



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ

Π.Μ.Σ. «ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ
ΜΑΛΑΚΩΝ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΣΤΟ
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ**

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΜ: 22022

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΠΑΤΕΡΑΣ, BSc, Mphil, PhD

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ - Δ/ΝΤΗΣ ΤΟΜΕΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΠαΔΑ

ΑΘΗΝΑ, 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION OF OPTICS AND OPTOMETRY
MSc «CLINICAL OPTOMETRY AND VISION»

DISSERTATION

THE IMPACT OF SOFT CONTACT LENSES USE ON THE CORNEAL EPITHELIUM AND ENDOTHELUM

NIKOLAOS CHRISTOPOULOS
CN: 22022

SUPERVISOR
EVANGELOS PATERAS, BSc, Mphil, PhD
PROFESSOR–DIRECTOR OF DIVISION OF OPTICS AND OPTOMETRY UniWA

ATHENS, 2024

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε με επιτυχία από την κάτωθι εξεταστική επιτροπή στις 17 Μαΐου 2024:

Ευάγγελος Πατέρας Καθηγητής Διευθυντής Τομέα Οπτικής-Οπτομετρίας	
Κωνσταντίνος Καραμπάτσας Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμίατρος	
Αθηνά Πλακίτση Επίκουρη Καθηγήτρια Οπτικός-Οπτομέτρης	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ του ΓΕΩΡΓΙΟΥ με αριθμό μητρώου 22022 μεταπτυχιακός φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΟΡΑΣΗ του Τμήματος ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ της Σχολής ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής 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 λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

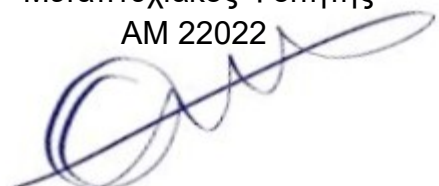
Δηλώνω πως ΔΕΝ επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας.

Ο Δηλών

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

Μεταπτυχιακός Φοιτητής

ΑΜ 22022



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, συνεπάγεται και την ολοκλήρωση του ΠΜΣ «Κλινική Οπτομετρία και Όραση». Έτσι, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω θερμά όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος αλλά και τους προσκεκλημένους ομιλητές, οι οποίοι με τις διαλέξεις τους φρόντισαν να μας δώσουν το έναυσμα για την κατάκτηση της γνώσης.

Φυσικά ένα ειλικρινές ευχαριστώ οφείλω στον επιβλέποντα της διπλωματικής μου, καθηγητή κο Ευάγγελο Πατέρα, ο οποίος όχι μόνο με στήριξε στην απόφασή μου να αναλάβω την παρούσα εργασία, αλλά και συνέβαλε στην ανάπτυξή μου ως οπτομέτρης ήδη από τα χρόνια του προπτυχιακού προγράμματος σπουδών.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τους φίλους μου καθώς και τους συνεργάτες μου οπτομέτρες και οφθαλμιάτρους, που με την ξεχωριστή τους βοήθεια συνέβαλαν τόσο στην επιτυχή περάτωση των μεταπτυχιακών σπουδών μου, όσο και στην έως τώρα πορεία μου στον κλάδο της οπτομετρίας.

Περίληψη Λέγεται πως η χρήση μαλακών φακών επαφής προκαλεί φαινοτυπικές τροποποιήσεις στο επιθηλιακό και στο ενδοθηλιακό επίπεδο του κερατοειδή. Στη παγκόσμια βιβλιογραφία οι αντίστοιχες μελέτες είναι περιορισμένες καθώς και οι περισσότερες από αυτές αφορούν παρωχημένα πλέον δεδομένα. Οι πιο πρόσφατες επίσης μελέτες τέτοιου είδους, συχνά, χρηματοδοτούνται από εταιρείες φακών επαφής, όντας έτσι, όχι ανεξάρτητες. Χρησιμοποιώντας την OCT προσθίου ημιμορίου και την ανέπαφη ενδοθηλιακή μικροσκοπία, μπορούμε να αξιολογήσουμε εάν πράγματι οι μαλακοί φακοί επαφής μεταβάλλουν τη δομική και τη μορφολογική ακεραιότητα του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου.

Σκοπός Στόχος της εργασίας, είναι να καταγραφούν και να περιγραφούν οι μορφολογικές και δομικές αλλαγές που ενδεχομένως να προκαλεί η υποξία που προέρχεται από τη χρήση των σύγχρονων μαλακών φακών επαφής. Οι εν λόγω αλλαγές, δεν αποτελούν παθολογικές οντότητες και αντανακλώνονται αφενός στην παχυμετρία σε όλη την έκταση του επιθηλίου και αφετέρου στην πυκνότητα και στη μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων στη κεντρική μοίρα του κερατοειδή.

Μεθοδολογία Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 2 απεικονιστικές συσκευές, το Optovue AVANTI SD Widefield OCT και το αυτοματοποιημένο κατοπτρικό μικροσκόπιο CSO Perseus. Αφού προηγήθηκε ο απλός οπτομετρικός έλεγχος, όλοι οι 28 συμμετέχοντες (56 οφθαλμοί) χωρίστηκαν σε 2 ομάδες και υποβλήθηκαν σε OCT προσθίου ημιμορίου και ενδοθηλιοσκόπηση με τις παραπάνω συσκευές. Πάρθηκαν 3 αξιόπιστες μετρήσεις για κάθε οφθαλμό, από τις οποίες χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τους. Αναλύθηκαν από το OCT οι τιμές OCT-CCT, OCT-MIN, EPI CENTRAL, EPI-MIN, EPI-MAX, EPI-I, EPI-S, EPI-N, EPI-T και από το κατοπτρικό μικροσκόπιο οι τιμές ECD, CV, %Ex και ECD-CCT.

Αποτελέσματα Από τον έλεγχο t-test δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μέσες τιμές των μεταβλητών μεταξύ των χρηστών των μαλακών φακών επαφής και της ομάδας ελέγχου. Εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αρνητική κατεύθυνση ανάμεσα στην μεταβλητή EPI-T (κροταφική επιθηλιακή παχυμετρία) και στις ώρες χρήσης των μαλακών φακών επαφής ημερησίως. Επίσης, υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αρνητική κατεύθυνση ανάμεσα στα έτη χρήσης των φακών επαφής και στη μεταβλητή ECD (πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων).

Συμπεράσματα Οι σύγχρονοι μαλακοί φακοί επαφής δεν φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την δομική ακεραιότητα του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου. Ακόμα και σε πολλά έτη συναπτούς χρήσης, εάν υπάρχει η ανάλογη φροντίδα και προσοχή από τον χρήστη, ο κερατοειδής παραμένει γενικά υγιής.

Λέξεις κλειδιά Οπτική τομογραφία συνοχής, κερατοειδική παχυμετρία, κεντρικό επιθηλιακό πάχος, μαλακοί φακοί επαφής, επιθήλιο κερατοειδή, ενδοθήλιο κερατοειδή, πολυμεγεθισμός, πλειομορφισμός, υποξία.

Abstract Probably the use of soft contact lenses can cause phenotypic modifications both at the corneal epithelium and endothelium. There are minimal corresponding studies in the global literature, and most of them concern outdated data. Utilizing anterior segment optical coherence tomography (OCT) and non-contact endothelial microscopy, we can assess whether soft contact lenses indeed alter the structure and morphology of the corneal epithelium and endothelium.

Aim The aim of this study is to investigate whether soft contact lenses alter the structure and morphology of the corneal epithelium and endothelium using anterior segment optical coherence tomography (OCT) and non-contact endothelial microscopy.

Methods In this study, we used two imaging devices, the Optovue AVANTI SD Widefield OCT and the automated specular microscope CSO Perseus. After the essential optometric examination, all of the 28 participants (56 eyes) underwent anterior segment OCT and endothelial microscopy using the aforementioned devices. Three reliable measurements were taken for each eye, and their means were used for analysis. The OCT values OCT-CCT, OCT-MIN, EPI CENTRAL, EPI-MIN, EPI-MAX, EPI-I, EPI-S, EPI-N, EPI-T, and the specular microscopy values ECD, CV, %Ex, and ECD-CCT were analyzed.

Results The t-test analysis did not find statistically significant differences in the mean values of the variables between soft contact lens users and the control group. A statistically significant negative correlation was found between the variable EPI-T (temporal corneal epithelial thickness) and the hours of daily soft contact lenses use. Additionally, there is a statistically significant negative correlation between the years of contact lenses use and the variable ECD (endothelial cell density).

Conclusion Modern soft contact lenses do not negatively affect the structural integrity of the corneal epithelium and endothelium. Even with many years of continuous use, if the user provides proper care and attention, the cornea remains generally health and stable.

Keywords Optical coherence tomography, corneal thickness, central epithelial thickness, soft contact lenses, corneal epithelium, corneal endothelium, polymegethism, pleomorphism, hypoxia.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Εξεταστική επιτροπή	i
Δήλωση συγγραφέα	ii
Ευχαριστίες	iii
Περίληψη	iv
Abstract	v
Εισαγωγή-Πρόλογος	1

ΜΕΡΟΣ Α' – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

<u>Κεφάλαιο 1: ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ</u>	4
1.1. Δομή και ρόλος κερατοειδή	4
1.2. Διαστάσεις και όρια κερατοειδή	6
1.3. Ιστολογική διαστρωμάτωση κερατοειδή	7
1.3.1. Κερατοειδικό επιθήλιο	7
1.3.2. Μembrάνη Bowman	9
1.3.3. Κερατοειδικό στρώμα	9
1.3.4. Μembrάνη Descemet	10
1.3.5. Κερατοειδικό ενδοθήλιο	11
1.4. Θρέψη και νεύρωση κερατοειδή	14
1.5. Ομοίωση κερατοειδή και φακοί επαφής	15
<u>Κεφάλαιο 2: ΜΑΛΑΚΟΙ ΦΑΚΟΙ ΕΠΑΦΗΣ</u>	18
2.1. Ιστορική επισκόπηση	18
2.2. Υλικά μαλακών φακών επαφής	20
2.3. Ιδιότητες υλικών	21

2.3.1. Ικανότητα διαβροχής	22
2.3.2. Υδατική περιεκτικότητα	22
2.3.3. Οξυγονική διαπερατότητα και μεταβιβαστικότητα	23
2.3.4. Συντελεστής ελαστικότητας	24
2.3.5. Διαφάνεια	24
2.3.6. Δείκτης διάθλασης	24
2.3.7. Ιονικό φορτίο	25
2.4. Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής	25
2.5. Εφαρμογή μαλακών φακών επαφής	26
2.5.1. Ακτίνα βασικής καμπυλότητας	26
2.5.2. Ολική διάμετρος	27
2.5.3. Ισχύς	27
2.5.4. Κεντρικό πάχος	27
2.5.5. Αξιολόγηση εφαρμογής	29
<u>Κεφάλαιο 3: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΑΛΑΚΩΝ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΣΤΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ</u>	30
3.1. Αντιδράσεις του επιθηλίου σχετιζόμενες με την υποξία	30
3.2. Ερυθρότητα στο σκληροκερατοειδές όριο	31
3.3. Επιθηλιακή λέπτυνση	31
3.4. Επιθηλιακό οίδημα και μικροκύστες	33
3.5. Επιθηλιακές στίξεις και εκδορές	35
3.6. Lid Wiper Epitheliopathy	35
3.7. Υποκλινική φλεγμονώδης απόκριση	36
<u>Κεφάλαιο 4: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΑΛΑΚΩΝ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ</u>	37
4.1. Βιοχημικές αλλαγές του ενδοθηλίου κατά την χρήση φακών επαφής	37
4.2. Ενδοθηλιοπάθεια από φακούς επαφής	38
4.3. Ενδοθηλιακά «blebs»	39
4.4. Επίδραση της χρήσης μαλακών φακών επαφής στον πολυμεγεθισμό	41

4.5. Επίδραση της χρήσης μαλακών φακών επαφής στον πλειομορφισμό	43
4.6. Επίδραση χρήσης μαλακών φακών στην ενδοθηλιακή πυκνότητα	44

ΜΕΡΟΣ Β΄ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<u>Κεφάλαιο 5: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ</u>	47
5.1. Σκοπός	47
5.2. Δείγμα	47
5.3. Κριτήρια ένταξης	48
5.4. Κριτήρια αποκλεισμού	49
5.5. Μεθοδολογία	50
5.5.1. Οπτική τομογραφία συνοχής προσθίου ημιμορίου	50
5.5.2. Κατοπτρικό μικροσκόπιο	53
5.5.3. Καταγραφή δεδομένων	55
5.5.4. Στατιστική ανάλυση	56
<u>Κεφάλαιο 6: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ</u>	57
6.1. Δημογραφική ανάλυση δείγματος	57
6.2. Περιγραφική ανάλυση δεδομένων κερατοειδικού επιθηλίου	64
6.3. Περιγραφική ανάλυση δεδομένων κερατοειδικού ενδοθηλίου	66
6.4. Αποτελέσματα ελέγχου κανονικότητας	67
6.5. Αποτελέσματα δοκιμασίας t-test	69
6.6. Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης	71
<u>Κεφάλαιο 7: ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u>	72
7.1. Σχολιασμός δείγματος μελέτης	72
7.2. Ερμηνεία ευρημάτων OCT προσθίου ημιμορίου	74
7.3. Ερμηνεία ευρημάτων κατοπτρικού μικροσκοπίου	79
7.4. Περιορισμοί μελέτης	85

Συμπεράσματα-Επίλογος	86
Βιβλιογραφία	88

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διπλωματική εργασία που κρατάτε στα χέρια σας, αποτελεί ένα κράμα βιβλιογραφικής και ερευνητικής μελέτης που εκπονήθηκε την ακαδημαϊκή χρονιά 2023-2024 στα πλαίσια του ΠΜΣ «Κλινική Οπτομετρία και Όραση» του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Στόχος μας μέσα από τις επικείμενες σελίδες, είναι η αποσαφήνιση της υπόθεσης του εάν η χρήση των σύγχρονων μαλακών φακών επαφής συντελεί σε αλλαγές στη μορφολογία του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου.

Η εργασία αυτή χωρίζεται σε δύο μέρη, το πρώτο, που περιλαμβάνει τη βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαθέσιμων επιστημονικών δεδομένων, και το δεύτερο μέρος που αφορά την δική μας ερευνητική μελέτη και τα ευρήματα αυτής.

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί το πιο διαθλαστικά ισχυρό τμήμα του ανθρώπινου οφθαλμού. Η ακεραιότητα και συνεπώς η διαφάνειά του είναι αναγκαία για την διατήρηση της απρόσκοπτης οπτικής λειτουργίας.

Το κερατοειδικό επιθήλιο, η πρώτη στοιβάδα του κερατοειδή, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ποιότητα της όρασης. Καταστάσεις όπως η ξηροφθαλμία ή/και η μη συνετή χρήση φακών επαφής, συχνά αναταράζουν την επιθηλιακή ακεραιότητα, με αποτέλεσμα να περιορίζεται σημαντικά η ποιότητα της όρασης.

Από την άλλη, το κερατοειδικό ενδοθήλιο, η εσωτερικότερη στοιβάδα του κερατοειδή, έχει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της διαθλαστικής ισχύος του κερατοειδή. Ουσιαστικά, το ενδοθήλιο ρυθμίζει τα ποσά υγρασίας στον κερατοειδή με στόχο την αποτροπή του στρωματικού οιδήματος, η ύπαρξη του οποίου αν μη τι άλλο θα περιορίσει σημαντικά την όραση.

Πάνω από 140 εκατομμύρια άνθρωποι χρησιμοποιούν φακούς επαφής σε παγκόσμια κλίμακα, ενώ περίπου 45 εκατομμύρια είναι οι χρήστες φακών επαφής μόνο στις ΗΠΑ.

Η επίδραση της χρήσης των φακών επαφής στον κερατοειδή αποτελεί ένα ευρύ θέμα κλινικού ενδιαφέροντος. Η χρήση φακών επαφής, μπορεί να προκαλέσει πολυάριθμες μορφολογικές και ανοσολογικές μεταβολές που μπορούν να οδηγήσουν σε αλλοίωση της οπτικής οξύτητας, σε φλεγμονή αλλά και στην εγκατάλειψη της χρήσης τους, τα λεγόμενα «drop out».

Το πιο κρίσιμο σημείο της χρήσης των φακών επαφής, είναι η υποξία που προκαλούν, γεγονός που αποδυναμώνει τον επιθηλιακό φραγμό οδηγώντας σε φλεγμονή ή/και μόλυνση. Μια άλλη σημαντική επίδραση της υποξίας, είναι το οίδημα του κερατοειδούς. Από μόνο του, το κερατοειδικό οίδημα δεν αποτελεί αιτία ανησυχίας, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπιθύμητες αλλαγές στη διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού.

Μελέτες του παρελθόντος, έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο κερατοειδικό επιθήλιο και ενδοθήλιο, αλλά στις μέρες μας η έρευνα αυτή μοιάζει στάσιμη μιας και δεν έχουν αξιολογηθεί οι νέοι σχεδιασμοί των φακών επαφής χρησιμοποιώντας τα πιο σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα.

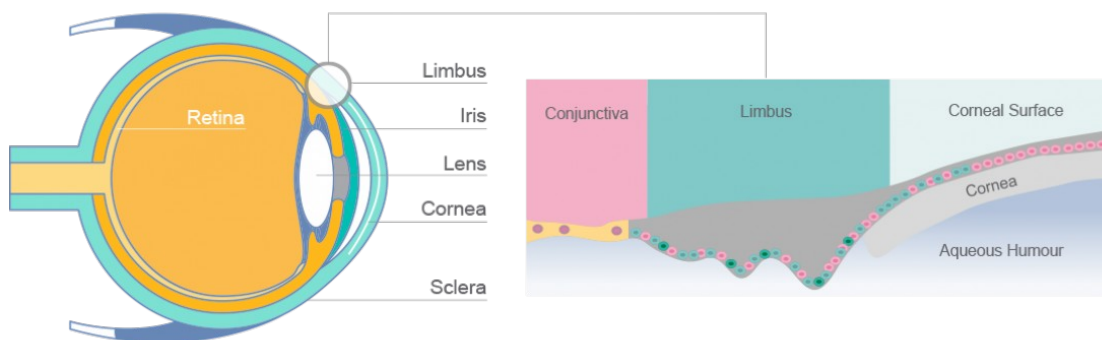
Στην εργασία αυτή ουσιαστικά αναλύονται δεδομένα από 56 οφθαλμούς εκ των οποίων στους 32 γίνεται χρήση μαλακών φακών επαφής για διάστημα άνω των δύο ετών. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των μετρήσεων μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και μη, που προκύπτουν από την οπτική τομογραφία συνοχής και από την κατοπτρική ενδοθηλιοσκόπηση, θα είμαστε εν τέλει σε θέση να απαντήσουμε το ερώτημα που εγείρεται στον τίτλο της παρούσας εργασίας.

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ**1.1. Δομή και ρόλος κερατοειδή**

Ο κερατοειδής και ο σκληρός χιτώνας συγκροτούν το εξωτερικό κέλυφος του οφθαλμικού βολβού. Συγκεκριμένα, οι δύο αυτοί χιτώνες βρίσκονται σε στενή σύνδεση μεταξύ τους στην περιοχή του σκληροκερατοειδούς ορίου, συγκροτώντας έτσι τον ινώδη χιτώνα του οφθαλμού.¹ [Εικ. 1.1] Σε αντίθεση με τον σκληρό, ο κερατοειδής είναι διάφανος, ανάγγειος και πλούσιος σε νεύρα.¹ Αποτελεί το πρόσθιο 1/6 του οφθαλμικού βολβού και ανατομικά εντοπίζεται μπροστά από το κορικό επίπεδο και την ίριδα, οριοθετώντας τον πρόσθιο θάλαμο. [Εικ. 1.1] Ισχύει πως ο κερατοειδής διαθέτει τυπικά χαρακτηριστικά μαλακών βιολογικών υλικών δηλαδή μη γραμμική ελαστική συμπεριφορά και ιξωδοελαστικότητα.²



Εικόνα 1.1. Σχηματική απεικόνιση του κερατοειδούς, του επιπεφυκότα και του σκληροκερατοειδούς ορίου. [Πηγή: www.limbalstemcelldeficiency.com]

Ο ρόλος του κερατοειδικού ιστού είναι διπτός, λειτουργώντας αφενός ως διαθλαστικό μέσο και αφετέρου ως προστατευτικός υμένας.

Πιο συγκεκριμένα, ο κερατοειδής με την συνεισφορά της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας, αποτελεί το κύριο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού, παρέχοντας στο οπτικό σύστημα διαθλαστική ισχύ ίση με 40-42 διοπτρίες (D).^{1,3} Στην εμμετρωπική κατάσταση δηλαδή, η διαθλαστική δύναμη του κερατοειδή αποτελεί τα 2/3 της συνολικής ισχύος του οφθαλμού, που ορίζεται περίπου στις 60-62 διοπτρίες (D). Αξίζει να σημειωθεί πως η ισχύς του κερατοειδή είναι μεγαλύτερη στο κέντρο του, όπου το πάχος του είναι μικρότερο.

Ουσιαστικά, όταν οι φωτεινές ακτίνες διέρχονται από τον κερατοειδή διαθλώνται και αφού διέλθουν από το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου, προσπίπτουν στον κρυσταλλοειδή φακό όπου πραγματοποιείται μια δεύτερη διάθλαση, με στόχο την εστίασή τους στο κεντρικό βοθρίο της ωχράς κηλίδας. Στην οπτική του οφθαλμού, ο κερατοειδής, επειδή προκαλεί σύγκλιση σε παράλληλα διερχόμενες φωτεινές ακτίνες, θεωρείται ένας θετικός μηνίσκος φακός.⁴

Η διαθλαστική ικανότητα του κερατοειδή, οφείλεται τόσο στη διαυγή δομή του όσο και στη διαφορά του δείκτη διάθλασής του από αυτόν του αέρα, αφού ο κερατοειδής έχει δείκτη διάθλασης περίπου 1.38 ενώ ο αέρας περίπου 1.00.¹

Πέρα από διαθλαστική, ο κερατοειδή αποτελεί και προστατευτική δομή. Μαζί με τα βλέφαρα, το δακρυϊκό φιλμ και τον επιπεφυκότα, συγκροτούν μηχανισμούς προστασίας των εσωτερικών δομών του οφθαλμού από σκόνη, ξένα σώματα, παθογόνους και μη μικροοργανισμούς.

Εμβρυολογικά, ο κερατοειδής χιτώνας ξεκινά να σχηματίζεται κατά την έκτη εβδομάδα της κύησης από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας που μετατρέπονται σε μεσεγγυματικά κύτταρα. Κατά τη γέννηση, ο κερατοειδής είναι μεγάλος συγκριτικά με τον υπόλοιπο οφθαλμικό βολβό και λαμβάνει το τελικό του σχήμα μεταξύ πρώτου και δεύτερου χρόνου ζωής, παραμένοντας αμετάβλητος (ως προς το μέγεθος) καθ' όλη τη ζωή του ανθρώπου.

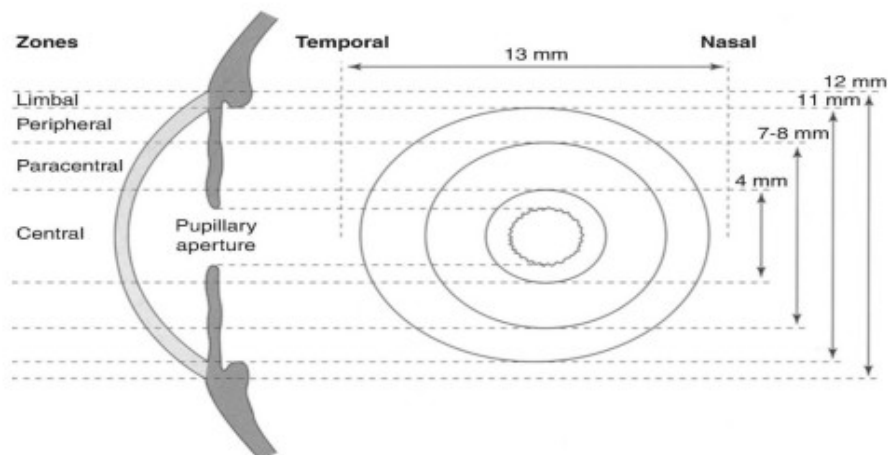
1.2. Διαστάσεις και όρια κερατοειδή

Το σχήμα του κερατοειδή είναι κυρτό και σχετικά ελλειπτικό.¹ Ο κερατοειδής, άλλωστε δεν αποτελεί τμήμα ενός τέλειου σφαιρικού σχηματισμού και ως εκ τούτου χαρακτηρίζεται ως ασφαιρικός. Όσον αφορά τις διαστάσεις του, αυτές ποικίλουν ελαφρά από άτομο σε άτομο, με τη φυλή και το φύλο να διαδραματίζουν κύριο ρόλο. Ωστόσο, οι διάμετροι του κερατοειδικού ιστού, είναι κατά μέσο όρο 11.5-12.00 mm οριζόντια και 10.0-11.5 mm κατακόρυφα.^{3,5} [Εικ. 1.2]

Ο κερατοειδής χιτώνας, χωρίζεται σε δύο ασφαιρικές επιφάνειες, την εμπρόσθια, σε επαφή με το δακρυϊκό φιλμ και την οπίσθια, σε επαφή με το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου. Αναλυτικότερα, η κυρτή εμπρόσθια επιφάνεια του, διαθέτει ακτίνα καμπυλότητας περίπου 7.80 mm, ενώ η κοίλη οπίσθια περίπου 6.50 mm.⁶

Το πάχος του φυσιολογικά είναι περίπου 540-560 μm στη κεντρική μοίρα και αυξάνεται ομαλά και προοδευτικά προς τη περιφέρεια, αγγίζοντας στο περιφερικότερο σημείο ακόμα και τα 800 μm.¹ Η πάχυνση αυτή οφείλεται στη διαφορά καμπυλότητας μεταξύ πρόσθιας και οπίσθιας κερατοειδικής επιφάνειας και είναι απαραίτητη για τη μετάβαση-σύνδεση του κερατοειδούς στον σκληρό.

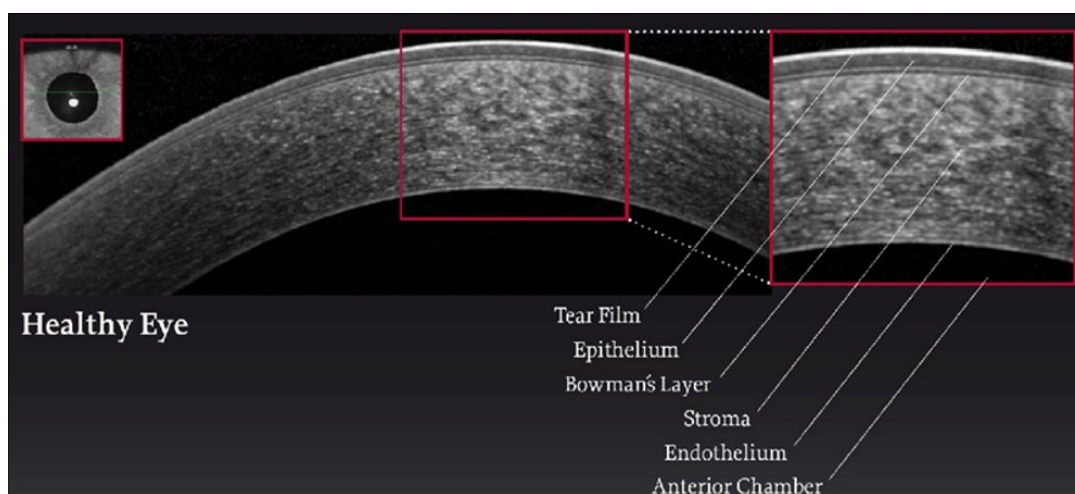
Ανατομικά και για επεμβατικούς λόγους ο κερατοειδής μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις ομόκεντρες ζώνες. [Εικ. 1.2] Αυτές είναι η κεντρική οπτική ζώνη που εντοπίζεται μπροστά από την κόρη, έχοντας διάμετρο 3.0-4.0 mm, η μέση ζώνη με διάμετρο 4.0-7.0 mm, η περιφερική ζώνη με διάμετρο 7.0-11.0 mm και τέλος η σκληροκερατοειδική ζώνη με διάμετρο 11.0-12.0 mm.¹ [Εικ. 1.2]



Εικόνα 1.2. Σχηματική απεικόνιση των ανατομικών ομόκεντρων ζωνών του κερατοειδή. [Πηγή: M. Corbett et al. *Corneal Topography: Principles and applications*]

1.3. Ιστολογική διαστρωμάτωση κερατοειδή

Ο κερατοειδής χιτώνας είναι πολύστιβος και ιστολογικά αποτελείται από μπροστά προς τα πίσω από το επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bowman, το στρώμα, τη μεμβράνη του Descemet (ή Δεσκεμετίος) και το ενδοθήλιο.⁵ [Εικ. 1.3] Σχετικά πρόσφατα, ερευνητές υποστήριξαν το ενδεχόμενο ύπαρξης μια ακόμη στιβάδας, η οποία εντοπίζεται μεταξύ στρώματος και Δεσκεμετίου και ονομάστηκε μεμβράνη του Dua.



Εικόνα 1.3. Απεικόνιση των στιβάδων του κερατοειδή με την χρήση οπτικής τομογραφίας συνοχής (OCT). [Πηγή: www.know-the-eye.com]

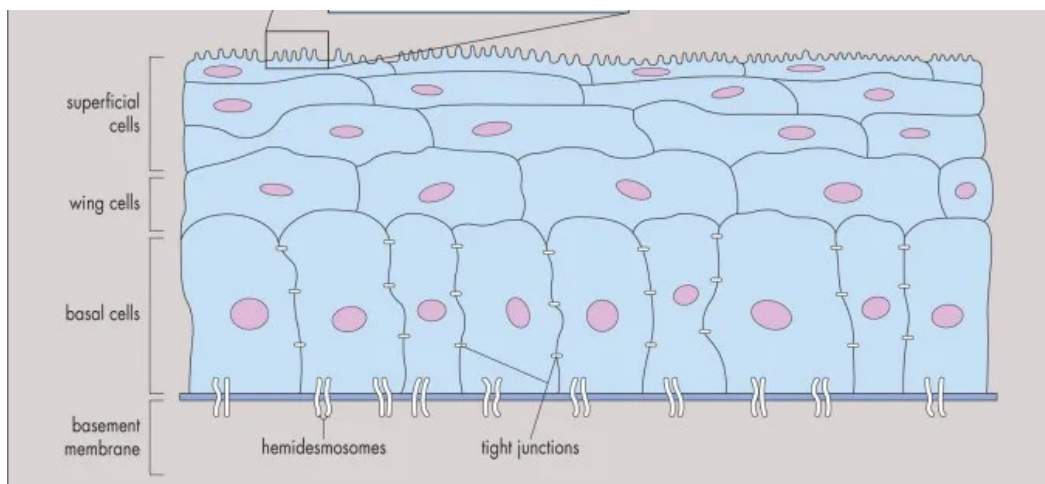
1.3.1. Κερατοειδικό επιθήλιο

Το επιθήλιο είναι η πρώτη στιβάδα κυττάρων που υποδέχεται το φως στο οπτικό σύστημα του οφθαλμού. Το κερατοειδικό επιθήλιο αποτελεί ένα πλακώδες, μη κερατινοποιημένο τμήμα ιστού και περιέχει φυσιολογικά 5 έως 7 επίπεδα κυττάρων. Το πάχος του σε φυσιολογικές συνθήκες αγγίζει τα 50-60 μm, αποτελώντας το περίπου το 10% του συνολικού κερατοειδικού πάχους.⁷ [Εικ. 1.4]

Τα κυτταρικά επίπεδα του επιθηλίου διακρίνονται σε τρία μέρη. [Εικ. 1.4] Το εξωτερικότερο κυτταρικό επίπεδο ή επιπολής κυτταρική στιβάδα, αποτελείται από 2 έως 3 σειρές κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά είναι πεπλατυσμένα σε σχήμα κύβου με οριζόντιους πυρήνες. Διαθέτουν επίσης μικρολάχνες, οι οποίες συμβάλλουν στη συγκράτηση του δακρυϊκού φιλμ προσκολλημένο στην κερατοειδική επιφάνεια.⁷

Στη μέση ζώνη, τα κύτταρα έχουν σχήμα πολυεδρικό, με ωοειδείς πυρήνες. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται «wing cells» και αποπλατύνονται προς την επιφάνεια.¹ [Εικ. 1.4]

Στο εσωτερικότερο επιθηλιακό επίπεδο, τα κύτταρα οργανώνονται σε μια στιβάδα και έχουν σχήμα κυλινδρικό. Το επίπεδο αυτό εμπεριέχει τη βασική επιθηλιακή μεμβράνη η οποία έχει δομή πολύπλοκη λόγω της ποικιλίας των συστατικών της. Αυτά είναι το κολλαγόνο τύπου IV και VI, οι λαμινίνες και οι πρωτεογλυκάνες.⁸ Η εσωτερική αυτή επιθηλιακή στιβάδα, είναι πλούσια σε αυξητικούς παράγοντες, πρωτεΐνες και ένζυμα και είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο και την εύρυθμη λειτουργία ορισμένων βιολογικών διεργασιών όπως η κυτταρική μετανάστευση, η επούλωση πληγών και η αναγεννητική ικανότητα του ιστού.⁹ Έχει πάχος 75-100 nm. [Εικ. 1.4]



Εικόνα 1.4. Σχηματική απεικόνιση της κυτταρικής δομής του κερατοειδικού επιθηλίου. [Πηγή: www.entokeny.com/corneal-anatomy-physiology-and-wound-healing]

Το επιθήλιο, έχει αναγεννητική ικανότητα και σε φυσιολογικές συνθήκες, ανανεώνεται πλήρως κάθε 7-10 ημέρες μέσω της μιτωτικής διαίρεσης που πραγματοποιείται στο σκληροκερατοειδές όριο. Τα γηράσκοντα κύτταρα σταδιακά αποπίπτουν και απομακρύνονται μέσω των δακρύων. Ωστόσο, απαραίτητη προϋπόθεση για την ανανέωση του επιθηλίου, αποτελεί η ύπαρξη ενός υγιούς σκληροκερατοειδούς ορίου, δηλαδή ακέρατου τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά σε αρχέγονα βλαστικά κύτταρα.¹⁰

Ο ρόλος του κερατοειδικού επιθηλίου, είναι κυρίως αμυντικός. Ουσιαστικά, λόγω των ισχυρών και σφιχτών συνδέσεων μεταξύ των κυτταρικών του επιπέδων αλλά και της χαμηλής τιμής συγκολλητικών δυνάμεων, το επιθήλιο, προσφέρει άμυνα στον κερατοειδή, λειτουργώντας ως φραγμός μολυσματικών και μη παραγόντων. Παρόλα αυτά, οι εν λόγω συνδέσεις, προσδίδουν επιλεκτική διεισδυτικότητα στο επιθήλιο προκειμένου να εισχωρούν στον κερατοειδή όλες οι χρήσιμες ουσίες από τη προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα και την ατμόσφαιρα.

