



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»  
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τοπικώς χορηγούμενα, για την  
επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας μετά από EXCIMER-LASER  
διαθλαστική χειρουργική: συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων  
ελεγχόμενων μελετών.**

**Σπουδαστής:**

Βασιλάκης Παναγιώτης, Ιατρός (Α.Μ. 1)

**Επιβλέπων καθηγητής:**

Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

**Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:**

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Ιωάννινα, 2007**



## **ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ.**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Συνοτομογραφίες και σύμβολα

#### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

1.1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ.

1.2. ΕΜΕΤΡΩΠΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ.

1.3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.

1.3.1. ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.

1.3.2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.

1.3.2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ EXCIMER LASER.

1.3.2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕ ΧΡΗΣΗ EXCIMER LASER.

1.4. ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ EXCIMER LASER ΣΤΟΝ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ.

1.5. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΣ.

#### **2. ΜΕΘΟΔΟΣ**

2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ.

2.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

2.4 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.

2.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ.

#### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.**

3.1 ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.

3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.

3.3 ΠΡΩΤΕΥΟΥΣΑ ΕΚΒΑΣΗ.

3.4 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΑ ΕΚΒΑΣΗ.

3.5 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.

#### **4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.**

#### **5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

#### **6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.**

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.**

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να καθορίσει την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) που χορηγούνται τοπικά για αναλγησία μετά από Excimer-Laser διαθλαστική χειρουργική.

Μέθοδος: η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή συμπερασμάτων ήταν η συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Οι βάσεις δεδομένων που έγινε αναζήτηση ήταν η Medline (1966 έως Ιούλιος 2006), η Cochrane Central Register Of Controlled Trials (έως 2006 issue 3) και η Cochrane Database Of Systematic Reviews (έως 2006 issue 3). Η στρατηγική της αναζήτησης περιελάμβανε ένα φίλτρο εύρεσης τυχαιοποιημένων μελετών, γενικούς και ειδικούς όρους περιγραφής της Laser διαθλαστικής χειρουργικής και των επιμέρους τεχνικών της, διάφορους γενικούς όρους περιγραφής των ΜΣΑΦ καθώς επίσης και διάφορα χημικά ονόματα ευρέως χρησιμοποιούμενων ΜΣΑΦ. Για να συμπεριληφθούν οι μελέτες στην ανασκόπηση έπρεπε να διερευνούν την αναλγητική αποτελεσματικότητα τοπικά χορηγούμενων ΜΣΑΦ, κατά την μετεγχειρητική περίοδο μετά από Excimer-Laser χειρουργική, και η σύγκριση να γίνεται με ομάδα ελέγχου. Δεν έγινε κανένας αποκλεισμός μελέτης λόγω ΜΣΑΦ που εξέταζε. Η μοναδική γλώσσα δημοσίευση που αποκλείστηκε ήταν η κινεζική. Αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση μελέτες σε ζώα, μελέτες εργαστηρίου - in vitro, γράμματα προς περιοδικά, ανακοινώσεις μεμονωμένων περιστατικών και ανακοινώσεις συνεδρίων.. Η εσωτερική εγκυρότητα των μελετών προσεγγίστηκε εξετάζοντας επιμέρους στοιχεία κάθε μελέτης όπως το γεγονός αν η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, αν υπήρχε απόκρυψη της κατανομής, αν ήταν διπλή τυφλή, αν καταγράφονταν οι ασθενείς που δεν συνέχιζαν την μελέτη και αν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων περιλαμβάνονταν αυτοί (intention to treat analysis). Η κλινική ετερογένεια των μελετών, προσδιορίστηκε, εξετάζοντας στοιχεία αυτών, όπως τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών τους, το πλαίσιο διεξαγωγής (τόπο και χρόνο), το είδος της παρέμβασης με το οποίο συνδυάζονταν η χρήση των ΜΣΑΦ και τον τρόπο εκτίμησης των εκβάσεων. Η πρωτεύουσα έκβαση που μελετήθηκε ήταν η μείωση του πόνου και η δευτερεύουσα έκβαση ήταν η εμφάνιση παρενεργειών-ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ.

Αποτελέσματα: βάσει της στρατηγικής αναζήτησης προέκυψαν 64 μελέτες, 51 από Medline και 13 από Cochrane. Δέκα μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής από τις οποίες το μέγεθος των ομάδων προς σύγκριση (παρέμβασης ή ελέγχου) είχε εύρος από 10 έως 157 ασθενείς και μόνο δύο μελέτες είχαν μέγεθος ομάδων προς σύγκριση (παρέμβασης ή και ελέγχου) πάνω από 50 ασθενείς. Οι εννιά μελέτες πληρούσαν κριτήρια για υψηλή εσωτερική εγκυρότητα και μόνο μία δεν τα πληρούσε. Εννιά από τις μελέτες καταδείκνυαν αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, δηλαδή στατιστικά σημαντική μείωση των σκορ πόνου. Η σημαντικότερη παρενέργεια της χρήσης των ΜΣΑΦ, η οποία αναφέρονταν σε οκτώ μελέτες, αλλά ήταν στατιστικά σημαντική στις έξι ήταν η καθυστέρηση επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς.

Συμπέρασμα: Τα ΜΣΑΦ είναι αποτελεσματικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από Excimer-Laser διαθλαστική χειρουργική αλλά μπορεί να συντελούν σε καθυστέρηση της επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς.

Η μετα-ανάλυση των δέκα μελετών (που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού) δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα εργασία.

### ***Συνομογραφίες και σύμβολα***

ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, PRK: φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή, LASIK: laser in situ κερατοσμίλευση, LASEK laser υποβοηθούμενη υποεπιθηλιακή κερατεκτομή, EPI-LASIK: επιπολής laser in situ κερατοσμίλευση, RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.

#: χαρακτήρας που στις βάσεις δεδομένων Medline και Cochrane υποδηλώνει την αυτόματη αριθμημένη σειρά της αναζήτησης μας στο ιστορικό της συγκεκριμένης ιστοσελίδας.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όταν ένας ασθενής χειρουργηθεί με Excimer-Laser, για τη διόρθωση του διαθλαστικού του σφάλματος, πιθανές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού του πόνου αποτελεί η χρήση φακών επαφής ή πιεστικής επίδεσης, η χορήγηση τοπικών αναισθητικών, κυκλοπληγικών, η χορήγηση συστηματικά μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων (ΜΣΑΦ) και άλλων αναλγητικών (π.χ. ελαφρά οπιοειδή) καθώς και η τοπική χορήγηση ΜΣΑΦ σε μορφή κολλυρίων-σταγόνων [27, 69, 90]. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που στηρίζουν την αποτελεσματικότητα κάθε μιας από αυτές τις παρεμβάσεις είναι ποικίλα, με αποτέλεσμα η παρέμβαση που θα χρησιμοποιηθεί να εξαρτάται από την κλινική εμπειρία του θεράποντος και τις πεποιθήσεις του, αφού συναίνεση ως προς την ακολουθούμενη παρέμβαση δεν υπάρχει.

Η θεραπεία που φέρεται να υπόσχεται πολλά για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί η τοπική χρήση των ΜΣΑΦ. Αρκετά δεδομένα υπάρχουν στην βιβλιογραφία σχετικά με την αναλγητική αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση του οφθαλμικού πόνου για άλλες τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής όπως ακτινωτή κερατοτομή (τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες) αλλά και για τραυματικές αποπτώσεις επιθηλίου κερατοειδούς(τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και μία μετανάλυση [13]). Βέβαια στις συγκεκριμένες περιπτώσεις ο μηχανισμός πρόκλησης βλάβης είναι διαφορετικός (η τραυματική απόπτωση του επιθηλίου δεν αφορά το κερατοειδικό στρώμα) και εμφανίζεται μερικώς τροποποιημένη διαδικασία επούλωσης (π.χ. στην ακτινωτή κερατοτομή εμφανίζονται διαφορές στο μέγεθος και το χρόνο της φλεγμονώδους αντίδρασης σε σχέση με τη Laser χειρουργική[77]).

Δεδομένης αυτής της έλλειψης σαφήνειας σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της χρήσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων στη Laser χειρουργική, διεξήγαμε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για να αναγνωρίσουμε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που μελετούν τη χρήση αυτών των φαρμάκων τοπικά για την ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο μετά από Excimer-Laser διαθλαστική χειρουργική. Σκοπός δηλαδή αυτής της ανασκόπησης είναι να καθορίσει την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια (παρενέργειες) αυτών των παραγόντων μετά τη χρήση Excimer-Laser στον κερατοειδή.

Στη συνέχεια εισαγωγικά για την καλύτερη μελέτη του θέματος, θα αναφερθούν στοιχεία ανατομικής του οφθαλμού, θα αναλυθούν οι έννοιες της εμετροπίας και του διαθλαστικού σφάλματος, θα περιγραφούν παθήσεις όπου η διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού οδηγεί σε μειωμένη οπτική οξύτητα (αμετροπία), θα μελετηθούν τρόποι διόρθωσης ενδεχόμενης διαθλαστικής ανωμαλίας χειρουργικοί και μη χειρουργικοί, θα περιγραφεί ο μηχανισμός πρόκλησης πόνου μετά από χρήση Excimer laser στον κερατοειδή και θα γίνει αναφορά στην χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην οφθαλμολογία.

## **1.1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ.**

Ο βολβός του οφθαλμού που αποτελεί το όργανο της όρασης εμφανίζει σχήμα ανώμαλο σφαιρικό. Το πρόσθιο εκτημόριο αυτού είναι διαφανές (κερατοειδής χιτώνας) και εμφανίζει σχήμα σφαίρας, τα υπόλοιπα πέντε έκτα είναι αδιαφανή (σκληρός χιτώνας) και ανήκουν σε σφαίρα μεγαλύτερης ακτίνας. Ο βολβός του οφθαλμού είναι κοίλος και εμφανίζει τοίχωμα και περιεχόμενο.

Το τοίχωμα του βολβού αποτελείται από τρεις ομόκεντρους χιτώνες οι οποίοι από έξω προς τα μέσα είναι οι εξής:

- Ο ινώδης χιτώνας που παριστά τον σκελετό του οφθαλμού και αποτελείται μπροστά μεν από το διαφανή κερατοειδή, πίσω δε από τον λευκωπό σκληρό.
- Ο αγγειώδης χιτώνας που είναι ο φορέας των αγγείων του οφθαλμού και αποτελείται από πίσω προς τα εμπρός από το χοριοειδή χιτώνα, το ακτινωτό σώμα και την ίριδα (η οποία χωρίζει το χώρο μεταξύ του κερατοειδούς χιτώνα και του κρυσταλλοειδούς φακού σε δύο μικρότερους χώρους, τον πρόσθιο και οπίσθιο θάλαμο, στους οποίους κυκλοφορεί υδατοειδές υγρό), που φέρνει στα μέσα της μια οπή την κόρη.
- Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας ο οποίος είναι νευρικός χιτώνας, περιέχει φωτοευαίσθητα κύτταρα τα κωνία και τα ραβδία που διεγείρονται από το φως και αποτελείται από δύο πέταλα. Το έξω ονομάζεται μελάγχρουν επιθήλιο και το έσω ιδίως αμφιβληστροειδής. Από το έσω πέταλο αρχίζει η οπτική οδός που μεταφέρει τα οπτικά ερεθίσματα στον ινιακό λοβό του εγκεφάλου προς ανάλυση και επεξεργασία.

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί μια διάφανη άχρωμη δομή που στερείται αγγείων αλλά περιέχει πληθώρα αισθητικών νευρικών ινών. Η πρόσθια επιφάνεια του είναι κυρτή και η οπίσθια κοίλη. Εμφανίζει τις εξής στιβάδες από εμπρός προς τα πίσω. Το επιθήλιο (που είναι πολύστιβο πλακώδες), τη μεμβράνη του Bowman (που είναι φωτοδιαθλαστική), την ίδια ουσία ή στρώμα του κερατοειδούς (που αποτελεί το 90% του πάχους του κερατοειδούς, αποτελείται από 50 με 60 λεπτά συνδεδετικά πέταλα και περιέχει πολλές ελεύθερες νευρικές απολήξεις αλλά όχι αγγεία), την μεμβράνη του Descemet, και τέλος το ενδοθήλιο (που είναι ζωτικής σημασίας για την διαφάνεια του κερατοειδούς).

Το περιεχόμενο του βολβού αποτελείται από διαφανή μέσα, δηλαδή τον κρυσταλλοειδή φακό εμπρός από τον οποίο βρίσκεται το υδατοειδές υγρό (το



οποίο παρέχει την απαραίτητη ενδοφθάλμια πίεση για τη λειτουργία του βολβού) και πίσω του το υαλοειδές σώμα.

Ο κρυσταλλοειδής φακός είναι διαφανής (η θόλωσή του ονομάζεται καταρράκτης), ελαστικός και έχει σχήμα και ιδιότητες αμφίκυρτου φακού (θετικού σφαιρώματος). Στηρίζεται μέσω λεπτών ινών (Ζίννειος ζώνη) από το ακτινωτό σώμα που περιέχει τον ακτινωτό μυ. Η σύσπαση του ακτινωτού χαλαρώνει τη Ζίννειο ζώνη με αποτέλεσμα ο κρυσταλλοειδής φακός να κυρτώνεται και να αυξάνεται η διαθλαστική του δύναμη (όραση για κοντινές αποστάσεις), ενώ το αντίθετο συμβαίνει με την χαλάρωση του ακτινωτού μυός (λειτουργία που είναι γνωστή ως προσαρμογή της όρασης για κοντινές αποστάσεις). [16]

## **1.2. ΕΜΕΤΡΩΠΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ.**

Για να γίνει αντιληπτό κάποιο αντικείμενο που παρατηρεί ο οφθαλμός, πρέπει πρώτα οι οπτικές του ακτίνες να διαπεράσουν τον οφθαλμό και να φτάσουν στον αμφιβληστροειδή χιτώνα όπου και να σχηματίσουν το είδωλο της εικόνας του. Στη συνέχεια το δημιουργούμενο νευρικό ερέθισμα πρέπει να εισέλθει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και να επεξεργαστεί για να δώσει γένεση στην τελική οπτική αίσθηση. Πιο αναλυτικά το φως που εισέρχεται στον οφθαλμό διαπερνά όλες τις οπτικά διαφανείς ανατομικές δομές και εστιάζεται στο οπίσθιο μέρος του βολβού, δηλαδή τον αμφιβληστροειδή που είναι ο αισθητικός νευρικός χιτώνας του ματιού και σχηματίζει ανεστραμμένο είδωλο του αντικειμένου που παρατηρούμε. Εκεί ερεθίζει οπτικά κύτταρα που είναι ευαίσθητα στο φως (τους φωτουποδοχείς τα κωνία και τα ραβδία δηλαδή), η διέγερση των οποίων δίνει γένεση σε νευρικό ερέθισμα. Αυτό το νευρικό ερέθισμα μεταβιβάζεται μέχρι τον ινιακό λοβό του εγκεφάλου, αποκωδικοποιείται, αναλύεται και τελικά δίνει την αίσθηση της εικόνας. Για την ευκρινή αντίληψη των αντικειμένων πρέπει το είδωλό τους να είναι εστιασμένο ακριβώς πάνω στον αμφιβληστροειδή, πρέπει δηλαδή οι προσπίπτουσες οπτικές ακτίνες να εστιάζονται πάνω σε αυτόν.

