέθοδος στήριξης κορυφής (Apical Bearing).....	104
7.5.3.3. Μέθοδος τριών σημείων (Three Point Touch).....	105
7.5.4. Διαδικασία εφαρμογής.....	106
7.6. Εφαρμογή συστήματος Piggyback μετά από cross-linking.....	113
7.7. Εφαρμογή σκληρικών φακών μετά από cross-linking.....	115
7.7.1. Ενδείξεις-αντενδείξεις εφαρμογής, μετεπεμβατικό διάστημα εφαρμογής... 116	
7.7.2. Διαδικασία εφαρμογής.....	116
7.7.3. Διαδικασία εφαρμογής 5 βημάτων.....	118
7.7.3.1. Διάμετρος.....	118
7.7.3.2. Διάκενο κορυφής.....	119
7.7.3.3. Ζώνη επαφής.....	120

7.7.3.4. Άκρα φακού.....	121
7.7.3.5. Σχεδιασμός ασυμμετρίας οπίσθιας επιφάνειας.....	121
7.8. Εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής.....	122
7.8.1. Διάστημα αναμονής μεταξύ cross-linking και εφαρμογής.....	122
7.8.2. Επιλογή υποψηφίων.....	123
7.8.3. Διαδικασία εφαρμογής και αξιολόγησης.....	123
7.9. Εφαρμογή φακών επαφής μετά το «Πρωτόκολλο της Αθήνας».....	125
7.10. Καθαρισμός φακών επαφής.....	125
Συμπεράσματα-Επίλογος.....	127
Βιβλιογραφία.....	128

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου (cross-linking), είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία, που χρησιμοποιείται κατά κόρον για την διαχείριση και αντιμετώπιση των κερατοειδικών εκτασιών, ιδίως του κερατόκωνου. Η ιδιαίτερη σημασία του cross-linking, ως θεραπευτική επιλογή για τον κερατόκωνο, αντανακλάται στο γεγονός πως πριν την εφεύρεσή του, η θεραπεία περιοριζόταν κυρίως στην μεταμόσχευση κερατοειδούς. Κατά τον κερατόκωνο, ο κερατοειδής χιτώνας, αποδυναμώνεται, λεπταίνει και γίνεται πιο κυρτός από το φυσιολογικό, αποκτώντας μια χαρακτηριστική κωνική μορφή. Ο κερατόκωνος επίσης, δημιουργεί υψηλές τιμές ανώμαλου αστιγματισμού, επηρεάζοντας βαθειά την όραση των ασθενών και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η μείωση της οπτικής οξύτητας κατά τον κερατόκωνο, αντιμετωπίζεται συνήθως με την χρήση συμβατικών φακών επαφής, όταν η εκτασία βρίσκεται στα αρχικά της στάδια, ενώ καθώς προοδευτικά αυτή εξελίσσεται, η εφαρμογή φακών επαφής επεκτείνεται στην χρήση πιο εξειδικευμένων προϊόντων (RGP, σκληρικοί, υβριδικοί κλπ.).

Παρότι το cross-linking αναστέλλει την εξέλιξη του κερατόκωνου, σταθεροποιώντας παράλληλα τις τοπογραφικές τιμές του κερατοειδή, ως επί τω πλείστον, δεν επιφέρει αποτελέσματα όσον αφορά την βελτίωση της όρασης. Εδώ, λύση έρχεται να δώσει ο οπτικός-οπτομέτρης, όπου με την επιλογή και εφαρμογή των κατάλληλων φακών επαφής, μπορεί να αποκαταστήσει την μειωμένη οπτική οξύτητα μετά το cross-linking. Βέβαια, αρωγός στην προσπάθεια αυτή, στέκεται η ευρύτατη χρήση της τοπογραφικής απεικόνισης του κερατοειδούς, που συνεισφέρει αφενός στον εντοπισμό του κερατόκωνου στα αρχόμενα στάδια αλλά και στην επιλογή των κατάλληλων ασθενών για cross-linking και αφετέρου στην στοχευμένη εφαρμογή φακών επαφής.

Αξίζει να αναφερθεί, πως η εφαρμογή φακών επαφής κατά τον κερατόκωνο είναι μια ιδιαίτερη διαδικασία που συνήθως γίνεται από αρκετά έμπειρους και καταρτισμένους εφαρμοστές. Για αυτό τον λόγο, οι σελίδες που ακολουθούν, είναι αφιερωμένες στην στοχευμένη ανάλυση όλων των σημείων κλειδιών που χρειάζονται για την επίτευξη μιας ιδανικής εφαρμογής φακών επαφής μετά το cross-linking, τόσο σε επίπεδο όρασης όσο και σε επίπεδο άνεσης και ασφάλειας για τον ευαίσθητο κερατοειδή.

ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

Ο φυσιολογικός κερατοειδής, είναι ένας διάφανος και ανάγγειος ιστός, πλούσιος σε νεύρα με δομική θεμέλια ύλη κυρίως το κολλαγόνο.¹ Ο κερατοειδής, εντοπίζεται μπροστά από την κόρη και την ίριδα καθώς και επικαλύπτει τον πρόσθιο θάλαμο. [Εικ. 1.1] Είναι γνωστό ότι χωρίς τη διαύγεια του, ο οφθαλμός δεν θα μπορούσε να εκτελέσει τις απαραίτητες λειτουργίες της όρασης.

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί το πρόσθιο διαυγές 1/6 του οφθαλμικού βολβού και λειτουργεί ως «πύλη» για τις φωτεινές ακτίνες στο οπτικό σύστημα. Συνιστά, επίσης, το πρόσθιο τμήμα του ινώδους χιτώνα, ως επέκταση του σκληρού (οπίσθιο τμήμα), σχηματίζοντας το εξωτερικό περίβλημα του οφθαλμού. Σημείο ένωσης αυτών των δύο είναι η επιπολής σκληριαία αύλακα που εντοπίζεται στο σκληροκερατοειδές όριο.¹ Το σκληροκερατοειδές όριο, αποτελεί ένα ανατομικό ορόσημο για την εφαρμογή άκαμπτων αεροδιαπερατών (RGP) και σκληρικών φακών επαφής.

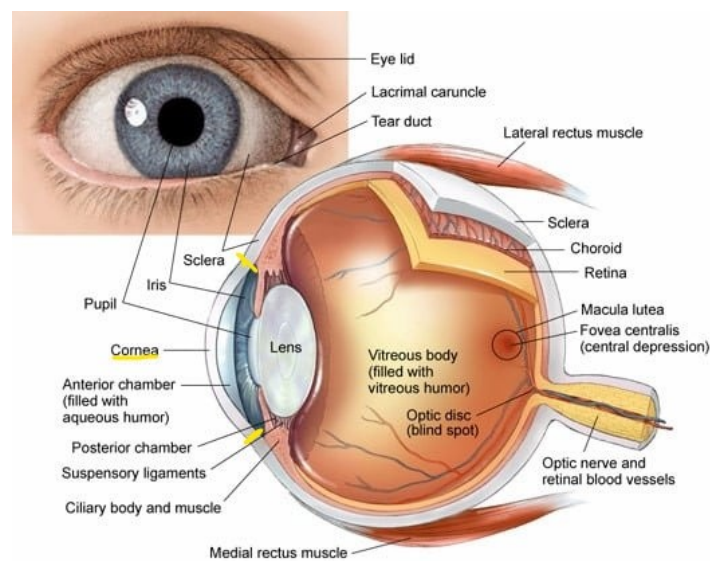
1.1. Ο ρόλος του κερατοειδή

Ο ρόλος του κερατοειδή είναι διπτός, λειτουργώντας πρώτα ως διαθλαστική επιφάνεια και έπειτα ως προστατευτικός υμένας. [Εικ. 1.1]

Πιο συγκεκριμένα, ο κερατοειδής, με την συνεπικουρία της δακρυϊκής στιβάδας, αποτελεί το κύριο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού, προσφέροντας διαθλαστική ισχύ περίπου 40-42 διοπτρίες (D), η οποία αντιστοιχεί στα 2/3 της συνολικής διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού στην εμμετρική κατάσταση (60-62 D).¹ Αναλυτικότερα, όταν οι φωτεινές ακτίνες διέρχονται από τον κερατοειδή διαθλώνται (κάμπτονται) και αφού περάσουν από το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου, προσπίπτουν στον κρυσταλλοειδή φακό όπου πραγματοποιείται μια δεύτερη διάθλαση (1/3 της συνολικής), προκειμένου να εστιαστούν στο κεντρικό βοθρίο της ωχράς κηλίδας. Ο κερατοειδής, στην οπτική του οφθαλμού, επειδή προκαλεί σύγκλιση σε παράλληλα εισερχόμενες δεσμίδες φωτός, θεωρείται ένας θετικός μηνίσκος φακός.² Ο κερατοειδής χιτώνας, επίσης, αποτελεί την βασική πηγή αστιγματισμού του οφθαλμού. Τέλος, η διαθλαστική ικανότητα του κερατοειδή οφείλεται στην διαυγή δομή του αλλά και στην διαφορά του δείκτη διάθλασής

του από αυτόν του αέρα, αφού ο κερατοειδής έχει δείκτη διάθλασης περίπου 1.38 ενώ ο αέρας περί το 1.00.¹

Επιπρόσθετα, ο κερατοειδής έχει και προστατευτικό ρόλο. Μαζί με τα βλέφαρα, τα δάκρυα και τον επιπεφυκότα, αποτελούν μηχανισμούς προστασίας και ενίοτε «καθαρισμού» της οφθαλμικής επιφάνειας από σκόνη, ξένα σώματα, βλέννα και μικροσταγονίδια. Ειδικότερα, ο κερατοειδής, σχηματίζει ένα φυσικό σύνορο του οφθαλμού με την ατμόσφαιρα, προστατεύοντας τις εσωτερικές δομές του οφθαλμού από παθογόνους και μη μικροοργανισμούς. [Εικ. 1.1]



Εικόνα 1.1. Ανατομικά ορόσημα του ανθρώπινου οφθαλμού. Τα κίτρινα σημάδια αναφέρονται στα όρια του κερατοειδή χιτώνα. (Πηγή: www.columbiaeyeclinic.com)

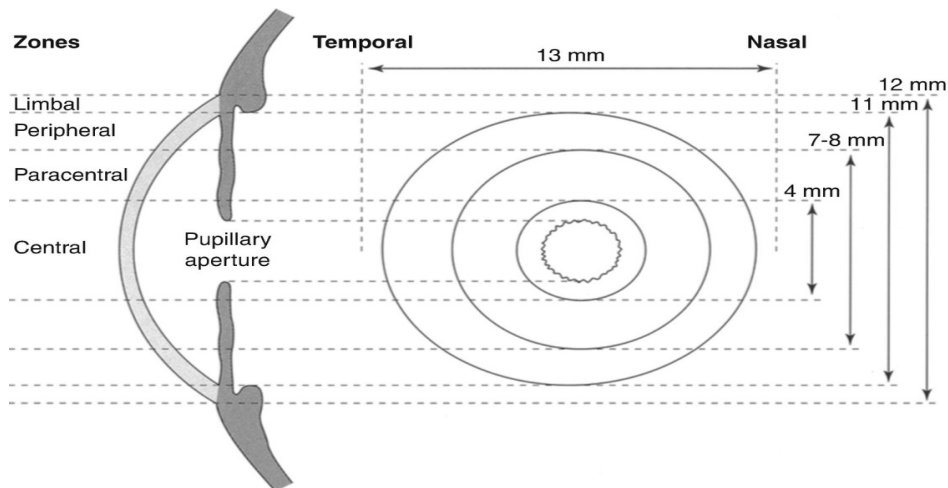
1.2. Διαστάσεις κερατοειδούς

Στο σχήμα του, ο κερατοειδής, είναι κυρτός και σχετικά ελλειπτικός.¹ Ο κερατοειδής, άλλωστε, δεν αποτελεί τμήμα μιας τέλει σφαίρας, οπότε χαρακτηρίζεται ως ασφαιρικός. Οι διαστάσεις του ποικίλουν κατά ένα μικρό ποσοστό από άτομο σε άτομο, ωστόσο κατά μέσο όρο οι διάμετροι είναι περίπου 11.5-12.0 mm οριζόντια και 10.0-11.5 mm κατακόρυφα.³ [Εικ. 1.2]

Το πάχος του, σε φυσιολογικές καταστάσεις, είναι κατά προσέγγιση 540-560 μm στην κεντρική περιοχή και αυξάνεται προοδευτικά προς την περιφέρεια, αγγίζοντας ακόμα και τα 700-800 μm .¹ Η πάχυνση αυτή οφείλεται στη διαφορά καμπυλότητας της κυρτότερης οπίσθιας κερατοειδικής μοίρας, με την πρόσθια και είναι απαραίτητη για την μετάβαση του κερατοειδούς στον σκληρό καθώς και για την μεταξύ τους ένωση.

Ο κερατοειδής χιτώνας, αποτελείται από δύο ασφαιρικές επιφάνειες, μια εμπρός σε επαφή με το δακρυϊκό φιλμ και μια πίσω σε επαφή με το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου. Πιο συγκεκριμένα, αυτές είναι, μια κυρτή εμπρόσθια επιφάνεια με ακτίνα καμπυλότητας περίπου 7.80 mm και μια κοίλη οπίσθια επιφάνεια με ακτίνα καμπυλότητας περίπου 6.50 mm.⁴

Ο κερατοειδής ανατομικά μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις ομόκεντρες ζώνες κυρίως για επεμβατικούς σκοπούς. Αυτές είναι η κεντρική οπτική ζώνη που εντοπίζεται μπροστά από την κόρη με διάμετρο 3-4 mm, η παρακεντρική ή μέση ζώνη με διάμετρο 4-7 mm, η περιφερική ζώνη, που είναι αρκετά επίπεδη και έχει διάμετρο 7-11 mm και τέλος η επιχείλιος ή σκληροκερατοειδική ζώνη κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο με διάμετρο στα 11-12 mm.¹ [Εικ. 1.2]



Εικόνα 1.2. Οι τέσσερις ομόκεντρες ανατομικές ζώνες του κερατοειδή. (Πηγή: M. Corbett et al. *Corneal Topography: Principles and applications*)

1.3. Ιστολογική δομή

Ο ανθρώπινος κερατοειδής είναι ένας πολύστιβος χιτώνας πάχους κατά μέσο όρο περίπου 540-560 μm . [Εικ. 1.3] Αποτελείται ιστολογικά από μπροστά προς τα πίσω από

το επιθήλιο, την μεμβράνη του Bowman (πρόσθιο αφοριστικό πέταλο), το στρώμα (ιδίως ουσία), την μεμβράνη του Descemet (οπίσθιο αφοριστικό πέταλο ή Δεσκεμέτειος) και το ενδοθήλιο. [Εικ. 1.4]. Προσφάτως, ερευνητές ανακοίνωσαν το ενδεχόμενο ύπαρξης μιας ακόμη στιβάδας, η οποία εντοπίζεται μεταξύ στρώματος και μεμβράνης του Descemet και ονομάστηκε μεμβράνη του Dua ή Pre-Descemet μεμβράνη. [Εικ. 1.4]

1.3.1. Επιθήλιο κερατοειδούς

Το επιθήλιο είναι η πρώτη στιβάδα κυττάρων που υποδέχεται το φως στο οπτικό σύστημα του οφθαλμού. Το επιθήλιο του κερατοειδή είναι πλακώδες, μη κερατινοποιημένο και αποτελείται φυσιολογικά από πέντε έως επτά στιβάδες κυττάρων. [Εικ. 1.3] Το συνολικό του πάχος αγγίζει τα 50-60 μm, προσφέροντας περίπου το 10% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς.⁵

Τα κυτταρικά επίπεδα του επιθηλίου διακρίνονται σε τρία μέρη. Το πιο εξωτερικό κυτταρικό επίπεδο ή αλλιώς επιπολής κυτταρική στιβάδα, αποτελείται από δύο έως τρεις σειρές κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά είναι πεπλατυσμένα και κυβοειδούς σχήματος με οριζόντιους πυρήνες. Διαθέτουν επίσης μικρολάχνες, οι οποίες συμβάλλουν στην συγκράτηση της δακρυϊκής στιβάδας πάνω στην επιφάνεια του κερατοειδούς. Τα γηράσκοντα κύτταρα, τέλος, αποπίπτουν και παρασύρονται από τα δάκρυα.⁵

Τα κύτταρα της μέσης ζώνης έχουν σχήμα πολυεδρικό, με ωειδείς πυρήνες και ονομάζονται wing cells.¹

Τα κύτταρα του εσωτερικότερου επιπέδου του επιθηλίου, οργανώνονται σε μία στιβάδα και έχουν σχήμα κυλινδρικό. Είναι τα μοναδικά κύτταρα του επιθηλίου που μπορούν να αναπαράγονται. Τέλος, τα ινίδια της εν τω βάθει στοιβάδας αποτελούνται κατά κύριο λόγο από κολλαγόνο τύπου IV.

Το κερατοειδικό επιθήλιο έχει αναγεννητική ικανότητα και ανανεώνεται πλήρως κάθε 7-10 ημέρες μέσω μιτωτικής διαίρεσης στο σκληροκερατοειδές όριο. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ανανέωσή του είναι η ύπαρξη ενός υγιούς σκληροκερατοειδούς ορίου, δηλαδή επαρκούς ποσοτικά και ποιοτικά σε αρχέγονα βλαστικά κύτταρα.⁶

Ο ρόλος του κερατοειδικού επιθηλίου, είναι κοινός με τα επιθήλια των υπόλοιπων ιστών του ανθρώπινου οργανισμού. Ουσιαστικά, λόγω της ύπαρξης ισχυρών σφιχτών συνδέσεων (tight junctions) μεταξύ των κυτταρικών επιπέδων, το επιθήλιο, προσφέρει άμυνα στον κερατοειδή, δρώντας ως φραγμός μολυσματικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, οι εν λόγω συνδέσεις, προσδίδουν επιλεκτική διεισδυτικότητα στο επιθήλιο προκειμένου να εισχωρούν στον κερατοειδή όλες οι χρήσιμες θρεπτικές ουσίες από τη δακρυϊκή στιβάδα.

1.3.2. Μεμβράνη Bowman

Η μεμβράνη του Bowman εντοπίζεται ακριβώς κάτω από το κερατοειδικό επιθήλιο και το πάχος της κυμαίνεται από 8 έως 12 μm .¹ [Εικ. 1.3] Στην πραγματικότητα, δεν είναι ξεχωριστή ανατομική δομή αλλά αποτελεί ένα τροποποιημένο μέρος του στρώματος στο οποίο μεταπίπτει. Πρόκειται για μια ακυτταρική μεμβράνη, αποτελούμενη από ίνες κολλαγόνου διαφόρων τύπων κατανεμημένων με σχετικά τυχαία οργάνωση, οι οποίες δεν ανανεώνονται.⁶ Η μεμβράνη του Bowman τερματίζει απότομα στο σκληροκερατοειδές όριο. Τέλος, ο ρόλος της μεμβράνης αυτής, είναι η διατήρηση της συνοχής και της σταθερότητας του κερατοειδή καθώς δρα ως μέσω για την πρόσφυση του επιθηλίου στο στρώμα.⁷

1.3.3. Στρώμα κερατοειδούς

Το στρώμα, είναι το παχύτερο τμήμα του κερατοειδούς, με πάχος που μπορεί να αγγίξει και τα 500 μm , συνιστώντας έως και το 90% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς.² [Εικ. 1.3] Στο κερατοειδικό στρώμα οφείλεται το μεγαλύτερο μέρος της διαθλαστικής ικανότητας του κερατοειδή. Πρόκειται για μία πυκνή και διάφανη στιβάδα κυττάρων που κατά 78% αποτελείται από νερό, 15% από κολλαγόνο και 7% από μη-κολλαγονούχες πρωτεΐνες και άλατα.⁷ Όσον αφορά το κολλαγόνο, το στρώμα αποτελείται από πολλαπλά πέταλα κολλαγονούχων ινών, κατανεμημένων με τάξη παράλληλα προς την οφθαλμική επιφάνεια. Τα διαστήματα μεταξύ των πετάλων διατηρούνται από θεμέλια ουσία και κερατάνη με διάσπαρτους ινοβλάστες (κερατοκύτταρα).

Τα παράλληλα αυτά ινίδια κολλαγόνου, είναι κυρίως τύπου I αναμεμειγμένα με μικρές ποσότητες των τύπων III, IV και V. Σχηματίζουν περίπου 250 δεσμίδες πάχους περί τα 2 μm οι οποίες είναι εμβυθισμένες σε γλυκοζαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες.⁵ Η παραπάνω διάταξη προσδίδει μηχανική σταθερότητα, διαύγεια και ελαστικότητα στον κερατοειδή. Επιπρόσθετα, η διατήρηση της ομαλής λειτουργικότητας και διαρρύθμισης των κολλαγονούχων ινών είναι κάτι κρίσιμο για την οπτική διαύγεια του κερατοειδή και την ομαλή οπτική λειτουργία.¹ Τέλος, το στρώμα δεν ανανεώνεται και δεν επουλώνει έπειτα από τραυματισμούς.

1.3.4. Μεμβράνη Descemet

Η μεμβράνη του Descemet αποτελεί ένα διακριτό και ισχυρό χωροταξικό όριο μεταξύ στρώματος και κερατοειδικού ενδοθηλίου. [Εικ. 1.3] Έχει πάχος που ξεκινά από τα 3-4 μm κατά τη γέννηση, το οποίο με την ηλικία αυξάνεται και μπορεί να φτάσει έως και τα 10 μm, ενώ ο μέσος όρος στον ενήλικο πληθυσμό είναι τα 7 μm.¹

Η Δεσκεμέτιος, απαρτίζεται από δύο ζώνες. Η πρόσθια ζώνη η οποία έχει δικτυωτή μορφή, σχηματίζεται κατά την εμβρυική περίοδο ενώ αντίθετα η οπίσθια ζώνη, η οποία είναι λεπτή και κοκκιώδης, σχηματίζεται σε βάθος χρόνου έπειτα από την γέννηση με την συνεισφορά του ενδοθηλίου.⁸ Στη Descemet, δομικά, παρατηρείται κολλαγόνο τύπου IV σε εξαγωνική σταυρωτή διάταξη, λαμαμίνη, φιμπρονεκτίνη και θειϊκή κερατάνη.

Η μεμβράνη αυτή, δημιουργείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, έχει αναγεννητική ικανότητα και μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια τροποποιημένη βασική μεμβράνη.⁸ Η Δεσκεμέτιος μεμβράνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην δομή και στην ομοιοστάση του κερατοειδή. Αναλυτικότερα, λειτουργεί ως μέσο πρόσφυσης του ενδοθηλίου στο στρώμα, ενώ ταυτόχρονα συμβάλει στην μεταβίβαση θρεπτικών ουσιών από το ενδοθήλιο στο στρώμα καθώς και στη διατήρηση της ομαλής καμπυλότητας του κερατοειδούς.⁹

1.3.5. Ενδοθήλιο κερατοειδούς

Το ενδοθήλιο του κερατοειδή, αποτελείται από μία μονή στιβάδα εξαγωνικών κυττάρων που βρίσκονται σε επαφή με το υδατοειδές υγρό. [Εικ. 1.3] Τα κύτταρα αυτά έχουν πάχος περίπου 4-6 μm και συνδέονται με ισχυρούς δεσμούς μεταξύ τους. Στο κυτταρόπλασμά τους, συναντώνται πλείστα μιτοχόνδρια καθώς και συσκευή Golgi, ενδεικτικό της ενεργούς μεταφοράς υγρού.⁵ Το ενδοθήλιο είναι η μεταβολικά πιο ενεργή στιβάδα του κερατοειδούς, αλλά ταυτόχρονα και η πιο ευαίσθητη σε πιθανές βλάβες.¹⁰

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ιδιαίτερης σημασίας για την ομοιοστάση του κερατοειδή, διότι τον διατηρούν ενυδατωμένο με τα απαραίτητα ποσοστά υγρασίας, απομακρύνοντας από το στρώμα, σαν αντλία, την περίσσεια υγρού και λειτουργώντας ως φραγμός εισόδου ανεπιθύμητου νερού από το υδατοειδές υγρό. Με τον παραπάνω μηχανισμό, αποφεύγεται το οίδημα κερατοειδούς.¹¹

Σε αντίθεση με τα επιθηλιακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά, δεν παρουσιάζουν μιτωτικές ιδιότητες και δεν ανανεώνονται. Ουσιαστικά, κατά την γέννηση μας έχουμε τη μέγιστη ποσότητα ενδοθηλιακών κυττάρων που ορίζεται περίπου στα 3000-4000 κύτταρα/mm².¹ Καθ' όλη την διάρκεια της ζωής μας, ο αριθμός αυτών των κυττάρων μειώνεται με ρυθμό περίπου 0.6% ανά έτος και φυσιολογικά στην ηλικία των 80-85

περίπου ετών μπορεί να φτάσει τα 2300 κύτταρα/mm² ή και λιγότερα, ενώ σε πυκνότητα μικρότερη από 500 κύτταρα/mm², εμφανίζεται οίδημα και θόλωση κερατοειδούς.^{8,12}

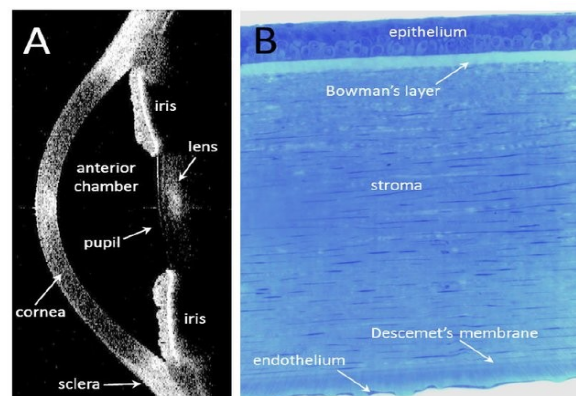
Τα κύτταρα του ενδοθηλίου, έχουν δύο αξιοσημείωτες ιδιότητες. Παρουσιάζουν τους λεγόμενους πλειομορφισμό και πολυμεγεθυσμό. [Εικ. 1.5] Έτσι, καθώς ο αριθμός τους προοδευτικά μειώνεται είτε λόγω ηλικίας, είτε λόγω παθολογιών (πχ. δυστροφία Fuchs), τα εναπομείναντα κύτταρα αλλάζουν το σχήμα τους και μεγεθύνονται έτσι ώστε να καλύψουν το κενό που προκάλεσε η εν λόγω μείωση των κυττάρων.¹³ Τέλος, κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο, παρατηρείται μία πάχυνση ιστού που ονομάζεται γραμμή του Schwalbe και αποτελεί το σημείο μετάβασης από το ενδοθήλιο του κερατοειδούς στον διηθητικό ηθμό του προσθίου θαλάμου.

1.3.6. Μembrάνη Dua

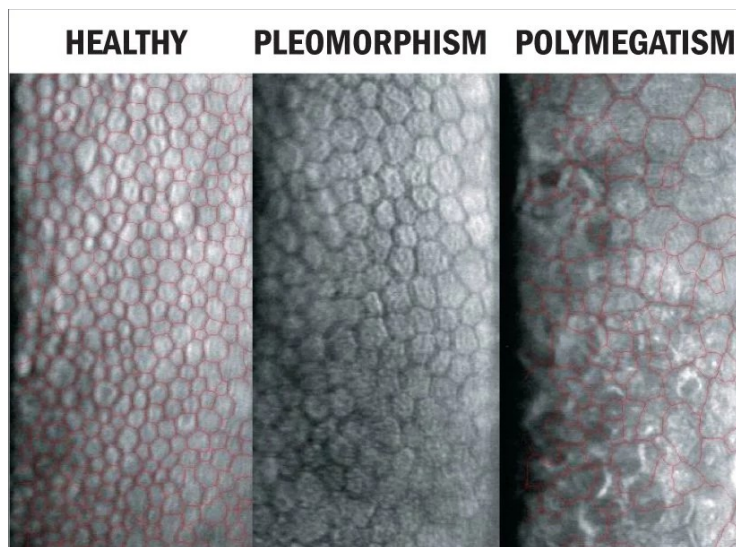
Το 2013 ο καθηγητής οφθαλμολογίας και ερευνητής Harminder Dua μαζί με την ομάδα του στο πανεπιστήμιο του Νότιγχαμ, ανακοίνωσαν την ύπαρξη μιας έκτης στιβάδας του κερατοειδή, η οποία πήρε το όνομα του Dua προς τιμήν του.¹³ Η μεμβράνη αυτή, εντοπίστηκε μεταξύ στρώματος και μεμβράνης Descemet και αποτελείται από πέντε έως οκτώ λεπτά φύλλα κολλαγόνου.¹⁴ Επίσης, θεωρείται ότι το πάχος της μεμβράνης αυτής είναι 5-20 μm.¹⁵ Η οφθαλμολογική κοινότητα, έχει υποδεχθεί με επιφύλαξη την ανακάλυψη της μεμβράνης Dua και ορισμένοι επιστήμονες αμφισβητούν την ύπαρξή της ως μια ξεχωριστή ανατομική δομή.



Εικόνα 1.3. Σχηματική αναπαράσταση των στιβάδων του κερατοειδή. (Πηγή: pubs.rsc.org)



Εικόνα 1.4. Ο φυσιολογικός κερατοειδής και οι στιβάδες του όπως απεικονίζεται: A) Στην OCT προσθίου θαλάμου και B) Στο μικροσκόπιο κατόπιν χρώσης. (Πηγή: www.intechopen.com)



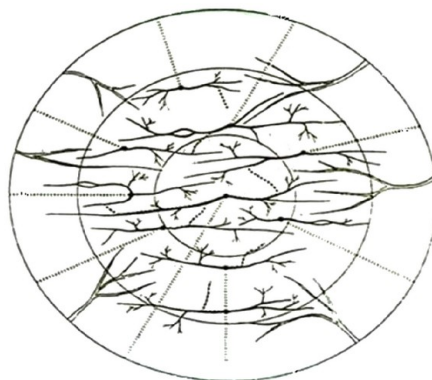
Εικόνα 1.5. Οι ιδιότητες του πλειομορφισμού και του πολυμεγεθισμού των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδή σε σχέση με ένα υγιές επιθήλιο. Εικόνα από Confocal Microscopy. (Πηγή: www.opthalmologytimes.com)

1.4. Αγγείωση, θρέψη και νεύρωση κερατοειδή

Ένας φυσιολογικός κερατοειδής, ως αναφέρθηκε και παραπάνω, στερείται αγγείων. Η παρουσία αγγείων στον κερατοειδή, η λεγόμενη νεοαγγείωση, είναι υπαρκτή σε παθολογικές καταστάσεις, που οφείλονται συνήθως σε υποξικό σοκ, κυρίως ως επιπλοκή από κακή χρήση φακών επαφής. Η φυσιολογική αιμάτωση και θρέψη του κερατοειδούς, λοιπόν, γίνεται με διάχυση από τα τριχοειδή αγγεία των πρόσθιων ακτινοειδών αρτηριών του σκληρού και του επιπεφυκότα που τερματίζουν στο σκληροκερατοειδές όριο.^{1,10} Επιπρόσθετα, στην παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών (πχ. γλυκόζη, αμινοξέα), συμβάλλουν το δακρυϊκό φιλμ, που τροφοδοτεί κυρίως την κεντρική μοίρα του πρόσθιου κερατοειδή και το υδατοειδές υγρό μέσω διάχυσης από το ενδοθήλιο. Βέβαια, το μεγαλύτερο μέρος της παροχής οξυγόνου του κερατοειδή, προέρχεται από τον ατμοσφαιρικό αέρα το οποίο περνάει στα δάκρυα. Για αυτό τον λόγο, εταιρείες κατασκευής φακών επαφής επενδύουν μεγάλα ποσά στην έρευνα για τη δημιουργία νέων υλικών με όσο το δυνατό μέγιστη διαπερατότητα οξυγόνου. Ο ρόλος του υδατοειδούς υγρού, επίσης, είναι να παρέχει θρεπτικές ουσίες μέσω διάχυσης στον κερατοειδή και να απομακρύνει από αυτόν τα μεταβολικά απόβλητα. Επιπλέον, το υδατοειδές υγρό λειτουργεί ως ρυθμιστής της ενδοφθάλμιας πίεσης και συνεπώς συμβάλλει στην διατήρηση της φυσιολογικής κυρτότητας του κερατοειδούς.¹⁰

Όσον αφορά την νεύρωση, αξίζει να αναφερθεί πως ο κερατοειδής χιτώνας είναι ένας από τους πιο πλούσιους σε νεύρα ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού και κατ'

επέκταση ένας από τους πιο ευαίσθητους. Λέγεται, πως η πυκνότητα των επιθηλιακών νευρών του κερατοειδούς είναι 300-600 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του δέρματος. Εκτός από την αισθητήρια λειτουργία του, το νευρικό κερατοειδικό πλέγμα, συμβάλλει εξίσου στην διατήρηση της ακεραιότητας και της ομοιόστασης του κερατοειδή, αφού με τους μηχανισμούς που διαθέτει, διεγείρει αντανακλαστικά την παραγωγή δακρύων και τον βλεφαρισμό. Πιο συγκεκριμένα, οι νευρικές ίνες του κερατοειδούς προέρχονται από τον οφθαλμικό κλάδο (1ος κλάδος) του τριδύμου νεύρου (V εγκεφαλική συζυγία), διαμέσου των μακρών και των βραχέων ακτινοειδών νευρών.³ Τα νεύρα ακολουθούν μια διαδρομή η οποία ξεκινά με την διείσδυσή τους στον σκληρό, πολύ κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο. [Εικ. 1.6] Έπειτα, διακλαδίζονται σχηματίζοντας ένα πλέγμα από το οποίο κλάδοι τους εισχωρούν στο στρώμα. Ύστερα από περαιτέρω διακλαδώσεις, οι νευρικές ίνες, χάνουν το έλυτρο μυελίνης τους και αμύελες πλέον ενώνονται σχηματίζοντας ένα υποεπιθηλιακό πλέγμα.¹ Επειδή οι νευρικές ίνες αυτές είναι αμύελες, δεν είναι ορατές και δεν παρεμποδίζουν την όραση. Λόγω της πυκνής αυτής νευρώσης, οι περισσότερες παθολογικές καταστάσεις του κερατοειδή συνοδεύονται από έντονο πόνο, φωτοφοβία και δακρύρροια. Ισχύει επίσης, πως η αισθητικότητα του κερατοειδούς είναι πιο έντονη στο κέντρο του και κατά μήκος του οριζώντιου μεσημβρινού.[Εικ. 1.6] Τέλος, η πυκνότητα των κερατοειδικών νευρών μειώνεται παροδικά με τον χρόνο.



*Εικόνα 1.6. Σχηματική απεικόνιση των νευρικών ινών του κερατοειδή. Οι ίνες του οριζώντιου μεσημβρινού είναι πιο εμφανείς από αυτές του κατακόρυφου.
(Πηγή:www.hindawi.com)*

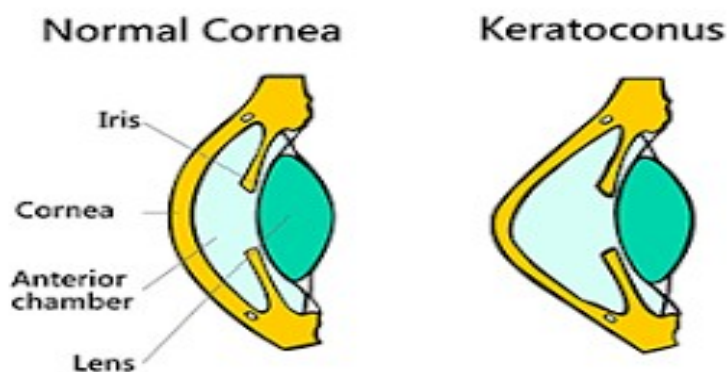
Κεφάλαιο 2

ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ

Ο κερατόκωνος είναι η πιο συχνή εκτασία του κερατοειδούς. Κατά τον κερατόκωνο, παρατηρείται μια σημαντική λέπτυνση στο στρώμα του κερατοειδούς, που συνοδεύεται από αύξηση της καμπυλότητάς του, με αποτέλεσμα την κωνική προβολή του και την παραμόρφωση της αμφιβληστροειδικής εικόνας λόγω του αστιγματισμού που δημιουργεί.¹⁶ [Εικ. 2.1] Η κωνική προβολή, αυτή, παρατηρείται κατά κανόνα, εμπρός και κεντρικά (κοντά στον οπτικό άξονα), κυρίως στο κάτω ημιμόριο κοντά στην 6^η ώρα. Πρόκειται για μια προοδευτική, μη φλεγμονώδη και μη αναστρέψιμη εκτασία του κερατοειδούς.¹⁷ [Εικ. 2.2] Εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα και ασύμμετρα, αφού η εξέλιξή του συνήθως δεν είναι η ίδια μεταξύ των δύο οφθαλμών.



Εικόνα 2.1. Αριστερά ένας φυσιολογικός κερατοειδής σε αντίθεση με έναν κερατοκωνικό κερατοειδή στα δεξιά. (Πηγή: www.stahlmy.com)



Εικόνα 2.2. Σχηματική απεικόνιση ενός φυσιολογικού (αριστερά) και ενός κερατοκωνικού (δεξιά) κερατοειδούς. (Πηγή: www.metwesteyecentre.com.au)

2.1. Ιστορία της πάθησης

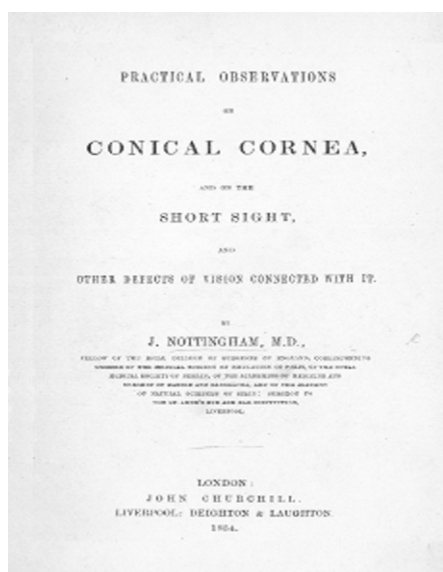
Ο κερατόκωνος ως νοσολογική οντότητα, είναι γνωστός ήδη από τις απαρχές της οφθαλμολογίας, ωστόσο η πλήρης κατανόηση της εκτασίας αυτής ήρθε πολύ αργότερα και ο αιτιολογικός της μηχανισμός παραμένει μέχρι και σήμερα σχετικά άγνωστος.

Η πρώτη καταγραφή περιστατικού κερατόκωνου, χρονολογείται στο 1736 όπου ο χειρουργός Benedict Dubbel κατέγραψε σε μία πραγματεία του ένα περιστατικό ενός παιδιού δεκατεσσάρων ετών με «προεξέχοντες κερατοειδής σε σχήμα κώνου». ¹⁸

Το 1854, ο βρετανός οφθαλμίατρος John Nottingham, δημοσίευσε μια πραγματεία στην οποία παρέθετε υλικό παλαιότερων ερευνητών αλλά και κλινικά ευρήματα δικής του μελέτης για τον κερατόκωνο, διαχωρίζοντάς τον από τις λοιπές κερατεκτασίες. [Εικ. 2.3] Το έργο του Nottingham, αποτέλεσε μια καινοτόμο βάση δεδομένων για τον κερατόκωνο και λειτούργησε ως χρήσιμο εγχειρίδιο για πολλούς ερευνητές μετέπειτα. ¹⁹ Η πραγματεία του Nottingham δημοσιεύτηκε πριν από 167 χρόνια, ωστόσο οι ιδέες και οι παρατηρήσεις του είναι εκπληκτικά ακριβείς.

Τέλος το 1869, ο ελβετός οφθαλμίατρος Johann Friedrich Horner δημοσίευσε ένα άρθρο με τίτλο «On the treatment of keratoconus» όπου από εκεί η παθολογία του κωνικού κερατοειδή απέκτησε το σημερινό της όνομα προερχόμενο από την ελληνική γλώσσα. ²⁰

Έκτοτε, οι εξελίξεις στο πεδίο της παθολογίας κερατοειδούς είναι ραγδαίες με την πρώτη μεταμόσχευση κερατοειδούς να πραγματοποιείται το 1936 από τον Ramon Castroviejo. Επιπρόσθετα, η επαναστατική θεραπεία του κερατόκωνου με την διασύνδεση κολλαγόνου (cross-linking) προτάθηκε από τους γερμανούς Theo Seiler και Eberhard Spoorl το 1997 ενώ πήρε έγκριση από τον αμερικανικό FDA μόλις το 2016! ²⁰ [Εικ. 2.4]



Εικόνα 2.3. Το εξώφυλλο της πραγματείας του John Nottingham του 1854. (Πηγή: *Clinical and Experimental Optometry*)



Εικόνα 2.4. Η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. (Πηγή: www.imo.es/en/corneal-cross-linking)

2.2. Παθοφυσιολογία κερατόκωνου

Παρά την εκτενή έρευνα τα τελευταία πενήντα περίπου χρόνια, η αιτιολογική προέλευση του κερατόκωνου παραμένει ουσιαστικά άγνωστη. Σήμερα, η ευρύτερα αποδεκτή άποψη είναι ότι ο κερατόκωνος αποτελεί μια πολυπαραγοντική πάθηση. Έτσι, η εκτασία αυτή, φαίνεται να εμφανίζεται ύστερα από συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών ή εξωγενών παραγόντων.²¹

Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, έμφαση έχει δοθεί σε συγκεκριμένα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος, που αποδεδειγμένα στη πλειονότητά τους είναι υπεύθυνα και για άλλες παθήσεις του κερατοειδούς. Θεωρείται ότι, κατά ένα μικρό αλλά όχι αμελητέο ποσοστό, ο κερατόκωνος μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά, διότι σχεδόν το 6-8% των κερατοκωνικών ασθενών έχει τουλάχιστον έναν πάσχον συγγενή.²² Η κληρονομικότητα του κερατόκωνου φαίνεται να είναι αυτοσωμική επικρατής, αλλά ακόμα τελεί υπό διερεύνηση.²³

Ένας αριθμός μεταλλάξεων έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση κερατόκωνου στον πληθυσμό. Αρχικά, κυρίως το γονίδιο VSX1 λέγεται ότι, μετά από μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσει εκτός από οπίσθια πολυμορφική δυστροφία κερατοειδούς (PPCD) και σε κερατόκωνο.²⁴ Αναλυτικότερα, η μεγαλύτερη μελέτη που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα για τη συσχέτιση VSX1 και κερατόκωνου, έχει δείξει μεταβολές της αλληλουχίας του VSX1 στο 3.1% των κερατοκωνικών ασθενών στην Ιταλία.²⁵ Επίσης, ενοχοποιημένα γονίδια κατόπιν μεταλλάξεων φαίνεται ότι είναι το SOD1, το TGF8, το TGFBI και το ZNF469 το οποίο αποτελεί παράγοντα μεταγραφής που ρυθμίζει τη σύνθεση κερατοειδικού κολλαγόνου.^{26,27} Επιπρόσθετα, το μειωμένο μιτοχονδριακό DNA των λευκοκυττάρων, το οποίο μεταβιβάζεται αποκλειστικά από την μητέρα στο τέκνο, έχει συσχετιστεί με την δημιουργία ελεύθερων ριζών και μεταλλάξεων σε κωνικούς κερατοειδείς σε μια μελέτη που διεξήχθη σε κινεζικό πληθυσμό.²⁸ Ωστόσο, τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες είναι αμφιλεγόμενα και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση κυρίως λόγω του μικρού δείγματος του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παρόλα αυτά, για να εμφανιστεί ένα περιστατικό με κλινικό κερατόκωνο, λέγεται ότι, η κληρονομική προδιάθεση θα πρέπει να συνδυαστεί με μια ποικιλία εξωγενών παραγόντων. Αναλυτικότερα, έχει αποδειχθεί πως η παρατεταμένη έκθεση ενός ατόμου με γενετική προδιάθεση κερατόκωνου σε ένα ενοχοποιημένο περιβαλλοντικό ερέθισμα, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση κερατόκωνου. Οι εξωγενείς παράγοντες που ευθύνονται, εν μέρη, για την εμφάνιση της εκτασίας, είναι το χρόνιο τρίψιμο των ματιών, η αποπία και η υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Ωστόσο, είναι δύσκολο ακόμα και σήμερα να βρεθεί μια σαφής σύνδεση αίτιου-αιτιατού.

Εδώ και αρκετά χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι η έντονη τριβή των οφθαλμών διαδραματίζει έναν καθοριστικό ρόλο για την ανάπτυξη της πάθησης του κερατόκωνου.²⁹

Μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι τα άτομα τα οποία τρίβουν συστηματικά τα μάτια τους, έχουν τριπλάσιες πιθανότητες για την ανάπτυξη κερατόκωνου στο μέλλον.³⁰ Άλλες επιδημιολογικές μελέτες στηρίζουν ότι περίπου το 50% των κερατοκωνικών ασθενών ανέφεραν έντονο διαρκές τρίψιμο τουλάχιστον στον έναν οφθαλμό προτού εμφανιστεί ο κερατόκωνος.³¹ Επίσης, εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι περιπτώσεις ασύμμετρου κώνου όπου το πιο προσβεβλημένο μάτι είναι αυτό που του ασκούσαν η πιο έντονη τριβή.³² Τέλος, το υπερβολικό τρίψιμο των οφθαλμών στις μέρες μας ενδεχομένως να οφείλεται στην καταπόνηση των ματιών από τις οθόνες των ηλεκτρονικών συσκευών ή/και στη μόλυνση της ατμόσφαιρας.

Μια ακόμη κατάσταση που φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη κερατόκωνου είναι η ατοπική αλλεργία. Ως ατοπία στην ιατρική ορίζεται, η αντίδραση του οργανισμού σε κάποιο αλλεργιογόνο ερέθισμα και εκδηλώνεται με άσθμα και έκζεμα. Υπάρχουν έρευνες στις οποίες έχει παρατηρηθεί ότι 1 στους 3 κερατοκωνικούς ασθενείς είναι ταυτόχρονα αλλεργικοί σε κάποιο ερέθισμα, αντίθετα όμως, υπάρχουν άλλες μελέτες στις οποίες δεν παρατηρείται καμία ισχυρή συσχέτιση.³³ Επιπλέον, μελέτες στο δακρυϊκό φιλμ κερατοκωνικών ασθενών έχουν δείξει πως πιθανός συνδετικός κρίκος μεταξύ ατοπίας και κερατόκωνου είναι τα αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνων IgE. Βέβαια, η ατοπία μπορεί να θεωρηθεί ως ένας δευτερογενής παράγοντας, διότι όσοι υποφέρουν από αυτή, έχει παρατηρηθεί ότι τρίβουν συχνά τα μάτια τους λόγω κνησμού.³⁴

Η έκθεση σε υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία (UV) ως αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη κερατόκωνου δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια και η άποψη απορρέει κυρίως από επιδημιολογικά δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί υψηλότερος επιπολασμός του κερατόκωνου σε χώρες με έντονη ηλιοφάνεια όπως οι χώρες της Μεσογειακής λεκάνης (πχ. Κύπρος), η Ινδία και η Μέση Ανατολή, σε σχέση χώρες με ψυχρότερα κλίματα όπως η Φινλανδία και η Δανία.^{35,36,37} Επιπρόσθετα, σε πείραμα που διεξήχθη σε 129 ποντίκια το 2007, αποδείχθηκαν σημαντικές μεταβολές στο πάχος του στρώματος του κερατοειδούς τους, χωρίς όμως να παρατηρηθεί κερατόκωνος, έπειτα από παρατεταμένη έκθεση τους σε υπεριώδη ακτινοβολία.³⁸ Από την άλλη πλευρά, βέβαια, είναι γνωστό, ότι η υπεριώδης ακτινοβολία UV-A αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του cross-linking, το οποίο σε συνδυασμό με τη ριβοφλαβίνη έχουν ανασταλτική δράση για την εξέλιξη του κερατόκωνου. Συνεπώς, η υπεριώδης ακτινοβολία ως αιτιολογικός παράγοντας του κερατόκωνου χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ο κερατόκωνος, επίσης, φαίνεται να συνυπάρχει και με άλλες παθήσεις κυρίως στον δυτικό κόσμο, τόσο συστημικές, όσο και οφθαλμικές. Οι συστημικές παθήσεις αυτές είναι το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, το ψυχιατρικό σύνδρομο Tourette, το σύνδρομο Marfan και η παχυσαρκία, ενώ οι οφθαλμικές παθήσεις είναι η εαρινή κερατοεπιπεφυκίτιδα, το floppy eyelid syndrome, η ανιριδία, η συγγενής νευροπάθεια

Leber (αμαύρωση), η κοκκιώδης δυστροφία κερατοειδούς (GCD) και η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.^{16,33,39} Αξίζει να σημειωθεί, η περίπτωση του συνδρόμου Down όπου η εμφάνιση του κερατόκωνου σε ανθρώπους που πάσχουν από αυτό το σύνδρομο είναι υπερπολλαπλάσια από ότι στο γενικό πληθυσμό. Έχει παρατηρηθεί, άλλωστε, ότι το 15% των ανθρώπων με σύνδρομο Down είναι κερατοκωνικοί.⁴⁰

2.3. Ιστοπαθολογία κερατόκωνου

Κατά τον κερατόκωνο, παρατηρούνται ιστολογικές μεταβολές και στις πέντε στιβάδες του κερατοειδούς, κάποιες επηρεάζονται σημαντικά, ενώ άλλες λιγότερο. Κατ' αρχάς, ξεκινώντας από το κερατοειδικό επιθήλιο, κατά τον κερατόκωνο, παρατηρείται κεντρική αραίωση και λέπτυνση καθώς και εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης (δακτύλιος Fleischer) στη βάση του κώνου, ιδίως στα αρκετά προχωρημένα στάδια. Έπειτα, όσον αφορά την μεμβράνη του Bowman, παρατηρείται διακοπή στη συνοχή της, με τα δημιουργούμενα κενά να πληρώνονται με κολλαγόνο. Επίσης, το στρώμα, δεν θα μπορούσε να μείνει ανεπηρέαστο, αφού η γενικευμένη λέπτυνση του κερατοειδούς κατά τον κερατόκωνο οφείλεται κυρίως στη λέπτυνση του στρώματος. Επιπρόσθετα, στο στρώμα παρατηρούνται ουλές καθώς και αυξημένη αποπρωτική δραστηριότητα των κυττάρων. Τέλος, η μεμβράνη Descemet και το ενδοθήλιο, γενικά δεν επηρεάζονται από τον κερατόκωνο εκτός από τις πολύ προχωρημένες καταστάσεις, παρουσία οξύ ύδρωπα.⁴¹

2.4. Επιδημιολογία κερατόκωνου

Ο κερατόκωνος είναι η πιο συνηθισμένη μη-φλεγμονώδης δυστροφία του κερατοειδούς, με τα επιδημιολογικά δεδομένα για την επικράτησή του στον γενικό πληθυσμό να διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη. Ο κερατόκωνος, εμφανίζεται τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες όλων των εθνικοτήτων, κυρίως κατά την εφηβική ηλικία (14-16 έτη) και εξελίσσεται αργά, μέχρι να σταθεροποιηθεί συνήθως στην τέταρτη δεκαετία ζωής (35-40 έτη).⁴² Πολλές φορές, ενδέχεται, κατά τον υποκλινικό κερατόκωνο (*forme fruste keratoconus*), η εμφάνισή του να προκύψει και έπειτα από την εφηβεία, σε νεαρές ενήλικες ηλικίες (18-22 έτη), ενώ η εξέλιξή του, θεωρητικά, μπορεί να σταματήσει οποτεδήποτε.

Ο κερατόκωνος ακόμη και σήμερα θεωρείται μια σχετικά σπάνια πάθηση της οφθαλμικής επιφάνειας. Σε μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε πάνω σε περίπου 4000 δημοσιευμένα άρθρα το 2020, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του κερατόκωνου στον

γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1.38/1000 άτομα.³⁰ Επίσης, στην ίδια μετα-ανάλυση, υπολογίζεται ετήσια επίπτωση στον γενικό πληθυσμό 1/2000.³⁰

Όσον αφορά τα ελληνικά δεδομένα, το 2017, εθεωρείτο ότι υπήρχαν περίπου 10.000 με 20.000 κερατοκωνικοί ασθενείς στην χώρα μας.⁴³ Βέβαια, ο παραπάνω αριθμός είναι περισσότερο ενδεικτικός παρά ακριβής αφού μέχρι πολύ πρόσφατα δεν υπήρχε ο κατάλληλος εξοπλισμός για την ανίχνευση της πάθησης στα πρώιμα στάδια καθώς και δεν γινόταν στοχευμένη καταγραφή των περιστατικών από τους οφθαλμιάτρους.

Γενικά, η επικράτηση του κερατόκωνου είναι χαμηλή στον γενικό πληθυσμό και διαφέρει από χώρα σε χώρα. Το παραπάνω, μπορεί να οφείλεται είτε σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (πχ. υψηλή ηλιοφάνεια, σκόνη στην ατμόσφαιρα) είτε και στα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης και αξιολόγησης στις διάφορες μελέτες. Για παράδειγμα, οι Ασιάτες έχουν περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από κερατόκωνο από ότι οι Καυκάσιοι.^{33,44,45} Στην Καυκάσια φυλή ειδικότερα, τα νέα περιστατικά κερατόκωνου ανά έτος υπολογίζονται 4.5/100000 άτομα.⁴⁴

Σήμερα, φαίνεται ότι η συχνότητα του κερατόκωνου είναι μεγαλύτερη από ότι παλαιότερα, γεγονός που ερμηνεύεται με την εξέλιξη της τοπογραφίας κερατοειδούς και τη συστηματική χρήση της σχεδόν σε κάθε οφθαλμολογική εξέταση.

2.5. Συμπτωματολογία κερατόκωνου

Τα συμπτώματα του κερατόκωνου ποικίλουν ανάλογα με το στάδιο και την σοβαρότητά του, ενώ στους ασθενείς με υποκλινικό κερατόκωνο δεν υπάρχουν σαφή φανερά συμπτώματα. Το πρώτο σημάδι ύπαρξης κερατόκωνου, που θα οδηγήσει τον ασθενή στον οφθαλμίατρο ή στον οπτικό-οπτομέτρη, δεν διαφέρει από τα κοινά διαθλαστικά σφάλματα και είναι η θολή όραση η οποία οφείλεται στην ανάπτυξη μυωπίας και ανώμαλου αστιγματισμού λόγω της κωνικής προεξοχής του κερατοειδή.¹⁶ [Εικ. 2.5]

Η συνεχώς αυξανόμενη μυωπία καθώς και η προοδευτική στρέβλωση της αμφιβληστροειδικής εικόνας λόγω ανώμαλου αστιγματισμού, οδηγούν τον πάσχοντα σε συχνές αλλαγές στη διάθλασή του, αλλαγές δηλαδή στην συνταγή των γυαλιών οράσεων και των φακών επαφής του.

Κατά την εξέλιξη της πάθησης, όμως, μπορεί να εμφανιστούν και άλλα ενοχλητικά συμπτώματα όπως αυξημένη ευαισθησία στον ήλιο, μονόφθαλμη διπλωπία, φωτεινά στεφάνια γύρω από τα φώτα και άλως, χαρακτηριστικές εικόνες «σαν φαντάσματα» (ghosting), πονοκέφαλοι, δυσκολία κατά τη νυχτερινή οδήγηση και ερεθισμοί των ματιών.^{16,46} [Εικ. 2.6] Συχνά, επίσης, σε αρκετά προχωρημένα στάδια της νόσου, ο πάσχον

μπορεί να βιώσει ξαφνική θόλωση της όρασης και πόνο λόγω διείδυσης υγρού στον κωνικό θόλο, μια κατάσταση που ονομάζεται οξύς ύδρωπας.

Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως κατά το τέλος της εφηβείας, ενώ πολλές φορές οι ασθενείς δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν και το ανακαλύπτουν στον προεγχειρητικό έλεγχο πριν από διαθλαστικές επεμβάσεις όπου η κερατοτοπογραφία είναι απαραίτητη.



Εικόνα 2.5. Η θολή και παραμορφωμένη εικόνα που λαμβάνει ένας ασθενής με ήπιο (μέση) και με προχωρημένο (δεξιά) κερατόκωνο σε σχέση με έναν υγιή (αριστερά). (Πηγή: www.everythingeyesboca.com)



Εικόνα 2.6. Σύγκριση της εικόνας ενός λαμπτήρα ενός υγιούς κερατοειδούς (αριστερά) και ενός κωνικού κερατοειδούς (δεξιά) με συμπτώματα άλους. (Πηγή: theeyeclinic.com.sg)

2.6. Κλινικά σημεία-Διάγνωση κερατόκωνου

Η διάγνωση του κερατόκωνου, μπορεί να χωριστεί σε αντικειμενική και υποκειμενική. Η υποκειμενική περιλαμβάνει την μέτρηση της οπτικής οξύτητας, χρησιμοποιώντας τον στενοπικό δίσκο (pinhole), η οποία θα είναι σαφώς μειωμένη με σημαντικό δείκτη τον αυξημένο αστιγματισμό. Ωστόσο, η μέτρηση της οπτικής οξύτητας δεν προσφέρει μια εμπειριστατωμένη εικόνα του εκτατικού κερατοειδή, για αυτό οι πιο χρήσιμες μετρήσεις για την ανίχνευση του κερατόκωνου είναι η επισκόπηση με την σχισμοειδή λυχνία και η τοπογραφία κερατοειδούς. Επίσης, η οπτική τομογραφία συνοχής προσθίου θαλάμου

(AS-OCT) είναι μια πολύ λεπτομερής εξέταση αφού παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για το πάχος και τη δομή του κερατοειδή. Βέβαια, αξίζει να αναφερθεί, ότι πάντοτε το πρώτο βήμα στη διαγνωστική διαδικασία είναι η λήψη ενός πλήρους ιστορικού του ασθενή.

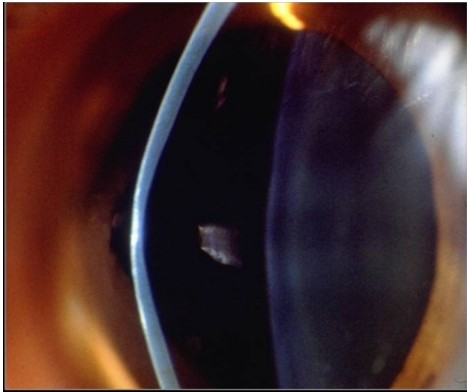
Η Παγκόσμια Συμφωνία για τον Κερατόκωνο και τις Εκτατικές Παθήσεις (Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Disease) το 2015 πρότεινε τη διάγνωση του κερατόκωνου σύμφωνα με κλινικά ευρήματα την ανώμαλη ανύψωση του οπίσθιου κερατοειδή, τη μη-φυσιολογική κατανομή πάχους του κερατοειδή και τέλος την κερατοειδική λέπτυνση.⁴⁷

2.6.1. Κλινικά ευρήματα σε διάγνωση με την σχισμοειδή λυχνία

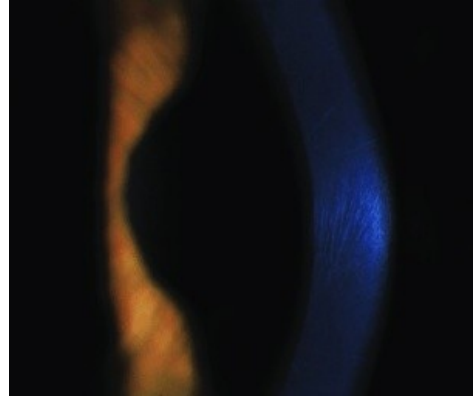
Τα παρακάτω κλινικά σημεία παρατίθενται με βάση την εμφάνισή τους, από το πιο ήπιο, στο πιο προχωρημένο.