1.3.2. Μembrάνη Bowman

Η μεμβράνη Bowman βρίσκεται σε άμεση σύνδεση με το επιθήλιο, κάτω από αυτό και το πάχος της κυμαίνεται φυσιολογικά από 8 έως 12 μm .¹ Στην πραγματικότητα, αποτελεί ένα τροποποιημένο μέρος του κερατοειδικού στρώματος στο οποίο μεταπίπτει. Η τροποποίηση της Bowman από το πρόσθιο στρώμα, έγκειται στην παρουσία μιας ειδικής πρωτεογλυκάνης πλούσιας σε λευκίνη, της κερατοκάνης.¹¹

Πρόκειται για μια ακυτταρική μεμβράνη που αποτελείται κυρίως από πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο τύπου I, III, V και VI που σχηματίζουν ινίδια με διάμετρο 20-30 nm.⁴ Τα λεπτά ινίδια κολλαγόνου, είναι τυχαία και άναρχα κατανεμημένα, σχηματίζοντας ένα πυκνό δίκτυο το οποίο δεν ανανεώνεται.^{12,13} Αξίζει να αναφερθεί πως η μεμβράνη του Bowman καταλήγει, τερματίζοντας απότομα στο σκληροκερατοειδές όριο.

Ο ρόλος της, εντοπίζεται στη διατήρηση της συνοχής και της σταθερότητας του κερατοειδή, καθώς δρα ως μέσω για την πρόσφυση του επιθηλίου στο στρώμα.¹⁴

1.3.3. Κερατοειδικό στρώμα

Το στρώμα του κερατοειδή καταλαμβάνει το 80-90% του συνολικού πάχους του ιστού, έχοντας σε φυσιολογικές συνθήκες πάχος περί τα 500 μm .¹⁵ Όσον αφορά τη δομική του σύσταση, το στρώμα, αποτελεί μια πυκνή και διάφανη στιβάδα κυττάρων που περιέχει κατά 78% νερό, 15% κολλαγόνο διάφορων τύπων και 7% μη-κολλαγονούχες πρωτεΐνες και άλατα.¹⁴

Τα πολλαπλά πέταλα κολλαγονούχων ινών που περιέχει, είναι κατανεμημένα με τάξη, παράλληλα ως προς την οφθαλμική επιφάνεια, γεγονός που καθιστά το στρώμα απόλυτα διάφανο. Τα διαστήματα μεταξύ των κολλαγονούχων πετάλων, διατηρούνται από θεμέλια ουσία, κερατάνη και ινοβλάστες.¹⁶ Η εξωκυτταρική του μήτρα, παράγει τα κερατοκύτταρα που χρησιμεύουν ως πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της κυτταρικής βλάβης.¹⁷

Οι πυκνές παράλληλες ίνες κολλαγόνου με διάμετρο περίπου 26 nm, απαρτίζονται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, ενώ σε μικρή ποσότητα συναντώνται κολλαγόνο τύπου III, IV και V.¹⁷ Οι ίνες αυτές, είναι κατανεμημένες σε περίπου 250 δεσμίδες οι οποίες βρίσκονται εμβυθισμένες σε γλυκοζαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες.⁷ Η παραπάνω διάταξη προσδίδει μηχανική σταθερότητα, χαρακτηριστικό σχήμα, διαύγεια και ελαστικότητα στον κερατοειδή χιτώνα. Τέλος, το στρώμα δεν ανανεώνεται και δεν επουλώνει έπειτα από τραυματισμούς, σχηματίζοντας αδιαφάνειες.

1.3.4. Μεμβράνη Descemet

Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη ή Descemet, αποτελεί ένα διακριτό χωροταξικό όριο ανάμεσα στο στρώμα και το κερατοειδικό ενδοθήλιο. Το πάχος της κατά την γέννηση, ορίζεται στα 2-4 μm, το οποίο αυξάνεται με την ηλικία αγγίζοντας ακόμη και τα 10 μm. Παρόλα αυτά, ο μέσος όρος στον ενήλικο πληθυσμό είναι τα 7 μm.¹

Δομικά, η Δεσκεμέτειος μεμβράνη αποτελείται από δύο ζώνες. Η εμπρόσθια ζώνη, έχει δικτυωτή μορφή και σχηματίζεται κατά την εμβρυική περίοδο.³ Από την άλλη, η οπίσθια ζώνη, είναι λεπτή με κοκκιώδη όψη και σχηματίζεται σε βάθος χρόνου έπειτα από τη γέννηση.³ Η Δεσκεμέτειος συγκροτείται από ίνες κολλαγόνου τύπου IV οι οποίες κατανέμονται σε εξαγωνική σταυρωτή διάταξη, φιμπρονεκτίνη και θειική κερατάνη.

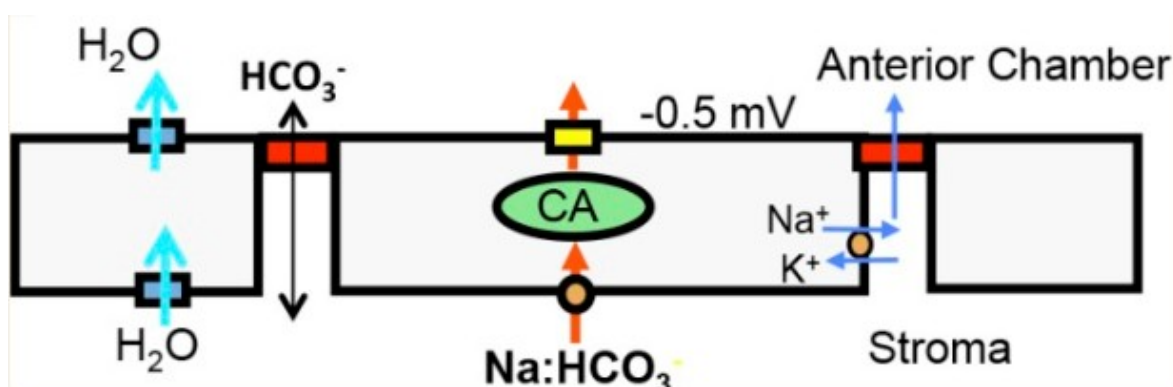
Η Δεσκεμέτειος, λειτουργεί ως μέσο πρόσφυσης του ενδοθηλίου στο στρώμα, ενώ παράλληλα συμβάλει στη μεταβίβαση θρεπτικών ουσιών από το ενδοθήλιο στο στρώμα καθώς και στη διατήρηση της ομαλής κερατοειδικής καμπυλότητας.¹⁸ Συνεπώς, η ακεραιότητά της είναι σημαντική τόσο για τη δομή όσο και για την ομοίωση του κερατοειδικού ιστού. Αξίζει να αναφερθεί τέλος, πως διαθέτει φτωχή αναγεννητική ικανότητα, ειδικά σε περιπτώσεις μεγάλων τραυματισμών ή μολύνσεων.

1.3.5. Κερατοειδικό ενδοθήλιο

Το κερατοειδικό ενδοθήλιο συγκροτεί μια μονή στιβάδα διαφοροποιημένων επιθηλιακών κυττάρων η οποία καλύπτει το εσωτερικότερο τμήμα του κερατοειδή.¹⁹ Τα κύτταρα αυτά είναι εξαγωνικά και συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρούς δεσμούς, σχηματίζοντας ένα ενιαίο μωσαϊκό. Στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών συναντώνται μιτοχόνδρια καθώς και συσκευή «Golgi», ενδεικτικό της ενεργούς μεταφοράς θρεπτικών ουσιών.⁷ Το ενδοθήλιο, είναι η πιο μεταβολικά ενεργή στιβάδα του κερατοειδή, αλλά ταυτόχρονα και η πιο ευαίσθητη σε βλάβες.²⁰

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που γειτνιάζουν, επικοινωνούν μεταβολικά μεταξύ τους μιας και στην κυτταρική τους μεμβράνη βρίσκονται σε πληθώρα αντλίες ιόντων Na^+/K^+ , ενδεικτικές της ομοιοστατικής δραστηριότητας.²¹ [Εικ. 1.5]

Το ενδοθήλιο, λειτουργεί ως ένας ημιδιαπερατός φραγμός, ελέγχοντας με τον τρόπο αυτό, την ανταλλαγή υγρών, ηλεκτρολυτών και πρωτεϊνών μεταξύ υδατοειδούς υγρού και κερατοειδή. Ο κύριος ρόλος του ενδοθηλίου, είναι η ρύθμιση της υγρασίας του στρώματος απομακρύνοντας από αυτό, σαν αντλία, την περίσσεια υγρού και μεταβιβάζοντάς την στον πρόσθιο θάλαμο.²² [Εικ. 1.5] Με τον παραπάνω ενεργητικό μηχανισμό αποφεύγεται το οίδημα και συνεπώς η αδιαφάνεια του κερατοειδή.^{23,24}



Εικόνα 1.5. Απλοποιημένο διάγραμμα της λειτουργίας της ενδοθηλιακής αντλίας. Παρατηρείται πρόσληψη HCO_3^- εξαρτώμενη από Na^+ αποδίδοντας NaHCO_3 που ουσιαστικά δημιουργεί μια τάση και οσμωτική πίεση. [Πηγή: doi: 10.1152/ajrcell.00095.2016]

Όπως και στο επιθήλιο, έτσι και στο ενδοθήλιο συναντώνται πρωτεϊνικά συστατικά κυτταροσκελετού και πιο συγκεκριμένα νημάτια ακτίνης, ενδιάμεσα νημάτια και μικροσωληνίσκοι.²⁵

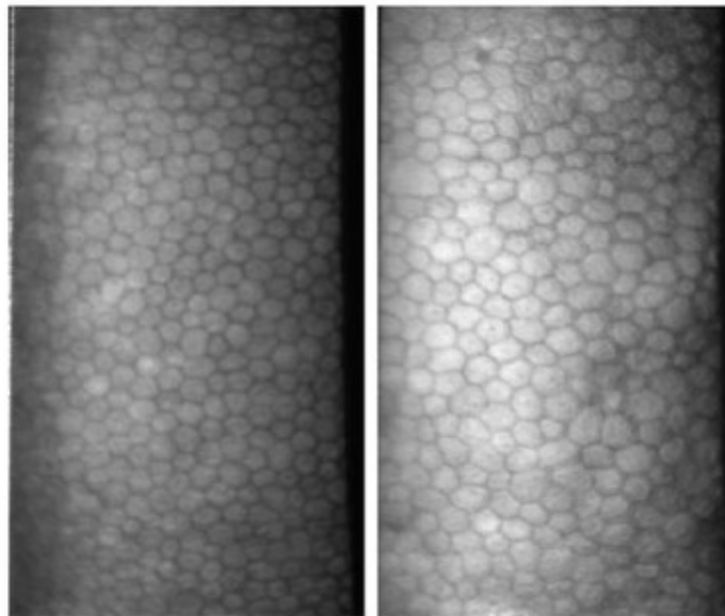
Σε αντίθεση με το εύπλαστο επιθήλιο, το ενδοθήλιο δεν αναγεννάτε μιας και τα κύτταρά του δεν παρουσιάζουν μιτωτικές ιδιότητες. Αφού δεν αναγεννάτε, οποιαδήποτε βλάβη στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, καλύπτεται μόνο με μετανάστευση και επέκταση των υπαρχόντων κυττάρων.²⁶

Ουσιαστικά, κατά τη γέννηση, τα κύτταρα του ενδοθηλίου κατανέμονται ομοιόμορφα στην οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, λαμβάνοντας πολυεδρικό σχήμα και ταυτόχρονα εξασφαλίζοντας πλήρη κάλυψη. [Εικ. 1.6] Το 70-80% των κυττάρων σε εκείνη τη φάση έχουν το σχήμα εξαγώνου. Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων στην αρχή της ζωής του ανθρώπου είναι κατά μέσο όρο 3.200 κύτταρα/mm² (2.700-3.700 κύτταρα/mm²), τα οποία μειώνονται φυσιολογικά με την ηλικία σε περίπου 2.200 κύτταρα/mm² (1.000-3.000 κύτταρα/mm²) στην ηλικία των 80 ετών.^{27,28,29} Η εν λόγω μείωση των κυττάρων έχει ρυθμό 0.25% ή 0.60% ανά έτος, μια διαφορά που εντοπίζεται ανάμεσα στις μελέτες. Στον υγιή ενήλικο πληθυσμό, ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων υπολογίζεται περίπου στα 2.800 κύτταρα/mm² και πιο συγκεκριμένα μεταξύ 2.764-2.940 κύτταρα/mm².^{30,31,32} [Εικ. 1.6] Για τη διατήρηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου και συνεπώς για την εξασφάλιση της διαύγειας του κερατοειδικού ιστού, απαιτείται ένας ελάχιστος αριθμός κυττάρων/mm² μεταξύ 400-700.³³

Τα κύτταρα του ενδοθηλίου διαθέτουν δύο αξιοσημείωτες ιδιότητες. Παρουσιάζουν πλειομορφισμό και πολυμεγεθισμό. Έτσι, καθώς ο αριθμός τους προοδευτικά μειώνεται είτε λόγω ηλικίας, είτε λόγω παθολογιών, τα εναπομείναντα κύτταρα αλλάζουν το σχήμα (πλειομορφισμός) και το μέγεθός τους (πολυμεγεθισμός) ώστε να καλύψουν το κενό που δημιούργησε η μείωση των κυττάρων.³⁴ Η κάλυψη του κενού που δημιουργούν τα θανόντα κύτταρα, είναι πολύ σημαντικό να πληρωθεί από γειτονικά κύτταρα για να μην κινδυνεύσει η ακεραιότητα της ενδοθηλιακής αντλίας, κρίσιμη για την ομοίωση του κερατοειδή.

Η ιδιότητα του πολυμεγεθισμού είναι χαρακτηριστική της φυσιολογικής κυτταρικής κίνησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και διαδραματίζει κύριο ρόλο στον μηχανισμό επούλωσης του ενδοθηλίου. [Εικ. 1.6] Πάντοτε υπάρχει ένας βαθμός πολυμεγεθισμού στο κερατοειδικό ενδοθήλιο, ο οποίος εκφράζεται μέσα από τον συντελεστή διακύμανσης (coefficient of variation, CV ή COV). Σε φυσιολογικές συνθήκες ο δείκτης CV κυμαίνεται μεταξύ 0.22 και 0.31 ή 22-31%.³⁵

Από την άλλη πλευρά, ως πλειομορφισμός, ορίζεται η διακύμανση του σχήματος των ενδοθηλιακών κυττάρων και η απόκλισή τους από το σύνηθες εξαγωνικό τους σχήμα, γεγονός που προσβάλλει την σταθερότητα του ενδοθηλιακού μωσαϊκού. Ο πλειομορφισμός εμφανίζεται δευτερογενώς σε κατάσταση παθολογίας, κατά τη χρήση φακών επαφής και φυσιολογικά κατά τη γήρανση. Εάν το ενδοθήλιο ενός ατόμου παρουσιάζει εξαγωνικότητα (% HEX ή % Ex) μικρότερη από 50% τότε υπάρχει σημαντικός πλειομορφισμός.³⁶ Ο έντονος πλειομορφισμός επηρεάζει δραστικά την λειτουργικότητα της ενεργής ενδοθηλιακής αντλίας, δημιουργώντας δυνητικά κερατοειδικό οίδημα σε ακραίες καταστάσεις.³⁶



Εικόνα 1.6. Αριστερά η μικροσκοπική εικόνα υγιούς ενδοθηλίου και δεξιά η εικόνα ενδοθηλίου με πολυμεγεθισμό. [Πηγή: DOI: 10.17077/otia.1023]

1.4. Θρέψη και νεύρωση κερατοειδή

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, ο κερατοειδής χιτώνας στερείται αγγείων. Η ύπαρξη αγγείων στην κερατοειδική επιφάνεια, η λεγόμενη νεοαγγείωση, συνδέεται με παθολογικές καταστάσεις συχνά προερχόμενων από τη κακή χρήση φακών επαφής και από την υποξία που επιφέρει η μακροχρόνια χρήση τους.

Η θρέψη του κερατοειδή, γίνεται με διάχυση οξυγόνου από τα τριχοειδή αγγεία των πρόσθιων ακτινοειδών αρτηριών του σκληρού και του επιπεφυκότα, τα οποία τερματίζουν στο σκληροκερατοειδές όριο.¹

Επιπρόσθετα, στην παροχή οξυγόνου και άλλων θρεπτικών ουσιών όπως η γλυκόζη και τα 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 οξυγόνωσης του κερατοειδή, προέρχεται από τον ατμοσφαιρικό αέρα και μέσω των δακρύων. Για αυτό τον λόγο απαιτείται προσεκτική εφαρμογή και τακτική παρακολούθηση κατά τη χρήση φακών επαφής.

Από την άλλη, το υδατοειδές υγρό του προσθίου θαλάμου, αφενός παρέχει στον κερατοειδή οξυγόνο καθώς και συμβάλει στην αποχέτευση των μεταβολικών αποβλήτων του ιστού και αφετέρου, ως ρυθμιστής της ενδοφθάλμιας πίεσης, συμβάλει στη διατήρηση του φυσιολογικού κερατοειδικού σχήματος.³⁷

Όσον αφορά τη νεύρωση, ο κερατοειδής, είναι ένας από τους πιο πλούσιους σε νεύρα ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού.

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 και τον διαμοιρασμό των δακρύων μέσω του βλεφαρισμού.

Οι νευρικές ίνες του κερατοειδή προέρχονται από τον οφθαλμικό κλάδο του τριδύμου νεύρου.⁵ Οι νευρικές αυτές ίνες ακολουθούν μια πορεία η οποία ξεκινά με τη διείσδυσή τους στον σκληρό χιτώνα, αρκετά κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο. Έπειτα, διακλαδίζονται, σχηματίζοντας ένα πυκνό πλέγμα από το οποίο οι κλάδοι εισχωρούν στο στρώμα. Ύστερα από διαδοχικές διακλαδώσεις, οι νευρικές ίνες, χάνουν το έλυτρο μυελίνης και ενώνονται σχηματίζοντας ένα πυκνό υποεπιθηλιακό πλέγμα.¹ Λόγω της απουσίας ελύτρου μυελίνης, οι ίνες αυτές, είναι δύσκολα ορατές και δεν παρεμποδίζουν την απρόσκοπτη οπτική λειτουργία.

Η αισθητικότητα του κερατοειδή είναι πιο έντονη στο κέντρο του και κατά μήκος του οριζόντιου μεσημβρινού. Επίσης, η πυκνότητα των κερατοειδικών νεύρων μειώνεται σταδιακά με την ηλικία.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, το ενδοθήλιο και η Δεσκεμέτειος μεμβράνη δεν έχουν αισθητηριακή νεύρωση.

1.5. Ομοιόσταση κερατοειδή και φακοί επαφής

Ως ομοιόσταση ορίζεται η ικανότητα ενός οργανισμού ή ενός ιστού να διατηρεί σχετικά σταθερές τις συνθήκες στο εσωτερικό του ανεξάρτητα από τις συνθήκες που επικρατούν στο εξωτερικό του περιβάλλον. Γενικά, η διατήρηση της ομοιόστασης του κερατοειδικού ιστού, απαιτεί τη δυναμική ισορροπία μεταξύ του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης των κυττάρων του.^{38,39}

Πιο αναλυτικά, η ακεραιότητα των ομοιοστατικών μηχανισμών του κερατοειδή αποτελεί ένα μείζον ζήτημα όσον αφορά τη διατήρηση της διαύγειας του ιστού, η οποία είναι προαπαιτούμενη για την απρόσκοπτη οπτική λειτουργία.⁴⁰ Συνήθως, η ομαλή μεταβολική δραστηριότητα του κερατοειδή και κατ' επέκταση η ομοιόστασή του, αντανακλώνεται στην κερατοειδική παχυμετρία. Γενικά, το πάχος του κερατοειδή, διατηρείται σταθερό σε διαταραχές της ομοιόστασης, με την προϋπόθεση όμως να παρέχεται μια επαρκής ποσότητα οξυγόνου. Παρόλα αυτά, η χρήση μαλακών φακών επαφής, μακροπρόθεσμα, ενέχει το ρίσκο δημιουργίας οιδήματος στον κερατοειδή, λόγω της μειωμένης οξυγόνωσης του ιστού.^{41,42}

Οι αλλαγές του κερατοειδικού πάχους, οφείλονται είτε στο εύπλαστο επιθήλιο που βρίσκεται σε στενή επαφή με τον φακό επαφής, είτε στο οιδηματώδες στρώμα και κατ' επέκταση στο προσβεβλημένο δυνητικά ενδοθήλιο.^{43,44} Ωστόσο, η χρήση αποκλειστικά του κερατοειδικού πάχους για την αξιολόγηση της υποξίας, αποτελεί μια υπεραπλούστευση. Για τον λόγο αυτό, πολλές μελέτες, επικεντρώνονται στα ποσοστά αδιαφάνειας του κερατοειδή ως βιοδείκτη για την αξιολόγηση της οφθαλμικής υγείας και της επίδρασης των φακών επαφής σε αυτή.⁴⁵

Έχει αποδειχτεί πως τα κερατοκύτταρα του κερατοειδούς υφίστανται μορφολογικές αλλαγές ως απόκριση στο χρόνιο οίδημα που προκαλούν οι φακοί επαφής.⁴⁶ Ο Holden και η ομάδα του, παρατήρησαν αύξηση της τάξης του 2.5% στο πάχος του στρώματος σε χρήστες φακών επαφής αμέσως μετά την αφαίρεση των φακών αλλά μείωση του πάχους, σε επίπεδα κάτω από το φυσιολογικό, την επόμενη ημέρα.⁴⁷

Μια σημαντική πενταετής μελέτη έδειξε πως έπειτα από 7 ημέρες ολονύκτιας χρήσης μαλακών φακών επαφής το στρώμα ήταν κατά μέσο όρο 11 μm λεπτότερο από την αρχική του τιμή.⁴⁷ Η εν λόγω λέπτυνση αποδόθηκε στη χρόνια διόγκωση των στρωματικών κερατοκυττάρων με συνεπακόλουθο τη μείωση της ικανότητάς τους για σύνθεση των στρωματικών συστατικών.^{47,48} Βιοχημικά, η στρωματική λέπτυνση μπορεί να είναι είτε το αποτέλεσμα της μειωμένης σύνθεσης των γλυκοπρωτεϊνών και των πρωτεογλυκάνων από τα κερατοκύτταρα, είτε το αποτέλεσμα της διάχυση του γαλακτικού οξέως λόγω χρόνιας υποξίας.⁴⁷ Πέρα όμως από την υποξία, έχει υποστηριχθεί πως υπάρχει δυνητικά μηχανική αιτιολογία πίσω από την τροποποίηση των κερατοκυττάρων του στρώματος.⁴⁹ Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που αντικρούουν τα παραπάνω.⁵⁰

Κλινικά, η επιθηλιακή ή/και η ενδοθηλιακή βλάβη θα προκαλέσει οίδημα στον κερατοειδή. Ωστόσο, σε κερατοειδείς που έχουν μελετηθεί *in vitro* και έχει αντικατασταθεί το επιθήλιο από έλαιο σιλικόνης, φαίνεται να μπορούν να διατηρήσουν το πάχος τους, ενώ η αφαίρεση του ενδοθηλίου οδηγεί σε οίδημα.⁵¹ Φυσικά, για την ομαλή μεταβολική διαδικασία, πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζει το κερατοειδικό ενδοθήλιο, έχοντας την ιδιότητα ενεργούς αντλίας.⁵² Οποιαδήποτε διαταραχή στα κύτταρα του ενδοθηλίου μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην διαπερατότητα των κερατοειδικών φραγμών αλλά και δυσλειτουργία της ενεργούς αντλίας.⁵³ Έτσι, το ενδοθήλιο είναι κυρίως υπεύθυνο για την ισορροπία των υγρών στον κερατοειδή, ενώ το επιθήλιο χρησιμεύει ως σημαντικός φραγμός με το εξωτερικό περιβάλλον.

Η διατήρηση της ομοιόστασης του επιθηλίου από την άλλη, είναι απαραίτητη για την απρόσκοπτη λειτουργία της όρασης, καθώς η διατήρηση της ομοιόστασης του επιθηλίου εξασφαλίζει τη δημιουργία της πρώτης διαθλαστικής επιφάνειας, αυτής ανάμεσα στο επιθήλιο και στο δακρυϊκό φιλμ. Αξίζει να αναφερθεί πως η διατήρηση της ομοιόστασης του επιθηλίου, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα βλαστοκύτταρα που βρίσκονται στο σκληροκερατοειδές όριο.⁵⁴ Τα τελευταία 20 χρόνια, έρευνες έχουν δείξει πως η χρήση μαλακών φακών επαφής, απουσία φλεγμονής ή τραυματισμού, επηρεάζει σημαντικά τον φυσιολογικό ομοιοστατικό μηχανισμό του επιθηλίου, οδηγώντας σε μειωμένη απόπτωση των επιφανειακών κυττάρων καθώς και σε μειωμένο επιθηλιακό πολλαπλασιασμό.⁵⁵ Η κλινική έκφραση των παραπάνω είναι η καθιέρωση μιας «στάσιμης» επιθηλιακής στιβάδας με ενδεχομένως μειωμένο κεντρικό πάχος.⁵⁵

Η κερατοειδική ομοιόσταση επίσης, είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την υγεία της προκεράτιας δακρυϊκής στιβάδας. Είναι γνωστό, πως όταν ένας φακός επαφής τοποθετείται στην οφθαλμική επιφάνεια, χωρίζει το δακρυϊκό φιλμ σε δύο μέρη, ένα μπροστά και ένα πίσω από τον φακό. Επίσης, σημαντικοί παράγοντες της ομοιόστασης της οφθαλμικής επιφάνειας και του κερατοειδή, είναι οι ηλεκτρολύτες που συναντώνται στα δάκρυα, όπως το χλωριούχο νάτριο, το κάλιο, το χλώριο, το μαγνήσιο και το ασβέστιο. Με βάση τα παραπάνω, το υγιές δακρυϊκό φιλμ μπορεί να θεωρηθεί χαρακτηριστικό της οφθαλμικής υγείας, επειδή μπορεί να επηρεάσει την όραση, την άνεση των φακών επαφής και επιπλέον την προστασία και την ενυδάτωση του κερατοειδούς.

Επιπροσθέτως, λόγω της υποξίας, ο κερατοειδής καθίσταται εκτεθειμένος σε μολύνσεις. Αναλυτικότερα, η υποξία που προέρχεται από την αλόγιστη και παρατεταμένη χρήση των μαλακών φακών επαφής, προκαλεί την ανασύνθεση των υποδοχέων του βακτηρίου της ψευδομονάδας (*Pseudomonas Aeruginosa*) στην επιφάνεια του κερατοειδή, καθιστώντας τον ευάλωτο σε βακτηριακές αλλά και μικροβιακές μολύνσεις.⁵⁵ Έχει επιβεβαιωθεί πως σε σύγκριση με την καθημερινή-περιστασιακή χρήση, η ολονύκτια-παρατεταμένη χρήση φακών επαφής παρουσιάζει τέσσερις φορές μεγαλύτερο ρίσκο για την εμφάνιση μικροβιακής κερατίτιδας.⁵⁶ Άλλωστε, κατά τη διάρκεια του βραδινού ύπνου, η παραγωγή των δακρύων και η παροχή οξυγόνου μειώνεται και η οφθαλμική επιφάνεια γίνεται πιο επιρρεπής σε μολύνσεις.⁵⁷

ΜΑΛΑΚΟΙ ΦΑΚΟΙ ΕΠΑΦΗΣ

2.1. Ιστορική επισκόπηση

Οι φακοί επαφής αποτελούν ιατροτεχνολογικές «συσκευές» οι οποίες χρησιμοποιούνται είτε για την διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων του οφθαλμού, είτε για την αντιμετώπιση παθολογιών της οφθαλμικής επιφάνειας και του κερατοειδή. Σε κάθε περίπτωση, για την επίτευξη της απαιτούμενης απόδοσης και επίδοσης πρέπει οι φακοί αφενός να διατηρούν ανεπηρέαστη την ανατομία και την φυσιολογία του οφθαλμού και αφετέρου να προκαλούν μεταβολές στον οφθαλμό μόνο κατά παραγγελία, για παράδειγμα κατά την ορθοκερατολογία.

Αν και η χρήση των φακών επαφής γενικά ξεκίνησε στα τέλη του 19ου αιώνα, πολλοί ερευνητές των εποχών είχαν αναλωθεί στο να περιγράψουν την πιθανότητα ύπαρξης μιας «συσκευής» η οποία όταν εφαρμόζεται στον οφθαλμικό βολβό να αλλάζει τη διαθλαστική του ισχύ. Ένα σκαρίφημα του 1508 από τον Λεονάρντο ντα Βίντσι αποτελεί ίσως την πρώτη καταγεγραμμένη προσπάθεια για την δημιουργία μιας «συσκευής» που να μπορεί να τροποποιεί τις διαθλαστικές παραμέτρους του κερατοειδή. Η εικόνα του ντα Βίντσι απεικόνιζε ουσιαστικά έναν οφθαλμό (και ολόκληρο το πρόσωπο) βυθισμένο σε ένα γυάλινο μπολ γεμάτο με νερό.⁵⁸

Η αρχή των σύγχρονων μαλακών φακών επαφής τοποθετείται στο έτος 1936 όπου εισήχθησαν οι πρώτοι οργανικοί φακοί επαφής με την διάδοση του υλικού «PMMA».⁵⁸

Οι μαλακοί φακοί επαφής εφευρέθηκαν κατά την δεκαετία του 1970 με την παραγωγή του υλικού «HEMA» στην τότε Τσεχοσλοβακία, ενώ διαδόθηκαν ευρέως από την αμερικάνικη εταιρεία «Bausch & Lomb» το 1972.⁵⁸ Οι φακοί εκείνης της περιόδου, κατασκευάζονταν από συμβατική υδρογέλη και η περιεκτικότητά τους σε νερό ήταν άκρως σημαντική για την παροχή οξυγόνου στον κερατοειδικό ιστό. Φυσικά, τα επίπεδα οξυγονικής διαπερατότητας δεν ήταν τα ίδια με τα υλικά που χρησιμοποιούνται σήμερα.

Λέγεται πως στα πρώτα χρόνια κυκλοφορίας των μαλακών φακών επαφής, δεν υπήρχε ξεκάθαρο πλάνο αντικατάστασης των φακών, μιας και οι χρήστες τους φορούσαν μέχρις ότου αισθανθούν ενοχλήσεις, γεγονός απειλητικό για την οφθαλμική υγεία και την όραση. Σε εκείνο το σημείο η «Johnson & Johnson» δημιούργησε τον πρώτο φακό εβδομαδιαίας αντικατάστασης το 1988, ενώ το 1994 η ίδια εταιρεία δημιούργησε τον πρώτο φακό επαφής ημερήσιας αντικατάστασης.⁵⁸

Οι μαλακοί φακοί υδρογέλης βρήκαν μεγάλη ανταπόκριση από το καταναλωτικό κοινό, ωστόσο η έρευνα δεν περιορίστηκε εκεί αλλά αναπτύχθηκε περαιτέρω, αναζητώντας λεπτότερα, πιο διαπερατά και πιο βιοσυμβατά υλικά, αναζήτηση που συνεχίζεται μέχρι και σήμερα. Έτσι, στα τέλη της δεκαετίας του 1990 κυκλοφόρησαν οι πρώτοι φακοί επαφής από σιλικόνη-υδρογέλη ταυτόχρονα από 2 εταιρείες.⁵⁹ Αν και πράγματι, αυτοί οι φακοί παρουσίαζαν λιγότερες υποξικές συνέπειες συγκριτικά με τους φακούς επαφής υδρογέλης, παρατηρήθηκαν εμβιομηχανικές τροποποιήσεις του κερατοειδή κατά την χρήση τους, γεγονός το οποίο οφείλεται ενδεχομένως στην ακαμψία που τους χαρακτηρίζει. Οι φακοί επαφής σιλικόνης-υδρογέλης συνδυάζαν και εξακολουθούν να συνδυάζουν την υψηλή οξυγονική διαπερατότητα της σιλικόνης με την άνεση της υδρόφιλης υδρογέλης.

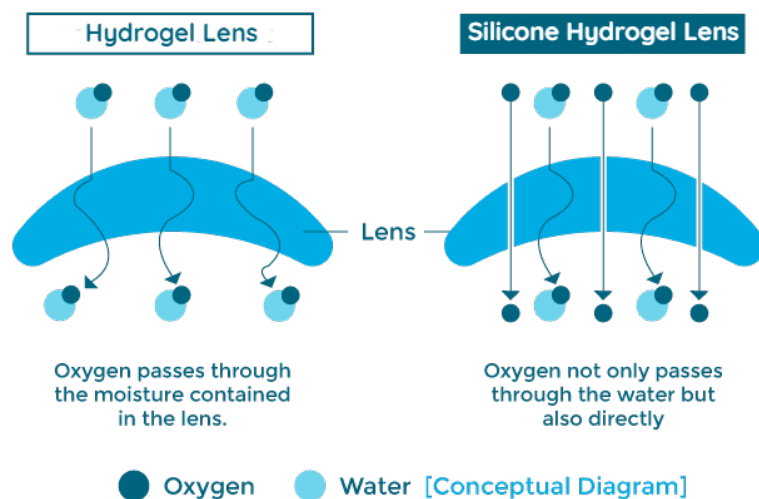
Σήμερα, κυκλοφορούν μαλακοί φακοί επαφής που προσφέρουν υψηλή οξυγονική διαπερατότητα, εξαιρετική άνεση και ασύγκριτη όραση. Οι μαλακοί φακοί επαφής κατασκευάζονται σε σφαιρικούς, τορικούς και πολυεστιακούς σχεδιασμούς, ενώ πιο εξειδικευμένες κατασκευές υπάρχουν για την εφαρμογή σε πιο απαιτητικές περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στον κερατόκωνο. Ωστόσο, ο αντίκτυπος που έχουν οι μαλακοί φακοί επαφής στην φυσιολογία του κερατοειδή παραμένει ίσως ακόμη μια γκρίζα ζώνη για τους ειδικούς οπτομέτρους και οφθαλμιάτρους.

2.2. Υλικά μαλακών φακών επαφής

Η υδρογέλη είναι το βασικότερο υδρόφιλο υλικό, αλλά φυσικά στην ίδια κατηγορία κατατάσσεται και η σιλικόνη-υδρογέλη. Στην ομάδα των υδρογέλων εμπίπτει μια ομπρέλα υδρόφιλων υλικών τα οποία ουσιαστικά είναι πολυμερή που αποτελούν εξέλιξη του «HEMA», του πρώτου υδρόφιλου υλικού φακών επαφής.