Οι οπτικές ακτίνες για να φτάσουν στον αμφιβληστροειδή διέρχονται από όλο το πρόσθιο και οπίσθιο ημιμόριο του οφθαλμού και πιο συγκεκριμένα από τα εξής επιμέρους ανατομικά του στοιχεία: κερατοειδή χιτώνα, υδατοειδές υγρό, κρυσταλλοειδή φακό και υαλοειδές σώμα. Κατά την πορεία τους αυτή μέχρι να

φτάσουν στον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού υφίστανται διάθλαση. Αυτό γίνεται αφενός μεν γιατί οι οπτικές ακτίνες όταν διαπερνούν διαχωριστικές επιφάνειες δύο οπτικά διαπερατών υλικών με διαφορετικούς δείκτες διάθλασης διαθλώνται (και μάλιστα τόσο περισσότερο όσο μεγαλύτερη είναι οι διαφορές των δεικτών διάθλασης των δυο υλικών), αφετέρου δε γιατί τα ανατομικά υλικά που διαπερνούνται από τις οπτικές ακτίνες έχουν ειδικές διαθλαστικές ιδιότητες (π.χ. ο κρυσταλοειδής φακός που ο πυρήνας του είναι σχεδόν σφαιρικός έχει ιδιότητες αμφίκυρτου φακού). Η πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς προσφέρει συνολικά το μεγαλύτερο ποσό διάθλασης (αφού αποτελεί τη διαχωριστική επιφάνεια αέρα και κερατοειδούς που το καθένα έχει διαφορετικούς δείκτες διάθλασης και έχει μεγάλη κυρτότητα). Ο φακός εμφανίζει μικρότερη διάθλαση από ότι ο κερατοειδής. Συνολικά ο κερατοειδής έχει διαθλαστική ικανότητα περίπου ίση με έναν θετικό φακό σαράντα διοπτριών και ο κρυσταλοειδής φακός ίση με έναν θετικό φακό είκοσι διοπτριών. Απλοποιημένα ο οφθαλμός μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σφαιρικό δίοπτρο με συνολική διαθλαστική ικανότητα περίπου εξήντα διοπτρίες. Αυτή η διαθλαστική ισχύς του οφθαλμού είναι απαραίτητη ώστε τα παρατηρούμενα αντικείμενα να εστιάζονται ευκρινώς πάνω στον αμφιβληστροειδή. Αρκετές φορές όμως δεν υπάρχει πάντα αντιστοιχία της διαθλαστικής ισχύος του οφθαλμού με το αξονικό του μήκος (π.χ. μεγάλη διαθλαστική ισχύς και μικρό μήκος οφθαλμού ή το ανάστροφο ή και ακόμη ανωμαλία στην κυρτότητα της πρόσθιας επιφάνειας του οφθαλμού με αποτέλεσμα σε κάποιους μεσημβρινούς να εμφανίζεται διαφορετική διαθλαστική ισχύς από κάποιους άλλους) με αποτέλεσμα το είδωλο του παρατηρούμενου αντικειμένου να μην εμφανίζεται πάνω στον αμφιβληστροειδή αλλά να εστιάζεται ευκρινώς (ολόκληρο ή μόνο κατά ένα μεσημβρινό του) μπροστά ή πίσω από αυτόν [89].

Έτσι εμετροπικός ονομάζεται ένας οφθαλμός όπου η διαθλαστική του ικανότητα είναι τέτοια που όποιο αντικείμενο παρατηρεί εστιάζεται στον αμφιβληστροειδή του χιτώνα και συνεπώς έχει ευκρινή όραση δηλαδή οπτική οξύτητα 10/10 μετρούμενη με το ευρέως χρησιμοποιούμενο οπτότυπο Snellen (εφόσον δεν υπάρχει άλλη παθολογία οφθαλμού ή οπτικής οδού ικανή να επηρεάσει την όραση).

Αντίθετα αμετροπικός ονομάζεται ένας οφθαλμός που έχει συνολική διαθλαστική ικανότητα τέτοια, που όποιο αντικείμενο παρατηρεί δεν εστιάζεται στον αμφιβληστροειδή του χιτώνα, (και εφόσον δεν υπάρχει άλλη παθολογία οφθαλμού ή οπτικής οδού ικανή να επηρεάσει την όραση πέρα από τη διαθλαστική) δεν έχει

ευκρινή όραση και έχει οπτική οξύτητα μικρότερη από 10/10 (μετρούμενη με το οπτότυπο Snellen) [79].

Γενικά διακρίνουμε τις αμετρωπίες (τα διαθλαστικά σφάλματα) στις εξής κατηγορίες: μυωπία, υπερμετρωπία και αστιγματισμός. Ειδική μορφή διαταραχής της διάθλασης (διαταραχή προσαρμογής) αποτελεί η πρεσβυωπία με την οποία δεν θα ασχοληθούμε. Περιγραμματακά αναφέρουμε ότι κατά την πρεσβυωπία έχουμε σκλήρυνση του κρυσταλοειδούς φακού του οφθαλμού λόγω παρόδου της ηλικίας, με αποτέλεσμα να μην μπορεί ο φακός να μεταβάλλει την κυρτότητά του άρα και τη διαθλαστική του δύναμη (ο κρυσταλοειδής φακός έχει τη δυνατότητα να αλλάζει τη διαθλαστική του ισχύ μεταβάλλοντας μόνο το πάχος του, η διαδικασία λέγεται προσαρμογή και ενεργοποιείται ακουσίως κατά την κοντινή όραση) και το άτομο να χάνει προοδευτικά με τη γήρανση την ικανότητα ευκρινής όρασης για τα κοντινά αντικείμενα.

Η μυωπία είναι η διαθλαστική ανωμαλία κατά την οποία οι φωτεινές ακτίνες που διέρχονται από τον οφθαλμό δεν εστιάζονται πάνω στον αμφιβληστροειδή αλλά μπροστά από αυτόν. Η μυωπία που οφείλεται σε μεγάλη διαθλαστική δύναμη του οφθαλμού λέγεται διαθλαστική μυωπία και συνηθέστερα αίτια αυτής αποτελούν η μεγάλη κυρτότητα του κερατοειδούς ή η αύξηση της διαθλαστικής ικανότητας του φακού (π.χ. άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ή αρχόμενος καταρράκτης). Η μυωπία που οφείλεται σε μεγάλο αξονικό μήκος βολβού λέγεται αξονική μυωπία. Η αύξηση του προσθοπίσθιου άξονα του ματιού εμφανίζεται κατά την φάση ανάπτυξης του ατόμου (προοδευτική αύξηση μυωπίας) και σταθεροποιείται με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. Περαιτέρω αύξηση της μυωπίας μετά την τελείωση της ανάπτυξης, παρατηρείται στην εκφυλιστική μυωπία και συνοδεύεται από δευτερογενείς οφθαλμικές βλάβες. Ξαφνική εμφάνιση μυωπίας μετά την ενηλικίωση συνήθως οφείλεται σε σκλήρυνση του πυρήνα του φακού [34].

Η υπερμετρωπία είναι η διαθλαστική ανωμαλία κατά την οποία οι φωτεινές ακτίνες που διέρχονται από τον οφθαλμό δεν εστιάζονται πάνω στον αμφιβληστροειδή αλλά πίσω από αυτόν. Μπορεί να οφείλεται σε μικρό προσθοπίσθιο άξονα ή σε μικρή διαθλαστική δύναμη του οφθαλμού (κρυσταλοειδής φακός και κερατοειδής μαζί). Η υπερμετρωπία κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής είναι απόλυτα φυσιολογική και συνήθως αντιρροπείται από την αύξηση του μεγέθους του οφθαλμού. Σε μεγάλη ηλικία μπορεί να συμβεί από ελάττωση της διαθλαστικής ικανότητας του οφθαλμού λόγω ηλικίας ή λόγω σακχαρώδη διαβήτη. Όπως

προαναφέρθηκε ο κρυσταλλοειδής φακός έχει την ικανότητα να μεταβάλλει την ισχύ του με τη λειτουργία της προσαρμογής. Έτσι μικρά ποσά υπερμετροπίας μπορεί να αντιρροπούνται με τον τρόπο αυτό και αποτελούν την αντιρροπούμενη υπερμετροπία, ενώ το υπάρχον ποσό υπερμετροπίας που δεν αντιρροπείται παρά την μέγιστη δράση του μηχανισμού προσαρμογής αποτελεί την απόλυτη υπερμετροπία. Η έκδηλη υπερμετροπία αποτελεί το άθροισμα του ποσού της αντιρροπούμενης και απόλυτης υπερμετροπίας [24].

Ο αστιγματισμός είναι η διαθλαστική ανωμαλία κατά την οποία οι φωτεινές ακτίνες που διέρχονται από τον οφθαλμό δεν εστιάζονται όλες πάνω στον αμφιβληστροειδή αλλά πίσω ή μπροστά από αυτόν, ανάλογα με τον άξονα (κατεύθυνση) εισόδου τους στον οφθαλμό. Όταν οι δυο αυτοί άξονες- μεσημβρινοί εστίασης είναι κάθετοι μεταξύ τους ο αστιγματισμός ονομάζεται ομαλός, ενώ όταν δεν είναι ονομάζεται ανώμαλος και παρατηρείται σε τραυματισμούς, ουλοποιήσεις του κερατοειδούς, κερατόκωνο. Ανάλογα με τη θέση που εστιάζουν οι δυο μεσημβρινοί (από τους οποίους κάποιος είναι διαθλαστικότερος από τον άλλο) ο αστιγματισμός διακρίνεται σε απλό (που η μία εστιακή γραμμή είναι επάνω στον αμφιβληστροειδή και η άλλη μπροστά-απλός υπερμετροπικός αστιγματισμός- ή πίσω από αυτόν- απλός μυωπικός αστιγματισμός-), σε σύνθετο μυωπικό ή υπερμετροπικό (όπου και οι δυο εστιακές γραμμές είναι μπροστά ή πίσω από τον αμφιβληστροειδή) και μικτό (που η μία γραμμή εστιάζει πίσω και η άλλη μπροστά από τον αμφιβληστροειδή). Ο αστιγματισμός δηλαδή οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι ο κερατοειδής δεν είναι σφαιρικός αλλά κάποιος άξονάς του είναι διαθλαστικότερος από κάποιον άλλο. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις που ο αστιγματισμός δεν οφείλεται στον κερατοειδή, αλλά στον κρυσταλλοειδή φακό (όπως κλίση του φακού, αρχόμενο καταρράκτη). Τέλος συχνή αιτία δημιουργίας μικρού ποσού αστιγματισμού αποτελούν χειρουργεία αφαίρεσης καταρράκτη (μετεγχειρητικός αστιγματισμός) [66].

### **1.3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.**

Όταν η μείωση της οπτικής οξύτητας του ασθενούς οφείλεται αμιγώς σε διαθλαστικό σφάλμα, τότε μπορούμε να διορθώσουμε την διαθλαστική κατάσταση του οφθαλμού, να τον επαναφέρουμε σε κατάσταση αμετροπίας και να βελτιώσουμε την οπτική του οξύτητα τόσο με μη επεμβατικές όσο και με επεμβατικές μεθόδους.

### 1.3.1. ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.

Τα γυαλιά παραδοσιακά χρησιμοποιούνται για την διόρθωση διαθλαστικών σφαλμάτων των οφθαλμών δηλαδή μυωπία, υπερμετρωπία και αστιγματισμό. Αποτελούν εύκολο και φθηνό τρόπο εξουδετέρωσης των διαθλαστικών ανωμαλιών και στηρίζονται στη χρήση σφαιρικών ή κυλινδρικών φακών μπροστά από τους οφθαλμούς.

Έτσι η διόρθωση της μυωπίας (όπου το ευκρινές είδωλο του αντικειμένου που παρατηρούμε σχηματίζεται μπροστά από τον αμφιβληστροειδή) μπορεί να γίνει με την χορήγηση αρνητικών σφαιρικών φακών (οι οποίοι προκαλούν απόκλιση των φωτεινών ακτίνων). Η ισχύς των αρνητικών σφαιρωμάτων που θα χρησιμοποιήσουμε εξαρτάται από την απόκλιση που θέλουμε να επιτύχουμε, ώστε το σχηματιζόμενο είδωλο να είναι εστιασμένο πάνω στον αμφιβληστροειδή. Έτσι τελικά και το ποσό της μυωπίας που έχει ένας ασθενής εκφράζεται με την ισχύ των αρνητικών φακών (εκφρασμένη σε διοπτρίες) με τους οποίους πετυχαίνουμε ευκρινή όραση δηλαδή εστίαση της εικόνας στον αμφιβληστροειδή (π.χ. μυωπία ίση με ένα βαθμό – διοπτρίες).

Αντίστοιχα η διόρθωση της υπερμετρωπίας (όπου το ευκρινές είδωλο του αντικειμένου που παρατηρούμε σχηματίζεται πίσω από τον αμφιβληστροειδή) μπορεί να γίνει με την χορήγηση θετικών σφαιρικών φακών (οι οποίοι προκαλούν σύγκλιση των φωτεινών ακτίνων). Η ισχύς των θετικών σφαιρωμάτων που θα χρησιμοποιήσουμε εξαρτάται από την σύγκλιση που θέλουμε να επιτύχουμε, ώστε και πάλι το σχηματιζόμενο είδωλο να είναι εστιασμένο πάνω στον αμφιβληστροειδή, δηλαδή να έχουμε ευκρινή όραση. Και πάλι το ποσό της υπερμετρωπίας που έχει ένας ασθενής εκφράζεται με την ισχύ των θετικών φακών (εκφρασμένη σε διοπτρίες) με τους οποίους πετυχαίνουμε ευκρινή όραση (π.χ. υπερμετρωπία ίση με ένα βαθμό – διοπτρίες).

Η διόρθωση του αστιγματισμού (όπου το ευκρινές είδωλο του αντικειμένου που παρατηρούμε σχηματίζεται εμπρός ή πίσω από τον αμφιβληστροειδή) είναι πιο σύνθετο πρόβλημα και για τη διόρθωσή του χρησιμοποιούμε κυλινδρικούς φακούς. Οι φακοί αυτοί έχουν την ιδιότητα ότι κατά τον άξονά τους δεν προκαλούν καμιά διαταραχή στη διάθλαση, ενώ αποκλίνουν (αρνητικοί) ή συγκλίνουν (θετικοί) τις οπτικές ακτίνες στον κάθετό τους άξονα. Και πάλι το ποσό του αστιγματισμού που έχει ένας ασθενής εκφράζεται με την ισχύ των αρνητικών ή θετικών φακών

(εκφρασμένη σε διοπτρίες) με τους οποίους πετυχαίνουμε ευκρινή όραση δηλαδή εστίαση της εικόνας στον αμφιβληστροειδή (π.χ. αστιγματισμός ίσος με ένα βαθμό – διοπτρίες) αλλά και την κατεύθυνση του άξονα του κυλίνδρου εκφρασμένη σε μοίρες (μέτρο της γωνίας του άξονα του κυλίνδρου).

Στις ίδιες αρχές στηρίζονται και οι φακοί επαφής για τη διόρθωση των διαθλαστικών ανωμαλιών, μόνο που η εφαρμογή τους δεν γίνεται μπροστά από τον οφθαλμό (σε στηρικτικό σκελετό) αλλά κατευθείαν πάνω στον κερατοειδή. Τα πλεονεκτήματα χρήσης των φακών επαφής σε σχέση με τα γυαλιά οράσεως είναι η αύξηση του πεδίου όρασης και η ομαλοποίησή του (εξάλειψη περιφερικής κύρτωσης ή κοίλανσης), η εξουδετέρωση των λοξών εκτροπών (χρωματική, πρισματική και σφαιρική εκτροπή, αστιγματισμός από λοξή πρόπτωση ακτίνων) και η εξάλειψη της μεγέθυνσης (υπερμετροπικά γυαλιά) ή της σμίκρυνσης (μυωπικά γυαλιά) της εικόνας.

Μονολότι των πλεονεκτημάτων τους έναντι των γυαλιών οράσεως έχουν ορισμένα μειονεκτήματα και σε περιπτώσεις μη σωστής χρήσης ενέχουν μερικούς σοβαρούς κινδύνους. Μηχανικές βλάβες μπορεί να συμβούν με τη χρήση των φακών επαφής οι οποίες μπορεί να είναι τραυματισμοί του οφθαλμού (κατά την εφαρμογή ή την αφαίρεσή τους), διασπάσεις-διαταραχές του δακρυϊκού φιλμ (ξήρανση του κερατοειδούς), αποπτώσεις του επιθηλίου και ουλοποιήσεις - μόνιμες παραμορφώσεις αυτού. Συχνές είναι και οι αλλεργικές επιπεφυκίτιδες λόγω υπεραντίδρασης στα συντηρητικά των φακών επαφής (κερατοεπιπεφυκίτιδες) αλλά και οι τοξικές βλάβες για τον ίδιο λόγο. Επίσης αν ο φακός είναι σφικτός ή φορεθεί για πολλές ώρες δημιουργεί ανοξία στον κερατοειδή που σε χρόνια βάση μπορεί να δημιουργήσει νεοαγγείωση στρώματος, θόλωση και μόνιμη απώλεια της διαφάνειας του. Τέλος το πιο σοβαρό και επικίνδυνο ενδεχόμενο της χρήσης των φακών επαφής είναι η μόλυνση του κερατοειδούς (τα πιο σοβαρά μικρόβια είναι η ψευδομονάδα και η ακανθαμοιβάδα), η δημιουργία έλκους, διάτρησης και τελικά πανοφθαλμίτιδας με συνέπεια την απώλεια του οφθαλμού. [32].

