



**Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**Ιατρική Σχολή**

**Τομέας Χειρουργικός**

**Α Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική**

**Διευθύντρια: Καθηγήτρια Χρυσάνθη Κουτσανδρέα**

**Διδακτορική Διατριβή**

**Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με βήτα  
μεσογειακή αναιμία**

**Δεττοράκη Μαρία**

**Οφθαλμίατρος**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαριλίτα  
Μόσχου**

**Μάρτιος 2019**

Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία

Στον σύζυγό μου, Δημήτρη,  
και τον γιο μας, Μάριο...

*Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου*

02-12-2015

*Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής*

02-02-2016

*Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής*

κκ. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μόσχου Μαριλίτα (επιβλέπουσα), Αναπληρωτής Καθηγητής Μπρούζας Δημήτριος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χατζηστεφάνου Κλειώ

*Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής*

20-02-2019

*Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής*

Καθηγητής Σφηκάκης Πέτρος

*Μέλη της 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής*

κκ. Καθηγήτρια Κουτσανδρέα Χρυσάνθη, Καθηγητής Καττάμης Αντώνιος, Καθηγητής Πικουλής Εμμανουήλ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παπακωνσταντίνου Δημήτριος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μόσχου Μαριλίτα, Αναπληρωτής Καθηγητής Μπρούζας Δημήτριος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χατζηστεφάνου Κλειώ

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διδακτορική διατριβή με τίτλο «Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με βήτα μεσογειακή αναιμία» εκπονήθηκε στο Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Οπτικής Οδού της Α Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς».

Η διατριβή πραγματοποιήθηκε με την επίβλεψη και αμέριστη υποστήριξη των μελών της τριμελούς Επιστημονικής Επιτροπής, κκ. Μόσχου Μαριλίτα, Μπρούζα Δημήτριο και Χατζηστεφάνου Κλειώ. Από τη θέση αυτή θέλω να ευχαριστήσω εγκάρδια τους καθηγητές μου για την καθοριστική και ανεκτίμητη συνεισφορά και τη βοήθειά τους, τόσο κατά τη διάρκεια της μελέτης όσο και κατά τη συγγραφή του παρόντος κειμένου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Λαδά Ιωάννη, ο οποίος υπήρξε μέλος της τριμελούς Επιστημονικής Επιτροπής πριν αφυπηρετήσει, για την πολύτιμη συμβολή του στη έναρξη της μελέτης αλλά και στη συνέχιση και ολοκλήρωσή της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Καττάμη Αντώνιο, υπεύθυνο της Μονάδας Αιματολογίας-Ογκολογίας της Α Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Μαραγκό Κωνσταντίνο, Διευθυντή της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» για την άριστη συνεργασία αλλά και στήριξή τους στην πραγματοποίηση της μελέτης.

Επιστημονική υπεύθυνη του έργου ήταν η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Α Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κα. Μόσχου Μαριλίτα, την οποία ευχαριστώ ιδιαίτερα για την τιμή που μου έκανε να με συμπεριλάβει στην ερευνητική της ομάδα, για την ευκαιρία που μου παρείχε να γνωρίσω καλύτερα τον

Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία

χώρο της έρευνας και για την πολύτιμη συνεισφορά της στην εξέλιξή μου ως οφθαλμιάτρου και ερευνητή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Τσόλκα Δημήτριο για την υπομονή και τεχνική βοήθεια στην εκπλήρωση της μελέτης μου στο Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Οπτικής Οδού του Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς».

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Βαγγέλη και Πάτρα, και την αδελφή μου, Αθηνά, για την ηθική υποστήριξη, συνεχή ενθάρρυνση και εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και μου δείχνουν σε κάθε μου βήμα από τα χρόνια που ήμουν μαθήτρια μέχρι τώρα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου, Δημήτρη, για τη βοήθεια και συμπαράστασή του αλλά και την ανεξάντλητη υπομονή που έδειξε τις ώρες που αφιέρωνα στην ολοκλήρωση της διατριβής μου, ενώ τις στερούσα από τον πολύτιμο οικογενειακό μας χρόνο με τον μικρό μας γιο, Μάριο.

## Όρκος του Ιπποκράτη

Ορκίζομαι στο θεό ότι θα εκπληρώσω τον όρκο μου αυτό και το συμβόλαιο αυτό, σύμφωνα με τη δύναμή μου και την κρίση μου. Ότι θα θεωρώ εκείνον που μου δίδαξε την τέχνη αυτή ίσο με τους γονείς μου. Ότι θα χρησιμοποιήσω τη θεραπευτική δίαιτα μόνο για ωφέλεια των αρρώστων, όσο εξαρτάται από τη δύναμη και την κρίση μου, και υπόσχομαι ότι θα τους προφυλάξω από κάθε βλάβη και αδικία.

Δεν θα χορηγήσω θανατηφόρο φάρμακο σε κανένα, όσο και αν παρακληθώ, ούτε θα υποδείξω τέτοια συμβουλή. Επίσης, δεν θα δώσω σε γυναίκα φάρμακο εκτρωτικό, αγνή και καθαρή θα διατηρήσω τη ζωή μου και την τέχνη μου. Σε όσια σπίτια προσκαλούμαι, θα μπαίνω για το καλό των αρρώστων, κρατώντας τον εαυτό μου μακριά από κάθε θεληματική αδικία ή άλλη διαφθορά και προπάντων μακριά από κάθε αφροδισιακή πράξη.

Όσα δε κατά τη διάρκεια της θεραπείας δω ή και πέρα από τις ασχολίες μου στην καθημερινή ζωή, όσα δεν πρέπει ποτέ να κοινολογούνται στους έξω, θα τα αποσιωπώ, υπολογίζοντας ότι αυτά είναι ιερά μυστικά. Όσο λοιπόν θα τηρώ τον όρκο μου αυτό, και δεν θα το παραβιάζω είτε να πετυχαίνω στη ζωή και την τέχνη μου, έχοντας καλό όνομα πάντοτε ανάμεσα στους ανθρώπους, εάν όμως τον παραβώ και γίνω επίορκος, να πάθω τα αντίθετα.

Δίδοντας αυτό τον όρκο εύχομαι να έχω τη βοήθεια του θεού στη ζωή μου.

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**Δεττοράκη Μαρία**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Ημερομηνία γέννησης:** 18 Μαΐου 1979

**Τόπος γέννησης:** Χανιά

**Τόπος κατοικίας:** Αθήνα

**Υπηκοότητα:** Ελληνική

**Οικογενειακή κατάσταση:** έγγαμη, 1 παιδί

**Διεύθυνση:** Εργατών Τύπου 31, Ηλιούπολη

**Τηλέφωνο:** 6973600024, 2108233485

**Ηλεκτρονική διεύθυνση:** mariadetor@hotmail.com

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

**Διδακτορική Διατριβή – Υποψήφια Διδάκτωρ** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς». Θέμα «Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με βήτα μεσογειακή αναιμία». Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Αναπλ. Καθηγήτρια Μαριλίτα Μόσχου (από 02/02/2016).

**Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας** Οφθαλμολογίας (25/11/2015).

**Πτυχίο Ιατρικής**, Πανεπιστήμιο Ονιδίου, Αγγλόφωνο Τμήμα Ιατρικής, Κωσταντζα, Ρουμανία (1997-2003), βαθμός πτυχίου 7.26  
Αναγνώριση του Πτυχίου της Ιατρικής από Δ.Ο.Α.Τ.Α.Π. (20/10/2005)

**Απολυτήριο Λυκείου** 3<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Ρεθύμνου (1997)

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ – ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ**

- 2016 έως σήμερα Επικουρική Επιμελήτρια Οφθαλμολογίας στο ΓΝΑ «Η Ελπίς»  
(ημερομηνία διορισμού: 10/06/2016)
- 2015-2016 Επιστημονικός Συνεργάτης στο Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Οπτικής Οδού και στο Τμήμα Χειρουργικής Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».
- 2011-2015 Ειδικευόμενη Οφθαλμολογίας, Α Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».
- 2006-2011 Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα της Α Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Βασιλακόπουλου Θεόδωρου με θέμα «Ο ρόλος την κυτταροκινών στον έλεγχο της αναπνοής». Εργασία στο Πειραματικό Χειρουργείο του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» με βασικό αντικείμενο τις μικροχειρουργικές επεμβάσεις σε πειραματόζωα με σκοπό τη νευροφυσιολογική μελέτη της αναπνοής.

## **ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ**

Ιατρού, Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών 2006

Οφθαλμολογία, 2015

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- ΑΓΓΛΙΚΑ** Proficiency in English, The University of Michigan (Μάιος 2010)  
General and Medical English Course, ISIS Oxford School of English, United Kingdom (Αύγουστος 2005)  
Σπουδές στο Αγγλόφωνο Τμήμα της Ιατρικής του Πανεπιστημίου της Κωσταντζας, Ρουμανία (1997-2003)
- ΙΤΑΛΙΚΑ** CELI 2 (Ιούνιος 2006)  
PALSO Επίπεδο B1 (Μάιος 2006)



## **ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**

- **WET LAB ΕΝΔΟΥΑΛΟΕΙΔΙΚΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗΣ** 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Υαλοειδούς- Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα, Ιανουάριος 2016
- **PREHOSPITAL TRAUMA LIFE SUPPORT (PHTLS) COURSE**  
American College of Surgeons, Πάτρα, Νοέμβριος 2008
- **INTERNATIONAL COURSE ON LABORATORY ANIMAL SCIENCE**  
Πιστοποίηση για την πραγματοποίηση πειραμάτων σε ζώα εργαστηρίου, σύμφωνα με τα κριτήρια της Federation of European Laboratory Animal Association, Αθήνα, Σεπτέμβριος-Οκτώβριος 2008
- **ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT (ATLS) COURSE**  
American College of Surgeons, Πάτρα, Νοέμβριος 2006
- **ΒΑΣΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ** Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, Αθήνα, Οκτώβριος 2005
- **Η/Υ Πιστοποίηση ECDL**, Αθήνα, Απρίλιος 2006  
Γνώση και Δυνατότητα Εργασίας σε Ηλεκτρονικό Υπολογιστή, Επεξεργασία κειμένου (Word), Υπολογιστικά Φύλλα (Excel), Παρουσιάσεις (Microsoft PowerPoint), Βάσεις Δεδομένων (Access), Internet Explorer, Statistica, Reference Manager, EndNote