Η σιλικόνη δεν είναι υδρόφιλο υλικό, ενώ μόνο όταν συνδυαστεί με μονομερή υδρογέλης, αποκτά υδρόφιλο προφίλ. Οι παραπάνω δύο τύποι μαλακών φακών επαφής, είναι εξαιρετικά εύκαμπτοι και κατασκευάζονται από πολυμερή τα οποία έχουν την ιδιότητα να απορροφούν και να δεσμεύουν υδατικούς παράγοντες.⁵⁹ [Εικ. 2.1.]

Λόγω της ευκαμψίας τους, οι φακοί αυτοί, προσαρμόζονται στο σχήμα του κερατοειδή ενώ μπορούν να διπλωθούν και έπειτα να επιστρέψουν στην αρχική τους μορφή. Επίσης, μπορούν να φορεθούν και από τις δύο πλευρές, χωρίς να αλλοιωθούν τα οπτικά τους, προκαλώντας ενδεχομένως την αίσθηση ξένου σώματος στον χρήστη.⁵⁹



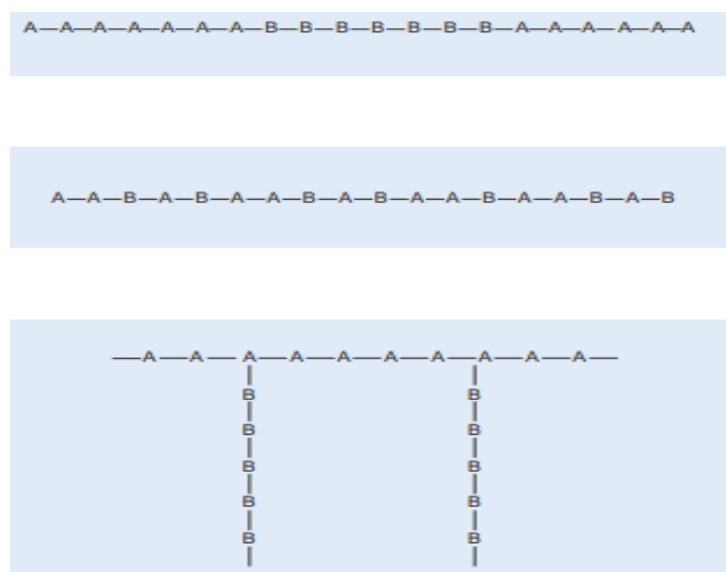
Εικόνα 2.1. Διαφορές τρόπου οξυγόνωσης μεταξύ υλικών υδρογέλης και σιλικόνης-υδρογέλης. [Πηγή: www.spexmaster.com/contact-lenses-buying-guide/]

2.3. Ιδιότητες υλικών

Τα υλικά των φακών επαφής ανήκουν στην κατηγορία των βιοπολυμερών. Τα συγκεκριμένα βιοπολυμερή, αποτελούν σταθερά υλικά τα οποία χαρακτηρίζονται από τις ιδιότητες της απορρόφησης και της δέσμευσης υδατικών στοιχείων. Για να κριθεί ένα υλικό κατάλληλο για την κατασκευή ενός μαλακού φακού επαφής, θα πρέπει να πληροί ορισμένα κριτήρια. Αυτά είναι πρωτίστως η ασφάλεια και η αδράνεια και έπειτα η βιοσυμβατότητα με τον κερατοειδή, η χημική και η μηχανική σταθερότητα, η καλή διαβροχή καθώς και η οπτική διαύγεια.⁵⁹

Η δομή των βιοπολυμερών θυμίζει μια αλυσίδα που αποτελείται από μικρές επαναλαμβανόμενες χημικές μονάδες, τα μονομερή.⁵⁸ [Εικ. 2.2] Οι πόροι των υλικών αυτών, δηλαδή τα μεσοδιαστήματα της αλυσίδας, επιτρέπουν στο νερό να διεισδύσει στο υλικό καθιστώντας το πιο ενυδατωμένο, μαλακό και φιλικό για τον χρήστη.⁵⁹ Μέσω του πολυμερισμού διαφορετικών μονομερών ή της δημιουργίας διαφόρων ακολουθιών, δίνεται η δυνατότητα για κατασκευή υλικών με εξατομικευμένες μηχανικές και χημικές ιδιότητες όπως ενδεικτικά η περιεκτικότητα σε νερό, ο δείκτης διάθλασης, η ακαμψία και η οξυγονική διαπερατότητα.

Κάθε πολυμερές, έτσι και τα βιοπολυμερή, διαθέτουν μια συστάδα χημικών, μηχανικών και οπτικών ιδιοτήτων.⁶⁰ Όσον αφορά τα υλικά των μαλακών φακών επαφής, οι πιο χαρακτηριστικές τους ιδιότητες είναι η ικανότητα διαβροχής, η περιεκτικότητα σε νερό, η οξυγονική διαπερατότητα, ο συντελεστής ελαστικότητας, η διαφάνεια και ο δείκτης διάθλασης.^{59,61-66}



Εικόνα 2.2. Παραδείγματα αλυσίδων πολυμερισμού. Από πάνω προς τα κάτω: «block copolymer», «random copolymer», «graft copolymer». [Πηγή: Efron N. Contact Lens Practice. Λονδίνο: Butterworth-Heinemann; 2010]

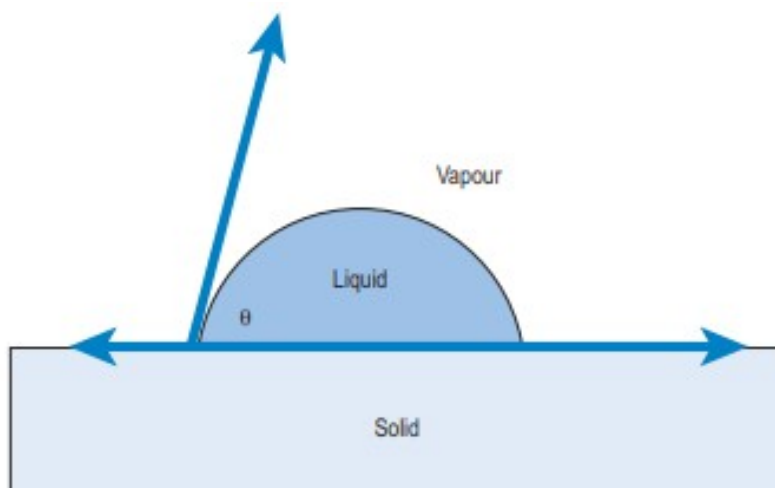
2.3.1. Ικανότητα διαβροχής

Ως ικανότητα διαβροχής ορίζεται η ικανότητα των υγρών και εν προκειμένω των δακρύων, να διασπείρονται ομοιόμορφα στην επιφάνεια του φακού επαφής. Συνήθως η μέτρησή της γίνεται μέσω της γωνίας διαβροχής, της γωνίας δηλαδή που σχηματίζει μια σταγόνα υγρού με την επιφάνεια του φακού.^{59,61-66} [Εικ. 2.3]

Υλικά με υψηλή ικανότητα διαβροχής, συμβάλουν στη διατήρηση ενός σταθερού και ομοιόμορφου δακρυϊκού φιλμ και συνεπώς σε πιο ενυδατωμένους οφθαλμούς κατά τη χρήση. Αυτό συμβάλει ακολούθως στην βελτιστοποίηση των επιπέδων άνεσης, στη στιλπνότητα της όρασης και στην αντίσταση έναντι στη δημιουργία εναποθέσεων. Αξίζει να αναφερθεί πως παραδοσιακά η σιλικόνη, αποτελεί ένα υδρόφοβο υλικό, ωστόσο με τον κατάλληλο πολυμερισμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε βιοπολυμερή με μεγάλη διαβρεξιμότητα.^{59,61-66}

2.3.2. Υδατική περιεκτικότητα

Η περιεκτικότητα ενός φακού επαφής σε νερό είναι ανάλογη με τον βαθμό υδροφιλίας του υλικού, δηλαδή με την ικανότητα δέσμευσης νερού.^{59,61-66} Η περιεκτικότητα σε νερό εκφράζεται ως ποσοστό επί της εκατό του συνολικού βάρους του φακού. Ειδικότερα, τα πολυμερή που απορροφούν περισσότερο από 4% νερό, μπορούν να χαρακτηριστούν ως υδρόφιλα. Στα υδρόφιλα πολυμερή, στις υδρογέλες δηλαδή, αυξάνοντας την υδατική περιεκτικότητα, αυξάνεται λογαριθμικά και η οξυγονική διαπερατότητα αλλά και η επιρρέπεια του υλικού στον σχηματισμό εναποθέσεων.^{59,61-66} Γενικά, οι φακοί επαφής υδρογέλης έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε νερό (έως 75%) από τους φακούς σιλικόνης-υδρογέλης (έως 55%).

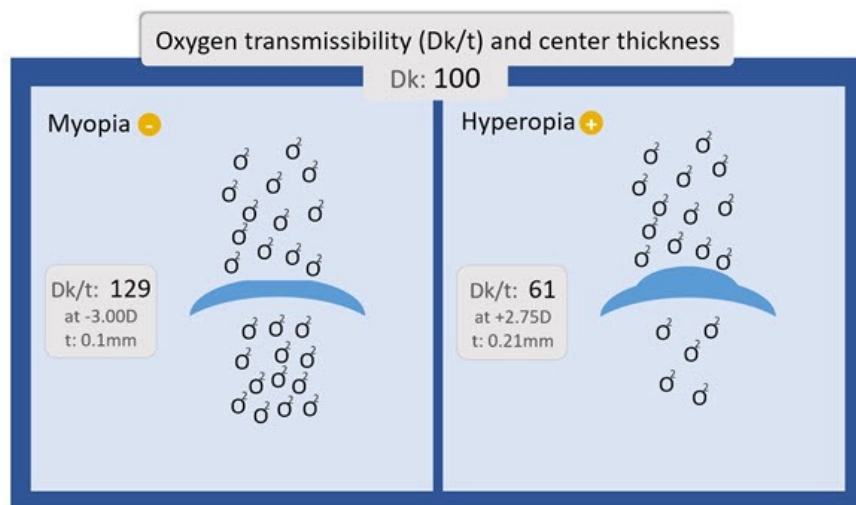


Εικόνα 2.3. Σχηματική αναπαράσταση της γωνίας διαβροχής θ .
[Πηγή: Efron N. Contact Lens Practice. Λονδίνο: Butterworth-Heinemann; 2010]

2.3.3. Οξυγονική διαπερατότητα και μεταβιβαστικότητα

Μέσω της οξυγονικής διαπερατότητας, εκφράζεται η ικανότητα παθητικής διάχυσης οξυγόνου μέσα από το εκάστοτε υλικό. Η διαπερατότητα οξυγόνου είναι διαδομένη ως συντελεστής Dk , όπου D είναι ο συντελεστής διάχυσης και k ο συντελεστής διαλυτότητας.^{59,61-66} Η οξυγονική διαπερατότητα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την υδατική περιεκτικότητα και τη θερμοκρασία, ενώ δεν επηρεάζεται ουσιαστικά από το πάχος του φακού. Από την άλλη, το πάχος του φακού διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταβιβαστικότητα οξυγόνου (Dk/t , όπου t : πάχος), έχοντας σχέση αντιστρόφως ανάλογη. [Εικ. 2.4] Αναλυτικότερα, μαλακοί φακοί επαφής με αυξημένο κεντρικό πάχος, μεγάλες δηλαδή διοπτρικές δυνάμεις, διαθέτουν μικρότερα επίπεδα μεταβιβαστικότητας οξυγόνου (Dk/t).^{59,61-66} [Εικ. 2.4] Η μεταβιβαστικότητα είναι ένα πρακτικό μέγεθος που εκφράζει την μεταφορά οξυγόνου από την πρόσθια επιφάνεια του φακού στην οπίσθια σε συγκεκριμένες συνθήκες.

Όσο πιο υψηλές είναι οι τιμές Dk και Dk/t , τόσο πιο αεροδιαπερατός είναι ένας φακός επαφής, περιορίζοντας όσο το δυνατό τα υποξικά φαινόμενα. Αξίζει να αναφερθεί πως τα υλικά σιλικόνης-υδρογέλης έχουν καταφέρει να καταστρατηγήσουν την εξάρτηση του Dk από την υδατική περιεκτικότητα.^{59,61-66} Στα συγκεκριμένα υλικά, όσο χαμηλότερη είναι η περιεκτικότητα σε νερό, τόσο υψηλότερη είναι η οξυγονική διαπερατότητα.



Εικόνα 2.4. Σχεδιάγραμμα της διαφοράς Dk/t σε εξάρτηση με το κεντρικό πάχος του φακού σε μυωπικό φακό επαφής (αριστερά) και υπερμετρωπικό φακό επαφής (δεξιά). [Πηγή: www.optix-now.com]

2.3.4. Συντελεστής ελαστικότητας

Ο συντελεστής ελαστικότητας, πολύ συχνά αναφέρεται ως «modulus of elasticity» ή εν συντομία «modulus» και εκφράζει την ικανότητα του υλικού να διατηρεί το αρχικό του σχήμα όταν του εφαρμόζεται κάποια δύναμη.^{59,61-66} Κατ' επέκταση, υλικά με υψηλό «modulus» είναι πιο δύσκαμπτα, ευκολότερα στον χειρισμό και κάποιες φορές προσφέρουν καλύτερη οπτική οξύτητα στον χρήστη. Ωστόσο, συχνά ευθύνονται για την μηχανική καταπόνηση του κερατοειδικού επιθηλίου. Συνήθως οι φακοί επαφής σιλικόνης-υδρογέλης έχουν μεγαλύτερο συντελεστή ελαστικότητας από τους φακούς υδρογέλης.^{59,61-66}

2.3.5. Διαφάνεια

Η διαφάνεια αναφέρεται στην οπτική ιδιότητα ενός υλικού, που επιτρέπει ουσιαστικά την διείσδυση του φωτός μέσα από το αυτό. Η διαφάνεια, η διαύγεια δηλαδή, εξαρτάται κυρίως από την ομοιογένεια, τη μοριακή δομή και τον βαθμό ενυδάτωσης του εκάστοτε υλικού.^{59,61-66} Ισχύει πως κανένα υλικό δεν είναι εξολοκλήρου διάφανο, αφού, σύμφωνα με τη φυσική οπτική, κάποιες ακτίνες φωτός διαθλώνται, απορροφώνται και σκεδάζονται. Τα πιο διαυγή υλικά μαλακών φακών επαφής λαμβάνουν τιμές διαφάνειας μεταξύ 92% και 98%.

2.3.6. Δείκτης διάθλασης

Ο δείκτης διάθλασης ενός υλικού ορίζεται ως ο λόγος της ταχύτητας του φωτός στον αέρα σε σχέση με την ταχύτητα του φωτός μέσα στην ύλη του υλικού.^{59,61-66} Στους μαλακούς φακούς επαφής, ο δείκτης διάθλασης σχετίζεται με την περιεκτικότητα του φακού σε νερό. Γενικά, αυξάνοντας τα ποσοστά υγρασίας του φακού, μειώνεται ο δείκτης διάθλασης.

2.3.7. Ιονικό φορτίο

Τα υλικά των φακών επαφής ενίοτε είναι ηλεκτρικά φορτισμένα. Το ηλεκτρικό φορτίο ενός μαλακού φακού επαφής επηρεάζει την επιλογή του κατάλληλου διαλύματος συντήρησης αλλά και το ποσοστό δημιουργίας εναποθέσεων λόγω της επαφής με την δακρυϊκή στιβάδα.^{59,61-66} Παρόλα αυτά, τα περισσότερα υλικά είναι ηλεκτρικά ουδέτερα και συνεπώς πιο ανεκτικά στην δημιουργία εναποθέσεων.

2.4. Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής

Το κύριο πλεονέκτημα των μαλακών φακών επαφής, που τους καθιστά ελκυστική εναλλακτική στους διοπτροφόρους, είναι η άνεση κατά τη χρήση. Η άνεση αυτή απορρέει από τη μεγάλη τους διάμετρο, τα λεπτά τους άκρα, την περιορισμένη κινητικότητα, τη μικρή περίοδο προσαρμογής και την μηδαμινή αντίσταση κατά τον βλεφαρισμό.⁶⁷

Πέρα από την ως επί τω πλείστων εξαιρετική οπτική απόδοση, οι μαλακοί φακοί επαφής συνιστώνται για ανθρώπους οι οποίοι θέλουν μια φυσική εμφάνιση χωρίς τον περιορισμό των γυαλιών. Οι ενδείξεις για την εφαρμογή τους λοιπόν, είναι η καλή δακρυϊκή στιβάδα (ποιοτικά και ποσοτικά), ο μικρός έως μέτριος αστιγματισμός και η περιστασιακή χρήση.⁵⁹ Συχνά πάντα υπάρχει ένας μαλακός φακός επαφής για όλους τους διοπτροφόρους.

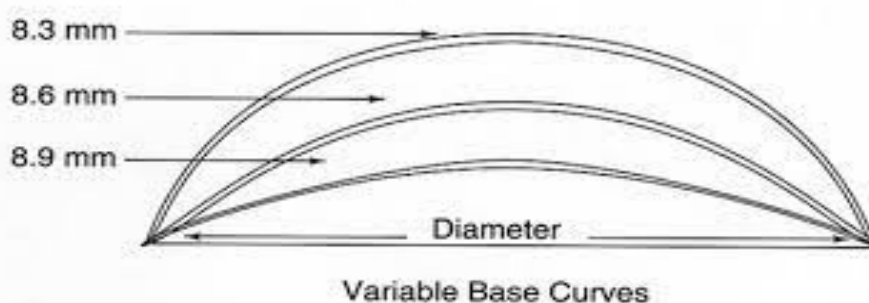
Αρκετοί βέβαιοι είναι οι παράγοντες οι οποίοι δρουν ως τροχοπέδη για την εφαρμογή φακών επαφής οποιασδήποτε μορφής. Τέτοιοι είναι, η ύπαρξη παθολογίας του προσθίου ημιμορίου, η κακή υγιεινή, η κακή συμμόρφωση και η έλλειψη κινήτρου από τον υποψήφιο χρήστη.⁵⁹ Πιο συγκεκριμένα, επιπλέον για τους μαλακούς φακούς επαφής, αντενδείξεις αποτελούν οι ακανόνιστοι κερατοειδείς, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, οι χρόνιες αλλεργίες, οι χρόνιες επιπεφυκίτιδες, η γιγαντιαία θηλώδης επιπεφυκίτιδα (GPC) και η ανεπάρκεια των βλαστικών κυττάρων του σκληροκερατοειδούς ορίου.⁵⁹ Η ξηρή και σκονισμένη ατμόσφαιρα επίσης μπορεί να καταστήσει την χρήση μαλακών φακών επαφής σχεδόν απαγορευτική. Τέλος, μια ακόμη αντένδειξη, αποτελεί η χρήση μαλακών φακών επαφής σε συνδυασμό με εφαρμογή κορτιζονούχων κολλυρίων, εάν δεν υπάρχει στενή παρακολούθηση από χειρουργό οφθαλμίατρο.

2.5. Εφαρμογή μαλακών φακών επαφής

Αφού αξιολογηθεί η καταλληλότητα του εκάστοτε υποψήφιου χρήστη για φακούς επαφής, πρέπει να προσδιοριστούν οι παράγοντες που θα καθορίσουν τον τύπο του φακού επαφής που θα εφαρμοσθεί, πέρα από τα όρια της σφαιροκυλινδρικής συνταγής. Σε γενικές γραμμές, η ιδανική εφαρμογή ενός μαλακού φακού επαφής συνεπάγεται την διατήρηση της άνεσης του χρήστη και της υγείας της οφθαλμικής επιφάνειας και του κερατοειδή.

2.5.1. Ακτίνα βασικής καμπυλότητας

Οι μαλακοί φακοί επαφής που κυκλοφορούν ευρέως, συνήθως είναι διαθέσιμοι σε πέντε διαφορετικές ακτίνες καμπυλότητας (BC). Οι συνήθεις ακτίνες καμπυλότητας είναι 8.3 mm, 8.4 mm, 8.6 mm, 8.9 mm και 9.0 mm.⁵⁹ [Εικ. 2.5] Κατά μέσο όρο, η επιλογή της βασικής καμπυλότητας του φακού γίνεται περίπου 4 διοπτρίες πιο επίπεδα από την επίπεδη κερατομετρική ένδειξη (K-flat). Όταν η εφαρμογή ενός φακού επαφής είναι σφιχτή, συχνά προκαλείται εντύπωμα στον επιπεφυκότα και πρέπει να τροποποιηθεί.⁵⁹ Εάν πάλι ο φακός είναι χαλαρός, τότε θα παρουσιάζει μεγάλη κινητικότητα κατά τον βλεφαρισμό και μεταβλητότητα στην όραση. Η απλούστερη και πιο έγκυρη μέθοδος για την αξιολόγηση της εφαρμογής και για την ενδεχόμενη αλλαγή της ακτίνας βασικής καμπυλότητας, είναι το «push up test».⁶⁸



Εικόνα 2.5. Σχηματική απεικόνιση της ακτίνας βασικής καμπυλότητας μαλακού φακού επαφής. [Πηγή: <http://www.oculist.net/>]

2.5.2. Ολική διάμετρος

Η ολική διάμετρος ενός μαλακού φακού επαφής (TD), πρέπει να είναι τέτοια έτσι ώστε να επιτυγχάνεται πλήρης κερατοειδική κάλυψη κατά την επισκόπηση στην πρωτεύουσα βλεμματική θέση. Προκειμένου να οριστεί η κατάλληλη ολική διάμετρος, θα πρέπει να μετρηθεί η οριζόντια διάμετρος της ίριδας (HVID) με έναν χάρακα και να προστεθούν σε αυτήν 2 mm.⁵⁸ Στην ευρεία κυκλοφορία υπάρχουν διάμετροι μαλακών φακών που κυμαίνονται από 13.8 mm έως 15.0 mm.

2.5.3. Ισχύς

Η αρχική εκτίμηση της ισχύος του μαλακού φακού επαφής γίνεται με βάση τη διάθλαση του εκάστοτε υποψηφίου ή μέσω της ήδη υπάρχουσας συνταγής των γυαλιών του. Για σφαιρώματα μεγαλύτερα από ± 4.00 DS πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη το «Back Vertex Distance» ενώ για μικρές κυλινδρικές διοπτρίες (μικρότερες από -0.75 DC) μπορεί να εφαρμοστεί ένας σφαιρικός μαλακός φακός επαφής υπολογίζοντας το σφαιρικό ισοδύναμο.⁵⁹ [Πιν. 2.1] Εννοείται πως η τελική παραγγελία του κατάλληλου φακού επαφής θα γίνει αφότου πραγματοποιηθεί επιδιάθλαση πάνω από τον δοκιμαστικό φακό επαφής.

2.5.4. Κεντρικό πάχος

Το κεντρικό πάχος του φακού είναι άμεσα συνδεδεμένο με την ισχύ του. Για αρνητικούς (μυωπικούς) φακούς επαφής το κεντρικό τους πάχος είναι μεταξύ 0.04 mm και 0.18 mm ενώ αντίστοιχα για θετικούς (υπερμετρωπικούς) είναι από 0.20 mm έως 0.70 mm.⁶⁹ Ισχύει ότι οι παχύτεροι μαλακοί φακοί πολλές φορές είναι ευκολότεροι στον χειρισμό αλλά διαθέτουν μικρότερο Dk/t.

Vertex Conversion Chart		
minus		plus
-3.87	4.00	+4.25
-4.00	4.25	+4.50
-4.25	4.50	+4.75
-4.50	4.75	+5.00
-4.75	5.00	+5.25
-5.00	5.25	+5.62
-5.12	5.50	+5.87
-5.37	5.75	+6.12
-5.62	6.00	+6.50
-5.75	6.25	+6.75
-6.00	6.50	+7.00
-6.25	6.75	+7.37
-6.50	7.00	+7.62
-6.62	7.25	+8.00
-6.87	7.50	+8.25
-7.12	7.75	+8.50
-7.25	8.00	+8.87
-7.50	8.25	+9.12
-7.75	8.50	+9.50
-7.87	8.75	+9.75
-8.12	9.00	+10.12
-8.37	9.25	+10.37
-8.50	9.50	+10.75
-8.75	9.75	+11.00
-8.87	10.00	+11.37
-9.37	10.50	+12.00
-9.75	11.00	+12.75
-10.12	11.50	+13.37
-10.50	12.00	+14.00
-10.87	12.50	+14.75
-11.25	13.00	+15.50
-11.62	13.50	+16.12
-12.00	14.00	+16.75
-12.37	14.50	+17.50
-12.75	15.00	+18.25
-13.00	15.50	+19.00
-13.50	16.00	+19.75
-13.75	16.50	+20.50
-14.12	17.00	+21.50
-14.50	17.50	+22.25
-14.75	18.00	+23.00
-15.12	18.50	+23.75
-15.50	19.00	+24.75

Πίνακας 2.1. Πίνακας μετατροπής συνταγής γυαλιών σε φακούς επαφής υπολογίζοντας το «Back Vertex Distance». [Πηγή: www.eyesoneyecare.com]

2.5.5. Αξιολόγηση εφαρμογής

Γενικά η διαδικασία εφαρμογής και αξιολόγησης των μαλακών φακών επαφής γίνεται πολλές φορές με τρόπο εμπειρικό. Αφού επιλεγθεί ο κατάλληλος δοκιμαστικός μαλακός φακός με βάση τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω, πρέπει να τοποθετηθεί στον οφθαλμό του υποψήφιου χρήστη για 10-15 λεπτά και έπειτα να αξιολογηθεί στη σχισμοειδή λυχνία.⁷⁰ Σε περιπτώσεις τορικών και πολυεστιακών φακών επαφής, ενδεχομένως να απαιτείται παραπάνω χρόνος σταθεροποίησης του φακού. Έπειτα από το πέρας αυτών των λίγων λεπτών, θα πρέπει να αξιολογηθεί από τον οπτικό-οπτομέτρη η οπτική οξύτητα, η κινητικότητα του φακού, η επικέντρωσή του, η κερατοειδική κάλυψη και τέλος η επιδιάθλαση.

Όσον αφορά την κινητικότητα, ο ιδανικός φακός επαφής δεν θα πρέπει να κινείται λιγότερο από 0.3 mm και περισσότερο από 0.5 mm κατά τον βλεφαρισμό.⁵⁹

Η κερατοειδική επικάλυψη, πρέπει να είναι τέτοια έτσι ώστε ο φακός να ξεπερνά το σκληροκερατοειδές όριο για 0.5 mm κατ' ελάχιστο.

Η επιδιάθλαση επίσης είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της τελικής συνταγής του φακού επαφής.

Τέλος, έπειτα από την εφαρμογή και την παραγγελία του κατάλληλου φακού επαφής, θα πρέπει να οριστούν οι επισκέψεις για τον απαραίτητο επανέλεγχο συνήθως στη μια εβδομάδα, στον ένα μήνα στο εξάμηνο και στο έτος. Οι παραπάνω επισκέψεις εξασφαλίζουν την επιτυχία της εφαρμογής αλλά και την ασφάλεια της χρήσης φακών επαφής. Φυσικά, ο ετήσιος οφθαλμολογικός έλεγχος δεν θα πρέπει να αμελείται αφού ο οφθαλμίατρος είναι αυτός ο οποίος θα αξιολογήσει με σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές τόσο το επιθήλιο όσο και το ενδοθήλιο των μακροχρόνιων χρηστών φακών επαφής.

3.1. Αντιδράσεις του επιθηλίου σχετιζόμενες με την υποξία

Το κερατοειδικό επιθήλιο, όντας το εξωτερικότερο τμήμα του κερατοειδή, βρίσκεται σε άμεση επαφή με τον μαλακό φακό επαφής. Εφόσον ο φακός επαφής τοποθετηθεί στον οφθαλμό, το επιθήλιο μπορεί να αλλάξει μορφολογικά. Οι τροποποιήσεις αυτές μπορεί να είναι είτε βραχυπρόθεσμες, είτε μακροπρόθεσμες. Φυσικά δεν σημαίνει ότι οι αλλαγές που υφίσταται το κερατοειδικό επιθήλιο αποτελούν μηχανισμούς παθολογίας του κερατοειδή, ωστόσο αξίζει να μελετηθούν με προσοχή, αφού μπορεί να συνδέονται με συμπτώματα οφθαλμικής δυσφορίας καθώς και με αλλαγές στην οπτική οξύτητα.

Η υποξία που επέρχεται με τη χρήση φακών επαφής, έχει εμπνεύσει αρκετούς ερευνητές και έχει οδηγήσει στην κατάκτηση πολλών γνώσεων σχετικά με τη παθοφυσιολογία του κερατοειδή.^{71,72}

Είναι ήδη γνωστό από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 πως η κερατοειδική υποξία δύναται να προκαλέσει βιοχημικές μεταβολές στον κερατοειδικό ιστό. Ειδικότερα, τέτοιες είναι η μείωση του μεταβολικού ρυθμού των κυττάρων, η μείωση της μιτωτικής δραστηριότητας των βασικών κυττάρων, η αύξηση της διάρκειας του κυτταρικού κύκλου και τέλος η συσσώρευση γαλακτικού οξέως στα κύτταρα.⁷³⁻⁷⁶ Οι κλινικές εκδηλώσεις των παραπάνω συνήθως περιλαμβάνουν την επιθηλιακή λέπτυνση, την εμφάνιση επιθηλιακών μικροκυστών, τη νεοαγγείωση και κάποιες φορές τη μειωμένη κερατοειδική αισθητικότητα.^{77,78}

3.2. Ερυθρότητα στο σκληροκερατοειδές όριο

Η μείωση της κερατοειδικής οξυγόνωσης μέσω της ατμόσφαιρας, συνεπάγεται την αύξηση της ροής του αίματος στο σκληροκερατοειδές όριο, προκειμένου το αίμα να καλύψει τις ανάγκες του υποξικού κερατοειδή. [Εικ. 3.1] Η υπεραιμία και η ερυθρότητα του σκληροκερατοειδούς ορίου, παρατηρείται συχνά σε εφαρμογές φακών επαφής υδρογέλης, αν και έχει εξαλειφθεί σε μεγάλο βαθμό με την επικράτηση των φακών επαφής σιλικόνης-υδρογέλης, ακόμη και στην παρατεταμένη ολονύχτια χρήση, για παράδειγμα κατά την ορθοκερατολογία.^{79,80} Φυσικά, υπάρχουν και εξαιρέσεις, αφού η αλόγιστη χρήση μαλακών φακών επαφής προκαλεί συχνά υπεραιμία στο σκληροκερατοειδές όριο και στον επιπεφυκότα. [Εικ. 3.1] Παρόλο που η υπεραιμία στο σκληροκερατοειδές όριο είναι υπαρκτή και σε περιπτώσεις αλλεργίας, όσον αφορά την υποξία, από πολλούς θεωρείται προάγγελος της κερατοειδικής νεοαγγείωσης.



Εικόνα 3.1. Υπεραιμία στο σκληροκερατοειδές όριο που οφείλεται σε χρήση μαλακών φακών επαφής. Από αριστερά προς τα δεξιά: Από μικρή μεγέθυνση στη σχισμοειδή λυχνία σε μεγάλη. [Πηγή: www.jnjvisionpro.co.uk/education-centre]

3.3. Επιθηλιακή λέπτυνση

Η χρόνια χρήση μαλακών φακών επαφής, σε συνδυασμό με την επιτόλαιη χρήση τους, δεδομένα επηρεάζουν την κερατοειδική οξυγόνωση και θρέψη.⁸¹ Η υποξία, έχει ως συνέπεια την νεοαγγείωση του κερατοειδούς, τον απρογραμματίστο κυτταρικό θάνατο καθώς και την μηχανική λέπτυνση του επιθηλίου σε κέντρο και περιφέρεια.^{77,82} Παρά το γεγονός της επιθηλιακής λέπτυνσης, ο αιτιολογικός μηχανισμός που οδηγεί σε αυτή, δεν έχει τεκμηριωθεί με σαφήνεια, ενώ η επικρατέστερη άποψη είναι αυτή που ενοχοποιεί την υποξία.⁷⁷

Τη πιθανή συσχέτιση υποξίας-επιθηλιακής λέπτυνσης, έρχεται να ενισχύσει μελέτη του 2009, η οποία έδειξε πως το κερατοειδικό επιθήλιο ήταν λεπτότερο σε άτομα που φορούσαν μαλακούς φακούς χαμηλής οξυγονικής διαπερατότητας, συγκριτικά με άτομα που φορούσαν φακούς επαφής με υψηλότερο Dk καθώς και με μη χρήστες φακών επαφής.⁸³

Επιπρόσθετα, αναφέροντας ενδεικτικά, τα αποτελέσματα έρευνας του 2014, όσον αφορά το κεντρικό πάχος του επιθηλίου, μετρημένο με OCT προσθίου ημιμορίου, παρατηρήθηκε πως σε χρόνιους χρήστες μαλακών φακών επαφής (άνω των 2 ετών χρήσης), το κεντρικό πάχος του επιθηλίου μετρήθηκε στα 49.2 ± 1.9 μm σε αντίθεση με το επιθήλιο των μη χρηστών φακών επαφής, που το κεντρικό του πάχος μετρήθηκε στα 54.4 ± 1.1 μm .⁸⁴ Αντίστοιχες, λεπτύνσεις επιθηλίου παρατηρήθηκαν σε όλα τα τεταρτημόρια του κερατοειδή.⁸⁴ Βέβαια, τα αποτελέσματα της παραπάνω δοκιμής έρχονται σε αντίθεση με παλαιότερη μελέτη, του 2002, η οποία ουσιαστικά δεν εντόπισε σημαντικές διαφορές στην κεντρική επιθηλιακή παχυμετρία χρηστών και μη, αλλά παρατήρησε λέπτυνση στο κροταφικό τμήμα του επιθηλίου.⁸⁵ Εμβαθύνοντας παραπάνω στις δύο αυτές μελέτες, η ασυμφωνία στα συμπεράσματά τους, ίσως προκύπτει από το γεγονός πως στη μελέτη του 2014, οι μετρήσεις έγιναν τουλάχιστον 1 ώρα μετά την αφαίρεση των φακών, ενώ στη δεύτερη μελέτη του 2002, οι μετρήσεις πάρθηκαν τουλάχιστον 12 ώρες έπειτα από την αφαίρεση.