### **1.3.2. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΘΛΑΣΤΙΚΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.**

Η διαθλαστική χειρουργική αποτελεί μια τελείως διαφορετική προσέγγιση στο πρόβλημα της διόρθωσης της διαθλαστικής κατάστασης του οφθαλμού από ότι η χρήση γυαλιών οράσεως ή φακών επαφής. Οι επεμβάσεις αυτές που στοχεύουν στην

αλλαγή της διαθλαστικής ισχύος των διαθλαστικά ενεργών ανατομικών δομών του οφθαλμού, μπορεί να γίνουν με διάφορους τρόπους και μέσα, όπως με την χρήση νυστεριού για αλλαγή της καμπυλότητας του κερατοειδούς (ακτινωτή κερατοτομή), με τη χρήση laser για την αλλαγή του πάχους του στρώματος του κερατοειδούς (όπως laser in situ κερατοσμίλευση), με την χρήση ενδοοφθαλμικών ή ενδοκερατοειδικών προθέσεων (όπως προσθήκες φακών σε έμφακους οφθαλμούς, προσθήκες ενδοκερατοειδικών δακτυλίων) για την αλλαγή της διαθλαστικής ισχύος.

### **1.3.2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ EXCIMER LASER.**

Νέες τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής συνεχώς ανακαλύπτονται και παλιότερες συνεχώς τροποποιούνται και τελειοποιούνται. Στόχος όλων αυτών των τεχνικών είναι να αλλάξουν τη διαθλαστική ισχύ του οφθαλμού, ώστε οι οπτικές ακτίνες από ένα παρατηρούμενο αντικείμενο να εστιάζονται στον αμφιβληστροειδή. Πολλοί τρόποι ταξινόμησης έχουν προταθεί για να περιγράψουν τις ποικίλες μεθόδους διαθλαστικής χειρουργικής (π.χ. ανάλογα με το διαθλαστικό σφάλμα που καλούνται να διορθώσουν, ανάλογα με το ανατομικό στοιχείο που επεμβαίνουν κ.α.). Στη συνέχεια θα κάνουμε συνοπτική περιγραφή των κυριότερων τεχνικών αυτής της κατηγορίας διαθλαστικών επεμβάσεων άσχετα με το αν ακόμη χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.

Η ακτινωτή κερατοτομή είναι μια σχετικά απλή επέμβαση που περιλαμβάνει τομές μερικού πάχους πάνω στον κερατοειδή και χρησιμοποιείται για την διόρθωση της μυωπίας. Οι τομές φέρονται ακτινωτά από μια προκαθορισμένη οπτική ζώνη προς το σκληροκερατοειδικό όριο. Έτσι αποδυναμώνεται ο περιφερικός κερατοειδής που με την επίδραση της ενδοφθάλμιας πίεσης κυρτώνεται προς τα έξω οδηγώντας σε επιέδωση της κεντρικής περιοχής του κερατοειδούς και τελικά σε ελάττωση της μυωπίας. Σήμερα παρότι η ακτινωτή κερατοτομή έχει σχεδόν αντικατασταθεί από τις επεμβάσεις με Excimer – Laser παραμένει χρήσιμη επέμβαση σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Έτσι η ακτινωτή κερατοτομή μπορεί να εφαρμοστεί ως επαναπέμβαση μετά από άλλες διαθλαστικές επεμβάσεις όπως σε μικρού βαθμού υποδιόρθωση μετά από PRK ή LASIK καθώς και σε περιπτώσεις όπου αναμένονται προβλήματα επανεπιθηλιοποίησης μετά από εφαρμογή PRK (όπως μεγάλη ηλικία, ανεπάρκεια δακρύων).

Κατά αναλογία η αστιγματική κερατοτομή περιλαμβάνει τομές μερικού πάχους πάνω στον κερατοειδή και χρησιμοποιείται για την διόρθωση του

αστιγματισμού. Δεδομένου ότι ο αστιγματισμός οφείλεται σε διαφορετική κυρτότητα των διαφόρων αξόνων (μεσημβρινών) του κερατοειδούς, η χειρουργική του διόρθωση απαιτεί εκλεκτική μεταβολή της κυρτότητας κάποιων μεσημβρινών (των ισχυρότερων διαθλαστικά). Έτσι γίνονται χαλαρωτικές αστιγματικές τομές ευθείες ή τοξοειδείς κάθετα στον κυρτότερο μεσημβρινό του κερατοειδούς (οι τομές επιπεδώνουν τον μεσημβρινό κατά μήκος του οποίου εκτελούνται και κυρτώνουν τον κάθετο προς αυτόν). Η αστιγματική κερατοτομή έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί λόγω της μικρής προβλεψιμότητας των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων.

Η εξαγωνική κερατοτομή ήταν μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη διόρθωση της υπερμετροπίας κατά αναλογία με τις υπόλοιπες κερατοτομές. Περιελάμβανε κυκλικές εξαγωνικές τομές γύρω από μια οπτική ζώνη και η μέθοδος εγκαταλείφθηκε λόγω επιπλοκών επούλωσης και δημιουργίας ανώμαλου αστιγματισμού.

Η κερατοσμίλευση είναι η μέθοδος κατά την οποία με ένα ειδικό όργανο (μικροκερατόμος) δημιουργείται ένας κερατοειδικός κρημνός (με επιθήλιο και στρώμα κερατοειδούς) και στη συνέχεια έχουμε σμίλευση του κρημνού (ελάττωση του πάχους) και επανασυρραφή του στο στρώμα. Η μείωση του πάχους του κερατοειδούς έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της διαθλαστικής του ισχύος άρα και τη διόρθωση μυωπίας. Παραλλαγή αυτής της μεθόδου αποτελεί η κερατοσμίλευση *in situ* (στη οποία έχουμε σμίλευση του στρώματος του κερατοειδούς συνήθως με ένα δεύτερο πέρασμα του μικροκερατόμου) και η αυτοματοποιημένη στρωματική κερατοπλαστική (Automated Lamellar Keratoplasty - ALK). Στη συνέχεια ο κρημνός επανατοποθετείται στο σμιλευμένο στρώμα. Σήμερα η σμίλευση του στρώματος γίνεται με τη χρήση του Excimer – Laser και αποτελεί τις LASIK και LASEK τεχνικές (ανάλογη είναι και η PRK αλλά σε αυτή την περίπτωση δεν δημιουργείται κερατοειδικός κρημνός).

Οι ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι είναι η μέθοδος κατά την οποία στην περιφέρεια του κερατοειδούς εισάγονται δύο ημικυκλικοί δακτύλιοι που αλλάζουν την κυρτότητα του κερατοειδούς αφήνοντας την κεντρική περιοχή ανέπαφη. Η μέθοδος είναι αναστρέψιμη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διόρθωση της μυωπίας, της υπερμετροπίας και του αστιγματισμού. Ανάλογη είναι και η τεχνική για την εισαγωγή ενδοκερατοειδικών φακών.

Η θερμική laser κερατοπλαστική είναι η μέθοδος που χρησιμοποιεί το YAG laser για τη δημιουργία θερμικού εγκαύματος στην περιφέρεια του κερατοειδούς (σε



σημεία με κυκλική διάταξη, σε ένα ή δύο στοίχους) και η συρρίκνωση του κολλαγόνου που ακολουθεί περιφερικά, οδηγεί σε κεντρική κύρτωση του κερατοειδούς και επομένως στην διόρθωση της υπερμετρωπίας. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και η σταθερότητα του διαθλαστικού αποτελέσματος είναι άγνωστα για αυτήν την μέθοδο. Εκτός από θερμική ενέργεια για αυτό το σκοπό έχουν χρησιμοποιηθεί και υψηλής ραδιοσυχνότητας κύματα (conductive keratoplasty) [10].

Επικερατοφακία είναι η τεχνική κατά την οποία το επιθήλιο του κερατοειδούς αφαιρείται και φακός ενός δότη (που έχει επεξεργαστεί κατάλληλα και έχει πάρει τη μορφή σφαιρικού φακού) αποτελούμενος από την μεμβράνη του Bowman και πρόσθιο στρώμα τοποθετείται στον κερατοειδή. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη διόρθωση μυωπίας και υπερμετρωπίας, γρήγορα εγκαταλείφθηκε λόγω επιπλοκών (δημιουργία ανώμαλου αστιγματισμού, αργή βελτίωση της όρασης, ελλείμματα επιθηλίου για μεγάλο διάστημα). Παραλλαγή αυτής της μεθόδου είναι η κερατοφακία κατά την οποία ο φακός του δότη (αποτελούμενος μόνο από στρώμα κερατοειδούς το οποίο έχει επεξεργαστεί κατάλληλα και έχει μετατραπεί σε θετικό σφαιρικό φακό) τοποθετείται στο στρώμα του δέκτη (κατά τη διαδικασία κερατομίλευσης). Η μέθοδος της κερατοφακίας σήμερα χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη LASIK τεχνική, σε λεπτούς κερατοειδείς (κάτω από τον κρημό της κερατομίλευσης εισάγεται φακός δότη) ώστε σε δεύτερο χρόνο να εφαρμοστεί Excimer – Laser.

Η κυκλική κερατορραφή είναι η μέθοδος κατά την οποία ένα κυκλικό ράμμα τοποθετείται στην περιφέρεια του κερατοειδούς με αποτέλεσμα η κεντρική περιοχή να αυξάνει την καμπυλότητά της. Η μέθοδος χρησιμοποιείται για την διόρθωση της υπερμετρωπίας και τα μειονεκτήματά της είναι η δημιουργία ανώμαλου αστιγματισμού και η υποτροπή της υπερμετρωπίας μετά από χαλάρωση του ράμματος.

Η σφηνοειδής εκτομή είναι μέθοδος που χρησιμοποιούταν για τη διόρθωση του αστιγματισμού και γινόταν με εκτομή κερατοειδούς και επαναρραφή στον πλατύτερο μεσημβρινό ενώ συχνά συνδυάζονταν με τομές χαλάρωσης στον κυρτότερο μεσημβρινό. Η χρήση της έχει περιοριστεί (σε ειδικές περιπτώσεις υψηλού αστιγματισμού) εξαιτίας της μεγάλης απροβλεψιμότητας των αποτελεσμάτων.

Οι ενδοοφθαλμιοί φακοί είναι η μέθοδος κατά την οποία έχουμε εισαγωγή ψευδοφακού στον οφθαλμό (έμφακα μάτια) για την διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος. Η χρήση αυτών των φακών άρχισε γιατί με τις άλλες μεθόδους υπάρχει όριο στο ποσό της αμετρωπίας που μπορεί να διορθωθεί, όπως π.χ. με τη LASIK

μπορεί να διορθωθεί μυωπία έως περίπου δέκα διοπτρίες (όριο που εξαρτάται κυρίως από το πάχος του κερατοειδούς), ενώ με τους ενδοφακούς μπορούν να διορθωθούν μεγαλύτερα ποσά διαθλαστικού σφάλματος. Η εισαγωγή του ενδοφακού και η στήριξή του μπορεί να γίνει στον πρόσθιο θάλαμο, στην ίριδα (έχει παρατηρηθεί ως επιπλοκή σε συγκεκριμένους φακούς αυτού του είδους, παραμόρφωση της κόρης) ή στον οπίσθιο θάλαμο μπροστά από τον κρυσταλλοειδή φακό (με πιθανές επιπλοκές: δημιουργία γλαυκώματος από παγίδευση της κόρης, ελάττωση ενδοθηλιακών κυττάρων και καταρρακτογένεση). Μακροπρόθεσμα η αποτελεσματικότητα αυτών των φακών και η πιθανότητα επιπλοκών όπως η ελάττωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η δημιουργία καταρράκτη πρέπει να μελετηθούν.

Συνοπτικά οι επεμβάσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί ανάλογα με το είδος του διαθλαστικού σφάλματος που στόχευαν να διορθώσουν μπορεί να ταξινομηθούν ως εξής. Επεμβάσεις για τη διόρθωση της μυωπίας: ακτινωτή κερατοτομή, κερατοσμίλευση, επικερατοφακία, ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι, ενδοφθάλμιοι φακοί. Επεμβάσεις για τη διόρθωση της υπερμετροπίας: εξαγωνική κερατοτομή, κυκλική κερατορραφή, κερατοσμίλευση, κερατοφακία, θερμοκερατοπλαστική. Για την διόρθωση του αστιγματισμού: αστιγματική κερατοτομή, κερατοσμίλευση, σφηνοειδής εκτομή.

Οι επεμβάσεις αυτές έχουν στην πλειονότητά τους παραγκωνιστεί από την χρήση του Excimer – laser, κατά τέτοιο τρόπο που όταν σήμερα αναφερόμαστε σε διαθλαστική χειρουργική κατά κύριο λόγο εννοούμε τις PRK ,LASIK, LASEK και Epi-LASIK τεχνικές. Ελάχιστες μόνο από τις προαναφερθείσες μεθόδους έχουν ενδείξεις μόνες τους ή σε συνδυασμό με Excimer – laser διαθλαστική χειρουργική (ακτινωτή κερατοτομή, κερατοφακία, ενδοκερατοειδικοί δακτύλιοι, θερμοκερατοπλαστική) [11].

### **1.3.2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕ ΧΡΗΣΗ EXCIMER LASER.**

Οι διαθλαστικές επεμβάσεις που γίνονται σήμερα με Excimer laser είναι η φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK), laser in situ κερατοσμίλευση (LASIK) και τροποποιημένες μέθοδοι όπως η laser υποβοηθούμενη υποεπιθηλιακή κερατεκτομή (LASEK) και η επιπολής laser in situ κερατοσμίλευση Epi-LASIK).

Οι επεμβάσεις αυτές χρησιμοποιούν το Excimer laser με το οποίο φωτοαφαιρείται κερατοειδικός ιστός σε μοριακή μορφή . Το laser αυτό για την παραγωγή φωτονίων χρησιμοποιεί μία ασταθή διμερή χημική ένωση αδρανούς αερίου

(αργό) με αλογόνο (φθόριο) που βρίσκεται σε υψηλή ενεργειακή κατάσταση. Η διάσπαση αυτού του διμερούς συνοδεύεται από εκπομπή φωτονίων στο υπεριώδες φάσμα (193 nm), ακτινοβολία η οποία θεωρείται ότι απορροφάται πλήρως από τον κερατοειδή χωρίς επιπλέον βλαπτική επίδραση. Υπάρχουν δύο τύποι Excimer laser ανάλογα με την μορφή απελευθέρωσης της ενέργειας. Τα συστήματα ευρείας δέσμης και σχισμοειδούς ή σημειακής δέσμης η οποία σαρώνει το χειρουργικό πεδίο.

Για την εφαρμογή του laser (στην κατάλληλη περιοχή του κερατοειδούς που πρέπει να σμιλευτεί), απαραίτητη είναι η χρήση τεχνολογίας παρακολούθησης των κινήσεων του κερατοειδούς αφού η ακρίβεια του βάθους και της έκτασης της περιοχής που θα φωτοαφαιρεθεί καθορίζει και το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Αυτό είναι απαραίτητο όχι μόνο σε περιπτώσεις που ο ασθενής έχει τρόμο κεφαλής, νυσταγμό, τικ αλλά σε όλες τις περιπτώσεις αφού ανεξάρτητα από τη συνεργασία των ασθενών να προσηλώνουν και να κρατούν ακίνητο το βλέμμα τους, όλοι εμφανίζουν σακκαδικές κινήσεις (μικρές ταχύτατες κινήσεις παρακολούθησης) αλλά και κινήσεις επαναπροσήλωσης ακόμη και σε περιόδους πλήρους προσήλωσης.

Τέλος με χρήση υψηλής τεχνολογίας (wavefront technology) τα τελευταία χρόνια είναι δυνατή και η ταυτόχρονη διόρθωση και διαθλαστικών ανωμαλιών υψηλής τάξης (σφαιρική εκτροπή, κόμη) που παλιότερα παρατηρούνταν μετά τη χρήση του laser στον κερατοειδή (π.χ. χαμηλή όραση τη νύχτα ή άλω γύρω από φωτεινές πηγές). Με την τεχνολογία αυτή και τη χρήση ειδικών προγραμμάτων υπολογιστή, εισάγεται μία φωτεινή δέσμη στον οφθαλμό, μετρώνται οι διαταραχές που αυτή υφίσταται καθώς εξέρχεται και τελικά χαρτογραφούνται ατομικά μοτίβα για την εφαρμογή του laser και την επαναδιαμόρφωση του σχήματος της περιοχής που θα φωτοαφαιρεθεί [21].