- **Λέπτυνση κερατοειδούς:** Παρατηρείται στο στρώμα, είτε κεντρικά είτε παράκεντρα συνήθως κροταφικά στο κάτω ημιμόριο. Η λέπτυνση είναι μεγαλύτερη στη κορυφή του κώνου.^{16,48,49} [Εικ. 2.7]
- **Κωνικό σχήμα** πρόσθιας επιφάνειας κερατοειδούς.^{16,49} Στα προχωρημένα στάδια είναι ευδιάκριτο και χωρίς τη χρήση λυχνίας. [Εικ. 2.7]
- **Γραμμές του Vogt:** Λεπτές, κάθετες, παράλληλες γραμμώσεις στην οπίσθια μοίρα του στρώματος του κερατοειδούς οι οποίες εξαφανίζονται έπειτα από άσκηση πίεσης στον βολβό.^{16,48,49} [Εικ. 2.8]
- **Δακτύλιος του Fleischer:** Σύνηθες εύρημα στους προχωρημένους κώνους. Η βάση του κώνου περιβάλλεται από αυτόν τον λεπτό καστανό δακτύλιο ο οποίος αποτελείται από επιθηλιακές εναποθέσεις σιδήρου.^{16,49} Είναι ευδιάκριτος με το μπλε του κοβαλτίου.⁴⁸ [Εικ. 2.9]
- **Σημείο Munson:** Κωνική πρόπτωση του κάτω βλεφάρου κατά την κάτω βλεμματική θέση.^{48,49} [Εικ. 2.10]
- **Ουλές κερατοειδούς:** Κυρίως επιδεινώνονται λόγω της χρόνιας χρήσης φακών επαφής.^{16,48,49} [Εικ. 2.11]
- **Ευδιάκριτο δίκτυο νευρικών ινών.**⁴⁹ [Εικ 2.12]
- **Οξύ ύδρωπας:** Μια επιπλοκή στα προχωρημένα στάδια του κερατόκωνου που χαρακτηρίζεται από ξαφνική ρήξη της μεμβράνης του Descemet με αποτέλεσμα τη συγκέντρωση υδατοειδούς υγρού στο στρώμα με τη μορφή οιδήματος.^{16,48,49} Παρότι είναι μια επώδυνη κατάσταση, έπειτα από λίγες μέρες το υγρό αποχετεύεται και εμφανίζεται ουλή. [Εικ. 2.13]

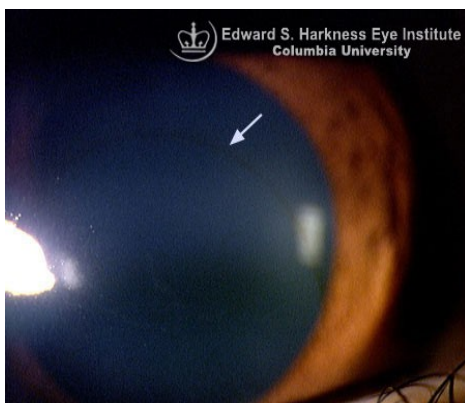
- **Σημείο Rizzuti:** Η φωτεινή αντανάκλαση του ρινικού σκληροκερατοειδικού ορίου όταν μια φωτεινή δέσμη εστιάζεται στην κροταφική περιοχή του. Υπάρχει στα πολύ προχωρημένα στάδια κερατόκωνου.^{48,49} [Εικ. 2.14]



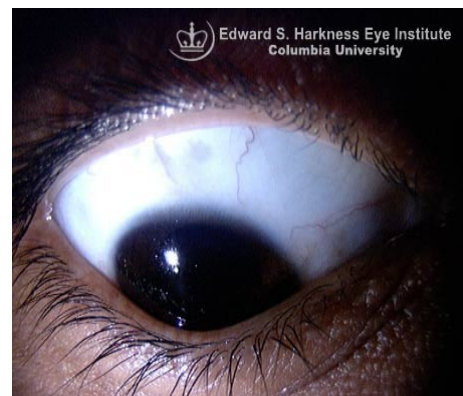
Εικόνα 2.7. Ένας κερατοειδής με κεντρική λέπτυνση και κωνική παραμόρφωση όπως φαίνεται με την τεχνική της οπτικής τομής (optic section) στη σχισμοειδή λυχνία. (Πηγή: www.clspectrum.com)



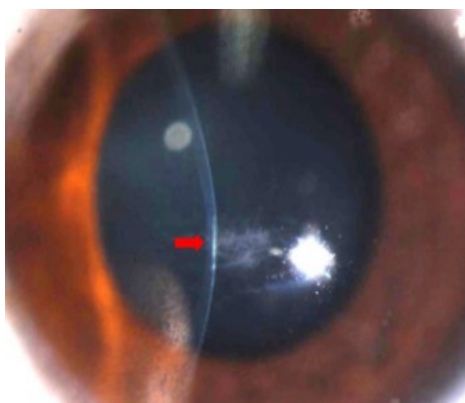
Εικόνα 2.8. Οι γραμμώσεις του Vogt. (Πηγή: eyewiki.aao.org)



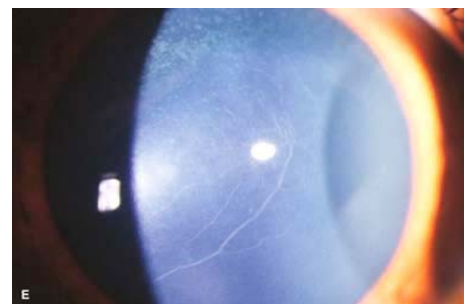
Εικόνα 2.9. Δακτύλιος εναποθέσεων σιδήρου, γνωστός ως δακτύλιος του Fleischer. (Πηγή: www.columbiaeye.org)



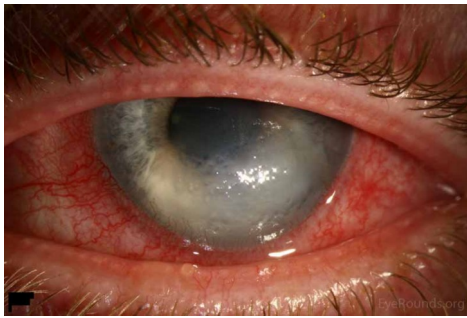
Εικόνα 2.10. Το σημείο Munson. (Πηγή: www.columbiaeye.org)



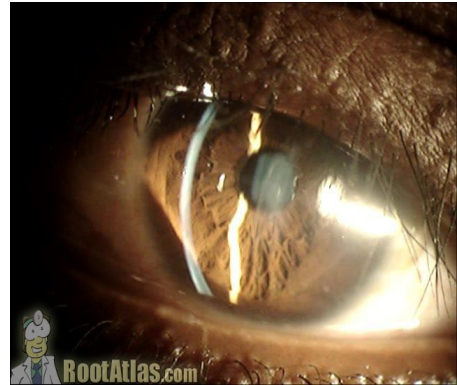
Εικόνα 2.11. Κερατοκωνικός κερατοειδής παρουσία ουλών. (Πηγή: www.hindawi.com)



Εικόνα 2.12. Προχωρημένο στάδιο κερατόκωνου όπου νευρικές ίνες του κερατοειδή είναι ορατές κατά την επισκόπηση με τη σχισμοειδή λυχνία. (Πηγή: entokey.com)



Εικόνα 2.13. Οξύς ύδρωπας. (Πηγή: webeye.ophth.uiowa.edu)



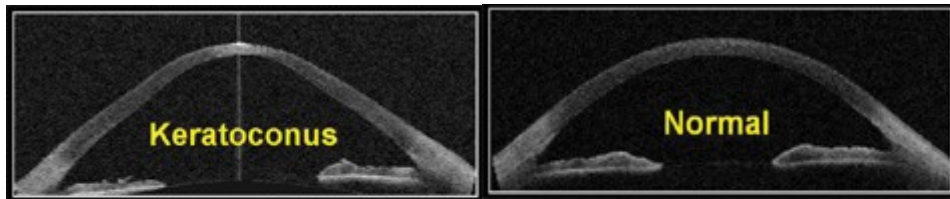
Εικόνα 2.14. Το σημείο Rizzuti κατά τον κερατόκωνο. (Πηγή: timroot.com)

2.6.2. Διάγνωση κατά την τοπογραφία κερατοειδούς

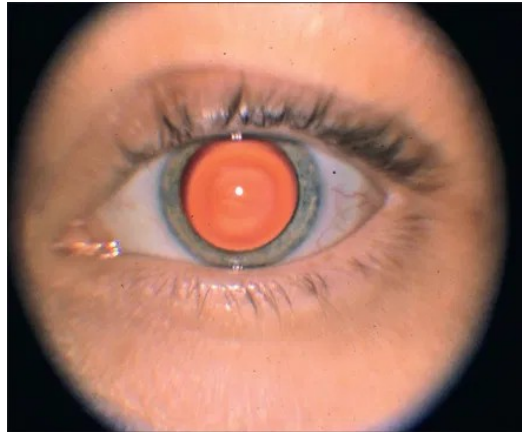
Κατά την τοπογραφία κερατοειδούς με τους σύγχρονους τοπογράφους μπορούμε να αξιολογήσουμε διάφορα μοτίβα τοπογραφικών χαρτών καθώς και συγκεκριμένους δείκτες που μας υποδεικνύουν λέπτυνση και κύρτωση του κερατοειδούς ακόμα και στα πρώιμα στάδια της πάθησης. Πιο συγκεκριμένα, η τοπογραφία κερατοειδούς περιγράφεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 3: Τοπογραφία Κερατοειδούς.

2.6.3. Λοιπά κλινικά ευρήματα με άλλες διαγνωστικές μεθόδους

- **OCT προσθίου θαλάμου (AS-OCT):** Η AS-OCT γενικά, προσφέρει εγκάρσιες εικόνες υψηλής ανάλυσης του κερατοειδή. Πιο συγκεκριμένα, ανιχνεύει αλλαγές στο πάχος, το σχήμα και τη δομή του κερατοειδή ακόμα και στα πρώιμα στάδια του κερατόκωνου. Επίσης, με την OCT μπορούμε να ανιχνεύσουμε κυτταρικές μεταβολές του κερατοειδούς που σχετίζονται με τον κερατόκωνο.⁵⁰ [Εικ. 2.15]
- **Σκιασκοπία:** Στους εκτατικά κωνικούς κερατοειδείς παρατηρείται ανώμαλη αμφιβληστροειδική αντανάκλαση κατά τη σκιασκοπία με χαρακτηριστικό ψαλιδοειδές σχήμα, γνωστό ως scissors effect.⁵¹
- **Άμεση οφθαλμοσκόπηση:** Κατά τον κερατόκωνο, σε μυδριασμένη κόρη παρατηρείται σκούρα αντανάκλαση δίκην «σταγόνας ελαίου», γνωστή ως σημείο Charleaux.¹⁶ [Εικ. 2.16]



Εικόνα 2.15. Από δεξιά η εικόνα ενός κερατοκωνικού ασθενή όπως απεικονίζεται στο OCT προσθίου θαλάμου σε αντίθεση με την αριστερή εικόνα που απεικονίζεται ένας ομοιόμορφος φυσιολογικός κερατοειδής. (Πηγή: www.clspectrum.com)



Εικόνα 2.16. Το σημείο Charleaux κατά την άμεση οφθαλμοσκόπηση. (Πηγή: entokey.com)

2.7. Ταξινόμηση κερατόκωνου

Ο κερατόκωνος μπορεί να ταξινομηθεί με δύο τρόπους. Ο ένας βασίζεται στα κλινικά ευρήματα κατά την οπτομετρική εξέταση και ο άλλος με βάση την μορφολογία του κώνου. [Πιν. 2.1] [Εικ. 2.17]

Αρχικά, μια προσέγγιση στην κλινική ταξινόμηση του κερατόκωνου, προτάθηκε από τους Amsler και Krumeich το 1947 και χρησιμοποιείται ευρέως μέχρι και σήμερα. Η ταξινόμηση Amsler-Krumeich, διαχωρίζει την ασθένεια σε τέσσερα στάδια από το πιο ήπιο στο πιο προχωρημένο. [Πιν. 2.2]

Θεωρείται, ότι επειδή το σύστημα Amsler-Krumeich βασίζεται στις κερατομετρικές πρωτίστως ενδείξεις (Κ), στη διάθλαση και στο πάχος του κερατοειδή, έχει κάποιους περιορισμούς, κυρίως στην ανίχνευση και στην ταξινόμηση του υποκλινικού κερατόκωνου (form fruste). Προκειμένου λοιπόν να αντισταθμιστούν οι αδυναμίες του συστήματος Amsler-Krumeich και να γίνει η ανίχνευση και η ταξινόμηση του κερατόκωνου πιο εύκολη στα πρώιμα στάδια του, ο Belin και οι συνεργάτες του το 2016 περιέγραψαν τα στάδια του

κερατόκωννου με βάση τέσσερις παραμέτρους.⁵² [Πιν. 2.3] Το σύστημα ταξινόμησης του Belin ονομάστηκε «ABCD classification» και οι τέσσερις παράμετροι αυτές είναι:

A: Πρόσθια ακτίνα καμπυλότητας στα κεντρικά 3mm (στη λεπτότερη περιοχή του κερατοειδή).

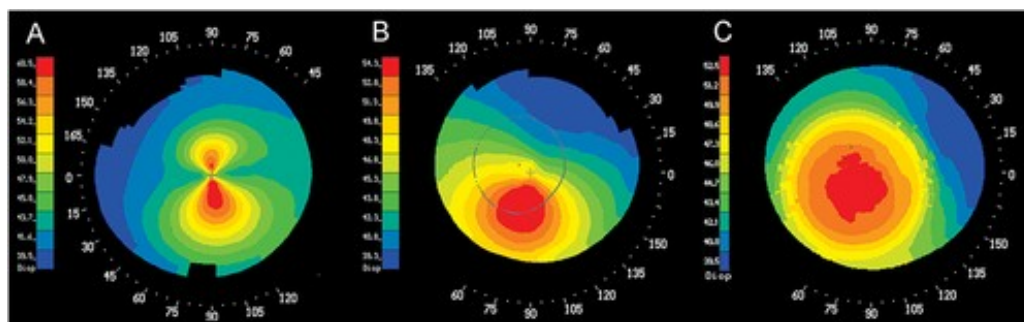
B: Οπίσθια ακτίνα καμπυλότητας στα κεντρικά 3mm (στη λεπτότερη περιοχή του κερατοειδή).

C: Μικρότερη παχυμετρική ένδειξη σε μm.

D: Καλύτερη οπτική οξύτητα με διόρθωση για μακριά (BCVA).⁵³

Πίνακας 2.1. Ταξινόμηση του κερατόκωννου βάσει μορφολογίας κώνου⁵⁴

		Μορφολογία κώνου		
		Θηλώδης (Nipple)	Ωοειδής (Oval)	Σφαιροειδής (Globe)
Χαρακτηριστικά		Μικρό μέγεθος (συνήθως κοντά στα 5 mm)	Μεγαλύτερο μέγεθος (μπορεί να επηρεάζει ένα ή δύο ολόκληρα τεταρτημόρια)	Πολύ μεγάλης διαμέτρου (καλύπτει πρακτικά ολόκληρο τον κερατοειδή)
		Υψηλή ασφαιρικότητα	Συνήθως προς τα κάτω κροταφικά	Μεγάλη γενικευμένη λέπτυνση του κερατοειδούς
		Κέντρο κορυφής κεντρικά ή προς τα κάτω ρινικά	Υψηλός κερατοειδικός αστιγματισμός	Σπάνια κατάσταση



Εικόνα 2.17. Αξονικοί τοπογραφικοί χάρτες με τους τρεις τύπους μορφολογίας κώνου κατά τον κερατόκωννο. A: Θηλώδεις, B: Ωοειδής, C: Κερατόσφαιρα. (Πηγή: doi.org/10.1111/cxo.12300)

Πίνακας 2.2. Ταξινόμηση κερατόκωνου κατά Amsler-Krumeich.⁵⁵

	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III	Στάδιο IV
Κλινικά Σημεία	Κεντρική κύρτωση κερατοειδούς	Ελάχιστο πάχος κεντρικού κερατοειδή >400 μm	Ελάχιστο πάχος κεντρικού κερατοειδή 300-400 μm	Ελάχιστο πάχος κεντρικού κερατοειδή <300 μm
	Μυωπία/ Αστιγματισμός <5.00 D	Μυωπία/ Αστιγματισμός 5.00- 8.00 D	Μυωπία/ Αστιγματισμός 8.00- 10.00 D	Μη δυνατή διάθλαση (σκιασκοπία)
	Κεντρική K (Mean K) <48.0 D	Κεντρική K (Mean K) <53.0 D	Κεντρική K (Mean K) >53.0 D	Κεντρική K (Mean K) >55.0 D
		Απουσία ουλών	Απουσία ουλών	Παρουσία ουλών στο κέντρο

Πίνακας 2.3. Ταξινόμηση κερατόκωνου με το σύστημα παραμέτρων ABCD.⁵³

	Παράμετροι			
	A	B	C	D
Στάδιο 0	>7.25mm / <46.5 D	>5.90mm / <57.25 D	>490μm	= 20/20
Στάδιο I	>7.05mm / <48.0 D	>5.70mm / <59.25 D	>450μm	<20/20
Στάδιο II	>6.35mm / <53.0 D	>5.15mm / <65.5 D	>400μm	<20/40
Στάδιο III	>6.15mm / <55.0 D	>4.95mm / <68.5 D	>300μm	<20/100
Στάδιο IV	<6.15mm / >55.0 D	<4.95mm / >68.5 D	=300μm	<20/400

Μια πιο αδρή ταξινόμηση του κερατόκωνου με μοναδικό παράγοντα τις κερατομετρικές ενδείξεις και στους δύο μεσημβρινούς είναι η ταξινόμηση κατά Buxton:⁵⁶

- Αρχόμενος ή ήπιος: <45 D
- Μέτριος: 46-52 D
- Σοβαρός: 53-59 D
- Προχωρημένος: >60 D

Ακολουθεί μια ταξινόμηση του κερατόκωνου με βάση τον τοπογραφικό δείκτη Central Keratoconus Index (CKI) στην Ενότητα 3.6: Τοπογραφία κατά τον κερατόκωνο.

2.8. Αντιμετώπιση-θεραπεία κερατόκωνου

Ο κερατόκωνος είναι μια προοδευτική, μη αναστρέψιμη εκτασία του κερατοειδή, δηλαδή, άπαξ και εμφανιστεί δεν μπορεί να υποχωρήσει, παρά μόνο να εξελιχθεί ή να παύσει. Οι οφθαλμίατροι και οι οπτικοί-οπτομέτρες, βέβαια, διαθέτουν αρκετά εργαλεία, τα οποία μπορούν να σταματήσουν την περαιτέρω ανάπτυξη του κώνου και να αποκαταστήσουν ως έναν βαθμό την οπτική οξύτητα του πάσχοντα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι τόσο μη-επεμβατικές, οι οποίες παρέχουν βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, όσο και επεμβατικές τεχνικές, οι οποίες εξασφαλίζουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σε βάθος χρόνου.

Η επιλογή του κατάλληλου χειρισμού για τον κερατοκωνικό ασθενή, τις περισσότερες φορές, γίνεται με κριτήριο το στάδιο της πάθησης καθώς και τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Στα πρώιμα στάδια της νόσου, η αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας επιτυγχάνεται με γυαλιά οράσεως καθώς και συμβατικούς μαλακούς φακούς επαφής. Όσο όμως η εκτασία εξελίσσεται και ο ανώμαλος αστιγματισμός αποτελεί την κύρια αιτία μείωσης της όρασης, οι δύο παραπάνω λύσεις αποτυγχάνουν και η εφαρμογή πιο εξειδικευμένων φακών επαφής αποτελεί μονόδρομο για την οπτική αποκατάσταση.⁵⁷ Έτσι, σε πιο προχωρημένα στάδια κερατόκωνου, χορηγούνται κατά κόρον άκαμπτοι κερατοκωνικοί φακοί επαφής, φακοί σκληρικής στήριξης, υβριδικοί φακοί επαφής καθώς και εφαρμογές τύπου «σάντουιτς», οι λεγόμενες rigny-back εφαρμογές.⁵⁸ Οι παραπάνω εφαρμογές φακών επαφής, με την αρωγή της δακρυϊκής στιβάδας, στοχεύουν στην μηχανική επιπέδωση της πρόσθιας καμπυλότητας του κερατοειδούς με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της μειωμένης οπτικής οξύτητας και ίσως την επιβράδυνση της εξέλιξης της πάθησης σε κάποιες περιπτώσεις.⁵⁵

Επίσης, μια εναλλακτική, επεμβατικότερη επιλογή είναι η ένθεση ενδοκερατοειδικών δακτύλιων (ICRS). Οι δακτύλιοι αυτοί κατασκευάζονται κυρίως από PMMA και η τοποθέτησή τους αποσκοπεί στην γεωμετρική αναδιάταξη του κερατοειδούς, ομαλοποιώντας την καμπυλότητά του με στόχο την επίτευξη καλύτερης όρασης.⁵⁹ Οι ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι, τοποθετούνται συνήθως στο στρώμα ασθενών σε πρώιμα στάδια κερατόκωνου με μια ελάχιστη επεμβατική μέθοδο.⁶⁰ [Εικ. 2.18] Τέλος, οι ICRS διαμορφώνουν κατάλληλα την κερατοειδική επιφάνεια διευκολύνοντας την εφαρμογή φακών επαφής σε προχωρημένα στάδια κώνου.

Οι παραπάνω θεραπευτικές μέθοδοι, αποσκοπούν κυρίως στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας και δεν επιδρούν στην εξελικτική πορεία της πάθησης. Όσον αφορά την αναστολή της εξέλιξης του κερατόκωνου, οι τρόποι αντιμετώπισης γίνονται περισσότερο επεμβατικοί.

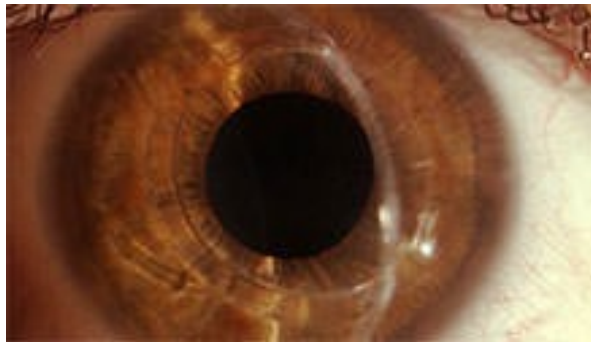
Επανάσταση στην οφθαλμολογία, έχει φέρει η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (cross-linking). Η νέα αυτή καινοτόμα διαδικασία εφαρμόζεται σε μέτριους

κερατόκωνους (έως στάδιο Amsler III) και έχει ως στόχο την αποκατάσταση ως ένα βαθμό της οπτικής οξύτητας αλλά και την παύση εξέλιξης της εκτασίας με την χρήση UV-A ακτινοβολίας και βιταμίνης B₂ (ριβοφλαβίνη), τα οποία αποδεδειγμένα αυξάνουν την ακαμψία του κερατοειδή. Η τεχνική διασύνδεσης κολλαγόνου αναλύεται στο Κεφάλαιο 4: Cross-Linking

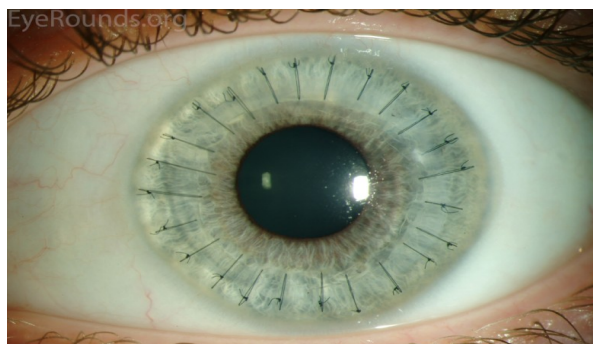
Τέλος, σε προχωρημένα στάδια κερατόκωνου, η μόνη αποτελεσματική μέθοδος για την διαφύλαξη της όρασης αλλά και της κερατοειδικής συνοχής είναι η κερατοπλαστική, δηλαδή, η μεταμόσχευση κερατοειδούς.⁶¹ Παρά τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η κερατοπλαστική στην ανακατάταξη του κερατοειδή, εγγυμονεί και κινδύνους οι οποίοι μπορεί να είναι, απόρριψη του μοσχεύματος και αργή αποκατάσταση της όρασης. Η μεταμόσχευση κερατοειδούς μπορεί να χωριστεί σε:⁶²

- Μεταμόσχευση ολικού πάχους (PKP). [Εικ. 2.19]
- Μεταμόσχευση μερικού πάχους ή τμηματική (DALK, ALTK, DSEK, DSAEK, DMEK).
- Κερατοπρόσθεση.

Παρόλο τις σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους, το 10%-20% των πασχόντων καταλήγουν τελικά σε μεταμόσχευση κερατοειδή.⁶³ Βέβαια, το κλειδί για την επιτυχημένη διαχείριση του κερατόκωνου είναι η έγκαιρη διάγνωση.



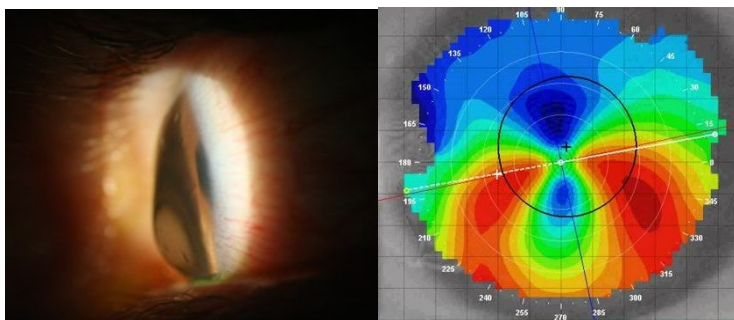
Εικόνα 2.18. Ασθενής με ενδοστρωματικό δακτύλιο ICRS. (Πηγή: www.eyeworld.org)



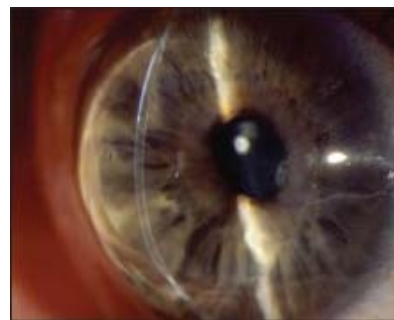
Εικόνα 2.19. Χαρακτηριστική εικόνα ραμμάτων έπειτα από μεταμόσχευση κερατοειδούς PKP. (Πηγή: webeye.ophth.uiowa.edu)

2.9. Λοιπές εκτασίες κερατοειδή

- **Διαφανής περιφερική εκφύλιση (Pellucid Marginal Degeneration, PMD):** Επηρεάζει συνήθως άντρες μεταξύ της δεύτερης και πέμπτης δεκαετίας ζωής. Στην PMD εμφανίζεται μια μηνοειδής περιοχή λέπτυνσης στον κατώτερο περιφερειακό κερατοειδή κυρίως μεταξύ 5^{ης} και 7^{ης} ώρας.⁶⁴ Η διάγνωση της PMD γίνεται με ανίχνευση της μηνοειδούς λέπτυνσης στη λυχνία και η διαφοροδιάγνωση από τον κερατόκωνο γίνεται με βάση την έλλειψη των κλινικών σημείων του κερατόκωνου. Τέλος, η τοπογραφία της PMD διαφέρει πολύ από του κερατόκωνου αφού παρουσιάζεται μοτίβο δίκην «δαγκανών αστακού» (lobster-claw pattern).⁵⁵ [Εικ. 2.20]
- **Κερατόσφαιρα (Keratoglobus):** Η κερατόσφαιρα είναι μια συγγενής, αμφοτερόπλευρη κερατεκτασία η οποία χαρακτηρίζεται από γενικευμένη, κυρίως στην περιφέρεια, λέπτυνση του κερατοειδή και σφαιρική προβολή του κερατοειδούς προς τα έξω.⁶⁵ Η διαφοροδιάγνωση από τον κερατόκωνο γίνεται συνήθως λόγω σχήματος και ηλικίας, αφού στην κερατόσφαιρα το σχήμα του κερατοειδή είναι σφαιρικό παρά κωνικό και εμφανίζεται στη νεογνική κυρίως ηλικία. [Εικ. 2.21]
- **Μετεγχειρητική εκτασία κερατοειδή:** Η μετεγχειρητική εκτασία, είναι μια κατάσταση η οποία εμφανίζεται ως επιπλοκή έπειτα από διαθλαστικές επεμβάσεις LASIK.⁶⁶ Το ποσοστό εμφάνισης της έπειτα από επέμβαση είναι 0,2% και συνήθως αντιμετωπίζεται με τη μέθοδο του cross-linking.



Εικόνα 2.20. Η διαφανής περιφερική εκφύλιση όπως φαίνεται κατά την επισκόπηση με λυχνία (αριστερά) και όπως απεικονίζεται σε τοπογραφικό χάρτη (δεξιά). (Πηγή: www.precisionfamilyeyecare.com)



Εικόνα 2.21. Κερατόσφαιρα. Παρατηρείται έντονη λέπτυνση στον περιφερειακό κερατοειδή. (Πηγή: www.clspectrum.com)

ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ

Η τοπογραφία κερατοειδούς, αποτελεί μια σύγχρονη εξεταστική μέθοδο ποσοτικής και ποιοτικής αξιολόγησης της μορφολογίας του κερατοειδή.⁵⁵ Κατεξοχήν, κατά την τοπογραφία, η πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδή φωτογραφίζεται και ύστερα από επεξεργασία σε ένα ειδικό λογισμικό, παρουσιάζεται με τη μορφή έγχρωμου χάρτη σε διάφορες εκδοχές. Η τοπογραφία είναι μια ανέπαφη, γρήγορη και ακριβής διαγνωστική εξέταση, εξαιρετικά χρήσιμη στους επαγγελματίες της όρασης.⁶⁷ Οι σημαντικότερες πληροφορίες που παρέχει μια τοπογραφία, αφορούν την καμπυλότητα, το πάχος, την ομαλότητα και την διοπτρική ισχύ σε κάθε σημείο του κερατοειδούς.

3.1. Εφαρμογές της τοπογραφίας στην οπτομετρία

Η τοπογραφία κερατοειδούς σε συνδυασμό με την επισκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, αποτελεί σήμερα, αναπόσπαστο κομμάτι της οφθαλμολογικής εξέτασης. Διενεργώντας μια τοπογραφική εξέταση, ο εκάστοτε εξεταστής λαμβάνει χρήσιμες πληροφορίες για την ομαλότητα και την ακεραιότητα κάθε οφθαλμικής επιφάνειας. Τα τελευταία χρόνια, η τοπογραφία κερατοειδούς χρησιμοποιείται ευρέως τόσο από οπτικούς-οπτομέτρους, όσο και από οφθαλμιάτρους για μια πληθώρα εφαρμογών.

Αρχικά, ο οπτικός-οπτομέτρους, διαθέτει την κατάρτιση να εξετάζει ασθενείς με τα σύγχρονα τοπογραφικά συστήματα. Έτσι, πολλοί εφαρμοστές φακών επαφής σήμερα, έχουν αντικαταστήσει τα συμβατικά κερατόμετρα (πχ. Javal) με σύγχρονα τοπογραφικά απεικονιστικά συστήματα, λόγω του εύρους της σάρωσης και της ακρίβειας που προσφέρουν σε σχέση με τα κερατόμετρα.⁶⁸

Αναλυτικότερα, ο τοπογράφος παρέχει αξιόπιστα δεδομένα για την πρόσθια επιφάνεια του οφθαλμού, όπως η ακτίνα καμπυλότητας, η διοπτρική ισχύς του κερατοειδή και η οριζόντια ορατή διάμετρος ίριδας (HVID) τα οποία αξιοποιούνται από τον οπτικό-οπτομέτρη για την εφαρμογή ειδικών φακών επαφής.⁶⁹ Τέτοιοι φακοί επαφής είναι συνήθως, άκαμπτοι αεροδιαπερατοί (RGP), σκληρικοί, ορθοκερατολογικοί και φυσικά κερατοκωνικοί. Αξίζει να αναφερθεί, ότι κάποια τοπογραφικά συστήματα δίνουν την δυνατότητα προσομοίωσης της εφαρμογής φακών επαφής με μοτίβα φλουορεσκεϊνης

χωρίς να απαιτείται ενστάλαξη αυτής. Επιπρόσθετα, ο τοπογράφος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανέπαφη αξιολόγηση της σταθερότητας του δακρυϊκού φίλμ από τον οπτικό-οπτομέτρη με το Non-Invasive Break Up Time (NIBUT). Κατά το NIBUT δεν ενσταλάζονται σταγόνες φλουορεσκεΐνης σε αντίθεση με το κλασικό Break Up Time (BUT) και ο τοπογράφος δεν έρχεται σε επαφή με τον οφθαλμό και τα βλέφαρα.⁷⁰ Ουσιαστικά, στο NIBUT ο δίσκος Placido προβάλλεται στην πρόσθια κερατοειδική επιφάνεια, και ο εξεταστής παρατηρεί και μετρά μέσα από την οθόνη του υπολογιστή το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την διάσπαση της δακρυϊκής συνοχής, η οποία αποτυπώνεται ως παραμόρφωση των προβαλλόμενων δακτυλίων.

Από την άλλη πλευρά, όσον αφορά την κλινική πράξη, η τοπογραφία κερατοειδούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο από τον κλινικό οπτομέτρη σε ένα ευρύ φάσμα περιστατικών. Πιο συγκεκριμένα, η απεικόνιση του κερατοειδή είναι απαραίτητη για την επιλογή κατάλληλων υποψηφίων για διαθλαστική χειρουργική καθώς και για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών στο μετεγχειρητικό στάδιο.⁷¹

Επιπλέον, η τοπογραφία κερατοειδούς είναι το πιο απαραίτητο εργαλείο όσον αφορά την ανίχνευση του κερατόκωνου και τον προσδιορισμό της θέσης της κορυφής του κώνου. Με τα σύγχρονα τοπογραφικά συστήματα, αφενός μπορούμε να εντοπίσουμε τον κερατόκωνο στα πρώιμα κιάλας στάδιά του και αφετέρου μπορούμε, συγκρίνοντας παλαιότερες με νέες τοπογραφίες, να παρακολουθούμε την εξέλιξη του.⁷²

3.2. Είδη τοπογράφων

3.2.1. Αρχή Placido

Η αρχή τοπογραφικής απεικόνισης Placido εφευρέθηκε στα τέλη του 19ου αιώνα από τον Antonio Placido (1880) και χρησιμοποιείται ως βασική αρχή τοπογραφίας έως και σήμερα. [Εικ. 3.1] Κατά την τοπογραφία Placido, εναλλασσόμενοι ομόκεντροι φωτεινοί δακτύλιοι προβάλλονται πάνω στον κερατοειδή και ανακλώνται από το δακρυϊκό φίλμ, ενώ ταυτόχρονα μια κάμερα καταγράφει το μοτίβο της αντανάκλασης. Το δακρυϊκό φίλμ όντας σε επαφή με την πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, αντικατοπτρίζει το σχήμα της.⁷² Έπειτα ένα ειδικό λογισμικό στον υπολογιστή, μετατρέπει το μοτίβο της αντανάκλασης σε πολύχρωμο τοπογραφικό χάρτη.

Η χρήση του τοπογράφου Placido είναι αρκετά απλή, ωστόσο, τεχνολογικά υστερεί σε σχέση με άλλους τοπογράφους διότι, αφενός δεν παρέχει πληροφορίες για τον οπίσθιο κερατοειδή και το πάχος του και αφετέρου η αξιοπιστία των μετρήσεών του συχνά επηρεάζεται από σκιάς της μύτης και των βλεφαρίδων καθώς και από την ποιότητα των δακρύων (πχ. ξηροφθαλμία). Τέλος, η κλασική Placido είναι αρκετά έγκυρη για την

εφαρμογή φακών επαφής αλλά δεν παρέχει εμπειριστατωμένη εικόνα για τον κερατόκωνο, διότι, περιορίζεται μόνο στην μέτρηση της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδή.⁷³

3.2.2. Orbscan (II)

Οι τοπογράφοι Orbscan εμφανίστηκαν το 1995 και κυκλοφορούν στο εμπόριο από την εταιρεία Bausch and Lomb Surgical. [Εικ. 3.2] Οι τοπογράφοι Orbscan II, είναι οι μοναδικοί που συνδυάζουν τις τεχνολογίες slit topography scanning και Placido συγκεντρώνοντας έτσι τα πλεονεκτήματα των τεχνολογιών αυτών.⁷⁴ Σε αυτά τα τοπογραφικά συστήματα ταυτόχρονα με την προβολή των δακτυλίων Placido πάνω στην κερατοειδική επιφάνεια, προβάλλονται επιπλέον και σαράντα πολύ λεπτές κάθετες δέσμες ρινικά και κροταφικά, σαρώνοντας εκείνες τις περιοχές.⁷²

Οι τοπογράφοι Orbscan πλεονεκτούν σε σχέση με τους κλασικούς Placido, διότι μπορούν να καταγράψουν ανυψωτικές διαφορές του κερατοειδή, σχηματίζοντας χρωματιστούς χάρτες δύο διαστάσεων. Βέβαια, το κύριο πλεονέκτημα των τοπογράφων αυτών, είναι η απεικόνιση τόσο της πρόσθιας όσο και της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδή.⁷⁵ Τέλος, τα μειονεκτήματα του Orbscan προέρχονται κυρίως από την χρήση της Placido τεχνολογίας, οπότε οι σκιάσεις και το δάκρυ διαδραματίζουν και εδώ σημαντικό ρόλο.

3.2.3. Pentacam

Οι τοπογράφοι Pentacam (Oculus, Germany), στηρίζονται στην τεχνολογία Scheimpflug. Κατά την Scheimpflug, μια περιστρεφόμενη κάμερα καταγράφει έως και πενήντα εικόνες του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού σε λιγότερο από πέντε δευτερόλεπτα αναλύοντας έως και 25.000 σημεία του κερατοειδή. Οι εικόνες αυτές αναλύονται έπειτα από ειδικό λογισμικό το οποίο κατασκευάζει τους τοπογραφικούς χάρτες ακόμα και σε τρεις διαστάσεις.⁷⁶ Το Pentacam, έχει δυνατότητες προσομοίωσης του προσθίου θαλάμου, παχυμετρίας και εννοείται αξιολόγησης της μορφολογίας της κερατοειδικής επιφάνειας. Από τα κυριότερα πλεονεκτήματα του Pentacam είναι η μεγάλη κερατοειδική κάλυψη και η ταχύτητα της εξέτασης.⁷⁵ [Εικ. 3.3]

3.2.4. Galilei

Το σύστημα Galilei (Zeimer, Germany) είναι ένα εκπληκτικά ακριβές οπτικό σύστημα για την τοπογραφία κερατοειδούς. [Εικ. 3.4] Η λειτουργία του βασίζεται τόσο στη Scheimpflug (με την χρήση δύο καμερών) όσο και στους δίσκους Placido συνδυάζοντας τα πλεονεκτήματα των δύο αυτών τεχνολογιών όπως έχουν περιγραφεί παραπάνω. Σύμφωνα με την κατασκευάστρια εταιρεία το Galilei είναι το μόνο μηχάνημα το οποίο συνδυάζει τοπογραφία, παχυμετρία και βιομετρία οφθαλμού.⁷⁷

3.2.5. Cassini

Οι τοπογράφοι Cassini είναι οι πιο προηγμένοι τεχνολογικά που κυκλοφορούν στην αγορά.[Εικ. 3.5] Το σύστημα Cassini περιέχει 500-700 κόκκινες, πράσινες και κίτρινες λυχνίες LED, όπου κάθε μία από αυτές αντιστοιχεί σε ένα μοναδικό σημείο του κερατοειδή, λειτουργώντας όπως ένα σύστημα GPS.⁷⁸ Το κύριο πλεονέκτημα του Cassini, είναι ότι διαθέτει ξεχωριστούς αλγόριθμους για κάθε LED και συνεπώς για αρκετά σημεία του κερατοειδή, παρέχοντας υψηλή ακρίβεια μετρήσεων σε σχέση με τα άλλα τοπογραφικά συστήματα που λειτουργούν με ένα κοινό αλγόριθμο για ολόκληρο τον κερατοειδή.⁵⁵ Οι τοπογράφοι αυτοί λαμβάνουν εξαιρετικά ακριβής και γρήγορες μετρήσεις.



Εικόνα 3.1. Τοπογράφος με δακτυλίους Placido. (Πηγή: www.oculus.de)



Εικόνα 3.2. Ο τοπογράφος Orbscan II. (Πηγή: www.emseye.com)



Εικόνα 3.3. Ο τοπογράφος Pentacam. (Πηγή: www.avnetmedical.com)



Εικόνα 3.4. Ο τοπογράφος Galilei. (Πηγή: www.medicalsintl.com)



Εικόνα 3.5. Το τοπογραφικό σύστημα Cassini. (Πηγή: www.opthalmologyweb.com)

3.3. Απεικόνιση αποτελεσμάτων τοπογραφίας-Τοπογραφικοί χάρτες

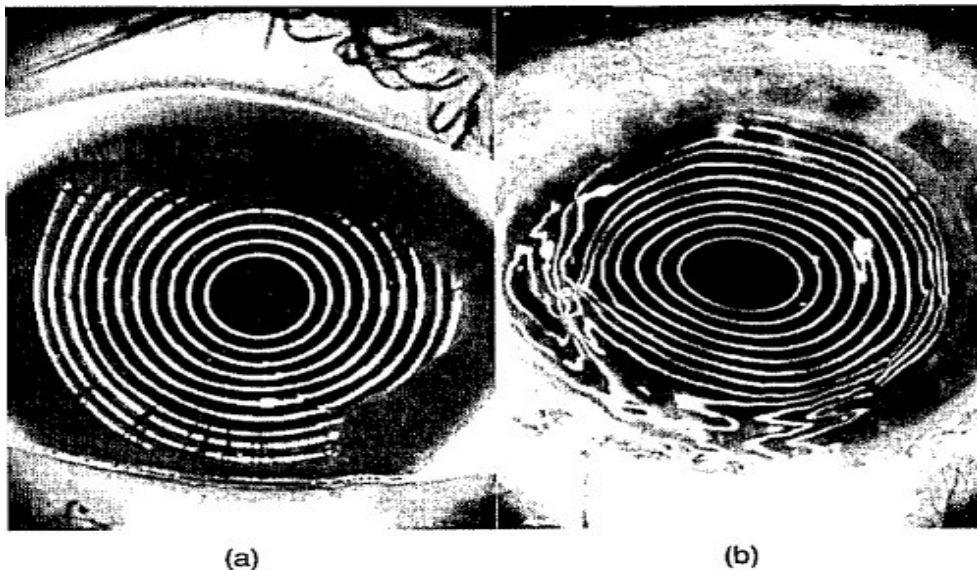
Η τοπογραφία κερατοειδούς αποτελεί ένα εξαιρετικά ακριβές διαγνωστικό απεικονιστικό σύστημα. Σε αυτή, η αναλυτική απεικόνιση της μορφολογίας του κερατοειδή γίνεται με τη χρήση τόσο δισδιάστατων όσο και τρισδιάστατων πολύχρωμων χαρτών. Προκειμένου, να ερμηνευτούν αυτοί οι χάρτες και να εξαχθούν συμπεράσματα για τον εκάστοτε υπό εξέταση κερατοειδή, θα πρέπει να αποκωδικοποιηθούν τα χρώματα του χάρτη.

Αναλυτικότερα, στην χρωματική αποκωδικοποίηση του χάρτη, οι αποχρώσεις της κλίμακας που πλησιάζουν προς το κόκκινο (θερμά χρώματα), ανταποκρίνονται σε υψηλότερες τιμές καμπυλότητας (χαμηλότερες ακτίνες καμπυλότητας-πιο κυρτές περιοχές) ή διοπτρικής ισχύος, ενώ, το αντίθετο συμβαίνει όταν οι αποχρώσεις του χάρτη πλησιάζουν στο μπλε (ψυχρές αποχρώσεις). Γενικότερα, οι περιοχές με πράσινο χρώμα

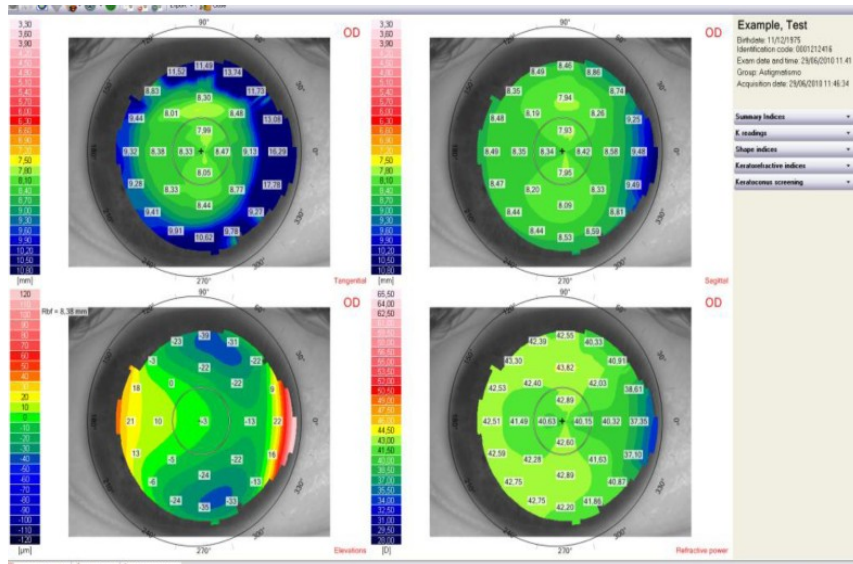
συναντώνται σε τιμές κοντά στον μέσο φυσιολογικό όρο, ενώ, οι κόκκινες αποχρώσεις στους χάρτες, θα πρέπει να προκαλούν ανησυχία στον εξεταστή.⁷⁹ Επίσης, στους τοπογράφους που βασίζονται στην αρχή Placido, όταν υπάρχει οποιαδήποτε ανωμαλία κερατοειδή, το είδωλο των ομόκεντρων κύκλων παραμορφώνεται. [Εικ. 3.6] Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι τοπογραφικοί χάρτες είναι:^{80,81,82,83}

- **Αξονικός χάρτης (axial map):** Είναι ο συνηθέστερος χάρτης διότι αποτελεί τον καλύτερο και ευκολότερο τρόπο για μια γρήγορη επισκόπηση της ισχύος του κερατοειδή. [Εικ. 3.7] Στον αξονικό χάρτη, παρουσιάζεται η ακτίνα καμπυλότητας η οποία είναι υπολογισμένη για μια συγκρίσιμη σφαίρα με κέντρο περιστροφής στον άξονα της κερατοτοπογραφίας. Ο χάρτης αυτός είναι ο ιδανικός για χρήση κατά την εφαρμογή φακών επαφής, ωστόσο, οι ενδείξεις του δεν είναι τόσο έγκυρες όσον αφορά το ακριβές σχήμα του κερατοειδή. Σε σχέση με άλλους χάρτες υστερεί στο γεγονός ότι έχει περιορισμένη ακρίβεια στην μέτρηση του περιφερειακού κερατοειδή.
- **Διαθλαστικός χάρτης (refraction map):** Στον διαθλαστικό χάρτη φαίνεται η πραγματική διαθλαστική δύναμη σε κάθε σημείο του κερατοειδούς, η οποία υπολογίζεται στον τοπογράφο με βάση το νόμο του Snell. Χρησιμοποιείται αρκετά κατά τον μετεγχειρητικό έλεγχο έπειτα από διαθλαστικές επεμβάσεις. [Εικ. 3.8]
- **Εφαπτομενικός χάρτης (tangential map):** Οι εφαπτομενικοί χάρτες είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι και ακριβείς καθώς μετρούν την ακτίνα καμπυλότητας για κάθε σημείο του κερατοειδή ξεχωριστά. [Εικ. 3.7] Σε αντίθεση με τον αξονικό χάρτη, ο υπολογισμός της καμπυλότητας γίνεται με βάση τα γειτονικά σημεία και όχι με τον άξονα περιστροφής. Αυτοί οι χάρτες, αποτελούν χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στον εντοπισμό των τοπικών αλλαγών του κερατοειδούς και στην ανίχνευση της κορυφής του κώνου κατά τον κερατόκωνο με μεγαλύτερη ευαισθησία από ότι οι αξονικοί χάρτες.⁸⁴
- **Χάρτης ανύψωσης (elevation map):** Σε αυτόν τον χάρτη παρουσιάζεται το σχήμα και η ανυψωτική αύξηση του κερατοειδή σε σχέση με μια ιδανική επιφάνεια αναφοράς (best fit sphere). [Εικ. 3.8] Σημεία με θερμά χρώματα υποδηλώνουν ότι είναι υψηλότερα (πιο κυρτά) από την επιφάνεια αναφοράς ενώ, σημεία με ψυχρά χρώματα βρίσκονται χαμηλότερα (πιο επίπεδα). Ο χάρτης αυτός, χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις διάγνωσης ανώμαλου κερατοειδή, σε εφαρμογή σκληρών αεροδιαπερατών φακών επαφής, σε εφαρμογές ορθοκερατολογικών φακών και σε διαθλαστική χειρουργική. Οι χάρτες ανύψωσης, επίσης, είναι διαθέσιμοι στα Orbscan και Pentacam και μπορούν να εντοπίσουν ακόμα και τον υποκλινικό κερατόκωνο με βάση την υψομετρική διαφορά της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδή.

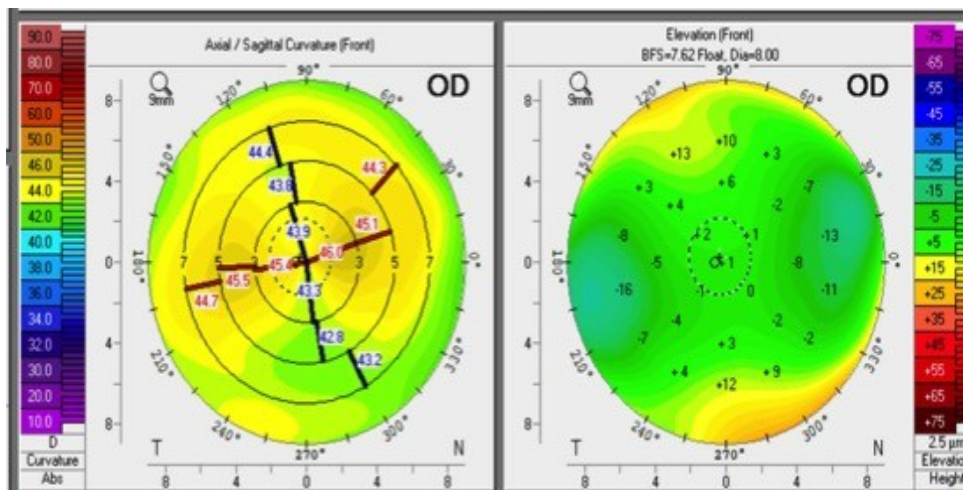
- **Παχυμετρικός χάρτης (corneal thickness map):** Σε ορισμένα μόνο τοπογραφικά συστήματα όπως τα Scheimpflug, υπάρχει ο παχυμετρικός χάρτης. Αυτός ο χάρτης είναι χρήσιμος διότι παρουσιάζει το πάχος του κερατοειδή σε mm σε όλα του τα σημεία, προσφέροντας έτσι την δυνατότητα για διάγνωση εκτασιών του κερατοειδή σε πρώιμα στάδια. Με ψυχρά χρώματα εμφανίζονται οι παχύτερες περιοχές κυρίως της περιφέρειας ενώ με θερμότερα οι περιοχές με λέπτυνση.
- **Διαφορικοί χάρτες (differential maps):** Κάνοντας αυτή την επιλογή στον τοπογράφο, ο εκάστοτε εξεταστής έχει τη δυνατότητα να συγκρίνει έως τέσσερις χάρτες μεταξύ τους και να καταγράψει τυχόν διαφορές που είναι δύσκολο να ανιχνευθούν με απλή παρατήρηση.
- **Χάρτες εκτροπομετρίας και μετώπου κύματος (wavefront analysis):** Οι χάρτες αυτοί χρησιμοποιούνται ευρέως στον προεγχειρητικό έλεγχο των διαθλαστικών επεμβάσεων. Ουσιαστικά, αυτοί οι χάρτες, χρησιμοποιώντας τα πολυώνυμα Zernike, παρέχουν πληροφορίες για τις εκτροπές ανώτερης τάξης του οφθαλμού, το βάθος πεδίου και την ευαισθησία αντίθεσης. [Εικ. 3.9]



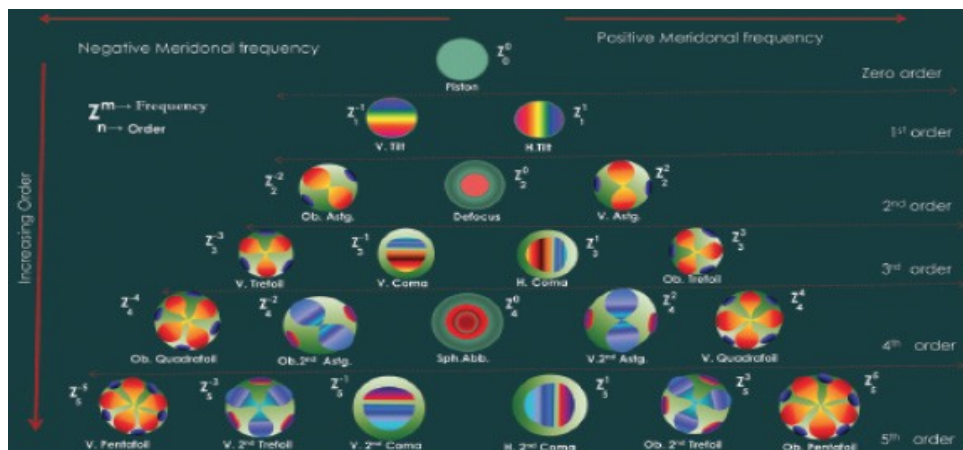
Εικόνα 3.6. a) Αντανάκλαση Placido ενός υγιούς κερατοειδούς και b) Αντανάκλαση Placido κατά τον κερατόκωνο. (Πηγή: www.osapublishing.org)



Εικόνα 3.7. Ο φυσιολογικός κερατοειδής με αστιγματισμό σύμφωνα με τον κανόνα όπως φαίνεται σε: Α. Πάνω αριστερά: Εφαπτομενικός Χάρτης, Β. Πάνω δεξιά: Αξονικός Χάρτης, Γ. Κάτω αριστερά: Χάρτης Ανύψωσης και Δ. Κάτω δεξιά: Διαθλαστικός Χάρτης. (Πηγή: Σημειώσεις Κλινικής Οπτομετρίας ΣΤ' Εξάμηνο Οπτικής-Οπτομετρίας)



Εικόνα 3.8. Αξονικός (αριστερά) και ανυψωτικός (δεξιά) χάρτης ενός φυσιολογικού κερατοειδή με αστιγματισμό παρά τον κανόνα. (Πηγή: www.eyeguru.org)



Εικόνα 3.9. Σχηματικό διάγραμμα των πολυώνυμων κατά Zernike. (Πηγή: crstodayeurope.com)

3.4. Τοπογραφικοί δείκτες

Αν και οι έγχρωμοι τοπογραφικοί χάρτες αποτελούν έναν γρήγορο τρόπο ποιοτικής αξιολόγησης του κερατοειδούς, δεν παρέχουν αριθμητικές τιμές για την αξιολόγηση των περιστατικών. Για τον λόγο αυτό, αναπτύχθηκαν τοπογραφικοί αριθμητικοί δείκτες σε όλα τα σύγχρονα τοπογραφικά συστήματα που βοηθούν στην στοχευμένη παρατήρηση του κερατοειδούς. Βέβαια, οι δείκτες διαφέρουν από τοπογράφο σε τοπογράφο, ενώ ο ίδιος δείκτης μπορεί να υπολογίζεται διαφορετικά σε κάθε συσκευή. Ωστόσο, οι δείκτες στο σύνολό τους, παρέχουν στον εξεταστή χρήσιμα αριθμητικά δεδομένα τόσο για την εφαρμογή εξειδικευμένων φακών επαφής όσο και για τον κερατόκωνο. Αναλυτικότερα, οι πιο σημαντικοί δείκτες κατά την τοπογραφία είναι:^{55,67,69,79,85}

- **SimK:** Simulated Keratometry. Παρέχει πληροφορίες για την καμπυλότητα του κερατοειδούς στα κεντρικά 3 mm. Χρήσιμη τιμή για τον εντοπισμό του κερατοειδικού αστιγματισμού.
Φυσιολογικές τιμές: <47.2 D ή >7.2 mm
- **SimKs:** Ο κυρτότερος (steeper) μεσημβρινός στο κέντρο του κερατοειδή.
- **SimKf:** Ο πιο επίπεδος (flatter) μεσημβρινός με διαφορά 90° από τον κυρτότερο.
- **I-S:** Inferior-Superior. Δείχνει την διαφορά διοπτρικής ισχύος μεταξύ της άνω και της κάτω επιφάνειας του κερατοειδή.
Φυσιολογικές τιμές: <1.4
- **KPI:** Keratoconus Prediction Index. Η επί τοις εκατό (%) πρόβλεψη ύπαρξης κερατόκωνου. Το ποσοστό υπολογίζεται με βάση τους άλλους δείκτες εκτός του AVE-IN.
Φυσιολογικές τιμές: <20%
- **CSI:** Παρουσιάζει τη διαφορά ισχύος μεταξύ κεντρικής και περιφερειακής μοίρας του κερατοειδή.
Φυσιολογικές τιμές: -0.28-0.80
- **IVA:** Index of Vertical Asymmetry. Δείκτης ασυμμετρίας επιφάνειας. Παρουσιάζει τη διαφορά καμπυλότητας μεταξύ ανώτερης και κατώτερης μοίρας του κερατοειδή.
- **CKI:** Central Keratoconus Index. Ο λόγος μεταξύ της μέσης ακτίνας καμπυλότητας σε έναν περιφερειακό δακτύλιο προς τη μέση ακτίνα καμπυλότητας του κεντρικού δακτυλίου.

- **AVE-IN:** Το πάχος του κερατοειδή κεντρικά μετρημένο σε μm.
- **DSI:** Η μέση διαφορά διοπτρικής ισχύος μεταξύ τομών 45°.
Φυσιολογικές τιμές: 0.21-3.51
- **OSI:** Η μεγαλύτερη διαφορά διοπτρικής ισχύος σε απέναντι κυκλικού τομείς.
Φυσιολογικές τιμές: -0.55-2.09
- **AA:** Analyzed Area. Ο λόγος της περιοχής δεδομένων που αναλύεται προς την ολική κερατοειδική επιφάνεια.
Φυσιολογικές τιμές: 0.70-0.94
- **IAI:** Irregular Astigmatism Index. Η μέση διακύμανση της διοπτρικής δύναμης κατά μήκος κάθε ημι-μεσημβρινού.
Φυσιολογικές τιμές: 0.19-0.49
- **CEI:** Corneal Eccentricity Index. Μας παρέχει πληροφορίες για την εκκεντρότητα του κεντρικού κερατοειδή.
Φυσιολογικές τιμές: -0.114-0.806
- **Kprob:** Keratoconus Probability. Η επί τοις εκατό (%) πιθανότητα ύπαρξης κερατόκωνου.
Φυσιολογικές τιμές: <15-20%
- **SDP:** Η απόκλιση όλων των μετρήσεων διοπτρικής ισχύος που παρουσιάζονται στον χάρτη.
Φυσιολογικές τιμές: 0.37-1.33
- **Rmin:** Η μικρότερη ακτίνα καμπυλότητας του κερατοειδούς.
- **SRI:** Surface Irregularity Index. Υποδηλώνει την ομαλότητα της κερατοειδικής επιφάνειας σε μια κεντρική περιοχή (περίπου 10 δακτύλιοι Placido). Τιμές που τείνουν προς το μηδέν υποδηλώνουν ομαλό κερατοειδή.
Φυσιολογικές τιμές: 0.0-0.56
- **SAI:** Surface Asymmetry Index. Η διαφορά διοπτρικής ισχύος μεταξύ σημείων του ίδιου δακτυλίου Placido που βρίσκονται σε αντιδιαμετρικές θέσεις. Οι υψηλότερες τιμές συνεπάγονται μεγαλύτερη ασυμμετρία.
Φυσιολογικές τιμές: 0.10-0.42
- **ACP:** Average Corneal Power. Η μέση τιμή διοπτρικής ισχύος του κερατοειδή στα κεντρικά σημεία λίγο πριν την κόρη.
Φυσιολογικές τιμές: 40.5-46.7 D

- **CIM:** Cornea Irregularity Measurement. Παρουσιάζει τον βαθμό ανωμαλίας της κερατοειδικής επιφάνειας συγκρίνοντάς τον με μία ιδανική σφαίρα.
Φυσιολογικές τιμές: 0.03-0.68 μm
- **BAD_D:** Υπάρχει μόνο στο Pentacam. Δίνει μια πλήρη επισκόπηση του σχήματος του κερατοειδή.

3.5. Φυσιολογικός κερατοειδής στην τοπογραφία

Όπως έχει περιγραφεί και στο Κεφάλαιο 1: Κερατοειδής, ο κερατοειδής, είναι ο πρόσθιος διάφανος χιτώνας του ανθρώπινου οφθαλμού. Αποτελεί το κυρίαρχο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού, έχει έντονη νεύρωση αλλά στερείται αγγείων.

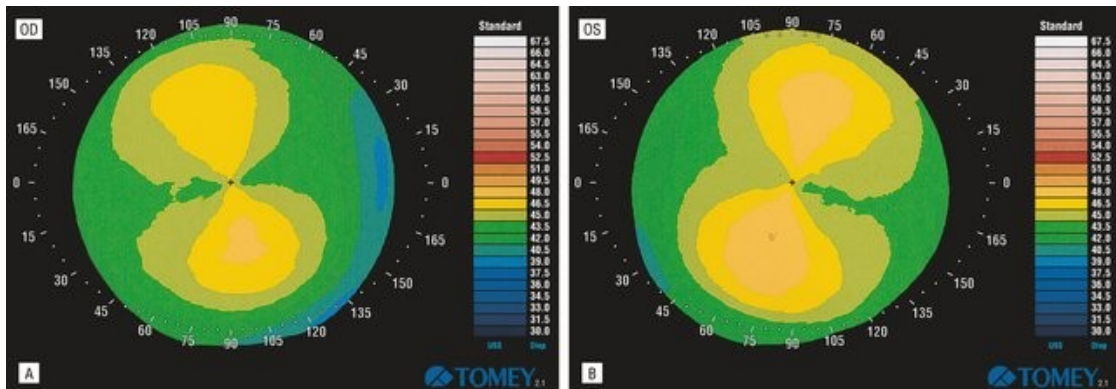
Κατά την τοπογραφία, θα πρέπει να καταστεί σαφές ότι ο όρος «φυσιολογικός κερατοειδής» καλύπτει ένα πολύ μεγάλο εύρος ομαλών κερατοειδών, που είναι μεταξύ τους διαφορετικοί. Αναλυτικότερα, η πλειονότητα των φυσιολογικών κερατοειδών, εμφανίζει ένα αμελητέο ποσό αστιγματισμού, ο οποίος πολλές φορές δεν εμφανίζεται κατά την διάθλαση αλλά εμφανίζεται στην τοπογραφία με την εικόνα ομαλής «κλεψύδρας».