## **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

Ελληνική Οφθαλμολογική Εταιρεία, Ελληνική Εταιρεία για τη Μελέτη των Οφθαλμικών Φλεγμονών και Λοιμώξεων

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. *Toumpanakis D, Vassilakopoulou V, Mizi E, Chatzianastasiou A, Loverdos K, Vraila I, Perlikos F, Tsoukalas D, Giannakopoulou CE, Sotiriou A, Dettoraki M, Karavana V, Vassilakopoulos T. p38 inhibition ameliorates inspiratory resistive breathing-induced pulmonary inflammation. *Inflammation* 2018; 41(5):1873-1887*

2. *Moschos MM, Dettoraki M, Androudi S, Kalogeropoulos D, Lavaris A, Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, Tsatsos M.* The role of histones deacetylase inhibitors in uveal melanoma: current evidence. *Anticancer Res* 2018; 38(7):3817-3824
3. *Brouzas D, Dettoraki M, Andreanos K, Nomikarios N, Koutsandrea C, Moschos MM.* “Double scleral tunnel in tandem” technique for glaucoma drainage tube implants. *Int Ophthalmol* 2018; 38(6):2349-2356
4. *Moschos MM, Dettoraki M, Tsatsos M, Kitsos G, Kalogeropoulos C.* Effect of carotenoids dietary supplementation on macular function in diabetic patients. *Eye Vis (Lond)* 2017;4: 23
5. *Dettoraki M, Kattamis A, Ladas I, Maragkos K, Koutsandrea C, Chatzistefanou K, Laios K, Brouzas D, Moschos MM.* Electrophysiological assessment for early detection of retinal dysfunction in β-thalassemia major patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(7):1349-1358
6. *Brouzas D, Dettoraki M, Lavaris A, Kourvetaris D, Nomikarios N, Moschos MM.* Postoperative eccentric macular holes after vitrectomy and internal limiting membrane peeling. *Int Ophthalmol* 2016; 37(3):643-648
7. *Dettoraki M., Moschos MM.* The role of multifocal electroretinography in the assessment of drug-induced retinopathy: a review of the literature. *Ophthalmic Res* 2016; 56(4):169-177
8. *Moschos MM., Droutsas K., Sioziou A., Dettoraki M., Gazouli M.* Mutational analysis of pre-miR-184 and hsa-mir-568 in Greek patients with sporadic keratoconus. *Cornea* 2016 May;35(5):631-3
9. *Dettoraki M., Dimitropoulou C., Nomikarios N., Moschos MM., Brouzas D.* Generalized seizures and transient contralateral hemiparesis following retrobulbar anesthesia: a case report. *BMC Anesthesiol* 2015 Jul 28;15:108
10. *Dettoraki M., Andreanos K., Davou S., Nomikarios N., Moschos MM., Brouzas D.* Intravitreal cilium associated with retinal detachment 40 years following penetrating eye injury: a case report. *BMC Ophthalmol* 2015 Mar 12;15:25
11. *Glynos C., Toumpanakis D., Loverdos C., Karavana V., Zhou Z., Magkou C., Theocharis S.E., Dettoraki M., Perlikos F., Pavlidou A., Kotsikoris V., Topouzis S., Brouckaert P., Giannis A., Papapetropoulos A., Vassilakopoulos T.* Guanylyl cyclase activation reverses resistive breathing-induced lung injury and inflammation. *Am.J.Respir.Cell.Mol.Biol* 2015 Jun;52(6):762-71

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Δεττοράκη Μ., Δαλιάνης Γ., Μόσχου Μ.** Οφθαλμική προσβολή από το παράσιτο Demodex. *Οφθαλμολογικά Χρονικά* 2016; 2:123-127

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

1. **Δεττοράκη Μ., Δημητρακάς Π., Δουμουχτσής Ε., Μάνη Α., Παγουλάτος Δ., Παρασκευόπουλος Θ., Γεωργάλας Η., Μπρούζας Δ.** Συντονιστής: Κουτσανδρέα Χ. “Αμφιλεγόμενα θέματα στη χειρουργική της ωχράς κηλίδας”. Εισήγηση στα πλαίσια του 46<sup>ου</sup> Πανελληνίου Οφθαλμολογικού Συνεδρίου, 2013, Μεσσηνία, Ελλάδα

## ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Δεττοράκη Μ., Καττάμης Α., Λαδάς Ι., Μαραγκός Κ., Μπρούζας Δ., Λαδάς Δ., Μόσχου Μ.** “Ο ρόλος της ηλεκτροφυσιολογίας στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδή σε ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία”. 51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Προφορική Ανακοίνωση, 2018, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
2. **Μόσχου Μ., Γαζούλη Μ. Γκατζιούφας Ζ., Μπρούζας Δ., Νομικάριος Ν., Δεττοράκη Μ., Sivarprasad S., Μητρόπουλος Π., Χατζηράλλη Ε.** “Επιπολασμός των γονιδιακών πολυμορφισμών του παράγοντα συμπληρώματος Η και του GSTM1 σε ασθενείς με κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια”. 49<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Προφορική Ανακοίνωση, 2016, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
3. **Μπρούζας Δ., Δεττοράκη Μ., Κρασσάς Γ., Λάβαρης Α., Δάβου Σ, Ανδρέανος Κ., Νομικάριος Ν., Λαδάς Ι.** “Οι ρετινοτομές και ρετινεκτομές στην αποκατάσταση των επιπεπλεγμένων αποκολλήσεων του αμφιβληστροειδούς”. 46<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Προφορική Ανακοίνωση, 2013, Μεσσηνία, Ελλάδα

**ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. **Dettoraki M., Droutsas K., Lazaridis A., Kymionis G., Moschos MM.** “Evaluation of macular function and thickness after corneal crosslinking for progressive keratoconus”. *The 23<sup>rd</sup> Winter Meeting of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), e-poster, 2019, Athens, Greece.*
2. **Δεττοράκη M., Γκούντα A., Λάβαρης A., Θειόπουλος I., Δασκολοπούλου K., Ρήγα Φ., Ανυφαντάκη Δ.** “Αποτελέσματα θεραπείας με έλαιο τειόδεντρου σε ασθενείς με βλεφαρίτιδα από το παράσιτο Demodex”. *51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, e-poster, 2018, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα.*
3. **Δεττοράκη M., Λάβαρης A., Πλατάρη K., Ρήγα Φ., Ανυφαντάκη Δ.** “Οπτική τομογραφία συνοχής σε υποπλασία της ωχράς κηλίδας ασθενούς με οφθαλμοδερματικό αλφισμό”. *51<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, e-poster, 2018, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα.*
4. **Perlikos F., Koutsourelakis I., Prezerakos G, Sotiriou A., Dettoraki M., Giannakopoulou C.E., Papalois A., Vassilakopoulos T.** “Resistive Breathing Induced IL-6 Damps the Respiratory Controller Response to Hypercapnic and Hypoxic Stimuli Via the Carotid Body and Augmented It Via the Phrenic Nerve”. *ATS, Poster Presentation, 2016, International Conference, San Francisco, California*
5. **Perlikos F., Koutsourelakis I., Loverdos K., Tzafa G., Papalois A., Dettoraki M., Sotiriou A., Giannakopoulou C.E., Vassilakopoulos T.** “TNF- $\alpha$  induced by resistive breathing downregulates respiratory controller response to hypercapnic and hypoxic stimuli in mice via the carotid body and the vagus nerve”. *ATS, Poster Presentation, 2015, International Conference, Denver, Colorado.*
6. **Δεττοράκη M., Κρασσάς Γ., Νομικάριος N., Δάβου Σ, Ανδρεάνος K., Λάβαρης A., Μπρούζας Δ.** “Ο ρόλος της σιλικόνης σε σύγκριση με το αέριο C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> μετά από ευρεία ρετινεκτομή για την αποκατάσταση επιπελεγμένων αποκολλήσεων του αμφιβληστροειδούς”. *10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, e-poster, 2015, Αθήνα, Ελλάδα*
7. **Δεττοράκη M, Δάβου Σ, Ανδρεάνος K, Νομικάριος N, Μπρούζας Δ.** “Ο ρόλος του αέρα στην πρόληψη υποτροπής αιμορραγίας υαλοειδούς μετά από υαλοειδεκτομή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη”. *47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, e-poster, 2014, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα*

8. **Δεττοράκη Μ**, Ανδρεάνος Κ, Δάβου Σ, Νομικάριος Ν, Μπούζας Δ. “Παρουσίαση περιστατικού με βλεφαρίδα στην υαλοειδική κοιλότητα και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς”. 47<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, e-poster, 2014, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
9. **Dettoraki M.**, Sotiriou A., Giannakopoulou Ch., Roussos Ch., Vassilakopoulos T. “Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) affects the control of breathing in resistive-loaded mice”. 14th State of the Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care and Emergency Medicine, Poster Presentation, 2010, Athens, Greece
10. Sotiriou A., **Dettoraki M.**, Giannakopoulou Ch., Roussos Ch., Vassilakopoulos T. “Interleukin 6 (IL6) affects the control of breathing”. 14th State of the Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care and Emergency Medicine, Poster Presentation, 2010, Athens, Greece
11. Giannakopoulou Ch, **Dettoraki M.**, Sotiriou A., Roussos Ch., Vassilakopoulos T. “Interleukin-10 affects the control of breathing”. American Thoracic Society International Conference, Poster Presentation, 2010, New Orleans, Louisiana
12. Sotiriou A., **Dettoraki M.**, Kastis G., Rentziou I., Priona G., Roussos Ch., Vassilakopoulos T. “Interleukin 6 (IL6) affects the control of breathing”. European Respiratory Society Annual Congress, Poster Presentation, 2007, Stockholm, Sweden

## ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

Ερευνητική υποτροφία: «Η επίδραση των κυτοκινών TNF $\alpha$ , IL-6 και IL-10 στον έλεγχο της αναπνοής» από το Ερευνητικό-Πειραματικό Κέντρο της ELPEN A.E. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας, 2013, Επιστημονικός υπεύθυνος: Καθηγητής Βασιλακόπουλος Θεόδωρος

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	
1.1. Βήτα μεσογειακή αναιμία.....	1
1.1.1. Μορφές.....	1
1.1.2. Κλινικές εκδηλώσεις.....	4
1.1.3. Θεραπεία.....	5
1.1.4. Οφθαλμικές εκδηλώσεις.....	8
1.1.4.1. Τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	9
1.1.4.1.1. Επίπτωση.....	9
1.1.4.1.2. Μηχανισμός τοξικότητας.....	9
1.1.4.1.3. Παράγοντες κινδύνου.....	10
1.1.4.1.4. Διάγνωση.....	11
1.1.4.1.5. Πορεία νόσου.....	21
1.1.4.1.6. Θεραπεία.....	22
1.2. Λειτουργικές εξετάσεις του οφθαλμού.....	23
1.2.1. Ηλεκτροφυσιολογία της όρασης.....	23
1.2.1.1. Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα.....	23
1.2.1.2. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα.....	30
1.2.1.3. Οπτικά προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού.....	32
1.2.1.4. Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα.....	36
1.3. Ανατομικές εξετάσεις του οφθαλμού.....	42
1.3.1. Οπτική τομογραφία συνοχής.....	42
1.3.2. Αυτοφθορισμός βυθού.....	44
2. Σκοπός.....	47
3. Μέθοδοι.....	47

3.1.	Πληθυσμός μελέτης.....	47
3.2.	Πρωτόκολλο μελέτης.....	48
3.3.	Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα.....	49
3.4.	Οπτικά προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού.....	51
3.5.	Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα.....	52
3.6.	Αυτοφθορισμός βυθού.....	54
3.7.	Οπτική τομογραφία συνοχής.....	55
3.8.	Στατιστική ανάλυση.....	56
4.	Αποτελέσματα.....	57
4.1.	Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	57
4.2.	Ευρήματα από τη βυθοσκόπηση.....	57
4.3.	Αποτελέσματα ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος.....	58
4.4.	Αποτελέσματα οπτικών προκλητών δυναμικών ινιακού λοβού.....	63
4.5.	Αποτελέσματα πολυεστιακού ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφ/τος.....	64
4.6.	Αποτελέσματα αυτοφθορισμού βυθού.....	70
4.7.	Αποτελέσματα οπτικής τομογραφίας συνοχής.....	71
5.	Συμπεράσματα-Συζήτηση.....	72
	Περίληψη.....	80
	Abstract.....	82
	Παραπομπές.....	84

# *Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με βήτα μεσογειακή αναιμία*

## *1. Εισαγωγή*

### *1.1. Βήτα μεσογειακή αναιμία*

Η βήτα μεσογειακή αναιμία (β-MA) ή νόσος του Cooley είναι μια κληρονομική νόσος του αίματος, η οποία χαρακτηρίζεται από απουσία ή μειωμένη σύνθεση των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Συγκαταλέγεται ανάμεσα στις πιο κοινές κληρονομικές παθήσεις του αίματος με το ποσοστό των φορέων να κυμαίνεται μεταξύ 1-5% σε παγκόσμιο επίπεδο (1, 2). Η συχνότητα εμφάνισής της είναι αυξημένη στις χώρες της Μεσογείου, στη Μέση Ανατολή, στη Νότια και Ανατολική Ασία, στον Νότιο Ειρηνικό και στη Νότια Κίνα (1, 3). Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης φορέων αναφέρεται στην Κύπρο (14%), στη Σαρδηνία (10,3%) και στη Νοτιοανατολική Ασία. Συγκεκριμένα, στην Ελλάδα ζουν σήμερα περισσότεροι από 3.000 πάσχοντες και η συχνότητα των φορέων της MA είναι υψηλή και αγγίζει το 8% του πληθυσμού (ένας στους δώδεκα).

#### *1.1.1. Μορφές*

Η β-MA εκδηλώνεται με τις παρακάτω τρεις μορφές: την ετερόζυγη ή ελάσσων β-MA, την ενδιάμεση β-MA και την ομόζυγη ή μείζων β-MA (4).



### ***Ετερόζυγη ή ελάσσων***

Η μορφή αυτή της β-MA είναι συνήθως ασυμπτωματική. Επιδείνωση σοβαρή της αναιμίας παρατηρείται επί λοιμώξεων ή κατά τη διάρκεια της κύησης. Η κλινική βαρύτητα της ετερόζυγης β-MA κυμαίνεται από τη σιωπηλή μορφή μέχρι τη βαρύτερη μορφή που υποδύεται κλινική εικόνα ενδιάμεσης β-MA. Επηρεάζεται από το βαθμό αντιρρόπησης της μειωμένης σύνθεσης β-αλυσίδων από την παραγωγή α-αλυσίδων. Γενικά η αιμοσφαιρίνη (Hb) είναι  $< 1-2\text{g/dl}$  της τιμής που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό και η διάγνωση είναι δυνατό να τεθεί μετά τους 6 πρώτους μήνες της ζωής. Οι φορείς διαγιγνώσκονται με την κατάλληλη εργαστηριακή προσέγγιση, συνήθως όταν δεν απαντούν στη σιδηροθεραπεία ή γεννηθεί ένα παιδί με ομόζυγη νόσο.

Τα τυπικά ευρήματα της ετερόζυγης β-MA περιλαμβάνουν ένα σχετικά υψηλό αριθμό ερυθροκυττάρων, μέτρια έως σοβαρή μικροκυττάρωση ( $\text{MCV} < 75\text{fl}$ ), επίχρισμα αίματος που μοιάζει με σιδηροπενία και υποχρωμία ( $\text{MCH} < 26\text{pg}$ ). Στην ηλεκτροφόρηση παρατηρείται  $\text{HbA}_2 > 3,5-7\%$  και σχέση  $\text{HbA}_2/\text{HbA}_1 = 1/20$ , ενώ στο γενικό πληθυσμό είναι  $1/40$ . Η HbF δυνατό να είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Η συγκέντρωση σιδήρου ή φερριτίνης στον ορό είναι συνήθως υψηλή και ο κορεσμός οξυγόνου είναι  $> 20\%$ . Οι φορείς της β-MA δυνατό να αναπτύξουν ανεπάρκεια σιδήρου ή φυλλικού οξέος, ειδικότερα στην κύηση και πρέπει να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της β-MA έχουν 25% πιθανότητα σε κάθε κύηση να αποκτήσουν παιδί με ομόζυγη β-MA (Εικόνα 1).

### ***Ενδιάμεση***

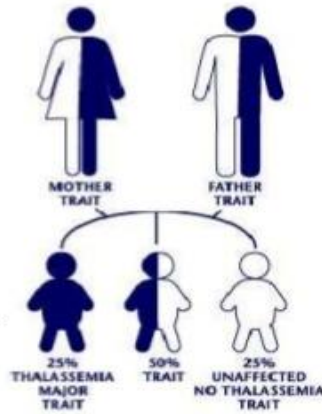
Η κλινική εικόνα της ενδιάμεσης β-MA κυμαίνεται μεταξύ της ετερόζυγης μορφής και της ομόζυγης β-MA. Οι ασθενείς έχουν σπληνομεγαλία και μετρίου

βαθμού αναιμία (Hb 7-10g/dL). Η ενδιάμεση β-MA περιλαμβάνει περιπτώσεις ετερόζυγης β-MA με βαριά έκφραση και διπλές ετερόζυγες μορφές. Η ενδιάμεση β-MA στην κύηση εκφράζεται κλινικά ως ομόζυγη β-MA. Η μορφή αυτή της νόσου δεν απαιτεί ή απαιτεί περιστασιακά μόνο μεταγγίσεις (4). Οι επιπλοκές που παρατηρούνται είναι: χολολιθίαση, αιμοσιδήρωση, λοιμώξεις, υπερσπληνισμός, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, άτονα έλκη κνημών, εξωμυελική ερυθροποίηση και μυελική απλασία.

### ***Ομόζυγη ή μείζων ή αναιμία Cooley***

Στην ομόζυγη μορφή οι πάσχοντες κληρονομούν και από τους δύο γονείς τα υπεύθυνα για τη διαταραχή γονίδια (Εικόνα 1). Η διαταραχή της σύνθεσης των β αλυσίδων οδηγεί στην ελάττωση του συνολικού ποσού της αιμοσφαιρίνης που περιέχεται στο ερυθροκύτταρο και επομένως τη δημιουργία βαριάς υποχρωμίας. Εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής των β αλυσίδων επέρχεται, κατά κανόνα σχεδόν, αύξηση της παραγωγής των γ ή δ αλυσίδων, με αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοτήτων των F και A αιμοσφαιρινών που περιέχονται στα ερυθροκύτταρα. Αναποτελεσματική ερυθροποίηση και βαριά αιμόλυση οδηγούν σε μία κατάσταση γνωστή ως μείζων θαλασσαιμία ή αναιμία Cooley. Το έμβρυο προστατεύεται από σοβαρή νόσηση με την παραγωγή α-αλυσίδων. Όμως, η προστασία αυτή χάνεται μετά τη γέννηση και το προσβεβλημένο νεογνό είναι αναιμικό από τον 3ο μήνα. Ο μυελός είναι έντονα υπερπλαστικός σε προσπάθεια να παράγει νέα ερυθρά. Αυτό απαιτεί αυξημένα ποσά φυλλικού και άρα οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται επαρκή συμπλήρωση με φυλλικό οξύ. Η αποτυχία σε αυτό αυξάνει την πιθανότητα απλαστικής κρίσης. Λόγω των απαιτήσεων για ερυθροποίηση ο μυελός επεκτείνεται και αυτό οδηγεί στο χαρακτηριστικό πρόσωπο και σε μακρά άκρα. Τα παθολογικά

ερυθρά με σωμάτια Heinz φαίνονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, καθώς είναι μικρά ερυθρά με υποχρωμία. Τα εμπύρηνα ερυθρά αντανακλούν το βαθμό της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης.