Η λέπτυνση του κερατοειδικού επιθηλίου στους χρήστες φακών επαφής, δεν συνεπάγεται πάντα αλλαγές στο πάχος του στρώματος και ενδεχομένως να οφείλεται σε κάποια μεταβολική δυσλειτουργία του επιθηλίου, της οποίας ο μηχανισμός διαφέρει από τον μεταβολισμό του στρώματος, ο οποίος στηρίζεται κυρίως στην ορθή και απρόσκοπτη λειτουργία του ενδοθηλίου.⁸⁶

Τέλος, λέγεται πως η επιθηλιακή λέπτυνση είναι πιο συχνή σε χρήστες φακών επαφής συμβατικής υδρογέλης σε σύγκριση με τους χρήστες φακών επαφής σιλικόνης-υδρογέλης.⁸³

3.4. Επιθηλιακό οίδημα και μικροκύστες

Το επιθηλιακό οίδημα, είναι μια σπάνια κλινική έκφραση της χρόνιας χρήσης φακών επαφής και συνήθως οφείλεται σε μηχανικό τραυματισμό ή σε έκθεση σε υποτονικό περιβάλλον.^{78,87} Κατά την βιβλιογραφική ανασκόπηση, δεν βρέθηκαν επαρκή στοιχεία που να δείχνουν οίδημα του επιθηλίου κατά την χρήση μαλακών φακών επαφής.

Ενώ το ολικό κερατοειδικό πάχος, πρόσκαιρα αυξάνεται σε συνθήκες υποξίας, η οπτική τομογραφία συνοχής έχει δείξει πως το επιθηλιακό πάχος δεν αυξάνεται.⁸⁸ Αξίζει να αναφερθεί πως το επιθηλιακό οίδημα έχει συσχετισθεί με μειωμένη και μεταβαλλόμενη όραση κατά τη διάρκεια της ημέρας.

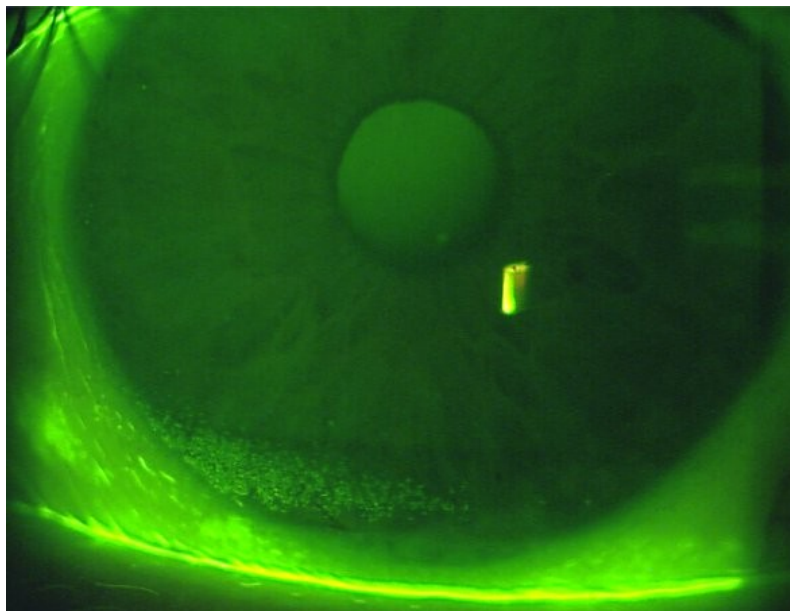
Αναλύοντας τον μηχανισμό του επιθηλιακού οιδήματος, το υγρό συσσωρεύεται στους μεσοκυττάριους χώρους και όχι μέσα στα κύτταρα. Τα διαφαινόμενα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέως, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, συνήθως εντοπίζονται μεταξύ των βασικών κυττάρων και αντλούν υγρό μέσα από τα αυτά μέσω της όσμωσης.⁸⁹ Η σκέδαση του φωτός που δημιουργούν αυτές οι περιοχές με το υγρό, μπορεί να οδηγήσει εν τέλει στην θολή όραση, λόγω του χαμηλότερου δείκτη διάθλασης που έχει το υγρό σε εκείνες τις περιοχές.

Σε έντονα επιθηλιακά οίδημα, τα κενοτόπια (vacuoles), δηλαδή οι χώροι με το υγρό, μπορεί να είναι ορατά κατά την βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, ενώ συνήθως γίνεται διαφοροδιάγνωση από τις επιθηλιακές μικροκύστες με την τεχνική της «retroillumination». Τα κενοτόπια παρατηρούνται κυρίως σε χρήστες φακών επαφής συμβατικής υδρογέλης καθώς και σε παρατεταμένες ολονύχτιες εφαρμογές.⁹⁰ Η αντιμετώπιση τους γίνεται με τη μείωση του χρόνου χρήσης των φακών επαφής ή/και με την εφαρμογή πιο αεροδιαπερατών υλικών.

Οι επιθηλιακές μικροκύστες αποτελούν μια ένδειξη της δυσλειτουργίας του επιθηλιακού μεταβολισμού. [Εικ. 3.2] Σε ορισμένους χρόνιους χρήστες φακών επαφής, η εμφάνιση μικροκυστών υποδηλώνει χρόνια μειωμένη οξυγόνωση του ιστού.⁹¹ Στη σύγχρονη εποχή, οι μικροκύστες, παρατηρούνται σε χρήστες που συνηθίζουν να κοιμούνται με τους φακούς επαφής, καθώς και σε χρήση υλικών με χαμηλούς δείκτες Dk.⁸² [Εικ. 3.2] Ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός βέβαια, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά κυριαρχεί η πεποίθηση πως οι μικροκύστες αντιπροσωπεύουν εκφυλισμένα, θανόντα κύτταρα.⁹¹



Εικόνα 3.2. Τυπική εικόνα επιθηλιακών μικροκυστών κατά τη βιομικροσκοπηση με 30X μεγέθυνση στη σχισμοειδή λυχνία. [Πηγή: DOI: 10.1016/S1542-0124(12)70262-8]



Εικόνα 3.3. Κατώτερη επιθηλιακή εκδορά από χρήση μαλακών φακών επαφής παρατηρούμενη με χρώση φλουορεσκεΐνης. Η συγκεκριμένη επειδή είναι κατώτερη τοξοειδής εκδορά ονομάζεται και εκδορά τύπου «smile». [Πηγή: www.jnjvisionpro.co.uk/education-centre]

3.5. Επιθηλιακές στίξεις και εκδορές

Η φλουορεσκεΐνη ως χρωστική, είναι άκρως χρήσιμη στην οφθαλμολογία, καθώς με την χρήση της μπορούν να αποκαλυφθούν ιδιαιτερότητες της οφθαλμικής επιφάνειας, καθώς και μια ευρεία σημειολογία που σχετίζεται με την χρήση φακών.

Ανάλογα το μοτίβο που σχηματίζεται στον κερατοειδή μέσω της φλουορεσκεΐνης, μπορεί εύκολα να καθοριστεί το εύρος, η σοβαρότητα και το βάθος της «βλάβης» που έχει προκαλέσει η χρήση των φακών επαφής.

Σε μια εκτενή μελέτη σε χρήστες φακών επαφής εκ των οποίων οι 91.5% φορούσαν μαλακούς φακούς, παρατηρήθηκε θετική χρώση στο 54% αυτών.⁹² [Εικ. 3.3] Η χρώση αντιπροσώπευε τις επιθηλιακές μικροεκδορές που οφείλονται σε μηχανική καταπόνηση ή/και τριβή μεταξύ επιθηλίου-φακού επαφής.⁹² [Εικ. 3.3]

3.6. Lid Wiper Epitheliopathy

Από τις αρχές του 20ου αιώνα έχει γίνει γνωστό πως ο βλεφαρικός επιπεφυκότας του άνω βλεφάρου, έρχεται σε άμεση επαφή με τον κερατοειδή και κατά συνέπεια με τον φακό επαφής κατά την διαδικασία του βλεφαρισμού.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1960, η πάχυνση του ανώτερου τεταρτημορίου του επιθηλίου περιγράφηκε ως «Lid Wiper Epitheliopathy» (LWE) από τον Korb και την ομάδα του.⁹³ Αναλυτικότερα, ως «LWE» περιγράφεται η μορφολογική αλλοίωση του άνω τμήματος του επιθηλίου, στην περιοχή δηλαδή που έρχεται σε επαφή με τον βλεφαρικό επιπεφυκότα, κατά τον βλεφαρισμό.⁹³ Η αξιολόγηση του «LWE» γίνεται με την χρήση χρώσεων κατά την επισκόπηση στην σχισμοειδή λυχνία με κυριότερες την φλουορεσκεΐνη και το πράσινο της λισσαμίνης.⁹⁴ [Εικ. 3.4]

Το «LWE» μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε χρήστες φακών επαφής όσο και σε μη χρήστες.⁹⁵ Έχει παρατηρηθεί πως σε νέους χρήστες φακών επαφής, η συχνότητα του «LWE» αυξήθηκε σημαντικά μετά από 6 μήνες χρήσης φακών σιλικόνης-υδρογέλης σε σχέση με την αρχική τους κατάσταση χωρίς χρήση φακών.⁹³

Λοιπές μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη επίπτωση του «LWE» στους χρήστες φακών επαφής (39%-85%) συγκριτικά με μη χρήστες (13%-40%), ενώ όπως συμβαίνει συχνά στην ιατρική, άλλες μελέτες δεν εντόπισαν σημαντικές διαφορές.^{93,95,96,97}

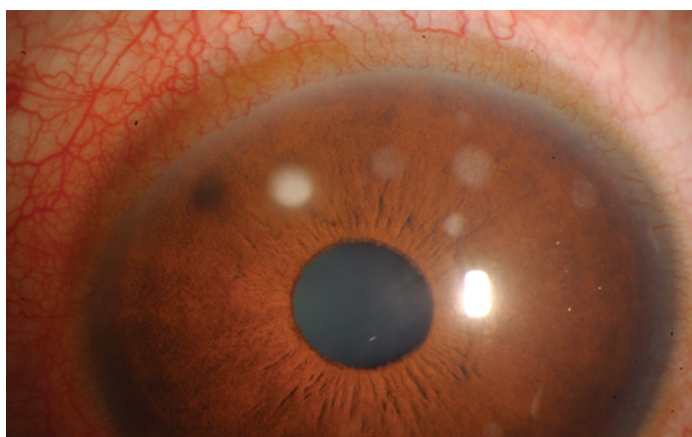
Η αιτιολογική προέλευση του «Lid Wiper Epitheliopathy» είναι πολυπαραγοντική, ενώ ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ακόμη σχετικά άγνωστος. Μια από τις επικρατέστερες θεωρίες είναι πως η αυξημένη τριβή μεταξύ του άνω βλεφάρου και της επιφάνειας του κερατοειδή ή της πρόσθιας επιφάνειας του φακού, οδηγεί σε χαρακτηριστικό μηχανικό τραυματισμό-εκδορά του επιθηλίου.^{93,98} Ενδέχεται επίσης η υπερωσμωτική φύση των δακρύων σε συνθήκες νόσου ξηρού οφθαλμού να ενισχύει το «LWE».⁹⁹



Εικόνα 3.4. «Lid Wiper Epitheliopathy» όπως φαίνεται στη σχισμοειδή λυχνία έπειτα από χρώση με lissamine green και αξιολόγηση του επιπεφυκότα. [Πηγή: www.jhvisionpro.co.uk/education-centre]

3.7. Υποκλινική φλεγμονώδης απόκριση

Η κλινική εικόνα των στείρων φλεγμονωδών κερατοειδικών διηθήσεων, των λεγόμενων «sterile infiltrates», παρατηρείται σε λιγότερο από το 10% του συνόλου των χρηστών φακών επαφής.¹⁰⁰ [Εικ. 3.5] Μεταβολές στη πυκνότητα, στη μορφολογία και στη κατανομή των κυττάρων του επιθηλίου, θεωρούνται προάγγελοι της ανοσολογικής απόκρισης του κερατοειδούς και έχουν παρατηρηθεί συνήθως επί εδάφους ξηροφθαλμίας, αλλεργίας αλλά και κατά την χρήση φακών επαφής.¹⁰¹



Εικόνα 3.5. Υποκλινικές στείρες επιθηλιακές διηθήσεις. [Πηγή: doi.org/10.1111/cxo.12598]

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΑΛΑΚΩΝ ΦΑΚΩΝ ΕΠΑΦΗΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

4.1. Βιοχημικές αλλαγές του ενδοθηλίου κατά την χρήση φακών επαφής

Η καθημερινή και παρατεταμένη χρήση μαλακών φακών επαφής, λέγεται πως επηρεάζει τόσο τη τεκτονική δομή όσο και τη βιοχημεία του κερατοειδικού ενδοθηλίου. Η επίπτωση που έχουν οι μαλακοί φακοί επαφής στην εσωτερικότερη στιβάδα του κερατοειδή, οφείλεται κυρίως στη μειωμένη ποσότητα οξυγόνου που διέρχεται διαμέσου του φακού επαφής στον κερατοειδή, όσο αεροδιαπερατός κι αν είναι αυτός. Είναι γνωστό πως η παραπάνω κατάσταση ονομάζεται υποξία.

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει πως η χρήση μαλακών φακών επαφής με χαμηλή οξυγονική διαπερατότητα, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια κερατοειδική υποξία και συνεπώς σε αλλαγές στη μορφολογία του ενδοθηλίου.¹⁰² Για να αποφευχθούν αυτά, θα πρέπει να οριστεί η ελάχιστη ποσότητα οξυγόνου που πρέπει να διέρχεται διαμέσου του φακού επαφής στον κερατοειδή. Ακολουθώντας το μαθηματικό μοντέλο της οξυγονικής διάχυσης, υπολογίζεται πως η ελάχιστη ποσότητα οξυγόνου που απαιτείται προκειμένου να αποφευχθεί η υποξία, είναι τα $125 \times 10^{-9} \text{ (cm}^2/\text{sec) mL O}_2/\text{mL} \times \text{mmHg}$.¹⁰³

Ο Cohen και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι οι κερατοειδείς οι οποίοι γίνονται πιο όξινοι λόγω της έντονης έκθεσης τους στο διοξείδιο του άνθρακα έχουν μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία.¹⁰⁴ Ειδικότερα, η χρήση φακών επαφής μπορεί να ελαττώσει το pH κυρίως στο οπίσθιο στρώμα του κερατοειδούς, καθιστώντας το πιο όξινο.^{105,106} Η μείωση του στρωματικού pH κατά τη διάρκεια της χρήσης φακών επαφής, οφείλεται σε αύξηση των επιπέδων του διοξειδίου του άνθρακα στον κερατοειδή, η οποία προκαλείται από την επιβράδυνση της διάχυσης του CO₂ στην πρόσθια επιφάνειά του.¹⁰⁷ Τα παραπάνω μπορεί να σημαίνουν ότι το χαμηλότερο pH θα επηρεάσει τη μεταφορά υγρών από το ενδοθήλιο, χωρίς αυτό να συνεπάγεται κάποια χρόνια επίπτωση στη λειτουργικότητα του.¹⁰⁷

Μια ακόμη συνέπεια της υποξίας, είναι η υπερβολική παραγωγή γαλακτικού οξέως στο ενδοθηλιακό επίπεδο.¹⁰⁷ Λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας οξυγόνου, παρατηρείται μείωση του οξειδωτικού μεταβολισμού και συνεπακόλουθη αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα ισορροπίας.¹⁰⁷ Κατά την αναερόβια γλυκόλυση, παράγεται περίσσεια μονάδων τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) χωρίς να είναι απαραίτητες ενεργειακά για το κύτταρο. Έτσι διακόπτεται η διάσπαση των σακχάρων στο κύτταρο και αυξάνεται η παραγωγή γαλακτικού οξέως.¹⁰⁷

Το αποτέλεσμα όλων των παραπάνω, είναι η εμφάνιση των κλινικών σημείων που θα περιγραφούν εκτενώς παρακάτω.

4.2. Ενδοθηλιοπάθεια από φακούς επαφής

Κατά τις δεκαετίες 1980 και 1990 η έρευνα στο πεδίο των φακών επαφής επικεντρώθηκε στις επιπτώσεις της χρήσης τους με κοινό παρονομαστή την παρατεταμένη χρήση και την διατήρηση της κερατοειδικής ακεραιότητας λόγω του υποξικού στρες.¹⁰⁸

Γενικά, αρκετοί παράγοντες δύναται να επηρεάσουν την μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων του κερατοειδή. Μερικοί από αυτούς είναι η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι οφθαλμολογικές επεμβάσεις, η φυλή και φυσικά η χρήση φακών επαφής.^{109,110} Βέβαια, όσον αφορά υγιείς νέους ενήλικες, η χρήση φακών επαφής είναι η κυριότερη αιτία πίσω από τις τυχόν μορφολογικές τροποποιήσεις του ενδοθηλίου.¹¹⁰

Η μορφολογική ακεραιότητα του ενδοθηλίου περιγράφεται συνήθως από τις εξής τρεις παραμέτρους. Αρχικά, με τη μέτρηση της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial Cell Density, ECD) η οποία εκφράζει τον αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων ανά τετραγωνικό χιλιοστό ενδοθηλίου (mm^2).¹¹¹ Έπειτα, με τον συντελεστή διακύμανσης (Coefficient of Variation, CV) που ορίζεται από τη μέση περιοχή κυττάρων διαιρούμενη με τη τυπική απόκλιση (SD) της επιφάνειας κυττάρων και αποτελεί ένδειξη του πολυμεγεθισμού.¹¹¹ Και τέλος με το ποσοστό εξαγωνικότητας (% HEX ή % Ex), το οποίο αποτελεί δείκτη της σοβαρότητας του πλειομορφισμού.¹¹¹

Οι επιπτώσεις στο ενδοθήλιο από την χρήση μαλακών φακών επαφής μπορούν να χωριστούν σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες.¹¹² Στις βραχυπρόθεσμες επιδράσεις συγκαταλέγεται η δημιουργία ενδοθηλιακών «blebs», ενώ στις μακροπρόθεσμες, ο πολυμεγεθισμός και ο πλειομορφισμός των κυττάρων.

Η εμφάνιση ενδοθηλιακών «blebs» περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1977. Ουσιαστικά, τα «blebs» αφορούν σκούρες περιοχές οι οποίες εμφανίζονται στο ενδοθηλιακό μωσαϊκό κατά την ενδοθηλιοσκόπηση περίπου μετά από 30 λεπτά από την τοποθέτηση ενός φακού επαφής με χαμηλή οξυγονική διαπερατότητα.¹¹³ Αφού περάσουν περίπου 2 ώρες από την τοποθέτηση του φακού επαφής, τα «blebs» μειώνονται ή ακόμα και εξαφανίζονται.¹¹²

Οι μακροπρόθεσμες γενικά συνέπειες της χρήσης μαλακών φακών επαφής, αξιολογούνται με βάση τις αλλαγές στην πυκνότητα, στο μέγεθος και στο σχήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹¹² Βέβαια, η μείωση της κυτταρικής πυκνότητας είναι κάτι το οποίο σπάνια παρατηρείται κατά τη χρήση μαλακών φακών επαφής.⁷² Από την άλλη, ο πλειομορφισμός μπορεί να θεωρηθεί ένας ευαίσθητος δείκτης της υγείας του κερατοειδικού ενδοθηλίου, καθώς και ο πολυμεγεθισμός μπορεί να θεωρηθεί ένδειξη της μεταβαλλόμενης κυτταρικής λειτουργίας. Οι παραπάνω μεταβολές κυρίως οφείλονται στην χρόνια υποξία που οδηγεί σε συσσώρευση γαλακτικού οξέως στα κύτταρα, σε αυξημένα επίπεδα CO₂ και σε αλλαγές στο pH του ενδοθηλίου.^{82,114,115} Συνεπώς, ο όρος «ενδοθηλιοπάθεια από φακούς επαφής» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την επίπτωση των παραπάνω στο κερατοειδικό ενδοθήλιο. Σημαντικό είναι πως η διάρκεια χρήσης των φακών επαφής σε έτη, φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση των ποσοστών «ενδοθηλιοπάθειας από φακούς επαφής».¹¹⁶

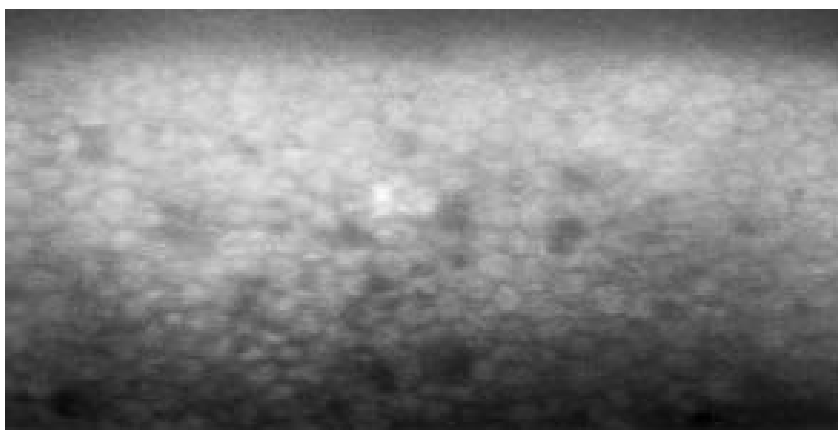
4.3. Ενδοθηλιακά «blebs»

Η πρώτη παρατήρηση ότι η χρήση φακών επαφής μπορεί να επηρεάσει το οπίσθιο τμήμα του κερατοειδή, έγινε με την περιγραφή των ενδοθηλιακών «blebs» από τους Zantos και Holden το 1977.¹¹³ Ουσιαστικά, με τον όρο «blebs» περιγράφονται οι μικρές μαύρες κηλίδες που εμφανίζονται στην λεία ενδοθηλιακή επιφάνεια κατά την κατοπτρική επισκόπηση. [Εικ. 4.1]

Τα ενδοθηλιακά «blebs» εμφανίζονται περίπου 30 λεπτά έπειτα από την τοποθέτηση του φακού επαφής στην οφθαλμική επιφάνεια και στην συνέχεια σταδιακά εξαφανίζονται, έπειτα από περίπου 2 ώρες χρήσης του φακού.¹¹² Παρότι τα «blebs» είναι ασυμπτωματικά, παροδικά και πλήρως αναστρέψιμα, θεωρούνται έκφραση της μειωμένης οξυγόνωσης και του στρες του κερατοειδικού ιστού κατά τη χρήση φακών επαφής.

Τα ενδοθηλιακά «blebs» έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρήση σχεδόν όλων των τύπων φακών επαφής και κυρίως στις παλαιότερες συμβατικές υδρογέλες και στους άκαμπτους φακούς PMMA.¹¹³ Φυσικά, τα «blebs» παρατηρούνται και σήμερα στους μοντέρνους φακούς υδρογέλης καθώς και στους φακούς σιλικόνης-υδρογέλης, με χαμηλότερη βέβαια συχνότητα.¹¹⁷ Η εμφάνιση των ενδοθηλιακών «blebs» κατά την χρήση φακών με υψηλό Dk είναι πλέον σχετικά σπάνια.¹¹⁸

Ο αιτιολογικός μηχανισμός εμφάνισής τους είναι σχετικά άγνωστος, ωστόσο μια πιθανή εξήγηση είναι πως τη στιγμή εμφάνισης των κηλίδων, παρατηρείται μια αλλαγή στην πυκνότητα των κυττάρων που προκαλείται από τη μείωση του pH και την συσσώρευση γαλακτικού οξέως, δημιουργώντας ένα όξινο περιβάλλον για τα κύτταρα.^{105,107} Όταν το κυτταρικό pH μειώνεται, οι μηχανισμοί μεταφοράς ιόντων διεγείρονται σε μία προσπάθεια να επαναφέρουν το pH στα φυσιολογικά του επίπεδα. Επίσης, τα «blebs» σχετίζονται με τοπικό και παροδικό οίδημα του ενδοθηλίου, το οποίο προκαλείται είτε από αυξημένα επίπεδα CO₂ στο οπίσθιο στρώμα, είτε από μειωμένη παροχή οξυγόνου και συνεπώς από τη διατάραξη της ισορροπίας των αερίων κατά την χρήση φακών επαφής.¹¹⁹ [Εικ. 4.1]



Εικόνα 4.1. Τα ενδοθηλιακά «blebs» που παρατηρούνται ως μαύρες κηλίδες στο ενδοθηλιακό μωσαϊκό. [Πηγή: 10.1136/bjo.84.12.1367]

Προσοχή απαιτείται κατά την διαφοροδιάγνωση των «blebs» από τα «guttae». Τα «guttae» ή «guttata» είναι σκοτεινές περιοχές γενικώς μεγαλύτερες από τα «blebs» και σχετίζονται με ενδοθηλιακές δυστροφίες όπως για παράδειγμα η δυστροφία του «Fuchs».¹²⁰

Ο σχηματισμός των «blebs» σε χρήστες φακών επαφής και ειδικότερα σε νέους χρήστες λέγεται πως είναι ένα συχνό φαινόμενο. Ωστόσο, τα «blebs» αξιολογούνται ως χαμηλής κλινικής σημασίας σημεία, καθώς η εμφάνισή τους σε καμία περίπτωση δεν απειλεί τη γενικότερη υγεία του κερατοειδή και την λειτουργία της όρασης.¹²¹ Τέλος, για την αντιμετώπισή τους, δεν απαιτείται κάποια θεραπευτική προσέγγιση, παρά μόνο η χρήση φακών επαφής με μεγαλύτερα Dk/t.

4.4. Επίδραση της χρήσης μαλακών φακών επαφής στον πολυμεγεθισμό

Έχει παρατηρηθεί, πως στη χρόνια χρήση φακών επαφής και κατ' επέκταση σε συνθήκες χρόνιας υποξίας αυξάνεται ο πολυμεγεθισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων.¹¹⁰ Ειδικότερα, ο πολυμεγεθισμός, είναι μια σχετικά μη-αναστρέψιμη αντίδραση του ενδοθηλίου, αφού η ανάκτησή του στα φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να είναι μια αρκετά χρονοβόρα διαδικασία, ακόμα και έπειτα από διακοπή της χρήσης των φακών επαφής ή έπειτα από εφαρμογή ενός νέου φακού με πιο αεροδιαπερατό προφίλ.^{72,122}

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, ως πολυμεγεθισμός, ορίζεται η κατάσταση διακυμάνσεων στο μέγεθος των ενδοθηλιακών κυττάρων. [Εικ. 4.2] Ουσιαστικά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε ορισμένες συνθήκες, υφίστανται τέτοιες μορφολογικές αλλαγές, οι οποίες συνάδουν με την κλινική εικόνα μικρότερων και μεγαλύτερων κυττάρων σε σχέση με το φυσιολογικό. [Εικ. 4.2]

Ο πολυμεγεθισμός των κυττάρων, εκφρασμένος μέσα από τον συντελεστή διακύμανσης (COV ή CV), φαίνεται να αποτελεί μια πρώιμη έκφραση της επίδρασης της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο ενδοθήλιο.¹¹⁶ Ως εκ τούτου, ο δείκτης COV θα μπορούσε να αξιολογηθεί ως ένας ευαίσθητος δείκτης μορφολογικών αλλαγών στο κερατοειδικό ενδοθήλιο.¹¹⁶

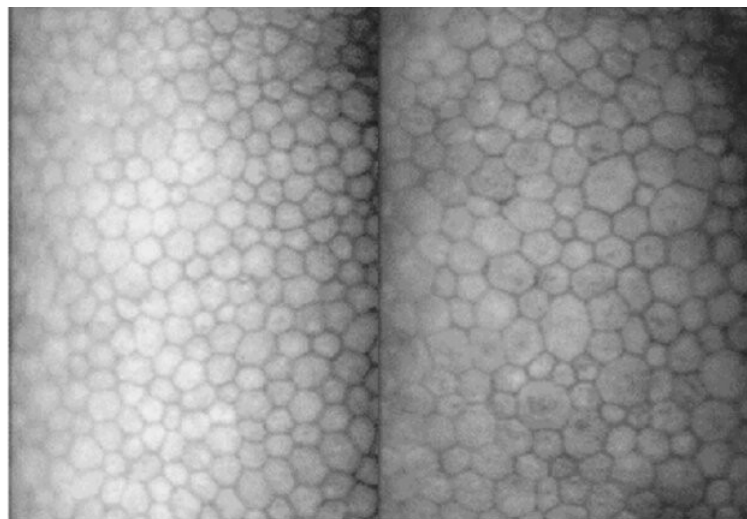
Αναλυτικότερα, έρευνες έχουν δείξει πως ο μέσος COV σε υγιείς οφθαλμούς μη χρηστών φακών επαφής, κυμαίνεται μεταξύ 0.22 και 0.31 σε αντίθεση με τους χρήστες φακών επαφής, που ο δείκτης COV κυμαίνεται μεταξύ 0.30 και 0.48.^{31,114,123-125} [Εικ. 4.2]

Επιπλέον, ο Lee με την ομάδα του το 2001, εντόπισαν μια σημαντική συσχέτιση πολυμεγεθισμού και ετών χρήσης μαλακών φακών συμβατικής υδρογέλης.¹¹⁶ Ουσιαστικά, οι χρήστες φακών είχαν υψηλότερο COV (33%) συγκριτικά με τους μη χρήστες (26%).¹¹⁶

Από την άλλη, ο Chang με τους συνεργάτες του, έδειξαν πως ο δείκτης COV φαίνεται να αυξάνεται αναλόγως με τις ώρες χρήσης φακών επαφής ανά ημέρα παρά με την διάρκεια χρήσης τους σε έτη.¹²⁶

Σε πιο πρόσφατη μελέτη, φαίνεται πως ακόμη και οι σύγχρονοι μαλακοί φακοί επαφής επηρεάζουν τον πολυμεγεθισμό των κυττάρων, καθώς και πως το υλικό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.¹¹¹ Αναλυτικότερα, το % COV μετρήθηκε στα 41.52 ± 4.70 στην ομάδα ελέγχου, στα 45.25 ± 6.32 στους χρήστες φακών σιλικόνης-υδρογέλης και στα 50.15 ± 7.21 στους χρήστες φακών υδρογέλης.¹¹¹

Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν αποτύχει να εντοπίσουν στατιστικώς σημαντική διαφορά στο % COV μεταξύ χρηστών φακών επαφής και μη. Μια τέτοια μελέτη είναι αυτή της ομάδας των Stocker και Schoessler, όπου το % COV των μη χρηστών ήταν περίπου 22% ενώ των χρηστών φακών επαφής περίπου 24%.¹²⁴



Εικόνα 4.2. Στην αριστερή εικόνα ένα υγιές ενδοθηλιακό μωσαϊκό. Στη δεξιά εικόνα παρατηρείται μεγάλη διακύμανση στο μέγεθος (πολυμεγεθισμός) και το σχήμα των κυττάρων (πλειομορφισμός). Στην αριστερή εικόνα 25.8% CV ενώ στη δεξιά 51.8%. [Πηγή: 10.12669/rjms.336.13628]

4.5. Επίδραση της χρήσης μαλακών φακών επαφής στον πλειομορφισμό

Κατά τη χρόνια χρήση μαλακών φακών επαφής τα ενδοθηλιακά κύτταρα τείνουν να μεταβάλουν το φυσιολογικό τους μέγεθος, δημιουργώντας διακυμάνσεις όπως περιγράφηκε εκτενώς παραπάνω. Κατά την κυτταρική ανασυγκρότηση του ενδοθηλίου, λοιπόν, τα ενδοθηλιακά κύτταρα γίνονται μεγαλύτερα ή μικρότερα καθώς και τείνουν ταυτόχρονα στο να αποκλίνουν από την εξαγωνική τους φύση.¹²⁵ Ουσιαστικά, τα μεγαλύτερα κύτταρα συνήθως έχουν περισσότερες από έξι πλευρές και τα μικρότερα κύτταρα είναι συχνά πενταγωνικά.¹²⁵ [Εικ. 4.2] Η τροποποίηση, του σχήματος των ενδοθηλιακών κυττάρων ονομάζεται πλειομορφισμός και εκφράζεται μέσω του δείκτη % HEX (ή % Ex).¹²⁷

Ειδικότερα, στον γενικό υγιή πληθυσμό, ποσοστά εξαγωνικότητας (% HEX) μεγαλύτερα από 50% κρίνονται φυσιολογικά.¹²⁸ Κατά τον πλειομορφισμό, υπάρχει η τάση για μικρότερες τιμές % HEX, ακόμη και κάτω από 30%.

Το μέσο ποσοστό εξαγωνικότητας σε υγιείς κερατοειδείς, έχει υπολογιστεί από παλαιότερες μελέτες μεταξύ 59% και 71%, ενώ για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής μεταξύ 47% και 70% έπειτα από 10 έτη συνεχούς χρήσης.^{31,114,116}

Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ότι η έκφραση του πλειομορφισμού απαιτεί χρόνο και δεν είναι μια τέτοια αλλαγή στο ενδοθήλιο που να μπορεί να αποκαλυφθεί γρήγορα.⁷² Δηλαδή, τέτοιες αλλαγές έχουν παρατηρηθεί σε χρήστες που χρησιμοποιούν μαλακούς φακούς επαφής για περισσότερα από 10 έτη.¹¹⁶ Επιπρόσθετα, αλλαγές στο σχήμα των κυττάρων, δεν έχουν εντοπιστεί σε χρήστες που χρησιμοποιούν μαλακούς φακούς επαφής για λιγότερα από 5 έτη.¹¹⁶

Σε άλλη πιο πρόσφατη μελέτη, δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές στην εξαγωνικότητα και συνεπώς στον πλειομορφισμό μεταξύ χρηστών και μη χρηστών μαλακών φακών επαφής.¹²⁹ Πιο συγκριμένα, στην παραπάνω έρευνα συμμετείχαν νέοι χρήστες φακών επαφής σιλικόνης-υδρογέλης, που φορούσαν τους φακούς τους περίπου 11 ώρες ανά ημέρα για 6 μήνες. Τα ποσοστά εξαγωνικότητας μετρήθηκαν την πρώτη μέρα και έπειτα στο εξάμηνο χρήσης. Ουσιαστικά, οι χρήστες φακών επαφής ξεκίνησαν με % HEX 46.65 ± 10.12 , το οποίο στο εξάμηνο μεταβλήθηκε σε 45.13 ± 10.01 , σε σύγκριση με τους μη χρήστες στους οποίους το αρχικό % HEX 49.58 ± 10.4 μεταβλήθηκε σε 48.36 ± 9.6 .¹²⁹ Προφανώς εντοπίζεται μια κάποια διαφορά μεταξύ χρηστών και μη, ωστόσο δεν έχει καμία στατιστική σημαντικότητα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα, ίσως να διαμορφώθηκαν έτσι λόγω της μικρής περιόδου χρήσης των φακών επαφής, της χρήσης νέων αεροδιαπερατών υλικών καθώς και της καλής συμμόρφωσης των χρηστών.¹³⁰

Τα παραπάνω έρχεται εν μέρει να επιβεβαιώσει μελέτη του 2019. Στην εν λόγω μελέτη, η ενδοθηλιακή επί % εξαγωνικότητα των χρηστών φακών επαφής μετρήθηκε στα 66.9 ± 4.53 έναντι του 68.5 ± 3.93 των μη χρηστών.¹³¹ Οι χρήστες φορούσαν μαλακούς φακούς επαφής για 4.45 ± 2.15 χρόνια, 9.32 ± 5.35 ώρες ανά ημέρα.¹³¹

Εν κατακλείδι, μπορεί θεωρητικά ο πολυμεγεθισμός και ο πλειομορφισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων να είναι δυο ιδιότητες αλληλένδετες, ωστόσο φαίνεται να επηρεάζονται διαφορετικά από την χρήση μαλακών φακών επαφής. Η ιδιότητα του πολυμεγεθισμού φαίνεται να εμφανίζεται ακόμα και μερικούς μήνες έπειτα από την πρώτη τοποθέτηση φακού επαφής, ενώ ο πλειομορφισμός για να εμφανιστεί απαιτεί αρκετά έτη χρήσης φακών.