Το Excimer laser ανεξάρτητα της μεθόδου που θα χρησιμοποιηθεί (PRK, LASIK, LASEK, Epi-LASIK) μπορεί να διορθώσει μυωπία, αστιγματισμό, υπερμετρωπία. Για τη διόρθωση της μυωπίας το laser επιπεδώνει την κεντρική περιοχή του κερατοειδούς με αποτέλεσμα να μειώνεται η συνολική διαθλαστική ισχύς του οφθαλμού. Για τη διόρθωση υπερμετρωπίας (η διαμόρφωση των αλγορίθμων που σχετίζει τους βαθμούς υπερμετρωπίας προς διόρθωση με την έκταση και το βάθος της ζώνης φωτοαφαίρεσης είναι λιγότερο εξελιγμένη από ότι για την μυωπία) το laser έμμεσα κυρτώνει τον κεντρικό κερατοειδή (και συνεπακόλουθα αυξάνει την διαθλαστική του ισχύ) αφαιρώντας ιστό από την περιφέρεια του

κερατοειδούς. Για τη διόρθωση του αστιγματισμού ελλειπτικές ή κυλινδρικές ακτίνες laser επιπεδώνουν τον κυρτότερο άξονα – μεσημβρινό [10].

Με τη μέθοδο της φωτοδιαθλαστικής κερατεκτομής (PRK) μετά από μηχανική αφαίρεση του επιθηλίου του κερατοειδούς φωτοαφαιρείται η στιβάδα του Bowman και στρώμα κερατοειδούς σε καθορισμένο βάθος. Αυτό οδηγεί σε επιπέδωση και μείωση της διαθλαστικής ισχύος. Οι πιθανές επιπλοκές αυτής της μεθόδου είναι οι ακόλουθες.

- Υποδιόρθωση ή υπερδιόρθωση του ποσού του διαθλαστικού σφάλματος που αρχικά προγραμματιζόταν για διόρθωση.
- Δημιουργία ουλών ή θολώσεων του κερατοειδούς, οι οποίες μπορεί να είναι σημαντικές και να μειώνουν την οπτική οξύτητα του ασθενούς. Θολώσεις κερατοειδούς μπορεί να συμβούν αμέσως μετά την PRK αλλά και αργότερα. Τυπικά εμφανίζονται μετά από ένα μήνα, μεγιστοποιούνται μετά από τρεις με τέσσερις μήνες και εξαφανίζονται μετά από ένα χρόνο. Οφείλονται κυρίως στο ότι το αναγεννώμενο επιθήλιο έρχεται σε επαφή με το στρώμα του κερατοειδούς χωρίς να παρεμβάλλεται η μεμβράνη του Bowman.
- Δημιουργία κεντρικών νησίδων υπεργεμένου κερατοειδούς οι οποίες ελαττώνουν σημαντικά την οπτική οξύτητα και τείνουν να εξαφανίζονται με την επούλωση του κερατοειδούς. Σημαντικοί παράγοντες για τη δημιουργία τέτοιων κεντρικών νησίδων θεωρούνται: το μέγεθος της δέσμης laser, οι τυχαίες κινήσεις του οφθαλμού, τα ηχητικά κύματα που δημιουργεί το laser.
- Δημιουργία μικροβιακής κερατίτιδας η οποία πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα.
- Μετεγχειρητικός πόνος που είναι πολύ έντονος.
- Προβλήματα επίσης μπορεί να ανακύψουν από την εφαρμογή του laser παράκεντρα της κόρης, όπως θάμπωμα της όρασης και ανώμαλος αστιγματισμός.
- Τέλος διαθλαστικά σφάλματα υψηλής τάξης (σφαιρική εκτροπή, κόμη), μπορεί να μειώσουν το αποτέλεσμα μιας καλής διόρθωσης των διαθλαστικών σφαλμάτων χαμηλής τάξης (μυωπία, αστιγματισμός) [53].

Με τη μέθοδο της laser in situ κερατοσμίλευσης (LASIK) συνδυάζονται τα πλεονεκτήματα της κερατοσμίλευσης και η ακρίβεια του laser. Με τη βοήθεια ειδικού οργάνου (μικροκερατόμου) δημιουργείται ένας κερατοειδικός κρημνός, ο οποίος συνδέεται με τον υπόλοιπο κερατοειδή με ένα λεπτό μίσχο. Ο κρημνός ανασηκώνεται και το laser εφαρμόζεται στο στρώμα του κερατοειδούς με σκοπό τη μεταβολή της

διαθλαστικής του ισχύος. Μετά την εφαρμογή του laser ο κρημνός επαναφέρεται στη θέση του και κολλά, χωρίς την ανάγκη ραμμάτων. Με αυτό τον τρόπο η στοιβάδα του Bowman και το επιθήλιο παραμένει ανέπαφο οδηγώντας σε αποσύνδεση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος από τις επουλωτικές διαδικασίες του κερατοειδούς (σχεδόν άμεση επάνοδο της όρασης). Οι πιθανές επιπλοκές αυτής της μεθόδου διακρίνονται σε διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές και είναι οι ακόλουθες [2].

- Διεγχειρητικές επιπλοκές είναι αυτές που έχουν σχέση με τον κρημνό όπως έλλειμμα του κρημνού, λεπτός κρημνός, ανώμαλου σχήματος κρημνός, μετατόπιση κρημνού.
- Μετεγχειρητικές επιπλοκές μπορεί να προκύψουν, όπως και στην PRK, από την εφαρμογή του laser παράκεντρα της κόρης, από τη δημιουργία κεντρικών νησίδων υπεργεμένου κερατοειδούς και από την εμφάνιση μικροβιακής κερατίτιδας.
- Επιπλέον σημαντικό πρόβλημα αποτελεί η διάχυτη στρωματική κερατίτιδα ή αλλιώς καλούμενη «άμμος της Σαχάρα» η οποία χαρακτηρίζεται από λευκή, κοκκιωματώδη, διάχυτη, άσηπτη κερατίτιδα που συμβαίνει την πρώτη εβδομάδα μετεγχειρητικά. Η κερατίτιδα αυτή φαίνεται να οφείλεται σε κατάλοιπα όπως βλέννη, επιθηλιακά κύτταρα από τον κερατοειδή, ταλκ από τα χειρουργικά γάντια, τα οποία παραμένουν στο στρώμα του κερατοειδούς πριν την επανατοποθέτηση του κρημνού και επάγουν μια τοξική ή αλλεργική αντίδραση. Η θεραπεία σε βαριές περιπτώσεις απαιτεί ανύψωση του κρημνού και καθαρισμό της περιοχής.
- Άλλο σημαντικό πρόβλημα (επιπλοκή) της LASIK αποτελεί η ανάπτυξη επιθηλιακών κυττάρων στην επιφάνεια του στρώματος (κάτω από τον κρημνό) η οποία δημιουργεί αδιαφάνεια του κερατοειδούς και ενίοτε οδηγεί σε νέκρωση του κρημνού.
- Η μετεγχειρητική συρρίκνωση αλλά και ρυτίδωση του κρημνού επίσης μπορεί να προκαλέσει μείωση της οπτικής οξύτητας.
- Τέλος σοβαρό πρόβλημα αποτελεί η δημιουργία ιατρογενούς κερατεκτασίας (εκτάνυση του κερατοειδούς), η οποία οφείλεται στην υποχώρηση του πολύ λεπτού (εναπομείναντος από την φωτοαφαίρεση) κερατοειδικού στρώματος από την ενδοφθάλμια πίεση [68].

Με τη μέθοδο της laser υποβοηθούμενης υποεπιθηλιακής κερατεκτομής (LASEK) και της επιπολής laser in situ κερατοσμίλευση (Epi-LASIK) συνδυάζονται

τα πλεονεκτήματα της LASIK (παραμονή του επιθηλίου και της μεμβράνης του Bowman, άμεση επάνοδος της όρασης) χωρίς τις μετεγχειρητικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον κρημνό (έλλειμμα κρημνού, λεπτός κρημνός, ανώμαλου σχήματος κρημνός, μετατόπιση κρημνού). Στις μεθόδους αυτές το επιθήλιο του κερατοειδούς αφαιρείται, το laser εφαρμόζεται στο στρώμα το κερατοειδούς και τέλος το επιθήλιο επανατοποθετείται βάσει σημαδιών που έχουν τοποθετηθεί στον κερατοειδή.

Κατά την LASEK έχουμε αφαίρεση του επιθηλίου με χημικά μέσα (αιθυλική αλκοόλη). Στην Epi-LASIK έχουμε μηχανική αφαίρεση του επιθηλίου με ειδικό όργανο τον επικερατόμο. Το όργανο αυτό διαφέρει από τον μικροκερατόμο που χρησιμοποιούμε στη LASIK στο ότι η λεπίδα και η γωνία κοπής επιτρέπουν καθαρή αφαίρεση του επιθηλίου αφήνοντας άθικτο το κερατοειδικό στρώμα [60].

#### ***1.4. ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ EXCIMER LASER ΣΤΟΝ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗ.***

Ο πόνος μετά από φωτοδιαθλαστική χειρουργική συνήθως είναι έντονος και αρκετές φορές περιγράφεται από τους ασθενείς ως ο χειρότερος πόνος που έχουν ποτέ αισθανθεί. Συνήθως συνοδεύεται από αίσθημα καύσου, νυγμού, φωτοφοβίας, συνδυάζεται με δακρύρροια και ρινική καταρροή και έχει παλμικό χαρακτήρα (σφύζων πόνος). Αρκετοί λόγοι είναι υπεύθυνοι για αυτή την μεγάλη του ένταση.

Πρωτεύουσα αιτία αποτελεί η μηχανική διαταραχή, η αφαίρεση του επιθηλίου και η αποκοπή ελεύθερων νευρικών απολήξεων στην περιοχή της φωτοαφαίρεσης. Ο κερατοειδής χιτώνας του οφθαλμού είναι ιστός που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ευαισθησία στα επώδυνα ερεθίσματα λόγω των άφθονων ελεύθερων νευρικών απολήξεων του πρώτου κλάδου του τριδύμου που περιέχει. Μάλιστα αποτελεί τον πιο πυκνά νευρούμενο ιστό του οφθαλμού [57]. Οπότε η παραμονή διατηρημένων νευρικών ινών σε συνδυασμό με ανοικτό επιθήλιο, αποτελεί αιτία έντονου πόνου [27].

Κατά δεύτερο λόγο αιτία πρόκλησης πόνου μπορεί αποτελέσουν οι φυσικές δράσεις του Excimer Laser όπως η εκπομπή υπεριώδους ακτινοβολίας, η εκπομπή θερμότητας και η εκπομπή ακουστικών κυμάτων. Αυτές οι φυσικές του δράσεις μπορεί να διαταράξουν τη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών και να προκαλέσουν την απελευθέρωση χημικών παραγόντων (όπως προσταγλανδίνες, ουσία P, ισταμίνη) οι οποίες δρουν ως χημικοί μεσολαβητές πόνου.

Η υπεριώδης φωτοκερατίτιδα που προκαλείται από την έκθεση του κερατοειδούς σε υπεριώδη ακτινοβολία εκδηλώνεται με δακρύρροια, υπεραιμία, εκκρίσεις, φωτοφοβία, βλεφαρόσπασμο και πόνο. Όταν το Excimer Laser που απελευθερώνει φωτόνια σε μήκος κύματος 193 nm δρα στον κερατοειδή, εκπέμπεται δευτερεύουσα έγχρωμη ακτινοβολία μήκους κύματος από 260 nm - 500 nm που εμπεριέχει υπεριώδης ακτινοβολία από 260 nm - 300 nm η οποία μπορεί να διεισδύει βαθιά στον οφθαλμό και να βλάψει τον κρυσταλλοειδή φακό (καταρρακτογεννητικές ιδιότητες). Ωστόσο μόνο το  $10^{-5}$  της επαγόμενης ενέργειας μεταδίδεται στον οφθαλμό, ποσό ενέργειας που είναι πολύ μικρό για την πρόκληση εσωτερικής βλάβης. Η δράση της όμως στον κερατοειδή μπορεί να οδηγεί σε απόπτωση εκτός από κερατινοκυττάρων και σε απόπτωση επιθηλιακών κυττάρων, υπεύθυνη για την πρόκληση πόνου.

Η αρχή λειτουργίας του Excimer Laser και της φωτοαφαίρεσης ιστού από τον κερατοειδή δεν στηρίζεται στην δημιουργία θερμικού εγκαύματος και στη συνεπακόλουθη συρρίκνωση του κολλαγόνου του ιστού όπως στη θερμική κερατοπλαστική με τη χρήση YAG laser, αλλά στη διάσπαση των δεσμών άνθρακα και την εκτόξευση των διαχωρισμένων μοριακά θραυσμάτων μακριά από τον κερατοειδή με μεγάλη ταχύτητα. Η διαδικασία αυτή είναι καθαρά φωτοχημική και ιδιαίτερα θερμικά φαινόμενα δεν παρατηρούνται σε γειτονικούς ιστούς. Ο λόγος για τον οποίο τα θερμικά φαινόμενα είναι ελάχιστα έγκειται στο γεγονός ότι, αφενός ο χρόνος για τη μεταφορά θερμότητας σε 1  $\mu\text{m}$  στον κερατοειδή είναι πολύ μεγαλύτερος από την όλη διαδικασία της φωτοαφαίρεσης, αφετέρου τα γεννούμενα θερμικά αποτελέσματα δεν συσσωρεύονται στην περιοχή της φωτοαφαίρεσης αφού στόχος κάθε laser παλμού αποτελεί η περιοχή που έχει υποθετικά θερμανθεί από τον προηγούμενο παλμό. Έτσι η μέγιστη αύξηση θερμοκρασίας στα όρια της ζώνης φωτοαφαίρεσης είναι 5°C (γι' αυτό και το Excimer Laser λέγεται ψυχρό Laser). Ωστόσο αν και μικρή αύξηση θερμοκρασίας για την πρόκληση σημαντικής βλάβης αυτή μπορεί να συντελεί στην αύξηση του πόνου βλάπτοντας νευρικές απολήξεις.

Τέλος το Excimer Laser προκαλεί ακουστικά κύματα τα οποία μπορεί να βλάψουν ανατομικά στοιχεία του οφθαλμού όπως το ενδοθήλιο του κερατοειδούς, την ίριδα, τον κρυσταλλοειδή φακό, τον αμφιβληστροειδή. Αυτά τα κύματα πίεσης έχουν μικρή ένταση και πιθανόν να μην προκαλούν σημαντικές βλάβες, ωστόσο μπορεί να προκαλέσουν παροδική διαταραχή του ενδοθηλίου και μικρές υπό –

αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες. Με τον ίδιο τρόπο βλάπτονταν νευρικές απολήξεις μπορεί να συντελούν στην αύξηση του πόνου [9].

### **1.5. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΟΣ.**

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν μια χημικά ετερογενή ομάδα φαρμάκων (μπορούν να ταξινομηθούν σε έξι μεγάλες κατηγορίες) με κοινό χαρακτηριστικό την έλλειψη στεροειδούς δακτυλίου από όπου πήραν και το όνομά τους. Ο μηχανισμός δράσης τους, αν και δεν είναι κοινός και απόλυτα διευκρινισμένος για όλα τα φάρμακα αυτής της ομάδας, κυρίως σχετίζεται με την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών (αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση) και δευτερευόντως την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, την αναστολή της μετανάστευσης λευκών αιμοσφαιρίων, τη σταθερότητα των μεμβρανών των λυσοσωματίων και την αναστολή των λευκοτριενίων μέσω αδρανοποίησης του κύκλου της λιποοξυγενάσης.

Τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται στην οφθαλμολογία σε μορφή κολλυρίων για την παροχή αναλγησίας (π.χ. σε τραυματικές αποξέσεις του κερατοειδούς, μετά από διαθλαστική χειρουργική), για την αποτροπή μύσης κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων καταρράκτη, για την αποτροπή (ή και θεραπεία) της φλεγμονής και του κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς επίσης μετά από εγχείρηση καταρράκτη και για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής επιπεφυκίτιδας [30].