Ο φυσιολογικός κερατοειδής, λοιπόν, είναι ασφαιρικός και πιο κυρτός και λεπτός στο κέντρο από ότι στην περιφέρειά του. Επιπρόσθετα, ισχύει ότι ο ρινικός κερατοειδής είναι πιο επίπεδος από τον κροταφικό. Μεταξύ των δύο οφθαλμών υπάρχει κατά κανόνα εναντιομορφισμός, δηλαδή «συμμετρία καθρέφτη».⁸⁶ [Εικ. 3.10]

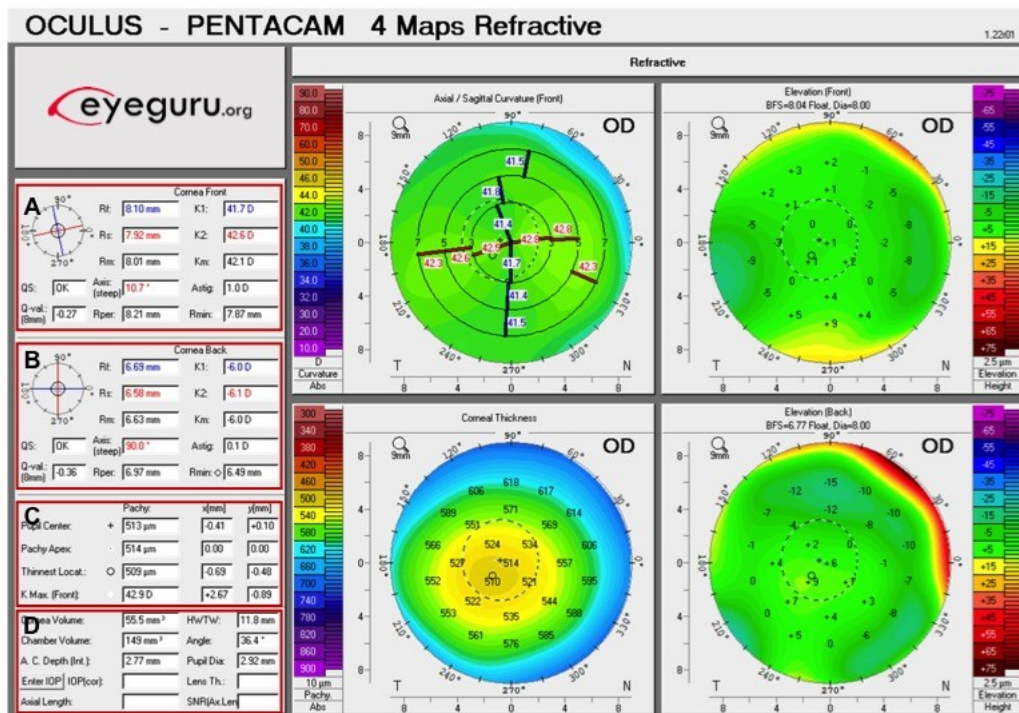
Κατά την επισκόπηση των τοπογραφικών χαρτών, ο φυσιολογικός κερατοειδής στο κέντρο του, δύναται να έχει σχήμα στρογγυλό, ωοειδές ή σχήμα «ίσης κλεψύδρας», χαρακτηριστικό ύπαρξης ομαλού κερατοειδικού αστιγματισμού. Ειδικότερα, όταν ο αστιγματισμός είναι σύμφωνα με τον κανόνα (WTR), η «κλεψύδρα» σχηματίζεται στον κατακόρυφο άξονα και ο κυρτότερος μεσημβρινός προσανατολίζεται κατακόρυφα, ενώ όταν ο σιγματισμός είναι παρά τον κανόνα (ATR), η «κλεψύδρα» είναι στον οριζόντιο άξονα και ο κυρτότερος μεσημβρινός οριζόντια.⁸⁷

Όσον αφορά την χρωματική αποκωδικοποίηση των τοπογραφικών χαρτών, ο φυσιολογικός κερατοειδής παρουσιάζεται με χρώματα κυρίως πράσινα και κίτρινα ενώ στο κέντρο και στη περιφέρεια θα πρέπει να παρατηρούνται θερμές και ψυχρές αποχρώσεις αντίστοιχα, λόγω της διαφοράς πάχους αλλά και καμπυλότητας στις περιοχές εκείνες. [Εικ. 3.11]

Τέλος, δεν είναι λίγες οι φορές που ένας φυσιολογικός κερατοειδής έχει αποτυπωθεί ως ανώμαλος σε έναν τοπογραφικό χάρτη. Αυτό, συνήθως οφείλεται σε σφάλματα του εξεταστή όπως λάθος εστίαση ή λάθος κεντράρισμα του τοπογράφου.⁸⁸ Επίσης, η αστάθεια της δακρυϊκής στιβάδας και ο φωτισμός του δωματίου, ιδίως στις τοπογραφίες Placido, μπορούν να αποπροσανατολίσουν να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση.⁸⁸



Εικόνα 3.10. Αξονικός χάρτης δύο φυσιολογικών οφθαλμών με ασigmatισμό, ενδεικτικό της συμμετρίας καθρέπτη. (Πηγή: Archives of Ophthalmology)



Εικόνα 3.11. Τέσσερις τοπογραφικοί χάρτες ενός φυσιολογικού κερατοειδή απεικονισμένοι με το σύστημα Pentacam. (Πηγή:eyeguru.org)

3.6. Τοπογραφία κατά τον κερατόκωνο

Η τοπογραφία κερατοειδούς, αποτελεί το πιο αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο όσον αφορά την πάθηση του κερατόκωνου καθώς και των άλλων κερατεκτασιών. Μέσω αυτής, μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί η θέση και η σοβαρότητα της κωνικής προβολής, το ποσό του ανώμαλου αστιγματισμού, η λέπτυνση του κερατοειδικού ιστού και η εξελικτική πορεία της πάθησης. Επίσης, με την παρουσία των τοπογραφικών δεικτών, καθιστάτε δυνατή η εκτίμηση της πιθανότητας ανάπτυξης κερατόκωνου στο μέλλον, για παράδειγμα, μετά από διαθλαστική χειρουργική. [Πιν. 3.1]

Πιο συγκεκριμένα, στους τοπογραφικούς χάρτες κατά τον κερατόκωνο παρατηρείται μια σαφής κύρτωση του κερατοειδούς είτε στο κέντρο, είτε στο κάτω μέρος του, η οποία παρουσιάζεται στον χάρτη χρωματισμένη με κόκκινο χρώμα στα προχωρημένα στάδια και κίτρινο-πορτοκαλί στα αρχόμενα.⁸⁹ [Εικ. 3.12] Επιπλέον, ο χαρακτηριστικός ανώμαλος αστιγματισμός του κερατόκωνου εμφανίζεται στους χάρτες με την μορφή «κλεψύδρας», όπως και στον φυσιολογικό, με μόνη διαφορά ότι ο ένας λοβός είναι πολύ μικρότερος από τον άλλον και όχι περίπου ίσοι. [Εικ. 3.13] Τέλος, ως προς την διοπτρική ισχύ, τιμές μεγαλύτερες των 45.00 D είναι ενδεικτικές για την ύπαρξη κερατόκωνου.⁸⁹

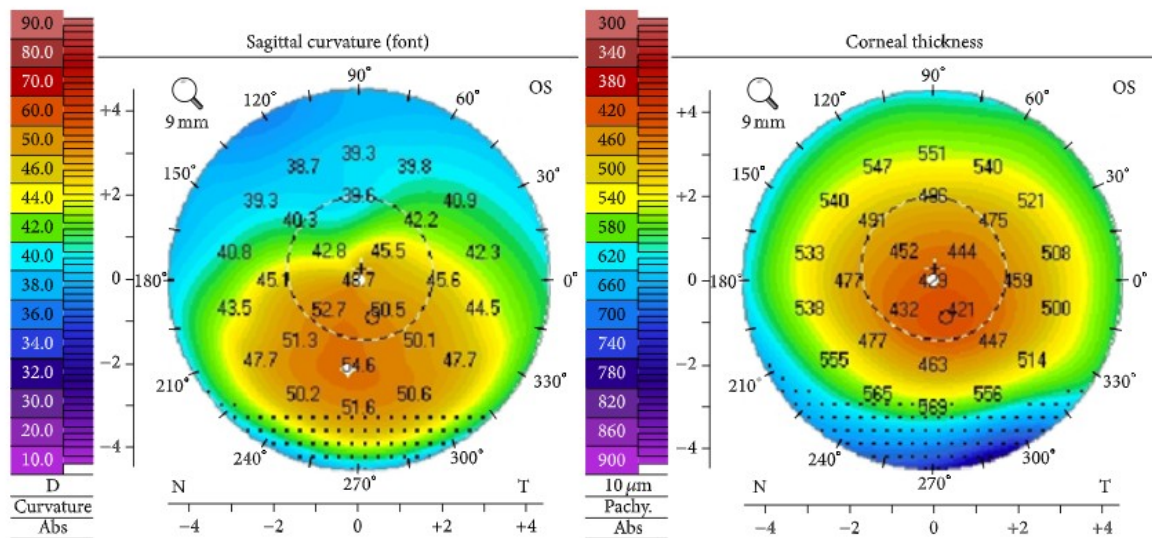
Με την εξέλιξη της τοπογραφίας κερατοειδούς και με την υιοθέτηση νέων τοπογραφικών συστημάτων τα οποία μπορούν να «χαρτογραφούν» και την οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδή (Scheimpflug), μπορούν πλέον να εντοπίζονται πρώιμα περιστατικά κερατόκωνου, τα οποία παλαιότερα δεν μπορούσαν να εντοπιστούν μόνο με την Placido και τη σχισμοειδή λυχνία έως ότου αυτά εξελίσσονταν. [Εικ. 3.14]

Πίνακας 3.1. Ενδεικτικές τιμές τοπογραφικών δεικτών στον κερατόκωνο^{69,79,85,90}

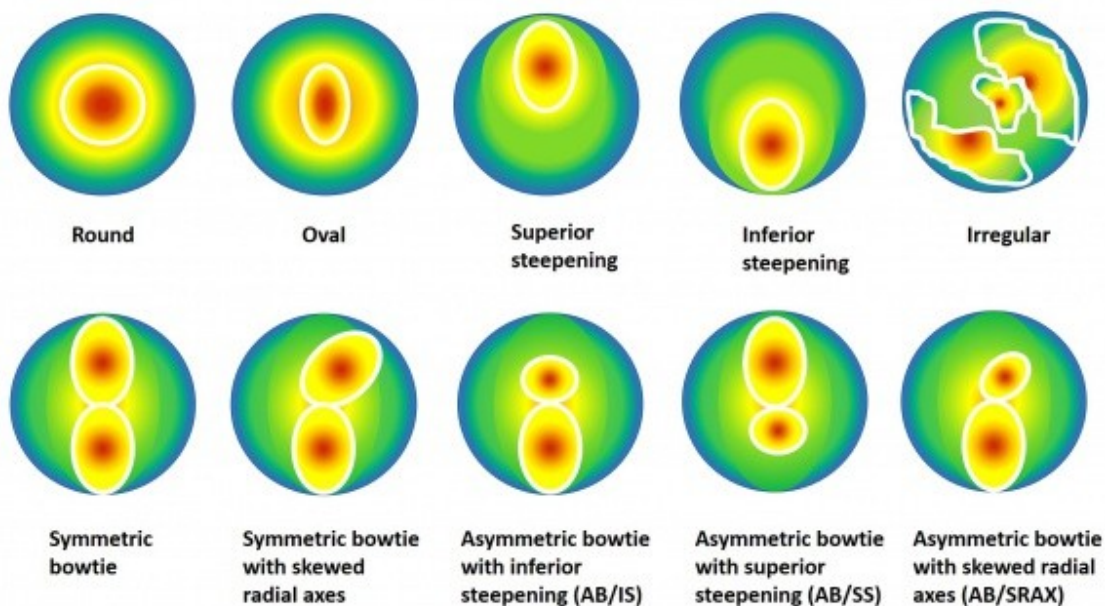
Δείκτης	Ύποπτες Τιμές	Φυσιολογικά Όρια	Δείκτης	Ύποπτες τιμές	Φυσιολογικά Όρια
CKI	>1.05	<1.05	OSI	>2.04	-0.55-2.04
Rmin	<6.71	>6.70	SRI	>1.55	0.0-0.56
CSI	>0.80	-0.28-0.80	KPI	>20%	<20%
DSI	>3.26	0.21-3.25	Kprob	>20-25%	<15-20%
I-S	>1.6	<1.4	CIM	>1.00 μm	0.03-0.68 μm

Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί, ότι ο δείκτης CKI μπορεί να προσαρμοστεί στην ταξινόμηση κατά Amsler-Krumeich, καθιστώντας τον προσδιορισμό του κερατόκωνου ακόμα ευκολότερο. Έτσι έχουμε:⁹⁰

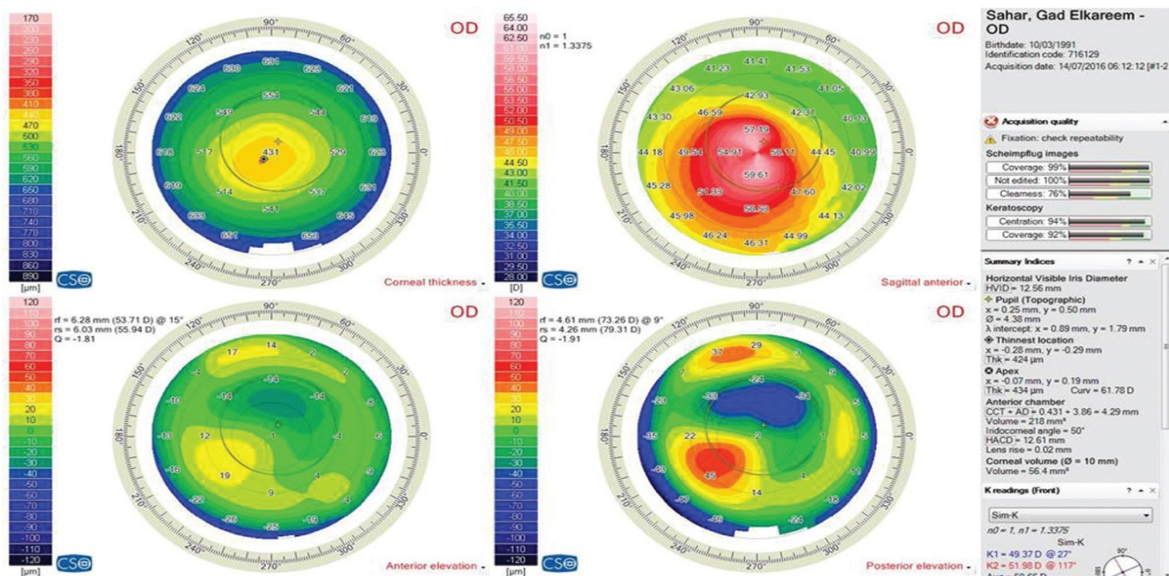
- Στάδιο 1 με CKI >1.05
- Στάδιο 2 με CKI >1.15
- Στάδιο 3 με CKI >1.31
- Στάδιο 4 με CKI >1.49



Εικόνα 3.12. Αξονικός (αριστερά) και παχυμετρικός (δεξιά) χάρτης σε κερατόκωνο στάδιο II κατά Amsler. (Πηγή: www.hindawi.com)



Εικόνα 3.13. Τα διάφορα τοπογραφικά μοτίβα του κερατοειδή κατά τον κερατόκωνο κατά Rabinowitz (1996). (Πηγή: eyewiki.aao.org)



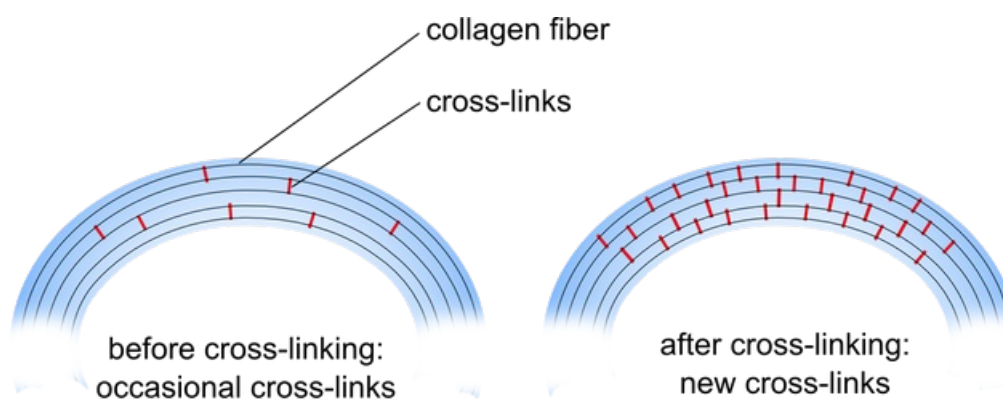
Εικόνα 3.14. Τέσσερις χάρτες ενός περιστατικού κερατόκωνου (στάδιο I κατά Amsler) που φαίνεται ξεκάθαρα η κεντρική κύρτωση στον αξονικό χάρτη (Sagittal anterior). (Πηγή: www.djo.eg.net)

Κεφάλαιο 4

CROSS-LINKING

Η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (corneal collagen cross-linking, CXL), είναι μια νέα και ελάχιστα επεμβατική τεχνική, που αποδεδειγμένα σταθεροποιεί τον κερατόκωνο αναστέλλοντας την εξέλιξή του.⁹¹

Πριν το cross-linking, όλες οι θεραπευτικές επιλογές που υπήρχαν για τις κερατεκτασίες, εκτός από την κερατοπλαστική, επικεντρώνονταν κυρίως στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που προέρχονταν από αυτές και όχι στην πηγή τους, δηλαδή την στρωματική αστάθεια, ενώ από την άλλη πλευρά το cross-linking στοχεύει στην αντιμετώπιση της παθογενετικής αιτίας του κερατόκωνου. Κατά το CXL, ο χειρουργός οφθαλμίατρος χρησιμοποιεί την φωτοευαίσθητη βιταμίνη ριβοφλαβίνη, η οποία όταν ακτινοβοληθεί με UV-A υπεριώδη ακτινοβολία, συνεισφέρει στη δημιουργία ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνων του κερατοειδικού στρώματος, καθιστώντας το έτσι πιο άκαμπτο με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η εξέλιξη της εκτασίας, απομακρύνοντας το ενδεχόμενο μεταμόσχευσης. [Εικ. 4.1]



Εικόνα 4.1. Σχηματική αναπαράσταση του στρώματος ενός κερατοκωνικού κερατοειδή πριν και μετά τη διασύνδεση κερατοειδούς. (Πηγή: www.tu-dresden.de)

4.1. Ιστορικά στοιχεία

Το 1998, οι Theo Seiler, Eberhard Spoerl και οι συνεργάτες τους, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης για τη διασύνδεση κερατοειδούς σε χοίρους. Στη μελέτη αυτή, τους οδήγησε η παρατήρηση πως στους κερατοειδείς διαβητικών ατόμων, δημιουργούνται σταυροειδείς συνδέσεις με αποτέλεσμα να σκληραίνουν και κατ' επέκταση να αναπτύσσουν πολύ δύσκολα κερατόκωνο.^{92,93} Η παραπάνω μελέτη, είχε ως στόχο να διερευνήσει την πιθανότητα τεχνητής δημιουργίας σταυροειδών συνδέσεων στον κερατοειδή, ενδυναμώνοντάς τον.⁹⁴ [Εικ. 4.1] Ειδικότερα, οι χοίροι χωρίστηκαν σε οκτώ ομάδες όπου κάθε ομάδα έλαβε συγκεκριμένη θεραπεία. Η πρώτη ομάδα χοίρων έλαβε θεραπεία μόνο με ακτινοβολία υπεριώδους ακτινοβολίας μήκους κύματος 254 nm, η δεύτερη ομάδα έλαβε μόνο 0,5% ριβοφλαβίνη, στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε συνδυαστικά 0,5% ριβοφλαβίνη και υπεριώδης ακτινοβολία μήκους κύματος 365 nm, η τέταρτη ομάδα έλαβε 0,5% ριβοφλαβίνη σε συνδυασμό με μπλε ακτινοβολία (436 nm), η πέμπτη ομάδα 0,5% ριβοφλαβίνη και το φυσικό φως του ηλίου, η έκτη και έβδομη ομάδα έλαβαν την στερεωτική και απολυμαντική ουσία γλουταραλδεΐδη σε περιεκτικότητες 0,1% και 1% αντίστοιχα και τέλος στην όγδοη ομάδα χορηγήθηκε το διάλυμα Karnovsky το οποίο περιέχει παραφορμαλδεΐδη, υδροξείδιο του νατρίου, γλουταραλδεΐδη και ρυθμιστικό διάλυμα κακοδυλικό οξύ. Τα αποτελέσματα ήταν ευχάριστα, διότι στις ομάδες που χορηγήθηκε ριβοφλαβίνη και ακτινοβολία, γλουταραλδεΐδη και το διάλυμα Karnovsky, παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στην σταθερότητα και την ακαμψία του κερατοειδή.⁹⁴

Ύστερα από τη μελέτη των Spoerl-Seiler το 1998, αποδείχθηκε πως ο συνδυασμός ριβοφλαβίνης και ακτινοβολίας αυξάνουν τη μηχανική δυσκαμψία του κερατοειδή στους χοίρους. Το μόνο που έλλειπε, προκειμένου να εξετασθεί η εφαρμοσιμότητα της μελέτης του 1998 στον άνθρωπο, ήταν η πειραματική εφαρμογή σε ανθρώπινο κερατοειδικό ιστό. Έτσι, το 2003 ο Gregor Wollensak με τη βοήθεια του Spoerl εξέτασαν την τεχνική του cross-linking σε εικοσιδύο ασθενείς με μέτριο και προχωρημένο κερατόκωνο. Στους εν λόγω ασθενείς αφού αφαιρέθηκε το κερατοειδικό επιθήλιο κατόπιν τοπικής αναισθησίας, ενεσταλάχθησαν σταγόνες ριβοφλαβίνης και οι κερατοειδείς εκτέθηκαν σε UV-A ακτινοβολία 370 nm για 30 λεπτά. Σε όλα τα μάτια, λοιπόν, που υποβλήθηκαν στην δοκιμή τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα έδειξαν παύση της εξέλιξης του κερατόκωνου, ενώ σε 16 οφθαλμούς (70%) παρατηρήθηκε επιπédωση των κυρτών κερατομετρικών ενδείξεων κατά περίπου 2 διοπτρίες (D) και σε 15 (65%) μικρή βελτίωση της οπτικής οξύτητας (BCVA).^{95,96}

Μετά από ελάχιστες τροποποιήσεις, το παραπάνω πρωτόκολλο ονομάστηκε το «Πρωτόκολλο της Δρέσδης» το 2003 και αποτελεί πρότυπο στην θεραπεία του κερατόκωνου μέχρι και σήμερα.

Το 2005 με την εμπορική έλευση της πρώτης συσκευής cross-linking, το «Πρωτόκολλο της Δρέσδης», ξεκίνησε να εφαρμόζεται ευρέως με πολύ μεγάλη επιτυχία αρχικά στην Ιταλία, ενώ τον Ιανουάριο του 2007 έλαβε επίσημη έγκριση για την χρήση του σε όλες τις χώρες της Ευρώπης.^{97,98} Από την άλλη πλευρά, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, οι δοκιμές του cross-linking ξεκίνησαν το 2008 με αποτέλεσμα η μέθοδος αυτή να λάβει έγκριση από τον FDA μόλις τον Απρίλιο του 2016.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως το cross-linking ως διαδικασία σταθεροποίησης βιολογικών ιστών, δεν είναι κάτι νέο στην ιατρική, αφού εφαρμόζεται εδώ και χρόνια τόσο από οδοντιάτρους για την ενίσχυση των οδοντικών σφραγισμάτων, όσο και από καρδιοχειρουργούς για την σταθεροποίηση των προσθετικών καρδιακών βαλβίδων με τη χρήση γλουταραλδεϋδης.^{99,100}

4.2. Βασικές αρχές

4.2.1. Η ριβοφλαβίνη

Η ριβοφλαβίνη, γνωστή και ως βιταμίνη B₂, είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη. Η ριβοφλαβίνη είναι μια εύκολα απορροφήσιμη θρεπτική ουσία με καταλυτικό ρόλο στην υγεία των οργανισμών, αφού χρησιμοποιείται κατά την κυτταρική αναπνοή.¹⁰¹ Οι τροφές με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα βιταμίνης B₂ είναι τα αμύγδαλα, τα μανιτάρια, το ήπαρ, το γάλα, τα αυγά και τα πράσινα λαχανικά.¹⁰²

Όλες οι φλαβίνες είναι θερμοσταθερές αλλά φωτοευαίσθητες, γεγονός που επιτρέπει μοριακές αλλαγές σε σύντομο χρονικό διάστημα. Στην τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, η ριβοφλαβίνη αποτελεί το επίκεντρο της διαδικασίας καθώς αναλαμβάνει τον ρόλο του φωτοευαισθητοποιητή στη φωτοχημική/φωτο-οξειδωτική αυτή διαδικασία, δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) που αλληλεπιδρούν με μόρια των κυττάρων του κερατοειδικού στρώματος και αλλάζουν τις εμβιομηχανικές ιδιότητές του. Στη χημεία, ως φωτοευαισθητοποιητές ονομάζονται τα μόρια εκείνα τα οποία είναι αδρανή στο σκοτάδι αλλά απορροφώντας φωτεινή ενέργεια, ενεργοποιούνται προκαλώντας μεταβολές σε άλλα γειτονικά μόρια.¹⁰³

Η ριβοφλαβίνη, αναντίρρητα, είναι ο καταλληλότερος φωτοευαισθητοποιητής για αυτή τη διαδικασία διότι, αφενός όντας βιταμίνη, δεν είναι καθόλου τοξική και αφετέρου αυξάνει τη δυνατότητα στρωματικής απορρόφησης UV-A από τα φυσιολογικά 30% σε 95%, επιτυγχάνοντας την παραγωγή ελεύθερων ριζών (ROS) και αποτρέποντας παράλληλα δυνητικές βλάβες στις εσωτερικότερες δομές του οφθαλμού όπως το κερατοειδικό ενδοθήλιο, ο κρυσταλλοειδής φακός και ο αμφιβληστροειδής.^{104,105} [Εικ. 4.2]

Προκειμένου να υπάρξει μια επιτυχημένη επέμβαση CXL θα πρέπει να υπάρχει επαρκής ποσότητα φωτοευαίσθητης ριβοφλαβίνης στο κερατοειδικό στρώμα. Για να επιτευχθεί αυτό, από τη μία χρησιμοποιείται η φωσφορική ριβοφλαβίνη (Riboflavin-5-phosphate), η οποία διαλύεται ευκολότερα και έχει μεγαλύτερη δυνατότητα απορρόφησης και από την άλλη στο τυπικό πρωτόκολλο cross-linking (Πρωτόκολλο Δρέσδης), απαιτείται η τοπική αφαίρεση του επιθηλίου που λειτουργεί ως φραγμός, προκειμένου να υπάρχει η μέγιστη διείσδυση στο στρώμα.^{106,107} [Εικ. 4.2]



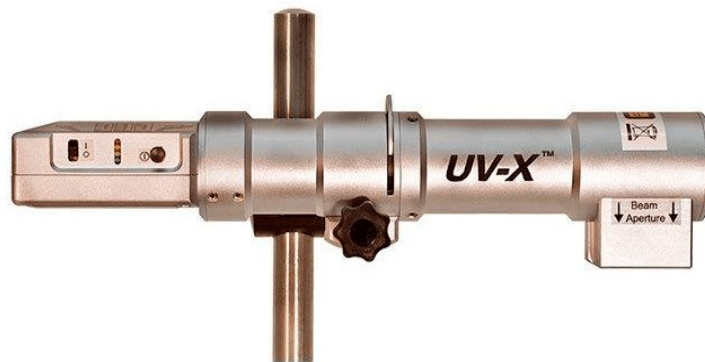
Εικόνα 4.2. Οι σταγόνες ριβοφλαβίνης (Βιταμίνη Β₂). (Πηγή: en.keratoconusa.net)

4.2.2. Η υπεριώδης ακτινοβολία Α (UV-A)

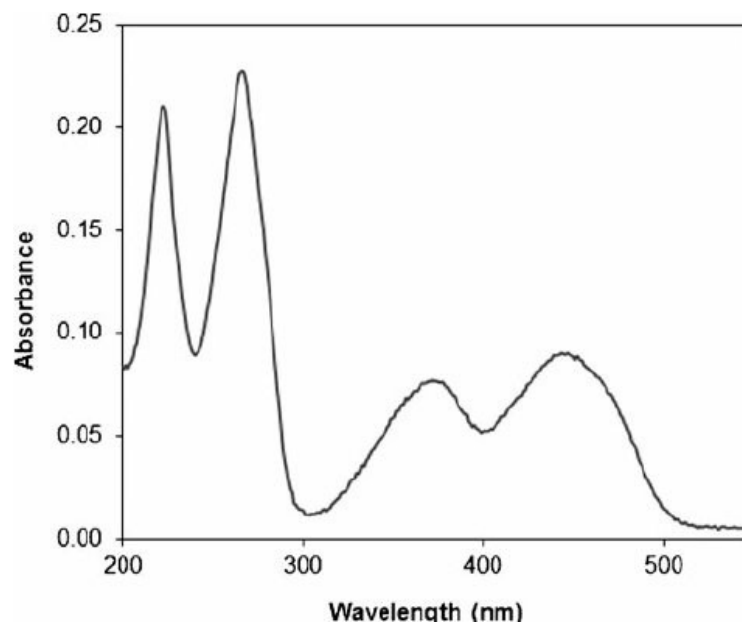
Η υπεριώδης ακτινοβολία, είναι μια μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, με το μήκος κύματός της να ξεκινά εκεί που τελειώνουν τα μικρού μήκους κύματα του ορατού και να τελειώνει στις ακτίνες Χ. Το φάσμα της, εκτίνεται από 100 nm έως 380 nm και κατατάσσεται σε UV-A (315-380 nm), UV-B (280-315 nm) και UV-C (100-280 nm).¹⁰⁸

Η επαρκής παροχή υπεριώδους ακτινοβολίας Α κατά το cross-linking είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχία της διαδικασίας. Ουσιαστικά, ο ρόλος της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι να διεγείρει τα μόρια ριβοφλαβίνης προκειμένου αυτά να απελευθερώσουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) οι οποίες με την σειρά τους μεσολαβούν στη μετατροπή των μονομερών σε πολυμερή, δημιουργώντας ομοιοπολικές σταυρωτές συνδέσεις στο στρώμα. Κατά την τυπική διαδικασία της διασύνδεσης, η συσκευή UV, εκπέμπει UV-A ακτινοβολία μήκους κύματος 370 nm και ενίοτε 365 nm.¹⁰⁹ [Εικ. 4.3]

Ειδικότερα, η φωτοευαίσθητη ριβοφλαβίνη, παρουσιάζει ένα μεγάλο φάσμα απορρόφησης, με τρία μέγιστα στο υπεριώδες φάσμα (220 nm, 270 nm και 370 nm) και ένα μέγιστο στην μπλε περιοχή του ορατού φάσματος (440 nm). [Εικ. 4.4] Έπειτα από πειράματα, παρατηρήθηκε ότι ο καλύτερος συνδυασμός απορροφητικότητας και ασφάλειας εντοπίζεται στα 370 nm, ενώ οι υπόλοιπες τιμές θα ήταν δυνητικά επιβλαβείς για τα κύτταρα του ενδοθηλίου, του κρυσταλλοειδή φακού και του αμφιβληστροειδή.^{110,111} Κλείνοντας, έχει παρατηρηθεί πως η αποτελεσματικότητα του cross-linking αποτυγχάνει όταν η ένταση της ακτινοβολίας υπερβαίνει τα 45 mW/cm².¹⁰³



Εικόνα 4.3. Η τυπική συσκευή Eyeroc UVX-1000, εκπομπής UV-A ακτινοβολίας κατά το cross-linking. (Πηγή: barayeeehospital.com)



Εικόνα 4.4. Το φάσμα απορρόφησης της ριβοφλαβίνης. Φαίνονται ξεκάθαρα τα μέγιστα απορρόφησης στα 220 nm, 260 nm, 370 nm και 435 nm. (Πηγή: DOI: 10.1007/s11947-012-0779-8)

4.2.3. Το οξυγόνο

Είναι γεγονός πως ο ρόλος και η αναγκαιότητα του οξυγόνου στο cross-linking δεν έχει καθοριστεί ακόμα με απόλυτη σαφήνεια. Ειδικότερα, κατόπιν μελέτης ex-vivo σε χοίρειους κερατοειδείς, σε συνθήκες μειωμένου οξυγόνου, παρατηρήθηκε πως το κλασικό πρωτόκολλο για το CXL απέτυχε να προσφέρει αύξηση της μηχανικής σταθερότητας αυτών των κερατοειδών.^{103,112} Έτσι, τα τελευταία χρόνια θεωρείται ότι η παρουσία οξυγόνου κατά την τεχνική διασύνδεσης κερατοειδούς έχει ενεργό ρόλο όσον αφορά τον στόχο της επέμβασης.¹¹³ Επίσης, φαίνεται πως η αύξηση της συγκέντρωσης οξυγόνου στις κλασικές eri-off μεθόδους CXL, συμβάλλει στην επιτυχία και στην αποτελεσματικότητά τους, ενώ αντίθετα, στις eri-on μεθόδους, η δυσκολία διάχυσης του οξυγόνου, μπορεί να περιορίζει την αποτελεσματικότητα.^{104,113,114}

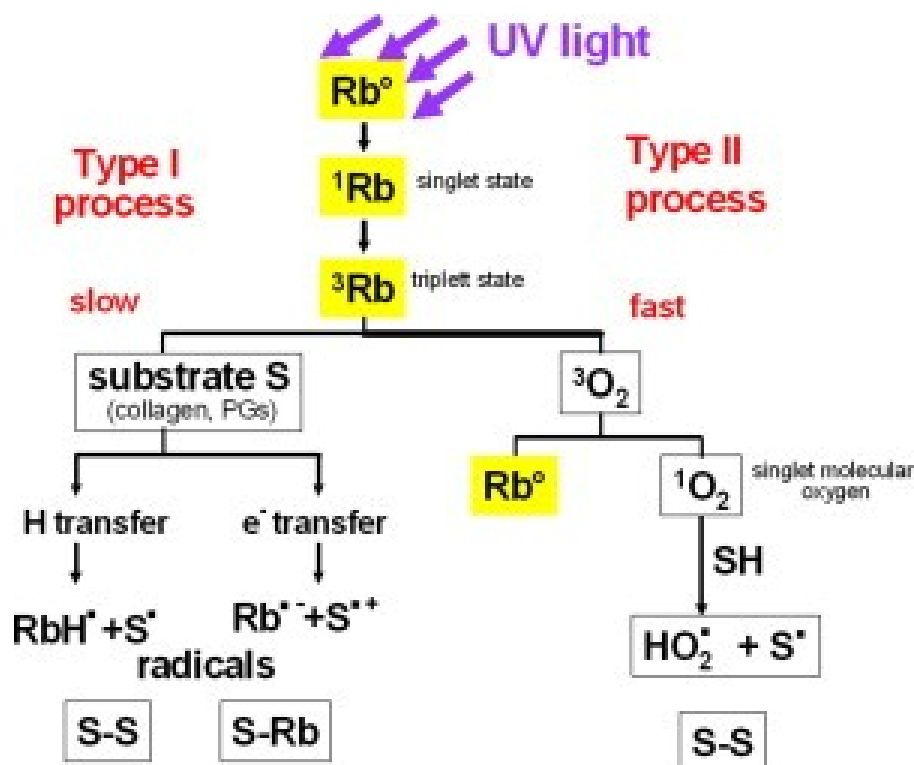
4.2.4. Η φωτοχημική διαδικασία

Το cross-linking, είναι μια φυσιολογική ενζυματική διεργασία του ανθρώπινου οργανισμού που ενεργοποιείται κατά τη ωρίμανση των ιστών.¹¹⁵ Ειδικότερα, καθώς η ηλικία του ανθρώπου αυξάνεται, ο αριθμός των σταυροειδών συνδέσεων κολλαγόνου πληθύνεται, με αποτέλεσμα κάποιες δομές του σώματος να χάνουν την ελαστικότητα και την ευκαμψία τους. Τέτοιες δομές είναι ο κερατοειδής, ο κρυσταλλοειδής φακός, το δέρμα, τα αιμοφόρα αγγεία και οι χόνδροι των αρθρώσεων.¹¹⁶ Για αυτόν τον λόγο, εξάλλου, ο κερατόκωνος εμφανίζεται συνήθως κατά την εφηβεία και η εξέλιξή του σταματά περίπου στην ηλικία των 40 ετών. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι, εκτός από την ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο ήλιος και το κάπνισμα είναι παράγοντες αύξησης των σταυροειδών συνδέσεων.¹¹⁷ Βέβαια, τίποτα από τα παραπάνω δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ως μέθοδος αντιμετώπισης των κερατεκτασιών. Η παρούσα ενότητα, δεν επικεντρώνεται στο φυσικό (ή ενζυματικό) cross-linking, αλλά στο τεχνητό (ή οξειδωτικό), το οποίο χρησιμοποιείται ως θεραπευτική επιλογή για τον κερατόκωνο.

Η τεχνική της διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, βασίζεται στον φωτοπολυμερισμό των ινών κολλαγόνου του στρώματος. Ο πολυμερισμός αυτός, είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης της φωτοευαίσθητης ριβοφλαβίνης και της υπεριώδους ακτινοβολίας A (UV-A) με τη συνεισφορά του οξυγόνου. Πιο συγκεκριμένα, η ριβοφλαβίνη κατά την ακτινοβόλησή της με UV-A, απορροφά φωτεινή ενέργεια (φωτόνια) και διεγείρεται σε μια κατάσταση η οποία μπορεί να αντιδράσει με δύο τρόπους, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα οξυγόνου, είτε αερόβια, είτε σε μικρότερο βαθμό αναερόβια.¹¹⁸ [Εικ. 4.5] Άλλωστε, και οι δύο τύποι αντιδράσεων σχηματίζουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) και ομοιοπολικούς δεσμούς.¹⁰⁶

Κατά την αερόβια αντίδραση (αντίδραση τύπου II), τα μόρια ριβοφλαβίνης διεγείρονται μέσω της ακτινοβολίας και οι στρωματικές πρωτεΐνες υφίστανται μια οξείδωση λόγω της αλληλεπίδρασης με την περίσσεια οξυγόνου μέσα σε μερικά δευτερόλεπτα ακτινοβολίας, παράγοντας μονομοριακό οξυγόνο και ανιόντα υπεροξειδίου.¹⁰⁹ Αυτά τα μόρια οξυγόνου, με την έντονη αντιδραστική φύση, βοηθούν στην δημιουργία ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνων. [Εικ. 4.5]

Κατά την αναερόβια φάση (αντίδραση τύπου I), οι ελεύθερες ρίζες παράγονται σε περιβάλλον χαμηλού οξυγόνου και έπειτα τα αμινοξέα που υπάρχουν στο στρώμα αλληλεπιδρούν με αυτές, δημιουργώντας έτσι ομοιοπολικούς δεσμούς, αυξάνοντας παράλληλα την ακαμψία και το πάχος των ινών κολλαγόνου κυρίως στο πρόσθιο στρώμα.^{116,119} Γενικά, όσο διαρκεί η ακτινοβολία, η ριβοφλαβίνη σταδιακά μειώνεται και μετατρέπεται σε ελεύθερες ρίζες και υπεροξείδιο του οξυγόνου και έτσι για να υπάρξει μια ολοκληρωμένη διασύνδεση θα πρέπει κάθε στιγμή ο κερατοειδικός ιστός να λαμβάνει τις απαραίτητες ποσότητες ριβοφλαβίνης, οξυγόνου και ακτινοβολίας.¹⁰⁹ [Εικ. 4.5]



Εικόνα 4.5. Η διέγερση της ριβοφλαβίνης και οι δύο πιθανοί τύποι αντίδρασης. (Πηγή: DOI: 10.1016/j.jtos.2013.01.002)

4.3. Αποτελέσματα εργαστηριακών μελετών

Ύστερα από την πρόταση του CXL, ως θεραπευτική επιλογή για τον κερατόκωνο, μια σειρά από εργαστηριακές και κλινικές μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν όλες τις πτυχές του και πιο συγκεκριμένα τις αλλαγές που προκαλεί στα εμβιομηχανικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά του κερατοειδή. Οι μελέτες αυτές σε ένα μεγάλο βαθμό, απέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του CXL.

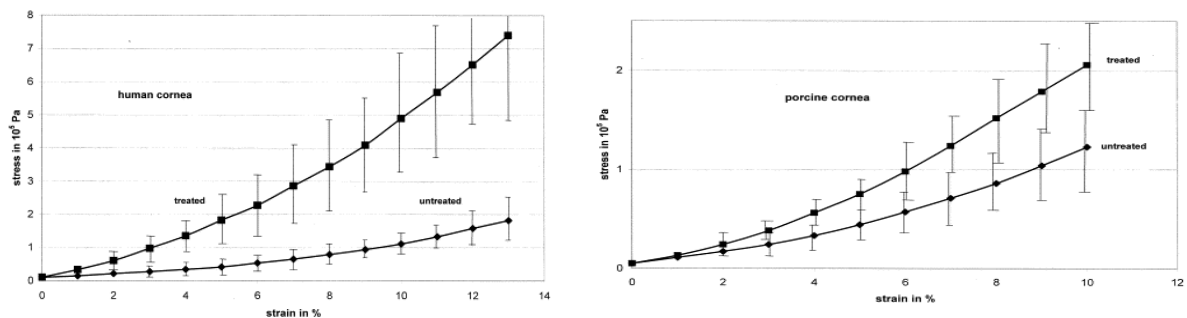
Προτού η χρήση του cross-linking εγκριθεί για τον άνθρωπο, έγιναν κλινικές εφαρμογές σε χοίρους όπως προαναφέρθηκε. Σε εκείνα τα πειράματα, αποδείχθηκε σημαντική αύξηση στη ακαμψία των χοίρειων κερατοειδών κατά 71.9%.¹¹⁹ [Εικ. 4.6] Απεναντίας, μελέτες τάσης-παραμόρφωσης σε ανθρώπινους κερατοειδείς έδειξαν εντυπωσιακή αύξηση στην ακαμψία τους, με τη μεταβολή να αγγίζει ακόμα και τα 328.9% (stress-strain μετρήσεις).^{120,121} [Εικ. 4.6] Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αύξηση του συντελεστή Young κατά 1.8 και 4.5 στους χοίρειους και ανθρώπινους κερατοειδείς αντίστοιχα.¹²⁰ Η διαφορά των ποσοστών κερατοειδικής ακαμψίας χοίρου-ανθρώπου, αποδίδεται στο γεγονός ότι οι χοίρειοι κερατοειδείς είναι σημαντικά παχύτεροι και έχουν μικρότερη απορροφητικότητα ακτινοβολίας σε σχέση με τους ανθρώπινους.

Συμπληρωματικά, η πρώτη τριετής κλινική μελέτη των Wollensak, Seiler και Spoerl το 2003, απέδειξε πως σε όλους τους οφθαλμούς που εφαρμόστηκε η διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, η εξέλιξη του κερατόκωνου σταμάτησε, ενώ στο 70% αυτών των οφθαλμών παρουσιάστηκε βελτίωση (επιπέδωση) στις κερατομετρικές ενδείξεις και στη διάθλαση κατά περίπου 2 και 1.15 διοπτρίες (D) αντίστοιχα.⁹⁵ Βέβαια, σε μια μεταγενέστερη μελέτη του Wollensak, παρουσιάστηκε βελτίωση στις κερατομετρικές ενδείξεις κατά 2.87 διοπτρίες (D) σε 31 οφθαλμούς και στην διάθλαση (BCVA) κατά 1.4 γραμμές Snellen.⁹⁶ [Εικ. 4.7] Αξίζει να αναφερθεί, ότι στις παραπάνω μελέτες δεν εμφανίστηκε καμία βραχυπρόθεσμη επιπλοκή όπως οίδημα, θόλωση κερατοειδούς ή αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.^{95,122}

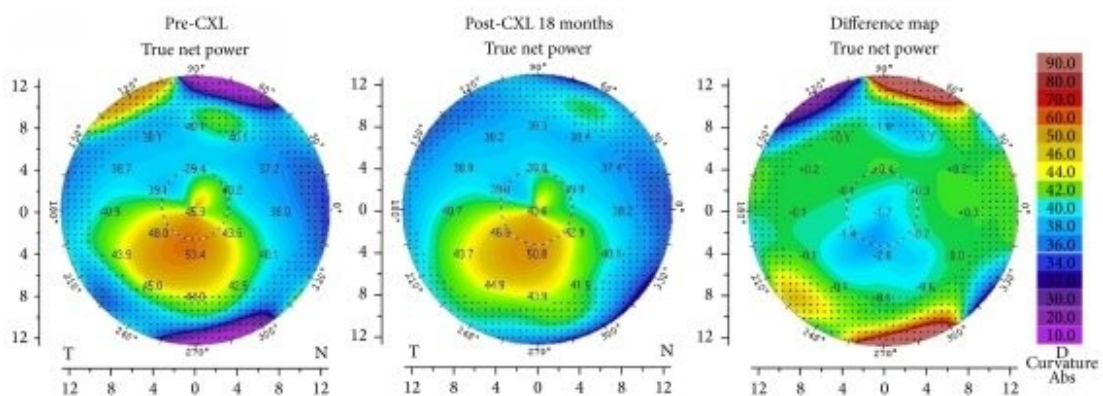
Τα αποτελέσματα της διαδικασίας διασύνδεσης κερατοειδή, είναι αρκετά αξιόπιστα και σταθερά με την πάροδο του χρόνου. Η παραπάνω άποψη επιβεβαιώνεται από την μελέτη του Frederik Raaijmakers και της ομάδας του όπου παρακολούθησαν μετεγχειρητικά 34 οφθαλμούς που είχαν υποβληθεί σε διασύνδεση σε βάθος μιας δεκαετίας.¹²³ Οι κερατομετρικές ενδείξεις των ασθενών αυτών, δέκα χρόνια μετά την επέμβαση, παρέμειναν σε σημαντικά χαμηλές τιμές σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο. Το ίδιο ισχύει και για την οπτική οξύτητα.¹²³

Ακόμη και αν τα αποτελέσματα του cross-linking είναι αποδεδειγμένα ασφαλή και αξιόπιστα, αξίζει να σημειωθεί, πως η τεχνική έχει επίδραση κατά κύριο λόγο στον πρόσθιο κερατοειδή, αφήνοντας σχετικά ανεπηρέαστο τον οπίσθιο και τη Δεσκεμέτριο μεμβράνη, με αποτέλεσμα να έχουν παρατηρηθεί κάποιες περιπτώσεις οξύ κερατόκωνου

που η διασύνδεση δεν κατάφερε να αναστείλει την εξέλιξή του.¹²⁴ Επιπρόσθετα, η διάρκεια των αποτελεσμάτων του CXL, φαίνεται σε κάποιες περιπτώσεις να είναι περιορισμένη, με αποτέλεσμα οι ασθενείς έπειτα από πέντε ή και περισσότερα ίσως χρόνια να χρειάζονται επανάληψη της διασύνδεσης, προκειμένου να εξασφαλιστεί μακροπρόθεσμα η μηχανική ακαμψία του κερατοειδή.



Εικόνα 4.6. Αριστερά: Η αύξηση της ακαμψίας του ανθρώπινου κερατοειδή με μετρήσεις stress-strain κατόπιν απο CXL. Δεξιά: Αντίστοιχο γράφημα για τους χοίρειους κερατοειδείς. (Πηγή: DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00407-3)



Εικόνα 4.7. Τοπογραφία κερατοειδούς που δείχνει μείωση κατά περίπου 2.6 D από την προεγχειρητική περίοδο σε 18 μήνες ύστερα απο την διασύνδεση κερατοειδούς. (Πηγή: DOI: 10.1155/2014/140461)

4.4. Κριτήρια επιλογής υποψηφίων

Προκειμένου η διασύνδεση κερατοειδούς να είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τους οφθαλμούς, θα πρέπει κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο και την λήψη ιστορικού, να πληρούνται κάποια κριτήρια, τα οποία επικαιροποιούν την καταλληλότητα του εκάστοτε υποψήφιου.

Αρχικά, προτού προβεί κανείς σε μια επέμβαση cross-linking, θα πρέπει να έχει διαγνωστεί με κλινική εξέταση ο κερατόκωνος και να έχει αποδειχθεί η προοδευτική εξέλιξή του σε βάθος δώδεκα μηνών, με αλλαγές στην τοπογραφία του. Χαρακτηριστικά, σε κάποιες ιατρικές αναφορές, η εξέλιξη ορίστηκε ως αύξηση κατά 1 διοπτρία (D) της μεγαλύτερης κερατομετρικής ένδειξης (Kmax) μέσα σε ένα έτος ή ως μεταβολή της μυωπίας ή/και του αστιγματισμού παραπάνω από 1-3 διοπτρίες (DS ή DC) μέσα σε ένα εξάμηνο.^{119,125,126} Όλες οι παραπάνω μετρήσεις, είναι προτιμότερο να λαμβάνονται πρωινές ώρες και αφού έχει προηγηθεί διακοπή χρήσης φακών επαφής για τουλάχιστον δύο με τρεις ημέρες, προκειμένου να ληφθούν όσο το δυνατότερο εγκυρότερες μετρήσεις σε ανέπαφο κερατοειδή.

Έπειτα, το πιο σημαντικό κριτήριο διαλογής ασθενών, είναι το πάχος του κεντρικού κερατοειδή. Το πάχος αυτό, πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 400 μm για λόγους προστασίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου από την ακτινοβολία.⁹⁵ Ωστόσο, πολλές φορές, οι κερατοκωνικοί κερατοειδείς έχουν πάχος μικρότερο από 400 μm, με συνέπεια ύστερα από την εφαρμογή του τυπικού πρωτοκόλλου cross-linking να παρατηρείται απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων έως και κατά 10.7%.¹²⁷ Σε τέτοιους κερατοειδείς, που το πάχος τους εκτίνεται περίπου από 340 μm έως 400 μm και η διασύνδεση είναι απαραίτητη, κάποιοι χειρουργοί χρησιμοποιούν συνήθως ένα υπο-οσμωτικό διάλυμα ριβοφλαβίνης προκειμένου να προκαλέσουν ένα οίδημα στο κέντρο του κερατοειδούς, αυξάνοντας πρόσκαιρα το πάχος του.¹²⁸

Επιπλέον, η ηλικία αποτελεί έναν παράγοντα αποκλεισμού, μίας και οι ειδικοί προτείνουν, οι διασυνδέσεις να πραγματοποιούνται σε άτομα μεταξύ 17 και 30 ετών. Βέβαια, εάν υπάρχουν ενδείξεις για πιθανή έντονη εξέλιξη του κερατόκωνου, σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα, τότε η θεραπεία ενδείκνυται και για αυτούς.¹²⁹ Ωστόσο, εάν το cross-linking δεν είναι απολύτως απαραίτητο για τη διαφύλαξη της όρασης, οι χειρουργοί οφθαλμίατροι αποφεύγουν την εφαρμογή του, ειδικά για στην παιδική και εφηβική ηλικία που υπάρχει έλλειψη κλινικών μελετών.

Επίσης, το ιστορικό οφθαλμικής υγείας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή υποψηφίων ασθενών για cross-linking. Πιο αναλυτικά, η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου αντενδείκνυται σε περιπτώσεις έντονης παθολογικής ξηροφθαλμίας, σοβαρών κερατοειδικών ουλών ή αδιαφάνειας του κερατοειδή και σε θετικό

ιστορικό βακτηριακής ή ερπητικής κερατίτιδας, αφού φαίνεται πως η διαδικασία διασύνδεσης μπορεί να επανενεργοποιήσει τον ιό του έρπη.¹⁰³

Ακόμη, το CXL αντενδείκνυται για γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη ή την γαλουχία, αφενός επειδή οι ορμονικές αλλαγές σε εκείνες τις περιόδους συνδέονται αρνητικά με τη κερατοειδική αρχιτεκτονική και αφετέρου επειδή η ασφάλεια της επέμβασης είναι σχετικά υπό αμφισβήτηση για εκείνες.¹³⁰ Φυσικά, τα άτομα με αλλεργία στη ριβοφλαβίνη, μια σπάνια κατάσταση, θα πρέπει επίσης να αποκλείονται από τη διαδικασία.

4.5. Τεχνικές διασύνδεσης κερατοειδούς

4.5.1. Το Πρωτόκολλο της Δρέσδης (C-CXL)

Το Πρωτόκολλο της Δρέσδης (epi-off), οφείλει το όνομά του στην ομώνυμη πόλη της Γερμανίας, που το 2003 στο ομώνυμο πανεπιστήμιο, ο Wollensak και οι συνεργάτες του το εμπνεύστηκαν. Στις μέρες μας το παραπάνω πρωτόκολλο αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» για την διαδικασία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου.

Ο υποψήφιος ασθενής, προσέρχεται στον χώρο της επέμβασης μία ώρα νωρίτερα από την επέμβαση. Ο υποψήφιος επίσης, θα πρέπει να έχει διακόψει τη χρήση φακών επαφής για τουλάχιστον 15 ημέρες πριν την διαδικασία προκειμένου να είναι όσο το δυνατόν ανέπαφος ο κερατοειδής, πράγμα που ισχύει σε όλα τα πρωτόκολλα. Οι κλινικοί οπτομέτρες, λαμβάνουν κάποιες τελευταίες λεπτομέρειες για το ιστορικού του και έπειτα κάποιες τοπογραφικές, τομογραφικές και παχυμετρικές μετρήσεις που αξιολογούνται από τον υπεύθυνο οφθαλμίατρο. Αφού πραγματοποιηθεί ο προεγχειρητικός έλεγχος, ο χειρουργός οφθαλμίατρος, ενσταλάζει στους οφθαλμούς του υποψηφίου τοπικό αναισθητικό για την αποφυγή του πόνου και ίσως κάποια ηρεμιστική ουσία ανάλογα με το περιστατικό, τουλάχιστον τριάντα λεπτά πριν ξεκινήσει η διαδικασία της αφαίρεσης του κερατοειδικού επιθηλίου. Κάποιοι οφθαλμίατροι χρησιμοποιούν σταγόνες πιλοκαρπίνης επιπρόσθετα, προκαλώντας μύση, για τη μείωση της δυνητικά επιβλαβούς θερμικής και φωτοχημικής επίδρασης της ακτινοβολίας στον κρυσταλλοειδή φακό και στον αμφιβληστροειδή.

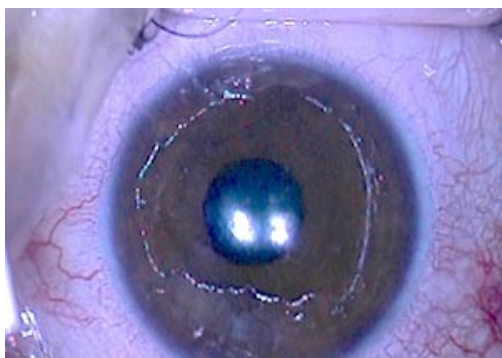
Στη συνέχεια, γίνεται η διαδικασία της αποεπιθηλιοποίησης, όπου με ένα αμβλύ, αποστειρωμένο εργαλείο αφαιρούνται προσεκτικά τα κεντρικά 7.0-9.0 mm του κερατοειδικού επιθηλίου. [Εικ. 4.8] Αυτό το βήμα απαιτείται προκειμένου να υπάρξει η βέλτιστη διάχυση της ριβοφλαβίνης στο στρώμα.^{95,103}

Αφού αφαιρεθεί το επιθήλιο, ξεκινάει η διαδικασία ενστάλαξης του φωτοευαισθητοποιητή. [Εικ. 4.9] Ως φωτοευαισθητοποιητής εφαρμόζεται ένα διάλυμα 0.1% ριβοφλαβίνης (10 mg riboflavin-5-phosphate) σε 20% δεξτράνη (10 ml dextran-T-500

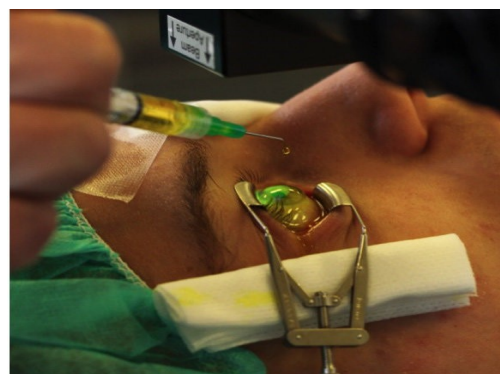
20%).^{95,130} Η ανάμειξη της δεξτράνης στο διάλυμα ριβοφλαβίνης, είναι απαραίτητη διότι η δεξτράνη διατηρεί την ωσμωτικότητα του κερατοειδή, αποτρέποντας την ρίκνωση ή την διόγκωση αυτού κατά την διαδικασία. Μια σταγόνα από το παραπάνω διάλυμα ριβοφλαβίνης, λοιπόν, ενσταλάζεται κάθε δύο με πέντε λεπτά για διάστημα τριάντα λεπτών πριν την έναρξη της ακτινοβολήσης, ώσπου να διαποτίσει το στρώμα και να περάσει στον πρόσθιο θάλαμο, χρωματίζοντας το υδατοειδές υγρό κίτρινο.

Ύστερα, η συσκευή εκπομπής UV-A ακτινοβολίας ενεργοποιείται και καλιμπράρεται ώστε να εκπέμπει ακτινοβολία 370 nm ισχύος 3 mW/cm² ίση με 5.4 J/cm². Αφού ρυθμιστεί η συσκευή, τοποθετείται σε απόσταση 1-5 cm πάνω από τον πάσχον κερατοειδή και ξεκινά η ακτινοβολήσή του για τριάντα λεπτά. [Εικ. 4.10] Παράλληλα με την ακτινοβολήση, ενσταλάζεται μια σταγόνα διαλύματος ριβοφλαβίνης ανά πέντε λεπτά. Καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας, ο χειρουργός βρίσκεται στο πλευρό του ασθενή, ελέγχοντας ανά πάσα στιγμή την συγκέντρωση ριβοφλαβίνης και το ποσό ενυδάτωσης του κερατοειδή.^{95,103,130}

Μόλις η ακτινοβολήση τελειώσει, τοποθετείται ένας θεραπευτικός μαλακός φακός επαφής στον κερατοειδή, συμβάλλοντας στην επανεπιθηλιοποίησή του που απαιτεί συνήθως τρεις έως επτά ημέρες. Στον ασθενή επίσης, συνταγογραφούνται αντιβιοτικά κολλύρια, αναλγητικά, τεχνητά δάκρυα και αφού αποκατασταθεί το επιθήλιο, τοπικά κορτικοστεροειδή.¹³⁰ Μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην ποσότητα αλλά και στην διάρκεια χρήσης κορτιζονούχων σταγόνων, αφού έχει παρατηρηθεί πως η χρήση κορτιζόνης, καθυστερεί την επιθηλιακή επούλωση. Ο επιβλέπων οφθαλμίατρος, τέλος, κανονίζει την επόμενη συνάντηση με τον ασθενή για τον απαραίτητο μετεπεμβατικό έλεγχο. Οι επισκέψεις αυτές, συνήθως κανονίζονται συχνά μέχρι την επανεπιθηλιοποίηση και έπειτα στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα και έπειτα μετά από ένα έτος ύστερα από την επέμβαση.¹³⁰



Εικόνα 4.8. Κερατοειδής έπειτα από αφαίρεση του επιθηλίου, κομμάτι της διαδικασίας του πρωτόκολλου της Δρέσδης. (Πηγή: www.elza-institute.com)



Εικόνα 4.9. Εφαρμογή του διαλύματος της ριβοφλαβίνης κατά την διαδικασία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. (Πηγή: DOI: 10.3390/jfb5030111)



Εικόνα 4.10. Η συσκευή εκπομπής UV ακτινοβολίας τοποθετείται πάνω από τον κερατοειδή και ξεκινάει η διαδικασία της ακτινοβολήσης. (Πηγή: www.keratoconus.org.au)

4.5.2. Διαεπιθηλιακή διασύνδεση (T-CXL)

Η τεχνική διαεπιθηλιακής διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (eri-on), περιγράφηκε αρχικά το 2004 από τον Brian Wachler. Έκτοτε πολλοί επιστήμονες έχουν προτείνει παραλλαγές στα πρωτόκολλα προκειμένου να αυξήσουν την επιτυχία και την ασφάλεια της eri-on διαδικασίας.¹³¹

Η αφαίρεση του κερατοειδικού επιθηλίου, όπως περιγράφηκε στο πρωτόκολλο της Δρέσδης, είναι το επεμβατικότερο κομμάτι του cross-linking και θεωρείται πως ευθύνεται για τις πιο σημαντικές μετεπεμβατικές επιπλοκές. Αυτές μπορεί να είναι έντονος πόνος, μολυσματική κερατίτιδα, στρωματική θολερότητα, ατελής επιθηλιακή επούλωση και τήξη κερατοειδούς.¹¹⁹ Στον αντίποδα, είναι γνωστό πως προκειμένου να υπάρχει καλή διείσδυση ριβοφλαβίνης σε σύντομο χρονικό διάστημα, το επιθήλιο θεωρητικά πρέπει να αφαιρεθεί διότι, λόγω των ισχυρών συνδέσεων του αποτελεί έναν φυσικό φραγμό του οφθαλμού.¹³²

Προκειμένου, λοιπόν, να αποφευχθεί η αποεπιθηλιοποίηση και να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές, οι επιστήμονες αναζήτησαν εναλλακτικές μεθόδους για να αυξήσουν τη απορρόφηση της ριβοφλαβίνης από ανέπαφο επιθήλιο. Το πρώτο βήμα λοιπόν, κατά την διαεπιθηλιακή διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, είναι η χαλάρωση των σφικτών συνδέσεων του επιθηλίου με στόχο την αύξηση της διαπερατότητάς του, κυρίως για ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους όπως η ριβοφλαβίνη. Για να εκπληρωθεί αυτό, στο διάλυμα της ριβοφλαβίνης προστίθενται κάποιες ισχυρές χημικές ουσίες, με γνωστότερες την γενταμικίνη, το EDTA και το χλωριούχο βενζαλκόνιο.¹³³ Ειδικότερα, το χλωριούχο βενζαλκόνιο, αποδείχθηκε ότι είναι αρκετά αποτελεσματικό για την αύξηση της επιθηλιακής διαπερατότητας σε in-vivo πειράματα σε κονίκλους.¹³⁴ Τέλος, έχει φανεί, πως όταν οι παραπάνω χημικές ουσίες συνδυαστούν, ενισχύεται η δράση τους και παράλληλα η ικανότητα επιθηλιακής διαπερατότητας.^{135,136}

Επιπρόσθετα, προκειμένου η eri-on διαδικασία να είναι αποτελεσματική, εκτός από την χαλάρωση των επιθηλιακών συνδέσεων, θα πρέπει παράλληλα να αυξηθεί και ο χρόνος επαφής του διαλύματος ριβοφλαβίνης με τον κερατοειδή, για να επιτευχθεί ένας καλός βαθμός εμποτισμού. Προκειμένου, λοιπόν, να αυξηθεί ο χρόνος επαφής, θα πρέπει αρχικά να αυξηθεί το ιξώδες του διαλύματος.¹¹⁶ Σε αυτές τις περιπτώσεις, επίσης, εφαρμόζεται επικουρικά ένας σιλικονούχος δακτύλιος που οριοθετεί τη ριβοφλαβίνη για την αποφυγή εμποτισμού του επιπεφυκότα και τη συγκρατεί για περισσότερη ώρα πάνω στο επιθήλιο, στοχεύοντας στη βελτίωση του εμποτισμού.¹³¹ [Εικ. 4.11]

Παρόλο, που η τεχνική eri-on, φαίνεται να πλεονεκτεί σε επίπεδο ασφάλειας σε σύγκριση με το κλασικό πρωτόκολλο της Δρέσδης, αξίζει να αναφερθεί ότι η αποτελεσματικότητά του καθώς και η σταθερότητα του αποτελέσματος της είναι σχετικά υπό αμφισβήτηση. Σε μια έρευνά του ο Wollensak, κατέληξε στο συμπέρασμα πως όταν παραλείπεται από την διαδικασία της διασύνδεσης η επιθηλιακή απόξεση, τότε η αποτελεσματικότητά της μειώνεται κατά περίπου 1/5 συγκριτικά με την eri-off τεχνική.¹³⁷ Για τον λόγο αυτόν έχει προταθεί μερική αφαίρεση του επιθηλίου με laser και ακτινοβολία με υψηλότερη ενέργεια, ως μια συμβιβαστική λύση, χωρίς η αποτελεσματικότητά της να είναι σαφώς καθορισμένη, μιας και η μερική αποεπιθηλιοποίηση συνεπάγεται ανομοιογενή και περιορισμένη πρόσληψη ριβοφλαβίνης.¹³⁸

Τέλος, αξίζει να γίνει μια απλή αναφορά, σε μια άλλη τεχνική eri-on διασύνδεσης, την ιοντοφόρηση, όπου η ριβοφλαβίνη ενσταλάζεται μέσα από ένα ηλεκτρικά φορτισμένο δοχείο και απορροφάται εύκολα λόγω της ιοντικής έλξης που δημιουργείται.



Εικόνα 4.11. Η τοποθέτηση ενός σιλικονούχου δακτύλιου προκειμένου να βοηθήσει στη διείσδυση της ριβοφλαβίνης κατά το eri-on crosslinking. (Πηγή: DOI: 10.1016/j.ajo.2013.06.025)

4.5.3. Επιταχυνόμενη διασύνδεση (A-CXL)

Στην πλέον σύγχρονη επεμβατική προσέγγιση του κερατοειδή, πολλοί χειρουργοί επιμένουν να εφαρμόζουν σε πολύ μεγάλη κλίμακα το cross-linking συνδυαστικά με διαθλαστικές επεμβάσεις. Ο συνδυασμός των διαδικασιών, οδήγησε στην ανάγκη για μείωση του χρόνου που λαμβάνει το cross-linking και έτσι στην εισαγωγή της επιταχυνόμενης διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (accelerated CXL, A-CXL).

Ουσιαστικά, η τεχνική επιταχυνόμενης διασύνδεσης, στηρίζεται στα προηγούμενα πρωτόκολλα, με μόνη διαφορά ότι, μεταβάλλοντας την ένταση και την διάρκεια της ακτινοβολήσης, επιταχύνεται η διαδικασία. Η τεχνική αυτή, βασίζεται στο νόμο της φωτοχημικής αμοιβαιότητας των Bunsen-Roscoe. Σύμφωνα με αυτό τον νόμο, σε μια φωτοχημική διαδικασία, όπως αυτή του cross-linking, όταν μειωθεί ο χρόνος της ακτινοβολήσης με αμοιβαία αύξηση της ισχύος, η συνολική δόση ενέργειας παραμένει σταθερή.¹³⁹ Για παράδειγμα, αυξάνοντας την ενέργεια ακτινοβολήσης από 3 mW/cm² που ορίζεται από το πρωτόκολλο της Δρέσδης σε 43 mW/cm² και μειώνοντας παράλληλα τη διάρκεια ακτινοβολήσης από 30 λεπτά σε μόλις 2, μπορούμε να επιτύχουμε το ίδιο αποτέλεσμα διασύνδεσης με σταθερή δόση ακτινοβολίας 5.4 J/cm².¹⁴⁰ Βέβαια, μελέτες έχουν δείξει πως ακτινοβολήση 10 mW/cm² για 9 λεπτά ή 18 mW/cm² για 5 λεπτά προσφέρουν καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, απ' ότι υψηλότερα ποσά ακτινοβολίας για συντομότερο χρονικό διάστημα, και αυτό επειδή τα υψηλότερα ποσά ακτινοβολίας οδηγούν σε ταχύτερη εξάντληση του χρήσιμου οξυγόνου.^{103,141} Ωστόσο, η εφαρμοσιμότητα του νόμου Bunsen-Roscoe δεν είναι πλήρης και θεωρείται ότι ισχύει για περιορισμένες μεταβολές στην ισχύ και τον χρόνο της ακτινοβολήσης.¹⁴² Επιπρόσθετα, παρότι είναι μία γρήγορη διαδικασία, αποφεύγεται η δόση της ακτινοβολίας να ξεπερνά το όριο των 5.4 mJ/cm², επειδή, ακτινοβολίες πάνω από αυτό το όριο μπορούν να προκαλέσουν βλάβες σε εσωτερικές ανατομικές δομές του οφθαλμού.¹⁴³

Η επιταχυνόμενη διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με την αφαίρεση επιθηλίου είτε χωρίς. Ωστόσο, προτιμάτε η αφαίρεση επιθηλίου προκειμένου να υπάρχει η μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα.