4.6. Επίδραση χρήσης μαλακών φακών στην ενδοθηλιακή πυκνότητα

Ο πολυμεγεθισμός και ο πλειομορφισμός μπορεί να προηγούνται μιας μετέπειτα μείωσης της κυτταρικής πυκνότητας.^{31,132} Για παράδειγμα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, παρουσιάζουν τα φαινόμενα του πλειομορφισμού και του πολυμεγεθισμού περίπου 20 έτη μετά την εμφάνιση της πάθησης, με τη μείωση της κυτταρικής πυκνότητας να έρχεται 14 περίπου έτη αργότερα.¹³² Με την ίδια λογική λοιπόν, μπορεί να θεωρηθεί ότι το ίδιο ίσως να συμβαίνει και με τη χρήση των μαλακών φακών επαφής.

Ωστόσο, παρόλο που ο πολυμεγεθισμός είναι υπαρκτός κατά την χρήση μαλακών φακών επαφής, μελέτες δεν έχουν καταφέρει να επιβεβαιώσουν μείωση στην πυκνότητα και στην λειτουργικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{31,82,110,133}

Αναλυτικότερα σε μελέτη του 1998, η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) μετρήθηκε στα $2.788-2.952$ cells/mm² σε χρήστες που φορούσαν μαλακούς φακούς επαφής για 10-14 έτη, σε αντίθεση με μη χρήστες που η πυκνότητα μετρήθηκε στα 2.940 cells/mm².³² Βέβαια, σε χρήστες που φορούσαν μαλακούς φακούς επαφής για περισσότερα από 15 έτη η πυκνότητα βρέθηκε σχετικά χαμηλότερη, στα 2.778 cells/mm².³²

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, σε πρόσφατη μελέτη ασθενών μαρτύρων, χρηστών ετήσιων μαλακών φακών επαφής, παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων κατά 1.13% έπειτα από 6 μήνες χρήσης και κατά 1.56% έπειτα από 12 μήνες χρήσης.¹³⁴ Βέβαια και στη μελέτη αυτή, οι παρατηρούμενες αλλαγές χαρακτηρίστηκαν ως μη στατιστικώς σημαντικές.¹³⁴

Συνεπώς, κατά τη χρήση μαλακών φακών επαφής, φαίνεται να είναι σπάνιο να εμφανιστούν αλλαγές στον αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και εάν αυτές εμφανιστούν, θα εμφανιστούν έπειτα από αρκετά έτη χρήσης. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από πλείστους ερευνητές που δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν επίπτωση της χρήσης μαλακών φακών επαφής στη πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{103,116,135}

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

5.1. Σκοπός

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι ο προσδιορισμός των μορφολογικών αλλαγών που ενδεχομένως να επιφέρει η χρήση των μαλακών φακών επαφής, στο κερατοειδικό επιθήλιο και ενδοθήλιο. Αναλυτικότερα, θα περιγραφούν οι μορφολογικές και δομικές αλλαγές που προκαλεί η χρήση των σύγχρονων μαλακών φακών επαφής, οι οποίες αντανακλώνται αφενός στην παχυμετρία του επιθηλίου (επιθηλιακούς χάρτες OCT) και αφετέρου στην πυκνότητα και στη μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσα από την ενδοθηλιοσκόπηση με κατοπτρικό μικροσκόπιο. Η εργασία επικεντρώνεται σε αλλαγές που εντοπίζονται κλινικά αλλά δεν αποτελούν κλινικά σημεία για παθολογία του κερατοειδή χιτώνα. Παρόμοιες μελέτες έχουν δημοσιευθεί και στο παρελθόν, ωστόσο, λόγω της παλαιότητάς τους δεν έχουν ιδιαίτερη σύγχρονη εφαρμογή, μιας και τα τότε υλικά των φακών επαφής αλλά και οι απεικονιστικές οφθαλμολογικές συσκευές δεν ήταν στο επίπεδο που βρίσκονται σήμερα. Επίσης, είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την εξαγωγή των συμπερασμάτων μας, πως η εργασία αυτή αποτελεί μια ανεξάρτητη έρευνα.

5.2. Δείγμα

Η παρούσα μελέτη, περιλαμβάνει ένα δείγμα 56 υγιών οφθαλμών από 28 καυκάσιους νέους ενήλικες (9 άντρες και 19 γυναίκες), ηλικίας από 19 έως 36 ετών. Από τους 28 συμμετέχοντες, οι 16 (32 οφθαλμοί) είναι χρήστες μαλακών φακών επαφής και αποτελούν την υπό μελέτη ομάδα, ενώ οι υπόλοιποι 12 συμμετέχοντες (24 οφθαλμοί) δεν έχουν φορέσει ποτέ φακούς επαφής και αποτελούν την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση του δείγματος παρατίθεται στο επόμενο κεφάλαιο της εργασίας. Ισχύει ότι όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν μέρος εθελοντικά.

5.3. Κριτήρια ένταξης

Όλοι οι συμμετέχοντες και συνεπώς οι οφθαλμοί που μελετήθηκαν πληρούσαν τα εξής κριτήρια:

- Άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης από 18 έτη.
- Τουλάχιστον 2 έτη συστηματικής χρήσης μαλακών φακών επαφής για ένταξη στην υπό μελέτη ομάδα.
- Μη χρήστες φακών επαφής για ένταξη στην ομάδα ελέγχου.
- Οπτική οξύτητα τουλάχιστον 10/10 με ή χωρίς διόρθωση όπου ήταν απαραίτητο.
- Ελεύθεροι οφθαλμολογικού ιστορικού ή γενικού ιστορικού υγείας με προεκτάσεις στην ακεραιότητα της οφθαλμικής επιφάνειας και του κερατοειδή.
- Μέγιστο σφαιρικό ισοδύναμο ± 6.00 D.

5.4. Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη και για λόγους αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων εξαιρέθηκαν τα εξής άτομα και συνεπώς οι εξής οφθαλμοί:

- Άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης από 36 έτη.
- Χρήστες μαλακών φακών επαφής για διάστημα μικρότερο των 2 ετών.
- Θετικό ιστορικό συστημικής παθολογίας με προεκτάσεις στην ακεραιότητα της οφθαλμικής επιφάνειας (πχ. παθήσεις θυρεοειδούς).
- Θετικό ιστορικό νόσου ξηρού οφθαλμού.
- Θετικό ιστορικό οφθαλμικού τραύματος.
- Θετικό ιστορικό ή θετικό οικογενειακό ιστορικό κερατοειδικής δυστροφίας (πχ. ενδοθηλιακή δυστροφία του Fuchs').
- Θετικό ιστορικό ή θετικό οικογενειακό ιστορικό κερατεκτασίας (πχ. κερατόκωνος).
- Θετικό ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας ή κερατίτιδας από ακανθαμοιβάδα.
- Συστηματική χρήση φαρμακευτικών κολλυρίων ή τεχνητών δακρύων τους τελευταίους 6 μήνες.
- Οφθαλμοί οι οποίοι έχουν πραγματοποιήσει οποιαδήποτε οφθαλμολογική ή διαθλαστική επέμβαση στο παρελθόν.
- Χρήση άλλων φακών επαφής πέρα από μαλακούς φακούς επαφής σιλικόνης ή σιλικόνης υδρογέλης, ημερήσιας ή μηνιαίας αντικατάστασης.

5.5. Μεθοδολογία

Αφού προηγήθηκε εκτενής ενημέρωση των συμμετεχόντων για το ερευνητικό πρωτόκολλο και για την εθελοντική, ανώνυμη συμμετοχή τους, πραγματοποιήθηκε η λήψη ιστορικού και ακολούθησε ο οπτομετρικός έλεγχος. Ο έλεγχος-επισκόπηση αποτελούταν από λήψη οπτικής οξύτητας με ή χωρίς διόρθωση, βιομικροσκόπηση οφθαλμικής επιφάνειας με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας και εν τέλει οπτική τομογραφία συνοχής κερατοειδή (OCT-AC) και ανέπαφη ενδοθηλιοσκόπηση με το κατοπτρικό μικροσκόπιο. Οι παραπάνω μετρήσεις έγιναν χωρίς να υπάρχει επαφή με τον υπό εξέταση οφθαλμό και σε καμία περίπτωση δεν αποτελούν και δεν αντικαθιστούν την λεπτομερή οφθαλμολογική εξέταση.

Στην ομάδα των χρηστών μαλακών φακών επαφής, είχε εκ των προτέρων ζητηθεί, να φορέσουν κανονικά τους φακούς τους, όπως κάνουν συνήθως σε μια τυπική τους ημέρα και να τους αφαιρέσουν τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τις μετρήσεις του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου και αφού είχε μετρηθεί η οπτική οξύτητα φορώντας τους, όπου αυτό απαιτούταν. Στους χρήστες φακών επαφής επιπλέον, έγινε η συλλογή δεδομένων για τον τύπο και το υλικό του φακού επαφής, για τις ώρες καθημερινής χρήσης, τις ημέρες χρήσης σε εβδομαδιαία βάση καθώς και για τον συνολικό αριθμό ετών συναπτούς χρήσης.

5.5.1. Οπτική τομογραφία συνοχής προσθίου ημιμορίου

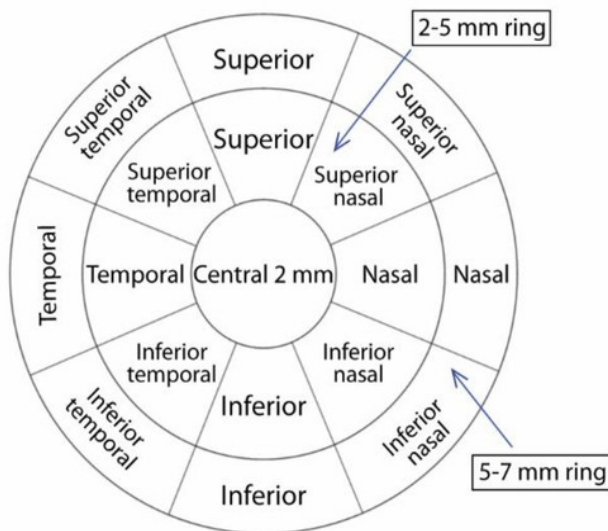
Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) αποτελεί μια επαναστατική μη επεμβατική, αξιόπιστη και γρήγορη τεχνική απεικόνισης του οφθαλμού. Η OCT μοιάζει με την Β υπερηχογραφία (B-scan), αλλά χρησιμοποιεί την παρεμβαλλομετρία φωτός κοντά στο υπέρυθρο, σε αντίθεση με την Β υπερηχογραφία που χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα. Επιπροσθέτως, η OCT, διαθέτει σύστημα διόρθωσης των εκτροπών υψηλής τάξης με στόχο την βελτίωση της ανάλυσης της λαμβανόμενης εικόνας.

Η OCT προσφέρει εικόνες δύο διαστάσεων, μέσω της συμβολομετρίας. Αναλυτικότερα, η συμβολομετρία χαμηλής συνοχής καταγράφει τη καθυστέρηση και την ένταση του ανακλώμενου φωτός από ένα δείγμα και τη συγκρίνει με ένα κάτοπτρο, προσδιορίζοντας έτσι τις δισδιάστατες διαστάσεις του δείγματος.

Εδώ, για την αξιολόγηση του κερατοειδικού επιθηλίου και την εξαγωγή συμπερασμάτων, η οπτική τομογραφία συνοχής προσθίου θαλάμου (AC-OCT) έγινε με το Optovue AVANTI SD Widefield OCT (Optovue, USA). [Εικ. 5.1] Το Avanti SD-OCT (έκδοση λογισμικού 2017.1.0.155), εμπίπτει στην κατηγορία των spectral-domain OCT και δημιουργεί εικόνες χρησιμοποιώντας μια πηγή φωτός SLED μήκους κύματος 840 nm.



Εικόνα 5.1. Το Optovue AVANTI SD Widefield OCT.
[Πηγή: www.saturnoptical.com/product/optovue-avanti]

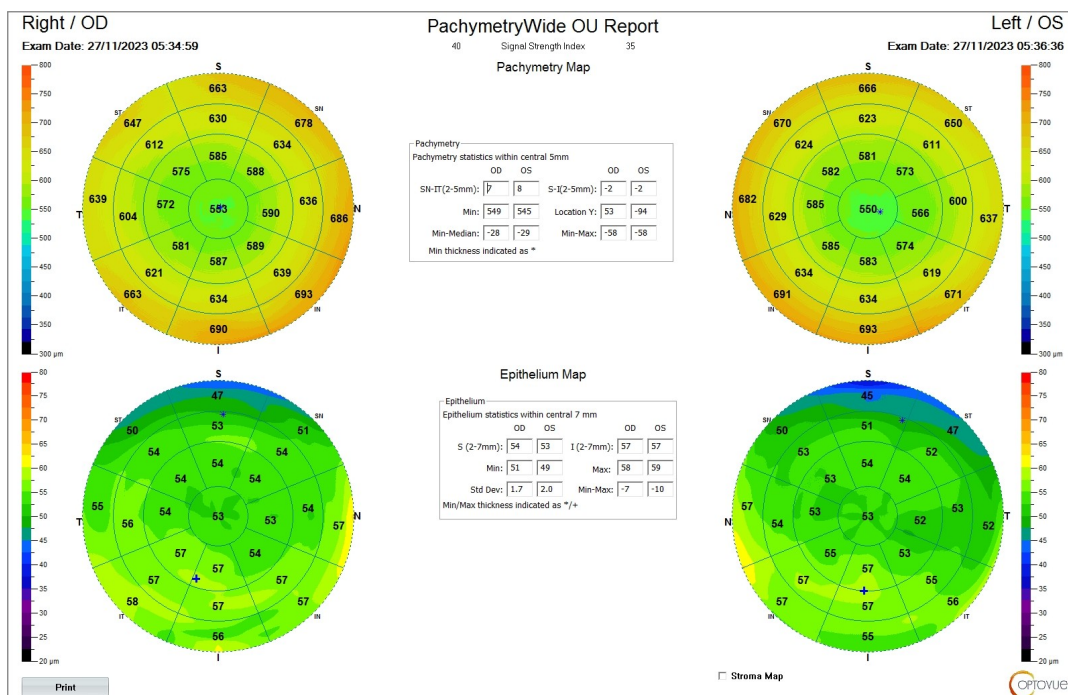


Εικόνα 5.2. Περιοχές επιθηλιακού χάρτη OCT 7mm όπου αναλύονται 17 τομείς. Στο AVANTI OCT 9mm που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα υπάρχει ένας επιπλέον δακτύλιος (7-9mm ring).
[Πηγή: doi.org/10.3928/1081597X-20230606-01]

Οι επιθηλιακοί χάρτες και οι χάρτες συνολικής παχυμετρίας κερατοειδή, χωρίζονται σε συνολικά 25 τμήματα σε διάμετρο 9 mm. [Εικ. 5.2] Για κάθε οφθαλμό που μελετήθηκε πάρθηκαν 3 μετρήσεις εκ των οποίων ο μέσος όρος τους αναλύθηκε στα δεδομένα. Οι μετρήσεις για να θεωρηθούν αξιόπιστες ορίστηκε το ελάχιστο signal strength στα 30. [Εικ. 5.3] Τέλος, η OCT επιθηλίου για την υπό μελέτη ομάδα πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 1 ώρα έπειτα από την αφαίρεση των μαλακών φακών επαφής.

Για το σύνολο του κερατοειδή αξιολογήθηκε το κεντρικό πάχος (OCT-CCT) στα 2 mm κεντρικά καθώς και το λεπτότερο σημείο (OCT-MIN). Για το επιθήλιο αξιολογήθηκε και εδώ το κεντρικό του πάχος στα 2 mm (EPI CENTRAL), το ελάχιστο (EPI-MIN) και το μέγιστο (EPI-MAX) επιθηλιακό πάχος. Έπειτα, αξιολογήθηκαν τα 4 ακραία τεταρτημόρια του επιθηλίου στα 9 mm σε κατώτερο (EPI-I), ανώτερο (EPI-S), ρινικό (EPI-N) και κροταφικό τεταρτημόριο (EPI-T). [Εικ. 5.3]

Κάθε μέτρηση έγινε ανέπαφα και με την τοποθέτηση του ειδικού πρόσθετου φακού που διαθέτει η συσκευή. Όλες οι μετρήσεις πάρθηκαν με τον κερατοειδή καλά φωτισμένο από τις εξωτερικές λυχνίες της συσκευής, αμέσως μετά από έναν καλό βλεφαρισμό και με τα μάτια πολύ καλά ανοιχτά.



Εικόνα 5.3. Οι κερατοειδικοί χάρτες OCT που αξιολογήθηκαν στην παρούσα έρευνα. Παρατηρείται signal strength άνω των 30 και στις δύο λήψεις. Οι παραπάνω χάρτες πάρθηκαν 3 φορές για δεξιό και αριστερό οφθαλμό και εξήχθη ο μέσος όρος. [Πηγή: Αρχείο μετρήσεων]

5.5.2. Κατοπτρικό μικροσκόπιο

Για την αξιολόγηση της μορφολογίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα απεικονιστικά συστήματα συμπεριλαμβανομένων των ανέπαφων κατοπτρικών μικροσκοπίων (specular) και των συνεστιακών μικροσκοπίων (confocal). Τα ανέπαφα κατοπτρικά μικροσκόπια είναι ιδιαίτερα φιλικά για τον εξεταζόμενο και μπορούν να πετύχουν πολύ καλή ανάλυση και μεγέθυνση της ενδοθηλιακής εικόνας.

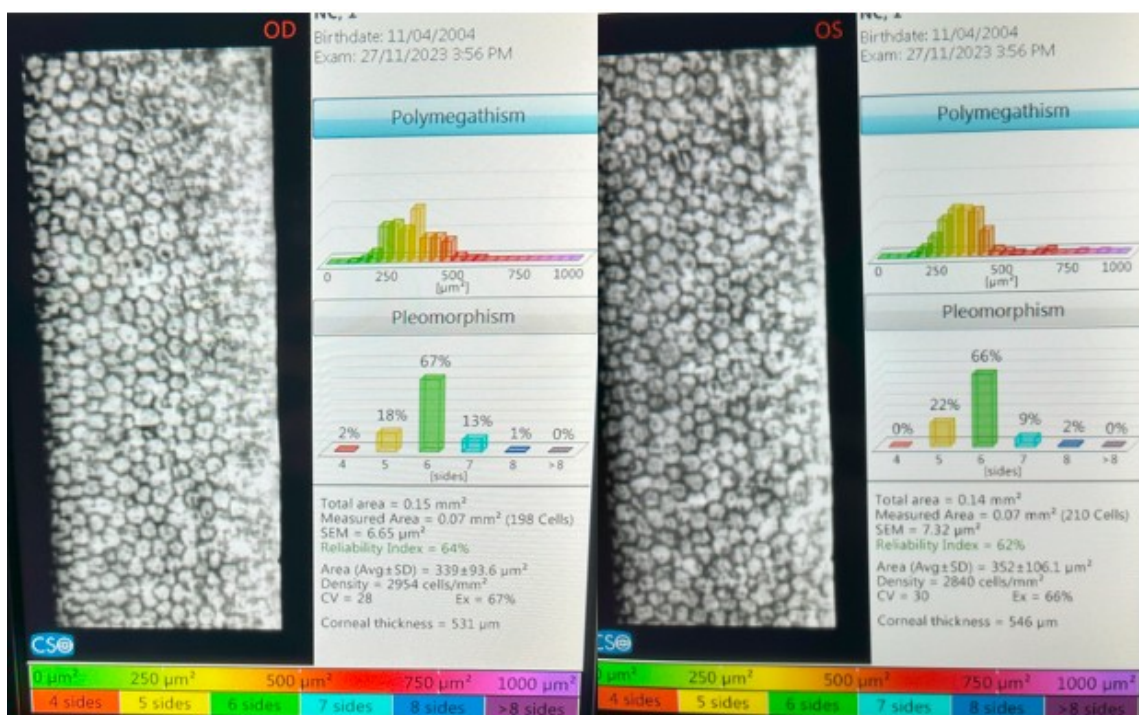
Το απεικονιστικό σύστημα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, είναι το ανέπαφο και πλήρως αυτοματοποιημένο κατοπτρικό μικροσκόπιο Perseus (CSO, Ιταλία). Το Perseus είναι ένα πλήρως αυτοματοποιημένο κατοπτρικό μικροσκόπιο με εύρος παρατήρησης 0.54mm x 0.27mm. [Εικ. 5.4] Επιτρέπει την λήψη εικόνων του κερατοειδικού ενδοθηλίου με μεγέθυνση έως 180X. Σε αυτή τη συσκευή, οι ενδοθηλιακές παράμετροι όπως η πυκνότητα, ο πολυμεγεθισμός και ο πλειομορφισμός των κυττάρων υπολογίζονται εντελώς αυτόματα.



Εικόνα 5.4. CSO Perseus endothelial microscope. [Πηγή: www.hansoninstruments.co.uk]

Οι συμμετέχοντες, αφού τοποθέτησαν το πιγούνι και το μέτωπό τους στη σωστή θέση, τους ζητήθηκε να εσιάσουν ευθεία μπροστά στον στόχο προσήλωσης. Πραγματοποιήθηκαν 3 διαδοχικές λήψεις στην κεντρική μοίρα του κερατοειδή σε κάθε οφθαλμό και έπειτα υπολογίστηκε ο μέσος όρος αυτών. Για να θεωρηθεί μια λήψη αξιόπιστη θα πρέπει να έχει Reliability Index άνω του 60. [Εικ. 5.5] Η ενδοθηλιοσκόπηση της υπό μελέτη ομάδας, πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 1 ώρα έπειτα από την αφαίρεση των μαλακών φακών επαφής. Για αυτό τον λόγο ίσως να περιοριστεί η εμφάνιση των ενδοθηλιακών «blebs».

Για να περιγραφεί με σαφήνεια η απόκριση του κερατοειδικού ενδοθηλίου στις μορφολογικές και μεταβολικές τροποποιήσεις, λαμβάνονται υπόψη 3 σημαντικές μεταβλητές οι οποίες υπολογίστηκαν με τρόπο αυτόματο χρησιμοποιώντας το «built-in» λογισμικό του Perseus. Αυτές είναι η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων ανά 1 mm² (ECD = Endothelial Cell Density), ο συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων (CV = Coefficient of Variation), ενδεικτικός του πολυμεγεθισμού και τέλος η ετερογένεια του πληθυσμού των κυττάρων εκφρασμένη μέσα από τον συντελεστή εξαγωνικότητας αυτών (%Ex), ενδεικτικός του πλειομορφισμού. Τέλος, λήφθηκε υπόψη το κεντρικό κερατοειδικό πάχος (CCT = Central Corneal Thickness) που υπολογίζει επίσης το κατοπτρικό μικροσκόπιο Perseus. [Εικ. 5.5]



Εικόνα 5.5. Οι μετρήσεις του ενδοθηλίου που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία. Κάτω δεξιά σε κάθε απεικόνιση εντοπίζονται οι δείκτες που αναλύθηκαν. Τέτοιες εικόνες πάρθηκαν σε 3 λήψεις για κάθε οφθαλμό. [Πηγή: Αρχείο μετρήσεων]

5.5.3. Καταγραφή δεδομένων

Η συλλογή, η καταγραφή και η ανάλυση των δεδομένων έγινε ανά οφθαλμό. Κάθε μέτρηση πραγματοποιήθηκε σε 3 διαδοχικές λήψεις για κάθε οφθαλμό και έπειτα ακολούθησε η εξαγωγή από την εκάστοτε απεικονιστική συσκευή με όποιον διαθέσιμο τρόπο. Από αυτά τα δεδομένα προέκυψε ο μέσος όρος για κάθε προς αξιολόγηση δείκτη, είτε του επιθηλίου, είτε του ενδοθηλίου. Έπειτα, αυτοί οι μέσοι όροι στρογγυλοποιήθηκαν κατά τα πρότυπα των αποτελεσμάτων που εξάγονται από τις απεικονιστικές συσκευές, προκειμένου να μπορούν να αναλυθούν με μεγαλύτερη ευκολία και να είναι πιο κατανοητοί κατά την ανάγνωση της εργασίας.

Τα παραπάνω δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ένα υπολογιστικό φύλλο του Microsoft excel του πακέτου Microsoft Office 2007 version 12.0.4518.1014 (Microsoft Corporation, USA) έτσι ώστε να γίνουν εύκολα προσβάσιμα για την μετέπειτα στατιστική τους ανάλυση. [Εικ. 5.6]

SEX (1M, 2F)	AGE	USER (1V, 2W)	TYPE (1D, 2N)	TYPE (1H, 2S)	YEARS US	DAYS/WE	H/DA	CCT O	MIN OCT	EPI CENTRA	EPI M	EPI M	EPI S	EPI I	EPI N	EPI T	ECD C
2	29	1	1	2	11	3	10	523	514	53	48	63	48	51	55	50	2951
2	29	1	1	2	11	3	10	518	512	52	49	56	44	55	56	53	2836
2	36	1	1	1	15	7	12	554	546	50	45	53	41	48	48	44	2936
2	36	1	1	1	15	7	12	552	545	48	44	50	42	47	47	44	2887
2	26	1	2	2	8	7	8	507	501	54	41	60	41	55	58	55	2893
2	26	1	2	2	8	7	8	503	489	49	28	58	54	52	52	47	2879
2	26	1	2	2	8	5	14	489	479	56	52	67	46	58	58	51	2822
2	26	1	2	2	8	5	14	486	478	54	50	60	46	58	58	51	3002
2	30	1	2	2	12	4	12	560	550	51	47	54	48	53	51	51	3014
2	30	1	2	2	12	4	12	557	540	50	49	56	50	55	51	51	3234
2	19	1	1	2	5	7	10	517	510	55	54	61	47	59	57	56	3097
2	19	1	1	2	5	7	10	524	518	59	53	63	49	62	57	56	3088
2	35	1	2	1	20	5	8	522	512	52	49	63	49	59	57	50	2714
2	35	1	2	1	20	5	8	513	506	53	48	60	44	61	57	51	2695
2	26	1	2	1	6	7	14	520	512	48	25	48	37	47	46	39	2619
2	26	1	2	1	6	7	14	524	516	46	35	50	36	47	45	41	2864
2	36	1	2	1	20	7	10	503	498	52	48	56	52	54	56	53	2983
2	36	1	2	1	20	7	10	500	495	53	50	57	50	54	52	52	3012

Εικόνα 5.6. Τμήμα του αρχείου excel με τα δεδομένα των συμμετεχόντων. [Πηγή: Αρχείο μετρήσεων]

5.5.4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση δεδομένων, αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για τη κατανόηση και την ερμηνεία των πληροφοριών που περιέχονται σε σύνολα δεδομένων. Μέσω της στατιστικής ανάλυσης, μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα με σαφήνεια, να ανακαλύψουμε τάσεις και πρότυπα και τέλος να διατυπώσουμε ισχυρές προβλέψεις με βάση τα δεδομένα που διαθέτουμε.

Έπειτα από την καταγραφή των δεδομένων στο αρχείο excel, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη υποενότητα, ακολούθησε η ανάλυση τους με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corporation, USA).

Για την περιγραφική ανάλυση του δείγματος χρησιμοποιήθηκαν τα μέτρα θέσης και διασποράς, αλλά και η κατανομή συχνοτήτων για συνεχείς και δίτιμες (ή ονοματικές) μεταβλητές αντίστοιχα.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος κανονικότητας (Shapiro-Wilk), με τον οποίο δύναται να διερευνηθεί εάν ένα σύνολο δεδομένων ακολουθεί την κανονική κατανομή. Οι ιδιότητες της κανονικής κατανομής αξιοποιούνται στη στατιστική συμπερασματολογία.¹³⁶ Ουσιαστικά, η κανονική κατανομή αποτελεί το θεμέλιο της στατιστικής συμπερασματολογίας.¹³⁶

Έπειτα, για τα δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή, εφαρμόστηκε ο έλεγχος διαφοράς μέσων τιμών t-test, για να διαπιστωθεί η ύπαρξη διαφοράς στις τιμές του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου, ανάμεσα σε χρήστες μαλακών φακών επαφής και σε μη χρήστες.

Επιπλέον, ο έλεγχος συσχέτισης Pearson Correlation, ανέδειξε την σχέση και την εξάρτηση μεταξύ των μεταβλητών.

Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν πίνακες, ιστογράμματα και διαγράμματα συχνοτήτων για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων.

Κεφάλαιο 6
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

6.1. Δημογραφική ανάλυση δείγματος

Το συνολικό δείγμα της μελέτης αποτελείται από 28 καυκάσιους συμμετέχοντες. Συνολικά μελετήθηκαν και οι 2 οφθαλμοί κάθε συμμετέχοντα, συνεπώς μελετήθηκαν 56 οφθαλμοί.

Από το σύνολο των συμμετεχόντων της μελέτη (N=28), οι 16 (57.1%) είναι χρήστες μαλακών φακών επαφής, ενώ οι υπόλοιποι 12 (42.9%) δεν χρησιμοποιούν μαλακούς φακούς επαφής και συνεπώς απαρτίζουν την ομάδα ελέγχου. Σε αναγωγή στους οφθαλμούς, μελετήθηκαν 32 οφθαλμοί στους οποίους εφαρμόζονται μαλακοί φακοί επαφής και 24 «παρθένοι» οφθαλμοί. [Πιν. 6.1]

		N	%
Χρήστης Φ.Ε.	Ναι	16	57.1%
	Όχι	12	42.9%
	Σύνολο	28	100.0%

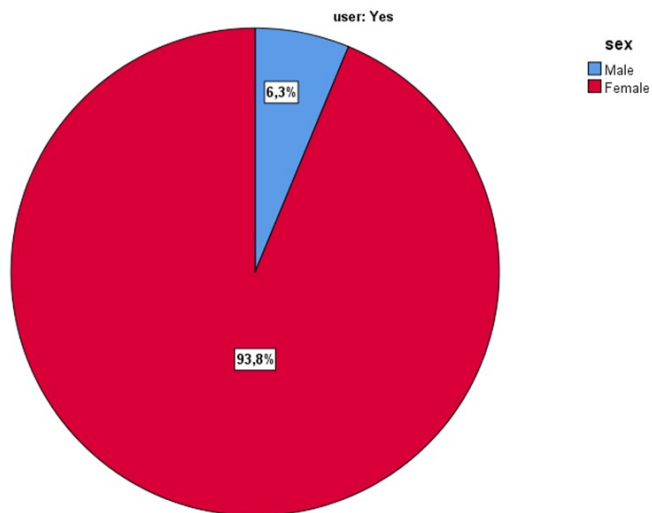
Πίνακας 6.1. Κατανομή συχνότητας για χρήστες φακών επαφής και μη.

Αναφορικά με το φύλο των συμμετεχόντων στη μελέτη, από τους συνολικά 28 συμμετέχοντες, οι 19 είναι γυναίκες (67.9%), ενώ οι 9 άντρες (32.1%). Αναλυτικότερα, όπως φανερώνεται και στον πίνακα 6.2, το σύνολο των χρηστών μαλακών φακών επαφής, αποτελείται από 15 γυναίκες (93.8%) και 1 άντρα (6.3%). [Εικ. 6.1] Από την άλλη πλευρά, στην ομάδα ελέγχου συμμετέχουν 8 άντρες (66.7%) και 4 γυναίκες (33.3%). [Πιν. 6.2], [Εικ. 6.2]

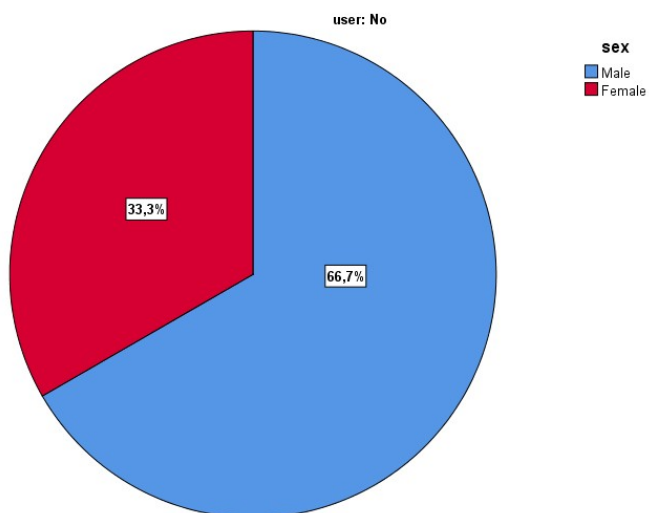
		Χρήστης Φ.Ε.			
		Ναι		Όχι	
		N	%	N	%
Φύλο	Άντρας	1	6.3%	8	66.7%
	Γυναίκα	15	93.8%	4	33.3%
	Σύνολο	16	100.0%	12	100.0%
Ηλικία		Mean	±SD	Mean	±SD
		28	±5	23	±2

Πίνακας 6.2. Κατανομή δημογραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος.