Τα πιο κοινά συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς μετά την ενστάλαξη των ΜΣΑΦ στον οφθαλμό είναι παροδικό αίσθημα καύσου και νυγμού ενώ συχνά παρατηρείται και μικρής χρονικής διάρκειας υπεραιμία του επιπεφυκότα. Οι επιπλοκές μετά από ενστάλαξη κολλυρίων ΜΣΑΦ είναι ασυνήθεις, έχουν περιγραφεί όμως περιπτώσεις επιφανειακής στικής κερατίτιδας, διηθήσεων κερατοειδούς και δημιουργίας επιθηλιακών ελλειμμάτων. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις τήξης και διάτρησης του κερατοειδούς μετά τη χρήση τους. Πάντως μια πιθανή τόσο ισχυρή τοξικότητα από τη χρήση αυτών των φαρμάκων δεν σχετίζεται με την απλή χρήση αλλά με συνδυασμό προδιαθεσικών παραγόντων όπως (συνχορήγηση στεροειδών τοπικά για μεγάλο διάστημα ή ύπαρξη υποκείμενης τοπικής νόσου) [36] [40].

Γενικά τα ΜΣΑΦ που χορηγούνται τοπικά μετά την χρήση Excimer Laser στον κερατοειδή μπορεί να τροποποιήσουν την φλεγμονώδη αντίδραση και να



μειώσουν την αίσθηση του πόνου. Ειδικότερα μετά την χρήση του Laser δημιουργείται μια αρχική φλεγμονώδη αντίδραση που επάγει την απελευθέρωση λεμφοκινών, αμινών, μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος (προσταγλανδίνες οι οποίες δρουν χημειοτακτικά και είναι μεσολαβητές πόνου π.χ. προσταγλανδίνη E<sub>2</sub>.) και άλλων χημικών μεσολαβητών φλεγμονής. Επιπλέον αυξάνεται τοπικά η συγκέντρωση κερατινοκυττάρων, αλλάζει η σύνθεση του κολλαγόνου, παράγονται λευκοτριένια (π.χ. B<sub>4</sub>) και προσελκύονται χημειοτακτικά λευκοκύτταρα (τα προϊόντα της λιποοξυγενάσης έχουν ισχυρό χημειοτακτικό ρόλο). Σε αυτό τον καταρράκτη αντιδράσεων τα ΜΣΑΦ μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή του πόνου (προσταγλανδίνες) και στην τροποποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης (αδρανοποίηση του κύκλου της λιποοξυγενάσης) [27].

## **2. ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Πρόκειται για μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

### **2.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ.**

Μόνο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, που διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού οφθαλμικού πόνου περιλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Πιο συγκεκριμένα, οι πληθυσμοί των μελετών έπρεπε να ήταν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποια Excimer Laser διαθλαστική επέμβαση (PRK, LASIK, LASEK, Epi-LASIK) για κάποιο διαθλαστικό πρόβλημα (μυωπία, υπερμετρωπία, αστιγματισμό), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χρησιμοποιούνταν για την αντιμετώπιση του πόνου έπρεπε να εφαρμόζονταν μόνο σε τοπική μορφή δηλαδή σε κολλύρια ή σταγόνες και η σύγκριση του αποτελέσματος να γίνεται από ομάδα ελέγχου (placebo).

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ανεξάρτητα χημικής υποομάδας που ανήκαν) αφού ο μηχανισμός φαρμακευτικής δράσης αυτής της ομάδας φαρμάκων (ΜΣΑΦ) είναι παρόμοιος. Επίσης συμπεριλήφθησαν όλες οι μελέτες ανεξάρτητα από τον χρόνο εφαρμογής των κολλυρίων, δηλαδή ανεξάρτητα από το αν να τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη κολλύρια δινόταν μόνο μετεγχειρητικά ή η χρήση τους άρχιζε άμεσα προεγχειρητικά και συνεχιζόταν διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε συγκεκριμένη δοσολογία.

Η κλινική ετερογένεια των μελετών, προσδιορίστηκε, εξετάζοντας επιμέρους στοιχεία αυτών, όπως τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών τους, το πλαίσιο διεξαγωγής (τόπο και χρόνο), το είδος της παρέμβασης με το οποίο συνδυάζονταν η χρήση των ΜΣΑΦ και τον τρόπο εκτίμησης των εκβάσεων.

### 2.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι βάσεις δεδομένων που έγινε αναζήτηση ήταν η Medline (1966 έως Ιούλιος 2006), η Cochrane Central Register Of Controlled Trials (έως 2006 issue 3) και η Cochrane Database Of Systematic Reviews (έως 2006 issue 3).

Για την αναζήτηση στο Medline η στρατηγική εύρεσης περιελάμβανε: το φίλτρο της Cochrane Library για την εύρεση μόνο τυχαιοποιημένων μελετών, [39](όρος αναζήτησης 1), γενικούς όρους περιγραφής της Laser διαθλαστικής χειρουργικής (Laser κερατεκτομή ή Excimer Laser διαθλαστική χειρουργική) καθώς και όρους περιγραφής των επιμέρους τεχνικών-μεθόδων των Laser χειρουργείων αυτής της κατηγορίας (PRK, LASIK, LASEK, EPI-LASIK) (όροι αναζήτησης 2, 3, 4, 5, 6, 7), διάφορους όρους περιγραφής των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων καθώς επίσης και διάφορα χημικά ονόματα ευρέως χρησιμοποιούμενων ΜΣΑΦ (όροι αναζήτησης 8). Σε όλους τους όρους αναζήτησης συμπεριλήφθησαν και οι αντίστοιχοι MESH όροι. Η τελική δομή της συγκεκριμένης στρατηγικής αναζήτησης στη Medline πήρε την τελική μορφή (όρος αναζήτησης 9) και η συνολική φόρμα φαίνεται στο παράρτημα 1.

Αναλυτικά οι όροι αναζήτησης ήταν οι εξής:

#### 1. RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

- #1 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR tripl\* [tw]) AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospectiv\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT human [mh]))

#### 2. LASER REFRACTIVE SURGERY

- #2 laser AND refractive AND surgery
- #3 Excimer AND laser AND refractive AND surgery
- # 4 = #2 OR #3

#### 3. LASER KERATECTOMY

- #5 (Laser AND Keratectom\*) OR (Photokeratectomy) OR (Photorefractive AND Keratectomy)
- #6 "Keratectomy, Laser"[MeSH]
- #7 = #6 OR #7

#### 4. PRK

- #8 (PRK) OR (Excimer AND Laser AND Keratectom\*) OR (Excimer AND Laser AND Photorefractive AND Keratectomy) OR (Excimer AND Laser AND Phototherapeutic AND Keratectomy)
- #9 "Keratectomy, Photorefractive, Excimer Laser"[MeSH]
- #10 = #8 OR #9

#### 5. LASEK

- #11 (LASEK) OR (ELSA) OR (Excimer AND Laser AND Subepithelial AND Ablation) OR (Subepithelial AND Keratomileusis AND Laser-Assisted) OR (Laser AND Subepithelial AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Sub-Epithelial AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Subepithelial AND Keratectom\*) OR (Laser AND Assisted AND Subepithelial AND Keratectom\*) OR (Laser AND Assisted AND Subepithelial AND Keratomileusis) OR (Subepithelial AND Photorefractive AND Keratectom\*)
- #12 "Keratectomy, Subepithelial, Laser-Assisted" [MESH]
- #13 = #11 OR #12

#### 6. LASIK

- #14 (LASIK) OR (Laser AND In AND Situ AND Keratomileusis) OR (Laser AND Intrastromal AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Stromal AND In AND Situ AND Keratomileusis) OR (Laser AND Assisted AND Stromal AND In AND Situ AND Keratomileusis)
- #15 "Keratomileusis, Laser In Situ" [MESH]
- #16 = #14 OR #15

#### 7. EPI-LASIK

- #17 (epi-lasik) OR (epi lasik)

#### 8. NSAIDS

- #18 (NSAIDs OR NSAID) OR (Anti AND Inflammatory AND Agents AND Non AND Steroidal) OR (Non-Steroidal AND Anti-Inflammatory AND

Agents) OR (Anti AND Inflammatory AND Agents AND Nonsteroidal) OR (Nonsteroidal AND Anti-Inflammatory AND Agents) OR (Antiinflammatory AND Agents AND Non AND Steroidal) OR (Antiinflammatory AND Agents AND Nonsteroidal) OR (Analgesics AND Anti-Inflammatory) OR (Analgesics AND Anti AND Inflammatory)

- #19 "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH]
- #20 diclofenac OR ketorolac OR flurbiprofen OR indomethacin
- #21 = #18 OR #19 OR #20

## 9. ΤΕΛΙΚΑ

- #1 AND (#4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #17 OR #21) AND #21

Με ανάλογη στρατηγική και τους ίδιους όρους αναζήτησης έγινε και η αναζήτηση στην Cochrane Library με τις εξής διαφορές: δεν συμπεριλήφθηκε το RCT φίλτρο και η αναζήτηση σε όρους MESH έγινε ξεχωριστά. Η τελική φόρμα αναζήτησης φαίνεται στο παράρτημα 2.

Τέλος οι βιβλιογραφικές αναφορές κάθε άρθρου που απέδωσε η ηλεκτρονική αναζήτηση, ελέγχθηκαν για πιθανή ανεύρεση νέων μελετών. Δεν έγινε καμιά προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς των πρωτότυπων άρθρων για επιβεβαίωση των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων και εύρεση τυχόν μη δημοσιευμένων στοιχείων.

### **2.4 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.**

Οι βιβλιογραφικές αναφορές και τα άρθρα που προέκυψαν από την αναζήτηση, ελέγχθηκαν βάσει των προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής, όπως αυτά προαναφέρθηκαν. Στόχος ήταν να συμπεριληφθούν όλες οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από Excimer laser διαθλαστική χειρουργική ανεξάρτητα της χειρουργικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε (PRK, LASIK, LASEK, Epi-LASIK).

Στην ανασκόπηση δεν συμπεριλήφθησαν μελέτες που διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα συστηματικά χορηγούμενων ΜΣΑΦ στην ανακούφιση από τον πόνο μετά από Excimer laser διαθλαστική χειρουργική γιατί σε αυτή την περίπτωση

η οδός χορήγησης των φαρμάκων οπότε και η τελική τους αποτελεσματικότητα είναι διαφορετική.

Επιλέχθηκαν μόνο οι μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους και η μοναδική γλώσσα δημοσίευσης που αποκλείστηκε ήταν η κινεζική. Εξαιρέθηκαν μελέτες σε ζώα καθώς και μελέτες εργαστηρίου - *in vitro*. Επίσης γράμματα προς περιοδικά, ανακοινώσεις περιστατικών (case reports) και ανακοινώσεις συνεδρίων αποκλείστηκαν.

## **2.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ.**

Η εσωτερική εγκυρότητα των μελετών εξετάστηκε τόσο με εκτίμηση επιμέρους στοιχείων –χαρακτηριστικών των μελετών όσο και με κλίμακα.

Τα επιμέρους στοιχεία που εξετάστηκαν ήταν: αν αναφέρονταν ότι έγινε απόκρυψη της κατανομής, αν η μελέτη ήταν διπλή τυφλή και αν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων περιλαμβανόταν οι ασθενείς που δεν συνέχιζαν την μελέτη (*intention to treat analysis*).

Επίσης όλες οι μελέτες αξιολογήθηκαν βάσει μιας κλίμακας αξιολόγησης (κλίμακα του Jadad) και τους αποδόθηκε κάποια τιμή (σκορ). Αυτή η κλίμακα χρησιμοποιήθηκε κυρίως γιατί έχει ελεγχθεί η αξιοπιστία της σε μελέτες που αξιολογούν αποτελέσματα θεραπευτικών παρεμβάσεων στον πόνο, όπως η παρούσα. Περιληπτικά η κλίμακα βαθμολογεί με ένα βαθμό τα καθένα από τα εξής τρία στοιχεία: το αν η μελέτη αναφέρεται ως τυχαιοποιημένη, το αν αναφέρεται ως διπλή τυφλή και αν αναφέρεται ο αριθμός των ατόμων που δεν συνέχισαν τη μελέτη (*withdrawals and dropouts*). Επιπλέον ένας βαθμός δίνεται για κάθε ένα από τα εξής δύο στοιχεία: αν η διαδικασία τυχαιοποίησης περιγράφεται και είναι έγκυρη (π.χ. μέσω υπολογιστή), και αν η μέθοδος απόκρυψης της παρέμβασης (διπλή τυφλή) περιγράφεται και είναι επίσης έγκυρη (π.χ. η placebo παρέμβαση είναι ακριβώς ίδια με τη θεραπευτική). Τέλος ένας βαθμός αφαιρείται για κάθε μία από τις εξής δύο περιπτώσεις: αν η μελέτη αναφέρεται ως τυχαιοποιημένη αλλά η διαδικασία τυχαιοποίησης δεν είναι έγκυρη (π.χ. βάσει ημερομηνίας γενεθλίων), ή αν η μελέτη αναφέρεται ως διπλή τυφλή αλλά η διαδικασία είναι μη έγκυρη (π.χ. θεραπευτική παρέμβαση ένεση, placebo παρέμβαση χάπι). Υψηλής εσωτερικής εγκυρότητας θεωρήθηκαν οι μελέτες με σκορ μεγαλύτερο του τρία[41].

Κατά την διαδικασία αξιολόγησης της εσωτερικής εγκυρότητας των μελετών, δεν έγινε καμιά προσπάθεια απόκρυψης του ονόματος των συγγραφέων, του περιοδικού δημοσίευσης, είτε των αποτελεσμάτων της μελέτης.

## **2.6 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.**

Τα δεδομένα κάθε μελέτης εξάχθηκαν σε ένα λογισμικό φύλλο. Τα στοιχεία που εξάχθηκαν ήταν πληθυσμοί των μελετών, ομάδες παρέμβασης, εκβάσεις, περίοδοι παρακολούθησης των ασθενών και άλλα σχετικά στοιχεία. Η πρωτεύουσα έκβαση που ελέγχθηκε ήταν η μείωση του πόνου και η δευτερεύουσα έκβαση ήταν η εμφάνιση παρενεργειών-ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ.

### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.**

#### **3.1 ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.**

Τα αποτελέσματα από την βιβλιογραφική αναζήτηση συνοψίζονται στο παράρτημα 3. Η αναζήτηση στη Medline απέδωσε πενήντα ένα άρθρα και στη Cochrane σαράντα δύο με τελικό σύνολο, αφού αφαιρέθηκαν οι διπλές αναφορές, εξήντα τέσσερα άρθρα [1, 3-8, 12, 14, 15, 17-20, 22, 25, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 38, 43-52, 54-56, 59, 61, 63-65, 67, 69-76, 78, 80-88, 90-92]. Τα τελικά άρθρα που επιλέχθηκαν και τα οποία πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής αλλά και αποκλεισμού, ήταν δέκα [6, 46, 63, 65, 72, 74, 76, 80, 81, 85]. Σε μία μελέτη [46] αν και η ομάδα ελέγχου ήταν ομάδα που δεν έλαβε καθόλου θεραπεία συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση, γιατί η ενστάλαξη του φαρμάκου ελέγχου έγινε μόνο δύο φορές (μία αμέσως με το τέλος της επέμβασης και μία δέκα λεπτά μετεγχειρητικά από νοσηλεύτη) μέσα στη χειρουργική αίθουσα (και δεν επαναλήφθηκε), οπότε και στις δύο ομάδες (ελέγχου και παρέμβασης) η μοναδική θεραπεία έγινε στο χειρουργικό χώρο και τελικά κανείς ασθενής δεν ήξερε αν είχε λάβει ή όχι θεραπεία.

#### **3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.**

Τα χαρακτηριστικά των μελετών φαίνονται στο παράρτημα 4.

Το μέγεθος των ομάδων προς σύγκριση (παρέμβασης ή ελέγχου) είχε εύρος από 10 έως 157 ασθενείς και μόνο δύο μελέτες [65, 74] είχαν μέγεθος ομάδων προς σύγκριση (παρέμβασης, ελέγχου) πάνω από 50 ασθενείς. Η γλώσσα δημοσίευσης όλων των μελετών ήταν η αγγλική. Μόνο δυο μελέτες [46, 85] δεν είχαν δημοσιευτεί σε οφθαλμολογικό περιοδικό και όλες είχαν δημοσιευτεί σε πλήρες κείμενο. Τέσσερις μελέτες [63, 65, 72, 74] διεξάχθηκαν στις ΗΠΑ, τέσσερις [6, 80, 81, 85] στην Ευρώπη, μία [76] στον Καναδά και μία στην Ταϊλάνδη [46].