Τέλος, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός, ότι το κλασικό πρωτόκολλο της Δρέσδης διαρκεί τουλάχιστον μια ώρα, ενώ η επιταχυνόμενη χρειάζεται μόνο 20-30 λεπτά προκειμένου να προσφέρει τα ίδια κλινικά αποτελέσματα με το πρώτο.¹⁴⁴

4.6. Συνδυασμός cross-linking με άλλες θεραπευτικές τεχνικές

Όπως έγινε γνωστό, το cross-linking έχει ευεργετική δράση στην αποκατάσταση της μηχανικής ακαμψίας του κερατοειδή σε περιπτώσεις κερατόκωνου. Ωστόσο, όσον αφορά την αποκατάσταση της μειωμένης οπτικής οξύτητας που απορρέει από τον κερατόκωνο, το cross-linking, δεν διαδραματίζει κάποιον ουσιαστικό ρόλο και για αυτό, ακόμα και μετά την διασύνδεση οι ασθενείς συνεχίζουν την χρήση φακών επαφής, εφόσον είναι εφικτό.

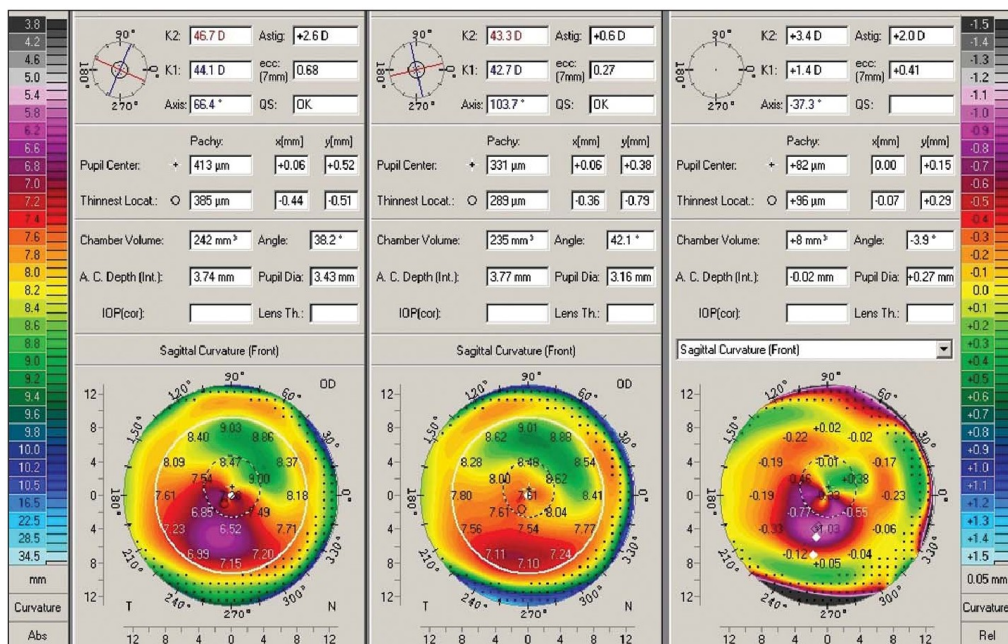
Η πρώτη τεχνική που συνδυάστηκε με το cross-linking, με στόχο τόσο την ενδυνάμωση του κερατοειδικού ιστού όσο και την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας, είναι η φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK).¹⁴⁵ Η PRK, ειδικότερα, μπορεί να εκτελεστεί είτε ταυτόχρονα με το cross-linking, είτε έπειτα από αυτό (διαδοχικά) και έχει ως στόχο τη σμίλευση της επιφάνειας του κερατοειδούς με ένα excimer laser, απαλλάσσοντας τον ασθενή από το διαθλαστικό σφάλμα. Μελέτες έχουν δείξει, πως η χρήση PRK την ίδια μέρα με το CXL, υπερέχει τόσο στην οπτική αποκατάσταση όσο και στη βελτίωση των κερατομετρικών ενδείξεων σε σχέση με την εφαρμογή της έπειτα (διαδοχικά).^{145,146}

Αργότερα, ο Α. Ι. Κανελλόπουλος και η ομάδα του το 2004 εισήγαγαν το «Πρωτόκολλο της Αθήνας». Αυτό το πρωτόκολλο, αρχικά, ορίζει την εφαρμογή μιας μερικής τοπογραφικά καθοδηγούμενης PRK (Topo-Guided PRK) και έπειτα epi-off CXL την ίδια μέρα.¹⁴⁷ Τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα αυτού του συνδυασμού, έχουν δείξει σημαντική βελτίωση σε αρκετούς τοπογραφικούς δείκτες αλλά και στην αποκατάσταση της όρασης, ενώ, το μεγαλύτερο μειονέκτημα/ρίσκο είναι η πιθανότητα ατελούς επούλωσης του κερατοειδικού επιθηλίου με συνέπεια μια μόνιμη κερατοειδική θολερότητα.^{148,149} [Εικ. 4.12]

Άλλη μια θεραπευτική επιλογή που συνδυάζεται με το CXL είναι οι ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι (ICRS). Ο μεμονωμένος ρόλος των ICRS, ειδικότερα, είναι να επιπεδώνουν τον κερατοειδή, βελτιώνοντας την οπτική οξύτητα, χωρίς να συμβάλουν στην αναστολή της εξέλιξης του κερατόκωνου.¹⁵⁰ Επιπρόσθετα, η διαδικασία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου μπορεί να γίνει είτε σε συνδυασμό με την εισαγωγή των δακτυλίων ICRS, είτε μετά από αυτή, χωρίς απαραίτητα να είναι σαφώς καθορισμένα τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε αλληλουχίας. Ακόμη, βέβαια, δεν υπάρχουν εμπειριστατωμένες μελέτες που να δείχνουν γενικά την αποτελεσματικότητα και τη σταθερότητα αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης.^{140,143}

Ακόμη μία συνδυαστική τεχνική cross-linking, αποτελεί το «Πρωτόκολλο της Κρήτης». Κατά το πρωτόκολλο αυτό, συνδυάζεται η τυπική epi-off διασύνδεση κερατοειδούς, με την φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (PTK). Η PTK αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως μια εναλλακτική μέθοδος αποεπιθηλιοποίησης έναντι της μηχανικής απομάκρυνσης.¹⁵¹ Πιο αναλυτικά, κατά το «Πρωτόκολλο της Κρήτης» αφαιρούνται με την μέθοδο PTK τα κεντρικά 6.5-7.0 mm του επιθηλίου σε βάθος περίπου 50 μm, στη

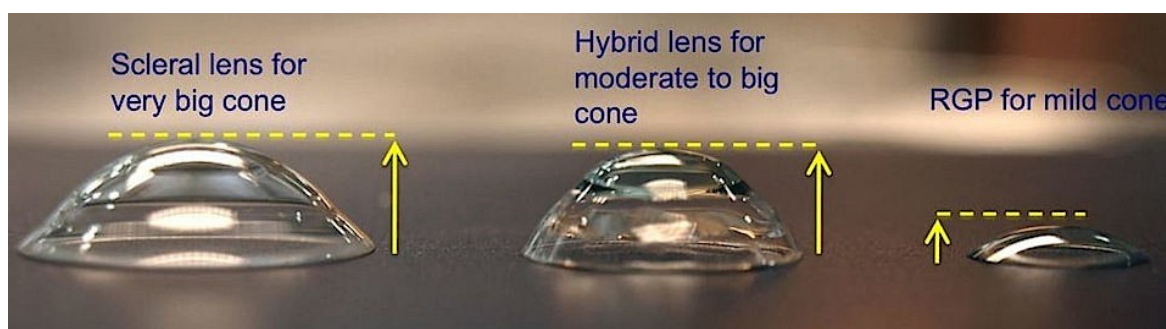
συνέχεια τα υπολείμματα του επιθηλίου απομακρύνονται μηχανικά και ακολουθεί η διασύνδεση κερατοειδούς.¹⁵² Μελέτη σε μικρές ομάδες ασθενών, έδειξε ότι η χρήση της ΡΤΚ στην αφαίρεση του επιθηλίου αφενός προσδίδει μια επιπλέον ασφάλεια στη διαδικασία και αφετέρου συνεισφέρει στην εν μέρη αποκατάσταση της διαθλαστικής κατάστασης του κερατοειδή.¹⁵³ Δυστυχώς όμως, η μελέτη αυτή περιορίστηκε μόνο σε 23 οφθαλμούς, οπότε τα αποτελέσματα είναι προς το παρόν αμφιλεγόμενα.



Εικόνα 4.12. Η αριστερή τοπογραφία Pentacam πριν την επέμβαση με το πρωτόκολλο της Αθήνας. Στη κεντρική τοπογραφία εμφανίζονται τα μετεγχειρητικά δεδομένα και στη δεξιά φωτογραφία ο διαφορικός χάρτης που φαίνεται η βελτίωση των τοπογραφικών δεδομένων. (Πηγή: www.semanticscholar.org)

ΦΑΚΟΙ ΕΠΑΦΗΣ ΚΑΙ ΚΕΡΑΤΟΚΩΝΟΣ

Η αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας σε κερατοκωνικούς ασθενείς, συχνά, απαιτεί διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις ανάλογα με το στάδιο και τη μορφή της εκτασίας. Εκτός από τις επιλογές της διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, της ένθεση ενδοστρωματικών δακτυλίων και της μεταμόσχευσης κερατοειδούς, οι φακοί επαφής, αποτελούν την λιγότερο επεμβατική προσέγγιση για την διόρθωση της όρασης των ασθενών, ενώ, πολλές φορές εφαρμόζονται συνδυαστικά με τις παραπάνω επιλογές. Το 1888, ο Adolf Fick ήταν ο πρώτος που εισήγαγε την θεωρία των φακών επαφής για την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας κατά τον κερατόκωνο, ενώ, το 1920 κυκλοφόρησε το πρώτο δοκιμαστικό σετ κερατοκωνικών φακών επαφής από την εταιρεία Carl Zeiss.¹⁵⁴ Σήμερα, η τεχνολογική πρόοδος και η διαρκής έρευνα, έχει προσφέρει σε κάθε οπτικό-οπτομέτρη, μια πληθώρα επιλογών φακών επαφής για εφαρμογή κατά τον κερατόκωνο. [Εικ. 5.1] Τέτοιοι φακοί είναι φυσικά οι άκαμπτοι αεροδιαπερατοί (RGP), οι εξατομικευμένοι μαλακοί, οι υβριδικοί και οι φακοί επαφής σκληρικής στήριξης. [Εικ. 5.1] Είναι αξιοσημείωτο πως η διαχείριση του 75% των κερατοκωνικών περιστατικών πλέον γίνεται με επιτυχία χάρη στην εφαρμογή των κατάλληλων φακών επαφής.¹⁵⁴



Εικόνα 5.1. Φακοί επαφής για τον κερατόκωνο. Από αριστερά: 1. Φακός σκληρικής στήριξης για πολύ μεγάλους κώνους. 2. Υβριδικός φακός επαφής για μέτριους και μεγάλους κώνους. 3. Άκαμπτος αεροδιαπερατός φακός για ήπιους κερατόκωνους. (Πηγή: en.keratoconusa.net)

5.1. Ο κερατοειδής κάτω από τον φακό επαφής

Η καθημερινή, παρατεταμένη χρήση φακών επαφής, επηρεάζει τόσο την δομή όσο και τη μορφολογία του κερατοειδή. Στην κατανόηση των φυσιολογικών μεταβολών, που απορρέουν από την εφαρμογή των φακών επαφής, συνέβαλε η εκτεταμένη χρήση του συνεστιακού μικροσκοπίου και της τοπογραφίας κερατοειδούς τις τελευταίες δεκαετίες.¹⁵⁵ Επειδή οι φακοί επαφής καλύπτουν συνήθως το μεγαλύτερο μέρος του κερατοειδή, μεταβολές δύνανται να εντοπιστούν τόσο στην κεντρική του ζώνη, όσο και στην περιφέρειά του και το σκληροκερατοειδές όριο καθώς και σε όλες του τις στιβάδες.¹⁵⁶ Σε αυτή την ενότητα, δεν θα αναφερθούν οι παθολογικές επιπλοκές από τη λανθασμένη χρήση και εφαρμογή φακών επαφής, αλλά η φυσιολογική «αντίδραση» του κερατοειδή όταν αυτός βρίσκεται κάτω από έναν φακό επαφής. Αυτές οι μεταβολές, οφείλονται κυρίως στη μειωμένη ποσότητα οξυγόνου που φθάνει στον κερατοειδή καθώς χρησιμοποιείται ένας φακός επαφής, όσο αεροδιαπερατός κι αν είναι αυτός. Η παραπάνω κατάσταση ονομάζεται υποξία και όταν είναι χρόνια και έντονη, μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις, όπως νεοαγγείωση και οίδημα στον κερατοειδή.¹⁵⁶

Αρχικά, η δομή και η φυσιολογία του κερατοειδικού επιθηλίου, που βρίσκεται σε στενή επαφή με τον φακό, επηρεάζονται άμεσα από την εφαρμογή αυτού. Οι επιδράσεις στην επιθηλιακή λειτουργία περιλαμβάνουν τον μη φυσιολογικό μεταβολισμό και σε κάποιες περιπτώσεις τη μειωμένη αισθητικότητα.^{157,158} Έχει παρατηρηθεί πως ο επιθηλιακός μεταβολισμός κατά την παρατεταμένη εφαρμογή φακών επαφής μπορεί να μειωθεί ακόμη και κατά 15%.¹⁵⁷ Επιπλέον, η παρεμπόδιση της μιτωτικής δραστηριότητας του επιθηλίου και η απορύθμιση του φυσιολογικού ρυθμού κυτταρικής απόπτωσης, οδηγεί σε μείωση του αριθμού των νέων κυττάρων και παράλληλα διατήρηση των γηράσκοντων στην επιφάνεια του επιθηλίου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.¹⁵⁹ Παράλληλα, οι εφαπτομενικές δυνάμεις που ασκούνται από τα βλέφαρα στον κερατοειδή, είναι γνωστό ότι απομακρύνουν από αυτόν τα ξένα σωματίδια, τη σκόνη και τα αποπίπτοντα επιθηλιακά κύτταρα.¹⁵⁵ Οι φακοί επαφής, αντίθετα, λειτουργούν ως μία «μεμβράνη» που παρεμβάλλεται μεταξύ κερατοειδούς και βλεφάρων, παρακωλύοντας έτσι την φυσιολογική ενυδάτωση και αποχέτευση των αποπίπτοντων κυττάρων.

Χαρακτηριστικά ευρήματα ήπιας υποξίας και ατελούς επιθηλιακής μεταβολικής δραστηριότητας, είναι η παρουσία επιθηλιακών μικροκυστών και σφαιριδίων βλέννης (mucin balls). [Εικ. 5.2] Πρώτον, οι επιθηλιακές μικροκύστες, εμφανίζονται ως μικρά κυστίδια κατά την επισκόπηση στην σχισμοειδή λυχνία και είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικές, καθώς η παρουσία τους δεν επηρεάζει την διαυγή όραση.¹⁶⁰ Η αιτία των επιθηλιακών μικροκυστών, εντοπίζεται στην παγίδευση «νεκρωμένων» ή «γηρασμένων» κυττάρων στην κυτταρική επιφάνεια του επιθηλίου.^{160,161} Κατά δεύτερον, τα βλεννώδη σφαιρίδια, εμφανίζονται λόγω της ήπιας υποξίας και του μειωμένου μεταβολισμού κυρίως

σε εφαρμογές φακών σιλικόνης-υδρογέλης πρώτης γενιάς.^{155,156} Η παρουσία τους δεν προκαλεί καμία ενόχληση στην όραση αλλά ούτε στα επίπεδα άνεσης της εφαρμογής.¹⁵⁵ Επιπρόσθετα, η πιο πιθανή αιτιολογική προέλευση των mucin balls, οφείλεται στο αυξημένο συντελεστή ελαστικότητας ορισμένων φακών επαφής, το οποίο μέσω της τριβής μετατρέπει την υποφακική βλέννη σε μικρές σφαιρικές μάζες.¹⁵⁶ Τέλος, οι δύο παραπάνω καταστάσεις, είναι αυτοπεριοριζόμενες καθώς απομακρύνονται κατά τον βλεφαρισμό και δεν απαιτείται κάποια συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπισή τους, παρά μόνο αφαίρεση των φακών επαφής και χορήγηση ενυδατικών κολλυρίων ή/και αλλαγή στο υλικό και την εφαρμογή των φακών επαφής.¹⁵⁵

Από την άλλη πλευρά, η φυσιολογία του κερατοειδικού στρώματος, δεν θα μπορούσε να μείνει ανεπηρέαστη, μιας και το στρώμα αποτελεί την παχύτερη στιβάδα του κερατοειδή χιτώνα. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση του συνεστιακού μικροσκοπίου, έγινε αντιληπτή η μείωση της πυκνότητας των κερατοκυττάρων, που συνεπάγεται μια μικρή στρωματική λέπτυνση της τάξης του 2% σε χρόνιους χρήστες κυρίως RGP φακών.^{162,163,164}

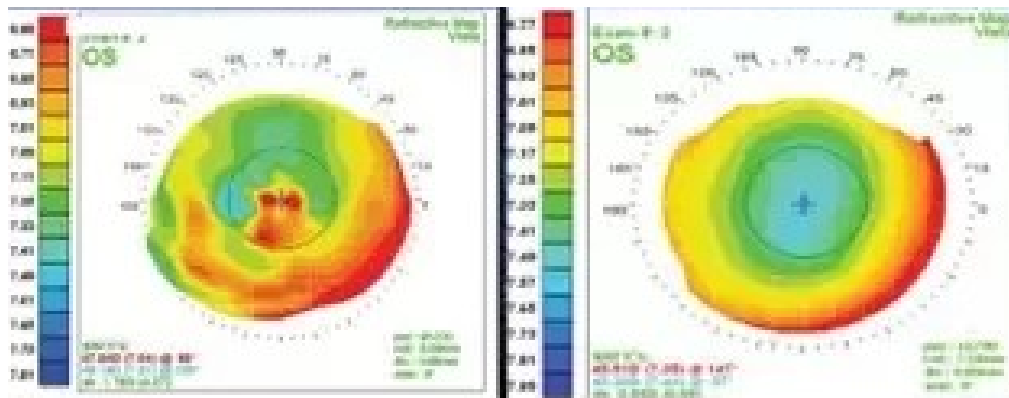
Όσον αφορά την εσωτερικότερη στιβάδα του κερατοειδούς, στο ενδοθηλίο, έχει παρατηρηθεί πως η χρόνια εφαρμογή φακών επαφής και οι συνθήκες υποξίας προκαλούν τον πολυμεγεθισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹⁶⁴ Ειδικότερα, ο πολυμεγεθισμός που οφείλεται στην χρόνια έλλειψη οξυγόνου, είναι μια σχετικά μη-αναστρέψιμη «αντίδραση» του ενδοθηλίου, αφού η ανάκτησή του μπορεί να είναι αρκετά χρονοβόρα ακόμα και έπειτα από διακοπή της χρήσης των φακών επαφής.¹⁵⁷ Ωστόσο, παρόλο που ο πολυμεγεθισμός είναι υπαρκτός, μελέτες δεν έχουν καταφέρει να επιβεβαιώσουν μείωση στην πυκνότητα και στην λειτουργικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{164,165,166,167}

Η τροποποίηση της κερατοειδικής καμπυλότητας, αποτελεί άλλη μια μεταβολή που επιφέρει η παρατεταμένη χρήση φακών επαφής.¹⁵⁷ Η τοπογραφία κερατοειδούς, έχει αποκαλύψει πως όλοι οι τύποι φακών επαφής, προκαλούν σε έναν βαθμό αλλαγές στα τοπογραφικά προφίλ των χρηστών. [Εικ. 5.3] Οι παραπάνω αλλαγές συνήθως αναφέρονται ως επιπέδωση και αύξηση της ασυμμετρίας του κερατοειδή, κυρίως στο 57% των χρηστών RGP φακών, η οποία εκφράζεται με τους τοπογραφικούς δείκτες SRI και SAI οι οποίοι είναι υψηλότεροι στους χρήστες φακών επαφής σε σχέση με τους μη-χρήστες.¹⁶⁸

Κλείνοντας, μια συχνή αντίδραση του σκληροκερατοειδούς ορίου και του επιπεφυκότα κατά την χρήση φακών επαφής, είναι η τοπική ερυθρότητα και υπεραίμια, η οποία είναι παροδική και δεν θα πρέπει να προκαλεί ανησυχία στον χρήστη.¹⁵⁵



Εικόνα 5.2. Μεγάλος αριθμός σφαιριδίων βλέννης στον κερατοειδή, έπειτα από χρήση φακών επαφής. (Πηγή: www.siliconehydrogels.org)



Εικόνα 5.3. Στην αριστερή εικόνα φαίνεται η τοπογραφία ενός κερατοειδούς αμέσως μετά την αφαίρεση μαλακών φακών επαφής και δεξιά φαίνεται η εικόνα του ίδιου κερατοειδή έπειτα από μία εβδομάδα αποχής από τους φακούς επαφής. (Πηγή: www.quora.com)

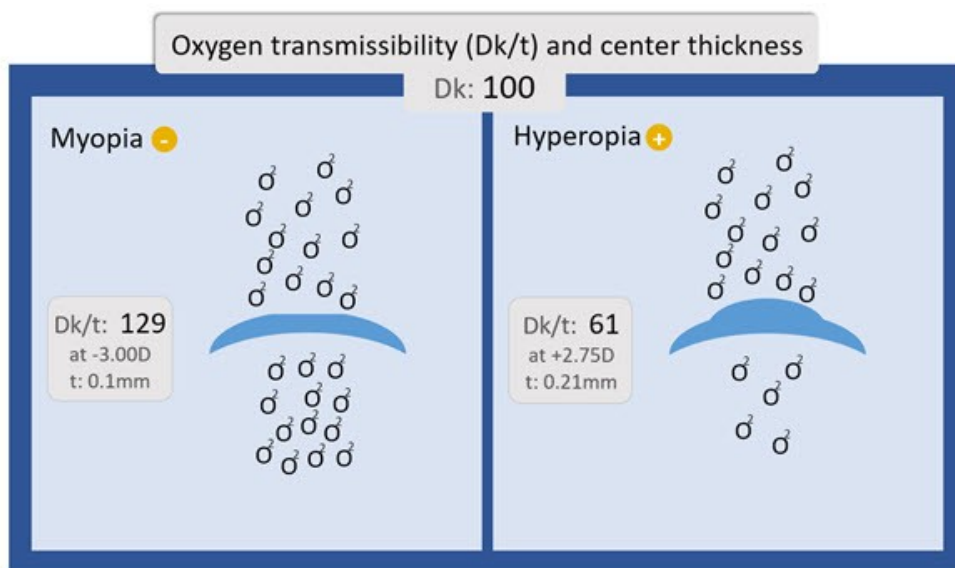
5.2. Ιδιότητες υλικών των φακών επαφής

Τα υλικά των φακών επαφής ανήκουν στην κατηγορία των βιοπολυμερών. Τα βιοπολυμερή, είναι υλικά τα οποία είναι ασφαλή για χρήση πάνω σε ζώντες ιστούς και η δομή τους αποτελείται από μικρές επαναλαμβανόμενες χημικές μονάδες (μονομερή), τα οποία ενωμένα σχηματίζουν μεγάλες αλυσίδες (πολυμερή) με τη διαδικασία του πολυμερισμού.¹⁶⁹ Κάθε πολυμερές, χαρακτηρίζεται από μια ομάδα χημικών, μηχανικών και οπτικών ιδιοτήτων.¹⁷⁰ Οι πιο σημαντικές χημικές ιδιότητες για τα υλικά των φακών επαφής, είναι η ικανότητα διαβροχής, η περιεκτικότητα σε νερό και η οξυγονική διαπερατότητα. Ακολούθως, οι μηχανικές ιδιότητες, καθορίζουν την άνεση, την οπτική απόδοση και την ανθεκτικότητα των φακών επαφής. Οι σημαντικότερες είναι ο συντελεστής ελαστικότητας και ο βαθμός ακαμψίας. Τέλος, οι πιο κρίσιμες οπτικές ιδιότητες ενός πολυμερούς, είναι η διαφάνεια και ο δείκτης διάθλασης.¹⁷⁰ Αναλυτικότερα:^{161,171,172}

- **Ικανότητα διαβροχής:** Ορίζεται ως η ικανότητα των υγρών να διασπείρονται με ομοιομορφία πάνω στην επιφάνεια του φακού. Στη προκειμένη περίπτωση αναφέρεται στην διασπορά των δακρύων πάνω στην επιφάνεια του φακού. Μετράται συνήθως μέσω της γωνίας διαβροχής, τη γωνία δηλαδή που σχηματίζεται μεταξύ της επιφάνειας του φακού με μια σταγόνα υγρού. Όσο υψηλότερη είναι η ικανότητα διαβροχής ενός φακού επαφής, τόσο καλύτερη άνεση και όραση προσφέρει ο φακός, στον χρήστη.
- **Περιεκτικότητα σε νερό:** Εξαρτάται άμεσα από τον βαθμό υδροφιλίας του υλικού, δηλαδή από την ικανότητα απορρόφησης νερού. Η υδροφιλία και η περιεκτικότητα νερού είναι ανάλογες.
- **Οξυγονική διαπερατότητα:** Ορίζεται ως την ιδιότητα ενός υλικού που εκφράζει τη ικανότητα παθητικής διάχυσης του οξυγόνου μέσα από αυτό. [Εικ. 5.4] Η διαπερατότητα οξυγόνου συμβολίζεται ως Dk , όπου D είναι ο συντελεστής διάχυσης και k ο συντελεστής διαλυτότητας, ενώ μετράται σε Barrer. Η διαπερατότητα ενός φακού, είναι ανάλογη με την περιεκτικότητα νερού και τη θερμοκρασία ενώ δεν επηρεάζεται δραματικά από το πάχος του. Εντούτοις, το πάχος του φακού επηρεάζει, με σχέση αντιστρόφως ανάλογη, τη μεταβιβαστικότητα οξυγόνου (Dk/t). Η μεταβιβαστικότητα είναι ένα πρακτικό μέγεθος που εκφράζει την μεταφορά οξυγόνου από την πρόσθια επιφάνεια του φακού στην οπίσθια σε συγκεκριμένες συνθήκες. Στη σχέση Dk/t , το t αναφέρεται στο πάχος του φακού. Όσο πιο υψηλές είναι οι τιμές Dk και Dk/t , τόσο πιο αεροδιαπερατός είναι ένας φακός επαφής, περιορίζοντας έτσι τα φαινόμενα υποξίας και οξέωσης. [Εικ. 5.4]
- **Συντελεστής ελαστικότητας:** Ο συντελεστής ελαστικότητας πολύ συχνά αναφέρεται ως modulus και εκφράζει την ικανότητα του υλικού να διατηρεί το

αρχικό του σχήμα καθώς του εφαρμόζεται κάποια δύναμη. Κατ' επέκταση, εκφράζει το ποσό ευκαμψίας του φακού, καθώς υλικά με υψηλό modulus είναι πιο άκαμπτα.

- **Ακαμψία:** Αποτελεί έναν αρκετά σημαντικό παράγοντα της εφαρμογής άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής (RGP). Η ακαμψία τους, είναι υπεύθυνη για την ικανοποιητική διόρθωση του κερατοειδικού αστιγματισμού.
- **Διαφάνεια:** Ορίζεται ως η οπτική ιδιότητα ενός υλικού, που επιτρέπει την διείσδυση του φωτός μέσα από το υλικό. Η διαφάνεια εξαρτάται κυρίως από την ομοιογένεια και τη μοριακή δομή του υλικού.
- **Δείκτης διάθλασης:** Ο δείκτης διάθλασης στους φακούς επαφής είναι άρρηκτα συνδεδεμένος, με αντιστρόφως ανάλογη σχέση, με την περιεκτικότητα σε νερό. Μεταβάλλοντας τα ποσά υγρασίας του φακού, μεταβάλλεται και ο δείκτης διάθλασης συνεπώς και η οπτική του ισχύς.



Εικόνα 5.4. Σχηματική απεικόνιση της οξυγονικής διαπερατότητας σε δύο φακούς με διαφορετικά Dk και ισχύ. (Πηγή: <https://www.optix-now.com/latest-news/helpful-tips/172-what-does-dk-and-dkt-mean.html>)

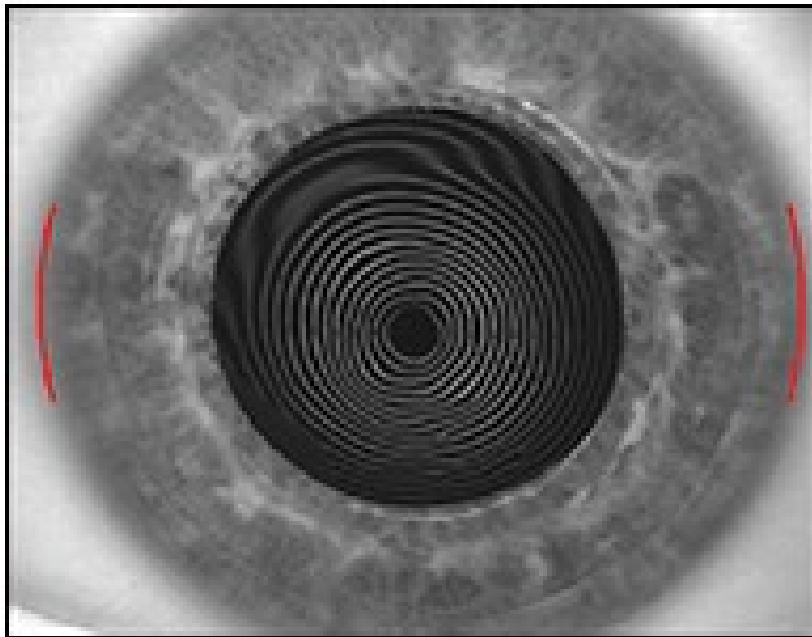
5.3. Προαπαιτούμενα για την εφαρμογή κερατοκωνικών φακών επαφής

Ο κερατοκωνικός ασθενής, ειδικά στα προχωρημένα στάδια της πάθησης, διαφέρει από τους παραδοσιακούς χρήστες φακών επαφής και απαιτεί ειδική αντιμετώπιση από τον εφαρμοστή. Είναι λογικό, η εφαρμογή φακών επαφής σε έναν εκτατικό κερατοειδή να είναι πιο δύσκολη τεχνικά και να απαιτεί περίσσεια δεξιότητες από τον οπτικό-οπτομέτρη, σε σχέση με την εφαρμογή σε υγιείς κερατοειδείς. Είναι αυτονόητο επίσης, πως προτού ο εκάστοτε εφαρμοστής προχωρήσει στις εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις για τον κερατόκωνο και την επιλογή του καταλληλότερου φακού επαφής, θα πρέπει να έχει διεξάγει μια πλήρη οφθαλμική εξέταση καθώς και λήψη πλήρους οφθαλμολογικού ιστορικού. Η εκτεταμένη επίσης χρήση της τοπογραφίας κερατοειδούς και του OCT στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς και η εξειδίκευση και ευαισθητοποίηση των οπτικών-οπτομετρών στο θέμα του κερατόκωνου, έχουν συνεισφέρει στο να τεθούν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για την επιλογή και την εφαρμογή κερατοκωνικών φακών επαφής.

Η εφαρμογή φακών επαφής, γενικά, περιστρέφεται γύρω από δύο άξονες, την βελτίωση της οπτικής οξύτητας και την άνεση του χρήστη όταν τους φορά. Όσον αφορά τον κερατόκωνο, οι φακοί επαφής που χορηγούνται στους ασθενείς επιλέγονται με βάση τη πρόδηλη διάθλασή τους και τη σοβαρότητα της πάθησης, η οποία εξάγεται κυρίως από την τοπογραφική απεικόνιση.¹⁷³ Παραδείγματος χάρη, για ήπιο ή/και υποκλινικό κερατόκωνο μπορούν να εφαρμοστούν συμβατικοί σφαιρικοί ή τορικοί μαλακοί φακοί επαφής, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα με την ικανοποιητική όραση, μέγιστη άνεση. Όσο όμως, η παθολογία εξελίσσεται, οι συμβατικοί μαλακοί φακοί αποτυγχάνουν να προσφέρουν την επιθυμητή οπτική οξύτητα, ενώ πολλές φορές δύσκολα σταθεροποιούνται στον κερατοειδή.¹⁷³ Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι άκαμπτοι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής (RGP), αποτελούν κυρίαρχη επιλογή εφαρμογής. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί πως λόγω της εκτεταμένης άνεσης που προσφέρουν οι μαλακοί φακοί επαφής, καθίσταται δύσκολη η μετάβαση του χρήστη από τον μαλακό φακό επαφής στον RGP. Έτσι, είναι προτιμότερο, οι RGP φακοί επαφής να εξετάζονται ως πρώτη επιλογή εφαρμογής σε περιστατικά κερατόκωνου χωρίς ιστορικό χρήσης φακών.¹⁷³

Η τοπογραφία κερατοειδούς αποτελεί έναν εξαιρετικά χρήσιμο οδηγό για την αξιολόγηση του κερατόκωνου. Ομοίως, η τοπογραφία, λειτουργεί ως εργαλείο για την επιλογή των παραμέτρων των αρχικών δοκιμαστικών φακών που θα τοποθετηθούν στον κερατοκωνικό ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, για την επιλογή του κατάλληλου φακού θα πρέπει μέσα από την τοπογραφία να αξιολογηθούν ο κερατοειδικός αστιγματισμός του εκάστοτε οφθαλμού (Astigm), η μέγιστη κερατομετρία (Kmax), η μέση κερατομετρία (Kmean), το κεντρικό κερατοειδικό πάχος (CCT), οι καμπυλότητες του κερατοειδή και τέλος το πάχος του λεπτότερου σημείου του κερατοειδή (TCT), που υποδεικνύει την κορυφή και την θέση του κώνου.¹⁷⁴

Οι τρεις σημαντικότερες παράμετροι για την εφαρμογή οποιουδήποτε φακού επαφής είναι η ολική διάμετρος (TD), η ακτίνα καμπυλότητας (BC) και η δύναμη του φακού (PWR). Στην περίπτωση που η διάθλαση είναι αδύνατη, συστήνεται να εφαρμόζονται δοκιμαστικοί φακοί επαφής με μικρή αρνητική διόρθωση (μυωπική) σε ήπιους κερατόκωνους, ενώ όταν η κωνική προεξοχή είναι πιο εκτεταμένη, προτείνεται η δοκιμή φακών επαφής με αρκετή αρνητική διόρθωση.¹⁷³ Επιπροσθέτως, σε παράκεντρους κερατόκωνους, όσο πιο προχωρημένοι είναι, τόσο μεγαλύτερη αστιγματική διόρθωση χρειάζονται.¹⁵⁶ Όσον αφορά την ολική διάμετρο του φακού, αυτή επιλέγεται με βάση τη μορφολογία, το μέγεθος και τη θέση του κώνου. [Εικ. 5.5] Ένας γενικός κανόνας είναι η εφαρμογή του δοκιμαστικού φακού να ξεκινά με μικρές διαμέτρους, όπως για παράδειγμα τα 8.7 mm, με προϋπόθεση να μην πιέζεται η ευαίσθητη περιοχή της κορυφής του κώνου.



Εικόνα 5.5. Η placido τοπογραφία ενός κερατοκωνικού ασθενή με μεγάλη οριζόντια ορατή διάμετρο ίδιρας (HVID) της τάξης των 13.32 mm. (Πηγή: www.clspectrum.com)

5.4. Μαλακοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής

Οι μαλακοί φακοί επαφής, είναι οι πιο διαδεδομένοι ως προς την χρήση τους στον γενικό πληθυσμό. Γενικά, τα υλικά που χαρακτηρίζουν τους μαλακούς φακούς επαφής είναι η υδρογέλη, η σιλικόνη και η σιλικόνη-υδρογέλη.¹⁵⁶ Οι μαλακοί φακοί επαφής, είναι εξαιρετικά εύκαμπτοι και μπορούν να προσαρμοστούν στο σχήμα του κερατοειδή. Ισχύει ότι, συμβατικοί μαλακοί φακοί επαφής χρησιμοποιούνται ως «επίδεσμοι» έπειτα από διαθλαστικές επεμβάσεις (LASIK, PRK), αλλά και ύστερα από cross-linking.

Οι συμβατικοί μαλακοί φακοί επαφής, δεν αποτελούν δημοφιλή επιλογή όσον αφορά την εφαρμογή φακών σε κερατοκωνικούς ασθενείς. Λόγω των κατασκευαστικών προδιαγραφών τους, αποτυγχάνουν να διορθώσουν τον υψηλό ασύμμετρο αστιγματισμό και τις εκτροπές υψηλής τάξης (πχ. κόμη) που απορρέουν από τον κερατόκωνο. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί πως στα αρχικά στάδια του κερατόκωνου, που η κυρτότερη κερατομετρία δεν ξεπερνά τις 48.0 διοπτρίες, οι συμβατικοί φακοί επαφής είναι αρκετά αποδοτικοί στην αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας. Οι συμβατικοί μαλακοί φακοί που προτείνονται για εφαρμογή σε ήπιους κερατόκωνους, είναι οι φακοί με μεγάλο εύρος αστιγματικής διόρθωσης. Τέτοιοι φακοί ενδεικτικά είναι, οι Proclear Toric XR και Biofinity XR της εταιρείας CooperVision.¹⁵⁴ Η ένδειξη XR (XR= Extra Range) σε αυτούς τους φακούς υποδηλώνει το μεγάλο εύρος κυλινδρικών διοπτριών που διαθέτουν, από -0.75 DC έως -5.75 DC, καθιστώντας τους μια ιδανική επιλογή για εφαρμογή σε αρχόμενους κερατόκωνους.

Η διαρκής έρευνα τα τελευταία χρόνια στην επιστήμη των φακών επαφής, οδήγησε στην ανάπτυξη ειδικών μαλακών φακών επαφής για τον κερατόκωνο.¹⁷⁵ Η φιλοσοφία πίσω από αυτούς τους φακούς επαφής, είναι η επίτευξη εξαιρετικής άνεσης με ταυτόχρονη μείωση του ανώμαλου αστιγματισμού και των εκτροπών υψηλής τάξης. Ειδικότερα, οι μαλακοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής, είτε σφαιρικοί, είτε τορικοί, διαθέτουν τουλάχιστον τρεις φορές μεγαλύτερο κεντρικό πάχος σε σχέση με τους συμβατικούς μαλακούς φακούς επαφής. Το πάχος τους, εκτίνεται κεντρικά από 0.3 mm έως και 0.7 mm, σε σύγκριση με τους συμβατικούς που διαθέτουν πάχος περί το 0.1 mm, στις ίδιες διοπτρίες.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Το αυξημένο πάχος σε αυτούς τους φακούς, συμβάλει στην σωστή εφαρμογή και επικέντρωση του φακού πάνω στο ακανόνιστο σχήμα του κερατοκωνικού κερατοειδή, ενώ, ταυτόχρονα συνεισφέρει στην εξάλειψη του αστιγματισμού και της κόμης.^{156,176} Το μεγάλο πάχος των φακών αυτών, δημιουργεί την ανάγκη για υλικά με υψηλή οξυγονική διαπερατότητα (Dk).¹⁷⁷ Έτσι, προτιμούνται υλικά με Dk μεγαλύτερο από 80, ενώ ο συντελεστής ελαστικότητας, πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερος, καθώς συνήθως συστήνεται κάτω από 0.60 MPa.¹⁷⁷

Οι πιο δημοφιλείς μαλακοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής είναι οι Kerasoft 2, 3 και IC της εταιρείας Ultravision, Toris-K 12 και 34, της εταιρείας SwissLens καθώς και ο φακός

Acuity Soft K της εταιρείας Acuity Contact Lenses. [Εικ. 5.6] Όλοι οι παραπάνω φακοί, είναι πολυκαμπυλωτοί, εκτός από τον Kerasoft IC (IC= Irregular Cornea) ο οποίος σχεδιάζεται και με αντίστροφη γεωμετρία για εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα ακανόνιστων κερατοειδών.¹⁵⁶ [Εικ. 5.6]

Οι μαλακοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής, δεν αποτελούν την πιο φημισμένη επιλογή εφαρμογής, αφού όσο πιο παράκεντρος και προχωρημένος είναι ένας κερατόκωνος, τόσο πιο μεγάλη αστιγματική διόρθωση απαιτείται, με αποτέλεσμα η επίτευξη ικανοποιητικής οπτικής οξύτητας να μην είναι δυνατή με έναν μαλακό φακό.¹⁵⁶ Ταυτόχρονα, προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετά επιστημονικά δημοσιεύματα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα των μαλακών κερατοκωνικών φακών επαφής.¹⁷⁵



Εικόνα 5.6. Συσκευασία των Kerasoft IC της εταιρείας Ultrahealth. (Πηγή: lenshop.gr)

5.5. Άκαμπτοι αεροδιαπερατοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής

Όσο ο κερατόκωνος, προοδευτικά επιδεινώνεται, οι οπτικές του συνέπειες γίνονται ακόμη πιο έντονες. Συνεπώς, από ένα σημείο και έπειτα, τα γυαλιά οράσεως και οι συμβατικοί μαλακοί φακοί επαφής, δεν παρέχουν ικανοποιητική όραση στους ασθενείς. Η πιο διαδεδομένη επιλογή εδώ και δεκαετίες, για επίτευξη καλής οπτικής οξύτητας σε μέτριους, σοβαρούς και ενίοτε προχωρημένους κερατόκωνους, είναι οι άκαμπτοι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής (RGP).¹⁶⁹ [Εικ. 5.7]

Η κατασκευή των άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής γίνεται με ποικίλους σχεδιασμούς, προκειμένου να μπορούν να εφαρμόζονται σχεδόν σε όλους τους

κερατοειδείς. Στις μέρες μας, η σύγχρονη τεχνολογία, επιτρέπει την κατασκευή αυτών των φακών με τη μέθοδο της τórνευσης, δημιουργώντας έτσι μια ευρεία ποικιλία παραμέτρων για κάθε κερατοειδή. Αναλυτικότερα, αναλόγως, με τον αριθμό των καμπυλοτήτων που διαθέτουν, διακρίνονται σε μονοκαμπυλωτούς, δικαμπυλωτούς, τρικαμπυλωτούς και πολυκαμπυλωτούς, όταν διαθέτουν περισσότερες από τρεις καμπυλότητες.¹⁵⁶ Επιπλέον, υπάρχουν και οι RGP φακοί που κατασκευάζονται με αντίστροφη γεωμετρία και έχουν κλινική εφαρμογή στα πιο απαιτητικά περιστατικά. Κατά την αντίστροφη γεωμετρία, η δεύτερη καμπυλότητα του φακού χαρακτηρίζεται από μικρότερη ακτίνα καμπυλότητας από την κεντρική κύρια, ενώ η περιφέρεια του φακού είναι κανονικά πεπλατυσμένη.¹⁵⁶ Η επιλογή του σχεδιασμού και κατ' επέκταση του φακού επαφής που θα εφαρμοσθεί, είναι άμεσα συνδεδεμένη με το στάδιο, τη μορφολογία και τη θέση του κερατόκωνου. Ειδικότερα, η χρήση μονοκαμπυλωτών φακών έχει εγκαταλειφθεί, ενώ παράλληλα, σε έναν αρχόμενο ή ήπιο κερατόκωνο, ένας δικαμπυλωτός φακός αποτελεί ιδανική επιλογή. Ωστόσο, η πιο διαδεδομένη επιλογή RGP φακών για εφαρμογή σε κερατοκωνικούς ασθενείς, είναι οι τρικαμπυλωτοί φακοί, οι οποίοι υπερκαλύπτουν σχεδόν εξ ολοκλήρου την κερατοειδική ασυμμετρία και έχουν ελάχιστη επαφή με την κορυφή του κώνου ακόμα και σε προχωρημένα στάδια κερατόκωνου.^{156,177,178}

Στα πλεονεκτήματα των RGP φακών, εκτός από την καλή οπτική διόρθωση που παρέχουν στον χρήστη, συγκαταλέγεται και η επαρκής ανταλλαγή δακρύων μεταξύ φακού-κερατοειδούς, που συμβάλει στην θρέψη του κερατοειδούς και δρα ευεργετικά για την υγεία αυτού.¹⁵⁴ [Εικ. 5.7] Αντίθετα, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, ένα από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα αυτών των φακών είναι η δυσκολία προσαρμογής των χρηστών και η δυσανεξία στη χρήση τους σε αντίθεση με τους μαλακούς φακούς.¹⁵⁴ Εδώ, μεγάλο ρόλο διαδραματίζει το κίνητρο των ασθενών, πράγμα που στον κερατόκωνο είναι ιδιαίτερα έντονο.¹⁷⁹

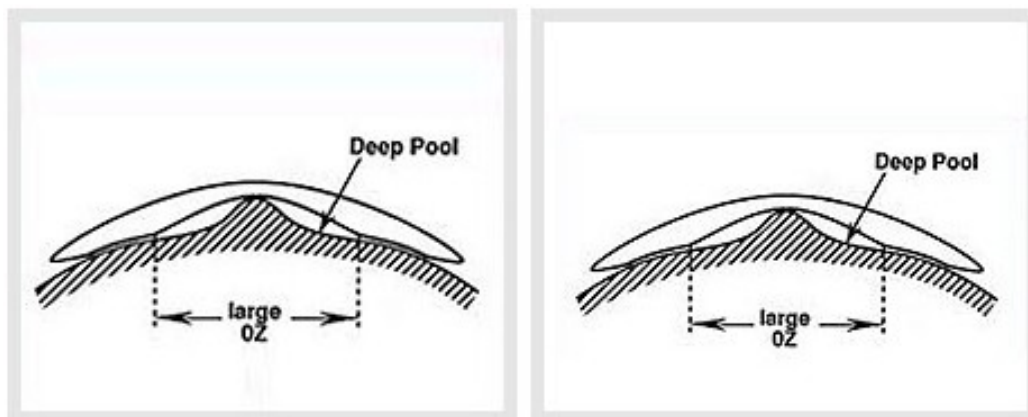
Παλαιότερα, είχε υποστηριχθεί πως η χρόνια χρήση άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής ήταν υπεύθυνη για την εμφάνιση και την ανάπτυξη του κερατόκωνου λόγω της μηχανικής πίεσης που ίσως ασκούσε ο φακός στον κερατοειδή.^{178,180,181} Τα περιστατικά εμφάνισης κερατόκωνου, έπειτα από χρήση άκαμπτων φακών επαφής, χαρακτηρίζονταν συνήθως από έκκεντρες κωνικές προεξοχές και όχι παράκεντρες. Όμως, τα πλεονεκτήματα στην όραση που προσφέρουν οι RGP φακοί επαφής, δεν συγκρίνονται με το δυνητικό ρίσκο εμφάνισης κερατόκωνου που έχει εκφραστεί, μιας και δεν έχει εδραιωθεί μια ξεκάθαρη σχέση αίτιου-αιτιατού.

Λόγω της απλής φιλοσοφίας εφαρμογής τους, οι πιο διαδεδομένοι κερατοκωνικοί RGP φακοί επαφής είναι η σειρά Rose K της εταιρείας Menicon. [Εικ. 5.8] Πιο συγκεκριμένα, ο εφαρμοστής, έχει να επιλέξει ανάμεσα σε μια ποικιλία φακών Rose K ανάλογα με το περιστατικό, όπως ο κλασικός Rose K2 ο οποίος κυκλοφορεί και σε μαλακή

έκδοση με σιλικόνη-υδρογέλη ή υδρογέλη, ο Rose K2 NC, που κυκλοφορεί σε μικρότερες διαμέτρους και είναι κατασκευασμένος με τρόπο τέτοιο έτσι ώστε να ταιριάζει στους κερατόκωνους τύπου θηλής και τέλος ο Rose K2 IC, ο οποίος αποτελεί ιδανική επιλογή για ακανόνιστους κερατοειδείς σε σοβαρά και προχωρημένα στάδια κερατόκωνου.^{182,183} Επιπρόσθετα, άλλοι άκαμπτοι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής για τον κερατόκωνο είναι οι Soper K, οι McGuire της εταιρείας Ultravision, οι Orbiflex-K της εταιρείας SwissLens, οι F Keratoconus από την εταιρεία Procornea και τέλος οι Dualascon της Eyeart Laboratories.^{156,184} Βέβαια, η χρήση των παραπάνω φακών τα τελευταία χρόνια φθίνει λόγω της ανάπτυξης και της διάδοσης των φακών Rose K. Εξάλλου έχει αναφερθεί πως το ποσοστό επιτυχίας των φακών Rose K σε κερατοκωνικούς ασθενείς ξεπερνά το 90%.^{182,183,185} [Εικ. 5.8]



Εικόνα 5.7. Το ιδανικό μοτίβο φλουορεσκεΐνης σε εφαρμογή RGP φακού κατά τον κερατόκωνο. (Πηγή: entokey.com)



Εικόνα 5.8. Σχηματική αναπαράσταση του τρόπου που εφαρμόζουν οι RGP φακοί επαφής Rose K σε εκτατικούς κερατοειδείς. (Πηγή: http://www.drishtinetrarugnalaya.com/Contact_lenses.html)

5.6. Υβριδικοί φακοί επαφής για τον κερατόκωνο

Οι άκαμπτοι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής (RGP), είναι η πιο συνήθης μη επεμβατική προσέγγιση για την οπτική αποκατάσταση κατά τον κερατόκωνο.¹⁸⁶ Συχνά όμως, η χρήση των φακών αυτών είναι πρακτικά αδύνατη για τους ασθενείς. Το γεγονός αυτό οφείλεται, σε δυσανεξία στους RGP, είτε λόγω της επαφής του άνω βλεφάρου με την σκληρή άκρη του φακού, είτε λόγω της κακής επικέντρωσης του φακού που παρατηρείται συνήθως στα προχωρημένα στάδια του κερατόκωνου, αφού, λόγω της απότομης μετάβασης από το σχετικά επίπεδο άνω κερατοειδικό τεταρτημόριο στο σαφώς κυρτό κατώτερο, ο φακός επικάθεται χαμηλά.^{156,179,186} Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι έμπειροι εφαρμοστές φακών επαφής επιλέγουν την εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής, ο οποίοι, παρότι αποτελούν μια αρκετά καλή λύση, δεν είναι τόσο παραμετροποιήσιμοι όσο οι RGP.

Οι πρώτοι υβριδικοί φακοί κυκλοφόρησαν πριν από περίπου σαράντα χρόνια και όπως φανερώνει και το όνομά τους, είναι μια προηγμένη κατηγορία φακών, οι οποίοι αποτελούνται από έναν συνδυασμό υλικών.¹⁷⁵ Πιο συγκεκριμένα, κατασκευάζονται από μια άκαμπτη, αεροδιαπερατή κεντρική περιοχή η οποία περικλείεται από μία μαλακή υδρόφιλη περιφέρεια, η οποία ονομάζεται «skirt».^{169,173} Στόχος της συνένωσης των δύο διαφορετικών υλικών, είναι η δημιουργία ενός φακού επαφής που συνδυάζει άριστη οπτική απόδοση και καλή κερατοειδική οξυγόνωση, οφειλόμενη στο αεροδιαπερατό τους κέντρο και ταυτόχρονα καλό προφίλ άνεσης και επικέντρωσης, που απορρέει από την υδρόφιλη περιφέρεια (υδρογέλη ή σιλικόνη-υδρογέλη).^{175,187} Ένα ακόμη πλεονέκτημα αυτών των φακών, είναι ο προσιτός τρόπος συντήρησής τους, αφού για τον καθαρισμό τους απαιτείται ένα παραδοσιακό διάλυμα καθαρισμού, κοινό με αυτά που χρησιμοποιούνται στους συμβατικούς μαλακούς φακούς επαφής.¹⁵⁶ Λόγω των πλεονεκτημάτων τους, τις τελευταίες δεκαετίες αποτελούν προϊόν μεγάλης ζήτησης από τους ασθενείς.¹⁸⁸

Πέραν όμως από τα πλεονεκτήματά τους, οι υβριδικοί φακοί επαφής έχουν κατηγορηθεί πως ενέχουν περισσότερες επιπλοκές από ότι οι RGP. Ειδικότερα, παρόλο την έλλειψη επαρκών κλινικών δεδομένων, φαίνεται πως οι υβριδικοί φακοί συχνά ευθύνονται για κυκλική θόλωση στον κερατοειδή, στο σημείο ένωσης του υδρόφιλου με το άκαμπτο υλικό, θηλώδη επιπεφυκίτιδα και νεοαγγειώσεις, οι οποίες οφείλονται σε ξήρανση της μαλακής περιφέρειας και κακής δακρυϊκής κυκλοφορίας μεταξύ φακού-κερατοειδούς.^{174,177} Λύση στην ξήρανση της περιφέρειας έχει δοθεί με την επιλογή υλικών με μικρό συντελεστή ελαστικότητας.¹⁷⁷ Προς τούτο, έχει περιγραφεί πως ειδικά σε κερατοκωνικούς κερατοειδείς, είναι προτιμότερο οι υβριδικοί φακοί να εφαρμόζονται σε κάθε οφθαλμό ξεχωριστά, με ένα διάστημα τριών έως έξι μηνών να παρεμβάλλεται μεταξύ των εφαρμογών, προκειμένου να γίνεται διερεύνηση των επιπλοκών που έχουν συσχετισθεί με την χρήση τους.¹⁸⁶

Στις μέρες μας, οι πιο γνωστοί κερατοκωνικοί υβριδικοί φακοί επαφής, κυκλοφορούν από την εταιρεία SynergEyes και εμπίπτουν σε τρεις κατηγορίες, τους SynergEyes KC, τους ClearKone και του UltraHealth. Σύμφωνα με στοιχεία από τον επίσημο ιστότοπο της εταιρείας, ο φακός SynergEyes KC, είναι ο πρώτος υβριδικός φακός με έγκριση από τον FDA για χρήση ακόμη και σε προχωρημένους κερατόκωνους. Κυκλοφορεί από +8.00 DS έως -20.00 DS ανά 0.50 DS, η υδρόφιλη περιοχή είναι κατασκευασμένη από HEMA ενώ στο κεντρικά χιλιοστά διαθέτει άκαμπτη ζώνη με Dk 100, ενώ, διαθέτει τρεις καμπυλότητες.^{154,189} Όσον αφορά τους ClearKone, αυτοί είναι φακοί αντίστροφης γεωμετρίας, με Dk 100 στην κεντρική περιοχή και υδρόφιλη κατασκευασμένη από υδρογέλη περιφέρεια.¹⁷⁵ Τέλος, οι UltraHealth, φαίνεται πως είναι οι πιο εξελιγμένοι υβριδικοί φακοί για την εφαρμογή σε ακανόνιστους κερατοειδείς, έχουν ολική διάμετρο 14.5 mm και προσφέρουν εξαιρετική αεροδιαπερατότητα λόγω του συνδυασμού άκαμπτου αεροδιαπερατού υλικού στα κεντρικά 8.0 mm και σιλικόνης-υδρογέλης στην περιφέρεια (Dk 130 στην κεντρική GP περιοχή και Dk 84 στο skirt).^{154,189}

Αν και οι μελέτες για τους υβριδικούς φακούς για τον κερατόκωνο είναι εξαιρετικά περιορισμένες, έχει αναφερθεί σε έρευνα του 2010 πως η εφαρμογή υβριδικών SynergEyes KC προσέφερε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην όραση και στην άνεση στο 81% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή.¹⁸⁶ Επιπρόσθετα, σε μια μεταγενέστερη έρευνα του 2014, συγκρίθηκαν τα οπτικά χαρακτηριστικά και η ποιότητα ζωής μεταξύ των χρηστών RGP και υβριδικών φακών επαφής.¹⁹⁰ Παρατηρήθηκε λοιπόν, πως ενώ η όραση μεταξύ RGP και υβριδικών κυμαινόταν στα ίδια σχετικά επίπεδα, οι ασθενείς που φορούσαν υβριδικούς φακούς, ClearKone συγκεκριμένα, ανέφεραν πιο ικανοποιητική ποιότητα ζωής.¹⁹⁰

5.7. Σκληρικοί φακοί επαφής για τον κερατόκωνο

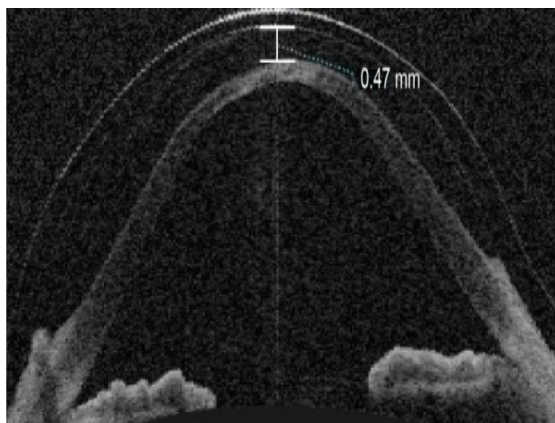
Οι σκληρικοί (ή σκληρικής στήριξης) φακοί επαφής, είναι φακοί συνήθως μεγάλης ολικής διαμέτρου οι οποίοι επικάθονται εξ ολοκλήρου στον σκληρό χιτώνα.^{191,192} [Εικ. 5.9] Πιο συγκεκριμένα, η διάμετρός τους ξεκινάει περί τα 18.00 mm και μπορεί να φθάσει έως και τα 24.00 mm.¹⁹¹ Χωρίζονται περαιτέρω σε σκληρικούς μικρής διαμέτρου (mini-scleral) και σκληρικούς μεγάλης διαμέτρου (full-scleral). Οι μικρής διαμέτρου, είναι ουσιαστικά RGP φακοί οι οποίοι διαθέτουν ολική διάμετρο έως και 6.00 mm μεγαλύτερη από την οριζόντια ορατή διάμετρο ίριδας (HVID), ενώ, οι μεγάλης διαμέτρου διαθέτουν διαμέτρους μεγαλύτερες κατά τουλάχιστον 6.00 mm από την HVID.¹⁹³ Έτσι, για έναν μέσο κερατοειδή (περίπου 11.80 mm), οι σκληρικοί φακοί μικρής διαμέτρου κυμαίνονται από 15.00 mm έως 17.80 mm, ενώ, οι μεγάλης διαμέτρου από 18.00 mm έως και 24.00 mm.¹⁹³

Η χρήση των φακών επαφής σκληρικής στήριξης, είναι ενδεδειγμένη σε άτομα με υψηλό ή ακανόνιστο αστιγματισμό, ασθενείς με κερατεκτασίες όπως κερατόκωνο, σε εφαρμογές έπειτα από μεταμόσχευση κερατοειδούς καθώς και σε άλλες παθήσεις της οφθαλμικής επιφάνειας στις περιπτώσεις όπου η εφαρμογή οποιουδήποτε άλλου φακού καθίσταται μη αποτελεσματική.¹⁹⁴ Επειδή το σημείο επαφής τους εντοπίζεται στον επιπεφυκότα που υπερκαλύπτει τον σκληρό χιτώνα, οι σκληρικοί φακοί, δημιουργούν έναν θόλο πάνω από τον κερατοειδή και το σκληροκερατοειδές όριο και συγκρατούν τα δάκρυα μέσα σε αυτόν.^{173,191} [Εικ. 5.9] Πιο συγκεκριμένα, παρότι οι φακοί αυτοί μοιράζονται κοινή σύσταση με τους άκαμπτους αεροδιαπερατούς, ο δακρυϊκός μηνίσκος που σχηματίζεται μεταξύ φακού-κερατοειδούς, σχηματίζει μια σχεδόν τέλεια διαθλαστική επιφάνεια και ευθύνεται για την εξουδετέρωση του ακανόνιστου αστιγματισμού και των εκτροπών υψηλής τάξης, δίχως ο φακός να ακουμπά και να πιέζει την ευαίσθητη εκτατική κερατοειδική επιφάνεια.¹⁹⁵ [Εικ. 5.10] Επίσης, η «δεξαμενη» δακρύων, όπως συχνά αναφέρεται, ανακουφίζει από τα συμπτώματα ξηρότητας που απορρέουν από την παρατεταμένη χρήση φακών επαφής.^{196,197} Εξάλλου, σε μια μελέτη του 2016, παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς με κερατόκωνο προτιμούν τους σκληρικούς φακούς επαφής συγκριτικά με τις υπόλοιπες επιλογές εφαρμογής όσον αφορά την ποιότητα της όρασης αλλά και την άνεση που προσφέρουν, μιας αλληλεπιδρούν ελάχιστα με τα βλέφαρα κατά τον βλεφαρισμό.¹⁹⁸

Η σημαντικότερη παράμετρος εφαρμογής των σκληρικών φακών επαφής, είναι η ολική διάμετρος. Πιο συγκεκριμένα, στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχει σύσταση η εφαρμογή να ξεκινάει με τη μικρότερη δυνατή διάμετρο.¹⁷⁹ Βέβαια, σε απαιτητικούς εκτατικούς κερατοειδείς, η ιδανική λύση είναι η εφαρμογή ενός σκληρικού φακού μεγάλης διαμέτρου, ανεξάρτητα από την εκάστοτε HVID, προκειμένου να εξασφαλιστεί πως το διάκενο κορυφής είναι τέτοιο έτσι ώστε να μην πιέζεται ο κερατοειδής.¹⁹³ Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί πως οι mini-scleral, ασκούν περισσότερη πίεση στον σκληρό, λόγω της κατανομής του βάρους τους, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κερατοειδικού οιδήματος σε κάποιους ασθενείς και συνεπώς η χρήση τους πρέπει θεωρητικά να είναι περιορισμένη κατά τον κερατόκωνο.¹⁹⁷

Σήμερα, οι πιο διάσημοι σκληρικοί φακοί επαφής είναι οι Jupiter της εταιρείας Visionary Optics και οι MSD της εταιρείας Blanchard. Όσον αφορά τους Jupiter, κυκλοφορούν σε μικρές και μεγάλες διαμέτρους με τρία προφίλ, το κλασικό (Jupiter Standard), για τον προχωρημένο κερατόκωνο (Jupiter Advanced Keratoconic) και το αντίστροφης γεωμετρίας (Jupiter Reverse Geometry).¹⁹⁷ Κάθε ένα από τα παραπάνω προφίλ χρησιμοποιείται για διαφορετικά στάδια εκτασίας, ωστόσο έχει παρατηρηθεί πως πιο συχνά χρησιμοποιείτε ο κλασικός σχεδιασμός (Jupiter Standard).¹⁹⁷ Από την άλλη πλευρά, οι φακοί MSD διαθέτουν υψηλή οξυγονική διαπερατότητα, ενώ είναι αντίστροφης

γεωμετρίας. Κυκλοφορούν σε δύο διαμέτρους, την μικρή 15.8 mm και τη μεγάλη 18.0 mm και η εφαρμογή τους δεν απαιτεί καθόλου κερατομετρικά δεδομένα.¹⁹⁷ Τέλος, από την εταιρεία Visionary Optics κυκλοφορούν επίσης και οι εξατομικευμένοι σκληρικοί φακοί Latitude που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχεδόν σε κάθε ακανόνιστο κερατοειδή.