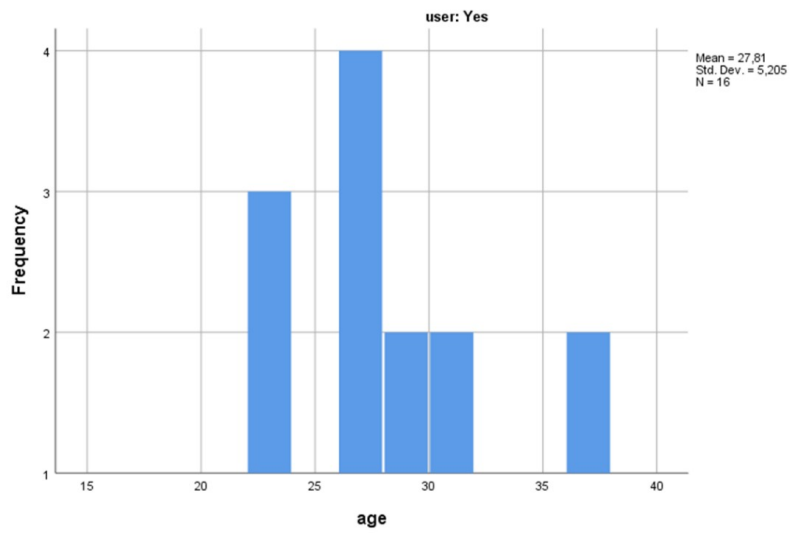
Σχετικά με την ηλικία του δείγματος, φαίνεται πως η μέση ηλικία των ατόμων που χρησιμοποιούν μαλακούς φακούς επαφής είναι τα 28±5 έτη και η μέση ηλικία των συμμετεχόντων μη χρηστών φακών επαφής είναι τα 23±2 έτη. [Πιν. 6.2.], [Εικ. 6.3], [Εικ. 6.4]



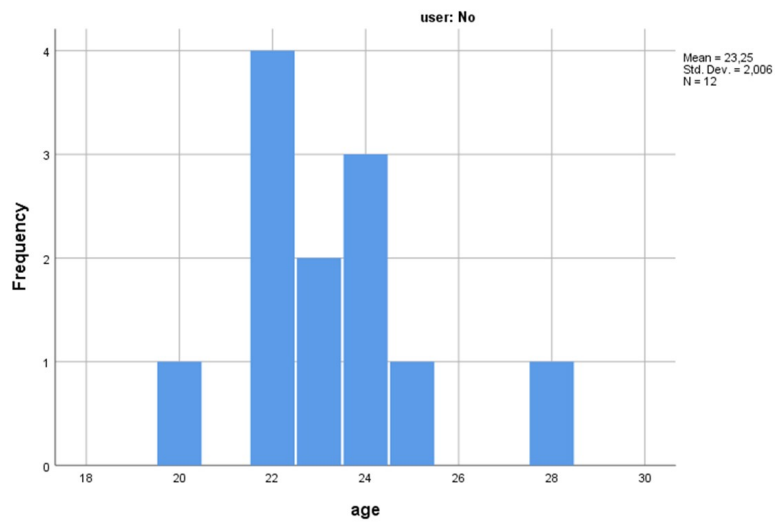
Εικόνα 6.1. Διαγραμματική απεικόνιση του φύλου του δείγματος των χρηστών μαλακών φακών επαφής.



Εικόνα 6.2. Διαγραμματική απεικόνιση του φύλου του δείγματος των μη χρηστών μαλακών φακών επαφής (ομάδα ελέγχου).



Εικόνα 6.3. Διαγραμματική απεικόνιση της ηλικίας του δείγματος των χρηστών μαλακών φακών επαφής.



Εικόνα 6.4. Διαγραμματική απεικόνιση της ηλικίας του δείγματος της ομάδας ελέγχου.

Αξιολογήθηκαν επίσης τα στατιστικά δεδομένα που αφορούν τη χρήση μαλακών φακών επαφής στο υπό μελέτη δείγμα. Αναφορικά με το πλάνο αντικατάστασης των φακών επαφής, από τους 16 συνολικά χρήστες, οι 6 (37.5%) χρησιμοποιούν ημερήσιους φακούς επαφής, ενώ οι υπόλοιποι 10 (62.5%) χρησιμοποιούν φακούς επαφής μηνιαίας αντικατάστασης. [Πιν. 6.3]

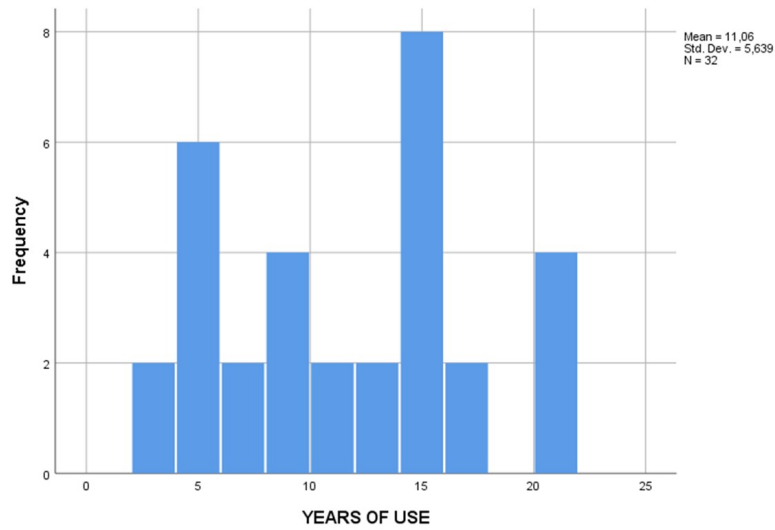
Επιπροσθέτως καταγράφηκαν στατιστικά δεδομένα αναφορικά με το υλικό των φακών επαφής που χρησιμοποιούν οι συμμετέχοντες. Από το σύνολο των 16 χρηστών λοιπόν, οι 7 (43.8%) χρησιμοποιούν φακούς επαφής υδρογέλης, ενώ οι υπόλοιποι 9 (56.2%) χρησιμοποιούν φακούς επαφής σιλικόνης-υδρογέλης. [Πιν. 6.3]

Καταγράφηκαν επίσης οι συνήθειες των χρηστών μαλακών φακών επαφής, δηλαδή τα έτη χρήσης μαλακών φακών επαφής, οι ημέρες χρήσης μέσα σε μια τυπική εβδομάδα καθώς και οι ώρες χρήσης στην καθημερινότητα των χρηστών. Αναλυτικότερα, φαίνεται πως οι συμμετέχοντες αυτής της μελέτης χρησιμοποιούν φακούς επαφής κατά μέσο όρο για 11 ± 6 χρόνια, 6 ± 1 ημέρες την εβδομάδα και 11 ± 2 ώρες ανά ημέρα. [Πιν. 6.3]

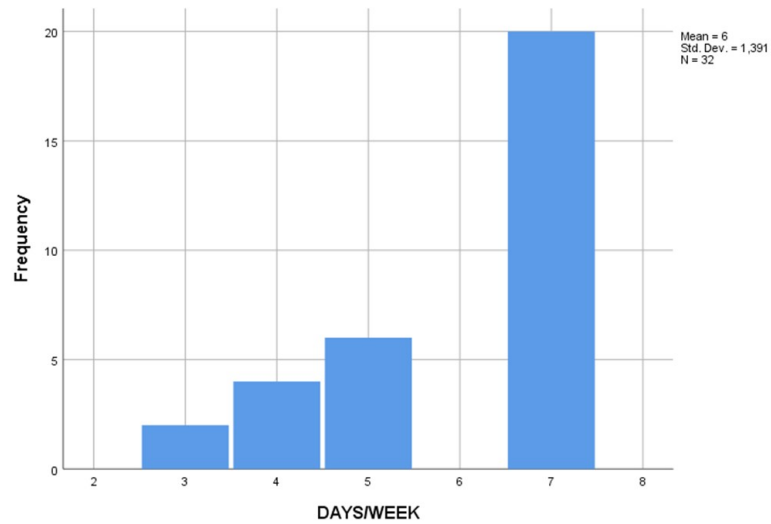
Αναφορικά με την ομάδα ελέγχου, αξίζει να αναφερθεί πως κανένας συμμετέχοντας μη χρήστης φακών επαφής, δεν προέρχεται από κάποιο drop-out. Δηλαδή, στην ομάδα ελέγχου έχουν ενταχθεί άτομα τα οποία δεν έχουν φορέσει ποτέ στη ζωή τους φακούς επαφής.

		N	%
Είδος Αντικατάστασης	Ημερήσιοι (D)	6	37.5%
	Μηνιαίοι (M)	10	62.5%
	Σύνολο	16	100.0%
Είδος Υλικού	Υδρογέλης (Hy)	7	43.8%
	Σιλικόνης-Υδρογέλης (SiHy)	9	56.2%
	Σύνολο	16	100.0%
		Mean	±SD
Έτη χρήσης		11	±6
Ημέρες χρήσης/Εβδομάδα		6	±1
Ώρες χρήσης/Ημέρα		11	±2

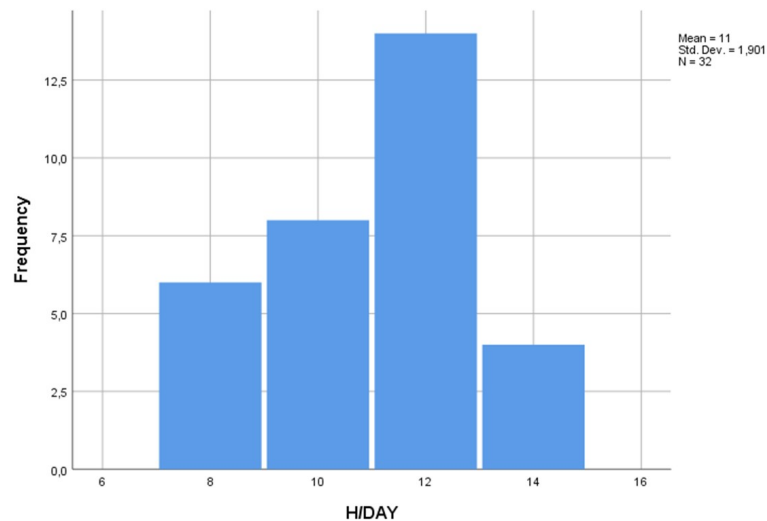
Πίνακας 6.3. Κατανομή χαρακτηριστικών φακών επαφής των χρηστών του δείγματος.



Εικόνα 6.5. Διαγραμματική απεικόνιση της συχνότητας χρήσης των φακών επαφής (σε χρόνια).



Εικόνα 6.6. Διαγραμματική απεικόνιση της συχνότητας χρήσης των φακών επαφής εβδομαδιαίως (σε ημέρες).



Εικόνα 6.7. Διαγραμματική απεικόνιση της συχνότητας χρήσης των φακών επαφής ημερησίως (σε ώρες).

6.2. Περιγραφική ανάλυση δεδομένων κερατοειδικού επιθηλίου

Για την αξιολόγηση της επίδρασης της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο κερατοειδικό επιθήλιο, καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν δείκτες οι οποίοι προέκυψαν από μετρήσεις στο OCT προσθίου ημιμορίου. Οι δείκτες αυτοί είναι:

- OCT-CCT: Το συνολικό πάχος του κερατοειδή στα 2mm κεντρικά.
- OCT-MIN: Το λεπτότερο σημείο της συνολικής κερατοειδικής παχυμετρίας.
- EPI CENTRAL: Η παχυμετρία κερατοειδικού επιθηλίου στα 2mm κεντρικά.
- EPI-MIN: Η παχυμετρία στο λεπτότερο σημείο του επιθηλίου.
- EPI-MAX: Η παχυμετρία στο παχύτερο σημείο του επιθηλίου.
- EPI-I: Η παχυμετρία στο κατώτερο τεταρτημόριο (9mm) του επιθηλίου.
- EPI-S: Η παχυμετρία στο ανώτερο τεταρτημόριο (9mm) του επιθηλίου.
- EPI-N: Η παχυμετρία στο ρινικό τεταρτημόριο (9mm) του επιθηλίου.
- EPI-T: Η παχυμετρία στο κροταφικό τεταρτημόριο (9mm) του επιθηλίου.

Με βάση την περιγραφική στατιστική και όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 6.4, η μέση τιμή του κεντρικού κερατοειδικού πάχους (OCT-CCT) για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής μετρήθηκε στα 537 ± 25 μm , ενώ για τους μη χρήστες στα 553 ± 31 μm . [Πιν. 6.4] Αντιστοίχως, το λεπτότερο σημείο στην κερατοειδική παχυμετρία (OCT-MIN) μετρήθηκε στα 529 ± 26 μm για τους χρήστες φακών επαφής και στα 546 ± 29 μm για την ομάδα ελέγχου. Το κεντρικό επιθηλιακό πάχος στα 2mm (EPI CENTRAL) είναι 52 ± 2 μm για τους χρήστες φακών επαφής και 53 ± 3 μm για την ομάδα ελέγχου. Στη μεταβλητή EPI-MIN η μέση τιμή για τους χρήστες είναι 46 ± 6 μm και για τους μη χρήστες είναι 48 ± 3 μm , ενώ στη μεταβλητή EPI-MAX η μέση τιμή για τους χρήστες είναι 57 ± 5 μm και για τους μη χρήστες είναι 57 ± 3 μm . Όσον αφορά το πάχος στα ακραία τεταρτημόρια του κερατοειδικού επιθηλίου στα 9mm, έχουμε για το κατώτερο (EPI-I) μέση τιμή στα 53 ± 4 μm για τους χρήστες και στα 55 ± 4 μm για τους μη χρήστες, ενώ για το ανώτερο τεταρτημόριο (EPI-S) οι τιμές βρέθηκαν στα 46 ± 5 μm και 47 ± 4 μm για χρήστες και μη αντίστοιχα. Τέλος, στη μεταβλητή EPI-N για το ρινικό τεταρτημόριο στα 9mm, η μέση τιμή για τους χρήστες είναι 53 ± 5 μm και για τους μη χρήστες είναι 54 ± 3 μm , ενώ στη μεταβλητή EPI-T για το κροταφικό τεταρτημόριο, η μέση τιμή για τους χρήστες είναι 50 ± 4 μm και για τους μη χρήστες είναι 53 ± 3 μm . [Πιν. 6.4]

	Χρήστης Φ.Ε.			
	Ναι		Όχι	
	Mean (μm)	±SD	Mean (μm)	±SD
OCT-CCT	537	±25	553	±31
OCT-MIN	529	±26	546	±29
EPI CENTRAL	52	±2	53	±3
EPI-MIN	46	±6	48	±3
EPI-MAX	57	±5	57	±3
EPI-I	53	±4	55	±4
EPI-S	46	±5	47	±4
EPI-N	53	±5	54	±3
EPI-T	50	±4	53	±3

Πίνακας 6.4. Κατανομή μέσω των τιμών μετρήσεων OCT κερατοειδούς και επιθηλίου.

6.3. Περιγραφική ανάλυση δεδομένων κερατοειδικού ενδοθηλίου

Για τον εντοπισμό διαφορών στη μορφολογία του κερατοειδικού ενδοθηλίου μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και μη, χρησιμοποιήθηκαν οι εξής μεταβλητές, οι οποίες προέκυψαν από τη μέτρηση με το ανέπαφο κατοπτρικό μικροσκόπιο:

- ECD: Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων ανά 1 mm^2 στη κεντρική μοίρα του κερατοειδή.
- CV: Ο συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των ενδοθηλιακών κυττάρων.
- %Ex: Το ποσοστό εξαγωνικών ενδοθηλιακών κυττάρων.
- ECD-CCT: Κεντρικό κερατοειδικό πάχος.

Αναφορικά με τον πίνακα 6.5 που ακολουθεί, στην μεταβλητή ECD η μέση τιμή για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής είναι 3.032 ± 253 κύτταρα/ mm^2 και για τους μη χρήστες είναι 2.941 ± 208 κύτταρα/ mm^2 . [Πιν. 6.5] Στη μεταβλητή CV, ενδεικτική του μεγέθους και του πολυμεγεθισμού των κυττάρων, η μέση τιμή για τους χρήστες είναι 30 ± 6 και για τους μη χρήστες 29 ± 4 . Επιπρόσθετα, στη μεταβλητή %Ex, ενδεικτική του σχήματος και του πλειομορφισμού των κυττάρων, η μέση τιμή για τους χρήστες είναι $65 \pm 4\%$ και για τους μη χρήστες $63 \pm 6\%$. Τέλος, το κεντρικό κερατοειδικό πάχος μετρημένο με το κατοπτρικό μικροσκόπιο βρέθηκε στα 560 ± 42 μm και στα 571 ± 47 μm για χρήστες μαλακών φακών επαφής και ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. [Πιν. 6.5]

	Χρήστης Φ.Ε.			
	Ναι		Όχι	
	Mean	±SD	Mean	±SD
ECD	3032	±253	2941	±208
CV	30	±6	29	±4
%Ex	65	±4	63	±6
ECD-CCT	560	±42	571	±47

Πίνακας 6.5. Κατανομή των τιμών των μετρήσεων του κερατοειδικού ενδοθηλίου.

6.4. Αποτελέσματα ελέγχου κανονικότητας

Για να διαπιστώσουμε εάν οι μετρούμενες τιμές OCT-CCT, OCT-MIN, EPI CENTRAL, EPI-MIN, EPI-MAX, EPI-I, EPI-S, EPI-N, EPI-T, ECD, CV, %EX, ECD-CCT (ποσοτικές μεταβλητές), ακολουθούν την κανονική κατανομή ή όχι, πραγματοποιήθηκαν μέσω του προγράμματος SPSS Statistics, οι δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. [Πιν. 6.6]

Αρχικά ορίζουμε τη μηδενική υπόθεση της κανονικότητας:

- H_0 : Η κατανομή από την οποία προέρχεται το δείγμα είναι κανονική.
- H_1 : Δεν ισχύει η H_0 .

Αφού πραγματοποιήθηκαν τα τεστ στα αποτελέσματα περιγράφηκε η στατιστική σημαντικότητά τους (Sig.). Αυτή η τιμή είναι θεμελιώδης για να δεχτούμε ή να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση (H_0). Σε αυτή αλλά και στις επόμενες ενότητες αυτής της εργασίας έχει οριστεί ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το Sig.= 0.01.

Αυτό σημαίνει πως εάν οι τιμές Sig. βρεθούν μεγαλύτερες από 0.01 δεν μπορεί να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα, ο έλεγχος Shapiro-Wilk οδηγεί στο συμπέρασμα πως οι μεταβλητές της έρευνας ακολουθούν την κανονική κατανομή (Sig>0.01). [Πιν. 6.6]

	Χρήστης Φ.Ε.	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
OCT-CCT	Ναι	0,202	16	0,079	0,934	16	0,285
	Όχι	0,141	12	,200*	0,957	12	0,737
OCT-MIN	Ναι	0,158	16	,200*	0,952	16	0,526
	Όχι	0,133	12	,200*	0,959	12	0,771
EPI CENTRAL	Ναι	0,120	16	,200*	0,974	16	0,896
	Όχι	0,250	12	0,036	0,920	12	0,284
EPI-MIN	Ναι	0,294	16	0,001	0,727	16	0,000
	Όχι	0,182	12	,200*	0,932	12	0,405
EPI-MAX	Ναι	0,135	16	,200*	0,964	16	0,735
	Όχι	0,165	12	,200*	0,913	12	0,231
EPI-I	Ναι	0,119	16	,200*	0,960	16	0,664
	Όχι	0,087	12	,200*	0,978	12	0,977
EPI-S	Ναι	0,188	16	0,136	0,914	16	0,134
	Όχι	0,133	12	,200*	0,931	12	0,386
EPI-N	Ναι	0,207	16	0,065	0,889	16	0,053
	Όχι	0,170	12	,200*	0,976	12	0,963
EPI-T	Ναι	0,227	16	0,027	0,894	16	0,065
	Όχι	0,184	12	,200*	0,889	12	0,114
ECD	Ναι	0,154	16	,200*	0,925	16	0,200
	Όχι	0,237	12	0,061	0,876	12	0,078
CV	Ναι	0,129	16	,200*	0,913	16	0,129
	Όχι	0,134	12	,200*	0,917	12	0,259
%Ex	Ναι	0,186	16	0,143	0,926	16	0,208
	Όχι	0,168	12	,200*	0,930	12	0,375
ECD-CCT	Ναι	0,133	16	,200*	0,928	16	0,231
	Όχι	0,233	12	0,070	0,889	12	0,113

Πίνακας 6.6. Αποτελέσματα ελέγχου κανονικότητας.

6.5. Αποτελέσματα δοκιμασίας t-test

Ο έλεγχος t-test πραγματοποιήθηκε για να ανιχνευθεί εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και ομάδας ελέγχου. Εδώ το t-test, έγινε στα πλαίσια two-tailed. Με το 2-tailed sig. μας δίνεται η δυνατότητα να παρατηρήσουμε διαφορές στο δείγμα είτε αυτές είναι θετικές είτε αρνητικές. Το 2-tailed sig. δίνει την πιθανότητα (ή το p-value), λαμβάνοντας υπόψη και τις δύο ουρές της κατανομής. Τέλος το t-value, όταν λαμβάνει θετικές τιμές υποδεικνύει ότι η μέση τιμή της πρώτης ομάδας είναι μεγαλύτερη από τη μέση τιμή της δεύτερης ομάδας.

Ορίζουμε και εδώ δύο υποθέσεις:

- H_0 : Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στις μεταβλητές των δύο υπό μελέτη ομάδων (χρήστες μαλακών φακών επαφής και μη).
- H_1 : Υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υπό μελέτη ομάδων.

Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί το Sig.=0.01. Συνεπώς, για να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση (H_0) θα πρέπει η τιμή Sig. να είναι μικρότερη από 0.01, όπως ορίστηκε και νωρίτερα.

Προχωρώντας, από τον έλεγχο που πραγματοποιήθηκε, φαίνεται πως δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μεταβλητές της έρευνας μεταξύ των χρηστών μαλακών φακών επαφής και των μη χρηστών (Sig. > 0.01). [Πιν. 6.7.] Συνεπώς στη μελέτη αυτή φαίνεται πως οι μαλακοί φακοί επαφής δεν επιδρούν ούτε αρνητικά, ούτε θετικά στη μορφολογία και τη δομή του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου.

	Χρήστης Φ.Ε.	N	Mean	±SD	t	df	Sig. (2-tailed)																																																																																																																																												
OCT-CCT	Ναι	16	537	±25	-1,503	26	0,145																																																																																																																																												
	Όχι	12	553	±31				OCT-MIN	Ναι	16	529	±26	-1,607	26	0,120	Όχι	12	546	±29	EPI-CENTRAL	Ναι	16	52	±2	-1,684	26	0,104	Όχι	12	53	±3	EPI-MIN	Ναι	16	46	±6	-1,027	26	0,314	Όχι	12	48	±3	EPI-MAX	Ναι	16	57	±5	-0,220	26	0,828	Όχι	12	57	±3	EPI-I	Ναι	16	53	±4	-0,291	26	0,773	Όχι	12	55	±4	EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350	Όχι	12	47	±4	EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498
OCT-MIN	Ναι	16	529	±26	-1,607	26	0,120																																																																																																																																												
	Όχι	12	546	±29				EPI-CENTRAL	Ναι	16	52	±2	-1,684	26	0,104	Όχι	12	53	±3	EPI-MIN	Ναι	16	46	±6	-1,027	26	0,314	Όχι	12	48	±3	EPI-MAX	Ναι	16	57	±5	-0,220	26	0,828	Όχι	12	57	±3	EPI-I	Ναι	16	53	±4	-0,291	26	0,773	Όχι	12	55	±4	EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350	Όχι	12	47	±4	EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47								
EPI-CENTRAL	Ναι	16	52	±2	-1,684	26	0,104																																																																																																																																												
	Όχι	12	53	±3				EPI-MIN	Ναι	16	46	±6	-1,027	26	0,314	Όχι	12	48	±3	EPI-MAX	Ναι	16	57	±5	-0,220	26	0,828	Όχι	12	57	±3	EPI-I	Ναι	16	53	±4	-0,291	26	0,773	Όχι	12	55	±4	EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350	Όχι	12	47	±4	EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																				
EPI-MIN	Ναι	16	46	±6	-1,027	26	0,314																																																																																																																																												
	Όχι	12	48	±3				EPI-MAX	Ναι	16	57	±5	-0,220	26	0,828	Όχι	12	57	±3	EPI-I	Ναι	16	53	±4	-0,291	26	0,773	Όχι	12	55	±4	EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350	Όχι	12	47	±4	EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																
EPI-MAX	Ναι	16	57	±5	-0,220	26	0,828																																																																																																																																												
	Όχι	12	57	±3				EPI-I	Ναι	16	53	±4	-0,291	26	0,773	Όχι	12	55	±4	EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350	Όχι	12	47	±4	EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																												
EPI-I	Ναι	16	53	±4	-0,291	26	0,773																																																																																																																																												
	Όχι	12	55	±4				EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350	Όχι	12	47	±4	EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																								
EPI-S	Ναι	16	46	±5	-0,952	26	0,350																																																																																																																																												
	Όχι	12	47	±4				EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242	Όχι	12	54	±3	EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																																				
EPI-N	Ναι	16	53	±5	-1,196	26	0,242																																																																																																																																												
	Όχι	12	54	±3				EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099	Όχι	12	53	±3	ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																																																
EPI-T	Ναι	16	50	±4	-1,711	26	0,099																																																																																																																																												
	Όχι	12	53	±3				ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321	Όχι	12	2941	±208	CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																																																												
ECD	Ναι	16	3032	±253	1,011	26	0,321																																																																																																																																												
	Όχι	12	2941	±208				CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635	Όχι	12	29	±4	%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																																																																								
CV	Ναι	16	30	±6	0,481	26	0,635																																																																																																																																												
	Όχι	12	29	±4				%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375	Όχι	12	63	±6	ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																																																																																				
%Ex	Ναι	16	65	±4	0,902	26	0,375																																																																																																																																												
	Όχι	12	63	±6				ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498	Όχι	12	571	±47																																																																																																																																
ECD-CCT	Ναι	16	560	±42	-0,687	26	0,498																																																																																																																																												
	Όχι	12	571	±47																																																																																																																																															

Πίνακας 6.7. Αποτελέσματα ελέγχου *t – test*.

6.6. Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης

Για να μελετηθεί η συσχέτιση των τιμών του OCT και του κατοπτρικού μικροσκοπίου με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης γραμμικής συσχέτισης Pearson Correlation.

Η χρήση του δείκτη Pearson Correlation (r) ορίζεται από κάποιες προϋποθέσεις. Αυτές είναι αρχικά να υπάρχει ισότητα στις διακυμάνσεις των μετρήσεων, έπειτα τα δείγματα να είναι εξαρτημένα και τέλος η συσχέτιση των δύο μεταβλητών που ελέγχονται να είναι γραμμική.

Η υπόθεση του Pearson Correlation ορίζει πως οι μετρούμενες τιμές σχετίζονται μεταξύ τους θετικά ή αρνητικά, για αυτό και ο δείκτης r μπορεί να λάβει τιμές τόσο θετικές, δηλαδή όταν αυξάνεται η μια μεταβλητή το ίδιο να συμβαίνει και με την άλλη, όσο και αρνητικές.

Η τιμή του δείκτη συσχέτισης Pearson κυμαίνεται μεταξύ -1 και 1. Όσο πιο κοντά είναι οι τιμές στο -1 ή στο 1, τόσο πιο ισχυρή είναι μια συσχέτιση.

Από τον έλεγχο συσχέτισης που παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα, φαίνεται πως υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αρνητική κατεύθυνση ανάμεσα στην μεταβλητή EPI-T (κροταφική επιθηλιακή παχυμετρία) και στις ώρες χρήσης των μαλακών φακών επαφής ημερησίως ($r=-,413^*$) (Sig = 0.001<0.01). Αυτό σημαίνει πως όσο αυξάνουν οι ώρες χρήσης των φακών επαφής ημερησίως τόσο μικρότερες είναι οι τιμές EPI-T που καταγράφονται. [Πιν. 6.8]

Επιπλέον, υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αρνητική κατεύθυνση ανάμεσα στα χρόνια χρήσης των φακών επαφής και στη μεταβλητή ECD ($r=-,433^*$) (Sig = 0.003<0.01). Όσο περισσότερα είναι τα χρόνια χρήσης των φακών επαφής τόσο μικρότερες είναι οι τιμές της μεταβλητής ECD. [Πιν. 6.8]

		Ώρες χρήσης/Ημέρα	Έτη χρήσης
	Pearson Correlation	-,413*	
EPI-T	Sig. (2-tailed)	0,001	
	N	32	
	Pearson Correlation		-,433*
ECD	Sig. (2-tailed)		0,003
	N		32

Πίνακας 6.8. Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης.

Κεφάλαιο 7

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7.1. Σχολιασμός δείγματος μελέτης

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, η επιλογή του δείγματος έγινε με τρόπο τυχαίο και με κύριους περιορισμούς, την ηλικία και τη χρήση ή όχι μαλακών φακών επαφής. Νωρίτερα, παρατέθηκαν επακριβώς τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της μελέτης.

Το φύλο θεωρούμε πως δεν διαδραματίζει κύριο ρόλο στην διαφοροποίηση του κερατοειδικού φαινότυπου. Οι διαστάσεις ίσως του κερατοειδή να διαφοροποιούνται ελαφρώς μεταξύ αντρών και γυναικών.^{3,5} Συνεπώς, εδώ, η επιλογή του δείγματος ως προς το φύλο, δεν ήταν περιοριστική.

Παρόλα αυτά, όπως προκύπτει από την παραπάνω στατιστική ανάλυση, από τους συνολικά 28 συμμετέχοντες, οι 19 είναι γυναίκες και οι 9 άντρες. Πιο συγκεκριμένα, την υπό μελέτη ομάδα απαρτίζουν 15 γυναίκες (93.8%) και 1 άντρας (6.3%). Η διαφαινόμενη αυξημένη τάση για χρήση μαλακών φακών επαφής στον γυναικείο πληθυσμό, επιβεβαιώνεται και από άλλες μεγαλύτερες μελέτες, με κυρίαρχη αυτή των Morgan PB και Efron N του 2022, η οποία δείχνει πως σε παγκόσμιο επίπεδο το 65-70% των εφαρμογών φακών επαφής αφορούν γυναίκες.¹³⁷ Από την άλλη πλευρά στη μελέτη μας, η ομάδα ελέγχου απαρτίζεται από 8 άντρες (66.7%) και 4 γυναίκες (33.3%).

Σχετικά με την ηλικία του δείγματος, στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν άτομα ηλικίας από 19 έως 36 ετών. Είναι δεδομένο, πως όσο αυξάνεται η ηλικία ενός ατόμου, τόσο μειώνεται ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD), με συνεπακόλουθη μείωση της εξαγωνικότητας (%Ex) και αύξηση του πολυμεγεθισμού (CV).^{27-32,138} Γνωρίζουμε, πως μεταξύ των ηλικιών 15 και 50 ετών, τα μορφολογικά γνωρίσματα του ενδοθηλίου παρουσιάζουν χαρακτηριστική συνέπεια. Στόχος μας ήταν να περιοριστεί όσο το δυνατό, η επίδραση της ηλικίας στα ευρήματα των μετρήσεων του ενδοθηλίου.¹¹⁶

Αναλυτικότερα, μέσα από την στατιστική ανάλυση, προκύπτει πως η μέση ηλικία των χρηστών μαλακών φακών επαφής που συμμετείχαν στη μελέτη, είναι τα 28 ± 5 έτη, ενώ η μέση ηλικία των μη χρηστών, είναι τα 23 ± 2 έτη. Σύμφωνα με τη μελέτη των Morgan PB και Efron N του 2022, σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση ηλικία χρηστών φακών επαφής, είναι 31 ± 14 έτη για τους άντρες και 32 ± 14 έτη για τις γυναίκες.¹³⁷

Αναφορικά με τα παραπάνω, για την Ελλάδα, σε έρευνα του 2021, φάνηκε πως σε ένα δείγμα 716 χρηστών φακών επαφής, το 62% αποτελείτο από γυναίκες και η μέση ηλικία των χρηστών είναι τα 30 ± 10 έτη.¹³⁹

Όσον αφορά τώρα το υλικό και το πλάνο αντικατάστασης των μαλακών φακών επαφής που χρησιμοποιούσαν οι συμμετέχοντες στη παρούσα εργασία, από τους συνολικά 16 χρήστες μαλακών φακών επαφής, οι 10 (62.5%) περνούν την καθημερινότητά τους χρησιμοποιώντας φακούς μηνιαίας αντικατάστασης, ενώ οι υπόλοιποι 6 (37.5%) χρησιμοποιούν ημερήσιους μαλακούς φακούς επαφής.

Σχετικά με το υλικό των παραπάνω φακών επαφής, έγινε μια αξιόλογη προσπάθεια να καταγράψουμε το είδος των φακών, μιας και πολλοί χρήστες στην χώρα μας δεν δίνουν την απαιτούμενη σημασία στα χαρακτηριστικά των φακών επαφής που χρησιμοποιούν. Παρόλα αυτά, η προσπάθεια απέδωσε και μέσω της περιγραφικής στατιστικής βρήκαμε πως από το σύνολο των 16 χρηστών, οι 7 (43.8%) χρησιμοποιούν φακούς επαφής υδρογέλης και οι 9 (56.2%) φακούς επαφής σιλικόνης-υδρογέλης. Σύμφωνα με έρευνα του 2021, για την Ελλάδα, το 5% των χρηστών χρησιμοποιεί ημερήσιους φακούς υδρογέλης, το 8% ημερήσιους σιλικόνης-υδρογέλης, το 25% μηνιαίους υδρογέλης και το 55% μηνιαίους φακούς επαφής σιλικόνης-υδρογέλης.¹³⁹ Κλείνοντας, σε παγκόσμιο επίπεδο οι εφαρμογές μαλακών φακών επαφής αποτελούν το περίπου 86% των συνολικών εφαρμογών.¹³⁹

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφερθεί πως το ωράριο που πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις μας, ήταν μεταξύ 14:00-19:00. Αυτό το χρονικό εύρος ορίστηκε προκειμένου να μην επηρεάσει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων μας το μικρό παροδικό κερατοειδικό οίδημα που παρατηρείται μετά την αφύπνιση το πρωί. Γνωρίζουμε πως το μικρό αυτό οίδημα επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της ημέρας.