*Εικόνα 1. Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομής του υπεύθυνου γονιδίου για τη διαταραχή της σύνθεσης των β αλυσίδων και την εκδήλωση της β-μεσογειακής αναιμίας (β-MA). Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της β-MA έχουν 25% πιθανότητα σε κάθε κύηση να αποκτήσουν παιδί με ομόζυγη β-MA.*

### 1.1.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται με την ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνουν:

- ο Αναιμία (Hb <7g/dL), που εμφανίζεται από τους πρώτους μήνες της ζωής
- ο Καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού, αισθητή στην ηλικία των 9-10 χρόνων
- ο Χολολιθίαση, αύξηση του ουρικού οξέος και πιθανόν αρθρίτιδα
- ο Ηπατομεγαλία
- ο Αυξημένη προδιάθεση στις λοιμώξεις

- ο Υπερσπληνισμός
- ο Τυπικό μογγολοειδές προσωπείο
- ο Απουσία ή καθυστέρηση εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
- ο Σακχαρώδη διαβήτη
- ο Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

### **1.1.3. Θεραπεία**

Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της αναιμίας με συστηματικές μεταγγίσεις αίματος, την εξασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και την προφύλαξη από την αιμοσιδήρωση των οργάνων με παράγοντες αποσιδήρωσης. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών παραμένει μέχρι σήμερα η μόνη οριστική θεραπεία για τους ασθενείς με β-MA (4).

#### ***Συστηματικές μεταγγίσεις αίματος***

Πριν τη δεκαετία του 60, οι μεταγγίσεις αίματος χορηγούνταν επί επιπέδων αιμοσφαιρίνης Hb 5-6 g/dL με στόχο τη διατήρηση των πασχόντων στη ζωή, οι οποίοι απείχαν από κάθε φυσιολογική δραστηριότητα και κατέληγαν στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους από λοιμώξεις ή καρδιακή ανεπάρκεια. Από τις αρχές της δεκαετίας του '60, όπου η κοινωνική ένταξη αποτελούσε τον κύριο στόχο της θεραπείας τέθηκαν σε εφαρμογή διάφορα σχήματα μεταγγίσεων. Με επίπεδα Hb 9-10 g/dL, πριν από κάθε μετάγγιση, επιτυγχάνεται σημαντική καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, ελάττωση της συμπτωματολογίας και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Οι μεταγγίσεις με μικρό όγκο αίματος κάθε 2 - 3 εβδομάδες αποτελούν το πλέον αποδοτικό σχήμα. Η θεραπεία θεωρείται ικανοποιητική αν η Hb

διατηρείται σε επίπεδα μεταξύ 9 - 14 g/dL (Ht 27-42%) για τους ενήλικες και μεταξύ 10 - 13 g/dL (Ht 30-39%) για τα παιδιά (1).

Οι επανειλημμένες μεταγγίσεις σχετίζονται με επιπλοκές, οι σημαντικότερες των οποίων είναι οι δερματικές αντιδράσεις, οι μεταδιδόμενες λοιμώξεις και η προοδευτική αύξηση του σιδήρου στον οργανισμό με αποτέλεσμα τη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση και την εκδήλωση επιπλοκών από την καρδιά, τους ενδοκρινείς αδένες και το ήπαρ (5).

### ***Παράγοντες αποσιδήρωσης***

Στην περίπτωση αιμοσιδήρωσης από πολλαπλές μεταγγίσεις, η χρήση παραγόντων αποσιδήρωσης είναι επιτακτική για την αποφυγή των βλαβών που προκαλεί η εναπόθεση σιδήρου στα ζωτικά όργανα (6). Παράγοντες αποσιδήρωσης αποτελούν η δεσφερριοξαμίνη, η δεφερασιρόξη και η δεφεριπρόνη.

#### *Δεσφερριοξαμίνη*

Η δεσφερριοξαμίνη (Desferal) αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης. Είναι ένας χηλικός παράγοντας, που δεσμεύει το σίδηρο, οδηγώντας σε ικανοποιητική αποβολή του συμπλέγματος με τα ούρα και τη χολή. Λόγω της κακής βιοδιαθεσιμότητάς της στην από του στόματος χορήγηση, συνιστάται η παρεντερική χορήγηση.

Οι συχνότερες επιπλοκές από τη χορήγηση της δεσφερριοξαμίνης είναι η τοπική δερματική αντίδραση και η λοίμωξη από *Yersinia enterocolitica* που συνήθως σχετίζεται με τον καθετήρα έγχυσης. Η αλλεργία στο φάρμακο, η οφθαλμική τοξικότητα, η οποία περιγράφεται παρακάτω, και η ωτοτοξικότητα αποτελούν επίσης επιπλοκές από τη χρήση του φαρμάκου (5).

### *Δεφερασιρόζη*

Η δεφερασιρόζη (Exjade) είναι το νεότερο σκεύασμα αποσιδήρωσης, το οποίο προωθεί την απέκκριση του σιδήρου, κυρίως, μέσω των κοπράνων. Ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος σε ασθενείς με μείζονα β-MA ηλικίας άνω των 6 ετών, μετά από αποτυχία ή δυσανεξία στη δεσφερριόξαμίνη σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών και σε ασθενείς με μείζονα β-MA με υπερφόρτωση σιδήρου χωρίς συχνές μεταγγίσεις αίματος. Το κυριότερο πλεονέκτημά της είναι η χορήγησή της από το στόμα άπαξ ημερησίως.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές, δερματικό εξάνθημα, αύξηση της κρεατινίνης του όρου, πρωτεϊνουρία και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (5).

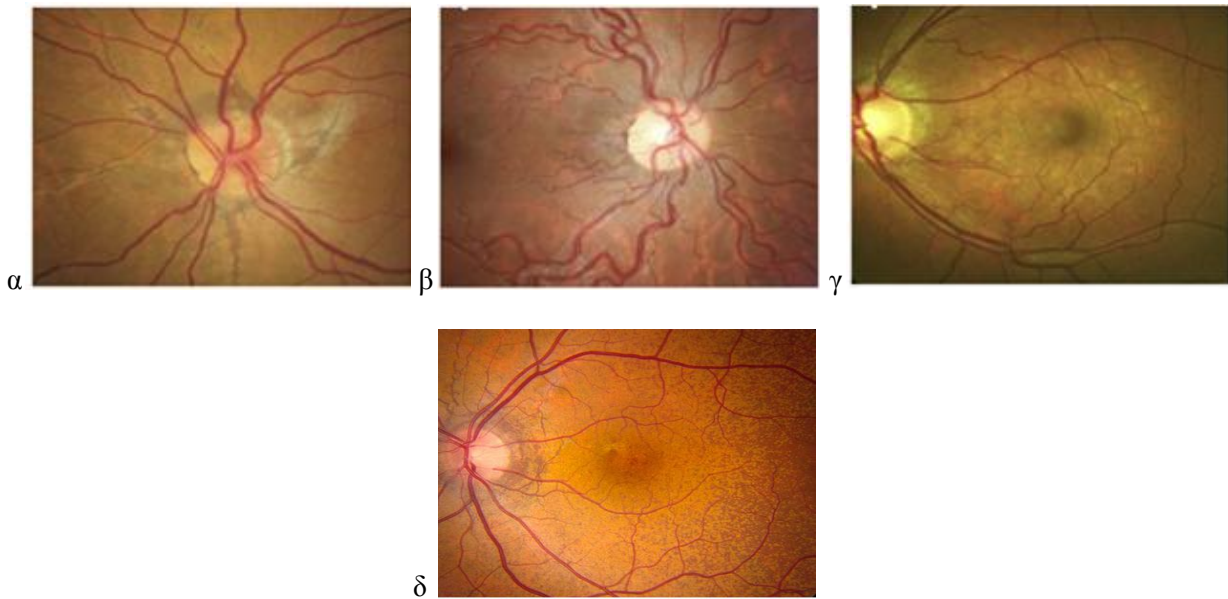
### *Δεφεριπρόνη*

Η δεφεριπρόνη (Ferriprox) αποτελεί τον πρώτο χηλικό παράγοντα που χορηγείται από το στόμα. Έχει υψηλό ποσοστό εντερικής απορρόφησης και οδηγεί σε αποβολή του συμπλέγματός της με το σίδηρο με τα ούρα. Η χορήγηση της δεφεριπρόνης σχετίζεται με καλύτερου βαθμού συμμόρφωση και καλύτερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ασθενείς με θαλασσαιμία.

Η ακοκκιοκυταραιμία αποτελεί τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη δεφεριπρόνη, ωστόσο παρατηρείται σε μικρό αριθμό ασθενών και συγκεκριμένα λιγότερο από 1%. Επίσης, ουδετεροπενία, παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αρθρίτιδα και συμπτώματα από τον γαστρεντερικό σωλήνα έχουν παρατηρηθεί από τη χρήση της δεφεριπρόνης (5).

#### 1.1.4. Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Τα ευρήματα από τους οφθαλμούς που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με β-ΜΑ είναι ο καταρράκτης, η οπτική νευροπάθεια, οι αγγειοειδείς ταινίες, η ελίκωση των αγγείων, τα drusen της οπτικής θηλής, η εικόνα «peau d'orange» (φλοιού πορτοκαλιού) του βυθού, οι εκφυλίσεις του μελάγχρου επιθηλίου και η οξεία απώλεια της όρασης (Εικόνα 2) (7-10). Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εμφανίζονται και στις δύο μορφές της β-ΜΑ, την ομόζυγη και ετερόζυγη (8-10). Η οπτική νευροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια θεωρούνται αποτέλεσμα είτε της συσσώρευσης σιδήρου στον αμφιβληστροειδή λόγω των συχνών μεταγγίσεων είτε της τοξικότητας από τη θεραπεία αποσιδήρωσης και κυρίως από τη δεσφερριτοξαμίνη (11-16).