Εικόνα 5.9. ASOCT (Anterior Segment OCT) που απεικονίζει καθαρά τόσο τον θόλο που σχηματίζει ένας σκληρικός φακός πάνω από τον κερατοειδή, όσο και το σημείο επαφής του με τον σκληρό χιτώνα. (Πηγή: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630203/#b7-oph-9-2013)



Εικόνα 5.10. Εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία ενός ασθενή που φορά σκληρικό φακό με διάμετρο 16.8mm. Είναι ευδιάκριτο στην εικόνα το λεπτό δακρυϊκό φίλμ που έχει σχηματισθεί μεταξύ της κορυφής του κώνου και της οπίσθιας κερατοειδικής επιφάνειας. (Πηγή: www.dovepress.com/effects-of-scleral-contact-lenses-for-keratoconus-management-on-visual-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM#cit0007)

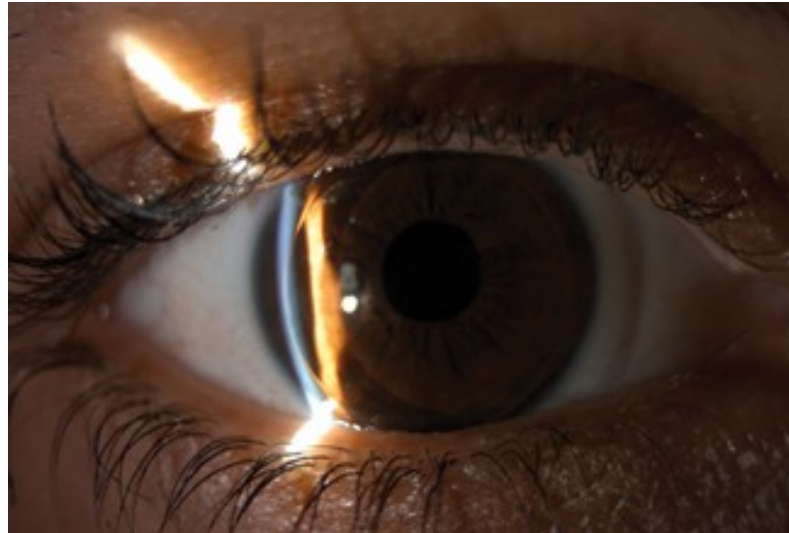
5.8. Σύστημα φακών Piggyback

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αρκετά συχνά η τοπογραφία ενός εκτατικού κερατοειδή, υποδεικνύει στον ειδικό εφαρμοστή την αναγκαιότητα εφαρμογής άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής. Παρόλα αυτά, σε μια μερίδα ασθενών η εφαρμογή RGP φακών μοιάζει «αδύνατη», όπως σε περιπτώσεις προχωρημένου κερατόκωνου όπου η εφαρμογή είναι ασταθής με συχνή αποκέντρωση, σε δυσανεξία του χρήστη παρά τις όποιες αλλαγές στις παραμέτρους του RGP φακού και σε πολύ λεπτό και εύθραυστο κερατοειδή, με συχνά περιστατικά ύδρωπα.^{156,199} Λύση στους παραπάνω περιορισμούς δίνει η εφαρμογή συστήματος φακών riggyback. [Εικ. 5.8] Η ιδέα της εφαρμογής riggyback εμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970 ως συμβιβαστική επιλογή για ασθενείς με δυσανεξία στους RGP και αναφέρεται στον συνδυασμό δύο φακών επαφής για την ικανοποιητική εφαρμογή σε απαιτητικούς κερατοειδείς.^{200,201} Τότε, ο συνδυασμός αυτός ήταν εξαιρετικά δημοφιλής, καθώς οι RGP φακοί δεν κυκλοφορούσαν με τόσες διαφορετικές παραμέτρους όπως στις μέρες μας.¹⁵⁶

Το σύστημα των φακών αποτελείται από έναν μαλακό υδρόφιλο φακό επαφής, ο οποίος βρίσκεται σε επαφή με τον εκτατικό κερατοειδή και από έναν άκαμπτο αεροδιαπερατό φακό ο οποίος επικάθεται πάνω στον μαλακό φακό. [Εικ. 5.11] Ουσιαστικά, ο μαλακός φακός επαφής έχει τον ρόλο να δημιουργήσει μια ομαλή επιφάνεια πρόσφυσης του RGP φακού, ο οποίος με την σειρά του συνεισφέρει εξολοκλήρου στην οπτική αποκατάσταση.¹⁵⁶

Λόγω του γεγονότος ότι το σύστημα φακών riggyback αποτελείται από δυο φακούς, τον έναν πάνω στον άλλο, ένας πρόχειρα μελετημένος συνδυασμός φακών, μπορεί να προκαλέσει φαινόμενα νεοαγγειώσεων και οιδήματος στον κερατοειδή οφειλόμενα σε υποξία.²⁰⁰ Έτσι, προκειμένου η εφαρμογή riggyback να καταστεί μια πιο «βιώσιμη» επιλογή πόσο μάλλον και σε κερατοκωνικούς ασθενείς, θα πρέπει οι δύο φακοί που απαρτίζουν το σύστημα να χαρακτηρίζονται από υλικά με υψηλή οξυγονική διαπερατότητα καθώς και να επιβεβαιωθεί με επισκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία ότι οι δύο φακοί κινούνται ελεύθερα και ανεξάρτητα κατά τον βλεφαρισμό.^{200,201} [Εικ. 5.11] Επίσης, ο μαλακός φακός, πρέπει να έχει μια μικρή διαθλαστική ισχύ, της τάξης των $\pm 0,50$ διοπτριών προκειμένου να συνεισφέρει όσο το δυνατόν λιγότερο στην οπτική διόρθωση.²⁰⁰ Άλλο ένα μειονέκτημα είναι ότι, το σύστημα riggyback, είναι μια χρονοβόρα και κοστοβόρα διαδικασία κυρίως για τον ασθενή αφού καλείται να εφαρμόσει και να συντηρήσει δύο διαφορετικά είδη φακών επαφής.²⁰² Βέβαια, ένα κοινό διάλυμα υπεροξειδίου του οξυγόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθαρισμό και τον δύο φακών.¹⁵⁶ Έχει παρατηρηθεί ωστόσο, πως οι επιπλοκές στους riggyback, είναι λιγότερες συγκριτικά με τους μαλακούς υδρόφιλους φακούς, καθώς, οι χρήστες riggyback τείνουν να έχουν περισσότερες επισκέψεις στον οπτικό-οπτομέτρη τους.²⁰³

Παρά τα μειονεκτήματα του συστήματος *riggyback*, μια σειρά πλεονεκτημάτων συντελεί στη διατήρηση της εφαρμογής του, σε μια μικρή μερίδα περιστατικών. Αρχικά, η εφαρμογή *riggyback* επιτυγχάνει εκεί που άλλοι μεμονωμένοι φακοί αποτυγχάνουν, καθώς ο μαλακός φακός λειτουργεί επικουρικά για τον RGP, δημιουργώντας μια σχετικά ομαλή επιφάνεια πρόσφυσης του RGP σε περιστατικά προχωρημένου κερατόκωνου ή κερατοειδικής ασυμμετρίας.²⁰¹ Έπειτα, ο συνδυασμός ενός μαλακού φακού με έναν άκαμπτο, συμβάλει στη προστασία του κερατοειδή από την τριβή που δημιουργείται καθώς κινείται ο δεύτερος κατά τον βλεφαρισμό, ελαχιστοποιώντας έτσι την πιθανότητα μηχανικού τραύματος και εκδορών στη κορυφή του κώνου.²⁰⁰



*Εικόνα 5.11. Παρατήρηση του συστήματος *riggyback* μέσω της σχισμοειδούς λυχνίας. (Πηγή: www.reviewofcontactlenses.com/article/combining-optics-and-comfort-piggyback-and-hybrid-lenses)*

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟΝ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CROSS-LINKING

Το cross-linking (CXL) επιφέρει άμεσα αποτελέσματα όσον αφορά τα εμβιομηχανικά και ιστολογικά δεδομένα του εκτατικού κερατοειδή. Πρώτο και σημαντικότερο, είναι η αύξηση της σκληρότητας και της ακαμψίας του κερατοειδή. Η εν λόγω σκλήρυνση, οφείλεται στην ανάπτυξη σταυροειδών συνδέσεων κολλαγόνου στο κερατοειδικό στρώμα. Ο σχηματισμός των συνδέσεων αυτών, ξεκινά ήδη την ώρα της ακτινοβόλησης και μπορεί να διαρκέσει έως και κάποιες εβδομάδες μετά από την επέμβαση. Αυτό σημαίνει πως τα αποτελέσματα του CXL βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, ανιχνεύονται αλλαγές στα τοπογραφικά και στα διαθλαστικά στοιχεία του κερατοειδούς. Οι παραπάνω αλλαγές που απορρέουν από το CXL καθώς και ο απαιτούμενος χρόνος επούλωσης του επιθηλίου έπειτα από τις epi-off τεχνικές, έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα όσον αφορά την εφαρμογή φακών επαφής μετά το cross-linking.

6.1. Αποκατάσταση κερατοειδικού επιθηλίου (επανεπιθηλιοποίηση)

Ως επανεπιθηλιοποίηση, ορίζεται η διαδικασία επούλωσης του κερατοειδικού επιθηλίου έπειτα από κάποιο τραυματισμό ή έπειτα από χειρουργική απόξεση αυτού. Στην παρούσα ενότητα, το επίκεντρο εστιάζεται στην αποκατάσταση των κεντρικών 7-9 mm του επιθηλίου που αφαιρούνται στις epi-off μεθόδους διασύνδεσης κερατοειδούς. [Εικ. 6.1] Αξίζει να αναφερθεί, πως κατά την απόξεση των 7-9 mm επιθηλιακού ιστού στα epi-off πρωτόκολλα, είναι πολύ σημαντικό να παραμείνουν άθικτα η περιφέρεια του κερατοειδή και το σκληροκερατοειδές όριο, διότι, δίχως την ακεραιότητα αυτών, η επανεπιθηλιοποίηση δεν είναι δυνατή.²⁰⁴ Η διαδικασία επαναφοράς του επιθηλίου, είναι μια σύνθετη διαδικασία λόγω της πολυπλοκότητας που υπάρχει στην δομή του κερατοειδή καθώς και της απουσίας αγγείων που τον χαρακτηρίζει.²⁰⁵ Στόχος της διαδικασίας αυτής είναι αφενός η δημιουργία ενός λειτουργικού επιθηλίου, πλήρους πάχους και δίχως την παρουσία ουλών και νεοαγγειώσεων και αφετέρου η διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδή και κατ' επέκταση η διασφάλιση της απρόσκοπτης οπτικής λειτουργίας.²⁰⁵

Ο ανθρώπινος οργανισμός προκειμένου να αποκαταστήσει το αφαιρούμενο κερατοειδικό επιθήλιο, έπειτα από επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (epi-

off CXL), ακολουθεί μια διαδικασία τριών διακριτών σταδίων.^{206,207} Τα στάδια αυτά είναι η λανθάνουσα ή αρχική φάση, η γραμμική φάση και τέλος η φάση πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων.^{206,208}



Εικόνα 6.1. Επιθηλιακό έλλειμμα κερατοειδούς χρωματισμένο με φλουορεσκεΐνη. (Πηγή: <https://www.reviewofoptometry.com/article/fixing-a-hole-how-to-heal-persistent-epithelial-defects>)

Κατά την εκκίνηση του μηχανισμού επανεπιθηλιοποίησης, εντοπίζεται η λανθάνουσα ή αρχική φάση. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης, δεν παρατηρείται περιορισμός στο μέγεθός του επιθηλιακού ελαττώματος, ενώ στην πραγματικότητα μπορεί να γίνει ελαφρώς μεγαλύτερο.²⁰⁸ Η επικείμενη αύξηση στο μέγεθος του ελαττώματος, οφείλεται στην απομάκρυνση των εναπομεινάντων νεκρών επιθηλιακών κυττάρων μέσα από το δακρυϊκό φιλμ, που επιτυγχάνεται με τη συσσώρευση πολυμορφοπύρηνων κυττάρων στη συγκεκριμένη περιοχή. Πιο αναλυτικά, καθ' όλη την διάρκεια της λανθάνουσας φάσης καταγράφεται πληθώρα πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στον κερατοειδή, των οποίων ο κύριος ρόλος είναι αμυντικός και εκκαθαριστικός με στόχο την προετοιμασία της επιφάνειας για τις μετέπειτα επουλωτικές φάσεις.²⁰⁸ Βέβαια, εκτός από πολυμορφοπύρηνια κύτταρα, στην επιφάνεια του ελαττώματος εντοπίζονται επίσης υψηλές συγκεντρώσεις φιμπρονεκτίνης και ινωδογόνου.²⁰⁸ Όσον αφορά τη φιμπρονεκτίνη, αυτή προσφέρει μια απλή επιφανειακή μήτρα για την προσωρινή πρόσφυση των μεταναστευτικών κυττάρων κατά την γραμμική φάση.²⁰⁵

Το τέλος της αρχικής φάσης και συνεπώς η μετάβαση στο επόμενο στάδιο της επιθηλιακής επουλωτικής διαδικασίας, σηματοδοτείται με την εμφάνιση νηματοποδίων (ψευδοποδίων) και ελασματοποδίων στα ανεπηρέαστα επιθηλιακά κύτταρα της

κερατοειδικής περιφέρειας.²⁰⁷ [Εικ. 6.2] Τα νηματοπόδια είναι λεπτές προσεκβολές, σαν δάκτυλα, που εντοπίζονται στο προπορευόμενο άκρο των κυττάρων που μεταναστεύουν, ενώ, τα ελασματοπόδια, είναι επίπεδες προσεκβολές, υπεύθυνα για την κυτταρική κίνηση κατά την διαδικασία της μετανάστευσης.^{209,210} Τόσο τα νηματοπόδια όσο και τα ελασματοπόδια, έχουν την δυνατότητα δημιουργίας προσωρινών κυτταρικών συνδέσεων κατά το στάδιο της κυτταρικής μετανάστευσης και προσκόλλησης.

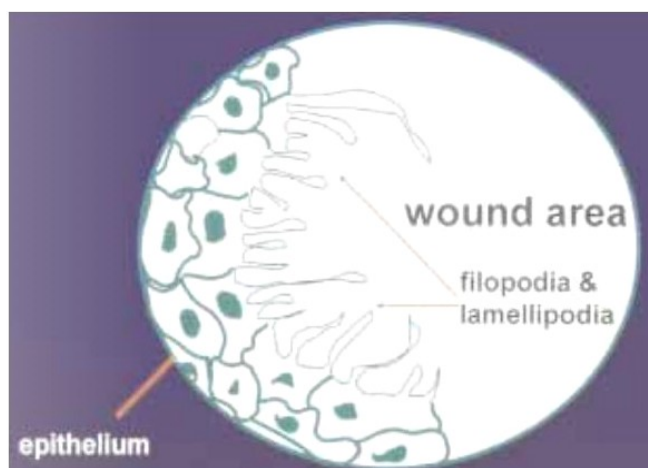
Όσον αφορά τη δεύτερη ή γραμμική φάση της επανεπιθηλιοποιητικής διαδικασίας, αυτή διαδέχεται την λανθάνουσα φάση και χαρακτηρίζεται από τη μετανάστευση και την προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη γραμμική φάση τα επιθηλιακά κύτταρα της ανέπαφης περιφέρειας αποπλατύνονται και κινούνται προς το κέντρο του ελαττώματος, σχηματίζοντας έτσι ένα μονό στοιχειώδες στρώμα επιθηλιακών κυττάρων, που θα αποτελέσει την βάση αργότερα για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την πλήρη αποκατάσταση του επιθηλιακού πάχους.^{207,208} Ισχύει ότι, η μετανάστευση των κυττάρων είναι μια ανεξάρτητη διαδικασία από τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εξασφαλίζεται με την βοήθεια των νηματοποδίων και των ελασματοποδίων με ταυτόχρονη κατανάλωση ενέργειας.²⁰⁸ Έχει παρατηρηθεί επιπρόσθετα, ότι η πορεία που διαγράφουν τα μεταναστευτικά κύτταρα, ακολουθεί μια κεντρομόλο τροχιά, από την περιφέρεια προς το κέντρο.²⁰⁸ [Εικ. 6.2] Κατά την γραμμική φάση, επίσης, συσσωρεύονται στην επιφάνεια του επιθηλιακού ελαττώματος νημάτια ακτινίνης, λαμινίνη και ινονεκτίνη.²⁰⁷ Οι παραπάνω πρωτεΐνες, αποτελούν συστατικά των συνδετικών ιστών και συμβάλλουν γενικότερα στην επουλωτική διαδικασία, ενώ, στην παρούσα φάση βοηθούν στην συγκράτηση των μεταναστευτικών κυττάρων και στην σταδιακή τους πρόσφυση με τη μεμβράνη Bowman.²¹¹ Τέλος, μόλις τα μεταναστευτικά κύτταρα καλύψουν το ελάττωμα με ένα μονό στρώμα επιθηλιακών κυττάρων, τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα αποχωρούν και ξεκινά σταδιακά η αποκατάσταση του επιθηλιακού πάχους.²⁰⁸

Έπειτα από τον σχηματισμό και την πρόσφυση της μονής στιβάδας επιθηλιακών κυττάρων πάνω από το επιθηλιακό έλλειμμα, ακολουθεί το τελευταίο στάδιο της επιθηλιακής ανάπτυξης που ονομάζεται πολλαπλασιασμός. Ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων είναι ίσως το σημαντικότερο στάδιο της επανεπιθηλιοποίησης όσον αφορά την εφαρμογή φακών επαφής, αφού, μέσω του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποκαθίσταται η πυκνότητα και το πάχος του νεοσχηματισμένου επιθηλίου.²⁰⁸ Ειδικότερα, το στάδιο του πολλαπλασιασμού επιτυγχάνεται με τη μιτωτική διαίρεση των αρχέγονων βλαστοκυττάρων που βρίσκονται αποθηκευμένα στο σκληροκερατοειδές όριο και συγκεκριμένα στις πασαλίδες του Vogt.²⁰⁸ Τα βλαστοκύτταρα, είναι παρόντα σε κάθε ιστό που έχει δυνατότητα αναγέννησης και ο ρόλος τους είναι μείζων για την κυτταρική αποκατάσταση και την αναγέννηση των ιστών. Όσον αφορά το κερατοειδικό επιθήλιο, αξίζει να αναφερθεί ότι η μιτωτική δραστηριότητα των βλαστοκυττάρων φαίνεται

υψηλότερη στις περιφερειακές μοίρες του και παρουσιάζει κεντρομόλο τροχιά, αποκαθιστώντας έτσι πρώτα την κυτταρική πυκνότητα της περιφέρειας και έπειτα του κέντρου. Κατά την διάρκεια αυτής της φάσης, στην επιθηλιακή επιφάνεια είναι παρούσες οι πρωτεΐνες φιμπρονεκτίνη, λαμινίνη, ινονεκτίνη και τεναςίνη, ενώ τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα απουσιάζουν. Τέλος, θεωρητικά, η επούλωση δεν έχει ολοκληρωθεί προτού το νεοσύστατο επιθήλιο προσκολληθεί εξολοκλήρου με σφιχτές συνδέσεις στην μεμβράνη Bowman, μια διαδικασία που ολοκληρώνεται μετά τον πολλαπλασιασμό.²⁰⁸

Όλη η διαδικασία αποκατάστασης που περιγράφηκε στις παραπάνω παραγράφους, διαρκεί φυσιολογικά από τρεις έως δέκα ημέρες.^{206,208,212} Αναλυτικότερα, η λανθάνουσα φάση διαρκεί τέσσερις έως έξι ώρες, η φάση της μετανάστευσης είκοσιτέσσερις έως και τριανταέξι ώρες, ενώ το στάδιο του πολλαπλασιασμού έχει διάρκεια που ξεκινά από τριανταέξι ώρες και μπορεί να διαρκέσει έως και τρεις μήνες.²⁰⁷ Βέβαια, για χρονικό διάστημα περίπου έξι μηνών ύστερα από την επέμβαση διασύνδεσης κερατοειδούς, το επιθήλιο παραμένει λεπτό και εύθραυστο, ενώ συχνά, έχει την όψη «φλοιού πορτοκαλιού». Έχει παρατηρηθεί άλλωστε, πως έναν μήνα μετά το cross-linking, το κερατοειδικό επιθήλιο χαρακτηρίζεται από μια γενικευμένη λέπτυνση, με το πάχος του να μην ξεπερνά τα 10-20 μm , γεγονός το οποίο απεικονίζεται τοπογραφικά με ψυχρές αποχρώσεις στους παχυμετρικούς χάρτες.²⁰⁴ Έπειτα από τρεις περίπου μήνες, τα αποτελέσματα της επανεπιθηλιοποίησης είναι ήδη διακριτά, αφού το πάχος του κερατοειδή ανέρχεται στα 30-40 μm .²⁰⁴ Τέλος, έξι μήνες μετά την διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου με απόξεση επιθηλίου, το επιθήλιο έχει αποκατασταθεί πλήρως με το πάχος του να τείνει προς τις φυσιολογικές τιμές (50-60 μm), ενώ, η μορφολογία και το μοτίβο της κυτταρικής επιφάνειάς του είναι παρόμοια με την προεγχειρητική εικόνα.^{204,213}

Κλείνοντας, αξίζει να αναφερθεί πως παρά το γεγονός ότι το cross-linking είναι μια ασφαλής επεμβατική διαδικασία, σε σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζονται και επιπλοκές, με σημαντικότερη, την καθυστέρηση της επιθηλιακής αποκατάστασης. Πιο συγκεκριμένα η επούλωση του επιθηλιακού ελλείμματος έπειτα από epi-off CXL, μπορεί να παρεμποδιστεί από ποικίλους παράγοντες όπως για παράδειγμα η ηλικία, η ανεπάρκεια βλαστικών κυττάρων στο σκληροκερατοειδές όριο, η ξηροφθαλμία και η ύπαρξη ιογενών λοιμώξεων.²¹⁴ Βασικά, εάν τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα του σκληροκερατοειδές ορίου είναι διαταραγμένα με οποιοδήποτε τρόπο, τότε δύναται το επιθηλιακό έλλειμμα να πληρωθεί με κύτταρα του επιπεφυκότα με αποτέλεσμα την αδιαφάνεια του κερατοειδή.²⁰⁶ Από την άλλη πλευρά, οι βιταμίνες A και C, η τετρακυκλίνη και η φιμπρονεκτίνη καθώς και η χρήση επιδέσμου φακού επαφής, που αποτρέπει την επαφή του ευαίσθητου κερατοειδή με εξωγενή στοιχεία και την τριβή του με τα βλέφαρα, είναι παράγοντες που συνεισφέρουν στην ταχεία και αποτελεσματική θρέψη του κερατοειδικού επιθηλίου.^{215,216}



Εικόνα 6.2. Σχηματική αναπαράσταση της κίνησης των ελασματοποδίων και των νηματοποδίων κατά την επιθηλιακή επούλωση.

(Πηγή: <https://www.yumpu.com/en/document/read/25026269/corneal-wound-healing-a-review-optometry-today>)

6.2. Μεταβολές στην τοπογραφία του κερατοειδή μετά από cross-linking

Είναι αλήθεια, πως το σχήμα και η δομή του κερατοειδή πάντοτε μεταβάλλονται ύστερα από το cross-linking. Για αυτό τον λόγο, είναι αρκετά χρήσιμο να εκτιμηθούν οι αλλαγές στην τοπογραφία του κερατοειδή, που θα συνεισφέρουν αφενός στην παρακολούθηση του αποτελέσματος της θεραπείας και αφετέρου στην εφαρμογή φακών επαφής ύστερα από την επέμβαση.²¹⁷ Επίσης, κυριαρχεί η άποψη πως το cross-linking δεν περιορίζεται μόνο στη σταθεροποίηση του εκτατικού κερατοειδή, αλλά και στην εν μέρη ομαλοποίησή του, που υποδηλώνεται με βελτίωση στην τοπογραφία του. [Εικ. 6.3] Έτσι καθίσταται, θεωρητικά, ευκολότερη η εφαρμογή φακών επαφής μετεγχειρητικά από ότι προεγχειρητικά για τον εφαρμοστή.²¹⁸

Αρχικά, μετά την διαδικασία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, έχει παρατηρηθεί τροποποίηση στο συνολικό κερατοειδικό πάχος. Ισχύει ότι, το κριτήριο αποκλεισμού από τη διασύνδεση κερατοειδών με πάχος μικρότερο των 400 μm μπορεί να θεωρηθεί και ως μια βάση αναφοράς για την παχυμετρία, αφού τα αποτελέσματα μελετών συγκλίνουν στο συμπέρασμα πως μετά το CXL το συνολικό πάχος του κερατοειδούς μειώνεται. Ειδικότερα, έπειτα από παρακολούθηση των τιμών πάχους 92 κερατοκωνικών οφθαλμών πριν και ένα έτος μετά το cross-linking, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ολικού κερατοειδικού πάχους προσεγγιστικά κατά 3%.²¹⁹ Η άποψη αυτή επιβεβαιώνεται επίσης από τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης του 2013, όπου το πάχος του κερατοειδή ένα έτος μετά το CXL βρέθηκε μειωμένο περί τα 2% σε σχέση με τις

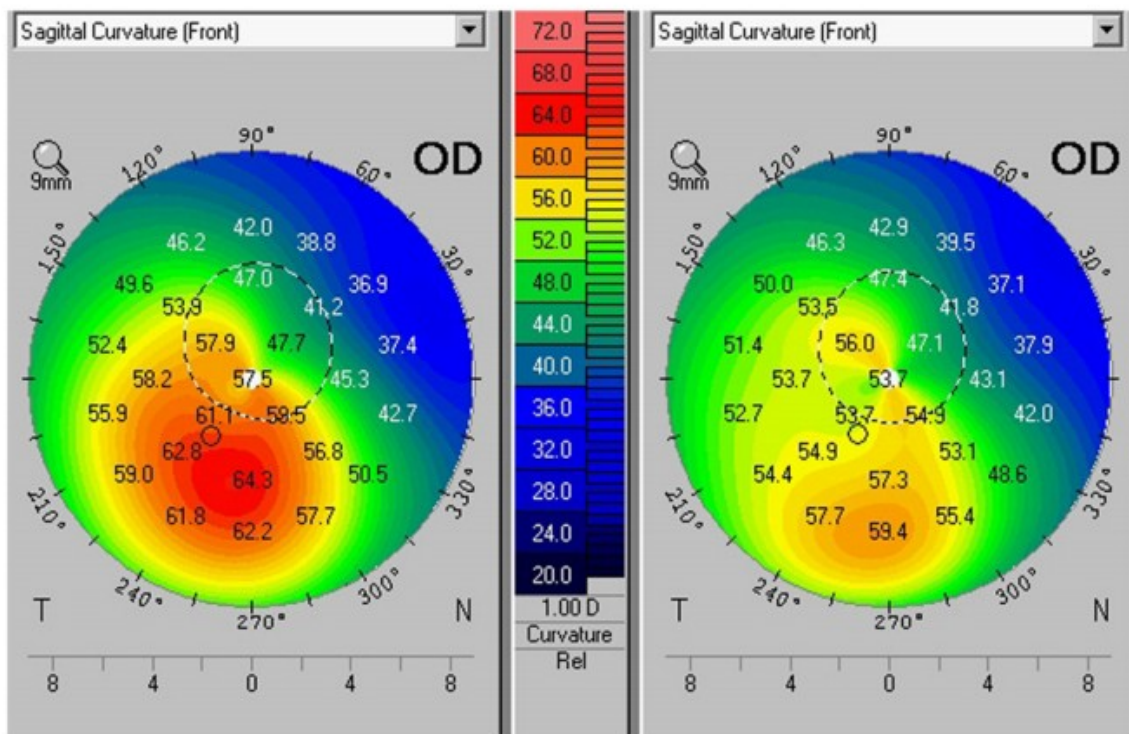
προεπεμβατικές τιμές.²¹⁷ Επιπροσθέτως, μια έρευνα του 2015 σε 37 κερατοκωνικούς οφθαλμούς, ανέδειξε πως ένα έτος μετεγχειρητικά από το cross-linking, το συνολικό πάχος του κερατοειδή μειώθηκε κατά περίπου 12 μm από τις αρχικές τιμές.²²⁰ Ο αιτιολογικός μηχανισμός αυτής της λέπτυνσης δεν έχει καθοριστεί ακόμα με σαφήνεια, ενώ, κυριαρχεί η άποψη πως πρόκειται για έναν πολυπαραγοντικό μηχανισμό που περιλαμβάνει δομικές και ανατομικές αλλαγές, ενώ, φαίνεται να εμπλέκεται και η απόπτωση των κερατοκυττάρων λόγω της τοξικότητας της UV-A ακτινοβολίας.^{221,222} Τέλος, η μείωση στο πάχος του κερατοειδή, φαίνεται να είναι μακροπρόθεσμη αφού έχει παρατηρηθεί ότι ακόμη και δύο έτη μετά το CXL, ο κερατοειδής είναι λεπτότερος απ' ότι προεπεμβατικά (μείωση περίπου κατά 22 μm).²²³ [Πιν. 6.1]

Η σταθεροποίηση στις κερατομετρικές ενδείξεις, και πόσο μάλλον η βελτίωση αυτών, είναι ένας σημαντικός δείκτης επιτυχίας του cross-linking. Υπενθυμίζεται ότι, τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σταθεροποίησης ή ακόμη και βελτίωσης των κερατομετρικών στοιχείων αφορούν περίπου το 80% των υποβληθέντων σε CXL.²²⁴ [Εικ. 6.3] Αρχικά, όσον αφορά τη μέγιστη καμπυλότητα του κερατοειδή (πρόσθια οβελιαία καμπυλότητα, K_{max}), συνήθως παρατηρείται σταθεροποίηση αλλά και ομαλοποίηση αυτής. Ειδικότερα, κατά τους Wollensak, Seiler και Spoerl (2003), έπειτα από το cross-linking, η K_{max} , μπορεί να γίνει πιο επίπεδη έως και 2.01 διοπτρίες (D).⁹⁵ Σε μια μεταγενέστερη μελέτη, επίσης, παρατηρήθηκε σταδιακή επιπέδωση στην K_{max} και κατ' επέκταση μικρή βελτίωση στο σχήμα του κερατοειδή.²²⁵ Πιο συγκεκριμένα, στους 66 οφθαλμούς που συμμετείχαν στην μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε μέση επιπέδωση κατά 0.74 D το πρώτο τρίμηνο μετεγχειρητικά (P value: 0.004), 0.92 D το πρώτο εξάμηνο (P value: 0.002) και τέλος 1.45 D ένα έτος μετεγχειρητικά (P value: 0.002).²²⁵ Επιπρόσθετα, ένας κερατομετρικός δείκτης, αρκετά χρήσιμος στην παρακολούθηση του κερατόκωνου, είναι το SimK, το οποίο εκφράζει την καμπυλότητα στα κεντρικά 3 mm του κερατοειδή. Φυσικά, η ευεργετική επίδραση του cross-linking εντοπίζεται και στον δείκτη SimK αφού έχει παρατηρηθεί τόσο σταθεροποίηση, όσο και επιπέδωση που ξεκινά από τις 0.44 D και μπορεί να φθάσει έως τις 2.00 D μέσα σε ένα έτος.²¹⁹ [Πιν 6.2] Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί πως στα κερατομετρικά δεδομένα της οπίσθιας κερατοειδικής επιφάνειας δεν έχουν παρατηρηθεί αξιοσημείωτες αλλαγές, ενώ η ασφαιρικότητα του κερατοειδή παραμένει συνήθως σε σταθερά επίπεδα.²²⁶

Επιπλέον, οι μεταβολές των στοιχείων της κερατοειδικής επιφάνειας μετά από cross-linking, φαίνονται και με την ανάγνωση των τοπογραφικών δεικτών κατά την τοπογραφία κερατοειδούς. Κατά γενική ομολογία, οι περισσότεροι τοπογραφικοί δείκτες βρίσκονται έξω από τα φυσιολογικά όρια σε άτομα που πάσχουν από κερατόκωνο, με συνέπεια, οποιαδήποτε βελτίωση μετεγχειρητικά σε κάποιους εκ των δεικτών να κρίνεται ως ομαλοποίηση της κερατοειδικής επιφάνειας. Πιο αναλυτικά, στον Πίνακα 6.3,

παραθέτονται οι μεταβολές σε κάποιους τοπογραφικούς δείκτες ένα έτος έπειτα από διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου. [Πιν 6.3]

Έχοντας ως βάση λοιπόν όλα τα παραπάνω, μπορεί εύκολα να διεξαχθεί το συμπέρασμα ότι η επίτευξη σταθερότητας στον εκτατικό κερατοειδή μετά από το cross-linking, μπορεί να διαρκέσει ένα έτος ή και παραπάνω. Παρόλα αυτά ισχύει ότι, ήδη από τους τρεις πρώτους μήνες μετεγχειρητικά, τα τοπογραφικά αποτελέσματα της διασύνδεσης είναι αντιληπτά.²²⁴ Έτσι, έχοντας έναν «σκληρότερο» και ομαλότερο τοπογραφικά κερατοειδή μπορούν θεωρητικά να εφαρμοστούν φακοί επαφής με μεγαλύτερη ευκολία και άνεση.²¹⁸ Βέβαια, η αναγκαιότητα μελλοντικών ερευνών με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών αλλά και μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης, είναι απαραίτητη, προκειμένου να ληφθεί μια πιο εμπειριστατωμένη εικόνα για τις τοπογραφικές μεταβολές αλλά και για να επιβεβαιωθούν τα συμπεράσματα που παραθέτονται εδώ.



Εικόνα 6.3. Αριστερά: Προεγχειρητικός αξονικό χάρτης του δεξιού οφθαλμού ενός κερατοκωνικού ασθενή. Δεξιά: Μετεπεμβατική τοπογραφία 12 μήνες έπειτα από το CXL. Φανερώνεται σαφής βελτίωση. (Πηγή: doi:10.1016/j.jcrs.2011.01.029)

Πίνακας 6.1. Το πάχος στη λεπτότερη περιοχή του κερατοειδή πριν και ένα έτος μετά το cross-linking.^{217,219,222}

Μελέτη	N	Pre-op Thinnest	Post-op Thinnest	P value
Saffarian και συν. (2010)	53	460.68 ± 46.59 μm	445.07 ± 41.57 μm	<0.05
Razmjoo και συν. (2013)	66	459.17 ± 45.92 μm	446.05 ± 59.63 μm	0.01
Razmjoo και συν. (2015)	37	478.64 ± 50.98 μm	466.62 ± 55.78 μm	0.01

*N: Αριθμός δείγματος (ασθενείς), Pre-op Thinnest: Το πάχος του κερατοειδή στο λεπτότερο σημείο του πριν την διασύνδεση κολλαγόνου, Post-op Thinnest: Το πάχος του κερατοειδή στο λεπτότερο σημείο του ένα έτος μετά την διασύνδεση κολλαγόνου, P value: Δείκτης στατιστικής αξιοπιστίας.

Πίνακας 6.2. Η τάση του τοπογραφικού δείκτη SimK προς σταθεροποίηση και βελτίωση, ένα έτος μετά από CXL.²²⁶

Μεταβλητές	Pre-Op	Post-Op (1 year)	P value
SimKs	51.89 ± 5.24 D	49.93 ± 4.90 D	<0.001
SimKf	47.24 ± 3.88 D	45.37 ± 3.61 D	<0.001
Mean SimK	49.62 ± 4.41 D	47.59 ± 4.11 D	<0.001

*Pre-Op: Προεπεμβατικά, Post-Op: Μετεπεμβατικά, SimKs: Ο κυρτότερος μεσημβρινός στα κεντρικά 3 mm του κερατοειδή, SimKf: Ο πιο επίπεδος μεσημβρινός στα κεντρικά 3 mm του κερατοειδή

Πίνακας 6.3. Μεταβολές στους κύριους τοπογραφικούς δείκτες για την ανίχνευση του κερατόκωνου πριν και μετά το cross-linking.²¹⁸

Δείκτης	Φυσιολογική Τιμή	Pre-Op	Post-Op (1 year)	P value
Kmax (D)	< 48	46.83 ± 2.87	46.72 ± 3.14	0.43
IVA	<0.28	1.40 ± 0.69	1.28 ± 0.75	<0.001
KI	<1.07	1.37 ± 0.23	1.33 ± 0.23	<0.001
CKI	<1.03	1.04 ± 0.13	1.04 ± 0.06	<0.001

*Pre-Op: Προεπεμβατικά, Post-Op: Μετεπεμβατικά, IVA: Index of Vertical Assymetry, KI: Keratoconus Index, CKI: Central Keratoconus Index, P value: Δείκτης στατιστικής αξιοπιστίας

6.3. Αλλαγές στην οπτική οξύτητα έπειτα από cross-linking

Εφόσον περιγράφηκαν οι μεταβολές που προκαλούνται στη μορφολογία του κερατοειδούς, χρήσιμη είναι και η μελέτη της οπτικής απόδοσης αυτού έπειτα από την διασύνδεση. Ουσιαστικά, αυτό που διερευνάται είναι κατά πόσο το cross-linking δύναται από μόνο του να επιφέρει αλλαγές στην διάθλαση του ασθενή. Έτσι, γνωρίζοντας ή/και ενδεχομένως προβλέποντας την μετεγχειρητική πορεία της όρασης των ασθενών, να μπορούμε να προτείνουμε εξατομικευμένες στρατηγικές εφαρμογής φακών επαφής.²²⁷ Ωστόσο, η βελτίωση της όρασης και των διαθλαστικών εκτροπών είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που δεν είναι πάντα ανάλογο με τις εμβιομηχανικές μεταβολές στον κερατοειδή. Για αυτό τον λόγο, στα κλασσικά πρωτόκολλα διασύνδεσης, που δεν περιλαμβάνουν ταυτόχρονη διαθλαστική τροποποίηση (πχ. πρωτόκολλο Δρέσδης), δεν υπάρχει τρόπος ούτε να προβλεφθούν, ούτε να καθοριστούν οι μεταβολές της όρασης μετεγχειρητικά.²²⁶

Στην πραγματικότητα, η σταθεροποίηση ή ακόμα και η βελτίωση της οπτικής οξύτητας έπειτα από το CXL, αποδίδεται κυρίως στην ελαφριά επιπέδωση της πρόσθιας επιφάνειας του κερατοειδή, που αναμένεται να αποδοθεί ως ομαλοποίηση της τοπογραφικής εικόνας.²²⁹ Αρχικά, έχει τεκμηριωθεί πως τις πρώτες μέρες ίσως και εβδομάδες μετά το cross-linking, οι ασθενείς να βιώνουν μια επιδείνωση και αστάθεια της όρασης. Η παροδική αυτή επιδείνωση, δεν θεωρείται επιπλοκή του cross-linking και συνήθως απορρέει από την αργή επιθηλιακή ανάπλαση και από πιθανή κερατοειδική θόλωση (corneal haze).²²⁸ Βέβαια, ύστερα από την εν λόγω επιδείνωση, οι περισσότεροι ασθενείς επανακτούν την όρασή τους, ενώ, πολύ σημαντικό είναι, ότι η όραση ενός μεγάλου μέρους των ασθενών βελτιώνεται.

Πιο συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα του cross-linking καθώς και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μετά από αυτό, έχουν αναδείξει πως τουλάχιστον τα μισά άτομα που έχουν υποβληθεί σε διαδικασία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, έχουν παρατηρήσει βελτίωση της όρασής τους μετά από την επέμβαση.²³⁰ [Πιν. 6.4] Προς επεξήγηση των παραπάνω, θα χρειαστεί μια ακόμη επίκληση στην πειραματική μελέτη του πανεπιστημίου της Δρέσδης το 2003.⁹⁵ Κατά τη μελέτη της Δρέσδης, μετά τη διασύνδεση, παρατηρήθηκε αύξηση της οπτικής οξύτητας κατά 1.4 γραμμές στον πίνακα Snellen στο 70% των συμμετεχόντων.⁹⁵ Βέβαια, τα παραπάνω ευρήματα τα επιβεβαιώνουν και μεταγενέστερες μελέτες, όπως αυτή του 2015 κατά την οποία αξιολογήθηκε μεταξύ άλλων και η διαθλαστική μεταβολή 35 κερατοκωνικών οφθαλμών σε διάστημα ενός έτους έπειτα από CXL.²³⁰ Ειδικότερα, τα αποτελέσματα ανέδειξαν πως η μέση οπτική οξύτητα χωρίς διόρθωση (UCVA) των ασθενών, βελτιώθηκε από 0.54 ± 0.35 LogMAR προεγχειρητικά, σε 0.49 ± 0.34 LogMAR μετεγχειρητικά.²³⁰ Επιπρόσθετα, η μέση οπτική οξύτητα με διόρθωση (BCVA), μεταβλήθηκε από 0.21 ± 0.19 LogMAR, σε $0,16 \pm 0.7$ LogMAR, φανερώνοντας μια

σημαντική βελτίωση.[Πιν. 6.4] Ωστόσο, στην παραπάνω μελέτη 20 οφθαλμοί (60%) διατήρησαν το προεγχειρητικό BCVA, ενώ μόνο σε 12 παρατηρήθηκε παραπάνω βελτίωση σε αυτό (34.3%).²³⁰

Πέρα από την βελτίωση στην οπτική οξύτητα, το cross-linking, προσφέρει και σταθεροποίηση ή/και μείωση των εκτροπών υψηλής τάξης, καθώς ένα μεγάλο μέρος των ασθενών που υποβάλλονται σε CXL, αναφέρουν συχνά λιγότερο παραμορφωμένη και πιο καθαρή όραση. Με άλλα λόγια, η ελαφριά επιπέδωση του κερατοειδούς καθώς και οι αλλαγές στην τοπογραφία του, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των εκτροπών υψηλής τάξης, η οποία ανιχνεύεται με την παρατήρηση των πολυωνύμων Zernike.²²⁹ Σε αντίθεση με την βελτίωση της οπτικής οξύτητας και των κερατομετρικών τιμών, η μείωση των εκτροπών υψηλής τάξης, δεν παρατηρείται το πρώτο μετεγχειρητικό τρίμηνο αλλά έπειτα από έξι ή και παραπάνω μήνες. Σε ενίσχυση των παραπάνω, μια μελέτη έδειξε πως στο 58% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε CXL, παρατηρήθηκε σαφής μείωση των εκτροπών υψηλής τάξης.²²⁹ Αναλυτικότερα, η κόμη μειώθηκε από 4.9 μm σε 4.2 μm , το τρίφυλλο από 1.25 μm σε 0.80 μm και ο αστιγματισμός τρίτης τάξης μεταβλήθηκε από 4.7 μm προεγχειρητικά σε 3.8 μm μετεγχειρητικά.²²⁹ Σε μία άλλη μελέτη η ολική κόμη και το τρίφυλλο από 2.60 ± 1.03 και 0.98 ± 0.46 , μειώθηκαν μέσα σε ένα έτος σε 2.42 ± 1.07 και 0.88 ± 0.49 αντίστοιχα.²³¹

Γενικότερα, ένα μεγάλο μέρος των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδικασία διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, παρατηρούν μια υποκειμενική βελτίωση της όρασής τους που είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ψυχολογία τους, αφού έτσι μπορούν και οι ίδιοι να αντιληφθούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επιπρόσθετα, ένα έτος μετά την διασύνδεση, λέγεται πως βελτιώνονται όλα τα οπτικά συμπτώματα του κερατόκωνου όπως, το άλως και τα φωτοστέφανα γύρω από τα φώτα, η μονόφθαλμη διπλωπία και το ghosting.²³¹ Παρόλα αυτά, όλες αυτές οι μελέτες έχουν περιορισμούς, αφού αφενός το δείγμα και ο χρόνος παρακολούθησης είναι μικρός και αφετέρου επειδή πολλοί ασθενείς με κερατόκωνο πραγματοποιούν συνδυαστικά και κάποια διαθλαστική επέμβαση με αποτέλεσμα να βελτιώσουν την οπτική τους ικανότητα.²³²

Πίνακας 6.4. Μεταβολές σε UCVA και BCVA πριν και μετά την διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου.²³⁰⁻²³³

Μελέτη	N	UCVA (LogMAR)		BCVA (LogMAR)		P value
		Pre-Op	Post-Op	Pre-Op	Post-Op	
Nneka O και συν. (2012)	107	0.84 ± 0.34	0.77 ± 0.37	0.35 ± 0.24	0.23 ± 0.21	0.04 / 0.001
Hashemi H και συν. (2013) 5y	40	0.67±0.52	0.65±0.51	0.31±0.28	0.19±0.20	0.02
Sadoughi MM και συν. (2015)	35	0.54 ± 0.35	0.49 ± 0.34	0.21 ± 0.19	0.16 ± 0.17	0.01
Iqbal M και συν. (2019)	28	1.34±0.29	1.10±0.26	0.74 ± 0.23	0.55±0.20	<0.0001

* N: Αριθμός οφθαλμών που συμμετείχαν στη μελέτη, UCVA: Οπτική οξύτητα χωρίς διόρθωση, BCVA: Οπτική οξύτητα με την καλύτερη διόρθωση, Pre-Op: Προεπεμβατικά,

Post-Op: Μετεπεμβατικά, P value: Δείκτης στατιστικής αξιοπιστίας.

6.4. Μεταβολές στο υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα

Ο κερατοειδής χιτώνας, είναι ένας εκ των πιο ευαίσθητων ιστών του ανθρώπινου σώματος καθώς δέχεται πυκνή νεύρωση προερχόμενη από το τρίδυμο νεύρο. Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία αναλυτικά, πως οι οφθαλμολογικές επεμβάσεις με επίκεντρο τον κερατοειδή, όπως για παράδειγμα τα PRK και LASIK, ευθύνονται μετεπεμβατικά για την προσωρινή απώλεια της ευαισθησίας του κερατοειδή καθώς και για ξηροφθαλμία.²³⁴ Ομοίως, ισχύει και για το cross-linking και ιδιαίτερα για τις τεχνικές που περιλαμβάνουν απόξεση επιθηλίου, μιας και σε in vivo, ex vivo και in vitro μελέτες έχουν εντοπιστεί σημαντικές αλλαγές στην ιστολογία του κερατοειδή και των νεύρων αυτού, κυρίως στα πρόσθια 300 μm.²³⁵

Έχει παρατηρηθεί πως από τις πρώτες μέρες μετά τη διασύνδεση, η οργάνωση και η πυκνότητα των κερατοειδικών νευρικών ινών είναι σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τις προεπεμβατικές τιμές και συνάμα, η ευαισθησία του κερατοειδή είναι σαφώς περιορισμένη.²³⁴ [Εικ. 6.4] Αυτό οφείλεται στη «προσωρινή απονεύρωση» του κερατοειδή, η οποία απορρέει είτε από την απόξεση του κεντρικού επιθηλίου στα epi-off πρωτόκολλα, είτε από την υψηλή χορήγηση χημικών ουσιών κατά τις epi-on τεχνικές. Επίσης, η εν λόγω υπαισθησία, μπορεί να σχετίζεται με την μετεχειρητική λέπτυνση του κερατοειδούς που

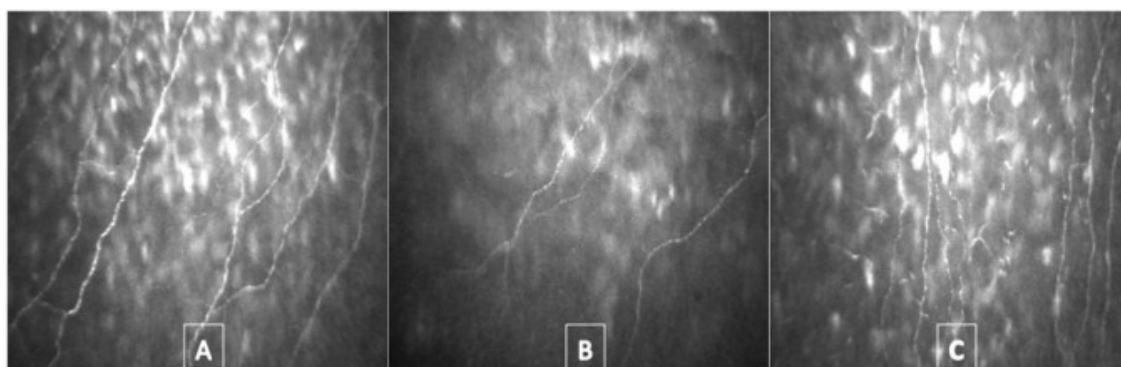
έχει περιγραφεί παραπάνω.²³⁶ Πιο αναλυτικά, σε μία έρευνα με συμμετοχή 38 οφθαλμών που υποβλήθηκαν σε epi-off CXL, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην ευαισθησία του κεντρικού κερατοειδή από 52.24 ± 6.44 mm προεπεμβατικά, σε 24.08 ± 7.78 mm και 38.29 ± 4.23 mm, 7 και 30 ημέρες μετεπεμβατικά αντίστοιχα.²³⁶ Βέβαια, 90 ημέρες μετά τη διασύνδεση η ευαισθησία του κεντρικού κερατοειδή είχε σχετικά αποκατασταθεί με την τιμή φτάνει τα 50.00 ± 3.07 mm (P value: 0.000).²³⁶ Επιπρόσθετα με τα παραπάνω, σε μια άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε πως η μεγαλύτερη απώλεια νευρικών ινών, που εκφράζεται με μια γενικευμένη υπαισθησία του κερατοειδή, εντοπίζεται στις πρώτες επτά ημέρες μετά την διασύνδεση, ενώ από τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση έχει ήδη αρχίσει η σταδιακή αποκατάσταση του νευρικού πλέγματος.²³⁷ [Πιν. 6.5] Στην ίδια μελέτη επίσης, η νεύρωση του περιφερειακού κερατοειδή, που μένει πρακτικά ανέπαφος κατά το cross-linking, δεν φάνηκε να μεταβάλλεται σε σχέση με τη προεγχειρητική περίοδο, σε αντίθεση με την κεντρική περιοχή στα 7-9 mm.²³⁷ [Πιν. 6.5]

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η αποκατάσταση του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος, είναι μια σχετικά αργή και ατελής διαδικασία, η οποία επιφέρει αποτελέσματα στη πυκνότητα των νεύρων έπειτα από 30-90 ημέρες μετεπεμβατικά.^{238,239} [Εικ. 6.4] Ωστόσο, η αποκατάσταση της πυκνότητας των νευρικών ινών και ταυτόχρονα μια αρχική ανάκτηση της ευαισθησίας του κερατοειδή ολοκληρώνεται ουσιαστικά μετά από σχεδόν 6-9 μήνες μετεπεμβατικά.^{233,236,237} Βέβαια, σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών, πέρα από την επιτυχία του cross-linking, έχει παρατηρηθεί, πως η ευαισθησία του κερατοειδή δεν μπορεί να αποκατασταθεί πλήρως ακόμα και μετά από πέντε έτη.²⁴⁰

Η μείωση της πυκνότητας του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος έπειτα από cross-linking, δεν αντικατοπτρίζεται μονάχα στην μειωμένη κερατοειδική αισθητικότητα αλλά και στην εμφάνιση ξηροφθαλμίας. Λέγεται, πως η απώλεια της κερατοειδικής ευαισθησίας οδηγεί σε ταυτόχρονη ελάττωση των αντανακλαστικών του βλεφαρισμού που καταλήγει σε ανεπαρκή παραγωγή και εξάπλωση δακρύων και κατ' επέκταση σε φτωχή ενυδάτωση του κερατοειδή.^{233,236} Για αυτό τον λόγο ασθενείς με έντονη ξηροφθαλμία συχνά αποκλείονται από το cross-linking. Βέβαια, οι κερατοκωνικοί ασθενείς, ανάλογα με το στάδιο και την έκταση του κερατόκωνου, βιώνουν συχνά αστάθεια στη δομή και τη λειτουργία του δακρυϊκού φιλμ, λόγω του ανώμαλου κερατοειδικού σχήματος.²³³ Η ανάπτυξη ξηροφθαλμίας εκτός ότι περιορίζει την άνεση των ασθενών, εμποδίζει ταυτόχρονα την σωστή και ταχεία επανεπιθηλιοποίηση, ενώ σε σπάνιες καταστάσεις έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση νευροτροφικής κερατίτιδας.^{236,240}

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η εφαρμογή φακών επαφής ή μάλλον η επανεφαρμογή σε ασθενείς που ήδη φορούσαν θα είναι πιο δύσκολη. Η δυσκολία στην εφαρμογή κυρίως άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής μετά από cross-linking δεν έγκειται στην ικανότητα του εφαρμοστή, αλλά στον

χρήστη, για δύο σημαντικούς λόγους. Αρχικά, λόγω της προσωρινής υπαισθησίας του κερατοειδή, ο χρήστης μπορεί πολύ εύκολα να τραυματίσει το ήδη εύθραυστο κερατοειδικό επιθήλιο από λανθασμένο χειρισμό ή τοποθέτηση του φακού, αφού ο κερατοειδής του δεν μπορεί να του παρέχει την κατάλληλη αισθητηριακή «ανατροφοδότηση» κατά την τοποθέτηση του φακού τις πρώτες μέρες έπειτα από τη διασύνδεση. Έπειτα, λόγω της ξηροφθαλμίας, η εφαρμογή δεν θα είναι τόσο άνετη για τον χρήστη, αφού δεν θα υπάρχει επαρκής ενυδάτωση της επιφάνειας του φακού, με φυσικό συνεπακόλουθο την ασταθή όραση. Βέβαια, μπορεί να στηριχθεί και η άποψη πως λόγω της υπαισθησίας του κερατοειδή, η ανοχή των RGP φακών επαφής φαίνεται να είναι αυξημένη, σε χρήστες που πριν την επέμβαση CXL δεν τους ανέχονταν.



Εικόνα 6.4. Το υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα. [A] Πριν από την διασύνδεση κερατοειδούς, [B] Τον έκτο μήνα μετά από διασύνδεση και [C] Τον δωδέκατο μήνα μετά από διασύνδεση. (Πηγή: <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.932387>)

Πίνακας 6.5. Η αισθητικότητα του κερατοειδή κερατοκωνικών ατόμων που έχουν υποβληθεί σε CXL σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί.²³⁷

Χρόνος παρακολούθησης	Αισθητικότητα κερατοειδή			
	Υποβληθέντες σε CXL		Ομάδα ελέγχου	
	M.O.	Απόκλιση	M.O.	Απόκλιση
Προεπεμβατικά	50.8 mm	± 8.7 mm	51.7 mm	± 8.7 mm
7 ημέρες μετεπεμβατικά	22.9 mm	± 16.2 mm	52.9 mm	± 7.7 mm
30 ημέρες μετεπεμβατικά	30.2 mm	± 16.4 mm	52.7 mm	± 8.0 mm
90 ημέρες μετεπεμβατικά	40.6 mm	± 12.6 mm	53.1 mm	± 7.2 mm
180 ημέρες μετεπεμβατικά	44.0 mm	± 9.2 mm	53.1 mm	± 6.9 mm

M.O. = μέσος όρος, Ομάδα ελέγχου: Ασθενείς με κερατόκωνο που δεν έχουν υποβληθεί σε CXL

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ CROSS-LINKING

Η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου, μπορεί να θεωρηθεί ως μια θεραπεία, που στόχο έχει την προάσπιση της όρασης σε ασθενείς με κερατόκωνο. Προσφέρει ανάσχεση της εξέλιξης της πάθησης ενώ μετά, η εφαρμογή ενός φακού επαφής συνήθως βοηθάει στην οπτική αποκατάσταση. Αυτό σημαίνει, πως όταν το cross-linking δεν συνδυάζεται με κάποια διαθλαστική επέμβαση (πχ. Πρωτόκολλο της Αθήνας), τα ποσά του αстиγματισμού, της μυωπίας και των εκτροπών τρίτης τάξεως που έχουν δημιουργηθεί ως απόρροια της εκτασίας, θα εξακολουθούν να υφίσταντο. Επιπλέον, η μεταβολή των τοπογραφικών κερατοειδικών δεδομένων που επέρχεται έπειτα από τη διασύνδεση συνεπάγεται και ταυτόχρονη μεταβολή στα χαρακτηριστικά της εφαρμογής των φακών επαφής σε προϋπάρχοντες χρήστες φακών.

Η εφαρμογή φακών επαφής σε έναν εκτατικό κερατοειδή θεωρείται μια περίπλοκη και χρονοβόρα διαδικασία, πόσο μάλλον έπειτα από τροποποίηση με cross-linking, ωστόσο, μπορεί να βελτιώσει αισθητά την όραση και την ποιότητα ζωής των ασθενών εφόσον αυτή γίνεται με υπομονή και προσοχή από έναν καλά καταρτισμένο εφαρμοστή, όπως είναι ο οπτικός-οπτομέτρης.¹⁷⁹

7.1. Ασφάλεια της εφαρμογής φακών επαφής μετά από cross-linking

Προκειμένου να αξιολογηθεί η μετεπεμβατική εφαρμογή φακών επαφής έπειτα από cross-linking, οι κερατοκωνικοί ασθενείς θα πρέπει να χωριστούν έστω και αυθαίρετα σε δύο υποκατηγορίες, σε αυτούς που φορούσαν φακούς επαφής πριν την επέμβαση και στους άλλους που δεν έχουν κάνει ποτέ χρήση φακών επαφής. Η πρώτη υποομάδα ασθενών, είναι αυτοί που ουσιαστικά ανυπομονούν να επιστρέψουν στην χρήση φακών επαφής μετά την επέμβαση, διότι γνωρίζουν πόσο καλύτερη ποιότητα όρασης επιτυγχάνουν με αυτούς, σε αντίθεση με την δεύτερη υποομάδα που διαθέτουν ενδοιασμούς για την τοποθέτηση φακών επαφής, αφού τους χαρακτηρίζει φόβος για την ευρύτερη υγεία του κερατοειδή τους.

Σε όποια από τις παραπάνω κατηγορίες και αν ανήκει ο ασθενής, η τοποθέτηση ενός μαλακού φακού επαφής είναι πάντοτε απαραίτητη μετά το πέρας της αποεπιθηλιακής διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου (epi-off).²⁴¹ Ουσιαστικά, ο μαλακός φακός επαφής

(υδρογέλη, σιλικόνη-υδρογέλη) που τοποθετείται μετεπεμβατικά, χρησιμοποιείται ως «επίδεσμος» με στόχο την ελαχιστοποίηση του χρόνου της επιθηλιακής επούλωσης, την προστασία του κερατοειδή από δυνητικά παθογόνα σωματίδια καθώς και τη μείωση του πόνου ο οποίος προκαλείται από τη μηχανική τριβή του επιθηλίου με τα βλέφαρα κατά τον βλεφαρισμό.²¹⁶ Η τοποθέτηση του «επίδεσμου» φακού επαφής, γίνεται από τον χειρουργό οφθαλμίατρο προτού ο ασθενής βγει από τον χώρο επεμβάσεων και παραμένει στον οφθαλμό μέχρι να αποκατασταθεί το επιθηλιακό έλλειμμα που έχει προκληθεί στα epi-off πρωτόκολλα.²⁴¹ Η περίοδος εφαρμογής του επίδεσμου φακού διαρκεί κατά μέσο όρο στις τέσσερις ημέρες και συνδυάζεται με ταυτόχρονη χρήση τοπικών αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών κολλυρίων.²³⁸ Ας τονιστεί πως το διάστημα που ο ασθενής φορά τους συγκεκριμένους φακούς επαφής, θα πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση από τον χειρουργό οφθαλμίατρο, αφενός για να ελέγχεται η επανεπιθηλιοποιητική διαδικασία και αφετέρου για να αποφευχθεί το ρίσκο εμφάνισης μικροβιακής κερατίτιδας, το οποίο έχει παρατηρηθεί αυξημένο κατά τη χρήση μαλακών φακών επαφής έπειτα από epi-off cross-linking.^{242,243,244}

Γενικά, όσον αφορά την ασφάλεια της χρήσης φακών επαφής, βαρύτητα δίνεται στις επιπλοκές και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που απορρέουν από τη χρήση τους. Πιο συγκεκριμένα, οι βασικότερες επιπλοκές από την χρήση φακών επαφής κατά τον κερατόκωνο και ειδικότερα έπειτα από διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, είναι η οξεία μικροβιακή κερατίτιδα, το κερατοειδικό οίδημα και σπανίως ο οξύς ύδρωπας.¹⁷⁵ Όλα τα παραπάνω αποτελούν σπάνιες καταστάσεις και συνήθως περιορίζονται με την ορθή χρήση των κολλυρίων που χορηγούνται στα πλαίσια της μετεπεμβατικής ανάρρωσης και με την στενή παρακολούθηση του ασθενή από τον οφθαλμίατρο μέχρις ότου αποκατασταθεί πλήρως ο κερατοειδής μετεπεμβατικά.

Με βάση όλα τα παραπάνω, αλλά και με γνώμονα το γεγονός πως ακριβώς μετά την διασύνδεση τοποθετείται ένας μαλακός φακός επαφής, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως η εφαρμογή φακών επαφής μετά το cross-linking είναι μια ασφαλής διαδικασία, εφόσον γίνεται με την απαιτούμενη προσοχή. Ωστόσο, πέρα από την γενικευμένη ασφάλεια που χαρακτηρίζει την εφαρμογή φακών επαφής μετά από διασύνδεση, έχουν παρατηρηθεί ορισμένες ανησυχίες για την ασφάλεια της χρήσης άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής (RGP). Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί πως μια πρόχειρη εφαρμογή RGP φακών δύναται να προκαλέσει τραυματισμό στο εύθραυστο επιθήλιο ακόμη και κερατοειδικό έλκος. Επίσης, έχει παρατηρηθεί σε μελέτη του 2014, πως η χρήση αυτών των φακών έπειτα από cross-linking, έχει συσχετισθεί με σημαντική καθυστέρηση στην αναγεννητική διαδικασία του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος, το οποίο παρατηρείται μειωμένο έπειτα από epi-off cross-linking.²⁴⁵

Βέβαια, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην ακεραιότητα της περιοχής του σκληροκερατοειδούς ορίου έπειτα από εφαρμογή φακών επαφής μετά από cross-linking. Είναι γνωστό πως στο σκληροκερατοειδές όριο υπάρχουν βλαστικά κύτταρα τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιθηλιακή ανανέωση. Εν συντομίας, με ένα υγιές σκληροκερατοειδές όριο, υπάρχει φυσιολογική επιθηλιακή αναγεννητική ικανότητα. Συνεπώς, κατά την εφαρμογή κυρίως μαλακών και σκληρικών φακών επαφής, θα πρέπει το σκληροκερατοειδές όριο να μένει όσο το δυνατόν πιο ανέπαφο.

Τέλος, η εφαρμογή φακών επαφής σε παιδιά μετά το cross-linking, είναι κάτι σπάνιο μιας και τα παιδιά, δύσκολα θα ανεχθούν ένα «ξένο σώμα» όπως ο φακός επαφής πάνω στην οφθαλμική τους επιφάνεια.²⁴⁶ Επίσης, στα παιδιά, παρατηρείται συνήθως κακή υγιεινή και κακές συνήθειες φροντίδας των φακών.²⁴⁶ Συνεπώς, η εφαρμογή φακών επαφής θα πρέπει να αποκλείεται σε παιδιά, εκτός εάν οι συνθήκες το προστάζουν.

7.2. Cross-linking και ανοχή φακών επαφής

Η άνεση και η ικανοποίηση του ασθενούς κατά τη χρήση φακών επαφής είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη συμμόρφωσή του στη σωστή χρήση των φακών.²⁴⁷ Όπως έχει αναλυθεί στο Κεφάλαιο 6: Μεταβολές στον κερατοειδή μετά από cross-linking, στα epi-off πρωτόκολλα παρατηρείται σημαντική μείωση της κερατοειδικής ευαισθησίας. Η υπαισθησία αυτή έχει παρατηρηθεί πιο έντονη τον πρώτο μήνα μετεπεμβατικά και διαρκεί κατά μέσο όρο έξι μήνες, όπου έπειτα από το εξάμηνο, επιστρέφει στα προεπεμβατικά επίπεδα.²⁴⁸ Σε κάποιες περιπτώσεις βέβαια η πλήρης ανάπλαση του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος έχει ξεπεράσει το ένα έτος.²⁴⁰

Θεωρητικά λοιπόν, η υπαισθησία του κερατοειδή, μπορεί να ενισχύσει την ανοχή της χρήσης φακών επαφής τους πρώτους έξι—ίσως και παραπάνω—μήνες μετά τη διασύνδεση. Για να είμαστε σαφείς, η αύξηση της ανεκτικότητας και της άνεσης των ασθενών στη χρήση φακών επαφής μετεπεμβατικά, διαφέρει τελείως από την παραδοχή πως το cross-linking βοηθά στην ευκολότερη εφαρμογή φακών επαφής.²⁴⁹ Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν επί της ουσίας την ευκολία στην εφαρμογή φακών επαφής μετά τη διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου.²⁴⁹

Μια τετράδα ερευνών, έρχεται να επιβεβαιώσει την παραπάνω θεωρία περί ανεκτικότητας.