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλλο και ηλικία) ήταν περίπου ίδια στις μελέτες με περίπου ίση αναλογία αντρών και γυναικών και μέση ηλικία ασθενών περίπου 35 έτη. Μία μελέτη [76] δεν δημοσίευσε καθόλου στοιχεία. Σε μία μελέτη [74] αναφερόταν άλλη τιμή μέσης ηλικίας στο κείμενο και άλλη σε πίνακα και τελικά για τον υπολογισμό χρησιμοποιήθηκε η τιμή του πίνακα. Το συνολικό ποσοστό των αντρών στις μελέτες είχε μέση τιμή 49,22% με εύρος μέσης τιμής από 26,31% έως 61,50% και τυπική απόκλιση 11,11%. Η μέση τιμή ηλικίας στις μελέτες



είχε εύρος από 22,50 έως 41,48 έτη, τυπική απόκλιση 6,02 έτη και το μέσο ήταν 33,34 έτη.

Το είδος του διαθλαστικού σφάλματος που επρόκειτο να διορθωθεί σε όλες οι μελέτες ήταν μυωπία και σε τέσσερις μελέτες μυωπία και αστιγματισμός. Το ποσό του διαθλαστικού σφάλματος που επρόκειτο να διορθωθεί, ήταν περίπου ίδιο και επρόκειτο για χαμηλά ποσά αστιγματισμού έως 2.75 διοπτρίες και μεσαία ποσά μυωπίας με μέση τιμή περίπου 4.50 διοπτρίες. Μια μελέτη [74] δεν είχε καθόλου στοιχεία. Από τις τέσσερις μελέτες που ανέφεραν διόρθωση αστιγματισμού, στις τρεις αναφέρονταν μόνο εύρος διόρθωσης (σε μία [46] <2.75 διοπτρίες, σε δύο [65, 80] <1.0 διοπτρία) και σε μία [85] η μέση τιμή της διόρθωσης ήταν 1,086 διοπτρίες. Στις μελέτες που ανέφεραν διόρθωση μυωπίας τέσσερις [46, 65, 76, 81] ανέφεραν μόνο εύρος διόρθωσης (3.0-10.5, 1.5-6, 1.5-8, >10 διοπτρίες). Στις υπόλοιπες πέντε μελέτες [6, 63, 72, 80, 85] η μέση τιμή της διόρθωσης ήταν 4.58 διοπτρίες με εύρος μέσης τιμής από 3,60 έως 6.11 διοπτρίες και τυπική απόκλιση 0,83 διοπτρίες.

Μία μελέτη [6] είχε δυο ΜΣΑΦ προς σύγκριση με placebo, μια μελέτη [85] τέσσερα ΜΣΑΦ προς σύγκριση με placebo, μια μελέτη [80] είχε ένα ΜΣΑΦ και ένα κορτικοστεροειδές προς σύγκριση με placebo. Μια μελέτη [76] είχε προς σύγκριση με placebo τρεις ομάδες, η μια με χρήση ΜΣΑΦ μετεγχειρητικά, η άλλη με χρήση ΜΣΑΦ προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και η άλλη με ΜΣΑΦ σε διαφορετική δοσολογία και χρήση διαφορετικής παρέμβασης (πιεστικής περίδεσης). Μια [46] συνέκρινε ένα ΜΣΑΦ με ομάδα που δεν πήρε παρέμβαση (non treated). Οι υπόλοιπες πέντε μελέτες συνέκριναν ένα ΜΣΑΦ με placebo. Οκτώ μελέτες αφορούσαν PRK επεμβάσεις και δυο LASIK [46, 63].

Τρεις μελέτες [74, 76, 85] δεν ανέφεραν την πηγή χρηματοδότησης, σε δύο [63, 65] ως πηγή χρηματοδότησης αναφερόταν ότι ήταν μόνο φαρμακευτικές εταιρίες, σε μια [6] αναφερόταν φαρμακευτικές εταιρίες αλλά και άλλες πηγές και στις υπόλοιπες τέσσερις διάφορες πηγές.

Δύο μελέτες αναφέρονταν σε ταυτόχρονες επεμβάσεις και στα δύο μάτια, οπότε τα αποτελέσματα ανάγονταν σε αριθμούς ματιών και όχι ασθενών [46, 63].

Όλες οι εκτιμήσεις του πόνου έγιναν από τους ίδιους τους ασθενείς, σε λεκτικές ή οπτικές κλίμακες και η χρονική στιγμή μέτρησης της έκβασης ποίκιλε από την πρώτη ώρα έως τις 72 ώρες μετεγχειρητικά. Σε μία μελέτη [80] η αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ μετριόταν όχι με σκορ κλίμακας αλλά βάσει χρονικών στοιχείων του πόνου (πότε άρχισε, πότε έγινε μέγιστος, τι διάρκεια είχε).

Η μέτρηση των σκωρ του πόνου, γινόταν με διάφορες κλίμακες. Δύο μελέτες χρησιμοποιούσαν οπτική αναλογική κλίμακα μήκους 100 mm [6, 81] και μία μελέτη χρησιμοποιούσε οπτική αναλογική κλίμακα μήκους 130 mm [72]. Από τις υπόλοιπες έξι μελέτες που χρησιμοποιούσαν αριθμητική λεκτική κλίμακα σε τρεις το ύψος της κλίμακας ήταν πεντάβαθμο [74, 76, 85], σε δύο επτάβαθμο [63, 65] και σε μία τετράβαθμο [46]. Μία μελέτη δεν χρησιμοποιούσε κλίμακα γιατί η μετρούμενη έκβαση ήταν διαφορετική (πότε άρχισε ο πόνος, πότε έγινε μέγιστος).

Οι θεραπείες που δινόταν στις διάφορες μελέτες πανομοιότυπες για όλες τις ομάδες που συμμετείχαν στις μελέτες (παρέμβασης και ελέγχου) ήταν διαφορετικές. Σε τέσσερις μελέτες [6, 46, 63, 74] αναφέρεται η χρήση μόνο αντιβιοτικού, σε μία [85] αντιβιοτικού και φακού επαφής, σε μία [65] αντιβιοτικού και περίδεσης, σε μία [80] αναισθητικού, σε μία [76] αντιβιοτικού - κορτικοστεροειδούς - φακού επαφής, σε μία [72] αντιβιοτικού - κορτικοστεροειδούς - ατροπίνης - φακού επαφής, και τέλος σε μία [81] αντιβιοτικού – αναισθητικού –ατροπίνης – επίδεσης.

### **3.3 ΠΡΩΤΕΥΟΥΣΑ ΕΚΒΑΣΗ.**

Εννιά από τις δέκα μελέτες καταδεικνυαν αποτελεσματικότητα της χορήγησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων στην μείωση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από Excimer Laser διαθλαστική χειρουργική, με στατιστικά σημαντικές διαφορές στα σκωρ πόνου ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου (μετρούμενες όμως σε ποικίλους μετεγχειρητικούς χρόνους). Σε μία μελέτη [80] που η μετρούμενη έκβαση ήταν τα χρονικά σημεία έναρξης και μεγιστοποίησης του πόνου καθώς και η συνολική του χρονική διάρκεια, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Στις μελέτες οι μετρήσεις του σκωρ πόνου ποίκιλλαν στην ώρα μέτρησης της έκβασης (από την πρώτη ώρα μετεγχειρητικά έως τις 72 ώρες), αλλά και στον τρόπο μέτρησης (μέτρηση τη δεδομένη στιγμή ή και υπολογισμός μέσω σκωρ σε διάφορες χρονικές περιόδους με διάφορους βαθμούς βαρύτητας για τη μέτρηση κάθε χρονικής στιγμής π.χ. ανάλογο με το μεσοδιάστημα των μετρήσεων).

Η μετα-ανάλυση αυτών των μελετών δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα εργασία.

### **3.4 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΑ ΕΚΒΑΣΗ.**

Τρεις μελέτες δεν είχαν καθόλου αναφορές για ανεπιθύμητες ενέργειες [46, 63, 76]. Σε άλλες τρεις μελέτες ως παρενέργεια αναφέρεται η καθυστέρηση επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς στην ομάδα παρέμβασης [6, 80, 81]. Σε μία μελέτη [74] αναφέρθηκε μια περίπτωση οφθαλμικού ερεθισμού στην ομάδα ελέγχου, τρεις περιπτώσεις διηθήσεων κερατοειδούς (δύο στην ομάδα παρέμβασης, μία στην ομάδα ελέγχου) από τις οποίες η μία από τις δύο της ομάδας παρέμβασης δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Επίσης ο χρόνος επανεπιθηλιοποίησης, ήταν διαφορετικός στις δύο ομάδες (πιο μεγάλος στην ομάδα παρέμβασης). Σε άλλη μελέτη [65] αναφέρθηκε μία περίπτωση αισθήματος καύσου μετά από την ενστάλαξη του φαρμάκου (ομάδα παρέμβασης) και τρεις περιπτώσεις (στην ομάδα ελέγχου) με συμπτώματα αντίστοιχα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα (μία περίπτωση), επιπεφυκίτιδα (μία περίπτωση), οφθαλμικός ερεθισμός (μία περίπτωση). Και σε αυτή την μελέτη ο χρόνος επανεπιθηλιοποίησης στην ομάδα παρέμβασης ήταν μεγαλύτερος. Σε μία μελέτη [72] αναφέρθηκε στην ομάδα ελέγχου μια περίπτωση διήθησης του κερατοειδούς και στην ομάδα παρέμβασης μία περίπτωση διήθησης του κερατοειδούς και μία περίπτωση καθυστέρησης επανεπιθηλιοποίησης. Σε μία μελέτη γίνεται αναφορά σε αύξηση των συμπτωμάτων κνησμού και χρόνου επανεπιθηλιοποίησης στην ομάδα παρέμβασης [85]. Συνολικά η καθυστέρηση επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς αναφέρεται συνολικά σε οκτώ μελέτες.

Από τις οκτώ μελέτες που ως παρενέργεια αναφερόταν η καθυστέρηση επανεπιθηλιοποίησης του κερατοειδούς σε τρεις [65, 80, 85] τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά, σε δύο [72, 81] ήταν στατιστικά σημαντικά μόνο για την πρώτη μετεγχειρητική μέρα, σε μια [6] μόνο για τη δεύτερη μετεγχειρητική μέρα, σε μία μελέτη [76] τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορά στους χρόνους επανεπιθηλιοποίησης και τέλος σε μία μελέτη [74] δεν γινόταν αναφορά σε στατιστική σημαντικότητα, αλλά σε κλινική σημαντικότητα (οι συγγραφείς της μελέτης θεώρησαν την καθυστέρηση επούλωσης στην ομάδα της παρέμβασης κλινικά μη σημαντική).

Και πάλι η μετα-ανάλυση αυτών των μελετών (δευτερεύουσα έκβαση) δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα εργασία.

### 3.5 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.

Μόνο μία μελέτη [76], δεν πληρούσε τα κριτήρια της κλίμακας του Jadad για υψηλή ποιότητα, δηλαδή είχε σκορ μικρότερο από τρία. Όλες οι μελέτες αναφέρονται ως τυχαιοποιημένες αλλά μόνο έξι αναφέρουν τον τρόπο με τον οποίο έγινε η τυχαιοποίηση [3, 46, 63, 72, 81, 85], οι υπόλοιπες τέσσερις [72, 74, 76, 80] δεν αναφέρουν. Μόνο μία μελέτη δεν αναφέρεται ως διπλή τυφλή, ούτε περιγράφεται καμιά προσπάθεια απόκρυψης της παρέμβασης-θεραπείας [76]. Από τις υπόλοιπες εννιά (η κάθε μια χαρακτηρίζεται από τους συγγραφείς της ως διπλή τυφλή), σε πέντε μελέτες περιγραφόταν και ο τρόπος απόκρυψης της παρέμβασης τόσο στους ασθενείς όσο και στο προσωπικό [6, 46, 72, 80, 81], σε δύο [63, 74] περιγραφόταν μόνο ο τρόπος που έγινε η απόκρυψη της παρέμβασης-αγωγής από τους ασθενείς, σε μία [65] δεν περιγραφόταν καθόλου ο τρόπος που έγινε η απόκρυψη, και τέλος σε μία [85] περιγραφόταν ότι η απόκρυψη της θεραπείας ήταν αδύνατη (κάποια φάρμακα ήταν σε κολλύρια και κάποια άλλα σε περιέκτες μιας δόσης), αλλά οι ασθενείς επισήμαναν ότι δεν είχαν καταλάβει σε ποια ομάδα παρέμβασης είχαν τοποθετηθεί (απαντήσεις ερωτηματολογίων που συμπλήρωσαν οι ασθενείς). Τέλος σχετικά με την αναφορά του αριθμού των ασθενών που αποσύρθηκαν από τις μελέτες, αλλά και των αιτιών για τις οποίες έγινε αυτό (withdrawals and dropouts), μόνο σε μία μελέτη δεν αναφέρονται [76].

Σχετικά με την προσπάθεια απόκρυψης της τυχαιοποίησης (allocation concealment), σε μία μόνο [85] μελέτη αναφέρεται ότι έγινε, σε άλλη μία [46] αναφέρεται ότι δεν έγινε και στις υπόλοιπες οκτώ δεν αναφέρονται καθόλου στοιχεία. Σχετικά με το αν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων περιλαμβανόταν οι ασθενείς που δεν συνέχιζαν την μελέτη (intention to treat analysis), σε τρεις μελέτες [6, 46, 74] περιγραφόταν ότι η ανάλυση έγινε με αυτό τον τρόπο, σε δύο μελέτες [63, 81] αναφέρεται ότι από την ανάλυση εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που δεν συνέχισαν, σε τέσσερις μελέτες [72, 76, 80, 85] δεν αναφέρεται καν αυτό το στοιχείο και τέλος σε μία μελέτη [65] αναφέρεται ότι όλοι οι ασθενείς περιλήφθηκαν στη μελέτη αλλά σε μια δεδομένη στιγμή μπορεί να μην είχαν μετρηθεί όλοι για την συγκεκριμένη έκβαση (μέτρηση πόνου).

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.

Όπως φαίνεται από την ανασκόπηση, εννιά από τις δέκα μελέτες αποδεικνύουν ότι η τοπική χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στον οφθαλμό είναι αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου (χρήση του Excimer-Laser στον ευαίσθητο κερατοειδή) δηλαδή οι τιμές των σκορ πόνου ήταν μικρότερες στις ομάδες των παρεμβάσεων σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Οι μετρήσεις βέβαια των σκορ πόνου στις διάφορες μελέτες γινόταν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, οπότε μία μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων ανάλογα με τη χρονική στιγμή μέτρησης θα έδινε πιο ξεκάθαρη εικόνα (και αριθμητικά στοιχεία) σχετικά με το μέγεθος της αποτελεσματικότητας.

Η χειρουργική μέθοδος της PRK διαφέρει σημαντικά από τις άλλες μεθόδους (LASIK, LASEK, Epi-LASIK), στο ποσό του επιθηλίου που λείπει μετεγχειρητικά. Αυτό έχει συνέπειες και στη χρονική διάρκεια αλλά και στο ποσό του μετεγχειρητικού πόνου (δεν είναι βέβαια και ο μοναδικός μηχανισμός πρόκλησης του μετεγχειρητικού πόνου, αφού σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η φυσική δράση του Laser όσο μικρή και αν είναι π.χ. πρόκληση υπερϊώδους φωτοκερατίτιδας, θερμικής βλάβης, ακουστικό κύμα). Για τη μέτρηση της πρωτεύουσας έκβασης η επιλογή του χρονικού σημείου μέτρησης αποτελεσμάτων, έχει ιδιαίτερη σημασία (ιδιαίτερα για LASIK, LASEK επεμβάσεις που ο πόνος εξασθενεί μετά από 24 ώρες [46, 63]) , αφού ανάλογα με το χρονικό σημείο μέτρησης μπορεί να καταδειχθεί μεγαλύτερη ισχύς στο αποτέλεσμα της αναλγητική δράσης των ΜΣΑΦ.