**Εικόνα 2. Οφθαλμικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία (β-ΜΑ). α) αγγειοειδείς ταινίες, β) ελίκωση των αγγείων, γ) εκφυλίσεις του μελάγχρου επιθηλίου, δ) εικόνα «peau d'orange» (φλοιού πορτοκαλιού) του βυθού και αγγειοειδείς ταινίες.**

### **1.1.4.1. Τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια**

#### **1.1.4.1.1. Επίπτωση**

Μελέτες σε παιδιά και ενήλικες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 1.2-9% (13, 17-20). Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 52 ασθενών με τακτικές μεταγγίσεις και θεραπεία δεσφερριζαμίνης, μόνο 2 ασθενείς βρέθηκε ότι έπασχαν από τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια (3.8%), ενώ σε μια άλλη μελέτη που περιελάμβανε 84 μεταγγιζόμενα παιδιά, μόνο 1 παιδί παρουσίασε εικόνα τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας στην οφθαλμοσκόπηση και στο ΗΑΓ (1.2%) (17, 18). Ωστόσο, σε μια πιο πρόσφατη έρευνα που περιελάμβανε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με β-ΜΑ και χρόνια λήψη δεσφερριζαμίνης το 9% από τους 197 ασθενείς που μελετήθηκαν με αυτοφθορισμό παρουσίασε τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια (20).

#### **1.1.4.1.2. Μηχανισμός τοξικότητας**

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της τοξικότητας της δεσφερριζαμίνης δεν είναι ακόμα γνωστός. Ιστολογικές μελέτες σε οφθαλμούς με τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω της δεσφερριζαμίνης έχουν δείξει αλλοιώσεις στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου που μοιάζουν με αυτές της απόπτωσης των κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί ανομοιόμορφες εκφυλίσεις στην περιοχή του ισημερινού αλλά και του οπισθίου πόλου, διόγκωση και ασβεστοποίηση των μιτοχονδρίων, αποδιοργάνωση των μεμβρανών του πλάσματος, απώλεια των μικρολάχνων και κενотоπίωση του κυτταροπλάσματος. Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου εμφανίζονται διευρυμένα και να προεκβάλλουν στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο, τα οποία σε μερικές περιπτώσεις μοιάζουν αποκολλημένα, στρογγυλά και να



περιέχουν συγκεντρώσεις μελανίνης. Πάχυνση της υπερκείμενης μεμβράνης του Bruch έχει επίσης περιγραφεί (21).

Μια πιο πρόσφατη μελέτη ανέλυσε την απευθείας τοξική δράση της δεσφερριόξαμίνης στις κυτταρικές σειρές των πρωτογενών κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου (cultured primary RPE cells) (22). Τα in vitro αποτελέσματα έδειξαν ότι το φάρμακο ασκεί την τοξική του δράση απευθείας στα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου προκαλώντας τον θάνατό τους και όχι δευτεροπαθώς από την απέκκριση και συνεπώς την απώλεια των ιχνοστοιχείων που προκαλεί, όπως του ψευδαργύρου και του χαλκού. Επίσης, η μελέτη έδειξε ότι ο κυτταρικός θάνατος προκύπτει μετά από ενεργοποίηση των p38 mitogen-activated protein kinases (MAPKs). Οι συγκεκριμένες πρωτεϊνικές κινάσες συμβάλλουν επίσης στον θάνατο των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου από οξειδωτικό στρες.

#### ***1.1.4.1.3. Παράγοντες κινδύνου***

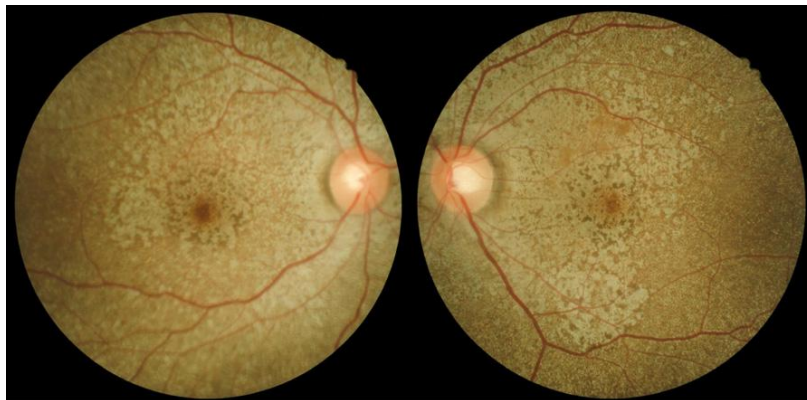
Άμεση συσχέτιση μεταξύ της δόσης του φαρμάκου, των επιπέδων της φερριτίνης στον ορό, των επιπέδων του αιματοκρίτη και της εμφάνισης της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν έχει διαπιστωθεί (9, 13, 23). Συστηματικές παθήσεις που προκαλούν διάσπαση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η μεταβολική εγκεφαλοπάθεια φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την απώλεια όρασης σε ασθενείς με τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω της λήψης δεσφερριόξαμίνης (23-25). Η διάσπαση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού θεωρείται ότι αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο μελάγχρου επιθήλιο και στον αμφιβληστροειδή και επομένως ενισχύει την τοπική τοξική δράση του φαρμάκου.

Έχει αναφερθεί επίσης ότι η μεγάλη ηλικία των ασθενών, η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας με δεσφερριόξαμίνη και η σπληνεκτομή πιθανόν να συνοδεύονται από προχωρημένα στάδια αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με β-ΜΑ (7, 26).

#### **1.1.4.1.4. Διάγνωση**

##### *Κλινική εικόνα*

Διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου, τόσο στην περιφέρεια όσο και στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με β-ΜΑ που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεσφερριόξαμίνη και δεφερασιρόξη (Εικόνα 3).

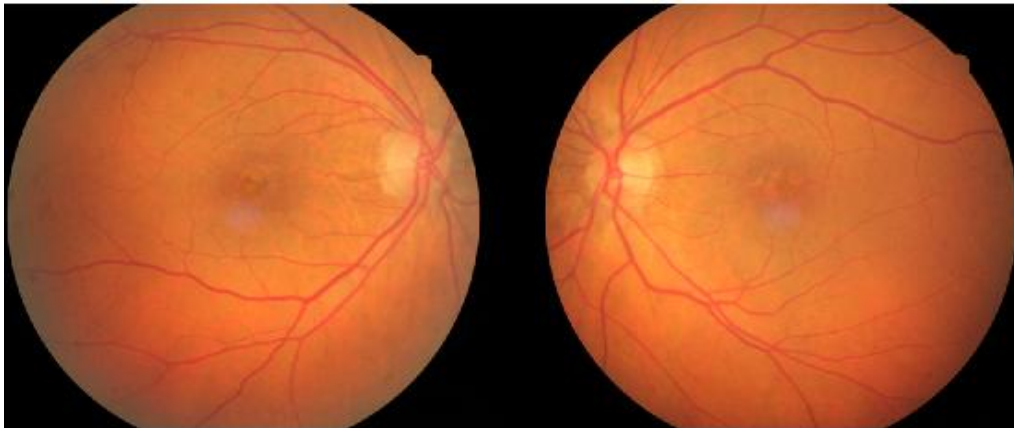


**Εικόνα 3.** Έγχρωμες φωτογραφίες από τους βυθούς των οφθαλμών ενός 34χρονου άνδρα με ομόζυγη β-ΜΑ και υπό αγωγή με υψηλές δόσεις δεσφερριόξαμίνης. Στην εικόνα παρουσιάζονται διάσπαρτες αποχρωματισμένες στικτές αλλοιώσεις που εκτείνονται από τον οπίσθιο πόλο προς την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς (Εικόνα από Wu CH et al, 2014).

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως η αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω της δεσφερριόξαμίνης μπορεί να παρουσιαστεί οφθαλμοσκοπικά με ποικίλες μορφές, όπως οι πολύ ήπιες αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου («loss in transparency») στην ωχρά και την περιφέρεια, ικανές να περάσουν απαρατήρητες στην έμμεση

οφθαλμοσκόπηση, η λεκιθόμορφος δυστροφία των ενηλίκων (adult-onset viteliform macular dystrophy) (Εικόνα 4), η χαρακτηριστική ωχροπάθεια δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye maculopathy) (Εικόνα 5), η δυστροφία Best (Εικόνα 6), η εικόνα αλατοπίπερου («salt and pepper») στην περιοχή της ωχράς ή οι στικτές υπαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις χρωστικής στην ωχρά και την περιφέρεια του αμφιβληστροειδή (11-13, 15, 16, 20, 27-31). Περιθηλαίες, θηλοωχρικές και παραωχρικές εκφυλίσεις του μελάγχρου επιθηλίου έχουν επίσης περιγραφεί (29).

Τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει επίσης περιγραφεί και από το νεότερο σκεύασμα αποσιδήρωσης, τη δεφερασιρόξη. Αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς κηλίδας έχουν παρατηρηθεί μετά τη λήψη δεφερασιρόξης λόγω χρόνιων μεταγγίσεων (32). Οι αλλοιώσεις αυτές της νόσου οδηγούν σε ελλείμματα των οπτικών πεδίων, μείωση της οπτικής οξύτητας, διαταραχές της χρωματικής αντίληψης και νυκταλωπία.



**Εικόνα 4.** Έγχρωμες φωτογραφίες από τους βυθούς των οφθαλμών ενός 54χρονου άνδρα με ενδιάμεση β-ΜΑ και υπό αγωγή με δεσφερριοξαμίνη. Στην εικόνα παρουσιάζεται κιτρινωπή στρογγυλή αλλοίωση στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, η οποία περιβάλλεται από διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς (adult-onset viteliform macular dystrophy). Απεικονίζονται επίσης αγγειοειδείς ταινίες σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς (Εικόνα από Georgakopoulos CD et al, 2018).