Στην πρώτη μελέτη του 2014, παρατηρήθηκε ότι η εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής σε εκατοντάδες κερατοειδείς ήταν άνετη στο 62.5% των ασθενών προεπεμβατικά, ενώ, έπειτα από την διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου το 90% των ασθενών βίωσαν

μια πιο άνετη εφαρμογή.²⁵⁰ Λόγω του μικρού υπό μελέτη δείγματος αλλά και της μοναδικότητας των υβριδικών φακών επαφής σαν κατηγορία φακών, αυτή η μελέτη δείχνει τα πρώιμα στοιχεία της βελτιωμένης ανοχής των φακών μετά το cross-linking.²⁵⁰

Κατά την δεύτερη μελέτη του 2017, οι ερευνητές αξιολόγησαν 20 οφθαλμούς 14 ασθενών και πέρα από τις τοπογραφικές αλλαγές που σχετίζονται άμεσα με την εφαρμογή RGP φακών επαφής μετά τη διασύνδεση που θα αναφερθούν παρακάτω, σημείωσαν επίσης κατά 65% μεγαλύτερη υποκειμενική άνεση των ασθενών.²⁵¹

Σε διαφορετική έρευνα της ίδιας χρονιάς, παρατηρήθηκε πως οι ώρες χρήσης άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής αυξήθηκαν έπειτα από το cross-linking.²⁴⁸ Αναλυτικότερα, οι συνολικές ώρες χρήσης RGP φακών αυξήθηκαν από έξι περίπου ανά ημέρα σε περίπου δώδεκα και δεκατρείς ώρες, τρεις και έξι μήνες αντίστοιχα έπειτα από την διασύνδεση κολλαγόνου.²⁴⁸ Επιπλέον, μια πιο πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώνει τα παραπάνω, δείχνοντας αύξηση στις καθημερινές ώρες χρήσης φακών επαφής από οκτώ προεπεμβατικά σε περίπου δέκα μετά τη διασύνδεση.²⁵² Η εν λόγω ανοχή στους RGP φακούς και κατ' επέκταση αύξηση των ωρών χρήσης αυτών, οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μείωση της κερατοειδικής αισθητικότητας καθώς και στη κερατοειδική ομαλοποίηση που απορρέει από το cross-linking.²⁴⁸ Στον αντίποδα, κατά την κερατοειδική υπαισθησία, ελοχεύει ο κίνδυνος τραυματισμού του εύθραυστου επιθηλίου από αδέξια χρήση των RGP φακών, μιας και ο κερατοειδής δεν παρέχει την κατάλληλη αισθητηριακή «ανατροφοδότηση» στον χρήστη.

Αν και μέσα από τις παραπάνω έρευνες αποδεικνύεται πως η υπαισθησία του κερατοειδούς που προκύπτει μετά το cross-linking συνεισφέρει στην επίτευξη μιας πιο άνετης εφαρμογής, οι έρευνες αυτές πρέπει να εξεταστούν υπό ένα διαφορετικό πρίσμα. Για την ακρίβεια σε καμία εκ των παραπάνω μελετών, δεν γίνεται σαφές εάν οι προεπεμβατικές και οι μετεπαμβατικές εφαρμογές φακών έγιναν από τον ίδιο εφαρμοστή. Είναι αλήθεια ότι η εμπειρία και η δεξιότητα του εφαρμοστή μπορεί να συνεισφέρει στην επίτευξη μιας καλά επικεντρωμένης και άνετης εφαρμογής.²⁴⁹ Έτσι και στις παραπάνω τέσσερις έρευνες, εάν οι αρχικοί φακοί (pre-CXL) εφαρμόστηκαν από έναν λιγότερο έμπειρο επαγγελματία, ο οποίος παρέδωσε τα ηνία της εφαρμογής σε έναν πιο εξειδικευμένο μετά το cross-linking, δεν θα ήταν έκπληξη να βρεθεί μια πιο ικανοποιητική εφαρμογή φακών επαφής.²⁴⁹ Παρά το γεγονός ότι στην παρούσα πτυχιακή εργασία λαμβάνεται ως δεδομένη η σχέση υπαισθησίας-εφαρμογής φακών, ισχύει πως το δείγμα στις μελέτες είναι μικρό και συνεπώς απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους. Βέβαια, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα επιστημονικά δεδομένα που να καταρρίπτουν την παραπάνω άποψη ή να αποδεικνύουν το αντίθετο.²⁴⁹

Τέλος, όσον αφορά την χρήση των σκληρικών φακών επαφής, η μέση διάρκεια χρήσης τους προεπεμβατικά και μετεπεμβατικά, έχει παρατηρηθεί σταθερή, περίπου στις

δεκαέξι ώρες ανά ημέρα, γεγονός λογικό, μιας και οι σκληρικοί φακοί δεν αλληλεπιδρούν άμεσα με τον εκτατικό κερατοειδή.²⁵³

7.3. Ανάρρωση πριν την εφαρμογή φακών επαφής έπειτα από cross-linking

Προκειμένου να εφαρμοστούν φακοί επαφής για την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας και όχι για θεραπευτικούς σκοπούς (επίδεσμος φακός) έπειτα από το cross-linking πρέπει να πληρούνται κάποια κριτήρια κυρίως χρονικά, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια αλλά και η αποδοτικότητα της εφαρμογής. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία σαφείς συστάσεις για το πότε είναι ασφαλές να γίνει εφαρμογή ή επανεφαρμογή φακών επαφής έπειτα από το cross-linking.²⁵⁴ Η ασάφεια αυτή, προκύπτει από πολλά διαφορετικά δεδομένα, όπως από τη μέθοδο της διασύνδεσης που επιλέγεται (epi-on/epi-off) και από τον χρόνο επιθηλιακής επούλωσης που μπορεί να ποικίλλει από άτομο σε άτομο αφού, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ακεραιότητα του σκληροκερατοειδικού ορίου, η γενική υγεία (πχ. διαβήτη) και η ηλικία του ασθενή.²⁵⁴ Είναι φρόνιμο, οι ασθενείς να παραμείνουν για ένα διάστημα με τα υπάρχοντα μακρινά γυαλιά τους και να απέχουν από την χρήση φακών επαφής μέχρι να δοθεί η σχετική έγκριση από τον οφθαλμίατρο. Από την άλλη πλευρά όμως, σε ασθενείς που η οπτική οξύτητα δεν βελτιώνεται με την χρήση γυαλιών οράσεως, η επανεφαρμογή φακών επαφής αποτελεί επιτακτική ανάγκη μετά το cross-linking.

Μια αξιολογη άποψη είναι η εφαρμογή φακών επαφής, να πραγματοποιείται με το πέρας της επανεπιθηλιοποιητικής διαδικασίας στα αποεπιθηλιακά πρωτόκολλα και μετά τη διακοπή των δοθέντων κολλυρίων, εφόσον η εφαρμογή αυτή απαιτεί επιτακτική ανάγκη για τον ασθενή. Μόλις το επιθηλιακό έλλειμμα έχει επουλωθεί, ο μαλακός επίδεσμος φακός επαφής αφαιρείται, και η χρήση των φαρμακευτικών κολλυρίων συνεχίζεται ή διακόπτεται ανάλογα τις υποδείξεις του θεράποντος ιατρού. Παράλληλα, εξετάζεται στο σύνολό του ο εκτατικός κερατοειδής για ανεπιθύμητα ευρύματα όπως επιθηλιακή υπερτροφία και στικτή χρώση.²⁵⁴ Ωστόσο, η εφαρμογή που θα επιλεγεί εκτός ότι είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το ιστορικό χρήσης φακών του ασθενούς, θα πρέπει να μην αλληλεπιδρά σχεδόν καθόλου με το ευαίσθητο επιθήλιο.²⁵⁵

Σύμφωνα με τα παραπάνω, έχει αποδειχθεί από την κλινική πράξη, πως ο ελάχιστος απαιτούμενος χρόνος μεταξύ cross-linking και εφαρμογής φακών επαφής κυμαίνεται από τέσσερις έως έξι εβδομάδες στα αποεπιθηλιακά πρωτόκολλα.²⁵⁵ Πολλοί, ίσως πιο συντηρητικοί εφαρμοστές προτείνουν η εφαρμογή φακών, ιδίως RGP, έπειτα από epi-off cross-linking να γίνεται με το πέρας τριμήνου από την διασύνδεση. Ο

συγκεκριμένος χρονικός ορίζοντας απαιτείται προκειμένου να επουλωθεί το επιθήλιο καθώς και να απομακρυνθούν οι επιπλοκές που δυνητικά θα οφείλονταν σε ένα ανοιχτό, ευαίσθητο επιθήλιο.²⁵⁴ Όσον αφορά την επιθηλιακή ακεραιότητα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διαεπιθηλιακή διασύνδεση κερατοειδούς από την άλλη πλευρά, μπορούν να ξεκινήσουν ή να συνεχίσουν την χρήση φακών επαφής σε έναν συντομότερο χρονικό ορίζοντα, ακόμα και δύο εβδομάδες μετεπεμβατικά.^{254,255} Θεωρείται βέβαια, ότι όσο πιο κυρτός είναι ο κερατοειδής, υπάρχει περίπτωση να απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα για την αποκατάστασή του μέχρι την εφαρμογή φακών επαφής. Υπενθυμίζεται, πως στο διάστημα αναμονής μέχρι να εφαρμοστούν ξανά φακοί επαφής, οι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν τα γυαλιά τους για την αποκατάσταση της όρασης.

Ισχύει πως, η τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου είναι μια δυναμική διαδικασία και τα αποτελέσματά της βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου, έως ότου σταθεροποιηθούν. Συνεπώς, κανένας δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την εξέλιξη και τα αποτελέσματα αυτής. Ειδικότερα, έρευνες έχουν αναδείξει πως το πάχος του κερατοειδή καθώς και η κεντρική κερατομετρία ακολουθούν μια δυναμική καμπύλη μεταβολής τους πρώτους έξι μήνες μετά τη διασύνδεση, επηρεάζοντας με σχέση ανάλογη και την υποκειμενική διάθλαση του ασθενούς.^{221,256} Είναι λοιπόν, είναι συνετό να τονίζεται στους ασθενείς, ιδιαίτερα μετά από ερί-off πρωτόκολλα, πως τους πρώτους έξι με δώδεκα μήνες οι περισσότεροι θα αντιμετωπίσουν αλλαγές στη διάθλασή τους, καθώς και πως η εφαρμογή τους ενδέχεται να τροποποιηθεί αρκετές φορές μέσα σε αυτό το διάστημα.²⁵⁵

7.4. Μαλακοί εξατομικευμένοι φακοί επαφής

Οι εξατομικευμένοι μαλακοί φακοί επαφής, κατασκευάζονται με ένα παχύτερο προφίλ σε σχέση με τους συμβατικούς σφαιρικούς και τορικούς, με στόχο την αντιστάθμιση της κερατοειδικής ασυμμετρίας κατά τον κερατόκωνο. Για μια «υγιεινή» εφαρμογή μετά το cross-linking συνίσταται να υπάρχει ενισχυμένη ανταλλαγή δακρύων μεταξύ φακού-κερατοειδούς, καθώς και να επιλέγονται υλικά με υψηλό Dk, για να αποφευχθεί το υποξικό στρες στον κερατοειδή μετεπεμβατικά.²⁵⁷

7.4.1. Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής

Η κυριότερη κλινική ένδειξη για την εφαρμογή αυτών των φακών μετά από cross-linking είναι η πρότερη χρήση αυτών των φακών προεπεμβατικά, κάτι σπάνιο για τα ελληνικά δεδομένα.²⁵⁷ Οι μαλακοί εξατομικευμένοι φακοί επαφής επίσης, μπορούν να εξεταστούν ως επιλογή εφαρμογής σε ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να συνηθίσουν/ανεχθούν την

εφαρμογή με άκαμπτους (RGP) και προπάντων σκληρικούς φακούς επαφής.²⁵⁷ Όσον αφορά την θέση του κώνου, οι μαλακοί φακοί επαφής προσφέρουν μια αρκετά καλή όραση στους έκκεντρους κώνους, οι οποίοι χαρακτηρίζονται ιδίως από σφαιρικές εκτροπές, ενώ αντίθετα, όσο πιο παρεκτοπισμένη από το κέντρο βρίσκεται η κορυφή του κώνου, τόσο πιο δύσκολα μπορεί να επιτευχθεί καλή οπτική οξύτητα με έναν μαλακό φακό επαφής.

Αντένδειξη για την εφαρμογή μαλακών κερατοκωνικών φακών επαφής είναι η παρουσία κερατοειδικών ουλών, αφού έχει παρατηρηθεί πως συχνά οι μαλακοί φακοί επαφής οδηγούν στη δημιουργία ή την επιδείνωση των ουλών.²⁵⁸ Επιπρόσθετα, η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς όπου η καλύτερη οπτική οξύτητά τους (BCVA) με τη χρήση στενοπτικού δίσκου (pinhole), ξεπερνά την οπτική οξύτητα που φθάνουν οι με την χρήση των μαλακών φακών και δη όταν η εν λόγω οπτική οξύτητα δεν προσεγγίζει το νόμιμο όριο για την οδήγηση.²⁵⁸

7.4.2. Χρονικός ορίζοντας εφαρμογής

Λόγω του υλικού τους, θα μπορούσε κανείς να σκεφτεί πως η εφαρμογή αυτών των φακών μπορεί να γίνει απευθείας μετά την επανεπιθηλιοποιητική διαδικασία, όπως ακριβώς γίνεται δηλαδή και η εφαρμογή του επιδέσμου μαλακού φακού. Ωστόσο, για λόγους ασφαλείας, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει για την εφαρμογή τέσσερις περίπου εβδομάδες μετά από *epi-off* πρωτόκολλα, ενώ, ο χρόνος αυτός περιορίζεται σε δύο εβδομάδες έπειτα από *epi-on* τεχνικές.²⁵⁵ Κάποιοι πιο «ριζοσπαστικοί» ίσως εφαρμοστές, μπορεί να εφαρμόζουν μαλακούς φακούς έπειτα από δύο εβδομάδες ανεξαρτήτως πρωτοκόλλου *cross-linking*. Αξίζει να αναφερθεί, πως η διάθλαση του ασθενή συχνά θα παρουσιάζει διακυμάνσεις.

7.4.3. Διαδικασία εφαρμογής

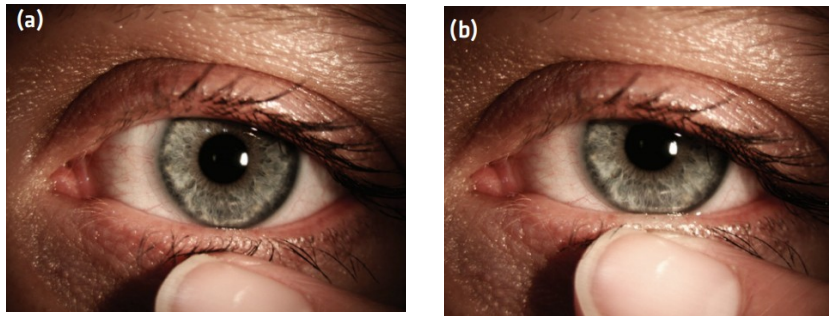
Η εφαρμογή των μαλακών τορικών και σφαιρικών κερατοκωνικών φακών επαφής, γίνεται ουσιαστικά όπως κάθε τυπική εφαρμογή συμβατικών μαλακών φακών. Το *cross-linking* δεν διαδραματίζει κάποιον ιδιαίτερο ρόλο στον τρόπο εφαρμογής των φακών επαφής, αφού το σημαντικό είναι πως ο κερατοειδής παραμένει εκτατικός. Αφού έχουν επιλεγεί λοιπόν με προσοχή οι παράμετροι της εφαρμογής (βασική καμπυλότητα, ολική διάμετρος και ισχύς), παραγγέλνεται από τον οπτικό-οπτομέτρη ο πρώτος δοκιμαστικός φακός. Η επιλογή της βασικής ακτίνας καμπυλότητας (BC) του μαλακού φακού, γίνεται βάσει των κερατομετρικών ενδείξεων του κερατοειδή. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται η μέση τιμή καμπυλοτήτων των δύο κάθετων μεσημβρινών και προστίθενται σε αυτή 0.80-1.00 mm

ανάλογα την κερατοειδική κυρτότητα.¹⁵⁶ Σε πιο κυρτές τιμές δηλαδή, προστίθεται 1.00 mm, προκειμένου η εφαρμογή να γίνει όσο το δυνατόν πιο επίπεδη. Επίσης, οι μαλακοί κερατοκωνικοί φακοί επαφής κυκλοφορούν σε πιο κυρτές βασικές καμπυλότητες όπως για παράδειγμα τα 6.00 mm. Όσον αφορά τώρα την ολική διάμετρο του φακού, αυτή καθορίζεται αποκλειστικά από την οριζόντια ορατή διάμετρο της ίριδας (HVID), στην οποία προστίθενται συνήθως 2.00 mm.

Αφού ο φακός τοποθετηθεί, αφήνεται για 15-30 λεπτά στον οφθαλμό προκειμένου να επικαθήσει σωστά και να σταθεροποιηθεί.¹⁵⁶ Μετά το πέρας του χρόνου αναμονής, ο φακός εξετάζεται με επισκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία για την καλή κινητικότητα με τη μέθοδο της προς τα πάνω ώθησης (push-up test), για την ύπαρξη φυσαλίδων και τέλος για την σωστή εφαρμογή των άκρων του.¹⁵⁶ [Εικ. 7.1]

Όσον αφορά την δοκιμασία της προς τα πάνω ώθησης (push-up test), αποτελεί ένα απλό τεστ που δίνει στον εφαρμοστή σημαντικές πληροφορίες για την κινητικότητα του φακού επαφής. [Εικ. 7.1] Αναλυτικότερα, ο ασθενής, έπειτα από έναν βλεφαρισμό, ανοίγει καλά τα βλέφαρά του και ο εξεταστής σπρώχνει προς τα άνω το κάτω βλέφαρο του ασθενή, προκειμένου ο φακός να μετακινηθεί κατακόρυφα κατά 2.00 mm περίπου.²⁵⁹ Εάν κατά το push-up test ο φακός μετακινείται υπερβολικά και με ταχύτητα, τότε η εφαρμογή χαρακτηρίζεται ως χαλαρή και απαιτείται επιλογή ενός φακού με μικρότερη ακτίνα καμπυλότητας.¹⁵⁶ Εάν από την άλλη, η κίνηση του φακού είναι ελάχιστη ή μηδαμινή και με μικρή ταχύτητα, τότε ο φακός χαρακτηρίζεται ως σφικτός και για την διόρθωση της εφαρμογής απαιτείται ένας φακός με μεγαλύτερη ακτίνα καμπυλότητας.¹⁵⁶ Συνεπώς, η ιδανική κινητικότητα του φακού θα πρέπει να είναι ομαλή τόσο στην κατακόρυφη κίνηση, όσο και στην επιστροφή του πίσω στο κέντρο. [Εικ. 7.1] Παρόλα αυτά, η κίνηση του φακού πολλές φορές μπορεί να είναι παραπλανητική σε παράκεντρους κερατόκωνους και απαιτεί σχετική εμπειρία.¹⁵⁶ Τέλος, προσοχή πρέπει να δοθεί στην εφαρμογή φλουορεσκεΐνης κατά την αξιολόγηση των μαλακών φακών επαφής, αφού αντενδύκνεται, επειδή τα μόριά της μπορούν να εισχωρήσουν στους πόρους του μαλακού φακού, διαποτίζοντάς τον.

Όσον αφορά την ύπαρξη φυσαλίδων και την πίεση στον επιπεφυκότα, είναι φυσιολογικό σε παράκεντρους κώνους, ο φακός να μην επικάθεται καλά σε κάποιο σημείο της περιφέρειας, αφήνοντας κάποια φυσαλίδα ή κάποιο σημείο με υψηλή πίεση στον επιπεφυκότα.¹⁵⁶ Τα παραπάνω είναι συνεπακόλουθα της μεγάλης κερατοειδικής ασυμμετρίας, που χαρακτηρίζει κυρίως τους παράκεντρους κώνους. Εάν ο φακός επιμένει να ανασηκώνεται αρκετά σε κάποιο σημείο με κίνδυνο να βγει κατά τον βλεφαρισμό, ο οπτικός-οπτομέτρης οφείλει να δοκιμάσει έναν φακό με ελαφρώς μικρότερη ακτίνα καμπυλότητας.¹⁵⁶ Τέλος, εάν γίνει αντιληπτή η ύπαρξη φυσαλίδας στην κεντρική περιοχή του φακού, αυτό σημαίνει πως η εφαρμογή είναι αρκετά σφιχτή και απαιτείται αλλαγή στην καμπυλότητά του.



Εικόνα 7.1. Το Push-Up Test. Στην πρώτη εικόνα το δάκτυλο του εξεταστή τοποθετείται κατάλληλα στο κάτω βλέφαρο ενώ στη δεύτερη εικόνα το δάκτυλο έχει σπρώξει προς τα πάνω τον φακό επαφής. (Πηγή: Veys J, Meyler J, Davies I. Essential Contact Lens Practice. A publication of: The Vision Care Institute of Johnson & Johnson Medical. 2009. [Έντυπο εγχειρίδιο])

Στη συνέχεια, αφού βρεθεί ο κατάλληλος σε εφαρμογή μαλακός κερατοκωνικός φακός επαφής, γίνεται επιδιάθλαση πάνω από τον φακό και κρίνεται τόσο από τον εφαρμοστή όσο και από τον ασθενή η ικανοποίηση της οπτικής αποκατάστασης. Η επιδιάθλαση συστήνεται να γίνεται με δοκιμαστικό σκελετό αντί για το φορόπτερο.

Αφότου γίνει δοκιμή των μαλακών φακών στον ασθενή και τα επίπεδα όρασης και άνεσης είναι ικανοποιητικά, ο οπτικός-οπτομέτρης πρέπει να προχωρήσει στην παραγγελία των φακών. Φρόνιμο εδώ είναι, να παραγγελθούν φακοί για έναν χρονικό ορίζοντα τριμήνου και έπειτα από το πέρας του τριμήνου να γίνει επανεξέταση του ασθενή για τυχόν αλλαγές στην καμπυλότητα του κερατοειδή και την διάθλαση.²⁵⁷ Οι επανέλεγχοι αυτοί θα πρέπει να πραγματοποιούνται το πρώτο έτος έπειτα από τη διασύνδεση και μέχρις ότου να παρατηρηθεί σταθεροποίηση της διάθλασης.²⁵⁷ Τέλος, λόγω του αυξημένου πάχους των φακών αυτών, θα πρέπει ο κερατοειδής να εξετάζεται για αρχικά συμπτώματα πιθανής νεοαγγείωσης.

Κλείνοντας, αξίζει να σημειωθεί πως η επιλογή του αρχικού διαγνωστικού φακού του δημοφιλούς φακού Kerasoft IC, είναι μια εξαιρετικά απλή διαδικασία. Ειδικότερα, απαιτείται μία λεπτομερής ανάγνωση της τοπογραφίας του κερατοειδούς καθώς και επισκόπηση του κερατοκωνικού ιστού στη σχισμοειδή λυχνία. Έπειτα από την παραπάνω σύντομη εξέταση, ο εφαρμοστής ανατρέχει στους επίσημους πίνακες τις εταιρείας και κατηγοριοποιεί τον ασθενή στην κατάλληλη ομάδα. [Εικ. 7.2] Αφού εκτιμηθούν η μορφή, η θέση και το στάδιο του κώνου, ο οπτικός-οπτομέτρης επιλέγει το κατάλληλο πρώτο δοκιμαστικό φακό σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα. [Εικ. 7.3]

Natural Ectasias	Topography	Normal	Mild	Moderate	Advanced
Central Keratoconus Steep Periphery					
Central Keratoconus Flat Periphery					
Decentered/ Low Cone					
Pellucid Marginal Degeneration					
Post-Surgical					
Post-Surgical			Post-surgical corneas are often flatter centrally and steeper peripherally but this is by no means a general rule.		

Εικόνα 7.2. Πίνακας κατηγοριοποίησης κερατόκωνου για την διευκόλυνση της εφαρμογής των μαλακών κερατοκωνικών φακών επαφής Kerasoft.

(Πηγή:

https://ultravision.co.uk/files/3114/6667/8802/KS_Fitting_Manual_UK_Master_Copy_17-5-16.pdf)

Condition	Topography	Corneal Profile	Mild	Moderate	Advanced	Hints and Tips
Central Keratoconus Steep Periphery			8.60mm: 14.50mm: STD	8.40mm: 14.50mm: STD	8.00mm: 14.50mm: STD	7.60mm BC and 7.40mm BC are also available on request but should only be necessary in very advanced cases. STPI peripheries may also be required in some advanced cases.
Central Keratoconus Flat Periphery			8.60mm: 14.50mm: STD	8.20mm: 14.50mm: FLT2	8.00mm: 14.50mm: (Not in Fitting Set)	Mild, moderate and advanced cases may all require FLT periphery fitting lenses with the appropriate base curves. These can be ordered as required from UltraVision. For more information view the Advanced Fitting - Natural Ectasia online training module.
Decentered/ Low Cone			8.60mm: 14.50mm: STD	8.40mm: 14.50mm: STD	8.20mm: 14.50mm: STD	In cases where all fitting lenses persist in dropping significantly, it may be necessary to use Sector Management Control™ steepening lenses in the inferior sector only. For more information view the Advanced Fitting - Natural Ectasia online training module.
Pellucid Marginal Degeneration			8.60mm: 14.50mm: STD	8.40mm: 14.50mm: STD	May require SMC™	In advanced cases the Sector Management Control™ design that is applied will usually require a superior FLT sector and inferior STP sector to reflect that these corneas are rotationally non-symmetrical. For more information view the Advanced Fitting - Natural Ectasia online training module.
Post-Surgical			8.60mm: 14.50mm: STP2	In post-surgical cases, if there is limited information as to the corneal shape, begin with the 8.60mm: 14.50mm: STD lens. These types of corneas may require STP periphery fitting lenses with the appropriate base curves. Tilted grafts or post refractive surgery ectasias may require a Sector Management Control™ design. For more information view the Advanced Fitting - Post-Surgical online training module.		

Εικόνα 7.3. Πίνακας της Kerasoft για την επιλογή του κατάλληλου δοκιμαστικού φακού κατά τον κερατόκωνο. (Πηγή:

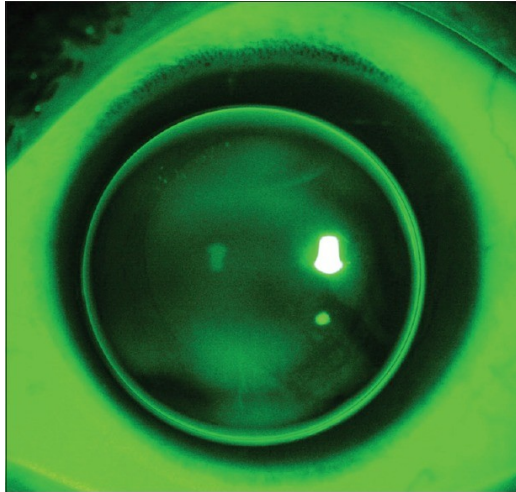
https://ultravision.co.uk/files/3114/6667/8802/KS_Fitting_Manual_UK_Master_Copy_17-5-16.pdf)

7.5. Εφαρμογή άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής

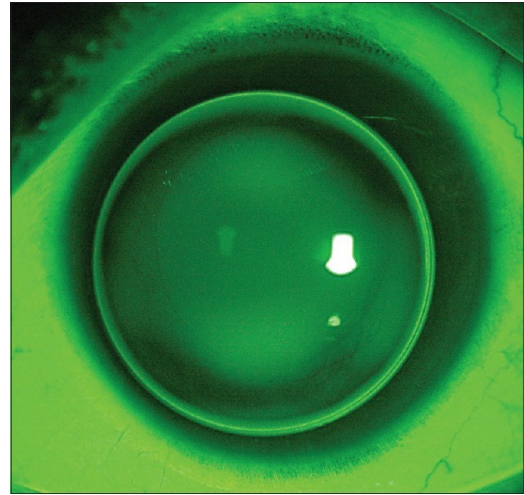
Οι άκαμπτοι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής, είναι γνωστό πως προσφέρουν αξεπέραστη όραση με κυρίαρχο μειονέκτημα τη μειωμένη άνεση. Γενικά, η εφαρμογή των άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών κατά τον κερατόκωνο εξαρτάται από το είδος και το στάδιο της εκτατικής διαταραχής.²⁶⁰ Στην εφαρμογή RGP φακών σε ασθενείς για πρώτη φορά μετεπεμβατικά, αργός στέκεται η αραίωση του κερατοειδικού υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος καθώς και η κερατοειδική επιπέδωση, ως αναφέρθηκαν παραπάνω.^{235,248}

Πέρα από τη σχετικά καλή ανεκτικότητα στη χρήση RGP φακών, μετά από cross-linking, λέγεται, πως η τοποθέτηση αυτών των φακών, συμβάλει στην περαιτέρω επιπέδωση των τοπογραφικών δεδομένων του κερατοειδή.²⁶¹ Η παραπάνω άποψη προκύπτει από μια μελέτη του 2011. Πιο συγκεκριμένα στην μελέτη εκείνη, παρατηρήθηκε μείωση της τάξης των 1.5-3.1 D στη μέγιστη κερατομετρία (Kmax) εντός 6-12 μηνών μετά τη διασύνδεση στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν RGP φακούς μετεπεμβατικά σε σύγκριση με όσους δεν έκαναν χρήση φακών επαφής, όπου η επιπέδωση ήταν 0.4-0.9 D.²⁶¹ Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης, επιβεβαιώνει μελέτη του 2014, στην οποία παρατηρήθηκε βελτίωση στις τοπογραφικές παραμέτρους μετά το cross-linking μόνο στους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε μια επίπεδη εφαρμογή άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών μετά τη διασύνδεση (πχ.τεχνική τριών σημείων).²⁶² [Εικ. 7.4], [Εικ. 7.5]

Στον αντίποδα, εκτός από τα σαφή πλεονεκτήματα της εφαρμογής RGP φακών επαφής, όσον αφορά τα εξαιρετικά επίπεδα όρασης και οξυγόνωσης, τα καλή ανοχή τους μετά από cross-linking και την περαιτέρω κερατοειδική επιπέδωση, δεν θα μπορούσαν να απουσιάζουν τα μειονεκτήματα. Ειδικότερα, το κερατοειδικό επιθήλιο καθίσταται πιο εύθραυστο κατά την χρήση RGP φακών επαφής μετά από cross-linking.²⁴⁵ Τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν σημάδια στρες, με πιο εκτεταμένη επιρροή στους κερατοειδείς των πρώην χρηστών φακών.²⁴⁵ Τέλος, όπως αναφέρθηκε παραπάνω η χρήση RGP φακών μετεπεμβατικά έχει αρνητική επίδραση και στην επούλωση του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος ύστερα από epi-off τεχνικές.²⁴⁵



Εικόνα 7.4. Τεχνική εφαρμογής τριών σημείων σε έναν κερατοκωνικό κερατοειδή. (Πηγή: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826600/)



Εικόνα 7.5. Ο ίδιος κερατοειδής της εικόνας 7.4. με την χρήση του ίδιου RGP φακού παρουσιάζει διαφορετικό μοτίβο φλουορεσκείνης έπειτα από την υποβολή του σε cross-linking. (Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826600/>)

7.5.1. Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής

Η κυριότερη ένδειξη για την εφαρμογή άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών κερατοκωνικών ή μη μετά από cross-linking, είναι η προηγούμενη χρήση αυτών των φακών προεπεμβατικά.²⁵⁷ Επίσης, η εφαρμογή τους μπορεί να εξεταστεί ως επιλογή για τους χρήστες που αντιμετωπίζουν προβλήματα με την εφαρμογή των σκληρικών φακών, όπως για παράδειγμα αδυναμία χειρισμού του φακού λόγω της μεγάλης διαμέτρου ή/και μικρός αριθμός ενδοθηλιακών κυττάρων.²⁵⁷

Εξαιρώντας το γεγονός της καλύτερης ανοχής των RGP μετά τη διασύνδεση, αντενδείκνυται να εφαρμοστούν αυτοί οι φακοί σε νέους χρήστες λόγω του αρκετού χρόνου που απαιτείται για την εφαρμογή (chair time) καθώς και του μεγάλου αριθμού επισκέψεων που απαιτούνται για την παραμετροποίηση μιας ιδανικής εφαρμογής.²⁵⁷

7.5.2. Χρονικό διάστημα αναμονής για την εφαρμογή

Η εφαρμογή ή επανεφαρμογή άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής σε κερατοειδείς έπειτα από διασύνδεση κολλαγόνου, απαιτεί ένα μεγάλο διάστημα αναμονής λόγω της ακαμψίας και των μεθόδων τοποθέτησης αυτών των φακών. Δεδομένου του γεγονότος ότι οι RGP φακοί επηρεάζουν την επουλωτική διαδικασία του κερατοειδούς μετά το cross-linking και ειδικότερα την αναγέννηση του υποεπιθηλιακού νευρικού πλέγματος, η ιδανική στιγμή για εφαρμογή των φακών αυτών παραμένει αβέβαια, αφού εκτίνεται από έναν έως

έξι μήνες, αναλόγως τα μετεπεμβατικά δεδομένα του ασθενή και την κατάρτιση του εφαρμοστή.^{245,252}

Στην εφαρμογή RGP φακών επαφής έπειτα από cross-linking, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η τεχνική που έχει ακολουθήσει ο χειρουργός οφθαλμίατρος κατά την διασύνδεση. Οι RGP φακοί επαφής, είναι συνήθως σχεδιασμένοι προκειμένου να εφαρμόζονται με την τεχνική των τριών σημείων, επιτρέποντας έτσι καλή επικέντρωση και σταθεροποίηση του φακού καθώς και ιδανική ανταλλαγή δακρύων.²⁵² Ωστόσο, η εφαρμογή τριών σημείων μπορεί να αυξήσει τη μηχανική πίεση στον κερατοειδή και να οδηγήσει σε αλλοίωση ή τραυματισμό της εκτατικής επιφάνειας.²⁵⁷ Για αυτό, συστήνεται η εφαρμογή ή η επανεφαρμογή RGP φακών μετά από epi-off κυρίως cross-linking να γίνεται σε διάστημα τριών μηνών μετά την επέμβαση.²⁵⁷ Αυτό το διάστημα ασφαλείας, δεν πρέπει να ξεπερνά τους τρεις μήνες, εάν δεν διατρέχει σημαντικός λόγος, διότι κάθε ενδεχόμενη καθυστέρηση στην εφαρμογή φακών επαφής δημιουργεί εμπόδια στην καθημερινότητα των ασθενών.

Όσον αφορά την διαεπιθηλιακή διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου, τα πράγματα είναι λίγο διαφορετικά. Ειδικότερα, κατά την διαεπιθηλιακή διασύνδεση κυρίως με ιοντοφόρηση, το κερατοειδικό επιθήλιο παραμένει θεωρητικά ανέπαφο και αυτόματα ο χρόνος αναμονής για την εφαρμογή ελαχιστοποιείτε στον έναν μήνα.²⁵⁷ Παρόλα αυτά, δεν σημαίνει πως τα τοπογραφικά δεδομένα του κερατοειδή δεν μεταβάλλονται και πέρα από την παρέλευση του ενός μήνα. Συνεπώς, οι τακτικές επισκέψεις είναι και εδώ απαραίτητες προκειμένου να αξιολογείται η σταθερότητα και η επικέντρωση του φακού καθώς και οι αλλαγές στα τοπογραφικά και διαθλαστικά δεδομένα.

7.5.3. Τεχνικές εφαρμογής RGP φακών έπειτα από cross-linking

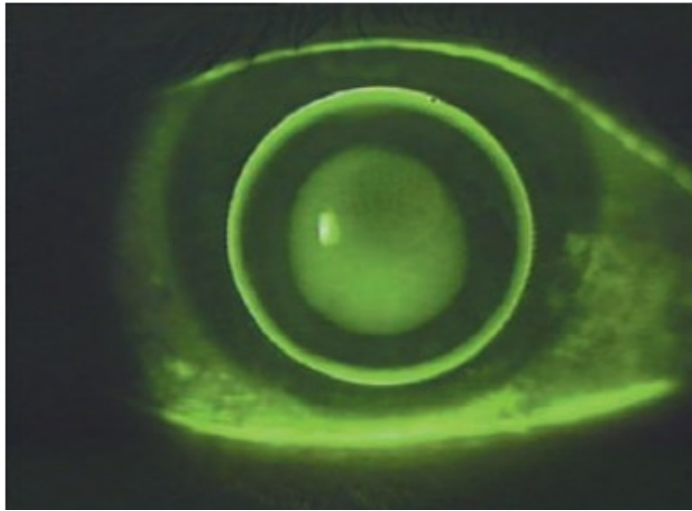
Στην κλινική πράξη διατίθεται μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών όσον αφορά τα σχεδιαστικά τους προφίλ. Επίσης, έχουν περιγραφεί τρεις τεχνικές εφαρμογής RGP φακών κατά τον κερατόκωνο. Κάθε μία από αυτές προσφέρει διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά την οπτική οξύτητα, την άνεση και την φυσιολογική αλληλεπίδραση φακού-κερατοειδή.

7.5.3.1. Μέθοδος διάκενου κορυφής (Apical Clearance)

Με την τεχνική εφαρμογής διάκενου κορυφής (Apical Clearance) η στήριξη του RGP φακού εντοπίζεται στην παράκεντρη κερατοειδική ζώνη, μακριά από την ευαίσθητη κορυφή του κώνου.²⁶³ [Εικ. 7.6] Ουσιαστικά, κατά την εφαρμογή με διάκενο κορυφής, αφήνεται το κέντρο του φακού λίγο πιο κυρτό, με δεδομένο πως ο φακός έχει καλή κινητικότητα.¹⁵⁶ Κατά την εξέταση με φλουορεσκεΐνη, το μοτίβο που παρατηρείται είναι η συσσώρευση φλουορεσκεΐνης στην κεντρική ζώνη του φακού σε βαθμό τέτοιο που το σημείο κορυφής του κώνου να μην είναι ορατό.¹⁵⁶ [Εικ. 7.6]

Το μεγάλο πλεονέκτημα της εφαρμογής με την τεχνική του διάκενου κορυφής είναι ότι ελαχιστοποιείται σημαντικά ο κίνδυνος δημιουργίας ουλών στον κερατοειδή, διατηρώντας έτσι τον κερατοειδή υγρή και την όραση σε ικανοποιητικό επίπεδο, ειδικά έπειτα από cross-linking.²⁶⁴ Σε αντίθεση με τις άλλες δύο τεχνικές εφαρμογής, λόγω της απόστασης από την κορυφή του κώνου, συμβάλει στην ελαχιστοποίηση του κερατοειδικού οιδήματος και στην μείωση της στικτής κερατοειδής χρώσης.²⁶³ Παρόλο την καλή οπτική οξύτητα, έχει παρατηρηθεί, πως λόγω του σφίξιμου της περιφέρειας του φακού, περιορίζεται η ανταλλαγή δακρύων μεταξύ φακού-κερατοειδούς.²⁶⁴

Πολλοί εφαρμοστές πιστεύουν ότι είναι δύσκολο να επιτευχθεί διάκενο κορυφής κατά τον κερατόκωνο, ειδικά σε γενικευμένους, μεγάλους κώνους και σε προχωρημένα στάδια της εκτασίας.²⁶⁵ [Εικ. 7.6] Άλλοι πάλι πιστεύουν πως η εν λόγω εφαρμογή καταλήγει σε πολύ σφικτό φακό στη μεσοπεριφέρεια και προτιμούν μια πιο χαλαρή (επίπεδη) εφαρμογή.¹⁵⁶ Πιο αναλυτικά, ισχύει ότι η κυρτότερη ακτίνα καμπυλότητας της κεντρικής οπτικής ζώνης (BOZR) συνεπάγεται και μικρότερη ολική διάμετρο φακού (TD), η οποία με τη σειρά της μειώνει και τη διάμετρο της κεντρικής οπτικής ζώνης (BOZD). Απόρροια των παραπάνω, είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων μονόφθαλμης διπλωπίας και διάχυσης (λάμπεις) κυρίως κατά τις σκοτοπικές συνθήκες που η κόρη του οφθαλμού είναι διεσταλμένη.²⁶³ Επιπλέον, ένα άλλο σημείο που οφείλει να γνωρίζει ο εφαρμοστής κατά την εφαρμογή με τη μέθοδο του διάκενου κορυφής είναι ότι, μειώνοντας την BOZR, δημιουργείται ένας θετικός δακρυϊκός μηνίσκος μεταξύ φακού-κερατοειδούς, ο οποίος για να αντισταθμιστεί απαιτείται μεγαλύτερη αρνητική ισχύς.²⁶³



Εικόνα 7.6. Ιδανική εφαρμογή RGP με την μέθοδο του διάκενου κορυφής. (Πηγή: DOI: 10.1111/j.1444-0938.1999.tb06653.x)

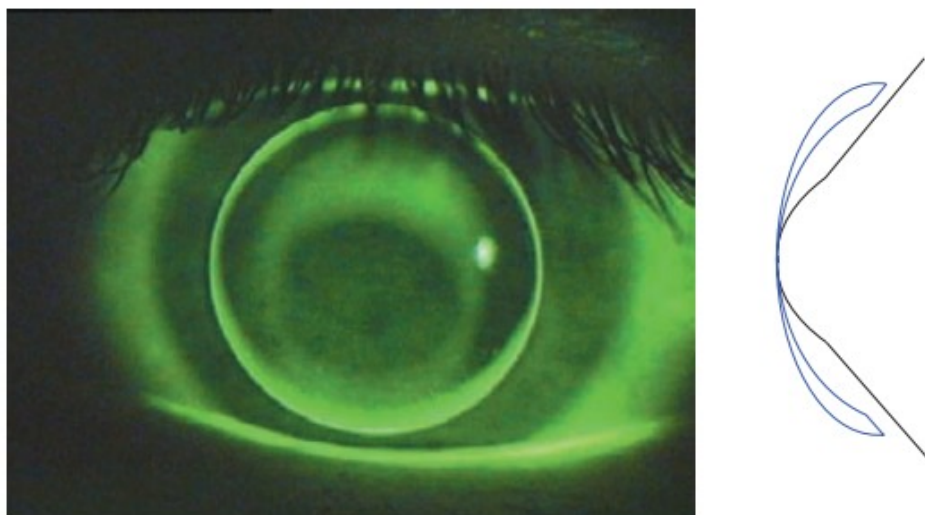
7.5.3.2. Μέθοδος στήριξης κορυφής (Apical Bearing)

Η μέθοδος στήριξης του φακού στην κορυφή του κώνου, αποτελεί την απλούστερη μέθοδο εφαρμογής RGP φακών κατά τον κερατόκωνο.¹⁶⁹ [Εικ. 7.7] Αυτό, επειδή όλοι οι RGP φακοί τείνουν να επικάθονται στο κυρτότερο σημείο του κερατοειδή (κορυφή κώνου), εκτός αν ληφθούν ενέργειες από τον εφαρμοστή για το αντίθετο.¹⁶⁹ [Εικ. 7.7] Η εφαρμογή αυτή προκειμένου να επιτευχθεί, απαιτεί συνήθως έναν φακό μεγάλης διαμέτρου και επίπεδης καμπυλότητας.¹⁹¹

Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής, είναι ότι προσφέρει καλύτερη οπτική αποκατάσταση αλλά και περίσσεια άνεση συγκριτικά με τις άλλες δύο μεθόδους.²⁶³ Η επικείμενη καλή όραση, οφείλεται στο γεγονός πως μια επίπεδη εφαρμογή φακού καλύπτει καλύτερα τον ανώμαλο κερατοειδικό αστιγματισμό.²⁶⁴ Παλαιότερα, η συγκεκριμένη τεχνική εφαρμογής, χρησιμοποιούταν ευρύτατα διότι υπήρχε η άποψη πως ένεκα της επαφής του φακού με τον κώνο, υποχωρούσε η εξέλιξη του κερατόκωνου.^{191,247} Στις μέρες μας, λόγω της τεχνολογικής εξέλιξης στα απεικονιστικά συστήματα του κερατοειδή, η παραπάνω άποψη έχει εγκαταλειφθεί, καθώς, η οποιαδήποτε άσκηση τριβής στον κερατοκωνικό κερατοειδή μπορεί να επιδεινώσει τον κερατόκωνο και να λειτουργήσει αρνητικά για την διατήρηση των αποτελεσμάτων του cross-linking.

Η μέθοδος στήριξης στην κορυφή του κώνου, όσο απλή και λειτουργική αν φαίνεται, αποτελεί την πιο επισφαλή τεχνική, αφού η επαφή του φακού με την κορυφή του κώνου ευθύνεται για μηχανικά τραύματα στο ευαίσθητο επιθήλιο, πόσο μάλλον έπειτα από αποεπιθηλιακή (epi-off) διασύνδεση κερατοειδούς, όπου το επιθήλιο βρίσκεται υπό

αναγέννηση.¹⁶⁹ Επίσης, αυτή η τεχνική, έχει κατηγορηθεί για δημιουργία ή και επιδείνωση ουλών στην κερατοειδική επιφάνεια.^{169,263} Επομένως, λόγω των επικίνδυνων συνεπειών της, η τεχνική στήριξης στην κορυφή, έχει εγκαταλειφθεί, ενώ όταν απαιτείται μια πιο επίπεδη εφαρμογή, χρησιμοποιείται η εφαρμογή των τριών σημείων.



Εικόνα 7.7. Η τεχνική εφαρμογής επαφής κορυφής (Apical Bearing). (Πηγή: DOI: 10.1111/j.1444-0938.1999.tb06653.x)

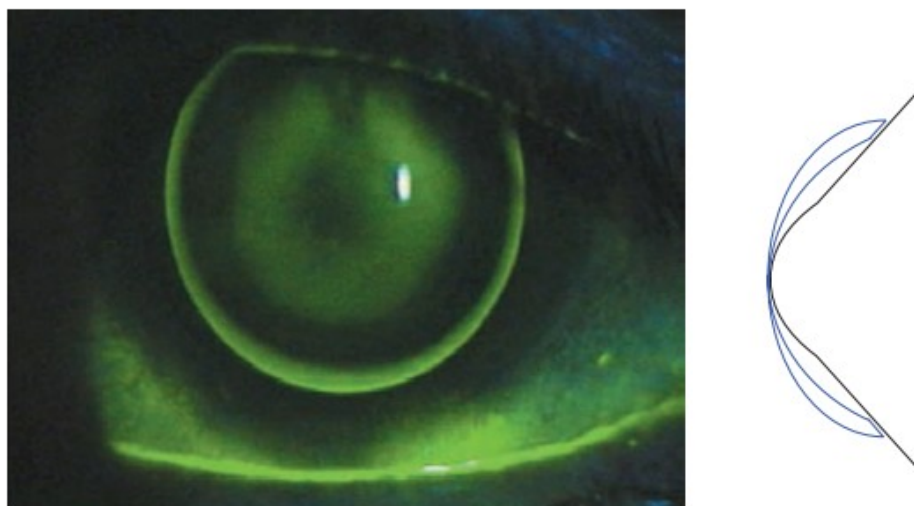
7.5.3.3. Μέθοδος τριών σημείων (Three Point Touch)

Η μέθοδος εφαρμογής τριών σημείων αποτελεί ίσως τη δημοφιλέστερη τεχνική εφαρμογής άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής και μπορεί να χαρακτηριστεί ως ο ιδανικός συνδυασμός των δύο παραπάνω τεχνικών.¹⁶⁹ Πιο συγκεκριμένα, κατά την μέθοδο των τριών σημείων, ο άκαμπτος αεροδιαπερατός φακός επαφής καταμερίζει την στήριξή του σε τρία σημεία στον κερατοειδή, κατανέμοντας ομοιόμορφα το βάρος του και την πίεση σε μια ευρεία περιοχή.²⁶³ [Εικ. 7.8] Τα σημεία αυτά είναι η κορυφή του κώνου και δύο σημεία αντιπαράλληλα στην παράκεντρη κερατοειδική ζώνη.²⁶⁷ [Εικ. 7.8] Προϋπόθεση είναι να μην είναι ο φακός πολύ χαλαρός (επίπεδος) και ακουμπά έντονα στην κορυφή του κώνου, κάτι που προκαλεί ενόχληση και μπορεί να οδηγήσει σε έλκη.¹⁵⁶

Αυτή η μέθοδος εφαρμογής, εμπνεύστηκε και σχεδιάστηκε προκειμένου να μειωθούν οι ελλείψεις και τα μειονεκτήματα των δύο παραπάνω τεχνικών. Επίσης, η τεχνική τριών σημείων είναι πιο εύκολο να επιτευχθεί σε σχέση με τη τεχνική διάκενου κορυφής, ενώ η πρώτη έχει και καλή κλινική πρακτική και σε πιο εκτεταμένους κώνους.²⁶³ Στην τεχνική των τριών σημείων όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχει επαφή του φακού

με την κορυφή του κώνου η οποία βέβαια είναι μικρότερη από την επαφή που υπάρχει στη τεχνική επαφής κορυφής.¹⁹¹ [Εικ. 7.8] Για τον λόγο αυτόν, η τακτική παρακολούθηση είναι μείζονος σημασίας εδώ, προκειμένου να αποκλειστεί ο κίνδυνος επιθηλιακού τραύματος και έλκους που ενδεχόμενα προκύπτει από πιο έντονη επαφή του φακού με τον κώνο.¹⁹¹ Ισχύει επίσης, πως λόγω της ελαφριάς επαφής του φακού με την κορυφή του κώνου, η τεχνική των τριών σημείων προσφέρει καλύτερη οπτική οξύτητα στους ασθενείς σε σχέση με την τεχνική διάκενου κορυφής.^{191,268}

Μια επιτυχημένη εφαρμογή τριών σημείων, λέγεται ότι απαιτεί συγκεκριμένους άκαμπτους φακούς επαφής. Μπορούν συγκεκριμένα να χρησιμοποιηθούν τρικαμπυλωτοί RGP φακοί με κυρτότερη ΒΟΖΡ.²⁶³ Επιπρόσθετα, θα πρέπει να υπάρχει όσο το δυνατόν λιγότερη κίνηση του φακού που να επιτρέπει όμως κάποια ελάχιστη ανταλλαγή δακρύων κάτω από τον φακό.¹⁹¹



Εικόνα 7.8. Η τεχνική τριών σημείων για εφαρμογή RGP φακών επαφής στον κερατόκωνο. (Πηγή: DOI: 10.1111/j.1444-0938.1999.tb06653.x)

7.5.4. Διαδικασία εφαρμογής

Η εφαρμογή RGP φακών σε νέους κερατοκωνικούς χρήστες έπειτα από cross-linking, είναι μια διαδικασία χρονοβόρα και απαιτητική. Ενίοτε μπορεί να χρειαστεί να αλλαχθούν τρεις ή τέσσερις διαφορετικοί φακοί προκειμένου να επιτευχθεί η ιδανικότερη εφαρμογή. Όπως και για κάθε εφαρμογή RGP φακών επαφής, έτσι και κατά τον κερατόκωνο, η εφαρμογή ξεκινάει με την λήψη μιας κερατοτοπογραφίας, κατά προτίμηση με το σύστημα Scheimpflug Pentacam (OCULUS, Germany). Αξίζει να αναφερθεί, πως μέσα από τον δείκτη K_{max} της τοπογραφίας, μπορεί να εντοπιστεί εύκολα η κορυφή του κώνου, γεγονός το οποίο είναι πολύ σημαντικό κατά την εφαρμογή φακών επαφής σε άτομα με

κερατόκωνο. Εδώ, λόγω της προηγούμενης εφαρμογής του cross-linking, οι ασθενείς αυτοί διαθέτουν αρκετές τοπογραφίες τόσο προεπεμβατικά όσο και μετεπεμβατικά. Πολλοί κατασκευαστές RGP φακών προτείνουν, ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επαφής να επιλέγεται βάσει της πιο επίπεδης κερατοειδικής καμπυλότητας ή τον μέσο όρο των καμπυλοτήτων, σε μια ζώνη 2.0-5.0 mm γύρω από το γεωμετρικό κέντρο του κερατοειδούς.¹⁵⁶

Επίσης, θα πρέπει να έχει μετρηθεί η οριζόντια ορατή διάμετρος της ίριδας (HVID), το κατακόρυφο βλεφαρικό άνοιγμα (VPA) και η διάμετρος της κόρης σε φωτοπικές και σκοτοπικές συνθήκες. [Εικ. 7.9] Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές εφαρμογές RGP φακών σε υγιείς κερατοειδείς, κατά τον κερατόκωνο, η κερατομετρία συχνά δεν μπορεί να καθορίσει την ακτίνα καμπυλότητας και έτσι τα χαρακτηριστικά των κερατοκωνικών φακών καθορίζονται με αποκλειστικά βάσει της μορφολογίας, του μεγέθους και της θέσης του κώνου. Για διευκόλυνση της εφαρμογής φακών επαφής αλλά και ταυτόχρονη μείωση του απαιτούμενου χρόνου εφαρμογής RGP φακών, έχει δημιουργηθεί ένα διαδικτυακό εργαλείο υπολογισμού για τον εύκολο, γρήγορο και αξιόπιστο υπολογισμό των παραμέτρων των φακών τόσο για τον κερατόκωνο όσο και για γενικές εφαρμογές.^{269,270} Η πρόσβαση είναι δωρεάν μέσω του: www.calculens.com. Για την εφαρμογή, τέλος, απαραίτητη είναι η κατοχή πολλών σετ εφαρμογής, διάφορων εταιρειών και σχεδιασμών και με ποίκιλες διαμέτρους.¹⁵⁶

Για τον καθορισμό της οπτικής ζώνης ενός RGP φακού στις περιπτώσεις κερατόκωνου, ισχύει πως θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από το άνοιγμα της κόρης σε μεσοπικές συνθήκες, συνυπολογίζοντας πάντα την εκκεντρότητα της κορυφής του κώνου. Δηλαδή, κατά τον κερατόκωνο, προτείνεται η εφαρμογή φακών με μεγάλες οπτικές ζώνες προκειμένου να καλύπτεται η κόρη σε όλες τις συνθήκες φωτισμού κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αναλυτικότερα, με την τακτική αυτή επιτυγχάνεται καλύτερη οπτική οξύτητα, αφού περιορίζονται οι σφαιρικές εκτροπές, το θάμβος και επιτυγχάνεται μικρότερη σμίκρυνση του ειδώλου.¹⁵⁶ Ωστόσο, πολλές φορές υπάρχουν κατασκευαστικοί περιορισμοί όπου δεν επιτρέπουν τις ιδανικά μεγάλες οπτικές ζώνες σε όλη την γκάμα των διοπτριών (κυρίως στις υψηλές διοπτρίες) ή/και σε μικρές ακτίνες καμπυλότητας. Βέβαια, οι RGP φακοί με μικρές οπτικές ζώνες και κατ'επέκταση μικρές ολικές διαμέτρους, έχουν μεγάλη κλινική εφαρμοσιμότητα σε μικρούς και έκκεντρους κερατόκωνους.¹⁵⁶

Αφού λοιπόν, ο πρώτος δοκιμαστικός φακός τοποθετηθεί στον εκτατικό ιστό, αφήνεται για τουλάχιστον 30 λεπτά να σταθεροποιηθεί. Έπειτα από την παρέλευση των τριάντα λεπτών πρέπει να γίνει δυναμική και στατική αξιολόγηση του φακού.¹⁷³ Όπως φανερώνει και το όνομά της, η δυναμική αξιολόγηση του φακού έχει να κάνει με την καλή επικέντρωση και την κινητικότητα του φακού.¹⁷³ Μια ιδανική δυναμική σχέση φακού-κερατοειδούς, είναι αυτή που κατά τον βλεφαρισμό ο φακός κινείται 1.0-2.0 mm,

επικεντρώνεται σωστά μετά το πέρας του βλεφαρισμού, έχει καλή σταθερότητα και κορική κάλυψη σε όλες τις βλεμματικές θέσεις, ενώ ο χρήστης αισθάνεται άνετα καθ' όλη την διάρκεια των κινήσεων αυτών.¹⁷³ Ο φακός επαφής επίσης, δεν πρέπει να ξεπερνάει το σκληροκερατοειδές όριο όταν κινείται.

Το δεύτερο σκέλος της εφαρμογής RGP φακών είναι η στατική αξιολόγηση του φακού. Η στατική αξιολόγηση γίνεται με την χρήση της φλουορεσκεΐνης. Αφού η φλουορεσκεΐνη χρωματίσει τα δάκρυα, πραγματοποιείται αξιολόγηση του φακού στη πρωτεύουσα βλεμματική θέση με τη χρήση του μπλε του κοβαλτίου στη σχισμοειδή λυχνία.¹⁷³ Μπορεί επίσης, να χρησιμοποιηθεί το φίλτρο Wratten (κίτρινο φίλτρο) σε όσες λυχνίες υπάρχει αυτή η δυνατότητα.¹⁷³ Στόχος της στατικής αξιολόγησης, είναι η επίτευξη καλής γεωμετρικής συμφωνίας μεταξύ της οπίσθιας επιφάνειας του φακού και του εκτατικού κερατοειδή τόσο κεντρικά όσο και στη μεσοπεριφέρεια.¹⁵⁶ Αναλυτικότερα, έπειτα από την τοποθέτηση κατάλληλης ποσότητας φλουορεσκεΐνης, ο οπτικός-οπτομέτρης εξετάζει το μοτίβο της κάτω από τον φακό και εντοπίζει σε ποια σημεία ο φακός πιέζει τον κερατοειδή ή ανασηκώνεται και ύστερα, τροποποιεί τα χαρακτηριστικά της εφαρμογής, ενίοτε εισάγοντας τορικότητα ή αλλάζοντας τον σχεδιασμό του φακού, στοχεύοντας σε όμοια ανύψωση σε όλη την έκταση.¹⁵⁶ Κατά την εφαρμογή, στο μοτίβο φλουορεσκεΐνης αν είναι αδύνατον να εντοπιστεί η κορυφή του κώνου, τότε σημαίνει πως έχει συσσωρευτεί αρκετή φλουορεσκεΐνη στο κέντρο, η εφαρμογή δηλαδή, είναι πολύ κυρτή (Steep) και απαιτείται μια πιο χαλαρή εφαρμογή προκειμένου να εντοπιστεί ένα μικρότερο διάκενο του φακού με την κορυφή του κώνου.²⁵⁸ [Πιν. 7.1] Όταν πραγματοποιηθεί και το δεύτερο σκέλος της εφαρμογής και διαθέτουμε την επιθυμητή εικόνα του φακού, τότε πραγματοποιούμε την επιδιάθλαση.²⁴¹ Ειδάλλως, εάν η εφαρμογή δεν είναι η επιθυμητή, μεταβάλλουμε τα στοιχεία του φακού και πραγματοποιούμε από την αρχή δυναμική και στατική αξιολόγηση.

Πίνακας 7.1. Τα χαρακτηριστικά μιας σφιχτής και μιας χαλαρής εφαρμογής ενός RGP φακού επαφής

Τύπος εφαρμογής	Χαρακτηριστικά εφαρμογής
Σφιχτή (Steep)	Ο φακός ακουμπά έντονα στην κερατοειδική περιφέρεια και απέχει αρκετά από την κορυφή του κώνου. Παρατηρείται ρίσκο εμφάνισης κερατοειδικού οιδήματος λόγω της μειωμένης δακρυϊκής κυκλοφορίας. Η οπτική αποκατάσταση είναι πολύ περιορισμένη
Χαλαρή (Flat)	Ο φακός ακουμπά αρκετά έντονα στην κωνική κορυφή και απέχει από την περιφέρεια. Παρατηρείται ρίσκο εμφάνισης απόξεσης επιθηλίου της κεντρικής περιοχής του κερατοειδή αλλά και εξέλιξη της πάθησης του κερατόκωνου. Συνήθως η χαλαρή εφαρμογή επιτυγχάνει καλές οράσεις.



Εικόνα 7.9. Μέτρηση της HVID με ειδικό χάρακα. (Πηγή: https://www.researchgate.net/publication/328702577_Clinical_guide_for_scleral_lens_success)

Λόγω της έντονα ασύμμετρης κερατοειδικής επιφάνειας κατά τον κερατόκωνο, σε αρκετά περιστατικά κερατόκωνου, παρατηρείται συχνά ανύψωση των άκρων του φακού κατά την στατική αξιολόγηση, καθώς και ασυμφωνία των σημείων του φακού, μιας και σε κάποια σημεία ο φακός πατά έντονα στον κερατοειδή ενώ σε άλλα απέχει αρκετά.¹⁵⁶ Ισχύει ότι, όσο πιο μικρή (ή σφικτή) ακτίνα καμπυλότητας επιλέγει ο εφαρμοστής, τόσο όλη η επιφάνεια του φακού επαφής χαμηλώνει, τείνει δηλαδή να πιέσει έντονα, τον κερατοκωνικό κερατοειδή. Συνεπώς, όσον αφορά τον κερατόκωνο και δη έπειτα από cross-linking, προτιμούνται πιο χαλαρές, επίπεδες εφαρμογές που επιτρέπουν λιγότερη επαφή φακού-κερατοειδή.¹⁶⁹ Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με την εφαρμογή μαλακών φακών επαφής, εάν έχει επιτευχθεί καλή στατική εφαρμογή αλλά υπερβολική κινητικότητα κατά την δυναμική αξιολόγηση, θα πρέπει η ολική διάμετρος του φακού να μειωθεί.

Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορεί κανείς εύκολα να αντιληφθεί την επιδεξιότητα και την δυσκολία που χαρακτηρίζουν την εφαρμογή RGP φακών επαφής κατά τον κερατόκωνο. Για τον λόγο τούτο, η εφαρμογή τους αντενδείκνυται σε νέους χρήστες φακών επαφής έπειτα από διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου. Παρόλα αυτά, εάν η οπτική αποκατάσταση μπορεί να επέλθει μόνο με τους RGP φακούς, τότε ένας απλός εμπειρικός κανόνας ορίζει πως σε κώνους με κυρτότερη κερατομετρία κάτω από 50.0 διοπτρίες (D), η εφαρμογή συστήνεται να ξεκινάει με απλούς άκαμπτους αεροδιαπερατούς φακούς ή με Rose K, ενώ από την άλλη πλευρά, όταν ο κερατόκωνος είναι πιο προχωρημένος, συστήνεται να ξεκινάει με φακούς μικρής διαμέτρου και κυρτότερης ακτίνας καμπυλότητας (συνήθως 0.20 mm κυρτότερη από την μέση τιμή των κερατομετρικών δεδομένων).¹⁷³ Ωστόσο, σε προχωρημένα στάδια του κερατόκωνου, όπου ο κερατοειδής είναι πολύ κυρτός, το πάχος του είναι και σαφώς μειωμένο και για αυτό το cross-linking δεν μπορεί να εφαρμοστεί για λόγους ασφαλείας. Έτσι οι εφαρμογή φακών

επαφής σε πολύ προχωρημένους κερατόκωνους δεν μας αφορά επί της παρούσης, αφού δεν εμπίπτει στην κατηγορία «Εφαρμογή φακών επαφής μετά από cross-linking», μιας και το cross-linking είναι αδύνατο να εφαρμοστεί σε τόσο λεπτούς και κυρτούς κώνους.