7.2. Ερμηνεία αποτελεσμάτων OCT προσθίου ημιμορίου

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 είναι γνωστό πως η υποξία που προέρχεται από τη χρήση φακών επαφής, δύναται να προκαλέσει βιοχημικές και δομικές μεταβολές στον κερατοειδή χιτώνα και ειδικότερα στο επιθήλιο αυτού. Τέτοιες μεταβολές είναι η μείωση του μεταβολικού ρυθμού των κυττάρων, η αύξηση της διάρκειας του κυτταρικού κύκλου και η συσσώρευση γαλακτικού οξέος στα κύτταρα.⁷³⁻⁷⁶ Οι κλινικές εκδηλώσεις των παραπάνω περιλαμβάνουν την επιθηλιακή λέπτυνση, την εμφάνιση επιθηλιακών μικροκυστών, τη νεοαγγείωση και τη μειωμένη κερατοειδική αισθητικότητα.^{77,78}

Στη δική μας μελέτη, χρησιμοποιήσαμε το OCT προσθίου ημιμορίου για να εξάγουμε συμπεράσματα για την επίδραση της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο επιθήλιο. Η σάρωση που πραγματοποιεί η συσκευή OCT που χρησιμοποιήσαμε καλύπτει μια διάμετρο 9mm στον κερατοειδή. Με τη δημιουργία παχυμετρικών χαρτών στα 9mm, μας δόθηκε η δυνατότητα να εξετάσουμε μεταβολές στο πάχος του επιθηλίου, είτε αυτό εκφράζεται ως λέπτυνση, είτε ως οίδημα. Οι μεταβολές στην επιθηλιακή παχυμετρία, θεωρούμε ότι μπορεί να οφείλονται σε μια ομάδα ασαφών αιτιολογικών παραγόντων, με κυρίαρχους τον μηχανικό τραυματισμό του επιθηλίου και την μειωμένη παροχή οξυγόνου ως συνέπεια της μη συνετούς χρήσης.⁷⁷

Όσον αφορά την συνολική παχυμετρία του κερατοειδούς, στην δική μας μελέτη δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ χρηστών φακών επαφής και μη. Αναλυτικότερα, η κεντρική παχυμετρία κερατοειδούς στα 2mm (OCT-CCT), βρέθηκε στα $537 \pm 25 \mu\text{m}$ για τους χρήστες και στα $553 \pm 31 \mu\text{m}$ για τους μη χρήστες. Εκ πρώτης όψεως, μπορούμε να πούμε πως όντως οι χρήστες μαλακών φακών επαφής έχουν λεπτότερους κερατοειδείς από τους μη χρήστες, ωστόσο δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0,145 > 0,01$). Γνωρίζουμε πως το φυσιολογικό κεντρικό πάχος του κερατοειδή κυμαίνεται μεταξύ $540-560 \mu\text{m}$,¹ συνεπώς και οι μέσες τιμές του κεντρικού κερατοειδικού πάχους των δύο ομάδων, βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων.

Επίσης, καταγράψαμε και συγκρίναμε το λεπτότερο σημείο του κερατοειδή (OCT-MIN) μεταξύ των δύο ομάδων. Στους χρήστες το ελάχιστο πάχος βρέθηκε στα $529 \pm 26 \mu\text{m}$ και στους μη χρήστες στα $546 \pm 29 \mu\text{m}$. Δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,120 > 0,01$).

Όσον αφορά τη συσχέτιση της επιθηλιακής παχυμετρίας με τη χρήση μαλακών φακών επαφής, στη μελέτη μας, δεν εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της υπό μελέτη ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Αναλυτικότερα, η μέση τιμή κεντρικής επιθηλιακής παχυμετρίας στα 2mm (EPI CENTRAL), συμπεριλαμβάνοντας και το πάχος της δακρυϊκής στιβάδας, που κυμαίνεται μεταξύ 3-4μm,¹⁴⁰ βρέθηκε στα 52±2μm για τους χρήστες, έναντι των 53±3μm των μη χρηστών μαλακών φακών επαφής ($p=0,104>0,01$).

Σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα, έρχεται η μελέτη των Jalbert I και συνεργατών, του 2009, στην οποία βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής με υψηλά Dk (EPI CENTRAL=54±14μm) και ομάδας ελέγχου (EPI CENTRAL=58±9μm) ($p=0,006$).⁸³

Σε ενίσχυση ωστόσο των δικών μας αποτελεσμάτων, έρχεται να προστεθεί η μελέτη των Cavanagh HD και συνεργατών, του 2002, στην οποία δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επιθηλιακή παχυμετρία των χρηστών φακών επαφής κατά την καθημερινή χρήση.¹⁴¹ Τέλος, και άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν τα ευρήματά μας.⁴²

Η διαφορά στα αποτελέσματα των στατιστικών, ενδέχεται να οφείλεται στον διαφορετικό σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Σημαντικό κατά την σύγκριση τέτοιου είδους μελετών, είναι να γνωρίζουμε πόση ώρα πριν από τις μετρήσεις έχουν αφαιρεθεί οι μαλακοί φακοί επαφής, εάν δηλαδή έχει παρέλθει ένα εύλογο χρονικό διάστημα προκειμένου το επιθήλιο να επανέλθει στα φυσιολογικά του παχυμετρικά επίπεδα.

Έπειτα, αξιολογήσαμε και συγκρίναμε, τόσο για χρήστες όσο και για μη, το λεπτότερο και το παχύτερο σημείο του επιθηλιακού χάρτη της OCT προσθίου ημιμορίου. Οι δείκτες EPI-MIN και EPI-MAX καθώς και ο δείκτης SD, ο οποίος δεν αξιολογήθηκε στην δική μας εργασία, χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τον βαθμό της ομοιόμορφης κατανομής του πάχους του κερατοειδικού επιθηλίου.¹⁴²

Ουσιαστικά, στη μεταβλητή EPI-MIN η μέση τιμή για τους χρήστες είναι 46±6μm και για τους μη χρήστες 48±3μm ($p=0,314>0,01$). Στη μεταβλητή EPI-MAX η μέση τιμή για τους χρήστες βρέθηκε στα 57±5μm και για τους μη χρήστες στα 57±3μm ($p=0,828>0,01$). Δεν εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Ο περιφερικός κερατοειδής, έχει την τάση φυσιολογικά να παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση στην παχυμετρία του κατά τη διάρκεια της ημέρας. Λόγω αυτής της φυσιολογικής διακύμανσης, η αξιολόγηση του πάχους του κερατοειδούς πρέπει να γίνεται σε μια ολόκληρη περιοχή, αντί για ένα μόνο σημείο.

Μελέτη των Pérez JG και συνεργατών, του 2003, έδειξε πως η μακροχρόνια χρήση μαλακών φακών επαφής υδρογέλης, επηρεάζει την επιθηλιακή παχυμετρία.⁷⁷ Παρατηρήθηκε δηλαδή στατιστικώς σημαντική διαφορά τόσο στην κεντρική επιθηλιακή παχυμετρία μεταξύ χρηστών και μη ($41\pm 7\mu\text{m}$ έναντι $48\pm 5\mu\text{m}$), όσο και στην περιφερική παχυμετρία σε όλα τα τεταρτημόρια.⁷⁷ Όσον αφορά τις περιφερικές τιμές πάχους, μεταγενέστερη μελέτη έρχεται να επιβεβαιώσει τα παραπάνω.⁸⁴

Η δική μας μελέτη, ωστόσο, έρχεται σε αντίθεση με τα παραπάνω, καθώς δεν βρέθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά του περιφερικού επιθηλιακού πάχους μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και ομάδας ελέγχου. Ουσιαστικά, οι τιμές για την κατώτερη (EPI-I), ανώτερη (EPI-S), ρινική (EPI-N) και κροταφική (EPI-T) επιθηλιακή παχυμετρία στα 9mm δεν διαφέρουν ουσιαστικά στις δύο ομάδες. Αναλυτικότερα, στη μεταβλητή EPI-I η μέση τιμή για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής είναι $53\pm 4\mu\text{m}$ και για τους μη χρήστες είναι $55\pm 4\mu\text{m}$ ($p=0,350>0,01$) καθώς και στη μεταβλητή EPI-S η μέση τιμή για τους χρήστες είναι $46\pm 5\mu\text{m}$ και για τους μη χρήστες είναι $47\pm 4\mu\text{m}$ ($p=0,773>0,01$). Τέλος, στη μεταβλητή EPI-N η μέση τιμή για τους χρήστες είναι $53\pm 5\mu\text{m}$ και για τους μη χρήστες είναι $54\pm 3\mu\text{m}$ ($p=0,242>0,01$), ενώ, στη μεταβλητή EPI-T η μέση τιμή για τους χρήστες είναι $50\pm 4\mu\text{m}$ και για τους μη χρήστες είναι $53\pm 3\mu\text{m}$ ($p=0,099<0,01$).

Η διαφανόμενη διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων μας με αυτά άλλων παλαιότερων μελετών, ενδεχομένως να οφείλεται στα διαφορετικά ερευνητικά πρωτόκολλα, στην επάρκεια του δείγματος της κάθε μελέτης και στη χρήση διαφορετικών μηχανημάτων για την αξιολόγηση του επιθηλίου (πχ. OCT 6mm έναντι OCT 9mm).

Η τοπογραφική θέση της λέπτυνσης, που έχει περιγραφεί με την χρήση τεταρτημορίων, εν τέλει, δεν έχει κάποια ιδιαίτερη σημασία για την αξιολόγηση της επίδρασης της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο επιθήλιο, μιας και το κερατοειδικό επιθήλιο φαίνεται να είναι σχετικά ομοιόμορφο στα κεντρικά 8mm του κερατοειδούς.

Ούτως η άλλως, οι Reinstein DZ και συνεργάτες (1994), έχουν δείξει ότι το πάχος του επιθηλίου στον κερατοειδή ενός χρήστη φακών επαφής είναι πιο λεπτό περιφερειακά παρά κεντρικά, χρησιμοποιώντας υπερήχους υψηλής συχνότητας (high-frequency ultrasound).¹⁴²

Τα ευρήματα της δικής μας μελέτης έρχεται εν μέρη να επικυρώσει η μελέτη των Ren DH και συνεργατών, του 2002, η οποία ανέδειξε πως σε παρατεταμένη χρήση μαλακών φακών επαφής (30 συνεχόμενες νύχτες), το κερατοειδικό επιθήλιο έφτασε στο σημείο της μέγιστης απώλειας πάχους τον πρώτο μήνα και έπειτα σταδιακά ανακτούσε πάλι πάχος.¹⁴³ Το αποτέλεσμα της ανάκτησης πάχους, μπορεί να εξηγήσει τον λόγο που δεν κατάφερε η δική μας μελέτη να εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας χρήσης φακών και επιθηλιακής λέπτυνσης.

Επίσης, στη δική μας μελέτη, μέσα από τον έλεγχο συσχέτισης βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ωρών χρήσης μαλακών φακών επαφής ημερησίως και της περιφερικής επιθηλιακής παχυμετρίας κροταφικά (EPI-T).

Αναλυτικότερα, υπάρχει συσχέτιση με αρνητική κατεύθυνση ανάμεσα στις δυο μεταβλητές (Pearson Correlation= ,413*, sig.=0,001<0,01). Αυτό πρακτικά σημαίνει πως όσο αυξάνουν οι ώρες χρήσης των μαλακών φακών επαφής σε ημερήσια βάση, τόσο πιο μικρές τιμές περιφερικής επιθηλιακής παχυμετρίας κροταφικά καταγράφονται. Αυτό το εύρημα, δεν είναι θεωρούμε ότι είναι τυχαίο, καθώς και άλλοι ερευνητές στο παρελθόν το έχουν καταγράψει. Ωστόσο, δεν γνωρίζουμε επακριβώς ποια είναι η αιτιολογική του βάση και επίσης δεν σημαίνει πάντα πως ο εντοπισμός κάποιας συσχέτισης συνεπάγεται και σχέση αιτιότητας. Παρόλα αυτά, θεωρούμε πως για την λέπτυνση του κροταφικού τμήματος του επιθηλίου, δεν ευθύνεται ο φακός επαφής και η υποξία που προκαλεί. Θεωρούμε πως η λέπτυνση στο κροταφικό τμήμα, οφείλεται στην μηχανική τριβή του φακού με το επιθήλιο, η οποία προκαλείται κατά την διαδικασία αφαίρεσης του φακού από τον χρήστη. Επίσης το κροταφικό τμήμα της οφθαλμικής επιφάνειας εν γένει είναι περισσότερο εκτεθειμένο στις περιβαλλοντικές συνθήκες (πχ. αέρας-ξηρότητα).

Σε μελέτη του 2002, ο Patel SV και η ομάδα του, έδειξαν πως η χρήση φακών δεν επηρεάζει σημαντικά την κεντρική επιθηλιακή παχυμετρία ($p>0,05$), αλλά επηρεάζει σημαντικά τη κροταφική παχυμετρία ($p=0,02$).⁸⁵ Πιο συγκεκριμένα, το κροταφικό επιθηλιακό πάχος ήταν στα $46,3\pm 4,7\mu\text{m}$ στους χρήστες φακών επαφής και στα $50,9\pm 4,7\mu\text{m}$ στην ομάδα ελέγχου ($p=0,02$).⁸⁵

Παρότι στη δική μας μελέτη, δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην επιθηλιακή παχυμετρία και στους επιθηλιακούς χάρτες μεταξύ των χρηστών μαλακών φακών επαφής και της ομάδας ελέγχου, δεν πρέπει να ξεχνάμε πως το φαινόμενο της υποξίας είναι υπαρκτό σχεδόν σε κάθε εφαρμογή μαλακού φακού επαφής.

Είναι επίσης σχετικά δύσκολο να γίνει σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων διαφορετικών μελετών, επειδή οι συμμετέχοντες, ο τύπος των φακών που χρησιμοποιούνται και οι μέθοδοι μέτρησης διαφέρουν.

Ως εκ τούτου, απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο μέλλον, με μεγαλύτερο δείγμα καθώς και η αξιολόγηση περισσότερων επιθηλιακών παραμέτρων, προκειμένου να διαλευκανθεί πλήρως ο τρόπος με τον οποίο η κερατοειδική υποξία καθώς και η μηχανική πίεση του φακού επαφής στο επιθήλιο, επηρεάζουν την παχυμετρία του και συνεπώς τη δομική του σταθερότητα.

7.3. Ερμηνεία ευρημάτων κατοπτρικού μικροσκοπίου

Προκειμένου να αξιολογήσουμε την επίδραση της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο κερατοειδικό ενδοθήλιο, χρησιμοποιήσαμε την τεχνολογία που μας προσφέρει το αυτοματοποιημένο ανέπαφο κατοπτρικό μικροσκόπιο. Ουσιαστικά, χρησιμοποιήσαμε τους δείκτες ECD, CV και %Ex. Οι παραπάνω δείκτες μας δείχνουν την ενδοθηλιακή κυτταρική πυκνότητα, τον βαθμό του πολυμεγεθισμού και τον βαθμό του πλειομορφισμού των κυττάρων αντίστοιχα.

Παλαιότερες μελέτες, ανέφεραν πως η χρήση φακών επαφής, προκαλεί βιοχημικές μεταβολές στο κερατοειδικό ενδοθήλιο και οι οποίες είναι απόρροια της υποξίας.¹⁰⁴ Αναλυτικότερα, το μειωμένο pH των ενδοθηλιακών κυττάρων και η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος σε αυτά, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού των κυττάρων αυτών καθώς και σε μεταβολές στο μέγεθος και στο σχήμα τους.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Οι παραπάνω αλλαγές του ενδοθηλίου, είναι συνήθως ταυτόσημες με την ηλικιακή γήρανση του ατόμου, ωστόσο, όταν εντοπίζονται τέτοιες αλλαγές σε νέους, υγιείς ενήλικες, απουσία παθολογίας, ενοχοποιείτε κυρίως η χρήση φακών επαφής.¹¹⁰

Ο καταλληλότερος δείκτης για την αξιολόγηση του πολυμεγεθισμού, είναι ο δείκτης CV. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σε φυσιολογικές συνθήκες ο δείκτης CV λαμβάνει τιμές μεταξύ 0.22 και 0.31 ή 22-31%.³⁵ Κατά την κυτταρική απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και λόγω της απουσίας μιτωτικής διαίρεσης, τα εναπομείναντα κύτταρα εξαπλώνονται, τροποποιώντας έτσι το μέγεθος τους προκειμένου να διατηρήσουν όσο το δυνατόν ακέραιο το ενδοθηλιακό μωσαϊκό. Ωστόσο, η αλλαγή στο μέγεθος των κυττάρων δεν γίνεται με τρόπο ομοιόμορφο για όλα τα κύτταρα και ως εκ τούτου αυξάνεται η διακύμανση στο μέγεθος τους, η οποία εκφράζεται μέσω του δείκτη CV.¹⁰⁹

Έχει αναφερθεί επίσης στο παρελθόν πως ο ενδοθηλιακός πολυμεγεθισμός, αποτελεί ίσως μια πρώιμη έκφραση της επίδρασης της χρήσης των μαλακών φακών επαφής στο ενδοθήλιο.¹¹⁶

Αναλυτικότερα, μελέτη των Lee και συνεργατών, το 2001, έδειξε πως υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στον δείκτη CV μεταξύ ομάδας ελέγχου και χρηστών μαλακών φακών επαφής ημερήσιας αντικατάστασης.¹¹⁶ Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα ελέγχου είχε μέση τιμή CV 0.26 ± 0.09 σε αντίθεση με την ομάδα των χρηστών όπου η μέση τιμή CV ήταν 0.30 ± 0.07 ($p=0,04 < 0,05$).¹¹⁶

Σε συνέχεια των παραπάνω, μελέτη των Chang SW και συνεργατών, επίσης το 2001, έδειξε πως η χρήση ημερήσιων μαλακών φακών επαφής, προκαλεί αύξηση στον δείκτη CV και συνεπώς αύξηση στο φαινόμενο του πολυμεγεθισμού.¹²⁶ Επίσης, η εν λόγω μελέτη, έδειξε σημαντική συσχέτιση της αύξησης του δείκτη CV αναλογικά με τις ώρες χρήσης φακών ανά ημέρα ($p=0,002$) αλλά όχι με τα έτη χρήσης των φακών ($p=0,31$).¹²⁶ Πολυάριθμες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα παραπάνω ευρήματα.^{30,31,114,145}

Μια πιο πρόσφατη μελέτη επίσης, των Mohd-Ali B και συνεργατών, το 2020, έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στον δείκτη CV μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και ομάδας ελέγχου.¹¹¹ Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή του δείκτη CV (%) ήταν 41.52 ± 4.70 , 45.25 ± 6.32 και 50.15 ± 7.21 , για ομάδα ελέγχου, χρήστες φακών επαφής σιλικόνης-υδρογέλης και χρήστες μαλακών φακών υδρογέλης αντίστοιχα.¹¹¹

Σημαντική βέβαια, είναι και η μελέτη του Bougne WN, του 2001, η οποία ουσιαστικά αναφέρει, πως παρότι ο πολυμεγεθισμός είναι υπαρκτός κατά τη χρήση μαλακών φακών επαφής, δεν είναι σε τέτοιο βαθμό που να προκαλεί κάποια παθολογική δυσλειτουργία στο κερατοειδικό ενδοθήλιο.¹¹⁰ Ο κυτταρικός πολυμεγεθισμός επίσης, είναι πιο σπάνιος στα σύγχρονα αεροδιαπερατά υλικά των φακών επαφής.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, στη δική μας μελέτη, δεν καταφέραμε να εντοπίσουμε διαφορά μεταξύ των χρηστών μαλακών φακών επαφής και της ομάδας ελέγχου. Αναλυτικότερα, η μέση τιμή του δείκτη CV υπολογίστηκε στα 30 ± 6 (ή $0,30\pm 0,06$) για την ομάδα των χρηστών μαλακών φακών επαφής και στα 29 ± 4 (ή $0,29\pm 0,04$) για την ομάδα ελέγχου. Μέσα από την στατιστική ανάλυση, δεν καταφέραμε να βρούμε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ($p=0,635>0,01$). Επίσης, δεν εντοπίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμεγεθισμό και τις ώρες ή τα έτη χρήσης των μαλακών φακών επαφής. Τέλος, το υλικό ενδεχομένως να μην παίζει τόσο σημαντικό ρόλο, μιας και τα σύγχρονα αεροδιαπερατά υλικά είναι σαφώς ανώτερα από αυτά που έχουν χρησιμοποιηθεί για παράδειγμα σε παλαιότερες μελέτες

Τα δικά μας αποτελέσματα, μοιάζουν όμοια με τα αποτελέσματα της μελέτης των Lee και συνεργατών, το 2001.¹¹⁶ Ωστόσο, η στατιστική σημαντικότητα των ευρημάτων διαφέρει. Η διαφορά αυτή ίσως οφείλεται στο διαφορετικό δείγμα της μελέτης και στο ερευνητικό και στατιστικό μοντέλο που έχει χρησιμοποιηθεί.

Τα διαφορετικά ευρήματα στο επίπεδο του πολυμεγεθισμού μεταξύ της δικής μας εργασίας και των παλαιότερων, μπορεί να προκύπτουν από διάφορες συνιστώσες. Όσον αφορά κυρίως τον δείκτη CV, η εγκυρότητά του εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τον υπολογισμό.¹⁴⁶ Ουσιαστικά, όσο περισσότερα κύτταρα περιλαμβάνονται στους υπολογισμούς των δεικτών της ενδοθηλιακής ακεραιότητας, τόσο μικρότερες τιμές CV συνήθως προκύπτουν.¹⁴⁶ Συνεπώς, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν έγκυρες συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών μελετών που για παράδειγμα στην μία έχει μελετηθεί ενδοθηλιακή επιφάνεια με 60 κύτταρα και στην άλλη ενδοθηλιακή επιφάνεια με 200 κύτταρα. Στη δική μας μελέτη, η αξιολόγηση των ενδοθηλιακών κυττάρων έγινε εξολοκλήρου με αυτόματο τρόπο και ο αριθμός των κυττάρων που έχουν αξιολογηθεί σε κάθε ενδοθηλιοσκόπηση κυμαίνεται μεταξύ 180-300 κυττάρων. Βάσει των παραπάνω, δεν μπορεί να υπάρξει γόνιμη σύγκριση ανάμεσα στη δική μας εργασία και σε αυτή για παράδειγμα των Galgauskas S και συνεργατών, του 2018, καθώς στην δική μας αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε ενδοθηλιακή επιφάνεια τουλάχιστον 180 κυττάρων, ενώ στην δική τους, επιφάνεια τουλάχιστον 60 κυττάρων.¹⁴⁶

Ας σημειωθεί, πως στη δική μας μελέτη, η μέση τιμή του δείκτη CV, τόσο για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής όσο και για την ομάδα ελέγχου, τοποθετείται εντός των φυσιολογικών ορίων που έχουν αναφερθεί νωρίτερα.

Κατά την ενδοθηλιακή ανασυγκρότηση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποκτούν διακυμάνσεις τόσο στο μέγεθός τους, όσο και στο σχήμα τους, αποκλίνοντας έτσι από την εξαγωνική τους φύση.¹²⁵ Συνεπώς, συνάμα με την ιδιότητα του πολυμεγεθισμού, πρέπει να αξιολογηθεί και η ιδιότητα του πλειομορφισμού. Ο πλειομορφισμός, εκφράζεται και αξιολογείται μέσω του δείκτη %Ex, ο οποίος λογίζεται ως φυσιολογικός σε τιμές μεγαλύτερες από 50%.¹²⁸

Η μέση τιμή %Ex σε κερατοειδείς μη χρηστών φακών επαφής, έχει υπολογιστεί από παλαιότερες μελέτες μεταξύ 59% και 71%, ενώ για χρήστες φακών επαφής μεταξύ 47% και 70% έπειτα από αρκετά έτη χρήσης.^{31,114,116}

Σε μελέτη των Chang SW και συνεργατών το 2001, φάνηκε πως η μακροχρόνια χρήση φακών επαφής, συντελεί στην εμφάνιση μικρότερων τιμών %Ex ($p < 0,001$).¹²⁶

Η ίδια συσχέτιση με διαφορετικά βέβαια ποσοστά, εντοπίστηκε και στη μελέτη των Lee JS και συνεργατών που δημοσιεύθηκε το ίδιο έτος ($p < 0,05$).¹¹⁶ Η μελέτη αυτή έδειξε ότι μόνο σε χρήστες μαλακών φακών επαφής για περισσότερα από 5 χρόνια το ποσοστό των εξαγωνικών κυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερο ($p < 0,05$).¹¹⁶

Επιπροσθέτως, η πρόσφατη μελέτη των Mohd-Ali B και συνεργατών, το 2021 συνηγορεί υπέρ των παραπάνω, μιας και τα επίπεδα του πλειομορφισμού βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα στους χρήστες μαλακών φακών επαφής σε σχέση με τους μη χρήστες.¹¹¹ Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή %Ex βρέθηκε στα $58,50 \pm 6,14\%$ για την ομάδα ελέγχου, στα $51,25 \pm 8,62\%$ για τους χρήστες φακών επαφής σιλικόνης-υδρογέλης και στα $46,70 \pm 6,85\%$ για τους χρήστες φακών επαφής υδρογέλης.¹¹¹

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, στην δική μας ανάλυση, δεν εντοπίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη μέση τιμή %Ex μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και ομάδας ελέγχου. Επίσης, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των τιμών %Ex και του υλικού ή της περιόδου χρήσης των μαλακών φακών επαφής. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή %Ex για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής βρέθηκε στα $65 \pm 4\%$, ενώ για τους μη χρήστες στα $63 \pm 6\%$. Έκπληξη προκαλεί το γεγονός ότι φαινομενικά οι μη χρήστες φακών επαφής έχουν λίγο χαμηλότερες τιμές εξαγωνικότητας από τους χρήστες. Ωστόσο, με τη στατιστική ανάλυση, δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,375 > 0,01$).

Η σχετικά πρόσφατη μελέτη των Galgauskas S και συνεργατών, παρά τον περιορισμό που την χαρακτηρίζει λόγω της μικρής υπό μελέτης ενδοθηλιακής επιφάνειας, επιβεβαιώνει εν μέρη τα ευρήματά μας.¹⁴⁶ Πιο αναλυτικά, η ομάδα ελέγχου είχε μέση τιμή %Ex στα $57,35 \pm 6,82$ ενώ η ομάδα των χρηστών μαλακών φακών επαφής είχε μέση τιμή %Ex στα $56,56 \pm 6,82$.¹⁴⁶ Δεν εντοπίστηκε δηλαδή, στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.¹⁴⁶

Σε άλλη πιο πρόσφατη μελέτη, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην εξαγωνικότητα και συνεπώς στον πλειομορφισμό μεταξύ χρηστών και μη χρηστών μαλακών φακών επαφής.¹²⁹ Ουσιαστικά, οι χρήστες φακών επαφής ξεκίνησαν με %Ex $46,65 \pm 10,12\%$, το οποίο στο εξάμηνο μεταβλήθηκε σε $45,13 \pm 10,01\%$, σε σύγκριση με τους μη χρήστες στους οποίους το αρχικό %Ex $49,58 \pm 10,4\%$, μεταβλήθηκε σε $48,36 \pm 9,6\%$.¹²⁹

Ο πολυμεγεθισμός και ο πλειομορφισμός, μπορεί να προηγούνται μιας μετέπειτα μείωσης της κυτταρικής πυκνότητας.^{31,132} Ωστόσο, κατά την χρήση μαλακών φακών επαφής, φαίνεται να μην συμβαίνει το ίδιο, καθώς μελέτες δεν έχουν καταφέρει να επιβεβαιώσουν μείωση στον αριθμό και στη λειτουργικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{31,82,103,110,116, 133, 135}

Για παράδειγμα μια τέτοια μελέτη είναι αυτή των Alotaibi SB και συνεργατών του 2020, όπου δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στον αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και μη χρηστών ($p=0,1$).¹³¹ Ας αναφερθεί και εδώ, πως στην εν λόγω μελέτη, χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση μια ενδοθηλιακή επιφάνεια με περίπου 200 κύτταρα, κάτι που ταυτίζεται με το δικό μας πρωτόκολλο.

Σε μελέτη επίσης των Ramakrishnan R και συνεργατών του 2016, δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην κεντρική κερατοειδική παχυμετρία (CCT) και στον δείκτη πολυμεγεθισμού (CV) κατά την χρήση μαλακών φακών επαφής.¹³⁴ Από την άλλη όμως, εντοπίστηκε μείωση της κυτταρική πυκνότητας του ενδοθηλίου κατά 1,13% έπειτα από 6 μήνες χρήσης μαλακών φακών επαφής και κατά 1,56% έπειτα από 12 μήνες χρήσης. Ωστόσο, οι παραπάνω αλλαγές κρίθηκαν ως μη στατιστικώς σημαντικές ($p>0,05$).

Τα παραπάνω έρχονται να συμπληρώσουν τα ευρήματα της δικής μας εργασίας. Αναφορικά δηλαδή με την κυτταρική πυκνότητα του ενδοθηλίου ανάμεσα σε χρήστες μαλακών φακών επαφής και σε μη χρήστες, δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,321>0,01$). Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή ECD για τους χρήστες μαλακών φακών επαφής, βρέθηκε στα $3,032\pm 253$ κύτταρα/ mm^2 και για την ομάδα ελέγχου βρέθηκε στα $2,941\pm 208$ κύτταρα/ mm^2 . Συνεπώς, μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα πως η συνετή χρήση μαλακών φακών επαφής δεν επηρεάζει την ακεραιότητα του κερατοειδικού ενδοθηλίου, γεγονός που μάλλον θα εμφανιζόταν ως μείωση της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός πως στα ευρήματα μας, οι χρήστες μαλακών φακών επαφής, διαθέτουν ελαφρώς περισσότερα ενδοθηλιακά κύτταρα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που αποτελείτο από υγιείς και «ανέπαφους» κερατοειδής. Το παραπάνω το αποδίδουμε στην ετερογένεια του δείγματος καθώς ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων εξαρτάται άμεσα από την ηλικία καθώς και από γονιδιακά χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου που δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε ούτε να παρακολουθήσουμε.

Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας, εντοπίστηκε συσχέτιση των ετών χρήσης μαλακών φακών επαφής με την πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, μέσα από τον έλεγχο Pearson φαίνεται πως όσο περισσότερα είναι τα χρόνια χρήσης των μαλακών φακών επαφής, τόσο λιγότερα είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδή (Pearson Correlation= $-0,433^*$, sig.= $0,003 < 0,01$).

Σε μία αρκετά παλαιότερη μελέτη του 1998, έχει εντοπιστεί συσχέτιση της μειωμένης ενδοθηλιακής πυκνότητας (ECD), αναλογικά με τα έτη χρήσης φακών επαφής.³² Ο MacRae και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τον όρο «ενδοθηλιοπάθεια από φακούς επαφής», επειδή οι αλλαγές που προκαλούν οι φακοί επαφής, μπορεί να αντιπροσωπεύουν παθολογικές διεργασίες που ίσως οδηγήσουν σε πρόωρο κυτταρικό θάνατο και μειωμένη κυτταρική πυκνότητα.³¹

Αφενός, εμείς πιστεύουμε πως η συσχέτιση που εντοπίσαμε, οφείλεται στο γεγονός πως όταν αυξάνονται τα έτη χρήσης μαλακών φακών επαφής, αυξάνεται και η ηλικία του ατόμου όπως είναι λογικό και συνεπώς μειώνεται η ενδοθηλιακή πυκνότητα.^{27-32,138} Αφετέρου, μια σκέψη είναι πως η μειωμένη πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων ενδεχομένως να υποδηλώνει μια χρόνια και διαρκή προσπάθεια του ενδοθηλίου να εξισορροπήσει μέσω της διάχυσης από το υδατοειδές υγρό τα ποσοστά οξυγόνου στον υποξικό κερατοειδή. Αυτή η χρόνια «υπερλειουργία» ή/και «καταπόνηση» της ενδοθηλιακής στιβάδας ενδεχομένως να προκαλεί μείωση του αριθμού των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, παρόλο που βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ετών χρήσης μαλακών φακών επαφής και μειωμένης ενδοθηλιακής κυτταρικής πυκνότητας, δεν βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση για τα ποσοστά πλειομορφισμού και πολυμεγεθισμού. Δυο ιδιότητες χρήσιμες για την ενδοθηλιακή δομική ακεραιότητα όταν υφίσταται ο κυτταρικός θάνατος.

Ισχύει και εδώ, πως η εύρεση οποιασδήποτε συσχέτισης χρησιμοποιώντας στατιστικά μοντέλα, δεν συνεπάγεται πάντα την ταυτόχρονη εύρεση μιας σχέσης αιτίου-αιτιατού. Έτσι, περισσότερες έρευνες χρειάζονται προκειμένου να εξακριβωθεί η οποιαδήποτε συσχέτιση.

7.4. Περιορισμοί μελέτης

- Μικρό μέγεθος δείγματος μελέτης.
- Η διαφορά μεταξύ του αριθμού του δείγματος (18 χρήστες μαλακών φακών επαφής έναντι 12 μη χρηστών) αποδυναμώνει την στατιστική επάρκεια των δεδομένων.
- Περιορισμένη εξωτερική γενικότητα.
- Σύντομη διάρκεια μελέτης και παρακολούθησης δείγματος.
- Για τους χρήστες φακών επαφής δεν διαθέτουμε παλαιότερες απεικονίσεις τόσο για το επιθήλιο όσο για το ενδοθήλιο, οι οποίες αν μη τι άλλο θα ήταν χρήσιμες για να μας υποδείξουν τις μεταβολές τους σε συνάρτηση με το πέρασμα του χρόνου.
- Δεν αξιολογήθηκε ο δείκτης SD στους παχυμετρικούς χάρτες της OCT του επιθηλίου. Ο δείκτης είναι χρήσιμος για τον εντοπισμό ετερογένειας στις τιμές παχυμετρίας.
- Δεν αξιολογήθηκε κλινικά η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ενδοθηλιοσκοπηση για κάθε οφθαλμό που συμπεριλαμβανόταν στη μελέτη.
- Δεν εξετάστηκε η ακεραιότητα του σκληροκερατοειδούς ορίου και η σταθερότητα του δακρυϊκού φιλμ. Η υγιής δακρυϊκή στιβάδα αντανακλάται στην επιθηλιακή παχυμετρία.
- Δεν αξιολογήθηκε το περιφερικό τμήμα του κερατοειδικού ενδοθηλίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι μαλακοί φακοί επαφής, αποτελούν μια ελκυστική επιλογή για κάθε διοπτροφόρο, καθώς πλεονεκτούν σημαντικά έναντι των γυαλιών όσον αφορά τόσο το αισθητικό αποτέλεσμα όσο και τη λειτουργικότητα. Παρόλα αυτά, παλαιότερες έρευνες έχουν δείξει πως η συστηματική χρήση των μαλακών φακών επαφής, ενέχει κινδύνους αναφορικά με την ακεραιότητα του κερατοειδή χιτώνα και πιο συγκεκριμένα του επιθηλίου και του ενδοθηλίου. Αυτές οι αλλαγές δεν αποτελούν παθολογικές εκφράσεις, παρά μόνο ομοιοστατικές και φαινοτυπικές τροποποιήσεις.

Οι σχεδιασμοί και τα υλικά των μαλακών φακών επαφής την περίοδο που δημοσιεύτηκαν τα περισσότερα από τα παραπάνω δεδομένα, ήταν αφενός τελείως διαφορετικά από τα σημερινά, λιγότερο αεροδιαπερατά και αφετέρου, η επισκόπηση του κερατοειδή τότε γινόταν με τέτοιο τρόπο που θα μπορούσαν να είχαν προκύψει σημαντικά σφάλματα.