*Εικόνα 5. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού 40χρονης γυναίκας με ομόζυγη β-ΜΑ υπό αγωγή με δεσφερριζαμίνη. Η εικόνα παρουσιάζει αλλοιώσεις στην περιοχή της ωχράς κηλίδας δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye maculopathy) (Εικόνα από Bansal V et al, 2004).*

*Εικόνα 6. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού 45χρονης γυναίκας με ομόζυγη β-ΜΑ υπό αγωγή με δεσφερριζαμίνη. Η εικόνα παρουσιάζει μια λεκιθόμορφη αλλοίωση στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (δυστροφία Best) (Εικόνα από Genead MA et al, 2010).*



#### *Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος*

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε ασθενείς με τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια έχουν δείξει πως το σημείο της τοξικότητας εντοπίζεται στο μελάγχρου επιθήλιο και στους φωτοϋποδοχείς (12, 15, 29). Σε ασθενείς με απώλεια της όρασης ή διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου στη βυθοσκόπηση λόγω της λήψης δεσφερριζαμίνης, το ΗΟΓ παρουσιάζεται παθολογικό με μείωση του ύψους της φωτοπικής κορυφής (12, 15, 29), ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο χωρίς συμπτώματα από τους οφθαλμούς, το ΗΟΓ εμφανίζεται φυσιολογικό ή ελάχιστα επηρεασμένο (23). Το ΗΑΓ παρουσιάζεται παθολογικό, κυρίως στις φωτοπικές συνθήκες, όπως φαίνεται και από

το 30 Hz flicker ΗΑΓ, που έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω δεσφερριοξαμίνης (12, 15, 23, 27). Τόσο το κύμα a, όσο και το κύμα b του ΗΑΓ, έχουν περιγραφεί με μειωμένο ύψος ή παράταση του χρόνου εμφάνισης αυτών (29). Επίσης, οι αλλαγές του ΗΑΓ φαίνεται να βελτιώνονται ή ακόμα και να επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι το ΗΑΓ και το ΗΟΓ αποτελούν χρήσιμες εξετάσεις στη διάγνωση της νόσου και επιπλέον είναι ικανές να αποκαλύψουν πιο εκτεταμένες βλάβες από αυτές που φανερώνει η οφθαλμοσκόπηση (29). Τα ΔΙΑ εμφανίζουν παράταση του λανθάνοντα χρόνου εμφάνισης του κύματος P100 σε περίπτωση που η νόσος συνοδεύεται από οπτική νευροπάθεια (30).

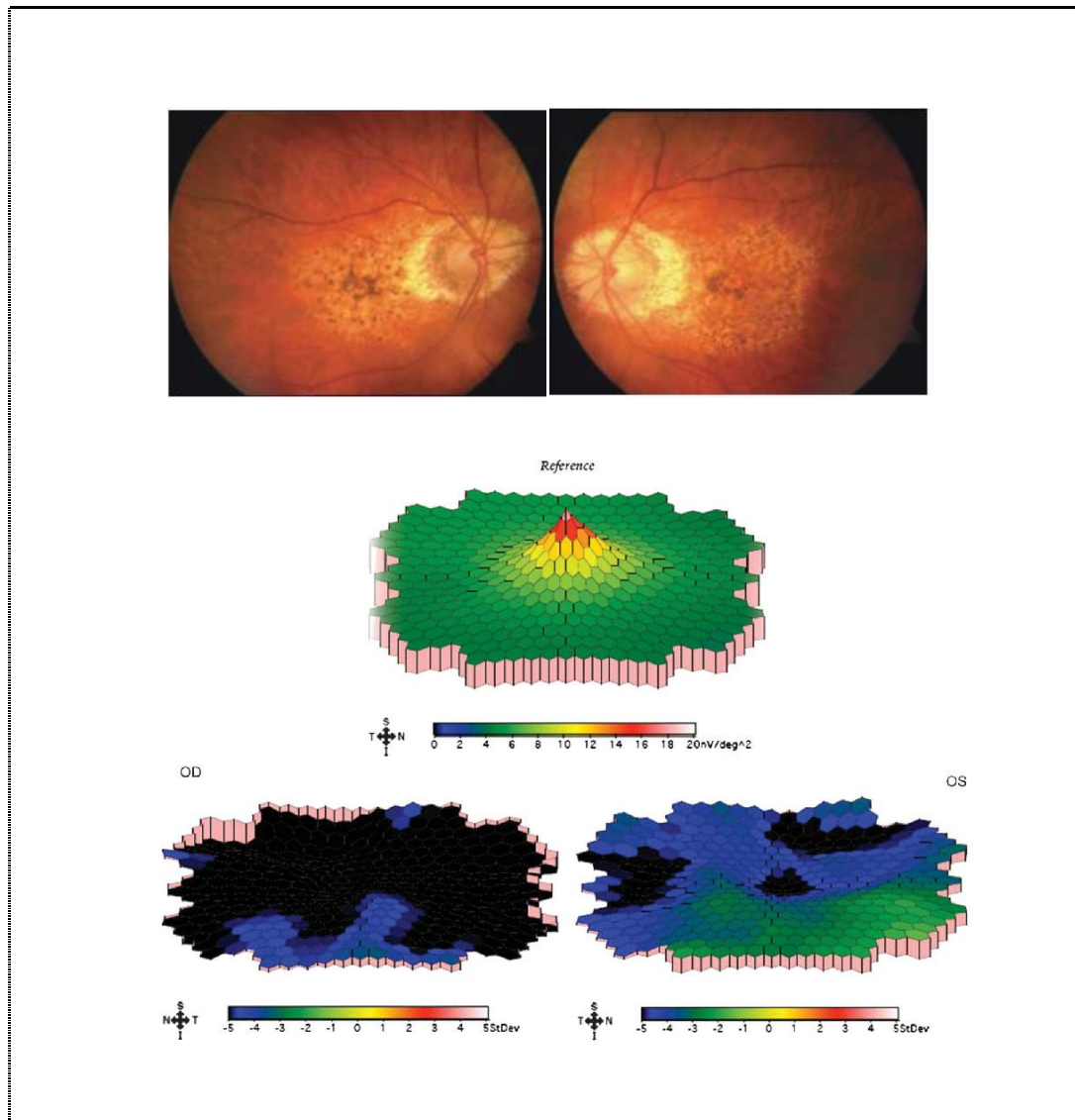
Ο ρόλος του πολυεστιακού ΗΑΓ στην πρόιμη διάγνωση και παρακολούθηση της αμφιβληστροειδοπάθειας που εμφανίζεται σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστός, καθώς στη βιβλιογραφία υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός περιστατικών στα οποία έχει εφαρμοστεί. Συγκεκριμένα, ο Schmidt και οι συνεργάτες του πριν από μία δεκαετία παρουσίασαν έναν ασθενή με ωχροπάθεια δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye maculopathy) λόγω τοξικότητας από τη δεσφερριοξαμίνη, ο οποίος εμφάνισε στο πολυεστιακό ΗΑΓ μειωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα κατά το ήμισυ σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς (33). Την ίδια περίοδο, ο Kertes και η ομάδα του παρουσίασαν έναν ασθενή με διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς λόγω της δεσφερριοξαμίνης με μειωμένη απάντηση των κεντρικών 22° του αμφιβληστροειδούς αμφοτερόπλευρα στο πολυεστιακό ΗΑΓ (34). Οι αλλοιώσεις αυτές επιδεινώθηκαν 4 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου και σταθεροποιήθηκαν μετά την πάροδο 8 μηνών από τη διακοπή του. Ομοίως, το 2010 ο Sen και οι συνεργάτες του παρουσίασαν σημαντικά μειωμένες

τιμές στο πολυεστιακό ΗΑΓ με εξάλειψη της κορυφής στην τρισδιάστατη απεικόνισή του, δηλαδή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του κεντρικού βοθρίου, σε έναν ασθενή που λάμβανε δεσφερριοξαμίνη. (35). Ο ασθενής εμφάνισε συμμετρικές αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7, και αρχικά είχε διαγνωστεί με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας.

### *Οπτικά Πεδία*

Οι πιο συχνές διαταραχές των οπτικών πεδίων είναι η γενικευμένη στένωση του οπτικού πεδίου και τα κεντρικά ή παράκεντρα σκοτώματα (23, 26, 28, 30, 32, 36, 37). Οι αλλοιώσεις στα οπτικά πεδία φαίνεται να υποχωρούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου (21).

Συγκεκριμένα, ο Davies και οι συνεργάτες του έχουν αναφέρει την απώλεια των περιφερικών οπτικών πεδίων με αμφοτερόπλευρα δακτυλιοειδή σκοτώματα σε μία ασθενή 19 ετών με β-MA, η οποία λάμβανε υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας δεσφερριοξαμίνης (12). Τρεις μήνες μετά τη διακοπή των υψηλών δόσεων του φαρμάκου, τα οπτικά πεδία της ασθενούς βελτιώθηκαν σημαντικά, παρόλο που παρέμεινε ένα μικρό σκότωμα στην περιοχή που βρισκόταν το αρχικό δακτυλιοειδές σκότωμα στον ένα οφθαλμό. Οι ίδιοι συγγραφείς έχουν επίσης παρουσιάσει τα οπτικά πεδία ενός ασθενή 24 ετών με β-MA, ο οποίος μεταγγιζόταν τακτικά από 6 μηνών και λάμβανε υψηλές δόσεις δεσφερριοξαμίνης ενδοφλεβίως. Ο ασθενής εμφάνισε μικρά κεντρικά σκοτώματα και στους δύο οφθαλμούς, τα οποία υποχώρησαν εντελώς 21 μέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου (12).