Λόγω της μεγάλης αναγνώρισης που έχουν κερδίσει οι φακοί Rose K τα τελευταία χρόνια καθώς και της ευκολίας που χαρακτηρίζει την εφαρμογή τους, ακολουθεί ο επίσημος πίνακας της εταιρείας που αποτελεί τον οδηγό εφαρμογής αυτών των φακών.²⁷¹
[Πιν. 7.2] [Εικ. 7.10]

Ισχύει ότι η κύρια κλινική ένδειξη εφαρμογής RGP φακών έπεται από cross-linking είναι η προηγούμενη χρήση αυτών. Η παραπάνω κλινική ένδειξη, στηρίζεται στο γεγονός ότι αφενός οι χρήστες είναι ήδη εξοικειωμένοι με την χρήση και την ανεκτικότητα αυτών των φακών και αφετέρου, έχει παρατηρηθεί πως παρόλο την κερατοειδική ομαλοποίηση που προσφέρει το cross-linking, τα δεδομένα της εφαρμογής RGP μεταξύ της προεπεμβατικής και της μετεπεμβατικής περιόδου δεν διαφέρουν δραματικά. Αξίζει να αναφερθεί μια έρευνα του 2017, η οποία είναι από τις ελάχιστες που κρίνουν την επίδραση του cross-linking και συγκεκριμένα του «Πρωτοκόλλου της Δρέσδης» στην εφαρμογή RGP φακών επαφής, τόσο ποιοτικά, όσο και ποσοτικά.²⁵¹ Αναλυτικότερα, σε μια ομάδα 14 ασθενών (20 οφθαλμοί), τοποθετήθηκαν προεπεμβατικά άκαμπτοι αεροδιαπερατοί φακοί επαφής, χρησιμοποιήθηκαν για 2-3 εβδομάδες και αφού αξιολογήθηκε η εφαρμογή τους, οι ασθενείς, υποβλήθηκαν στο «Πρωτόκολλο της Δρέσδης».²⁵¹ Έπειτα από τη διασύνδεση, επανατοποθετήθηκαν άκαμπτοι φακοί κατά τον τρίτο και έκτο μήνα μετεπεμβατικά, οι οποίοι και αξιολογήθηκαν αντίστοιχα. Μέσα από την έρευνα, συγκρίνοντας τις προεπεμβατικές με τις μετεπεμβατικές εφαρμογές, παρατηρήθηκε, πως παρά τις μεταβολές στα τοπογραφικά δεδομένα του κερατοειδή, απόρροια της διασύνδεσης, η βασική καμπυλότητα των φακών δεν μεταβλήθηκε ριζικά.²⁵¹ Συγκεκριμένα, κυμάνθηκε από 6.6 ± 0.5 mm αρχικά σε 6.7 ± 0.5 mm ύστερα από το cross-linking.²⁵¹ Επίσης, στη διαθλαστική ισχύ των φακών δεν παρατηρήθηκαν έντονες αλλαγές, αφού προεπεμβατικά ήταν στις -5.3 ± 2.5 D ενώ μετεπεμβατικά στις -5.4 ± 3.3 D. Όπως ήταν αναμενόμενο η ολική διάμετρος παρέμεινε σταθερή στα 9.4 ± 0.3 mm.²⁵¹ Τέλος, η γενική εικόνα της εφαρμογής βελτιώθηκε έπειτα από τη διασύνδεση, παρατηρήθηκαν δηλαδή καλύτερα επικεντρωμένοι φακοί καθώς και αυξημένα επίπεδα άνεσης.

Μια πιο σφαιρική ανάγνωση των παραπάνω αποτελεσμάτων, υποδεικνύει ουσιαστικά, πως για λόγους διευκόλυνσης της επανεφαρμογής RGP φακών σε ήδη χρήστες μετά από cross-linking, ο εκάστοτε εφαρμοστής μπορεί να ξεκινάει με εφαρμογή του ίδιου φακού που φόραγε ο χρήστης πριν την διασύνδεση και αναλόγως με την δυναμική και την στατική αξιολόγηση να τροποποιεί αντίστοιχα τα δεδομένα της εφαρμογής, εάν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

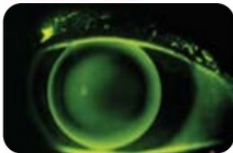
Πίνακας 7.2. Επίσημος οδηγός εφαρμογής των φακών RGP Rose K.²⁷¹

	Rose K2	Rose K2 NC	Rose K2 IC
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΦΑΚΩΝ			
Κύρια ένδειξη εφαρμογής	Ωοειδείς κώννοι	Θηλώδεις κώννοι	Διαφανής περιφερική εκφύλιση (PMD), Κερατόσφαιρα (GOBUS), μετά από LASIK και μεταμοσχεύσεις)
Δευτερεύουσα ένδειξη εφαρμογής	Πρώιμοι θηλώδεις κώννοι	Προχωρημένοι ωοειδείς κώννοι	Αρκετά αποκεντρωμένοι και μεγάλοι ωοειδής κώννοι
Παράμετροι	Βασική καμπυλότητα 4.30mm-8.80mm Διάμετρος 7.50mm-12.00mm	Βασική καμπυλότητα 4.30mm-8.00mm Διάμετρος 7.60mm-10.00mm	Βασική καμπυλότητα 5.50mm-9.30mm Διάμετρος 9.00mm-12.50mm
ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΦΑΚΩΝ			
Βήματα	-Για κερατομετρίες πιο επίπεδες από 7.1mm, ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επιλέγεται 0.2mm πιο κυρτός από τη μέση κερατομετρία. -Για κερατομετρίες από 6.0mm έως 7.0mm, ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επιλέγεται σε βασική καμπυλότητα ίση με την μέση κερατομετρία. -Για κερατομετρίες κυρτότερες από 5.9mm, ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επιλέγεται σε καμπυλότητα κατά 0.4mm πιο επίπεδη από τη μέση κερατομετρία.	-Για ήπιους και μέτριους κώννους (όταν η μέση κερατομετρία είναι πιο επίπεδη από 6.00mm), ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επιλέγεται κατά 0.2mm πιο κυρτός από τη μέση κερατομετρία. -Για προχωρημένους κώννους (μέση κερατομετρία μεταξύ 5.1mm-6.0mm), ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επιλέγεται με καμπυλότητα ίση με τη μέση κερατομετρία. -Για σοβαρούς κώννους (όταν η μέση κερατομετρία είναι κυρτότερη από 5.1mm), ο	PMD & GLOBUS Ο πρώτος διαγνωστικός φακός επιλέγεται με βασική καμπυλότητα 0.3mm πιο επίπεδη από τον κυρτότερο κερατοειδικό μεσημβρινό. POST LASIK & GRAFT Ο πρώτος δοκιμαστικός φακός επιλέγεται κατά 0.3mm κυρτότερος από τη μέση τιμή των κερατομετρικών ενδείξεων.
1 Αρχική επιλογή βασικής καμπυλότητας			

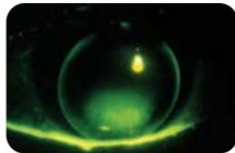
		δοκιμαστικός φακός επιλέγεται κατά 0.3mm πιο επίπεδος από την μέση κερατομετρία.	
2 Κεντρική εφαρμογή	<p>Σε αυτό το σημείο αγνοούμε προς το παρόν την περιφέρεια του φακού.</p> <p>1. Εξετάζουμε την κεντρική εφαρμογή αμέσως μετά τον βλεφαρισμό όπου ο φακός έχει επικεντρωθεί.</p> <p>2. Μια ελαφριά επαφή στην κορυφή του κώνου είναι επιθυμητή.</p>	<p>Σε αυτό το σημείο αγνοούμε προς το παρόν την περιφέρεια του φακού.</p> <p>1. Εξετάζουμε την κεντρική εφαρμογή αμέσως μετά τον βλεφαρισμό όπου ο φακός έχει επικεντρωθεί.</p> <p>2. Κοιτάζουμε για παρόμοια ή μεγαλύτερη κεντρική επαφή σε σχέση με τους Rose K2.</p>	<p>Σε αυτό το σημείο αγνοούμε προς το παρόν την περιφέρεια του φακού.</p> <p>1. Εξετάζουμε την κεντρική εφαρμογή αμέσως μετά τον βλεφαρισμό όπου ο φακός έχει επικεντρωθεί.</p> <p>2. PMD & GLOBUS Μια ελαφριά επαφή στην κορυφή του κώνου είναι επιθυμητή.</p> <p>3. POST LASIK Κοιτάζουμε για κεντρικό διάκενο 0.2mm-0.3mm</p>
3 Περιφερειακή εφαρμογή	<p>Μόλις επιτευχθεί ιδανική κεντρική εφαρμογή, αξιολογούμε την εφαρμογή των άκρων του φακού. Κοιτάζουμε για ζώνη φλουορεσκεϊνης πάχους 0.5mm-0.7mm. Αναλόγως, παραγγέλνουμε αυξημένο (επίπεδο) ή μειωμένο (κυρτό) άνοιγμα άκρων. Για μεγάλη ασυμμετρία στο άνοιγμα άκρων μπορεί να παραγγελθεί και φακός με τορική περιφέρεια.</p>		
4 Αξιολόγηση της διαμέτρου	<p>Μικρές διαμέτροι απαιτούνται για έκκεντρους κώνους και μεγάλες για παράκεντρους κώνους.</p> <p>Μια μεγαλύτερη διάμετρος συχνά απαιτείται για τον πρώιμο κερατόκωνο. Ο φακός δεν θα πρέπει να ακουμπά</p>	<p>Μικροί, κυρτοί θηλώδεις κώνοι συχνά είναι τα 11.2mm. απαιτούν μικρής διαμέτρου φακού περίπου στα 8.3mm κατά μέσο όρο. Ο κανόνας ορίζει σε πιο επίπεδους θηλώδεις κώνους να επιλέγεται μεγαλύτερη διάμετρος ενώ σε πιο κυρτούς, μικρότερη.</p>	<p>Η τυπική διάμετρος αυξάνοντας την διάμετρο, βοηθάμε τον φακό να επικεντρωθεί καλύτερα. Βεβαιωθείτε ότι ο φακός δεν ακουμπά στον σκληρό χιτώνα.</p>

	ή να ξεπερνά το σκληροκερατοειδές όριο.	Κοιτάζουμε για κίνηση του φακού κατά τον βλεφαρισμό 1.0mm-1.5mm.
5 Αξιολόγηση της ισχύος	Αφού αφήσουμε τον φακό να σταθεροποιηθεί, πραγματοποιούμε επιδιάθλαση σε ένα καλά φωτισμένο εξεταστήριο. Είναι σύνηθες να καταλήγουμε σε αρνητική διόρθωση.	

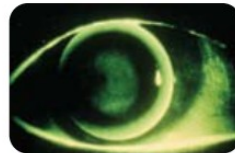
ROSE K2



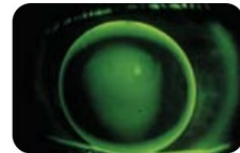
Optimum fit immediately after blink



Optimum fit a few seconds after blink. Don't judge fit in this downward location

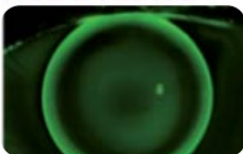


Good fit centrally - loose peripherally



Steep centrally - good fit peripherally

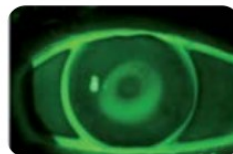
ROSE K2 NC



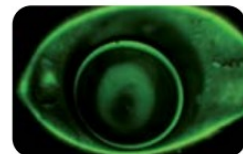
Nipple Cone. Optimum fit



Nipple Cone. Excessive edge lift



Nipple Cone. Tight edge lift



Nipple cone. Tight edge, low location

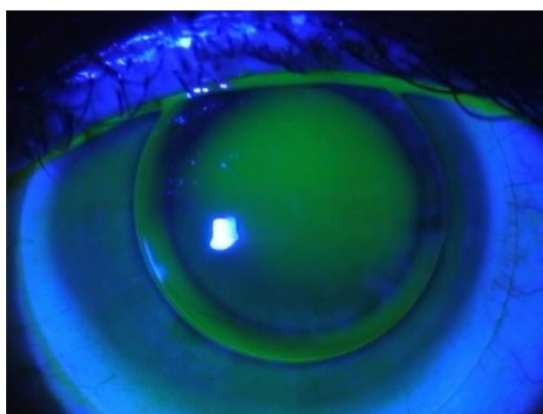
Εικόνα 7.10. Διάφορα συχνά εμφανιζόμενα μοτίβα φλουροεσκεΐνης κατά την εφαρμογή των φακών Rose K. (Πηγή: <https://blanchardlab.com/wp-content/uploads/2015/09/rose-k-fitting-guide.pdf>)

7.6. Εφαρμογή συστήματος Piggyback μετά από cross-linking

Μια άλλη εναλλακτική για την χρήση RGP φακών είναι η εφαρμογή του συστήματος Piggyback. [Εικ. 7.11] Αυτή η εναλλακτική, θα πρέπει να εξετάζεται με περίσσεια προσοχή ως έσχατη λύση λόγω των μειονεκτημάτων που έχουν αναφερθεί στο Κεφάλαιο 5: Φακοί επαφής και κερατόκωνος. Ούτως η άλλως στις μέρες μας η εφαρμογή Piggyback δεν αποτελεί δημοφιλή επιλογή. Παρόλα αυτά, καθώς εφαρμόζεται piggyback ειδικά σε προχωρημένους κερατόκωνους, θα πρέπει να επιλέγεται ένας μαλακός φακός φορέας με καλή οξυγονική διαπερατότητα (Dk), κυρτότερη καμπυλότητα (BC) και μεγάλη ολική

διάμετρο (TD).²⁷² Υπενθυμίζεται πως, η βασική καμπυλότητα του μαλακού φακού επιλέγεται με τρόπο τέτοιο ώστε να διευκολύνει την εφαρμογή του σκληρού αεροδιαπερατού από επάνω. Ισχύει επίσης, πως το 22% της διαθλαστικής ισχύος του φορέα φακού, συνεισφέρει στην ολική ισχύ του οπτικού συστήματος των φακών. Παραδείγματος χάρη, ένας μαλακός φακός ισχύος +1.00 D συνεισφέρει στην ολική ισχύ περίπου +0.25 D.²⁷² Επιπρόσθετα, σε μια έρευνα διαπιστώθηκε ότι οι μαλακοί φακοί επαφής με αρνητική διαθλαστική ισχύ παρέχουν μια πιο επίπεδη πρόσθια επιφάνεια σε σύγκριση με τους φακούς θετικής ισχύος σε άτομα με κερατόκωνο και επομένως ίσως είναι καταλληλότεροι για τοποθέτηση σε σύστημα piggyback.²⁷³

Η εφαρμογή συστήματος φακών piggyback, εφαρμόζεται σε πολύ περιορισμένο αριθμό περιστατικών λόγω των προβλημάτων που ελλοχεύουν. Κύρια ένδειξη για εφαρμογή αυτών των φακών κατά τον κερατόκωνο είναι η ύπαρξη ενός πολύ λεπτού κερατοειδή με ή χωρίς παρουσία ουλών.¹⁵⁶ Σε τέτοιους κερατοειδείς, με τόσο έντονες εκτασίες, το cross-linking δεν μπορεί να εφαρμοστεί και για τον λόγο αυτό δεν θα αναλυθεί περαιτέρω η εφαρμογή αυτών των φακών στην παρούσα πτυχιακή εργασία. Αυτό που αξίζει να αναφερθεί ωστόσο, είναι ότι κατά την εκτίμηση της εφαρμογής τους, ισχύουν τα ίδια κριτήρια με αυτά των άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών με ίσως μεγαλύτερη ανοχή για αποκλείσεις, εφόσον ο RGP δεν έρχεται σε άμεση επαφή με τον κερατοειδή. [Εικ. 7.11] Τέλος, σε μια ιδανική εφαρμογή Piggyback, δεν θα πρέπει να παρατηρείται μεγαλύτερη κίνηση από 0.5 mm και 1.0 mm κατά τον βλεφαρισμό για μαλακό και άκαμπτο φακό αντίστοιχα, ενώ η κίνηση των δύο φακών θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη.¹⁵⁶

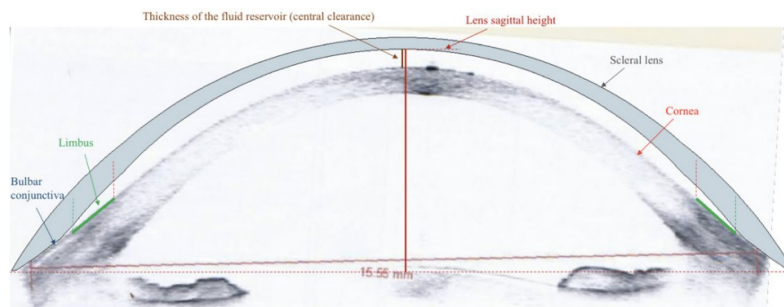


Εικόνα 7.11. Η ιδανική εφαρμογή piggy-back κατά την επισκόπηση με μεγαλομοριακή φλουορεσκεΐνη. (Πηγή: https://www.researchgate.net/publication/51020878_High_Dk_piggyback_contact_lens_system_for_contact_lens-intolerant_keratoconus_patients/figures)

7.7. Εφαρμογή σκληρικών φακών μετά από cross-linking

Οι φακοί επαφής σκληρικής στήριξης για τον κερατόκωνο, διαθέτουν μια ασφαιρική πολυκαμπυλωτή οπίσθια επιφάνεια, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται εξαιρετική σταθερότητα του φακού ακόμα και σε απαιτητικά περιστατικά εκτασίας. [Εικ. 7.12] Παρά το γεγονός ότι οι σκληρικοί φακοί επαφής ολοένα και αυξάνονται σε δημοτικότητα, είναι γνωστό ότι το cross-linking δεν συμβάλλει ουσιαστικά στην ενίσχυση της ανεκτικότητάς τους και στην επίτευξη καλύτερης εφαρμογής μετεπεμβατικά, απ' ό,τι προεπεμβατικά, όπως συμβαίνει με τους RGP. Εφόσον στην εφαρμογή των σκληρικών φακών δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στην οπτική σχέση του φακού επαφής με τον σκληρό χιτώνα παρά στην επικέντρωση του φακού με τον κερατοειδή, φαίνεται προς το παρόν απίθανο το cross-linking να επηρεάζει την επιλογή αλλά και την εφαρμογή του σκληρικού φακού μετεπεμβατικά.²⁵³ [Εικ. 7.12] Παρόλα αυτά, μελέτες έχουν δείξει πως το cross-linking επηρεάζει έστω και ελάχιστα την φυσιολογία και το σχήμα του σκληρού χιτώνα.^{274,275} Βέβαια, στην κλινική πράξη δεν έχει παρατηρηθεί καμία αναγκαιότητα για αλλαγές στο προφίλ των σκληρικών φακών λόγω των μικρών μεταβολών στον σκληρό χιτώνα του οφθαλμού μετά το cross-linking.²⁴⁹

Οι mini-scleral φακοί επαφής (διάμετρος: 15.0mm-17.80mm), έχουν κατηγορηθεί πως λόγω της κατανομής του βάρους τους, αυξάνουν το ρίσκο εμφάνισης κερατοειδικού οιδήματος και για αυτό η εφαρμογή τους θεωρητικά πρέπει να περιορίζεται κατά τον κερατόκωνο.¹⁹⁷ Την συγκεκριμένη πεποίθηση έρχεται να αντικρούσει έρευνα του 2013, κατά την οποία εφαρμόστηκαν mini-scleral φακοί 2-3 μήνες έπειτα από cross-linking.²⁷⁶ Στην έρευνα αυτή, δεν εντοπίστηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια απόρροια της χρήσης αυτών των φακών μετεπεμβατικά, όπως κερατοειδικό οίδημα και νεοαγγείωση.²⁷⁶ Αντίθετα, παρατηρήθηκε εξαιρετική οπτική οξύτητα και χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως καθ' όλα ασφαλής επιλογή για εφαρμογή μετά το cross-linking, αφού λόγω του σχεδιασμού τους, δεν αλληλεπιδρούν αρνητικά με τον κερατοειδή και το σκληροκερατοειδές όριο, συμβάλλοντας στην μακροπρόθεσμη υγεία του κερατοειδή.²⁷⁶



Εικόνα 7.12. Σχεδιάγραμμα εφαρμογής σκληρικών φακών επαφής όπως φαίνεται από το OCT. (Πηγή: https://www.researchgate.net/publication/328702577_Clinical_guide_for_scleral_lens_success)

7.7.1. Ενδείξεις-αντενδείξεις εφαρμογής και μετεπεμβατικό διάστημα εφαρμογής

Όπως έχει αναφερθεί και στο Κεφάλαιο 5: Φακοί επαφής και κερατόκωνος, το μεγάλο πλεονέκτημα των φακών επαφής σκληρικής στήριξης, είναι ότι δημιουργούν έναν θόλο πάνω από τον κερατοειδή και το σκληροκερατοειδές όριο.^{173,191,276} [Εικ. 7.12] Έτσι, οι φακοί αυτοί αποτελούν την κυρίαρχη επιλογή για εφαρμογή φακών επαφής μετά από cross-linking, κυρίως σε νέους χρήστες, αφού κανένα σημείο του φακού δεν έρχεται σε επαφή με τον ευαίσθητο επιθηλιακό ιστό στην κορυφή του κώνου. Συνεπώς αποτελούν την «υγιεινότερη» και την ασφαλέστερη επιλογή εφαρμογής, ενώ συνεισφέρουν στην ταχύτερη οπτική αποκατάσταση του ασθενή μιας και η εφαρμογή τους μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί μόλις τρεις εβδομάδες έπειτα από τη διασύνδεση.²⁵⁷ Με αυτό τον τρόπο βελτιώνεται αισθητά το βιωτικό επίπεδο των ασθενών. Σημειώνεται από την άλλη πλευρά, πως προκειμένου να εφαρμοστεί ένας σκληρικός φακός, ειδικά έπειτα από επέμβαση, απαιτείται ο ελάχιστος αριθμός ενδοθηλιακών κερατοειδικών κυττάρων σε 800 κύτταρα ανά τετραγωνικό χιλιοστό (800 cells/mm²).²⁷⁷ Πέρα από τον περιορισμό στον αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, οι σκληρικοί φακοί δεν διαθέτουν άλλες αντενδείξεις για την χρήση τους και κατά την άποψή μας θα πρέπει η εφαρμογή αυτών των φακών να αποτελεί την πρώτη επιλογή εφαρμογής έπειτα από cross-linking.

7.7.2. Διαδικασία εφαρμογής

Η διαδικασία εφαρμογής των σκληρικών φακών είναι αρκετά πιο απλή από αυτή των άκαμπτων αεροδιαπερατών και οι διαφορές τους είναι μεγάλες. Μια βασική διαφορά μεταξύ των δύο εφαρμογών, εντοπίζεται στο γεγονός ότι εδώ, η βασική καμπυλότητα και η διάμετρος της κύριας οπτικής ζώνης επιλέγονται με δεδομένο ότι ο φακός καλύπτει σαν θόλος την κερατοκωνική επιφάνεια.

Η εφαρμογή ξεκινάει με την επιλογή του πρώτου δοκιμαστικού φακού. Συνήθως, ο φακός αυτός επιλέγεται με καμπυλότητα πιο επίπεδη κατά 0.3 mm από την επίπεδη κεντρική κερατομετρία.¹⁵⁶ Αφού βρεθεί ο κατάλληλος δοκιμαστικός φακός, το εσωτερικό του μέρος, πληρώνεται με φυσιολογικό όρο, μέσα στον οποίο εμβυθίζεται μια ταινία φλουορεσκεΐνης, προκειμένου να χρωματιστεί. Έπειτα, ο φακός τοποθετείται στον οφθαλμό του ασθενή, με περίσσεια προσοχή προκειμένου να μην χυθεί η ποσότητα του φυσιολογικού ορού. Για να αποτρέψουμε αυτό, μπορούμε να πούμε στον ασθενή να σκύψει, κοιτώντας τα πόδια του και εκείνη την ώρα να τοποθετήσουμε απευθείας τον σκληρικό φακό. Αφού ο φακός σταθεροποιηθεί πάνω στον οφθαλμό για περίπου μία ώρα, ο εφαρμοστής πραγματοποιεί μια γενική επισκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία συνήθως με μεγάλη μεγέθυνση και λεπτή φωτεινή δέσμη.

Κατά την επισκόπηση, ο εξεταστής αξιολογεί την κινητικότητα, την επικέντρωση αλλά και το διάκενο κορυφής μεταξύ φακού κερατοειδούς. Όσον αφορά την κινητικότητα και την επικέντρωση, αυτές θα πρέπει να είναι ανάλογες με των μαλακών φακών επαφής κατά το push-up test που έχουν αναφερθεί παραπάνω.¹⁵⁶ Ωστόσο, οι σκληρικοί φακοί δεν χαρακτηρίζονται από μεγάλη κινητικότητα κατά τον βλεφαρισμό.²⁷⁸ Ειδικότερα, η έντονη κίνηση αυτών των φακών αποτελεί πρόβλημα όσον αφορά τα επίπεδα άνεσης του χρήστη.²⁷⁸ Έπειτα, θα πρέπει να εξεταστεί και το ύψος του διάκενου κορυφής που υπάρχει μεταξύ σκληρικού φακού και κερατοειδούς. Αυτή η απόσταση θα πρέπει ιδανικά να είναι στα 250 μm + 100 μm. Στις περιπτώσεις που ο σκληρικός φακός ασκεί έστω και ελάχιστη μηχανική πίεση στον κεντρικό κερατοειδή, η λύση εντοπίζεται στην αντικατάσταση του εν λόγω φακού με έναν άλλο με μεγαλύτερο διάκενο κορυφής. Αντίθετα, τροποποίηση αντίστοιχα απαιτείται όταν το διάκενο κορυφής ξεπερνά το φυσιολογικό, διότι μπορεί να επηρεαστεί η οπτική οξύτητα αλλά και να φύγει ο φακός λόγω της βαρύτητας.

Εάν το ύψος του θόλου είναι πιο μεγάλο από το ιδανικό, δημιουργείται φουσαλίδα αέρα στην κεντρική περιοχή μεταξύ φακού-κερατοειδούς. Αντίθετα, εάν το ύψος του θόλου είναι μικρός και ο φακός τείνει να ακουμπήσει ή ακουμπά στον κερατοειδή, δεν είναι απίθανο να εμφανιστούν φουσαλίδες στην περιοχή μεταξύ φακού-σκληρού. Τέλος, η εμφάνιση φουσαλίδας στην περιοχή του σκληροκερατοειδούς ορίου συνεπάγεται ότι ο φακός έχει μεγάλο κενό στη μεσοπεριφέρεια.

Καθώς ο σκληρικός φακός έχει ιδανική εφαρμογή κατά την στατική αξιολόγηση, παρατηρείται χρωστική στην κεντρική περιοχή, η οποία υποδηλώνει ότι ο θόλος που δημιουργεί ο σκληρικός φακός, είναι ιδανικός για την προστασία της εκτατικής επιφάνειας.¹⁶⁹ Στην περίπτωση που απουσιάζει η χρωστική από το κέντρο, σημαίνει πως ο φακός είναι σε επαφή με την κορυφή του κώνου. Η παραπάνω εφαρμογή χαρακτηρίζεται ως επίπεδη και για να διορθωθεί, είναι απαραίτητη η αύξηση του θόλου (vault). Από την άλλη πλευρά, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η ύπαρξη φουσαλίδας στο κέντρο υποδηλώνει μια σφικτή εφαρμογή.¹⁶⁹

Η αξιολόγηση επίσης, του φακού δεν τελειώνει εάν δεν εξεταστεί ο σκληρικός επιπεφυκότας. Πιο αναλυτικά, όταν η περιφέρεια του φακού είναι πιο σφικτή από την φυσιολογική τότε παρατηρείται εντύπωμα του επιπεφυκότα καθώς και υπεραιμία των αγγείων που βρίσκονται κάτω από αυτόν.¹⁶⁹ Η επισκόπηση και αξιολόγηση του σκληρικού φακού, μπορεί να γίνει εύκολα και αξιόπιστα με την χρήση του OCT επιθηλίου και από ένα λιγότερο καταρτισμένο εφαρμοστή.

Πολύ σημαντικό εδώ είναι το γεγονός ότι αρκετοί προϋπάρχοντες χρήστες σκληρικών φακών επαφής, δεν χρειάζεται να αλλάξουν τα χαρακτηριστικά των φακών επαφής που ήδη χρησιμοποιούν μετά το cross-linking. Μικρές αλλαγές στο τοπογραφικό προφίλ του κερατοειδή που οφείλονται στην επιπέδωση με τη χρήση ριβοφλαβίνης και

ακτινοβολίας, συχνά αντισταθμίζονται από τον δακρυϊκό μηνίσκο που δημιουργείται μεταξύ φακού-κερατοειδή, δίχως να απαιτείται τροποποίηση στα χαρακτηριστικά του σκληρικού φακού.²⁵⁷ Ωστόσο, εάν οι αλλαγές στην τοπογραφία του κερατοειδή είναι μεγάλες, η μετεπεμβατική εικόνα δηλαδή, είναι αρκετά διαφορετική από τη προεπεμβατική, το 60% των ασθενών θα χρειαστούν κάποια επικαιροποίηση στα στοιχεία του σκληρικού φακού όπως για παράδειγμα στην ισχύ του.²⁵³

7.7.3. Εφαρμογή σκληρικών φακών επαφής 5 βημάτων

Στο παρελθόν, ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα της εφαρμογής των σκληρικών φακών κατά τον κερατόκωνο, ήταν ο χρόνος, η ικανότητα του εφαρμοστή και το κόστος που απαιτούνταν για αυτή. Αυτό, έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία χρόνια λόγω της εκτεταμένης έρευνας, των νέων υλικών και της εμπειρίας των εφαρμοστών.

Παρακάτω θα παρουσιαστεί η προσέγγιση εφαρμογής σκληρικών φακών πέντε βημάτων, που αποτελούν έναν χρήσιμο οδηγό επιλογής του πρώτου δοκιμαστικού φακού ανεξάρτητα από την εκάστοτε εταιρεία και τις επιμέρους σχεδιαστικές επιλογές. Βασικό κομμάτι της εφαρμογής φακών επαφής σκληρικής στήριξης είναι το οβελιαίο βάθος (sagittal depth). Αντίστοιχα, οι κερατομετρικές ενδείξεις έχουν σχετικά περιορισμένη χρησιμότητα σε αυτές τις εφαρμογές σε σύγκριση με τις υπόλοιπες (RGP, μαλακοί κλπ.) Για αυτό τον λόγο δύο οφθαλμοί με ίδιες κερατομετρικές τιμές έχουν συχνά διαφορετικές εφαρμογές λόγω του οβελιαίου ύψους. Το οβελιαίο ύψος καθορίζεται από μια σειρά μεταβλητών όπως η διάμετρος και η ακτίνα καμπυλότητας του σκληρικού φακού, η ασφαιρικότητα του κερατοειδούς και το γενικό σχήμα του σκληρού χιτώνα. Αναλυτικότερα η τεχνικής εφαρμογής πέντε βημάτων έχει ως εξής:²⁷⁹

7.7.3.1. Διάμετρος

Η ολική διάμετρος του φακού (TD) αποτελεί την πρώτη και σημαντικότερη σκέψη των εφαρμοστών. Ισχύει πως όσο μεγαλύτερη είναι η ολική διάμετρος του φακού, τόσο μεγαλύτερη συσσώρευση δακρύων επιτυγχάνεται μεταξύ φακού-κερατοειδούς. Συνήθως, όσο μεγαλύτερο διάκενο απαιτείται μεταξύ φακού-κερατοειδούς, τόσο μεγαλύτερη οφείλει να είναι και η ολική διάμετρος του φακού, πράγμα το οποίο παρατηρείται συχνά σε περιπτώσεις όπου η επαφή του φακού με τον κερατοειδή είναι απαγορευτική όπως για παράδειγμα κατά τον κερατόκωνο μετά από cross-linking.²⁷⁹ Πέρα από τα πλεονεκτήματα των σκληρικών φακών μεγάλης διαμέτρου (πχ. άνετη εφαρμογή), αυτοί, τείνουν να αποκεντρώνονται συχνά, ειδικά προς την κροταφική κατεύθυνση. Ωστόσο, λύση στο

παραπάνω πρόβλημα δίνεται από την επιλογή σκληρικού φακού μικρότερης διαμέτρου. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η επιλογή της ολικής διαμέτρου σχετίζεται άμεσα με την εμπειρία και την παρατηρητικότητα του εφαρμοστή, αφού μια αποδεκτή εφαρμογή μπορεί να επιτευχθεί για παράδειγμα είτε με TD 15.0 mm, είτε με 23.0 mm στον ίδιο ασθενή.²⁷⁹

Πέρα από την ολική διάμετρο (TD), σημαντικό κομμάτι της εφαρμογής σκληρικών φακών είναι η διάμετρος οπτικής ζώνης (OZD). Η συγκεκριμένη διάμετρος, είναι υπεύθυνη για την παροχή ενός καλού οπτικού αποτελέσματος, ανεξάρτητα από τη διακύμανση του μεγέθους της κόρης κατά τη διάρκεια μιας ημέρας. Όσο κρίσιμο για την όραση μοιάζει ο εξατομικευμένος καθορισμός της OZD, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι πολλά σχέδια σκληρικών φακών, διαθέτουν σταθερές OZD, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα δυνατή η τροποποίηση της. Για τον καθορισμό της διαμέτρου της οπτικής ζώνης, η κερατοειδική διάμετρος χρησιμοποιείται ως σημείο εκκίνησης, αφού η OZD του πρώτου δοκιμαστικού φακού επιλέγεται συχνά ανά 0.2 mm μεγαλύτερη από την κερατοειδική διάμετρο.

7.7.3.2. Διάκενο κορυφής

Το διάκενο κορυφής, είναι ίσως το σημαντικότερο πλεονέκτημα που διαθέτουν οι σκληρικοί φακοί έναντι των άκαμπτων αεροδιαπερατών. Το διάκενο κορυφής εκφράζεται σε μικρόμετρα (μm) και μεταβάλλεται ανάλογα με τις μεταβολές στο οβελιαίο ύψος. [Εικ. 7.13] Έτσι, η αύξηση του οβελιαίου ύψους (sagittal height), αναγκάζει τον φακό να «ανυψωθεί» από τον κερατοειδή, αυξάνοντας έτσι το διάκενο κορυφής και τον σχηματιζόμενο θόλο. Επίσης, το διάκενο, συνδέεται άμεσα με την βασική καμπυλότητα του φακού, ενώ το ιδανικό διάκενο κορυφής εξαρτάται από την κατάσταση της οφθαλμικής επιφάνειας και το Dk του φακού.²⁷⁹ Γενικά, σε εκτατικούς κερατοειδείς, απαιτείται μεγαλύτερο διάκενο κορυφής, από ότι σε υγιείς κερατοειδείς.²⁷⁹ [Εικ. 7.13] Η αξιολόγηση της εφαρμογής ενός σκληρικού φακού, πρέπει να γίνεται μια ώρα μετά την εφαρμογή του, διότι ο φακός όσο βρίσκεται πάνω στην οφθαλμική επιφάνεια «κατακάθεται», δηλαδή, μειώνεται το διάκενο κορυφής του. Η μείωση μπορεί να φτάσει και τα 100-200 μm, επηρεάζοντας έτσι όλη την εικόνα της εφαρμογής.

Το ιδανικό διάκενο κορυφής εντοπίζεται περί τα 150-250 μm. Βέβαια, σε κάποιες περιπτώσεις, σίγουρα όχι σε κερατοκωνικούς κερατοειδείς έπειτα από διασύνδεση το διάκενο θεωρείται ιδανικό και στα 100 μm. [Εικ. 7.13] Σε κερατοκωνικούς ασθενείς, στο ιδανικό διάκενο κορυφής πρέπει να προστίθενται 100 μm επιπλέον, προκειμένου να αποφευχθεί κάθε πιθανή επαφή του φακού με την κορυφή του κώνου, κατά την διάρκεια εφαρμογής τους. Όσο αυξάνεται η διάμετρος του φακού επίσης, τόσο μεγαλώνει και το διάκενο κορυφής με μέγιστο τα 500 μm.²⁷⁹

Η εφαρμογή των σκληρικών φακών κατά τον κερατόκωνο, συνήθως ξεκινάει με ένα μικρό διάκενο κορυφής, το οποίο σταδιακά αυξάνεται μέχρις ότου να παρατηρηθεί κατά την στατική αξιολόγηση πλήρες διάκενο μεταξύ φακού-κερατοειδούς. Βέβαια, έχει παρατηρηθεί πως η ελαφριά επαφή (άγγιγμα φτερού) είναι πιο ασφαλές όταν γίνεται με σκληρικούς φακούς, σε αντίθεση με τους RGP.

Όταν βρεθεί το ιδανικότερο διάκενο στην κεντρική περιοχή του κώνου (διάκενο κορυφής), πρέπει να προσαρμοστεί καταλλήλως και το διάκενο στον υπόλοιπο κερατοειδή (διάκενο περιφέρειας). Σε αυτό το σημείο, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η καμπυλότητα του σκληρικού φακού. Επιλέγοντας την ακτίνα καμπυλότητας της οπίσθιας ζώνης του φακού, ελαφρώς πιο επίπεδη από την επίπεδη κεντρική κερατομετρία του ασθενή, ανακουφίζουμε την έντονη πίεση που προκαλεί ο φακός στην περιοχή του σκληροκερατοειδούς ορίου. Αξίζει να τονιστεί, ότι οι μεταβολές της βασικής καμπυλότητας του φακού, προκαλούν και αλλαγές στο οβελιαίο ύψος και κατ' επέκταση στο διάκενο κορυφής.²⁷⁹

Το σκληροκερατοειδές όριο, είναι το σημείο όπου βρίσκονται τα βλαστοκύτταρα του κερατοειδούς που είναι υπεύθυνα για την ανανέωση του κερατοειδικού επιθηλίου. Το υπερβολικό βάρος και η πίεση του σκληρικού φακού επαφής σε εκείνη την περιοχή μπορεί να προκαλέσει καταπόνηση και να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως ενδεικτικά διάσπαση του επιθηλίου, νεοαγγείωση, οίδημα και κερατίτιδα.²⁷⁹ Για τον λόγο αυτό, πρέπει σε εκείνο το σημείο να μην υπάρχει έντονη επαφή. Συνήθως το διάκενο σε εκείνη την περιοχή, σχετίζεται άμεσα με την ολική διάμετρο του φακού, είναι μικρό και ορίζεται περί τα 50-100 μm.

7.7.3.3. Ζώνη επαφής

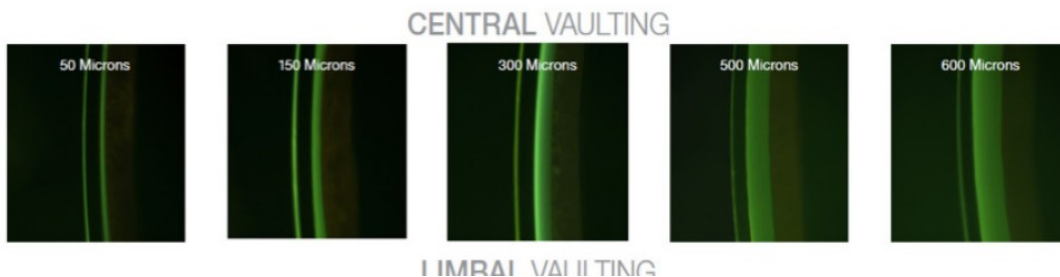
Η σημαντικότητα την ολικής καμπυλότητας έχει εφαρμογή επίσης και στον καθορισμό της ζώνης επαφής του φακού με τμήμα του σκληρικού επιπεφυκότα. Ειδικότερα, όσο μεγαλύτερος είναι ο σκληρικός φακός, τόσο το βάρος του φακού κατανέμεται σε μεγαλύτερη περιοχή του σκληρού.²⁷⁹ Όσον αφορά την αξιολόγηση στην σχισμοειδή λυχνία, η ύπαρξη φυσαλίδων στην περιφέρεια, υποδεικνύουν ότι η ζώνη επαφής είναι αρκετά επίπεδη και χρειάζεται αλλαγή σε κυρτότερη. Οι κυρτές εφαρμογές εδώ, βοηθούν στην επίτευξη μιας ιδανικής εφαρμογής, αφού απομακρύνουν ολόκληρο τον σκληρικό φακό από τον κερατοειδή, επιτυγχάνοντας έτσι μεγαλύτερο θόλο.²⁷⁹

7.7.3.4. Άκρα φακού

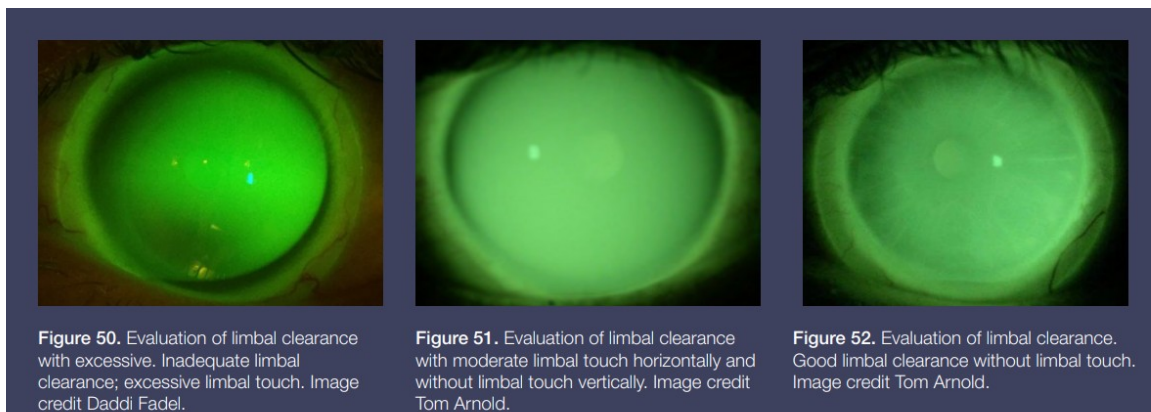
Όπως και στους άκαμπτους αεροδιαπερατούς φακούς (RGP), έτσι και εδώ, μια μικρή ανύψωση των άκρων του φακού είναι επιθυμητή. [Εικ. 7.14] Η ανύψωση των άκρων δεν πρέπει να είναι μεγάλη διότι, όσο μεγαλύτερη είναι τόσο πιο πολύ άβολη γίνεται η εφαρμογή του φακού.²⁷⁹ Βέβαια, εάν δεν υπάρχει καθόλου ανύψωση στα άκρα, ελοχεύει ο κίνδυνος δημιουργίας εντυπώματος και υπερτροφίας στην περιοχή πρόσφυσης του φακού. Η ανύψωση των άκρων μπορεί να εκτιμηθεί τόσο με την χρώση φλουορεσκεΐνης όσο και με το OCT κερατοειδούς.²⁷⁹ [Εικ. 7.14]

7.7.3.5. Σχεδιασμός ασυμμετρίας οπίσθιας επιφάνειας

Αυτό το βήμα, αποτελεί την τελική πινελιά στην εφαρμογή σκληρικών φακών και αφορά στην εφαρμογή τορικών ή τετρακαμπυλωτών σκληρικών φακών.



Εικόνα: 7.13. Διάφορες τιμές θόλου-διάκενου κορυφής σε εφαρμογές σκληρικών φακών επαφής. (Πηγή: https://www.researchgate.net/publication/328702577_Clinical_guide_for_scleral_lens_success)



Εικόνα 7.14. Διάφορα μοτίβα φλουορεσκεΐνης που αφορούν το διάκενο της περιφέρειας του φακού στην περιοχή του σκληροκερατοειδούς ορίου. (Πηγή: https://www.researchgate.net/publication/328702577_Clinical_guide_for_scleral_lens_success)

7.8. Εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής

Οι υβριδικοί φακοί επαφής, αποτελούν μια καλή επιλογή για εφαρμογή ή επανεφαρμογή έπειτα από cross-linking. [Εικ. 7.15] Λόγω της δομής και του σχεδιασμού τους, παρέχουν εξαιρετική όραση, παρόμοια με αυτή των RGP, ενώ ταυτόχρονα επιτυγχάνουν ένα καλό επίπεδο άνεσης όπως οι μαλακοί φακοί επαφής.^{175,187} Αξίζει να αναφερθεί επίσης, ότι όπως και στους φακούς σκληρικής στήριξης, έτσι και εδώ, ο φακός δημιουργεί έναν θόλο πάνω από τον εκτατικό κερατοειδή και έτσι ο φακός δεν έρχεται σε επαφή με την περιοχή του κερατοειδή που έχει τροποποιηθεί κατά το cross-linking. [Εικ. 7.15] Βέβαια, ο θόλος που σχηματίζουν οι υβριδικοί φακοί δεν είναι ίδιας έκτασης με των σκληρικών.

Σε σχετική μελέτη του 2021, εξετάστηκαν οι μικροδομικές μεταβολές που επέρχονται στον κερατοειδή έπειτα από το επιταχυνόμενο διαεπιθηλιακό cross-linking καθώς και η επίδραση των υβριδικών φακών στην εξέλιξη του κερατόκωνου μετά την κολλαγονική διασύνδεση.²⁸⁰ Αναλυτικότερα, 80 οφθαλμοί, 60 ασθενών υποβλήθηκαν σε διαεπιθηλιακή διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου. Δύο εβδομάδες έπειτα από τη διασύνδεση στους 35 οφθαλμούς τοποθετήθηκαν υβριδικοί φακοί επαφής ενώ στους άλλους 45 η οπτική διόρθωση έγινε με γυαλιά οράσεως.²⁸⁰ Αξίζει να αναφερθεί πως όλοι οι παραπάνω ασθενείς είχαν αρνητικό ιστορικό χρήσης φακών επαφής. Έπειτα από 6 και 12 μήνες, σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα παρατηρήθηκε βελτίωση της όρασης και παύση της εξέλιξης του κερατόκωνου. Ωστόσο, η ομάδα των φακών επαφής διέθετε τόσο καλύτερη οπτική οξύτητα όσο και κερατομετρικά δεδομένα, συγκριτικά με την ομάδα των γυαλιών.²⁸⁰

7.8.1. Διάστημα αναμονής μεταξύ cross-linking και εφαρμογής

Η χρήση αυτών των φακών επαφής μετεγχειρητικά, αξιολογείται παράλληλα με την τεχνική διασύνδεσης που έχει επιλεγθεί. Στα eri-off πρωτόκολλα, η εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής θα πρέπει να καθυστερεί δύο με τρεις μήνες, όπως ακριβώς ισχύει και για τους RGP, αφού οι σύγχρονοι υβριδικοί φακοί διαθέτουν κάποια στήριξη του άκαμπτου μέρους τους στον ευαίσθητο κερατοειδή.²⁵⁷ Θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί, ότι λόγω του θόλου που σχηματίζουν πάνω από τον κερατοειδή, μπορούν να εφαρμοστούν πιο νωρίς από τους RGP, όπως οι σκληρικοί. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω ο θόλος δεν είναι τόσο μεγάλος όσο των σκληρικών και η οποιαδήποτε επαφή του άκαμπτου υλικού με τον μετεπεμβατικά ευαίσθητο κερατοειδή πρέπει να αποφεύγεται. Τέλος, ο χρόνος αναμονής πριν την εφαρμογή, έπειτα από την διαεπιθηλιακή διασύνδεση περιορίζεται.

7.8.2. Επιλογή υποψηφίων

Όσον αφορά τα κριτήρια επιλογής υποψηφίων για εφαρμογή υβριδικών φακών μετά το cross-linking, καλό είναι να αποφεύγεται η χρήση τους σε νέους χρήστες, λόγω της πολυπλοκότητας που τους χαρακτηρίζει, όντας φακοί που συνδυάζουν δύο διαφορετικά υλικά. Έτσι, οι πλέον κατάλληλοι ασθενείς για την εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής, είναι όσοι τους χρησιμοποιούσαν και πριν το cross-linking.²⁵⁷ Ωστόσο, δεν πρέπει να αποκλείονται ως εναλλακτική λύση όταν οι άλλοι σχεδιασμοί αποτυγχάνουν να παρέχουν συνάμα καλή όραση και άνεση.

Από την άλλη πλευρά, εφόσον επιλεχθούν ως στρατηγική εφαρμογής σε νέους ασθενείς, ένα μεγάλο πλεονέκτημα σε αντίθεση με τους RGP είναι η ευκολία κατά την τοποθέτηση και την αφαίρεσή τους.²⁸¹ Παράλληλα, άλλο ένα θετικό χαρακτηριστικό των υβριδικών φακών είναι πως διαθέτουν καλύτερο προφίλ στήριξης και το βάρος τους κατανέμεται ομοιόμορφα στην περιφέρεια του εκτατικού κερατοειδή, προστατεύοντας την ευαίσθητη κορυφή του κώνου, σε αντιδιάσταση με τους RGP.²⁸¹

7.8.3. Διαδικασία εφαρμογής και αξιολόγησης

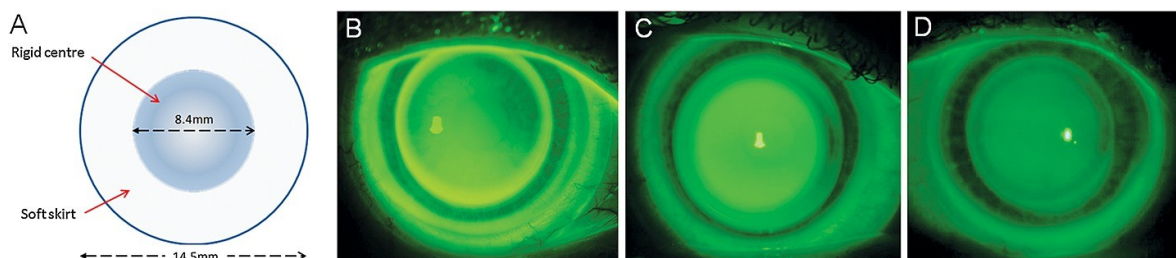
Στην εφαρμογή υβριδικών φακών επαφής, δεν θα μπορούσε να λείπει χρήση της τοπογραφίας κερατοειδούς, μιας και η επίπεδη καμπυλότητα K, ορίζει τον πρώτο δοκιμαστικό φακό επαφής. Ο εφαρμοστής παράλληλα, θα πρέπει να διαθέτει πλήρη εικόνα για το στάδιο της εκτασίας, την λέπτυνση του κερατοειδή αλλά και τον χρόνο που έχει περάσει από το cross-linking. Στόχος της εφαρμογής είναι να βρεθεί ένας φακός που να δημιουργεί έναν επαρκή θόλο πάνω από τον κερατοειδή, με αποτέλεσμα την κερατοειδική προστασία και ταυτόχρονα την οπτική αποκατάσταση. Συνήθως, ο πρώτος δοκιμαστικός φακός, ξεκινάει με θόλο τέτοιο ώστε, να δημιουργείται διάκενο φακού-κερατοειδούς περί τα 100-150μm. Εξάλλου, όπως έχει παρατηρηθεί, οι φακοί αυτοί υφίστανται περίπου 30-50μm καθίζηση κατά την διάρκεια χρήσης τους.²⁸²

Αφού λοιπόν επιλεχθεί ο πρώτος δοκιμαστικός φακός βάσει τον εκάστοτε κερατοειδικών χαρακτηριστικών, ενσταλάζεται στην εσωτερική πλευρά του φακού φυσιολογικός ορός εμποτισμένος με φλουορεσκεΐνη. [Εικ. 7.15] Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στο είδος της φλουορεσκεΐνης που θα χρησιμοποιηθεί, διότι εάν δεν είναι μεγαλομοριακή, ελλοχεύει ο κίνδυνος να εμποτιστεί η μαλακή υδρόφιλη περιφέρεια του υβριδικού φακού.¹⁵⁶ Επιπρόσθετα, η παρουσία φυσαλίδων αέρα στην συγκεκριμένη περίπτωση, δεν αποτελεί ένδειξη λανθασμένης εφαρμογής, αλλά, λανθασμένης τοποθέτησης.¹⁶⁹ Έτσι, καθώς παρατηρηθεί ύπαρξη φυσαλίδας, ο φακός πρέπει να αφαιρεθεί και να επανατοποθετηθεί.

Το πρωτόκολλο εφαρμογής και αξιολόγησης των υβριδικών φακών μετεπεμβατικά, αποτελεί έναν συνδυασμό των παραπάνω πρωτοκόλλων εφαρμογής των μαλακών και των RGP φακών συνάμα, ενώ, οι τακτικές επισκέψεις είναι απαραίτητες για την επικαιροποίηση των παραμέτρων του φακού, όσο ο κερατοειδής επιπεδώνεται και ομαλοποιείται.²⁵⁷ Κατά την αξιολόγηση της εφαρμογής των υβριδικών φακών στη σχισμοειδή λυχνία, η ιδανική κινητικότητα θα πρέπει να είναι όμοια με αυτή των μαλακών ενώ, από την άλλη πλευρά, η στατική αξιολόγηση και επικέντρωση του κεντρικού τμήματος θα πρέπει να θυμίζει το ιδανικό μοτίβο φλουρεσκεΐνης κατά την εφαρμογή RGP. Εάν κατά την στατική αξιολόγηση, παρατηρηθεί λίμναση της φλουρεσκεΐνης κάτω από τον φακό, τότε μειώνουμε τον θόλο του φακού, μέχρις ότου να παρατηρηθεί επαφή. Μόλις η επαφή φακού-κερατοειδούς, γίνει ξεκάθαρη τότε αυξάνουμε πάλι τον θόλο, με τρόπο τέτοιο ώστε η επαφή να μην είναι έντονη. Ουσιαστικά, κατά την ιδανική εφαρμογή, θα πρέπει η κόρη να μπορεί να γίνει ελάχιστα διακριτή πίσω από τον φακό με την χρήση φλουρεσκεΐνης. Τέλος, η διόρθωση μιας χαλαρής, επίπεδης εφαρμογής, δεν επιτυγχάνεται με τροποποιήσεις στο skirt αλλά με αλλαγές στον θόλο. Σε αυτό το σημείο το OCT προσθίου θαλάμου μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του θόλου.

Κατά την εφαρμογή αυτών των φακών, είναι σημαντικό, τα μαλακά άκρα του φακού στην περιφέρεια, να εφαρμόζουν με τρόπο τέτοιο, έτσι ώστε να ενισχύεται η ανταλλαγή δακρύων κάτω από τον φακό. Εξίσου σημαντικό είναι βέβαια, να μην υπάρχει ανύψωση των άκρων του φακού διότι, ένας φακός με ανυψωμένα άκρα, επιτρέπει εκτός από την εισροή δακρύων και την εισροή αέρα, ο οποίος θα είναι υπεύθυνος για τον σχηματισμό χαρακτηριστικών φουσαλίδων.

Για την τελική παραγγελία των φακών, απαιτείται προσδιορισμός του σχήματος της κωνικής προεξοχής, ο θόλος, η περιφέρεια (skirt) και η δύναμη του φακού.



Εικόνα 7.15. Εφαρμόζοντας υβριδικούς φακούς επαφής κατά τον κερατόκωνο. A: Σχηματική αναπαράσταση των υβριδικών φακών γενικά, B: SynergEyes KC, C: SynergEyes ClearKone και D: SynergEyes UltraHealth. (Πηγή: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cxo.12300>)

7.9. Η εφαρμογή φακών επαφής μετά το «Πρωτόκολλο της Αθήνας»

Λίγο πριν το τέλος, αξίζει μια σύντομη αναφορά στην αποτελεσματικότητα και τη συμβολή του «Πρωτόκολλου της Αθήνας» στην εφαρμογή φακών επαφής μετεπεμβατικά.

Το «Πρωτόκολλο της Αθήνας», αποτελεί μια συνδυαστική τεχνική διασύνδεσης κερατοειδικού κολλαγόνου. Στόχος του πρωτοκόλλου, όπως εμπνεύστηκε από τον Α. Κανελλόπουλο, είναι τόσο η ταυτόχρονη παύση της εξέλιξης του κερατόκωνου, όσο και της ομαλοποίησης του κερατοειδή, προκειμένου να διορθωθούν τα διαθλαστικά σφάλματα που επιφέρει η κερατοειδική κύρτωση.²⁸³ Τα παραπάνω επιτυγχάνονται με μια διαδικασία, που πραγματοποιείτε στο χειρουργείο την ίδια μέρα και αποτελείται από μια τοπογραφικά καθοδηγούμενη φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (Topo-guided PRK) σε συνδυασμό με αποεπιθηλική διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου (Epi-off CXL).

Το «Πρωτόκολλο της Αθήνας», έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά την βελτίωση της κερατοειδικής ασυμμετρίας. Ωστόσο, η λογική της τεχνικής αυτής, δεν είναι η επεμβατική διαθλαστική αποκατάσταση, με την έννοια δηλαδή που γίνεται στα κανονικά PRK, αλλά η κερατοειδική ομαλοποίηση. Για τον λόγο αυτό, πολλές φορές έχει παρατηρηθεί αύξηση στις τιμές μυωπίας έπειτα από την εφαρμογή του «Πρωτόκολλου της Αθήνας» σε σχέση με προεπεμβατικά.¹⁴⁷ Η εν λόγω αύξηση της μυωπίας δεν θα πρέπει να προκαλεί ανησυχία μιας και οι τοπογραφικοί χάρτες υποδεικνύουν μια γενικευμένη ομαλοποιημένη εικόνα. Επίσης, βελτίωση παρατηρείται και στους τοπογραφικούς δείκτες που υποδηλώνουν ασυμμετρία κερατοειδικής επιφάνειας.

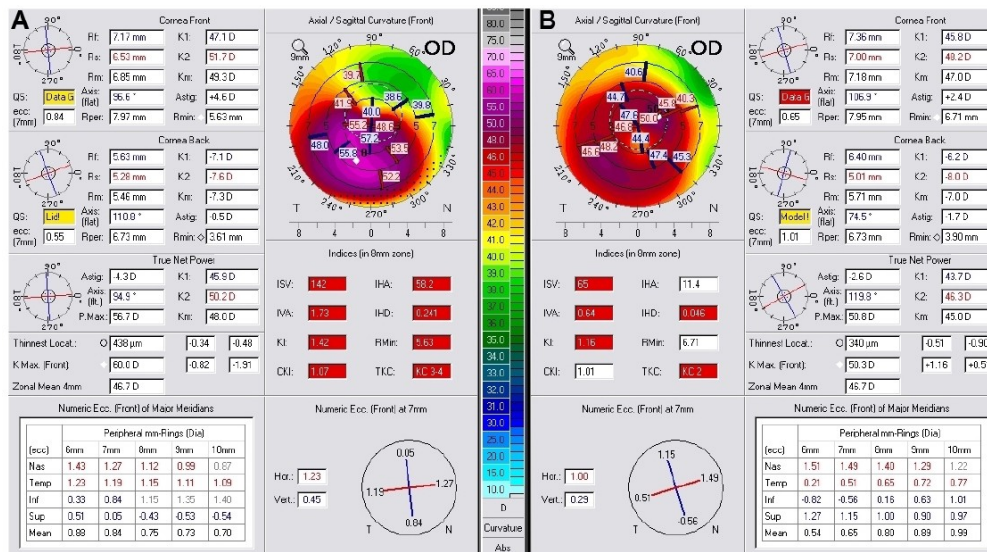
Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα, όσον αφορά την μετεπεμβατική εφαρμογή φακών επαφής, ότι όσοι ασθενείς έχουν υποβληθεί στο «Πρωτόκολλο της Αθήνας», μπορούν να χρησιμοποιήσουν γυαλιά οράσεως ακόμη και συμβατικούς μαλακούς φακούς επαφής για την αποκατάσταση της όρασης.²⁸⁴ Σίγουρα, σε κάποια πιο προχωρημένα περιστατικά η εφαρμογή συμβατικών μαλακών φακών δεν θα είναι εφικτή, ωστόσο η κερατοειδική ομαλοποίηση μπορεί να μεταφραστεί ως απλούστερη εφαρμογή φακών επαφής.

7.10. Καθαρισμός φακών επαφής

Έπειτα από το cross-linking, εκτός από την προσεκτική επιλογή του κατάλληλου τύπου και εφαρμογής φακών επαφής, ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δοθεί και στον τύπου του καθαριστικού που θα χρησιμοποιηθεί μετεπεμβατικά για την σωστή φροντίδα των φακών επαφής. Στην παρούσα ενότητα δεν θα αναφερθούν συγκεκριμένοι τρόποι και διαλύματα καθαρισμού για κάθε φακό ξεχωριστά. Ωστόσο, θα γίνει αναφορά σε κάποια βασικά σημεία που πρέπει ο οπτικός-οπτομέτρης να δώσει έμφαση προτού προτείνει κάποιο διάλυμα φακών επαφής, σε ασθενείς μετά από cross-linking.

Πιο συγκεκριμένα, όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα, ο κερατόκωνος, έχει συσχετισθεί με την αποπία. Για αυτό τον λόγο θα πρέπει τα υγρά καθαρισμού των φακών επαφής να είναι απαλλαγμένα από συντηρητικά αλλά και αλλεργιογόνες ουσίες, προκειμένου να αποφευχθεί η όποια αποπική αντίδραση. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί πως τα ρυθμιστικά διαλύματα, καθώς και τα διαλύματα που είναι εμπλουτισμένα με βιοκτόνα (πχ. PHMB), τα οποία χρησιμοποιούνται για την συντήρηση των άκαμπτων αεροδιαπερατών φακών επαφής, μπορεί να έχουν δυνητικά αρνητικές συνέπειες για την βιοσιμότητα των κερατοειδικών κυττάρων, πόσο μάλλον έπειτα από ερι-off cross-linking, που το επιθήλιο είναι αρκετά ευαίσθητο.²⁸⁵ Η επιβλαβής δράση των παραπάνω υγρών, αυξάνεται όταν αυτά δεν ξεπλένονται σωστά από την επιφάνεια του φακού ή/και όταν εφαρμόζονται απευθείας στους οφθαλμούς.²⁸⁵

Η πιο ασφαλής αλλά και υγιεινή επιλογή για την διατήρηση ενός υγιούς επιθηλίου έπειτα από το cross-linking, είναι η χρήση διαλυμάτων με βάση το υπεροξείδιο του οξυγόνου (Hydrogen Peroxide Based), ιδίως όταν ο φακός επαφής διαθέτει επίστρωση πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG). Το διάλυμα υπεροξειδίου, καλό είναι να μην περιέχει τόσο συντηρητικές ουσίες, όσο και ενυδατικούς παράγοντες. Αναλυτικότερα, οι ενυδατικοί παράγοντες αφήνουν ένα φιλμ υγρασίας στην επιφάνεια του φακού και όταν ο φακός διαθέτει επίστρωση PEG, δρουν ανταγωνιστικά, με αποτέλεσμα την αστάθεια της οπτικής οξύτητας.²⁸⁶ Τέλος, συχνά συστήνεται η χρήση τεχνητών δακρύων και ενυδατικών κολλυρίων για χρήση είτε πάνω από τους φακούς επαφής, είτε χωρίς.



Εικόνα 7.16. Συγκριτικός χάρτης ο οποίος δείχνει τις τοπογραφικές μεταβολές έξι μήνες μετά την εφαρμογή του «Πρωτοκόλλου της Αθήνας» (δεξιά) σε σχέση με προεπεμβατικά (αριστερά). Ο εκατοκικός κερατοειδής διαθέτει μια πιο ομαλή εικόνα. (Πηγή: DOI: 10.2147/OPHTH.S188517)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Μέσα από την παραπάνω πτυχιακή εργασία, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα πως το cross-linking είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική διαδικασία που χρησιμοποιείται ευρέως για την σταθεροποίηση της εξέλιξης του κερατόκωνου. Λόγω του γεγονότος, ότι το cross-linking δεν επιφέρει αποτελέσματα όσον αφορά την βελτίωση της μυωπίας και του αστιγματισμού που απορρέουν από τον κερατόκωνο, οι περισσότεροι ασθενείς θα συνεχίσουν να χρειάζονται φακούς επαφής μετά την εφαρμογή του. Ισχύει επίσης, πως το cross-linking, μπορεί να εφαρμοστεί σε συγκεκριμένους κερατοκωνικούς ασθενείς, σε καταστάσεις δηλαδή, που ο κερατοειδής διαθέτει ένα καλό παχυμετρικό προφίλ και η εκτασία δεν είναι πολύ προχωρημένη.