Σε αντίθεση με τα περισσότερα δημοσιευμένα αποτελέσματα, στη δική μας μελέτη δεν εντοπίστηκε διαφορά στους επιθηλιακούς και ενδοθηλιακούς δείκτες μεταξύ των χρηστών μαλακών φακών επαφής και της ομάδας ελέγχου. Στατιστικές συσχετίσεις εντοπίστηκαν μεταξύ των ωρών ημερήσιας χρήσης φακών επαφής και του κροταφικού επιθηλιακού πάχους καθώς και μεταξύ της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων και των συνολικών ετών χρήσης μαλακών φακών επαφής. Ωστόσο, είναι δύσκολο να συγκρίνει κανείς τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών, αφού το δείγμα, ο τύπος του φακού και η μεθοδολογία της έρευνας συνήθως διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη.

Τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ότι δηλαδή οι μαλακοί φακοί επαφής δεν ενέχουν κάποιον σαφή κίνδυνο για την δομική ακεραιότητα, την παχυμετρία και τη μορφολογία του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου, δεν είναι τυχαία. Πιστεύουμε πως τα πλέον βιοσυμβατά και αεροδιαπερατά υλικά των μαλακών φακών επαφής του σήμερα, καθώς και η ορθή χρήση αυτών από τους χρήστες, αποτελούν καίρια σημεία για την διατήρηση της υγείας του κερατοειδούς.

Παρόλα αυτά, οι οπτομέτρες οι οποίοι δραστηριοποιούνται στο πεδίο των φακών επαφής, θα πρέπει να ενημερώνουν κάθε υποψήφιο χρήστη για τους κινδύνους που επιφυλάσσει η χρήση μαλακών φακών επαφής. Επίσης, σε μακροχρόνιους ή μη συνετούς χρήστες μαλακών φακών επαφής, συνιστούμε, να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος του κερατοειδικού επιθηλίου με OCT καθώς και αξιολόγηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Με τη πλήρη οπτομετρική αξιολόγηση και με την σαφή τεκμηρίωση, κάθε οπτομέτρης μπορεί να προσφέρει τις κατάλληλες οδηγίες σε κάθε χρήστη μαλακών φακών επαφής.

Η μελέτη μας, διέθετε μικρό μέγεθος δείγματος. Για τον λόγο αυτό, μελλοντικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιώσουν ή να καταρρίψουν τα δικά μας ευρήματα και να τεκμηριώσουν με περισσότερα στοιχεία τις μεταβολές του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου κατά την χρήση μαλακών φακών επαφής.

Εν κατακλείδι, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στις υπό μελέτη παραμέτρους του κερατοειδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου μεταξύ χρηστών μαλακών φακών επαφής και ομάδας ελέγχου. Παραπάνω μελέτες χρειάζονται.

-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snell SR, Lemp AM. Κλινική Ανατομία του Οφθαλμού. Λευκωσία: Εκδόσεις ΧΠ Πασχαλίδης; 2006. ISBN: 960-399-438-3
2. Lombardo M, Lombardo G, Carbone G, De Santo MP, Barberi R, Serrao S. Biomechanics of the anterior human corneal tissue investigated with atomic force microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Feb 29;53(2):1050-7. doi: 10.1167/iovs.11-8720. PMID: 22266511.
3. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Feb;66(2):190-194. doi:10.4103/ijo.IJO_646_17. PMID: 29380756; PMCID: PMC5819093.
4. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:7-23. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.001. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26310146.
5. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Mar;37(3):588-98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037. PMID: 21333881.
6. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea.* 2005 Apr;24(3):259-61. doi: 10.1097/01.ico.0000148312.01805.53. PMID: 15778595.
7. Ehlers N, Hjortdal J. The Cornea: Epithelium and Stroma. *Adv Organ Biology.* 2005 Dec;10:83-111. doi: 10.1016/S1569-2590(05)10003-2.
8. Byström B, Virtanen I, Rousselle P, Miyazaki K, Lindén C, Pedrosa Domellöf F. Laminins in normal, keratoconus, bullous keratopathy and scarred human corneas. *Histochem Cell Biol.* 2007 Jun;127(6):657-67. doi: 10.1007/s00418-007-0288-4. Epub 2007 May 11. PMID: 17492460.
9. Abrams GA, Schaus SS, Goodman SL, Nealey PF, Murphy CJ. Nanoscale topography of the corneal epithelial basement membrane and Descemet's membrane of the human. *Cornea.* 2000 Jan;19(1):57-64. Doi: 10.1097/00003226-200001000-00012. PMID: 10632010.
10. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea.* 2000 Jul;19(4):417- 20. doi: 10.1097/00003226-200007000-00001. PMID: 10928749.
11. Quantock AJ, Young RD. Development of the corneal stroma, and the collagen-proteoglycan associations that help define its structure and function. *Dev Dyn.* 2008 Oct;237(10):2607-21. doi: 10.1002/dvdy.21579. PMID: 18521942.
12. Chen Z, You J, Liu X, Cooper S, Hodge C, Sutton G, Crook JM, Wallace GG. Biomaterials for corneal bioengineering. *Biomed Mater.* 2018 Mar 6;13(3):032002. doi: 10.1088/1748-605X/aa92d2. PMID: 29021411.

13. Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea*. 2000 Jul;19(4):417- 20. doi: 10.1097/00003226-200007000-00001. PMID: 10928749.
14. Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res*. 2006 Oct;83(4):709-20. doi: 10.1016/j.exer.2006.03.015. Epub 2006 May 23. PMID: 16720023; PMCID: PMC2691611.
15. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:7-23. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.001. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26310146.
16. Dias J, Diakonis VF, Lorenzo M, Gonzalez F, Porras K, Douglas S, Avila M, Yoo SH, Ziebarth NM. Corneal stromal elasticity and viscoelasticity assessed by atomic force microscopy after different cross linking protocols. *Exp Eye Res*. 2015 Sep;138:1-5. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.015. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26093276; PMCID: PMC4553073.
17. Fukuda K. Corneal fibroblasts: Function and markers. *Exp Eye Res*. 2020 Nov;200:108229. doi: 10.1016/j.exer.2020.108229. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32919991.
18. de Oliveira RC, Wilson SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Exp Eye Res*. 2020 Aug;197:108090. doi: 10.1016/j.exer.2020.108090. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32522478.
19. Rates ERD, Almeida CD, Costa EPF, Farias RJM, Santos-Oliveira R, Alencar LMR. Layer-by-Layer Investigation of Ultrastructures and Biomechanics of Human Cornea. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 15;23(14):7833. doi: 10.3390/ijms23147833. PMID: 35887181; PMCID: PMC9317547.
20. Jirsova K. The Cornea, Anatomy and Function. *Light Spec Micr Cornea*. 2018 Jan: 1- 21. DOI: 10.1007/978-3-319-48845-5_1.
21. Mergler S, Pleyer U. The human corneal endothelium: new insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Jul;26(4):359-78. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.02.001. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17446115.
22. Waring GO 3rd, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*. 1982 Jun;89(6):531-90. PMID: 7122038.
23. Hertszenberg AJ, Funderburgh JL. Stem Cells in the Cornea. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:25-41. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.002. Epub 2015 May 27. PMID: 26310147; PMCID: PMC5327505.
24. Shen Q, Wu MH, Yuan SY. Endothelial contractile cytoskeleton and microvascular permeability. *Cell Health Cytoskelet*. 2009 Jul 1;2009(1):43-50. doi: 10.2147/chc.s5118. PMID: 20871798; PMCID: PMC2943648.
25. Last JA, Russell P, Nealey PF, Murphy CJ. The applications of atomic force microscopy to vision science. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6083-94. doi: 10.1167/iovs.10-5470. PMID: 21123767; PMCID: PMC3055745.

26. Eiden SB. Research and Corneal Endothelium. *CL Spectrum*. 2023 Apr 1;38:10-11. Available from: <https://clspectrum.com/issues/2023/april/research-review/> [Last visit: 2024 Jan 27]
27. Abib FC, Barreto Junior J. Behavior of corneal endothelial density over a lifetime. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Oct;27(10):1574-8. doi:10.1016/s0886-3350(01)00925-7. PMID: 11687354.
28. Roszkowska AM, Colosi P, D'Angelo P, Ferreri G. Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. *Int Ophthalmol*. 2004 May;25(3):163-6. doi: 10.1007/s10792-004-1957-0. PMID: 15847315.
29. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1165-9. doi: 10.1136/bjo.2006.112656. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17389741; PMCID: PMC1954900.
30. Mac Rae SM, Matsuda M, Shellans S, Rich LF. The effects of hard and soft contact lenses on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol*. 1986 Jul 15;102(1):50-7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90209-6. PMID: 3728624.
31. MacRae SM, Matsuda M, Phillips DS. The long-term effects of polymethylmethacrylate contact lens wear on the corneal endothelium. *Ophthalmology*. 1994 Feb;101(2):365-70. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31327-3. PMID: 8115158.
32. Setälä K, Vasara K, Vesti E, Ruusuvaara P. Effects of long-term contact lens wear on the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Jun;76(3):299-303. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760309.x. PMID: 9686841.
33. Corneal endothelial photography. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology*. 1991 Sep;98(9):1464-8. PMID: 1945326.
34. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res*. 1985 Jun;4(6):671-8. doi: 10.3109/02713688509017661. PMID: 4028790.
35. Olsen T. Non-contact specular microscopy of human corneal endothelium. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979;57(6):986-98. doi:10.1111/j.1755-3768.1979.tb00529.x. PMID: 546011.
36. National Research Council (US) Working Group on Contact Lens Use Under Adverse Conditions. *Considerations in Contact Lens Use Under Adverse Conditions: Proceedings of a Symposium*. Ebert Flattau P, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 1991. PMID: 25121237.
37. Jirsova K. The Cornea, Anatomy and Function. *Light Spec Micr Cornea*. 2018 Jan: 1- 21. DOI: 10.1007/978-3-319-48845-5_1
38. Bortner CD, Cidlowski JA. Cellular mechanisms for the repression of apoptosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:259-81. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.42.083101.143836. PMID: 11807173.

39. Antonsson B, Martinou JC. The Bcl-2 protein family. *Exp Cell Res*. 2000 Apr 10;256(1):50-7. doi: 10.1006/excr.2000.4839. PMID: 10739651.
40. Efron N. Contact lens wear is intrinsically inflammatory. *Clin Exp Optom*. 2017 Jan;100(1):3-19. doi: 10.1111/cxo.12487. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27806431.
41. Steffen RB, Schnider CM. The impact of silicone hydrogel materials on overnight corneal swelling. *Eye Contact Lens*. 2007 May;33(3):115-20. doi: 10.1097/01.icl.0000242166.09513.aa. PMID: 17502744.
42. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. The measurement of corneal epithelial thickness in response to hypoxia using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2002 Mar;133(3):315-9. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01382-4. PMID: 11860966.
43. Del Águila-Carrasco AJ, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Esteve-Taboada JJ, Montés-Micó R. Assessment of corneal thickness and tear meniscus during contact-lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Jun;38(3):185-93. doi: 10.1016/j.clae.2015.01.010. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25704461.
44. Stachura J, Mlyniuk P, Bloch W, Jimenez-Villar A, Grulkowski I, Kaluzny BJ. Shape of the anterior surface of the cornea after extended wear of silicone hydrogel soft contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021 Jul;41(4):683-690. doi: 10.1111/opo.12830. Epub 2021 May 4. PMID: 33945648.
45. Doughty MJ, Jonuscheit S. Corneal structure, transparency, thickness and optical density (densitometry), especially as relevant to contact lens wear-a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019 Jun;42(3):238-245. doi: 10.1016/j.clae.2018.11.014. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30502960.
46. Holden BA, Mertz GW, McNally JJ. Corneal swelling response to contact lenses worn under extended wear conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Feb;24(2):218-26. PMID: 6826325.
47. Holden BA, Sweeney DF, Vannas A, Nilsson KT, Efron N. Effects of long-term contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985 Nov;26(11):1489-501. PMID: 3863808.
48. Benedek GB. Theory of transparency of the eye. *Appl Opt*. 1971 Mar 1;10(3):459-73. doi: 10.1364/AO.10.000459. PMID: 20094474.
49. Efron N, Perez-Gomez I, Morgan PB. Confocal microscopic observations of stromal keratocytes during extended contact lens wear. *Clin Exp Optom*. 2002 May;85(3):156-60. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.tb03028.x. PMID: 12033976.
50. Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lenses. *Cornea*. 2006 Jan;25(1):1-10. doi: 10.1097/01.ico.0000167877.11687.7e. PMID: 16331033.
51. Dikstein S, Maurice DM. The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. *J Physiol*. 1972 Feb;221(1):29-41. doi: 10.1113/jphysiol.1972.sp009736. PMID: 4259586; PMCID: PMC1331317.

52. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1982 Jan;93(1):1-29. doi: 10.1016/0002-9394(82)90693-6. PMID: 6801985.
53. Kaye GI, Mishima S, Cole JD, Kaye NW. Studies on the cornea. VII. Effects of perfusion with a Ca⁺⁺-free medium on the corneal endothelium. *Invest Ophthalmol.* 1968 Feb;7(1):53-66. PMID: 5636786.
54. Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. *Cell.* 1989 Apr 21;57(2):201-9. doi: 10.1016/0092-8674(89)90958-6. PMID: 2702690.
55. Cavanagh HD. The effects of low- and hyper-Dk contact lenses on corneal epithelial homeostasis. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003 Sep;16(3):311-25. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00044-0. PMID: 14564755.
56. Lim CH, Carnt NA, Farook M, Lam J, Tan DT, Mehta JS, Stapleton F. Risk factors for contact lens-related microbial keratitis in Singapore. *Eye (Lond).* 2016 Mar;30(3):447-55. doi: 10.1038/eye.2015.250. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26634710; PMCID: PMC4791703.
57. Sack RA, Tan KO, Tan A. Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal inflammatory constitutive tear fluid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 Mar;33(3):626-40. PMID: 1544788.
58. Efron N. *Contact Lens Practice.* Λονδίνο: Butterworth-Heinemann; 2010. ISBN: 978-0-7506-8869-7.
59. Bennett E, Henry VA. *Clinical Manual of Contact Lenses.* Φιλαδέλφεια: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. ISBN: 978-1-4511-7532-5 .
60. Moreddu R, Vigolo D, Yetisen AK. Contact Lens Technology: From Fundamentals to Applications. *Adv Healthc Mater.* 2019 Aug;8(15):e1900368. doi: 10.1002/adhm.201900368. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31183972.
61. Κολιόπουλος Ι, Μέλα Ι. *Φακοί Επαφής: Σύγχρονη Θεώρηση.* Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού; 1997. ISBN: 960-340-052-1.
62. Musgrave CSA, Fang F. Contact Lens Materials: A Materials Science Perspective. *Materials (Basel).* 2019 Jan 14;12(2):261. doi: 10.3390/ma12020261. PMID: 30646633; PMCID: PMC6356913.
63. Pucker A. Contact Lens Material Properties. *Contactlensupdate.com.* 2017 Jan. Available from: <https://contactlensupdate.com/2017/01/31/contact-lens-material-properties/> [Last visit: 27 Jan 2024]
64. Holden BA, Stretton S, de la Jara PL, et al. The future of contact lenses: Dk really matters. *Contact Lens Spectrum.* 2006;(special edition):20–28.
65. Brennan NA, Efron N, Weissman BA, Harris MG. Clinical application of the oxygen transmissibility of powered contact lenses. *CLAO J.* 1991 Jul;17(3):169-72. PMID: 1893539.

66. Alvord L, Court J, Davis T, Morgan CF, Schindhelm K, Vogt J, Winterton L. Oxygen permeability of a new type of high Dk soft contact lens material. *Optom Vis Sci*. 1998 Jan;75(1):30-6. Doi: 10.1097/00006324-199801000-00022. PMID: 9460784.
67. Musgrave CSA, Fang F. Contact Lens Materials: A Materials Science Perspective. *Materials (Basel)*. 2019 Jan 14;12(2):261. doi: 10.3390/ma12020261. PMID: 30646633; PMCID: PMC6356913.
68. Young G. Evaluation of soft contact lens fitting characteristics. *Optom Vis Sci*. 1996 Apr;73(4):247-54. Doi: 10.1097/00006324-199604000-00006. PMID: 8728492.
69. Thompson TT. Tyler's Quarterly Soft Contact Lens Parameter Guide. 2012;29(3):1-27.
70. Davis RL, Becherer PD. Techniques for improved soft lens fitting. *Contact Lens Spectrum*. 2005;20(8):24-27. Available from: <https://clspectrum.com/issues/2005/august/techniques-for-improved-soft-lens-fitting/> [Last visit: 27 Jan 2024]
71. Papas EB. The role of hypoxia in the limbal vascular response to soft contact lens wear. *Eye Contact Lens*. 2003 Jan;29(1 Suppl):S72-4; discussion S83-4, S192-4. doi: 10.1097/00140068-200301001-00020. PMID: 12772736.
72. Liesegang TJ. Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *CLAO J*. 2002 Jan;28(1):12-27. PMID: 11838985.
73. Carney LG, Brennan NA. Time course of corneal oxygen uptake during contact lens wear. *CLAO J*. 1988 Jul-Sep;14(3):151-4. PMID: 3208431.
74. Hamano H, Hori M, Hamano T, Kawabe H, Mikami M, Mitsunaga S, Hamano T. Effects of contact lens wear on mitosis of corneal epithelium and lactate content in aqueous humor of rabbit. *Jpn J Ophthalmol*. 1983;27(3):451-8. PMID: 6656009.
75. Lemp MA, Gold JB. The effects of extended-wear hydrophilic contact lenses on the human corneal epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1986 Mar 15;101(3):274-7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90818-4. PMID: 3456710.
76. Ladage PM, Yamamoto K, Ren DH, Li L, Jester JV, Petroll WM, Cavanagh HD. Effects of rigid and soft contact lens daily wear on corneal epithelium, tear lactate dehydrogenase, and bacterial binding to exfoliated epithelial cells. *Ophthalmology*. 2001 Jul;108(7):1279-88. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00639-x. PMID: 11425688.
77. Pérez JG, Méijome JM, Jalbert I, Sweeney DF, Erickson P. Corneal epithelial thinning profile induced by long-term wear of hydrogel lenses. *Cornea*. 2003 May;22(4):304-7. doi: 10.1097/00003226-200305000-00005. PMID: 12792471.

78. Morgan PB, Murphy PJ, Gifford KL, Gifford P, Golebiowski B, Johnson L, Makrynioti D, Moezzi AM, Moody K, Navascues-Cornago M, Schweizer H, Swiderska K, Young G, Willcox M. CLEAR - Effect of contact lens materials and designs on the anatomy and physiology of the eye. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Apr;44(2):192-219. doi: 10.1016/j.clae.2021.02.006. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33775377.
79. Diec J, Tilia D, Thomas V. Comparison of Silicone Hydrogel and Hydrogel Daily Disposable Contact Lenses. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44 Suppl 1:S167- S172. doi: 10.1097/ICL.0000000000000363. PMID: 28099285.
80. Fonn D, MacDonald KE, Richter D, Pritchard N. The ocular response to extended wear of a high Dk silicone hydrogel contact lens. *Clin Exp Optom*. 2002 May;85(3):176-82. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.tb03032.x. PMID: 12033980.
81. Hong J, Qian T, Yang Y, Jiang C, Liu Z, Sun X, Deng SX, Xu J. Corneal epithelial thickness map in long-term soft contact lenses wearers. *Optom Vis Sci*. 2014 Dec;91(12):1455-61. doi: 10.1097/OPX.0000000000000410. PMID: 25303838.
82. 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*. 1985 Nov;26(11):1489-501. PMID: 3863808.
83. Jalbert I, Sweeney DF, Stapleton F. The effect of long-term wear of soft lenses of low and high oxygen transmissibility on the corneal epithelium. *Eye (Lond)*. 2009 Jun;23(6):1282-7. doi: 10.1038/eye.2008.307. Epub 2008 Oct 10. PMID: 18849917.
84. Hong J, Qian T, Yang Y, Jiang C, Liu Z, Sun X, Deng SX, Xu J. Corneal epithelial thickness map in long-term soft contact lenses wearers. *Optom Vis Sci*. 2014 Dec;91(12):1455-61. doi: 10.1097/OPX.0000000000000410. PMID: 25303838.
85. Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Confocal microscopy in vivo in corneas of long-term contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Apr;43(4):995-1003. PMID: 11923239.
86. Ersan I, Arikan S, Kara S, Gencer B, Koklu A, Tufan HA. Non-invasive assessment of corneal and conjunctival deterioration in soft contact lens users using anterior segment optical coherence tomography. *Clin Exp Optom*. 2016 Nov;99(6):564-567. doi: 10.1111/cxo.12363. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27029024.
87. Wang J, Fonn D, Simpson TL. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Mar;44(3):1070-4. doi: 10.1167/iovs.02-0343. PMID: 12601031.
88. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. The measurement of corneal epithelial thickness in response to hypoxia using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2002 Mar;133(3):315-9. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01382-4. PMID: 11860966.
89. Lambert SR, Klyce SD. The origins of Sattler's veil. *Am J Ophthalmol*. 1981 Jan;91(1):51-6. doi: 10.1016/0002-9394(81)90348-2. PMID: 7234929.

90. Stapleton F, Bakkar M, Carnt N, Chalmers R, Vijay AK, Marasini S, Ng A, Tan J, Wagner H, Woods C, Wolffsohn JS. CLEAR - Contact lens complications. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Apr;44(2):330-367. doi: 10.1016/j.clae.2021.02.010. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33775382.
91. Holden BA, Sweeney DF. The significance of the microcyst response: a review. *Optom Vis Sci*. 1991 Sep;68(9):703-7. doi: 10.1097/00006324-199109000-00005. PMID: 1745495.
92. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient factors associated with corneal staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 28;52(2):1127-37. doi: 10.1167/iovs.10-5757. PMID: 21087960; PMCID: PMC3053097.
93. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, Glonek T, Olson MC. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J*. 2002 Oct;28(4):211-6. doi: 10.1097/01.ICL.0000029344.37847.5A. PMID: 12394549.
94. Schulze MM, Srinivasan S, Hickson-Curran SB, Berntsen DA, Howarth GF, Toubouti Y, Morgan P, Nichols JJ, Jones LW; Performance of Contact Lens Solutions Study Group. Lid Wiper Epitheliopathy in Soft Contact Lens Wearers. *Optom Vis Sci*. 2016 Aug;93(8):943-54. doi: 10.1097/OPX.0000000000000919. PMID: 27391533.
95. Shiraishi A, Yamaguchi M, Ohashi Y. Prevalence of upper- and lower-lid-wiper epitheliopathy in contact lens wearers and non-wearers. *Eye Contact Lens*. 2014 Jul;40(4):220-4. doi: 10.1097/ICL.000000000000040. PMID: 24901973.
96. Li W, Yeh TN, Leung T, Yuen T, Lerma M, Lin MC. The Relationship of Lid Wiper Epitheliopathy to Ocular Surface Signs and Symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Apr 1;59(5):1878-1887. doi: 10.1167/iovs.17-23639. PMID: 29677348.
97. Alghamdi WM, Markoulli M, Papas EB. The Effect of Contact Lens Wear on the Cellular Morphology of the Lid Wiper Area. *Optom Vis Sci*. 2018 Jun;95(6):491-497. doi: 10.1097/OPX.0000000000001224. PMID: 29787485.
98. Efron N, Brennan NA, Morgan PB, Wilson T. Lid wiper epitheliopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Jul;53:140-174. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.004. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27094372.
99. Shimazaki J, Sakata M, Den S, Iwasaki M, Toda I. Tear Film Osmolarity Measurement in Japanese Dry Eye Patients Using a Handheld Osmolarity System. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Oct 5;10(10):789. doi: 10.3390/diagnostics10100789. PMID: 33028019; PMCID: PMC7601915.
100. Stapleton F, Keay L, Jalbert I, Cole N. The epidemiology of contact lens related infiltrates. *Optom Vis Sci*. 2007 Apr;84(4):257-72. doi: 10.1097/OPX.0b013e3180485d5f. PMID: 17435509.
101. Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Dana MR. Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Mar;43(3):639-46. PMID: 11867578.

102. Schoessler JP. Contact lens wear and the corneal endothelium. *J Am Optom Assoc.* 1987 Oct;58(10):804-10. PMID: 3680844.
103. Harvitt DM, Bonanno JA. Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optom Vis Sci.* 1999 Oct;76(10):712-9. Doi: 10.1097/00006324-199910000-00023. PMID: 10524787.
104. Cohen SR, Polse KA, Brand RJ, Bonanno JA. Stromal acidosis affects corneal hydration control. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 Jan;33(1):134-42. PMID: 1730534.
105. Bonanno JA, Polse KA. Corneal acidosis during contact lens wear: effects of hypoxia and CO₂. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987 Sep;28(9):1514-20. PMID: 3114167.
106. Bonanno JA, Polse KA. Effect of rigid contact lens oxygen transmissibility on stromal pH in the living human eye. *Ophthalmology.* 1987 Oct;94(10):1305-9. doi: 10.1016/s0161-6420(87)80016-7. PMID: 3120074.
107. Bonanno JA. Effects of contact lens-induced hypoxia on the physiology of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci.* 2001 Nov;78(11):783-90. doi: 10.1097/00006324-200111000-00008. PMID: 11763252.
108. Tahhan N, Naduvilath TJ, Woods C, Papas E. Review of 20 years of soft contact lens wearer ocular physiology data. *Cont Lens Anterior Eye.* 2022 Feb;45(1):101525. doi: 10.1016/j.clae.2021.101525. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34686430.
109. Sheng H, Bullimore MA. Factors affecting corneal endothelial morphology. *Cornea.* 2007 Jun;26(5):520-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e318033a6da. PMID: 17525643.
110. Bourne WM. The effect of long-term contact lens wear on the cells of the cornea. *CLAO J.* 2001 Oct;27(4):225-30. PMID: 11725987.
111. Mohd-Ali B, Chen LY. The morphology of corneal endothelial cells in long term soft contact lens wearers in Kuala Lumpur. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021 Feb;44(1):72-75. doi: 10.1016/j.clae.2020.06.007. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32624364.
112. National Research Council (US) Working Group on Contact Lens Use Under Adverse Conditions. *Considerations in Contact Lens Use Under Adverse Conditions: Proceedings of a Symposium.* Ebert Flattau P, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 1991. PMID: 25121237.
113. Zantos SG, Holden BA. Transient endothelial changes soon after wearing soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt.* 1977 Dec;54(12):856-8. doi: 10.1097/00006324-197712000-00010. PMID: 612228.
114. Carlson KH, Bourne WM. Endothelial morphologic features and function after long-term extended wear of contact lenses. *Arch Ophthalmol.* 1988 Dec;106(12):1677-9. doi: 10.1001/archopht.1988.01060140849024. PMID: 3196207.

115. Connor CG, Zagrod ME. Contact lens-induced corneal endothelial polymegathism: functional significance and possible mechanisms. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986 Jul;63(7):539-44. Doi: 10.1097/00006324-198607000-00007. PMID: 3090886.
116. Lee JS, Park WS, Lee SH, Oum BS, Cho BM. A comparative study of corneal endothelial changes induced by different durations of soft contact lens wear. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001 Jan;239(1):1-4. doi: 10.1007/s004170000223. PMID: 11271455.
117. Szczotka-Flynn LB, Debanne S, Benetz BA, Wilson T, Brennan N. Daily Wear Contact Lenses Manufactured in Etafilcon A Are Noninferior to Two Silicone Hydrogel Lens Types With Respect to Hypoxic Stress. *Eye Contact Lens.* 2018 May;44(3):190-199. doi: 10.1097/ICL.0000000000000335. PMID: 27768615.
118. Brennan NA, Coles ML, Connor HR, McIlroy RG, Gavras S, Moody KJ, Henderson T. Short-term corneal endothelial response to wear of silicone-hydrogel contact lenses in East Asian eyes. *Eye Contact Lens.* 2008 Nov;34(6):317-21. doi: 10.1097/ICL.0b013e31818b7428. PMID: 18997540.
119. Holden BA, Williams L, Zantos SG. The etiology of transient endothelial changes in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985 Oct;26(10):1354-9. PMID: 3930418.
120. Brooks AMV, Grant G, et al. Differentiation and assessment of corneal endothelial changes associated with diseases of the anterior segment of the eye. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987;15:65–70.
121. Efron N. Chapter 28: endothelial blebs. *Contact lens complications.* 3rd ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012. p. 278–84.
122. Wiffen SJ, Hodge DO, Bourne WM. The effect of contact lens wear on the central and peripheral corneal endothelium. *Cornea.* 2000 Jan;19(1):47-51. doi: 10.1097/00003226-200001000-00010. PMID: 10632008.
123. Setälä K, Vasara K, Vesti E, Ruusuvaara P. Effects of long-term contact lens wear on the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Jun;76(3):299-303. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760309.x. PMID: 9686841.
124. Stocker EG, Schoessler JP. Corneal endothelial polymegathism induced by PMMA contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985 Jun;26(6):857-63. PMID: 3891666.
125. National Research Council (US) Working Group on Contact Lens Use Under Adverse Conditions; Ebert Flattau P, editor. *Considerations in Contact Lens Use Under Adverse Conditions: Proceedings of a Symposium.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1991. Endothelial Effects From Contact Lens Wear. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234106/> [Last visit: 28 Jan 2024]
126. Chang SW, Hu FR, Lin LL. Effects of contact lenses on corneal endothelium - a morphological and functional study. *Ophthalmologica.* 2001 May-Jun;215(3):197-203. doi: 10.1159/000050858. PMID: 11340391.

127. Chaurasia S, Vanathi M. Specular microscopy in clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar;69(3):517-524. doi: 10.4103/ijo.IJO_574_20. PMID: 33595465; PMCID: PMC7942069.
128. Bonnell AJ, Cymbor M. Under the Specular Microscope. *Rev Optom.* 2012 Aug 15. Available from: <https://www.reviewofoptometry.com/article/under-the-specular-microscope>. [Last visit: 28 Jan 2024]
129. Mohidin N, Hoon NL, Ishak B, Mohd Ali B. Cornea endothelial cell morphology in short term silicone hydrogel soft contact lens wearers - Asian context. *IJCRIMPH.* 2014;6:296–302.
130. Ahmad A, Mohd-Ali B, Ishak B. Changes in the morphology of corneal endothelial cells in young myopic adults after 6 months of wearing soft contact lenses: a Malaysian perspective. *Clin Optom (Auckl).* 2018 Sep 7;10:109-113. doi: 10.2147/OPTO.S172272. PMID: 30319302; PMCID: PMC6181808.
131. Alotaibi BS, Alkhalaf AA. The Corneal Endothelial Changes in Soft Contact Lens Wearers Using Non-Contact Specular Microscopy. *IOSR J Dent Med Sci.* 2020 Mar;19(3):28-35. doi: 10.9790/0853-1903142835.
132. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 1984 Oct 15;98(4):401-10. doi: 10.1016/0002-9394(84)90120-x. PMID: 6486211.
133. Holden BA, Mertz GW. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984 Oct;25(10):1161-7. PMID: 6592160.
134. Ramakrishnan R, Kadu A, Naik A. Corneal changes in soft contact lens wearers. *J Clin Ophth Research.* 2016 Jan; 4(1): 40. doi: 10.4103/2320-3897.174419.
135. Sweeney DF. Have silicone hydrogel lenses eliminated hypoxia? *Eye Contact Lens.* 2013 Jan;39(1):53-60. doi: 10.1097/ICL.0b013e31827c7899. PMID: 23271474.
136. Παπαδόπουλος Γ. Εισαγωγή στις πιθανότητες και τη στατιστική. Αθήνα: Εκδόσεις Gutenberg; 2015. ISBN: 978-960-01-1700-4.
137. Morgan PB, Efron N. Global contact lens prescribing 2000-2020. *Clin Exp Optom.* 2022 Apr;105(3):298-312. doi: 10.1080/08164622.2022.2033604. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35184672.
138. Islam QU, Saeed MK, Mehboob MA. Age related changes in corneal morphological characteristics of healthy Pakistani eyes. *Saudi J Ophthalmol.* 2017 Apr-Jun;31(2):86-90. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.02.009. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28559719; PMCID: PMC5436377.

139. Morgan PB, Woods GA, Tranoudis IG, Efron N, Jones L, Merchan NL, Teufl M, Grupcheva CN, Jones D, Kaupke-Beeler M, Tan KO, Rodriguez Cely LM, Belova S, van Beusekom M, Ravn O, Santodomingo-Rubido J, Bloise L, Plakitsi A, Erdinest N, Montani G, Itoi M, Bendoriene J, Vegh M, Mulder J, van Der Worp E, Romualdez J, Abesamis-Dishoso C, Gonzalez-Meijome JM, Macedo-de-Abraujo RJ, Johansson O, Sim D, Ystenaes AE, Hsiao J, Nichols JJ. International contact lens prescribing in 2021. *CL Spectrum*. 2022 Jan 1;37:32-38. Available from: https://www.clspectrum.com/issues/2022/january/international-contact-lens-prescribing-in-2021/?utm_source=Recommendations&utm_medium=Web&utm_campaign=BC. [Last visit 24 Jan 2024]
140. Azartash K, Kwan J, Paugh JR, Nguyen AL, Jester JV, Gratton E. Pre-corneal tear film thickness in humans measured with a novel technique. *Mol Vis*. 2011 Mar 22;17:756-67. PMID: 21527997; PMCID: PMC3081798.
141. Cavanagh HD, Ladage PM, Li SL, Yamamoto K, Molai M, Ren DH, Petroll WM, Jester JV. Effects of daily and overnight wear of a novel hyper oxygen transmissible soft contact lens on bacterial binding and corneal epithelium: a 13 month clinical trial. *Ophthalmology*. 2002 Nov;109(11):1957-69. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01278-2. PMID: 12414399.
142. Reinstein DZ, Silverman RH, Trokel SL, Coleman DJ. Corneal pachymetric topography. *Ophthalmology*. 1994 Mar;101(3):432-8. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31314-5. PMID: 8127563.
143. Ren DH, Yamamoto K, Ladage PM, Molai M, Li L, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD. Adaptive effects of 30-night wear of hyper-O(2) transmissible contact lenses on bacterial binding and corneal epithelium: a 1-year clinical trial. *Ophthalmology*. 2002 Jan;109(1):27-39; discussion 39-40. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00867-3. PMID: 11772575.
144. Stevenson RW, Kirkness CM. Corneal endothelial irregularity with long-term contact lens wear. *Cornea*. 1992 Nov;11(6):600-3. Doi: 10.1097/00003226-199211000-00022. PMID: 1468227.
145. Doughty MJ. Importance of standardizing the number of cells measured for coefficient of variation (COV) estimates of corneal endothelial cell area values as relevant to contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021 Jun;44(3):101336. doi: 10.1016/j.clae.2020.05.005. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32513521.
146. Galgauskas S, Ignataviciute J, Vieversyte Z, Asoklis R. Endothelial parameters in central and peripheral cornea in patients wearing contact lenses. *Int J Ophthalmol*. 2018 Nov 18;11(11):1768-1773. doi: 10.18240/ijo.2018.11.06. PMID: 30450306; PMCID: PMC6232331.