Ωστόσο αν μια οποιαδήποτε μείωση στο σκορ πόνου τελικά έχει ή δεν έχει κλινική σημαντικότητα εξαρτάται από το μέτρο της κλινικής σημαντικότητας που ορίζουμε και την κλίμακα για την οποία έγινε η στάθμιση. Έτσι η χρήση οπτικών αναλογικών κλιμάκων και η αντιστοίχισή τους με ανάλογες αριθμητικές (π.χ. πόσα χιλιοστά της αναλογικής κλίμακας εκφράζουν ένα ασθενή που σε τετράβαθμη κλίμακα ισχυρίζεται ότι πονά σοβαρά-σκορ 4), δεν είναι αναλογική διαδικασία (π.χ. πρώτα 25 χιλιοστά της οπτικής κλίμακας είναι άτομα χωρίς πόνο, τα υπόλοιπα 25 μέτριο πόνο κ.ο.κ.) και εξαρτάται από το πλαίσιο στάθμισης της κλίμακας (π.χ. αν ο πληθυσμός με τον οποίο έγινε η στάθμιση είναι ασθενείς με καρκίνο ή μετεγχειρητικοί ασθενείς) [23, 42]. Έτσι για την απόδειξη της κλινικής σημαντικότητας πρέπει ή να υπάρχει ομογένεια μεταξύ των κλιμάκων προς σύγκριση

ή εφόσον είναι διαφορετικές να είναι σταθμισμένες ώστε η εξαγωγή στοιχείων να είναι ασφαλής. Δεύτερη παράμετρος που πρέπει να λάβουμε υπόψη για την εύρεση της κλινικής σημαντικότητας είναι το μέτρο που ορίσαμε κλινική σημαντικότητα κατά τη διάρκεια της στάθμισης. Δηλαδή διαφορετικά συμπεράσματα συνάγονται αν η κλινική σημαντικότητα οριστεί ως το σημείο που αύξηση του σκορ του πόνου οδηγεί τον ασθενή σε αναζήτηση αναλγητικού και διαφορετικά αν οριστεί ως το σημείο όπου η αύξηση του σκορ του πόνου οδηγεί τον ασθενή σε αλλαγή κατηγορίας (π.χ. σε λεκτική κλίμακα από καθόλου πόνο σε μέτριο πόνο). Ωστόσο για τις συγκεκριμένες μελέτες που πραγματεύονται μετεγχειρητικό πόνο οφθαλμολογικών ασθενών δεν μπορεί εύκολα να απαντηθεί το ερώτημα περί κλινικής σημαντικότητας, ακόμη και με μετα-ανάλυση των μελετών, αφού βιβλιογραφικά δεδομένα (για ίδιο ή παρόμοιο πληθυσμό ασθενών) σχετικά με τη στάθμιση αριθμητικής-λεκτικής κλίμακας πόνου (ή αντιστοίχιση με οπτική αναλογική) και τη συσχέτιση της μεταβολής της με την κλινική αποτελεσματικότητα, δεν υπάρχουν.

Όπως φαίνεται από τις μελέτες η χρήση των ΜΣΑΦ πιθανώς καθυστερεί την επανεπιθηλιοποίηση του κερατοειδούς δηλαδή αυξάνουν το χρόνο επούλωσης του κερατοειδούς μετά από χρήση Excimer-Laser (στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αλλά και πάλι οι μετρήσεις έγιναν σε ποικίλους μετεγχειρητικούς χρόνους). Η γρήγορη επανεπιθηλιοποίηση του κερατοειδούς είναι επιθυμητή για πολλούς λόγους συμπεριλαμβανομένων της ελάττωσης του πόνου και της δυσφορίας, της μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής κερατίτιδας και της γρήγορης επανόδου της όρασης. Συνεπώς μια τέτοια παρενέργεια σίγουρα θα μπορούσε να περιορίσει (ή και να απαγορέψει) τη χρήση τους μετά από Excimer-Laser διαθλαστική χειρουργική, παρά την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση του προκαλούμενου πόνου. Μία μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων ανάλογα με τη χρονική στιγμή μέτρησης θα έδινε και πάλι πιο ξεκάθαρη εικόνα σχετικά με αυτήν την παρενέργεια.

Από τις μελέτες φαίνεται ότι ποικίλες ήταν οι θεραπείες που δινόταν στις διάφορες πανομοιότυπες για όλες τις ομάδες που συμμετείχαν στις μελέτες (παρέμβασης και ελέγχου). Η χρήση αυτών των παρεμβάσεων μπορεί να επηρεάζουν τις τιμές των σκορ του πόνου ή του χρόνου επανεπιθηλιοποίησης αλλά ωστόσο αφού εδόθησαν εξίσου σε όλες τις ομάδες (ίση κατανομή), η επίδρασή τους στο τελικό αποτέλεσμα είναι μηδαμινή.

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν και μελέτες στις οποίες τα ΜΣΑΦ δεν δινόταν μόνο μετεγχειρητικά αλλά η χρήση τους άρχιζε άμεσα προεγχειρητικά και

συνεχιζόταν διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε συγκεκριμένη δοσολογία. Η έναρξη των ΜΣΑΦ άμεσα, πριν την μετεγχειρητική περίοδο (προληπτική αναλγησία) μπορεί να ενισχύει το αναλγητικό αποτέλεσμα μέσω του μηχανισμού αναστολής χημικών μεσολαβητών του πόνου (όπως προσταγλανδίνες, ουσία P) πριν την σύνθεσή τους. Βέβαια βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τοπικής χορήγησης προληπτικής αναλγησίας (ΜΣΑΦ) δεν υπάρχουν, όμως όπως φαίνεται από δεδομένα μιας μετανάλυσης σχετικά με τη χορήγηση ΜΣΑΦ προεγχειρητικά μέσω συστηματικής οδού όμως ως προληπτική αναλγησία, τα μετεγχειρητικά σκορ του πόνου δεν επηρεάζονται, αλλά μειώνεται μόνο η κατανάλωση άλλων αναλγητικών (escape medicine) και αυξάνεται ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την αναζήτηση επιπλέον αναλγητικών (time to first rescue analgesic request) [58]. Συνεπώς η χορήγηση ΜΣΑΦ προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά μάλλον δεν επηρεάζει το συνολικό αποτέλεσμα (κατάδειξη της αναλγητικής αποτελεσματικότητας της χρήσης αυτών των φαρμάκων τοπικά).

## **5. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Οι περιορισμοί αυτής της ανασκόπησης προέκυψαν κυρίως από το γεγονός ότι δεν αναγνωρίστηκε καμιά μελέτη που να αναφέρει μη αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου και κάτι τέτοιο μπορεί να υποκρύπτει σφάλμα δημοσίευσης.

Η ισχύς αυτής της ανασκόπησης έγκειται στον συστηματικό τρόπο ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και στην υψηλή ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθησαν.

## **6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.**

Ο οφθαλμικός πόνος μετά από Excimer-laser διαθλαστική χειρουργική αποτελεί συχνά αίτιο αποτροπής για τους ασθενείς από την επιλογή αυτής της μεθόδου διόρθωσης της αμετροπίας τους. Εάν αυτός ο πόνος ελεγχόταν καλύτερα, οι ασθενείς θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τις δυνατότητες διόρθωσης του διαθλαστικού σφάλματός τους χωρίς τα μειονεκτήματα της χρήσης των γυαλιών ή των φακών επαφής, ανώδυνα και σε μικρό χρόνο, με την εφαρμογή αυτής της ραγδαίας εξελισσόμενης χειρουργικής μεθόδου. Φαίνεται μάλιστα ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι καλύτερη όταν η διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος γίνεται με διαθλαστική χειρουργική παρά με γυαλιά ή φακούς επαφής [62]. Έτσι αν η εφαρμογή ΜΣΑΦ κολλυρίων, ως απλή και εύκολα εφαρμόσιμη λύση, αποδεικνυόταν αποτελεσματική θα μπορούσε να οδηγήσει στην αντιμετώπιση αυτής της παρενέργειας του χειρουργείου (χρήσης του laser στο κερατοειδή). Η παρούσα ανασκόπηση έδειξε θετικό αποτέλεσμα για την χρήση των ΜΣΑΦ και καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα ΜΣΑΦ είναι πιθανώς αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του οφθαλμικού πόνου μετά από Excimer-laser διαθλαστική χειρουργική αλλά πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο η ασφάλεια της χρήσης τους γιατί μπορεί να προκαλούν καθυστέρηση επανεπιθηλιοποίησης του χειρουργημένου κερατοειδούς. Η μετα-ανάλυση των μελετών (που δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα εργασία), θα μπορούσε να δώσει πιο σαφή αποτελέσματα.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.*****Η τελική φόρμα αναζήτησης για το Medline πήρε την εξής ολοκληρωμένη μορφή:***

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR tripl\* [tw]) AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw])) OR ( placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospectiv\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT human [mh])) AND (((laser AND refractive AND surgery) OR (Excimer AND laser AND refractive AND surgery)) OR ((Laser AND Keratectom\*) OR (Photokeratectomy) OR (Photorefractive AND Keratectomy)) OR ("Keratectomy, Laser"[MeSH]) OR ((PRK) OR (Excimer AND Laser AND Keratectom\*) OR (Excimer AND Laser AND Photorefractive AND Keratectomy) OR (Excimer AND Laser AND Phototherapeutic AND Keratectomy)) OR ("Keratectomy, Photorefractive, Excimer Laser"[MeSH] ) OR ((LASEK) OR (ELSA) OR (Excimer AND Laser AND Subepithelial AND Ablation) OR (Subepithelial AND Keratomileusis AND Laser-Assisted) OR (Laser AND Subepithelial AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Sub-Epithelial AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Subepithelial AND Keratectom\*) OR (Laser AND Assisted AND Subepithelial AND Keratectom\*) OR (Laser AND Assisted AND Subepithelial AND Keratomileusis) OR (Subepithelial AND Photorefractive AND Keratectom\*)) OR ("Keratectomy, Subepithelial, Laser-Assisted" [MESH]) OR ((LASIK) OR (Laser AND In AND Situ AND Keratomileusis) OR (Laser AND Intrastromal AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Stromal AND In AND Situ AND Keratomileusis) OR (Laser AND Assisted AND Stromal AND In AND Situ AND Keratomileusis)) OR ("Keratomileusis, Laser In Situ" [MESH]) OR ((epi-lasik) OR (epi lasik))) AND (((NSAIDs OR NSAID) OR (Anti AND Inflammatory AND Agents AND Non AND Steroidal) OR (Non-Steroidal AND Anti-Inflammatory AND Agents) OR (Anti AND Inflammatory AND Agents AND Nonsteroidal) OR (Nonsteroidal AND Anti-Inflammatory AND Agents) OR (Antiinflammatory AND Agents

AND Non AND Steroidal) OR (Antiinflammatory AND Agents AND Nonsteroidal) OR (Analgesics AND Anti-Inflammatory) OR (Analgesics AND Anti AND Inflammatory)) OR ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH]) OR (diclofenac OR ketorolac OR flurbiprofen OR indomethacin))

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.

*Η φόρμα αναζήτησης για την Cochrane ήταν η εξής:*

- #1 (((laser AND refractive AND surgery) OR (Excimer AND laser AND refractive AND surgery)) OR ((Laser AND Keratectom\*) OR (Photokeratectomy) OR (Photorefractive AND Keratectomy)) OR ((PRK) OR (Excimer AND Laser AND Keratectom\*) OR (Excimer AND Laser AND Photorefractive AND Keratectomy) OR (Excimer AND Laser AND Phototherapeutic AND Keratectomy)) OR ((LASEK) OR (ELSA) OR (Excimer AND Laser AND Subepithelial AND Ablation) OR (Subepithelial AND Keratomileusis AND Laser-Assisted) OR (Laser AND Subepithelial AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Sub-Epithelial AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Subepithelial AND Keratectom\*) OR (Laser AND Assisted AND Subepithelial AND Keratectom\*) OR (Laser AND Assisted AND Subepithelial AND Keratomileusis) OR (Subepithelial AND Photorefractive AND Keratectom\*)) OR ((LASIK) OR (Laser AND In AND Situ AND Keratomileusis) OR (Laser AND Intrastromal AND Keratomileusis) OR (Laser-Assisted AND Stromal AND In AND Situ AND Keratomileusis) OR (Laser AND Assisted AND Stromal AND In AND Situ AND Keratomileusis)) OR ((epi-lasik) OR (epi lasik))) AND (((NSAIDs OR NSAID) OR (Anti AND Inflammatory AND Agents AND Non AND Steroidal) OR (Non-Steroidal AND Anti-Inflammatory AND Agents) OR (Anti AND Inflammatory AND Agents AND Nonsteroidal) OR (Nonsteroidal AND Anti-Inflammatory AND Agents) OR (Antiinflammatory AND Agents AND Non AND Steroidal) OR (Antiinflammatory AND Agents AND Nonsteroidal) OR (Analgesics AND Anti-Inflammatory) OR (Analgesics AND Anti AND Inflammatory)) OR (diclofenac OR ketorolac OR flurbiprofen OR indomethacin))
- #2 Keratectomy, Laser
- #3 Keratectomy, Photorefractive, Excimer Laser
- #4 Keratectomy, Subepithelial, Laser-Assisted
- #5 Keratomileusis, Laser In Situ
- #6 Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal

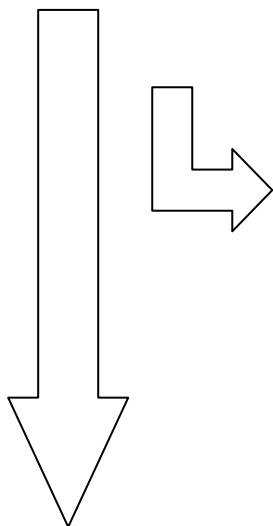
**Και τελικά: #1 OR ((#2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6)**

### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΗΚΑΝ.**

ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΗΚΕ: 64

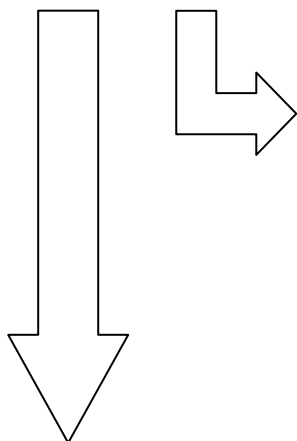
- 51 MEDLINE
- 13 COCHRANE



32 αποκλείστηκαν :

- Η ομάδα ελέγχου δεν είναι placebo αλλά άλλη παρέμβαση (π.χ. κορτικοειδή): 14
- Δεν συγκρίνει τοπικώς χορηγούμενα ΜΣΑΦ αλλά άλλες παρεμβάσεις όπως φακούς επαφής διαποτισμένους με ΜΣΑΦ: 1
- άρθρα που η παρέμβαση αναφερόταν σε χειρουργείο καταρράκτη: 6
- αναφορές συνεδρίων: 3
- μελέτες εργαστηρίου (in vitro): 1
- αναφορές περιστατικών (case reports): 3
- γράμματα: 3
- αποκλεισμός γλώσσας: 1

Αριθμός άρθρων που ανακτήθηκαν: 32



22 αποκλείστηκαν:

- πρόκειται για άρθρα ανασκόπησης ή προοπτικές κλινικές μελέτες ή τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) με μετρούμενες εκβάσεις διαφορετικές από τις ζητούμενες: 18
- δεν είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs): 4

Αριθμός (RCT) που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση: 10

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4.

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΛΕΤΩΝ.