Ενώ στο εμπόριο υπάρχει μια ευρεία γκάμα επιλογών για την εφαρμογή φακών σε κερατοκωνικούς ασθενείς, από συμβατικούς μαλακούς, μέχρι εξειδικευμένους RGP αντίστροφης γεωμετρίας και σκληρικούς, ο εφαρμοστής θα πρέπει να εξετάσει όλες τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στον κερατοειδή έπειτα από το cross-linking, προτού προτείνει οποιαδήποτε εφαρμογή φακών επαφής. Με αρωγό πάντοτε την τοπογραφία κερατοειδούς, αλλά και τα υπόλοιπα σύγχρονα διαγνωστικά μέσα, ο οπτικός-οπτομέτρης του σήμερα, είναι σε θέση να διαχειριστεί με ασφάλεια κάθε ασθενή, αλλά και να του προτείνει τον κατάλληλο φακό επαφής. Οι σημαντικότερες αλλαγές που συνθέτουν ένα διαφορετικό μοτίβο εφαρμογής φακών επαφής μετά το cross-linking, είναι η γενικευμένη κερατοειδική ομαλοποίηση, η κερατοειδική υπαισθησία αλλά και η διάρκεια της επανεπιθηλιοποίησης που πάντοτε πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Επίσης, ο χρόνος εφαρμογής ή επανεφαρμογής των φακών επαφής σχετίζεται άμεσα με την τεχνική CXL που έχει χρησιμοποιηθεί, με τον τύπο του φακού αλλά και τον ασθενή.

Παλαιότερα, οι RGP φακοί αποτελούσαν τον «χρυσό κανόνα» για την βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε κερατοκωνικούς ασθενείς. Ωστόσο, σήμερα, οι φακοί επαφής σκληρικής στήριξης είναι η καταλληλότερη επιλογή, τόσο για την εφαρμογή τους κατά τον κερατόκωνο προεπεμβατικά, όσο και μετά την διασύνδεση κερατοειδικού κολλαγόνου (CXL). Το γεγονός αυτό απορρέει από την δυνατότητα των φακών αυτών να επικάθονται στον σκληρό χιτώνα, δίχως καμία επαφή με το ευαίσθητο μετεπεμβατικά επιθήλιο, αλλά και τον κερατοειδή γενικότερα. Οι υπόλοιποι φακοί επαφής, μπορούν να ληφθούν υπόψη όταν η εφαρμογή των σκληρικών φακών αποτυγχάνει, αλλά όσο ο κερατοειδής μεταβάλλεται και ομαλοποιείται, οι παράμετροι των φακών ίσως χρειαστούν τροποποίηση, πράγμα το οποίο σπανίζει κατά την εφαρμογή σκληρικών, μιας και ο δακρυϊκός μηνίσκος αντισταθμίζει τις εν λόγω μεταβολές.

Κλείνοντας, θα ήθελα να τονίσω, πως με την σωστή κατάρτιση και εξειδίκευση των οπτικών-οπτομετρών, μπορούμε να είμαστε αισιόδοξοι για ένα κόσμο με καλύτερη όραση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snell SR, Lemp AM. Κλινική Ανατομία του Οφθαλμού. Λευκωσία: Εκδόσεις ΧΠ Πασχαλίδης; 2006. ISBN: 960-399-438-3
2. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* Ιούν. 2015; 134: 7-23. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.001
3. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* Μαρ. 2011; 37(3): 588-598. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
4. Ruffer F, Schroder A, Erb C. White-to-White Corneal Diameter: Normal Values in Healthy Humans Obtained With the Orbscan II Topography System. *Cornea.* Απρ. 2005; 24(3): 259-261. DOI: 10.1097/01.ico.0000148312.01805.53
5. Ehlers N, Hjortdal J. The Cornea: Epithelium and Stroma. *Adv Org Biology.* 2005; 10: 83-111. DOI: 10.1016/S1569-2590(05)10003-2
6. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function? A hypothesis. *Cornea.* Ιούλ. 2000; 19(4): 417-420. DOI: 10.1097/00003226-200007000-00001
7. Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res.* Οκτ. 2006; 83(4): 709-720. DOI: 10.1016/j.exer.2006.03.015
8. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* Φεβ. 2018; 66(2): 190-194. DOI: 10.4103/ij.o.IJO_646_17
9. De Oliveira RC, Wilson SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Exp Eye Res.* Αύγ. 2020; 197: 108090. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108090
10. Jirsova K. The Cornea, Anatomy and Function. *Light Spec Micr Cornea.* Ιαν. 2018: 1- 21. DOI: 10.1007/978-3-319-48845-5_1
11. Hertszenberg AJ, Funderburgh JL. Stem Cells in the Cornea. *Prog Mol Biol Transl Sci.* Μάιος 2015; 134: 25-41. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.002
12. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res.* Ιούν. 1985; 4(6): 671-678. DOI: 10.3109/02713688509017661

13. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. Σεπ. 2013; 120(9): 1778-1785. DOI: 10.1016/j.opthta.2013.01.018
14. Dua HS, Said DG. Clinical evidence of the pre-Descemets layer (Dua's layer) in corneal pathology. *Eye*. Αύγ. 2016; 30(8): 1144-1145. DOI: 10.1038/eye.2016.62
15. Dua HS, Faraj LA, Said DG. Dua's layer: discovery, characteristics, clinical applications, controversy and potential relevance to glaucoma. *Exp Rev Ophthalmol*. Οκτ. 2015; 10(6): 531-547. DOI: 10.1586/17469899.2015.1103180
16. Bowling B. *Kanski Κλινική Οφθαλμολογία: Μια συστηματική προσέγγιση*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού; 2018. ISBN: 978-960-583-179-0
17. Rong SS, Ma STU, Yu XT, Ma L, Chu WK, Chan TCY, Wang YM, Young AL, Pang CP, Jhanji V, Chen LJ. Genetic associations for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. Ιούλ. 2017; 7(1): 4620. DOI: 10.1038/s41598-017-04393-2
18. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom*. Μάρ. 2013; 96(2): 140-145. DOI: 10.1111/cxo.12035
19. Gokul A, Patel DV, McGhee CN. Dr John Nottingham's 1854 Landmark Treatise on Conical Cornea Considered in the Context of the Current Knowledge on Keratoconus. *Cornea*. Μάιος 2016; 35(5): 673-678. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000801
20. Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd*. Ιούν. 2018; 235(6): 680-688. DOI: 10.1055/s-0044-100617
21. McGhee CNJ. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea-what have we learned?. *Clin Exp Ophthalmol*. Απρ. 2009; 37(2): 160-176. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02009.x
22. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-Assisted Corneal Topography in Family Members of Patients with Keratoconus. *Arch Ophthalmol*. Μάρ. 1990; 108(3): 365-371. DOI: 10.1001/archopht.1990.01070050063032
23. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of Keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. Δεκ. 2001; 29(6): 345-351. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.d01-16.x

24. Mintz-Hittner HA, Semina EV, Frishman LJ, Prager TC, Murray JC. VSX1 (RINX) mutation with craniofacial anomalies, empty sella, corneal endothelial changes, and abnormal retinal and auditory bipolar cells. *Ophthalmology*. Απρ. 2004; 111(4): 828-836. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.07.006

25. De Bonis P, Laborante A, Pizzicoli C, Stallone R, Barbano R, Longo C, Mazzilli E, Zelante L, Bisceglia L. Mutational screening of VSX1, SPARC, SOD1, LOX and TIMP3 in keratoconus. *Mol Vis*. Σεπ. 2011; 17: 2482-2494. PMID: 21976959

26. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, Tsotridou E, Orfanidou M, Bakaloudi DR, Stoila M, Kozei A, Koronis S, Zachariadis Z, Tranos P, Kozeis N, Balidis M, Gatziofias Z, Fiska A, Anogeianakis G. Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmol Ther*. Δεκ. 2018; 7(2): 263-292. DOI: 10.1007/s40123-018-0144-8

27. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, Hewitt AW, Koehn D, Hysi PG, Ramdas WD, Zeller T, Vithana EN, Cornes BK, Tay WT, Tai ES, Cheng CY, Liu J, Foo JN, Saw SM, Thorleifsson G, Stefansson K, Dimasi DP, Mills RA, Mountain J, Ang W, Hoehn R, Verhoeven VJ, Grus F, Wolfs R, Castagne R, Lackner KJ, Springelkamp H, Yang J, Jonasson F, Leung DY, Chen LJ, Tham CC, Rudan I, Vataavuk Z, Hayward C, Gibson J, Cree AJ, MacLeod A, Ennis S, Polasek O, Campbell H, Wilson JF, Viswanathan AC, Fleck B, Li X, Siscovick D, Taylor KD, Rotter JI, Yazar S, Ulmer M, Li J, Yaspan BL, Ozel AB, Richards JE, Moroi SE, Haines JL, Kang JH, Pasquale LR, Allingham RR, Ashley-Koch A; NEIGHBOR Consortium, Mitchell P, Wang JJ, Wright AF, Pennell C, Spector TD, Young TL, Klaver CC, Martin NG, Montgomery GW, Anderson MG, Aung T, Willoughby CE, Wiggs JL, Pang CP, Thorsteinsdottir U, Lotery AJ, Hammond CJ, van Duijn CM, Hauser MA, Rabinowitz YS, Pfeiffer N, Mackey DA, Craig JE, Macgregor S, Wong TY. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet*. Φεβ. 2013; 45(2): 155-163. DOI: 10.1038/ng.2506

28. Hao XD, Chen P, Wang Y, Li SX, Xie LX. Mitochondrial DNA copy number, but not haplogroup is associated with keratoconus in Han Chinese population. *Exp Eye Res*. Μάρ. 2015; 132: 59-63. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.016

29. Sahebjada S, Al-Mahrouqi HH, Moshegov S, Panchatcharam MS, Chan E, Daniell M, Baird NP. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Ιαν. 2021. DOI: 10.1007/s00417-021-05081-8

30. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. Φεβ. 2020; 39(2): 263-270. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002150

31. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. Μάιος 2015; 2015: 795738. DOI: 10.1155/2015/795738
32. Jafri B, Lichter H, Stulting RD. Assymetric Keratoconus Attributed to Eye Rubbing. *Cornea*. Αύγ. 2004; 23(6): 560-564. DOI: 10.1097/01.ico.0000121711.58571.8d
33. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*. Ιούλ. 2020; 18(3): 363-373. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.006
34. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. Αύγ. 2000; 84(8): 834-836. DOI: 10.1136/bjo.84.8.834
35. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. Νοέμ. 2005; 89(11): 1403-1406. DOI: 10.1136/bjo.2005.074955. Το παρόν άρθρο διορθώθηκε στο: *Br J Ophthalmol*. Αύγ. 2006; 90(8): 1071. DOI: 10.1136/bjo.2005.074955corr1
36. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark-an update. *Acta Ophthalmol*. Δεκ. 2019; 97(8): 752-755. DOI: 10.1111/aos.14082
37. Jonas JB, Nangia V, Martin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*. Νοέμ. 2009; 148(5): 760-765. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.
38. Newkirk KM, Chandler HL, Parent AE, Young DC, Colitz CMH, Wilkie DA, Kusewitt DF. Ultraviolet Radiation-Induced Corneal Degeneration in 129 Mice. *Toxic Pathol*. Οκτ. 2007; 35(6): 817-824. DOI: 10.1080/01926230701584197
39. Mashor RS, Kumar NL, Ritenour RJ, Rootman DS. Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome. *Can J Ophthalmol*. Φεβ. 2011; 46(1): 83-86. DOI: 10.3129/i10-072
40. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. Ιούν. 1985; 99(6): 659-663. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)76031-3
41. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2019-2030. DOI: 10.2147/OPHTH.S50119
42. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. Ιαν.-Φεβ. 1998; 42(4): 297-319. DOI: 10.1016/S0039-6257(97)00119-7

43. Πλαΐνης Σ. Κερατόκωνος: σύγχρονες τεχνικές διάγνωσης και αντιμετώπισης. Σύγχρονη Οπτική. Οκτ.-Δεκ. 2017; 7: 56-61
44. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?. Eye. Αύγ. 2000; 14(Pt 4): 625-628. DOI: 10.1038/eye.2000.154
45. Omer K. Epidemiology of keratoconus worldwide. Open Ophthalmol J. Νοέμ. 2018; 12: 289-299. DOI: 10.2174/1874364101812010289
46. Sharif R, Bak-Nielsen S, Hjortdal J, Karamichos D. Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. Prog Retin Eye Res. Νοέμ. 2018; 67: 150-167. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.05.002
47. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Cornea. Απρ. 2015; 34(4): 359-369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408
48. Cristy JS, Tagare S. Classical signs of keratoconus. DJO. Οκτ. 2020; 31: 87-89. DOI: 10.7869/djo.580
49. Yanoff M, Thumma P, Doych Y, Dirghangi A, Lehman A, Spector R, Shah R. Ophthalmic Diagnosis and Treatment. Νέο Δελχί: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014. ISBN: 978-93-5025-952-8
50. Gokul A, Vellara HR, Patel DV. Advanced anterior segment imaging in keratoconus: a review. Clin Exp Ophthalmol. Μάρ. 2018; 46(2): 122-132. DOI: 10.1111/ceo.13108
51. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population. Clin Exp Optom. Ιαν. 2018; 101(1): 46-51. DOI: 10.1111/cxo.12579
52. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. Klin Monbl Augenheilkd. Ιούν. 2016; 233(6): 701-707. DOI: 10.1055/s-0042-100626
53. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. Indian J Ophthalmol. Δεκ. 2020; 68(12): 2831-2834. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2078_20
54. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. Ophthalmology. Σεπ. 1980; 87(9): 905-909. DOI: 10.1016/S0161-6420(80)35145-2

55. Belin MW, Ambrosio R Jr. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* Αυγ. 2003; 61(8): 401-406. DOI: 10.4103/0301-4738.116059
56. Alio JL. *Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment.* ΕΛβετία: Springer International Publishing; 2017. ISBN: 978-3-319-43879-5
57. Espandar L, Meyer J. Keratoconus: overview and update on treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol.* Ιαν. 2010; 17(1): 15-20. DOI: 10.4103/0974-9233.61212
58. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H. Updates on Managements for Keratoconus. *J Curr Ophthalmol.* Δεκ. 2017; 30(2): 110-124. DOI:10.1016/j.joco.2017.11.002
59. Alio JL, Vega-Estrada A, Esperanza S, Barraquel RI, Teus MA, Murta J. Intrastromal corneal ring segments: how successful is the surgical treatment of keratoconus?. *Middle East Afr J Ophthalmol.* Ιαν.-Μάρ. 2014; 21(1): 3-9. DOI: 10.4103/0974-9233.124076
60. Bakshi R, Khurana C, Sachdev R, Sachdev M. Intra-Stromal Corneal Ring Segments. *DJO.* Σεπ. 2013; 24: 16-22. DOI: 10.7869/djo.2013.3
61. Parker JS, Van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: A review. *Surv Ophthalmol.* Σεπ.-Οκτ. 2015; 60(5): 459-480. DOI:10.1016/j.survophthal.2015.02.004
62. Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus. *Am J Ophthalmol.* Δεκ. 2008; 146(6): 905-912. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.06.034
63. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* Οκτ. 2005; 140(4): 604-611. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.05.029
64. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye.* Απρ. 2011; 34(2): 56-63. DOI: 10.1016/j.clae.2010.11.007
65. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye.* Σεπ. 2013; 27(9): 1004-1012. DOI: 10.1038/eye.2013.130
66. Said A, Hamade IH, Tabbara KF. Late onset corneal ectasia after LASIK surgery. *Saudi J Ophthalmol.* Ιούλ. 2011; 25(3): 225-230. DOI: 10.1016/j.sjopt.2011.05.003

67. Cavas-Martinez F, De la Cruz Sanchez E, Nieto Martinez J, Fernandez Canavate FJ, Fernandez -Pacheco DG. Corneal topography of keratoconus: state of art. *Eye Vis.* Φεβ. 2016; 3:5. DOI: 10.1186/s40662-016-0036-8
68. Kojima R, Caroline P, Kinoshita B, Lampa M, Andre M, Rosen C. Applications of Corneal Topography Beyond Corneal Shape. *Cont Lens Spec.* Νοέμ. 2013; 28: 36-51. Διαθέσιμο από: <https://www.clspectrum.com/issues/2013/november-2013/applications-of-corneal-topography-beyond-corneal> [Τελευταία πρόσβαση: 23/04/2021]
69. Shibayama VP. Putting it On the Map: Fitting Rigid Lenses Using Corneal Topography. *Rev Cornea Cont Lenses.* Φεβ. 2016. Διαθέσιμο από <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/putting-it-on-the-map-fitting-rigid-lenses-using-corneal-topography> [Τελευταία πρόσβαση: 23/04/2021]
70. Vidas Pauk S, Petricek I, Jukic T, Popovic-Suic S, Tomic M, Kalauz M, Jandrokovic S, Masnec S. NONINVASIVE TEAR FILM BREAK-UP TIME ASSESSMENT USING HANDHELD LIPID LAYER EXAMINATION INSTRUMENT. *Acta Clin Croat.* Μάρ. 2019; 58(1): 63-71. DOI: 10.20471/acc.2019.58.01.09
71. Blum K. Using corneal topography. *Ophthalmic Prof.* Ιούλ 2015; 4: 16,17,29. Διαθέσιμο από: <https://www.opthalmicprofessional.com/issues/2015/july-2015/using-corneal-topography> [Τελευταία πρόσβαση: 23/04/2021]
72. Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* Μαρ. 2018; 46(2): 133-146. DOI: 10.1111/ceo.13136
73. Lam A. New applications in the corneal topography system. *Exp Rev Ophthalmol.* 2010; 5(2): 115-117. DOI: doi.org/10.1586/eop.09.71
74. Martin R, Izquierdo M, de Juan V, Rodriguez G, Fernandez I. Repeatability and reproducibility of Orbscan II. *Optometry Reports.* Ιαν. 2012; 2(1): 1-10. DOI: 10.4081/optometry.2012.e1
75. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: Current status. *Surv Ophthalmol.* Νοεμ.-Δεκ. 2014; 59(6): 599-614. DOI: doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.05.001
76. Greenwald MF, Scruggs BA, Vislisel JM, Greiner MA. Corneal Imaging: An Introduction. *EyeRounds.org.* Οκτ. 2016. Διαθέσιμο από: <http://EyeRounds.org/tutorials/corneal-imaging/index.htm> [Τελευταία πρόσβαση: 09/04/2021]

77. Tim D. Galilei G6: Combining Topography, Tomography, and Optical Biometry in One System. CRSTodayEurope.com. Ιούλ. 2015. Διαθέσιμο από: <https://crstodayeurope.com/articles/2015-jul/galilei-g6-combining-topography-tomography-and-optical-biometry-in-one-system/> [Τελευταία πρόσβαση: 23/04/2021]
78. Tim D. True corneal shape analysis with the cassini. CRSTodayEurope.com. Ιούλ. 2015. Διαθέσιμο από: <https://crstodayeurope.com/articles/2015-jul/true-corneal-shape-analysis-with-the-cassini/> [Τελευταία πρόσβαση: 10/04/2021]
79. Klyce S. Corneal Topography and the New Wave. *Cornea*. Σεπ. 2000; 19(5): 723-729. DOI: 10.1097/00003226-200009000-00017
80. Ghemame M, Charpentier P, Mouriaux F. Corneal topography in clinical practice. *J Fr Ophthalmol*. Δεκ. 2019; 42(10): 439-451. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.09.001
81. Walker M. Mapping Out Corneal Topography. *Reviewofoptometry.com*. Αύγ. 2017. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofoptometry.com/article/ro0817-mapping-out-corneal-topography> [Τελευταία πρόσβαση: 10/04/2021]
82. Πατέρας Ε. Πρακτικός οδηγός φακών επαφής. Αθήνα: Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα www.kallipos.gr; 2015. Διαθέσιμο από: <https://www.ebooks4greeks.gr/praktikos-odhgos-efarmoghs-fakwn-epafhs> [Τελευταία πρόσβαση: 10/04/2021]
83. Νάκος Η, Αλμαλιώτης Δ, Καλαμπάλικης Σ, Δημητρίου Α. Τοπογραφία κερατοειδούς. *Panoptis J*. Ιούν. 2013; 25(1): 25-36. Διαθέσιμο από: panoptisjournal.gr/images/Panoptis/pdfs/issue1/TOPOGRAFIA_KERATOEIDOYS.pdf [Τελευταία πρόσβαση: 23/04/2021]
84. Tummanapalli SS, Potluri H, Vaddavalli PK, Sangwan VS. Efficacy of axial and tangential corneal topography maps in detecting keratoconus suspects. *Contact Lens Anterior Eye*. Ιούν. 2018; 41(1): 28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.04.170>
85. Doctor K, Vunnava KP, Shroff R, Kaweri L, Lalgudi VG, Gupta K, Kundu G. Simplifying and understanding various topographic indices for keratoconus using Scheimpflug based topographers. *Indian J Ophthalmol*. Δεκ. 2020; 68(12): 2732-2743. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2111_20
86. Πατέρας Ε. Οπτομετρία ΙΙ. Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην; 2010. ISBN:978-960-697-042-9
87. Lebow KA. Corneal Topography: Understanding the Basics. *Contact Lens Spectrum*. Ιούλ 1999. Διαθέσιμο από: <https://www.clspectrum.com/issues/1999/july-1999/corneal-topography-understanding-the-basics> [Τελευταία Πρόσβαση: 12/04/2020]

88. Corbett M, O' Bratt PS D, Saunders CD, Rosen SE. The Topography of the Normal Cornea. *Eu J Implant Refract Surg.* Οκτ. 1994; 6(5): 286-297. DOI: 10.1016/S0955-3681(13)80229-8
89. Burns DM, Johnston FM, Frazer DG, Patterson C, Jackson AJ. Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. *Br J Ophthalmol.* Οκτ. 2004; 88(10): 1252-1255. DOI: 10.1136/bjo.2003.033670
90. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbucher A. Staging of Keratoconus Indices Regarding Tomography, Topography, and Biomechanical Measurements. *Am J Ophthalmol.* Απρ. 2015; 159(4): 733-738.E3. DOI: doi.org/10.1016/j.ajo.2015.01.014
91. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 Μάρ. 2015; (3): CD010621. DOI: 10.1002/14651858.CD010621.pub2
92. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 25 Σεπ. 1995; 214(3): 793-797. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2356
93. Kuo I, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is There an Association between Diabetes and Keratoconus? *Ophthalmology.* Φεβ. 2006; 113(2): 184-190. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.009
94. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res.* Ιαν. 1998; 66(1): 97-103. DOI: 10.1006/exer.1997.0410
95. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* Μάιος 2003; 135(5): 620-627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1
96. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* Αύγ. 2006; 17(4): 356-360. DOI: 10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
97. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol.* Απρ. 2010; 149(4): 585-593. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.10.021
98. Jeng BH, Farid M, Patel SV, Schwab IR. Corneal Cross-linking for Keratoconus: A Look at the Data, the Food and Drug Administration, and the Future. *Ophthalmology.* Νοέμ. 2016; 123(11): 2270-2272. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.006

99. Ruyter IE. Composites-characterization of composite filling materials: a reactor response. *Adv Dent Res.* Αύγ. 1988; 2(1): 122-129. DOI: 10.1177/08959374880020010401
100. Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, Linden J, Dixon M, Levy RJ. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol.* Απρ. 1987; 127(1): 122-130. PMID: PMC1899585
101. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica.* 2014; 232(1): 10-27. DOI: 10.1159/000357979
102. Διάκος Θ. Βιταμίνη Β2: Πού ωφελεί και σε ποια τρόφιμα υπάρχει. *Iatronet.gr.* Φεβ. 2018. Διαθέσιμο από: <https://www.iatronet.gr/diatrofi/threptikes-oysies/article/44680/v2-poy-wfelei-kai-se-ποια-trofima-yparxei.html> [Τελευταία Πρόσβαση: 16/05/2021]
103. Feldman B, Bernfeld E, Saad A, Earatt AM. Corneal Collagen Cross-Linking. *EyeWiki by American Academy Of Ophthalmology.* Διαθέσιμο από: https://eyewiki.aao.org/Corneal_Collagen_Cross-Linking#Riboflavin [Τελευταία Πρόσβαση: 16/05/2021]
104. Richo O, Hammer A, Tabibian D, Gatziofias Z, Hafezi F. The Biomechanical Effect of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) With Riboflavin and UV-A is Oxygen Dependent. *Transl Vis Sci Technol.* Νοέμ. 2013; 2(7): 6. DOI: 10.1167/tvst.2.7.6
105. O' Brart DP. Riboflavin for corneal cross-linking. *Drugs Today (Barc).* Ιούν. 2016; 52(6): 331-346. DOI: 10.1358/dot.2016.52.6.2494140
106. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol.* Νοέμ.-Δεκ. 2015; 60(6): 509-523. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.04.002
107. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: Riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg.* Μάιος 2009; 35(5): 893-899. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.01.009
108. Χανδρινός Α. Ιστορία και Οπτική του Γυαλιού. Αθήνα: Ίων, Εκδόσεις Έλλην; 2010. ISBN: 978-960-697-053-5
109. Sinjab MM, Cummings AB. Corneal Collagen Cross Linking. Ελβετία: Springer International Publishing Switzerland; 2017. ISBN: 978-3-319-39775-7

110. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. Μάιος 2007; 26(4): 385-389. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78
111. Bottos KM, Oliveira AG, Bersanetti PA, Nogueira RF, Lima-Filho AA, Cardillo JA, Schor P, Chamon W. Corneal absorption of a new riboflavin-nanostructured system for transepithelial collagen cross-linking. *PloS One*. 13 Ιούν. 2013; 8(6): e66408. DOI: 10.1371/journal.pone.0066408
112. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2 Μάιος 2014; 55(5): 2881-2884. DOI: 10.1167/iops.13-13748
113. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Αύγ. 2018; 256(8): 1363-1384. DOI: 10.1007/s00417-018-3966-0
114. Santhiago MR, Randleman JB. The biology of corneal cross-linking derived from ultraviolet light and riboflavin. *Exp Eye Res*. Ιαν. 2021; 202: 108355. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108355
115. Cheema AS, Mozayan A, Channa P. Corneal collagen crosslinking in refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. Ιούλ. 2012; 23(4): 251-256. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283543cbd
116. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf*. Απρ. 2013; 11(2): 65-74. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.01.002
117. Madhukumar E, Vijayammal PL. Influence of cigarette smoke on cross-linking of dermal collagen. *Indian J Exp Biol*. Μάιος 1997; 35(5): 483-486. PMID: 9378518
118. Chen X, Stojanovic A, Eidet JR, Utheim TP. Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye Vis*. Σεπ. 2015; 2: 15. DOI: 10.1186/s40662-015-0025-3
119. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis*. Νοέμ. 2015; 2: 19. DOI: 10.1186/s40662-015-0030-6
120. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. Σεπ. 2003; 29(9): 1780-1785. DOI: 10.1016/s0886-3350(03)00407-3

121. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Marshall J. In vitro quantification of the stiffening effect of corneal cross-linking in the human cornea using radial shearing speckle pattern interferometry. *J Refract Surg.* Ιούλ. 2012; 28(7): 503-508. DOI: 10.3928/1081597x-20120613-01
122. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Behandlung von Keratoconus durch Kollagenvernetzung [Treatment of keratoconus by collagen cross linking]. *Ophthalmologe.* Ιάβ. 2003; 100(1): 44-49. DOI: 10.1007/s00347-002-0700-3
123. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* Ιαν. 2015; 41(1): 41-46. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033
124. Gkika M, Labiris G, Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: a review of clinical and experimental studies. *Int Ophthalmol.* Αύγ. 2011; 31: 309-319. DOI: 10.1007/s10792-011-9460-x
125. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology.* Μάρ. 2009; 116(3): 369-378. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.09.048
126. Godefrooij DA, Boom K, Soeters N, Imhof SM, Wisse RP. Predictors for treatment outcomes after corneal crosslinking for keratoconus: a validation study. *Int Ophthalmol.* Απρ. 2017; 37(2): 341-348. DOI: 10.1007/s10792-016-0262-z
127. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonīs VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* Ιαν. 2012; 153(1): 24-28. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.036
128. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* Απρ. 2009; 35(4): 621-624. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.10.060
129. Galvis V, Tello A, Ortiz AI, Escaf LC. Patient selection for corneal collagen cross-linking: an updated review. *Clin Ophthalmol.* Απρ. 2017; 11: 657-668. DOI: 10.2147/OPHTH.S101386
130. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf.* Απρ. 2013; 11(2): 93-108. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.01.003

131. Ratra V, Lam DSC, Rao SK. Epi-on vs. epi-off debate will improve cross-linking procedure. *Ocul Surg News*. Απρ. 2014. Διαθέσιμο από: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20160120/epion-vs-epioff-debate-will-improve-crosslinking-procedure> [Τελευταία Πρόσβαση: 18/05/2021]
132. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg*. Μάιος 2009; 35(5): 893-899. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.01.009
133. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. Δεκ. 2010; 26(12): 942-948. DOI: 10.3928/1081597X-20100212-09
134. Pinelli R, El-Shawaf HI. Transepithelial Tensioactive Mediated CXL. *CRST Europe*. Απρ. 2009; 4: 37. Διαθέσιμο από: https://crstodayeurope.com/articles/2009-apr/0409_09-rhr/ [Τελευταία Πρόσβαση: 18/05/2021]
135. Chang SW, Chi RF, Wu CC, Su MJ. Benzalkonium chloride and gentamicin cause a leak in corneal epithelial cell membrane. *Exp Eye Res*. Ιούλ. 2000; 71(1): 3-10. DOI: 10.1006/exer.2000.0849
136. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm*. Φεβ. 2008; 348(1-2): 175-178. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.017
137. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*. Μαρ. 2009; 35(3): 540-546. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
138. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg*. Νοέμ. 2009; 25(11): 1034-1037. DOI: 10.3928/1081597X-20090901-02
139. Colin C. Corneal Cross-Linking for Keratoconus: Current Knowledge and Practice and Future Trends. *Asia P J Ophthalmol*. Νοέμ.-Δεκ. 2020; 9(6): 557-564. DOI: 10.1097/APO.0000000000000335
140. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, Holland EJ, Kanellopoulos J, Mah FS, Randleman JB, Daya S, Guell J; ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. Απρ. 2015; 41(4): 842-872. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.03.010

141. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Bohm MR, Eveslage M, Eter N, Zuhageb L. Accelerated (18 mW/cm²) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea*. Νοέμ. 2015; 34(11): 1427-1431. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000578
142. Rubinfeld RS, Caruso C, Ostacolo C. Corneal Cross-Linking: The Science Beyond the Myths and Misconceptions. *Cornea*. Ιούν. 2019; 38(6): 780-790. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001912
143. Mohammadpour M, Masoumi A, Mirghorbani M, Shahraki K, Hashemi H. Updates on corneal collagen cross-linking: Indications, techniques and clinical outcomes. *J Curr Ophthalmol*. Σεπ. 2017; 29(4): 235-247. DOI: 10.1016/j.joco.2017.07.003
144. Pahuja N, Kumar NR, Francis M, Shanbagh S, Shetty R, Ghosh A, Sinha Roy A. Correlation of Clinical and Biomechanical Outcomes of Accelerated Crosslinking (9 mW/cm² in 10 minutes) in Keratoconus with Molecular Expression of Ectasia-Related Genes. *Curr Eye Res*. Νοέμ. 2016; 41(11): 1419-1423. DOI: 10.3109/02713683.2015.1133831
145. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. Σεπ. 2009; 25(9): S812-818. DOI: 10.3928/1081597X-20090813-10
146. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. Αύγ. 2007; 26(7): 891-895. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318074e424
147. Kanellopoulos AJ. CORRECTING THE IRREGULAR CORNEA: The Athens Protocol. *CRST Europe*. Αύγ. 2011. Διαθέσιμο από: <https://crstoday.com/articles/2011-aug/correcting-the-irregular-cornea-the-athens-protocol/> [Τελευταία Πρόσβαση: 20/05/2021]
148. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Comparison of Placido disc and Scheimpflug image-derived topography-guided excimer laser surface normalization combined with higher fluence CXL: the Athens Protocol, in progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 1385-1396. DOI: 10.2147/OPTH.S44745
149. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kontadakis GA, Krasia MS, Papadiamantis Ag, Coskunseven E, Pallikaris AI. Posterior linear stromal haze formation after simultaneous photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Οκτ. 2010; 51(10): 5030-5033. DOI: 10.1167/iovs.09-5105

150. Alio JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Hassanein A, Galal A, Awadalla MA. Changes in keratoconic corneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. *Ophthalmology*. Απρ. 2004; 111(4): 747-751. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.08.024
151. Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Kounis GA, Kontadakis GA, Yoo S, Pallikaris IG. Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy Using a 213-nm Solid-State Laser System Followed by Corneal Collagen Cross-Linking with Riboflavin and UVA Irradiation. *J Ophthalmol*. 2010; 2010: 146543. DOI: 10.1155/2010/146543
152. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology*. Σεπ. 2012; 119(9): 1777-1784. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.038
153. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Karavitaki AE, Portaliou DM, Tsoulnaras KI, Pallikaris IG. Long-term results of combined-transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus: Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*. Σεπ. 2014; 40(9): 1439-1445. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.01.040
154. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. Δεκ. 2011; (30)12: 1510-1516. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318211401f
155. Efron N. Contact lens-induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog Ret Eye Research*. Ιούλ. 2007; (26)4: 398-436. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.03.003
156. Κατσούλος Κ, Μακρυνιώτη Δ. Φακοί επαφής. Αργυρούπολη: Εκδόσεις Σύγχρονη Γνώση; 2010. ISBN: 960-985-313-7
157. Liesegang TJ. Physiologic Changes of the Cornea with Contact Lens Wear. *CLAO J*. Ιαν. 2002; (28)1: 12-27. PMID: 11838985
158. Ladage PM, Yamamoto K, Li L, Ren DH, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD. Corneal epithelial homeostasis following daily and overnight contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. Μαρ. 2002; 25(1): 11-21. DOI: 10.1016/s1367-0484(01)00003-0
159. Bergmanson JP, Ruben CM, Chu LW. Epithelial morphological response to soft hydrogel contact lenses. *Br J Ophthalmol*. Μάιος 1985; 69(5): 373-379. DOI: 10.1136/bjo.69.5.373
160. Bruce AS, Brennan NA. Corneal pathophysiology with contact lens wear. *Surv Ophthalmol*. Ιούλ-Αύγ. 1990; 35(1): 25-28. DOI: 10.1016/0039-6257(90)90046-x

161. Κολιόπουλος Ι, Μέλα Ι. Φακοί Επαφής: Σύγχρονη Θεώρηση. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού; 1997. ISBN: 960-340-052-1
162. Patel SV, MacLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. Invest Ophthalmol Vis Sci. Απρ. 2002; 43(4): 995-1003. PMID: 11923239
163. Bergmanson JP, Chu LW. Corneal response to rigid contact lens wear. Br J Ophthalmol. Οκτ. 1982; 66(10): 667-675. DOI: 10.1136/bjo.66.10.667
164. Bourne WM. The effect of long-term contact lens wear on the cells of the cornea. CLAO J. Οκτ. 2001; 27(4): 225-230. PMID: 11725987
165. Holden BA, Mertz GW. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. Invest Ophthalmol Vis Sci. Οκτ. 1984; 25(10): 1161-1167. PMID: 6592160
166. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, Nilsson KT, Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. Νοέμ. 1985; 26(11): 1489-1501. PMID: 3863808
167. MacRae SM, Matsuda M, Phillips DS. The long-term effects of polymethylmethacrylate contact lens wear on the corneal endothelium. Ophthalmology. Φεβ. 1994; 101(2): 365-370. DOI: 10.1016/s0161-6420(94)31327-3
168. Ruiz-Montenegro J, Marfa CH, Wilson SE, Jumper JM, Klyce SD, Mendelson EN. Corneal topographic alternations in normal contact lens wearers. Ophthalmology. Ιαν. 1993; 100(1): 128-134. DOI: 10.1016/s0161-6420(93)31704-5
169. Efron N. Contact Lens Practice. Λονδίνο: Butterworth-Heinemann; 2010. ISBN: 978-0-7506-8869-7
170. Moreddu R, Vigolo D, Yetisen AK. Contact Lens Technology: From Fundamentals to Applications. Adv Healthc Mater. Αυγ. 2019; 8(15): e1900368. DOI: 10.1002/adhm.201900368
171. Musgrave CSA, Fang F. Contact Lens Materials: A Materials Science Perspective. Materials (Basel). Ιαν. 2019; 12(2): 261. DOI: 10.3390/ma12020261
172. Pucker A. Contact Lens Material Properties. Contactlensupdate.com Ιαν. 2017. Διαθέσιμο από: <https://contactlensupdate.com/2017/01/31/contact-lens-material-properties/> [Τελευταία Πρόσβαση: 09/12/2021]
173. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S. Contact lens in keratoconus. Indian J Ophthalmol. Αύγ. 2013; 61(8): 410-415. DOI: 10.4103/0301-4738.116066

174. Sarac O, Kars ME, Temel B, Cagil N. Clinical evaluation of different types of contact lenses in keratoconus management. *Cont Lens Anterior Eye*. Οκτ. 2019; 42(5): 482-486. DOI: 10.1016/j.clae.2019.02.013
175. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom*. Ιούλ. 2015; 98(4): 299-311. DOI: 10.1111/cxo.12300
176. Koppen C. Specialty Lenses for Keratoconus. CRST Europe. Ιαν. 2016. Διαθέσιμο από: <https://crstodayeurope.com/articles/2016-jan/specialty-lenses-for-keratoconus/> [Τελευταία Πρόσβαση: 12/12/2021]
177. Moschos MM, Nitoda E, Georgoudis P, Balidis M, Karageorgiadis E, Kozeis N. Contact Lenses for Keratoconus- Current Practice. *Open Ophthalmol J*. Ιούλ. 2017; 11: 241-251. DOI: 10.2174/1874364101711010241
178. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effects of multicurve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol*. Αύγ. 2010; 24(4): 201-206. DOI: 10.3341/kjo.2010.24.4.201
179. Sengor T, Aydin Kurna S. Update on Contact Lens Treatment of Keratoconus. *Turk J Ophthalmol*. Αύγ. 2020; 50(4): 234-244. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.70481
180. Gasset AR, Houde WL, Garcia-Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. Μάρ. 1978; 85(3): 339-341. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77725-6
181. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear. Patient Characteristics. *Arch Ophthalmol*. Απρ. 1990; 108(4): 534-538. DOI: 10.1001/archopht.1990.01070060082054
182. Mandathara Sudharman P, Rathi V, Dumapati S. Rose K lenses for keratoconus- an Indian experience. *Eye Contact Lens*. Ιούλ. 2010; 36(4): 220-222. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3181e5cd0b
183. Jain AK, Sukhija J. Rose-K contact lens for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. Μαρ-Απρ. 2007; 55(2): 121-125. DOI: 10.4103/0301-4738.30706
184. Agarwal S, Agarwal A, Agarwal A. Dr Agarwals' Textbook on Contact Lenses. Νέο Δελχί: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2005. ISBN: 81-8061-452-2
185. Betts AM, Mitchell GL, Zadnik K. Visual performance and comfort with the Rose K lens for keratoconus. *Optom Vis Sci*. Αύγ. 2002; 79(8): 493-501. DOI: 10.1097/00006324-200208000-00011

186. Abdalla YF, Elsahn AF, Hammersmith KM, Cohen EJ. SynergEyes lenses for keratoconus. *Cornea*. Ιαν. 2010; 29(1): 5-8. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a9d090
187. Nau AC. A comparison of synergeyes versus traditional rigid gas permeable lens designs for patients with irregular corneas. *Eye Contact Lens*. Ιούλ. 2008; 34(4): 198-200. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31815c859b
188. Yildiz EH, Erdurmus M, Elibol ES, Acar B, Vural ET. Contact lens impact on quality of life in keratoconus patients: rigid gas permeable versus soft silicone-hydrogel keratoconus lenses. *Int J Ophthalmol*. Οκτ. 2015; 8(5): 1074-1077. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.38
189. www.synergeyes.com [Διαδικτυακός ιστότοπος]. SynergEyes A, KC, PS, MF. Διαθέσιμο από: <https://synergeyes.com/professional/other-lenses/synergeyes-a-kc-ps-mf/> [Τελευταία Πρόσβαση: 14/12/2021]
190. Hashemi H, Shaygan N, Asgari S, Rezvan F, Asgari S. ClearKone-Synergeyes or rigid gas-permeable contact lens in keratoconic patients: a clinical decision. *Eye Contact Lens*. Μάρ. 2014; 40(2): 95-98. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000016
191. Bennett E, Henry VA. *Clinical Manual of Contact Lenses*. Φιλαδέλφεια: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. ISBN: 978-1-4511-7532-5
192. Michaud L, Lipson M, Kramer E, Walker M. The official guide to scleral lens terminology. *Cont Lens Anterior Eye*. Δεκ. 2020; 43(6): 529-534. DOI: 10.1016/j.clae.2019.09.006
193. Denaeyer G. The Scleral Lens Vault: Selecting Scleral Lens Diameter. *Contact Lens Spectrum*. Μάιος 2014; 29: 46. Διαθέσιμο από: [https://www.clspectrum.com/issues/2014/may-2014/the-scleral-lens-vault#:~:text=For%20an%20average%20cornea%20\(11.8,from%2017.9mm%20to%2024mm](https://www.clspectrum.com/issues/2014/may-2014/the-scleral-lens-vault#:~:text=For%20an%20average%20cornea%20(11.8,from%2017.9mm%20to%2024mm) [Τελευταία Πρόσβαση: 14/12/2021]
194. Van der Worp E, Bornman D, Ferreira DL, Faria-Ribeiro M, Garcia-Porta N, Gonzalez-Meijome JM. Modern scleral contact lenses: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. Αύγ. 2014; 37(4): 240-250. DOI: 10.1016/j.clae.2014.02.002
195. Formisano M, Franzone F, Alisi L, Pistella S, Spadea L. Effects of Scleral Contact Lenses for Keratoconus Management on Visual Quality and Intraocular Pressure. *Ther Clin Risk Manag*. Ιαν. 2021; 17: 79-85. DOI: 10.2147/TCRM.S293425
196. Alipour F, Kheirkhah A, Jabarvand Behrouz M. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Contact Lens Anterior Eye*. Δεκ. 2012; 35(6): 272-276. DOI: 10.1016/j.clae.2012.07.006

197. Li J. Fitting Scleral Lenses in Keratoconus Patients: A look at different scleral lens designs, fitting techniques, and troubleshooting tips. *Contact Lens Spectrum*. Ιαν. 2011. Διαθέσιμο από: <https://www.clspectrum.com/issues/2011/january-2011/fitting-scleral-lenses-in-keratoconus-patients> [Τελευταία Πρόσβαση: 14/12/2021]
198. Bergmanson JP, Walker MK, Johnson LA. Assessing Scleral Contact Lens Satisfaction in a Keratoconus Population. *Optom Vis Sci*. Αύγ. 2016; 93(8): 855-860. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000882
199. Kok JH, van Mil C. Piggyback lenses in keratoconus. *Cornea*. Ιαν. 1993; 12(1): 60-64. DOI: 10.1097/00003226-199301000-00010
200. Rodio-Vivadelli JJ, Gundel R. Piggyback Lens Systems for Keratoconus. *Contact Lens Spectrum*. Σεπ. 2006. Διαθέσιμο από: <https://www.clspectrum.com/issues/2006/september-2006/piggyback-lens-systems-for-keratoconus> [Τελευταία Πρόσβαση: 14/12/2021]
201. Manal A. Piggyback lens system in the management of keratoconus. *Adv Ophthalmol Vis Syst*. 2015; 2(6): 196-200. DOI: 10.15406/aovs.2015.02.00067
202. Sherman S, Wilson N. Combining Optics and Comfort: Piggyback and Hybrid Lenses. *Rev Cornea Cont Lenses*. Σεπ. 2017. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/combining-optics-and-comfort-piggyback-and-hybrid-lenses> [Τελευταία Πρόσβαση: 14/12/2021]
203. Forister JF, Forister EF, Yeung KK. Prevalence of contact lens-related complications: UCLA contact lens study. *Eye Contact Lens*. Ιούλ. 2009; 35: 176-180.
204. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C, Barabino S, Randleman JB. In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf*. Οκτ. 2015; 13(4): 298-314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007
205. Tomás-Juan J, Murueta-Goyena Larrañaga A, Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J Optom*. Ιούλ-Σεπ. 2015; 8(3): 149-69. DOI: 10.1016/j.optom.2014.09.001
206. Tarah NL. The Ins and Outs of Corneal Wound Healing. *Rev Optometry*. Απρ. 2016. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofoptometry.com/article/the-ins-and-outs-of-corneal-wound-healing> [Τελευταία πρόσβαση: 24/07/2021]
207. Steele C. Corneal wound healing: a review. *Opt Today*. 1999; 24: 28-32. Διαθέσιμο από: <https://www.yumpu.com/en/document/read/25026269/corneal-wound-healing-a-review-optometry-today> [Τελευταία πρόσβαση: 24/07/2021]

208. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol.* Μάϊος 1994; 78(5): 401-8. DOI: 10.1136/bjo.78.5.401
209. Small JV, Stradal T, Vignal E, Rottner K. The lamellipodium: where motility begins. *Trends Cell Biol.* Μάρ 2002; 12(3): 112-20. DOI: 10.1016/s0962-8924(01)02237-1
210. Mattila PK, Lappalainen P. Filopodia: molecular architecture and cellular functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Ιούν 2008; 9(6): 446-54. DOI: 10.1038/nrm2406
211. Paivi L. Laminin and fibronectin and their cellular receptors during neural development. *Sem Neuro.* Αύγ. 1991; 3(4): 331-340. DOI: doi.org/10.1016/1044-5765(91)90050-X
212. Bonzano C, Musetti D, Scotto R, Sturloni M, Cutolo AC, Traverso EC. Delayed re-epithelialization after epithelium-off crosslinking: associated factors and impact on keratoconus progression. *IOVS.* Ιούλ. 2019; 60(9): 349. Διαθέσιμο από: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2740999> [Τελευταία πρόσβαση: 24/07/2021]
213. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg.* Νοέμ. 2012; 28(11): 769-776. DOI: 10.3928/1081597X-20121016-01
214. Wilson SE. Corneal wound healing. *Exp Eye Res.* Αύγ. 2020; 197: 108089. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108089
215. Fowler AM, Roberts BC, Fowler WC, Proia AD. Corneal Reepithelialization Rates following Application of Bandage Contact Lens and Eye Lid Tarsorrhaphy. *IOVS.* Μάϊος 2003; 44(13): 3819. Διαθέσιμο από: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2415622> [Τελευταία πρόσβαση: 24/07/2021]
216. Kocluk Y, Cetinkaya S, Sukgen EA, Günay M, Mete A. Comparing the effects of two different contact lenses on corneal re-epithelialization after corneal collagen cross-linking. *Pak J Med Sci.* Μάϊος-Ιούν. 2017; 33(3): 680-685. DOI: 10.12669/pjms.333.12241
217. Razmjoo H, Nasrollahi AP, Salam H, Karbasi N, Najarzagdegan MR. Topographic corneal changes after collagen cross-linking in patients with corneal keratoconus. *J Res Med Sci.* Οκτ. 2013; 18(10): 882-6. PMID: 24497860

218. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* Ιούλ. 2011; 37(7): 1282-1290. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.01.029
219. Saffarian L, Khakshoor H, Zarei-Ghanavati M, Esmaily H. Corneal Crosslinking for Keratoconus in Iranian Patients: Outcomes at 1 year following treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol.* Οκτ. 2010; 17(4): 365-8. DOI: 10.4103/0974-9233.71600
220. Razmjoo H, Rahgozar A, Shirani K, Abtahi SH. Pentacam topographic changes after collagen cross-linking in patients with keratoconus. *Adv Biomed Res.* Φεβ. 2015; 4: 62. DOI: 10.4103/2277-9175.151886
221. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg.* Απρ. 2011; 37(4): 691-700. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.10.052
222. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond).* Ιούλ. 2004; 18(7): 718-22. DOI: 10.1038/sj.eye.6700751
223. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T, Linke SJ. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom Vis Sci.* Φεβ. 2014; 91(2): 178-186. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000141
224. Tiveron MC Jr, Pena CRK, Hida YR, Moreira LB, Branco FRE, Kara N Jr. Resultados topográficos após crosslinking de colágeno corneano em ceratocone progressivo: 1 ano de seguimento [Topographic outcomes after corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 1-year follow-up]. *Arq. Bras. Oftalmol.* Μάρ-Απρ. 2017; 80(2). DOI: 10.5935/0004-2749.20170023
225. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* Σεπ. 2018; 24(7): S720-725. DOI: 10.3928/1081597X-20080901-15
226. Sedaghat M, Bagheri M, Ghavami S, Bamdad S. Changes in corneal topography and biomechanical properties after collagen cross linking for keratoconus: 1-year results. *Middle East Afr J Ophthalmol.* Απρ-Ιούν. 2015; 22(2): 212-219. DOI: 10.4103/0974-9233.151877

227. Steinberg J, Katz T, Mousli A, Frings A, Casagrande MK, Druchkiv V, Richrard G, Linke SJ. Corneal Biomechanical Changes after Crosslinking for Progressive Keratoconus with the Corneal Visualization Scheimpflug Technology. *J Ophthalmol.* Σεπ. 2014; 2014. DOI: doi.org/10.1155/2014/579190
228. Nordstrom M, Schiller M, Fredriksson A, Behndig A. Refractive improvements and safety with topography-guided corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results. *Br J Ophthalmol.* Ιούλ. 2017; 101(7): 920-925. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309210
229. Abbondanza M, Abdolrahimzadeh B, Zuppardo M. Refractive Changes Following CXL. *Cataract Refract Surg Today Eu.* 2009; 4(7): 33-38. Διαθέσιμο από: http://www.abbondanza.org/wp-content/uploads/2014/06/publication_abbondanza_crste2009.pdf
230. Sadoughi MM, Feizi S, Delfazayebaher S, Baradaran-Rafii A, Einollahi B, Shahabi C. Corneal Changes After Collagen Crosslinking for Keratoconus Using Dual Scheimpflug Imaging. *J Ophthalmic Vis Res.* Οκτ-Δεκ 2015; 10(4): 358-63. DOI: 10.4103/2008-322X.176894
231. Brooks NO, Greenstein S, Fry K, Hersh PS. Patient subjective visual function after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* Απρ. 2012; 38(4): 615-619. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.11.029
232. Iqbal M, Elmassry A, Badawi AE, Gharieb HM, Said OM. Visual and Refractive Long-Term Outcomes Following Standard Cross-Linking in Progressive Keratoconus Management. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 2477-2488. DOI: doi.org/10.2147/OPHTH.S232954
233. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal Collagen Cross-linking with Riboflavin and Ultraviolet A Irradiation for Keratoconus: Long-term Results. *Ophthalmology.* Αύγ. 2013; 120(8): 1515-1520. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.012
234. Kontadakis GA, Kymionis GD, Kankariya VP, Pallikaris AI, Effect of Corneal Collagen Cross-Linking on Corneal Innervation, Corneal Sensitivity, and Tear Function of Patients with Keratoconus, *Ophthalmology.* Μάιος 2013; 120(5): 917-922. DOI: doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.012
235. Spadea L, Salvatore S, Paroli MP, Vingolo EM. Recovery of corneal sensitivity after collagen crosslinking with and without epithelial debridement in eyes with keratoconus. *J Cataract Refractive Surg.* Μάρ. 2015; 41(3): 527-532. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.06.030

236. de Medeiros Lago A, do Amaral Nassaralla BR, Stival LRS, Nassaralla JJ Jr. Alterações da sensibilidade corneana após cross-linking para ceratocone progressivo em estágio inicial [Changes in corneal sensitivity following cross-linking for progressive early-stage keratoconus]. *Arq Bras Oftalmol.* Μάρ-Απρ. 2014; 77(2). DOI: doi.org/10.5935/0004-2749.20140021
237. Wasilewski D, Mello GHR, Moreira H. Impact of Collagen Crosslinking on Corneal Sensitivity in Keratoconus Patients. *Cornea.* Ιούλ. 2013; 32(7): 899-902. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31827978c8
238. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, Balestrazzi A, Caporossi A. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol.* Οκτ. 2018; 146(4): 527-533. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.05.042
239. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, Pallikaris AI. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmilesia ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol.* Μάιος 2009; 147(5): 774-778, 778.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.11.017
240. Parissi M, Randjelovic S, Poletti E, Guimaraes P, Ruggeri A, Fragkiskou S, Wihlmark TB, Utheim TP, Lagali N. Corneal Nerve Regeneration After Collagen Cross-Linking Treatment of Keratoconus: A 5-Year Longitudinal Study. *JAMA Ophthalmol* Ιαν. 2016; 134(1): 70-78. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4518
241. Chiou G. Fitting Contact Lenses After Corneal Crosslinking. *Modern Optometry.* Μάιος-Ιούν. 2021. Διαθέσιμο από: <https://modernod.com/articles/2021-may-june/fitting-contact-lenses-after-corneal-crosslinking> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
242. Tzamalís A, Romano V, Cheesman R, Vinciguerra R, Batterbury M, Willoughby C, Neal T, Ahmad S, Kaye S. Bandage contact lens and topical steroids are risk factors for the development of microbial keratitis after epithelium-off CXL. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019 Feb 16; 4(1): e000231. DOI: 10.1136/bmjophth-2018-000231
243. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea.* Μάιος 2009; 28(4): 474-476. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a

244. Beckman KA, Gupta PK, Farid M, Berdahl JP, Yeu E, Ayres B, Chan CC, Gomes JAP, Holland EJ, Kim T, Starr CE, Mah FS, ASCRS Cornea Clinical Committee. Current protocols and clinical approach. *J Cataract Refract Surg.* Νοέμ. 2019; 45(11): 1670-1679. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.06.027
245. Sehra SV, Titiyal JS, Sharma N, Tandon R, Sinha R. Change in corneal microstructure with rigid gas permeable contact lens use following collagen cross-linking: an in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol.* Απρ. 2014; 98(4): 442-447. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303934
246. Chaglasian E, Than T. Corneal Collagen Crosslinking: Not Just for Adults. *Rev Cornea Contact Lenses.* Φεβ. 2017. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/corneal-collagen-crosslinking-not-just-for-adults> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
247. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye (Lond).* Δεκ. 2020; 34(12): 2175-2196. DOI: 10.1038/s41433-020-1065-z
248. Ünlü M, Yüksel E, Bilgihan K. Effect of corneal cross-linking on contact lens tolerance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* Ιούλ. 2017; 100(4): 369-374. DOI: 10.1111/cxo.12470
249. Chou B, Gelles J. Does CXL for Keratoconus Improve Contact Lens Success?. *Rev Cornea Contact Lenses.* Ιούν. 2019. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/does-cxl-for-keratoconus-improve-contact-lens-success#footnotes> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
250. Bromley JG, Randleman JB. Treatment strategies for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol.* Ιούλ. 2010; 21(4): 255-258. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32833a8bfe
251. Singh K, Bhattacharyya M, Arora R, Dangda S, Mutreja A. Alterations in contact lens fitting parameters following cross-linking in keratoconus patients of Indian ethnicity. *Int Ophthalmol.* Αύγ. 2018; 38(4): 1521-1530. DOI: 10.1007/s10792-017-0615-2
252. Mandathara PS, Kalaiselvan P, Rathi VM, Murthy SI, Taneja M, Sangwan VS. Contact lens fitting after corneal collagen cross-linking. *Oman J Ophthalmol.* Οκτ. 2019; 12(3): 177-180. DOI: 10.4103/ojo.OJO_43_2018

253. Visser ES, Soeters N, Tahzib NG. Scleral lens tolerance after corneal cross-linking for keratoconus. *Optom Vis Sci*. Μάρ. 2015; 92(3): 318-323. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000515
254. Severinsky B. Contact Lens Use After Corneal Crosslinking. *Rev Cornea Contact Lenses*. Ιούν. 2016. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/contact-lens-use-after-corneal-crosslinking> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
255. Chang C, Rapuano C. Your Top 12 Crosslinking Questions—Answered!. *Rev Optom*. Ιάν. 2018. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofoptometry.com/article/your-top-12-crosslinking-questionsanswered> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
256. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg*. Δεκ. 2010; 36(12): 2105-2114. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.06.067
257. Michaud L, Breton L. Contact Lens Fitting Post-Corneal Cross-linking. *Contact Lens Spec*. Μάρ. 2018. Διαθέσιμο από: <https://www.clspectrum.com/issues/2018/march-2018/contact-lens-fitting-post-corneal-cross-linking> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
258. Gupta D. The steep End: Contact Lenses Fit for Keratoconus Patients. *Rev Optom*. Νοέμ. 2004. Διαθέσιμο από: <https://www.reviewofoptometry.com/article/the-steep-end-contact-lenses-fit-for-keratoconus-patients> [Τελευταία Πρόσβαση: 21/01/2022]
259. Veys J, Meyler J, Davies I. *Essential Contact Lens Practice*. A publication of: The Vision Care Institute of Johnson & Johnson Medical. 2009. [Εντυπο εγχειρίδιο]
260. Nejabat M, Khalili MR, Dehghani C. Cone location and correction of keratoconus with rigid gas-permeable contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye*. Φεβ. 2012; 35(1): 17-21. DOI: 10.1016/j.clae.2011.08.007
261. Koppen C, Gobin L, Mathysen D, Wouters K, Tassignon MJ. Influence of contact lens wear on the results of ultraviolet A/riboflavin cross-linking for progressive keratoconus. *Br J Ophthalmol*. Οκτ. 2011; 95(10): 1402-1405. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300329

262. Mokbel T, Samra AW. Riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking (CXL) and flat fitting RGP lens in progressive keratoconus. *Ophthalmology (Ukraine)*. Ιαν. 2015; 1(1): 59-66. Διαθέσιμο από: https://www.researchgate.net/publication/344015700_Riboflavin-UVA_corneal_collagen_cross-linking_CXL_and_flat_fitting_RGP_lens_in_progressive_keratoconus [Τελευταία Πρόσβαση: 22/01/2022]
263. Leung KK. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clin Exp Optom*. Νοέμ-Δεκ. 1999; 82(6): 230-235. DOI: 10.1111/j.1444-0938.1999.tb06653.x
264. Mandell BR. Contemporary management of keratoconus. *Int Con Lens Clinic*. Μάρ-Απρ. 1997; 24(2): 43-58. DOI: 10.1016/S0892-8967(97)00004-7
265. Gundel RE, Libassi DP, Zadnik K, Barr JT, Davis L, McMahon TT, Edrington TB, Gordon MO. Feasibility of fitting contact lenses with apical clearance in keratoconus. *Optom Vis Sci*. Δεκ. 1996; 73(12): 729-732. DOI: 10.1097/00006324-199612000-00002
266. Hom MM. Another perspective on keratoconus contact lens fitting. *J Am Optom Assoc*. Δεκ. 1986; 57(12): 886-888. PMID: 3794161
267. Hom MM, Bruce SA. *Manual of Contact Lens Prescribing and Fitting*. Καναδάς: Butterworth-Heinemann; 2006. ISBN: 978-0-7506-7517-8
268. Sorbara L, Chong T, Fonn D. Visual acuity, lens flexure, and residual astigmatism of keratoconic eyes as a function of back optic zone radius of rigid lenses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2000; 239(2): 48-52. DOI: 10.1016/s1367-0484(00)80025-9
269. Ortiz-Toquero S, Rodriguez G, de Juan V, Martin R. New web-based algorithm to improve rigid gas permeable contact lens fitting in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. Ιούν. 2017; 40(3): 143-150. DOI: 10.1016/j.clae.2016.12.009
270. Ortiz-Toquero S, Rodriguez G, de Juan V, Martin R. Gas permeable contact lens fitting in keratoconus: Comparison of different guidelines to back optic zone radius calculations. *Indian J Ophthalmol*. Σεπ. 2019; 67(9): 1410-1416. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1538_18

271. Menicon team. Practitioner's Fitting Guide. Διαθέσιμο από: <https://blanchardlab.com/wp-content/uploads/2015/09/rose-k-fitting-guide.pdf> [Τελευταία Πρόσβαση: 22/01/2022]
272. Michaud L, Brazeau D, Corbeil ME, Forcier P, Bernard PJ. Contribution of soft lenses of various powers to the optics of a piggy-back system on regular corneas. *Cont Lens Anterior Eye*. Δεκ. 2013; 36(6): 318-323. DOI: 10.1016/j.clae.2013.02.005
273. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Flores-Rodríguez P, González-Méijome JM. Which soft contact lens power is better for piggyback fitting in keratoconus?. *Cont Lens Anterior Eye*. Φεβ. 2013; 36(1): 45-48. DOI: 10.1016/j.clae.2012.10.070
274. Zhang Y, Li Z, Liu L, Han X, Zhao X, Mu G. Comparison of riboflavin/ultraviolet-A cross-linking in porcine, rabbit, and human sclera. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:194204. DOI: 10.1155/2014/194204.
275. DeNaeyer G, Sanders D. Collagen Cross-linking for Keratoconus Can Change Scleral Shape: A Case Report. *JCLRS*. 2018; 2(1). DOI: doi.org/10.22374/jclrs.v2i1.17
276. Severinsky B, Wajnsztajn D, Frucht-Pery J. Silicone hydrogel mini-scleral contact lenses in early stage after corneal collagen cross-linking for keratoconus: a retrospective case series. *Clin Exp Optom*. Νοέμ. 2013; 96(6): 542-546. DOI: 10.1111/cxo.12034
277. Satjawatcharaphong P. Extra Caution in Scleral Lens Fittings. *Coll Eye*. Μάιος-Ιούν. 2018. Διαθέσιμο από: <https://collaborativeeye.com/articles/may-june-18/extra-caution-in-scleral-lens-fittings/> [Τελευταία Πρόσβαση: 22/01/2022]
278. Van der Worp E. A guide to Scleral Lens Fitting. Όρεγκον: Pacific University; 2015. Διαθέσιμο από: <http://commons.pacificu.edu/mono/10/> [Τελευταία Πρόσβαση: 22/01/2022]
279. Barnett M, Fadel D. Clinical Guide for Scleral Lens Success. Ηνωμένο Βασίλειο: Contamac; 2018. Διαθέσιμο από: https://www.researchgate.net/publication/328702577_Clinical_guide_for_scleral_lens_success [Τελευταία Πρόσβαση: 22/01/2022]

280. Aslan MG, Findik H, Okutucu M, Aydın E, Uzun F. The impact of hybrid contact lenses on keratoconus progression after accelerated transepithelial corneal cross-linking. *Int Ophthalmol. Iav.* 2021; 41(1): 45-55. DOI: 10.1007/s10792-020-01551-w
281. Morrison C. The Complete Guide to SynergEyes Hybrid Contact Lenses. *Eyes Eyecare.* Νοέμ. 2020. Διαθέσιμο από: <https://eyesoneyecare.com/resources/complete-guide-synergieyes-hybrid-contact-lenses/> [Τελευταία Πρόσβαση: 23/01/2022]
282. Ramdass S. HYBRID HOW-TO. *Con Lens Spec.* Οκτ. 2017. Διαθέσιμο από: <https://www.clspectrum.com/issues/2017/october-2017/hybrid-how-to> [Τελευταία Πρόσβαση: 23/01/2022]
283. Kanellopoulos AJ. Combining Topography-Guided PRK With CXL: The Athens Protocol. *CRST Europe.* Μάιος 2010. Διαθέσιμο από: <https://crstodayeurope.com/articles/2010-may/combining-topography-guided-prk-with-cxl-the-athens-protocol/> [Τελευταία Πρόσβαση: 23/01/2022]
284. Kanellopoulos AJ. Management of progressive keratoconus with partial topography-guided PRK combined with refractive, customized CXL-a novel technique: the enhanced Athens protocol. *Clin Ophthalmol.* Απρ. 2019; 2019(13): 581-588. DOI: 10.2147/OPHTH.S188517
285. Oh S, McCanna DJ, Subbaraman LN, Jones LW. Cytotoxic and inflammatory effects of contact lens solutions on human corneal epithelial cells in vitro. *Cont Lens Anterior Eye.* Ιούν. 2018; 41(3): 282-289. DOI: 10.1016/j.clae.2017.12.006
286. Caruso C, Ostacolo C, Epstein RL, Barbaro G, Troisi S, Capobianco D. Transepithelial Corneal Cross-Linking With Vitamin E-Enhanced Riboflavin Solution and Abbreviated, Low-Dose UV-A: 24-Month Clinical Outcomes. *Cornea.* Φεβ. 2016; 35(2): 145-150. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000699