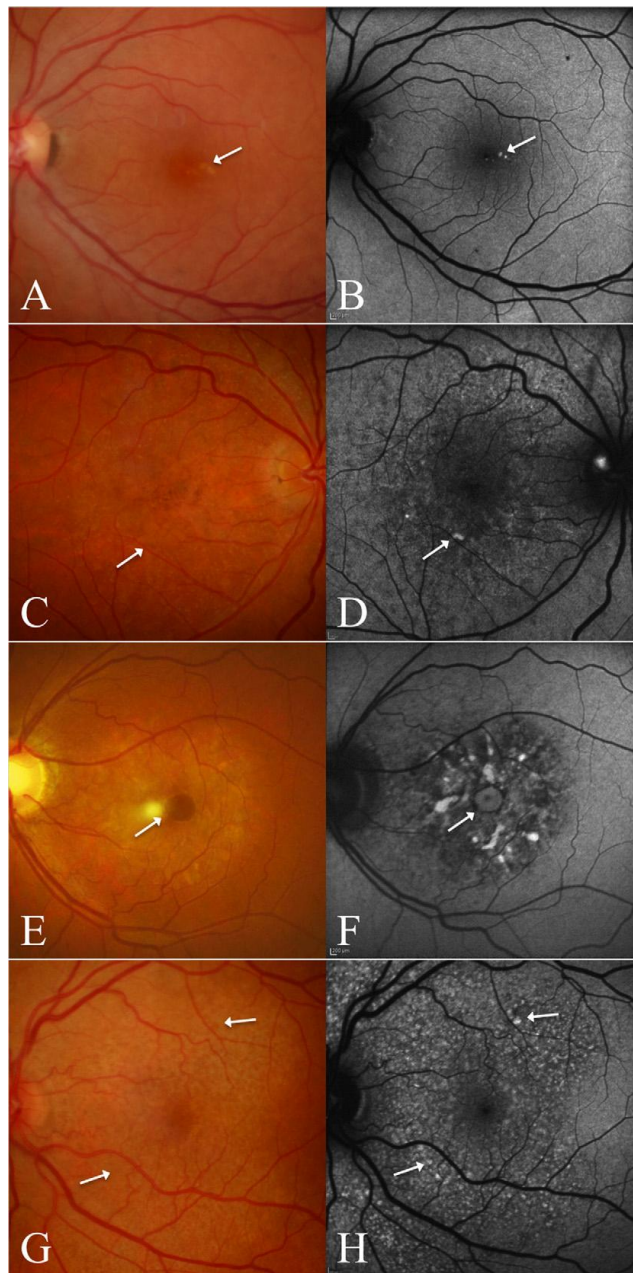


*Εικόνα 7. Έγχρωμες φωτογραφίες από τους βυθούς των οφθαλμών (πάνω) και τρισδιάστατη απεικόνιση του πολυεστιακού ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος (ΗΑΓ) (κάτω) ενός 74χρονου άνδρα με τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια μετά από χρόνια λήψη δεσφερριζαμίνης. Στην εικόνα παρουσιάζονται οι συμμετρικές αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς και η εξάλειψη της κορυφής στην τρισδιάστατη απεικόνιση του πολυεστιακού ΗΑΓ αμφοτερόπλευρα, η οποία αντιπροσωπεύει την ηλεκτρική δραστηριότητα του κεντρικού βοθρίου. Ο ασθενής είχε διαγνωστεί αρχικά με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Εικόνα από Sen P et al, 2010).*

*Αυτοφθορισμός βυθού*

Ο Viola και οι συνεργάτες του το 2012 δημοσίευσαν τέσσερα διαφορετικά μοντέλα (patterns) αυτοφθορισμού ασθενών σε χρόνια θεραπεία με δεσφερριζαμίνη: το ελάχιστης αλλαγής (minimal change), το εστιακό (focal), το κατά τόπους (patchy) και το κοκκώδες (speckled) (20). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 8Α και Β, το ελάχιστης αλλαγής μοντέλο αυτοφθορισμού χαρακτηρίζεται από ελάχιστες, μικρές εστίες αυτοφθορισμού μεγέθους <100 μm σε διάμετρο στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις αντιστοιχούν σε ορατές αλλοιώσεις στη φωτογραφία βυθού. Στο εστιακό μοντέλο αυτοφθορισμού, εμφανίζεται τουλάχιστον μία μεσαίου μεγέθους περιοχή (διαμέτρου >100 μm αλλά <200 μm) σημαντικά αυξημένου αυτοφθορισμού, η οποία κάποιες φορές αντιστοιχεί σε ορατές αλλοιώσεις στη φωτογραφία βυθού. Επιπλέον, πολλαπλές, μικρές, δικτυωτές περιοχές μειωμένης έντασης σε σχέση με το φόντο εμφανίζονται στον οπίσθιο πόλο (Εικόνα 8C και D). Στο κατά τόπους μοντέλο αυτοφθορισμού, τουλάχιστον μία μεγάλου μεγέθους (>200 μm σε διάμετρο) περιοχή σημαντικά αυξημένου αυτοφθορισμού, η οποία προκύπτει από τη συνένωση περιοχών διαφορετικής έντασης υπεραυτοφθορισμού, εντοπίζεται στον οπίσθιο πόλο δίνοντας την εντύπωση εικόνας pattern dystrophy. Στις έγχρωμες φωτογραφίες βυθού οι αλλοιώσεις αυτές είναι ορατές και αντιστοιχούν σε περιοχές υπερμελάγχρωσης και απομελάγχρωσης, αλλά οι παθολογικές αυτές περιοχές είναι μεγαλύτερες στην εικόνα του αυτοφθορισμού από ότι στη φωτογραφία βυθού (Εικόνα 8E και F). Τέλος, το κοκκώδες μοντέλο αυτοφθορισμού περιλαμβάνει μια ποικιλία αλλοιώσεων, οι οποίες εκτείνονται πέρα από την ωχρά κηλίδα και χαρακτηρίζονται από πολλαπλές, μικρές περιοχές ανώμαλα αυξημένου και μειωμένου αυτοφθορισμού. Οι διαταραχές αυτές δεν αντιστοιχούν πάντα σε ορατές αλλοιώσεις στη φωτογραφία βυθού (Εικόνα 8G και H).





**Εικόνα 8. Μοντέλα αυτοφθορισμού βυθού ασθενών σε χρόνια θεραπεία με δεσφερριζαμίνη.** Έγχρωμες φωτογραφίες βυθού παρουσιάζονται στην αριστερή στήλη και εικόνες αυτοφθορισμού βυθού στη δεξιά στήλη. **A,B.** Ελάχιστης αλλαγής (minimal change) μοντέλο αυτοφθορισμού: ελάχιστες, μικρές εστίες αυτοφθορισμού μεγέθους <math><100\ \mu\text{m}</math> σε διάμετρο (βέλος) στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις αντιστοιχούν σε ορατές αλλοιώσεις στη φωτογραφία βυθού, **C,D.** Εστιακό (focal) μοντέλο αυτοφθορισμού: τουλάχιστον μία μεσαίου μεγέθους περιοχή (διαμέτρου >math>100\ \mu\text{m}</math> αλλά <math><200\ \mu\text{m}</math>) σημαντικά αυξημένου αυτοφθορισμού, η οποία κάποιες φορές αντιστοιχεί σε ορατές

αλλοιώσεις στη φωτογραφία βυθού. Επιπλέον, πολλαπλές, μικρές, δικτυωτές περιοχές μειωμένης έντασης σε σχέση με το φόντο εμφανίζονται στον οπίσθιο πόλο, **E,F**. Κατά τόπους (patchy) μοντέλο αυτοφθορισμού: τουλάχιστον μία μεγάλη μεγέθους (>200 μm σε διάμετρο, βέλος) περιοχή σημαντικά αυξημένου αυτοφθορισμού, η οποία προκύπτει από τη συνένωση περιοχών διαφορετικής έντασης υπεραυτοφθορισμού, εντοπίζεται στον οπίσθιο πόλο δίνοντας την εντύπωση εικόνας pattern dystrophy. Στις έγχρωμες φωτογραφίες βυθού οι αλλοιώσεις αυτές είναι ορατές και αντιστοιχούν σε περιοχές υπερμελάγχρωσης και απομελάγχρωσης, αλλά οι παθολογικές αυτές περιοχές είναι μεγαλύτερες στην εικόνα του αυτοφθορισμού από ότι στη φωτογραφία βυθού και **G,H**. Κοκκώδες (speckled) μοντέλο αυτοφθορισμού: μια ποικιλία αλλοιώσεων, οι οποίες εκτείνονται πέρα από την ωχρά κηλίδα και χαρακτηρίζονται από πολλαπλές μικρές περιοχές ανώμαλα αυξημένου και μειωμένου αυτοφθορισμού. Οι διαταραχές αυτές μερικές φορές αντιστοιχούν σε ορατές αλλοιώσεις στη φωτογραφία βυθού (πάνω βέλος) αλλά άλλες φορές όχι (κάτω βέλος) (Εικόνα από Viola F et al, 2012).

#### *Φλουοροαγγειογραφία*

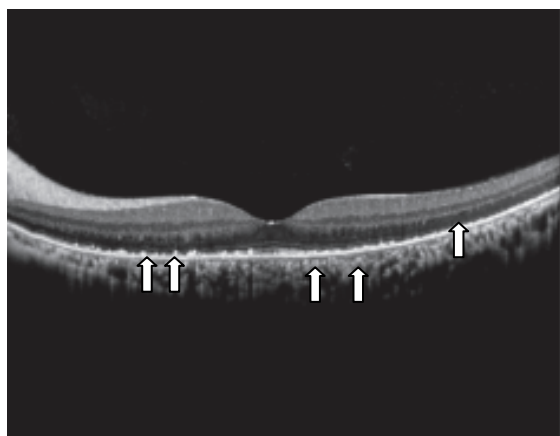
Στα πρώιμα στάδια της νόσου, όπου η οφθαλμοσκόπηση αποκαλύπτει ήπιες αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου (“loss of transparency”), η φλουοροαγγειογραφία δείχνει αποκλεισμό του φθορισμού στην περιοχή της ωχράς κηλίδας στην πρώιμη φάση, ο οποίος ακολουθείται από υπερφθορισμό από χρώση στην όψιμη φάση (Εικόνα 9). Όταν εμφανίζονται διάστικτες περιοχές χρωστικής, η φλουοροαγγειογραφία αποκαλύπτει στικτό φθορισμό στην πρώιμη φάση με όψιμο υπερφθορισμό (13). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν είναι παθογνωμονικά για τη νόσο και με τον ερχομό μη επεμβατικών, υψηλής ανάλυσης απεικονιστικών μέσων, όπως ο αυτοφθορισμός, η χρήση της φλουοροαγγειογραφίας σπάνια απαιτείται για τη διάγνωση της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας στους ασθενείς με β-ΜΑ.