Year	Author	NSAID Group	Second Group	Third Group	Fourth Group	Control Group	Surgery	Cointervention
1998	Assouline,M	0.1% indomethacin	0.1% diclofenac	-	-	placebo	PRK	vacitracine, patch
1993	Sher,N.A	diclofenac sodium 0.1%	-	-	-	placebo (vehicle)	PRK	Fluorometholone 0,1%, tobramycin 0,3%, homatropine 5%, soft contact lense
2004	Solomon,K.D	ketorolac tromethamine 0,4%	-	-	-	placebo (vehicle)	PRK	ofloxacin
2001	Kosrirukvongs,P	ketorolac tromethamine	-	-	-	non treated	LASIK	tobramycin 0,3%
1999	Tomas-Barberan,S	diclofenac 0.1%	-	-	-	bss	PRK	Cincaine, bibrocatholium

1999	Rajpal,R.K	ketorolac tromethamine 0.5%	-	-	-	placebo (vehicle)	PRK	ofloxacin, patch
2000	Vetrugno,M	diclofenac	ketorolac	flurbiprofen	indomethacin	placebo (artificial tears)	PRK	ofloxacin, contact lens
1994	Stein,R	ketorolac tromethamine 0.5%	ketorolac tromethamine 0.5% + 2 drops preoperative	-	-	non treated	PRK	tobramycin 0,3%, dexamethaxone 0,1%, bandage soft contact lens
2002	Price,F.W.,Jr	ketorolac tromethamine 0.5%	-	-	-	placebo	LASIK	Perioperative (4 drops proparacaine 0,5%), Postoperative (oflocacine 0.3%)
1996	Tutton,M.K	diclofenac sodium 0.1%	-	-	-	placebo	PRK	Preoperative (pilocarpine 1%- amethocaine 0,1%), Postoperative (homatropine 2%- chloramphenicol 0,5%, patch)

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.**

1. Ahmed II, Breslin CW. Role of the bandage soft contact lens in the postoperative laser in situ keratomileusis patient. *Journal of cataract and refractive surgery.* 2001; 27:1932-1936
2. Ambrosio R, Jr., Wilson S. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin.Ophthalmol.* 2003; 18 (1):2-10
3. Appiotti A, Gualdi L, Alberti M, Gualdi M. Comparative study of the analgesic efficacy of flurbiprofen and diclofenac in patients following excimer laser photorefractive keratectomy. *Clinical therapeutics.* 20:913-920
4. Arshinoff S, D'Addario D, Sadler C, Bilotta R, Johnson TM. Use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in excimer laser photorefractive keratectomy. *J.Cataract Refract.Surg.* 1994; 20 Suppl:216-222
5. Arshinoff SA, Mills MD, Haber S. Pharmacotherapy of photorefractive keratectomy. *Journal of cataract and refractive surgery.* 1996; 22:1037-1044
6. Assouline M, Renard G, Arne JL, David T, Lasmolles C, Malecaze F, Pouliquen YJ. A prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac versus placebo for the control of pain following excimer laser photorefractive keratectomy. *Ophthalmic surgery and lasers.* 1998; 29:365-374
7. Badala F, Fioretto M, Macri A. Effect of topical 0.1% indomethacin solution versus 0.1% fluorometholon acetate on ocular surface and pain control following laser subepithelial keratomileusis (LASEK). *Cornea* 2004; 23 (6):550-553
8. Baek SH, Choi SY, Chang JH, Wee WR, Lee JH. Short-term effects of flurbiprofen and diclofenac on refractive outcome and corneal haze



- after photorefractive keratectomy. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1997; 23:1317-1323
9. Bansal AK, Veenashree MP. Laser refractive surgery: technological advance and tissue response. *Biosci.Rep*. 2001; 21 (4):491-512
  10. Bower KS, Weichel ED, Kim TJ. Overview of refractive surgery. *Am.Fam.Physician*. 2001; 64 (7):1183-1190
  11. Brahma A, McGhee CN. Surgical correction of refractive errors. *J.R Soc.Med*. 2000; 93 (3):118-123
  12. Brancato R, Carones F, Venturi E, Bertuzzi A. Corticosteroids vs diclofenac in the treatment of delayed regression after myopic photorefractive keratectomy. *Refract.Corneal Surg*. 1993; 9 (5):376-378
  13. Calder LA, Balasubramanian S, Fergusson D. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for corneal abrasions: meta-analysis of randomized trials. *Acad.Emerg.Med*. 2005; 12 (5):467-473
  14. Cantera E, Guinetti C, Buglione M, Cantera I. Contact lenses after excimer laser photorefractive keratectomy. *Annali.di ottalmologia.e.clinica.oculistica*. 1995; 121:297-303
  15. Cantera I, Cantera E, Olivieri L, Napoli D. Collagen shield and nsaid after excimer laser photorefractive keratectomy. *IOVS*. 1994; 35:ARVO
  16. Carastro SM. Equine ocular anatomy and ophthalmic examination. *Vet.Clin.North Am.Equine Pract*. 2004; 20 (2):285-299
  17. Carones F, Brancato R, Morico A, Venturi E, Gobbi PG. Evaluation of three different approaches to perform excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmic surgery and lasers*. 1996; 27:S458-S465
  18. Cherry PM. The treatment of pain following excimer laser photorefractive keratectomy: additive effect of local anesthetic drops, topical

- diclofenac, and bandage soft contact. *Ophthalmic Surg.Lasers* 1996; 27 (5 Suppl):S477-S480
19. Cherry PM, Tutton MK, Adhikary H, Banerjee D, Garston B, Hayward JM, Ramsell T, Tolia J, Chipman ML, Bell A, . The treatment of pain following photorefractive keratectomy. *J.Refract.Corneal Surg.* 1994; 10 (2 Suppl):S222-S225
  20. Cochener B, Kling F, Savary-Le FG, Colin J. [Indomethacin (indocollyre) versus diclofenac (voltarene) for the control of pain following excimer photoablation]. *J.Fr.Ophtalmol.* 2000; 23 (6):555-562
  21. Coleman DJ. What's new in ophthalmic surgery? *J.Am.Coll.Surg.* 2003; 197 (5):802-805
  22. Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. *Clin.Ther.* 2006; 28 (4):527-536
  23. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain.* 1997; 72 (1-2):95-97
  24. Cordonnier M, Kallay O, Kever C. [Why and how to correct hypermetropia?]. *Bull.Soc.Belge Ophtalmol.* 1997; 264:47-51.:47-51
  25. Diestelhorst M, Schmidl B, Konen W, Mester U, Raj PS. Efficacy and tolerance of diclofenac sodium 0.1%, flurbiprofen 0.03%, and indomethacin 1.0% in controlling postoperative inflammation. *Journal of cataract and refractive surgery.* 1996; 22 Suppl 1:788-793
  26. Eiferman RA, Hoffman RS, Sher NA. Topical diclofenac reduces pain following photorefractive keratectomy. *Arch.Ophthalmol.* 1993; 111 (8):1022

27. Fagerholm P. Wound healing after photorefractive keratectomy. *J.Cataract Refract.Surg.* 2000; 26 (3):432-447
28. Ferrari M. Use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after photorefractive keratectomy. *J.Refract.Corneal Surg.* 1994; 10 (2 Suppl):S287-S289
29. Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 2001; 99:205-210
30. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int.Ophthalmol.Clin.* 2002; 42 (1):1-11
31. Forster W, Ratkay I, Krueger R, Busse H. Topical diclofenac sodium after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *J.Refract.Surg.* 1997; 13 (3):311-313
32. Foulks GN. Prolonging contact lens wear and making contact lens wear safer. *Am.J.Ophthalmol.* 2006; 141 (2):369-373
33. Frangouli A, Shah S, Chatterjee A, Morgan PB, Kinsey J. Efficacy of topical nonsteroidal drops as pain relief after excimer laser photorefractive keratectomy. *Journal of refractive surgery* 1998; 14:S207-S208
34. Fredrick DR. Myopia. *BMJ.* 2002; 324 (7347):1195-1199
35. Gabison EE, Chastang P, Menashi S, Mourah S, Doan S, Oster M, Mauviel A, Hoang-Xuan T. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology* 2003; 110 (8):1626-1631
36. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf.* 2002; 25 (4):233-250
37. Geerling G, Neppert B, Wirbelauer C, Laqua H. Relative mydriasis after photorefractive keratectomy. *J.Refract.Surg.* 2000; 16 (1):69-74

38. Goes F, Richard C, Trinquand C. Comparative study of two non-steroidal anti-inflammatory eyedrops, 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac in pain control post photorefractive keratectomy. *Bulletin.de la Sociitt.belge d'ophtalmologie*. 1997; 267:11-19
39. Green S, Higgins J, editors. *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (formerly the Reviewers' Handbook)*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005] 2006; The Cochrane Library, Issue 3, 2006. Chichester: Wiley. Updated quarterly
40. Guidera AC, Luchs JJ, Udell JJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology*. 2001; 108 (5):936-944
41. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin.Trials*. 1996; 17 (1):1-12
42. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J.Pain*. 2003; 4 (7):407-414
43. Katlun T, Wiegand W. [Haze and regression after photoreactive keratectomy (PRK)]. *Ophthalmologie* 2000; 97 (7):487-490
44. Kim JH, Hahn TW, Lee YC, Sah WJ. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: two-year follow-up. *J.Cataract Refract.Surg.* 1994; 20 Suppl:229-233
45. Kim JK, Kim SS, Lee HK, Lee IS, Seong GJ, Kim EK, Han SH. Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy for the correction of high myopia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2004; 30:1405-1411
46. Kosrirukvongs P, Prabhasawat P, Srivannaboon S, Pornpanich K. Topical ketorolac tromethamine in the reduction of adverse effects of laser in

- situ keratomileusis. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2001; 84:804-810
47. Lee JS, Oum BS, Lee BJ, Lee SH. Photorefractive keratectomy for astigmatism greater than -2.00 diopters in eyes with low, high, or extreme myopia. *J.Cataract Refract.Surg.* 1998; 24 (11):1456-1463
  48. Leroux les JS, Auclin F, Roman S, Burtschy B, Leroux les JJ. Results of photorefractive keratectomy on 63 myopic eyes with six months minimum follow-up. *J.Cataract Refract.Surg.* 1994; 20 Suppl:223-228
  49. Lu KL, Wee WR, Sakamoto T, McDonnell PJ. Comparison of in vitro antiproliferative effects of steroids and nonsteroidal antiinflammatory drugs on human keratocytes. *Cornea* 1996; 15 (2):185-190
  50. Mackool RJ. Bandage contact lens after LASIK. *J.Cataract Refract.Surg.* 2002; 28 (6):911-912
  51. Maguen E, Salz JJ, Nesburn AB, Warren C, Macy JJ, Papaioannou T, Hofbauer J, Berlin MS. Results of excimer laser photorefractive keratectomy for the correction of myopia. *Ophthalmology* 1994; 101 (9):1548-1556
  52. Makarov IA, Polunin GS, Kurenkov VV, Smirenniaia EV. [Effects of corticosteroid and nonsteroid antiinflammatory drugs on corneal transparency after photorefraction keratectomy]. *Vestn.Oftalmol.* 1998; 114 (6):19-22
  53. Manche EE, Carr JD, Haw WW, Hersh PS. Excimer laser refractive surgery. *West J.Med.* 1998; 169 (1):30-38
  54. McCarty CA, Garrett SK, Aldred GF, Taylor HR. Assessment of subjective pain following photorefractive keratectomy. Melbourne Excimer Laser Group. *J.Refract.Surg.* 1996; 12 (3):365-369
  55. Mian SI, Gupta A, Pineda R. Corneal ulceration and perforation with ketorolac tromethamine (Acular) use after PRK. *Cornea* 2006; 25 (2):232-234

56. Montard M, Chopin C, Delbosc B, Muhieddine M. Control of pain after photorefractive keratectomy: Tetracaine versus diclofenac. *Journal Francais.D'Ophthalmologie*. 1999; 22:14-20
57. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp.Eye Res*. 2003; 76 (5):521-542
58. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth.Analg*. 2005; 100 (3):757-773
59. Othenin GP, Tritten JJ, Pittet N, Herbort CP. Dexamethasone versus diclofenac sodium eyedrops to treat inflammation after cataract surgery. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1994; 20:9-12
60. Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, Naoumidi II. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK. *Curr.Opin.Ophthalmol*. 2003; 14 (4):207-212
61. Papa V, Milazzo G, Santocono M, Servolle V, Sourdille P, Santiago PY, Darondeau J, Cassoux N, LeHoang P. Naproxen ophthalmic solution to manage inflammation after phacoemulsification. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2002; 28:321-327
62. Pesudovs K, Garamendi E, Elliott DB. A quality of life comparison of people wearing spectacles or contact lenses or having undergone refractive surgery. *J.Refract.Surg*. 2006; 22 (1):19-27
63. Price FW, Price MO, Zeh W, Dobbins K. Pain reduction after laser in situ keratomileusis with ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5%: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Journal of refractive surgery* 18:140-144
64. Probst LE, Machat JJ. Corneal subepithelial infiltrates following photorefractive keratectomy. *J.Cataract Refract.Surg*. 1996; 22 (3):281

65. Rajpal RK, Cooperman BB. Analgesic efficacy and safety of ketorolac after photorefractive keratectomy. Ketorolac Study Group. *Journal of refractive surgery* 15:661-667
66. Raviv T, Epstein RJ. Astigmatism management. *Int.Ophthalmol.Clin.* 2000; 40 (3):183-198
67. Richard C, Assouline M, Renard G, Saragoussi JJ, Trinquand C, Pouliquen Y. Prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin for the control of pain following excimer photoablation of the cornea. *IOVS.* 1994; 35:ARVO
68. Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT. Laser eye surgery for refractive errors. *Lancet.* 2006; 367 (9520):1432-1447
69. Sanchez-Thorin JC. Laser in situ keratomileusis for myopic astigmatism: an evidence-based update on randomized clinical trials. *Int.Ophthalmol.Clin.* 2003; 43 (3):157-162
70. Shah S, Sebai-Sarhan AR, Doyle SJ, Pillai CT, Dua HS. The epithelial flap for photorefractive keratectomy. *The.British journal of ophthalmology.* 2001; 85:393-396
71. Shaikh NM, Hayes BC, Kaufman SC. Ketorolac for the regression of myopic LASIK overcorrection. *Cornea* 2004; 23 (4):339-344
72. Sher NA, Frantz JM, Talley A, Parker P, Lane SS, Ostrov C, Carpel E, Doughman D, DeMarchi J, Lindstrom R. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refractive & corneal surgery.* 9:425-436
73. Shimazaki J, Fujishima H, Yagi Y, Tsubota K. Effects of diclofenac eye drops on corneal epithelial structure and function after small-incision cataract surgery. *Ophthalmology.* 1996; 103:50-57
74. Solomon KD, Donnenfeld ED, Raizman M, Sandoval HP, Stern K, VanDenburgh A, Cheetham JK, Schiffman R. Safety and efficacy of

- ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution in post-photorefractive keratectomy patients. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2004; 30:1653-1660
75. Sourdille P, Zanlonghi X, Bron V, Allaire C, Trinquand C. Comparison of prednisolone and topical indomethacin in post-operative inflammation. *European Journal of Implant. & Refractive Surgery* 1993; 5:159-163
  76. Stein R, Stein HA, Cheskes A, Symons S. Photorefractive keratectomy and postoperative pain. *American journal of ophthalmology*. 1994; 117:403-405
  77. Tanaka T. Comparison of stromal remodeling and keratocyte response after corneal incision and photorefractive keratectomy. *Jpn.J.Ophthalmol*. 2000; 44 (6):579-590
  78. Tirey W, Guill JN. Effect of topical ketorolac tromethamine on normal corneal sensitivity. *American Academy of Optometry* 1995; 137
  79. Toh HB, Chan FN. Refractive problems of the eye. *Aust.Fam.Physician*. 1996; 25 (5):699-6
  80. Tomas BS, Fagerholm P. Influence of topical treatment on epithelial wound healing and pain in the early postoperative period following photorefractive keratectomy. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 1999; 77:135-138
  81. Tutton MK, Cherry PM, Raj PS, Fsadni MG. Efficacy and safety of topical diclofenac in reducing ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1996; 22:536-541
  82. Vajpayee RB, McCarty CA, Aldred G, Taylor HR. Overcorrection after excimer laser treatment of myopia and myopic astigmatism. Melbourne Excimer Laser Group. *Arch.Ophthalmol*. 1996; 114 (3):252-256



83. Valdez JE, Graue WE, Suarez SR, Ramirez T, Garza MM, Aguilar DB, Maillard GK. Analgesy in photorefractive procedures. A comparison between drops, collagen shields and disposable contact lens. *Revista Mexicana.de Oftalmologia* 2000; 74:211-214
84. Vantesone DL, Luna JD, Muipo JC, Juarez CP. Effects of topical diclofenac and prednisolone eyedrops in laser in situ keratomileusis patients. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1999; 25:836-841
85. Vetrugno M, Maineo A, Quaranta GM, Cardia L. A randomized, double-masked, clinical study of the efficacy of four nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain control after excimer laser photorefractive keratectomy. *Clinical therapeutics*. 2000; 22:719-731
86. Vetrugno M, Maino A, Quaranta GM, Cardia L. The effect of early steroid treatment after PRK on clinical and refractive outcomes. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2001; 79:23-27
87. Wang D, Jin H, Li Z. The affecting factors of corneal epithelial healing after photorefractive keratectomy. *Chinese.Ophthalmic Research*. 2000; 18:152-153
88. Weinstock VM, Weinstock DJ, Weinstock SJ. Diclofenac and ketorolac in the treatment of pain after photorefractive keratectomy. *Journal of refractive surgery* 12:792-794
89. Westheimer G. Specifying and controlling the optical image on the human retina. *Prog.Retin.Eye Res*. 2006; 25 (1):19-42
90. Yee RW, Yee SB. Update on laser subepithelial keratectomy (LASEK). *Curr.Opin.Ophthalmol*. 2004; 15 (4):333-341
91. Zaczek A, Laurell CG, Zetterstrøm C. Posterior capsule opacification after phacoemulsification in patients with postoperative steroidal and nonsteroidal treatment. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2004; 30:316-320

92. Zaidman GW, Amesur K, Weinstein K. The effect of diclofenac sodium 0.1%. (voltaren) on corneal sensation. IOVS. 1994; 35:ARVO