**Εικόνα 9.** Πρώιμη (αριστερά) και όψιμη (δεξιά) φάση φλουοροαγγειογραφίας οφθαλμού με τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω δεσφερριζαμίνης. Παρουσιάζεται αποκλεισμός του φθορισμού στην περιοχή της ωχράς κηλίδας στην πρώιμη φάση και υπερφθορισμός από χρώση στην όψιμη φάση της φλουοροαγγειογραφίας (Εικόνα από Di Nicola M et al, 2015).

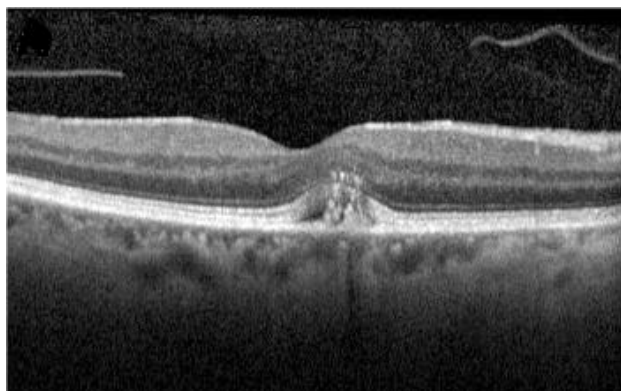
#### *Οπτική τομογραφία συνοχής*

Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) απεικονίζει πολλαπλές υπερανακλαστικές εναποθέσεις στον χοριοειδή, το μελάγχρουν επιθήλιο και τη στιβάδα των έξω και έσω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων (Εικόνα 10) (16). Στην περίπτωση προχωρημένων αλλοιώσεων στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, όπως στη λεκιθόμορφη δυστροφία των ενηλίκων (adult-onset vitelliform macular dystrophy), η OCT απεικονίζει υπερανακλαστικό υλικό στη στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου με υπέγερση των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδή (Εικόνα 11) (10).



**Εικόνα 10.** Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) ωχράς κηλίδας σε τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια από δεσφερριζαμίνη σε ασθενή με ομόζυγη β-ΜΑ. Διακρίνονται οι πολλαπλές υπερανακλαστικές εναποθέσεις στο μελάγχρουν επιθήλιο, τη στιβάδα των έξω και έσω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων και τον

χοριοειδή (βέλη) (Εικόνα από Wu CH et al, 2014)



**Εικόνα 11. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) ωχράς κηλίδας σε τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια από δεσφερριοξαμίνη σε ασθενή με ενδιάμεση β-ΜΑ.** Διακρίνεται υπερανακλαστικό υλικό στο μελάγχρουν επιθήλιο με υπέγερση των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα από Georgakopoulos CD et al, 2018)

#### **1.1.4.1.5. Πορεία νόσου**

Μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον βαθμό υποστροφής της τοξικότητας του αμφιβληστροειδούς μετά τη διακοπή του φαρμάκου, αλλά έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Υπάρχουν εργασίες που δείχνουν πλήρη υποστροφή (17, 38) ή μερική βελτίωση (12, 15, 16, 36) της οπτικής οξύτητας και του ελλείμματος των οπτικών πεδίων μετά τη διακοπή της δεσφερριοξαμίνης, ενώ άλλες αναφέρουν μόνιμες αλλοιώσεις στην όραση (24, 27, 30) ή ακόμα και προοδευτική επιδείνωση των αλλοιώσεων (11, 20, 26, 34). Πρόσφατα, μία μελέτη ανέφερε περαιτέρω επιδείνωση των συμπτωμάτων και της κλινικής εικόνας ενός ασθενή με εικόνα δίκην λεκιθόμορφης ωχροπάθειας μετά την αλλαγή του χηλικού παράγοντα από δεσφερριοξαμίνη σε δεφερασιρόξη (39). Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν πως η οφθαλμοσκοπική εικόνα των αλλοιώσεων του μελάγχρου επιθηλίου

παραμένει παρά τη λειτουργική αποκατάσταση της όρασης μετά τη διακοπή ή τη μείωση της δόσης του φαρμάκου (12, 15, 16, 30, 40).

#### **1.1.4.1.6. Θεραπεία**

Μέχρι στιγμής μοναδική θεραπεία της νόσου αποτελεί η διακοπή ή η μείωση της δόσης του φαρμάκου. Για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου συνιστάται η δόση του φαρμάκου να μην ξεπερνάει τα 50 mg ανά κιλό σωματικού βάρους σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου και στα παιδιά τα 25-30 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (13). Τα νεότερα φάρμακα αποσιδήρωσης είναι πλέον διαθέσιμα στην αγορά, όπως η δεφερασιρόξη και η δεφεριπρόνη, αλλά οι επιπτώσεις της μακροχρόνιας χρήσης τους στον οφθαλμό δεν είναι ακόμα ευρέως γνωστές.

Είναι εμφανές ότι η τακτική οφθαλμολογική εξέταση σε ασθενείς με β-ΜΑ που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης είναι επιτακτική για την ανίχνευση πρώιμων οφθαλμικών αλλοιώσεων. Επίσης, **είναι σημαντική η εύρεση μιας αξιόπιστης και μη επεμβατικής μεθόδου η οποία θα ανιχνεύει τις πρώιμες αλλοιώσεις της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας και θα συμβάλλει σημαντικά στην απόφαση για αλλαγή ή μείωση της θεραπείας αποσιδήρωσης με σκοπό την αποφυγή σοβαρών αλλοιώσεων από τους οφθαλμούς που πιθανόν θα οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη μείωση της όρασης.**

## ***1.2. Λειτουργικές εξετάσεις του οφθαλμού***

### ***1.2.1. Ηλεκτροφυσιολογία της όρασης***

Η ηλεκτροφυσιολογία της όρασης είναι μια αντικειμενική εξέταση των οφθαλμών για την εκτίμηση της λειτουργίας της όρασης. Αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην οφθαλμολογία για την ανίχνευση παθήσεων του οπτικού συστήματος, ακόμα και στα αρχικά στάδια, και τον καθορισμό του επιπέδου της βλάβης στις διάφορες διαταραχές της όρασης. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση της πορείας μιας νόσου και δίνει τη δυνατότητα διαχωρισμού μιας υποκλινικής πάθησης του αμφιβληστροειδούς από μια διαταραχή της οπτικής νευρικής οδού. Είναι επίσης μια χρήσιμη μέθοδος για την εκτίμηση της λειτουργίας της όρασης σε παιδιά και ασθενείς με θολά διαθλαστικά μέσα.

Η ηλεκτροφυσιολογία της όρασης περιλαμβάνει το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, που εξετάζει τη λειτουργία των φωτοϋποδοχέων και των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, το ηλεκτροοφθαλμογράφημα, που εξετάζει τη λειτουργία του μελάγχρου επιθηλίου και την αλληλεπίδρασή του με τους φωτοϋποδοχείς και τα οπτικά προκλητά δυναμικά του ινιακού λοβού, που εξετάζουν τις ενδοκρανιακές οπτικές οδούς.

#### ***1.2.1.1. Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα***

##### ***Αρχές λειτουργίας***

Το ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ) είναι μια ηλεκτροφυσιολογική εξέταση, η οποία χρησιμοποιείται για την αντικειμενική εκτίμηση της λειτουργίας του

αμφιβληστροειδή. Το ΗΑΓ (**full-field ΗΑΓ** ή Ganzfeld ΗΑΓ) αποτελεί τη μαζική απάντηση του νευροαμφιβληστροειδούς σε ένα φωτεινό ερέθισμα, η οποία καταγράφεται με τη χρήση ηλεκτροδίων τα οποία έρχονται σε επαφή με τον κερατοειδή, τον βολβικό επιπεφυκότα ή το δέρμα του κάτω βλεφάρου και με τις κόρες υπό φαρμακευτική μυδρίαση (41). Αλλαγές στις συνθήκες φωτισμού ή στην προσαρμογή του οφθαλμού δίνουν τη δυνατότητα εκτίμησης της λειτουργίας διαφορετικών τύπων κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Σύμφωνα με το International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) Standard for full-field ERG, έξι διαφορετικές απαντήσεις του αμφιβληστροειδή έχουν καθοριστεί:

1. Dark-adapted 0.01 ERG (rod-driven response). Προηγείται της καταγραφής η προσαρμογή του ασθενούς στο σκοτάδι διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών. Το προβαλλόμενο ερέθισμα έχει ένταση  $0.01 \text{ cd.s.m}^{-2}$ .
2. Dark-adapted 3.0 ERG (combined responses arising from photoreceptors and bipolar cells of both the rod and cone systems; rod dominated). Χρησιμοποιείται για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των φωτοϋποδοχέων (των κωνίων και των ραβδίων, με υπεροχή των ραβδίων) και των δίπολων κυττάρων. Η ένταση του ερεθίσματος είναι  $3.0 \text{ cd.s.m}^{-2}$  και στους 3 κύκλους καταγραφής. Είναι γνωστό και ως maximal response.
3. Dark-adapted 10 ERG (combined response with enhanced a-waves reflecting photoreceptor function). Η ένταση του ερεθίσματος είναι  $10 \text{ cd.s.m}^{-2}$ .
4. Dark-adapted 3.0 oscillatory potentials (responses primarily from amacrine cells). Χρησιμοποιείται για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των αμακρίνιων κυττάρων.
5. Light-adapted 3.0 ERG (responses of the cone system; a-waves arise from cone photoreceptors and cone Off- bipolar cells; the b-wave comes from On- and Off-

cone bipolar cells). Χρησιμοποιείται για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των φωτοϋποδοχέων και ON- ή OFF-δίπολων κυττάρων. Η ένταση του ερεθίσματος είναι  $3.0 \text{ cd.s.m}^{-2}$ .

6. Light-adapted 30 Hz flicker ERG (a sensitive cone-pathway-driven response). Το φωτεινό ερέθισμα προβάλλεται με συχνότητα 30 Hz.

Το ISCEV Standard for ERG προτείνει 20 λεπτά προσαρμογή στο σκοτάδι πριν την καταγραφή των σκοτοπικών συνθηκών του ΗΑΓ και 10 λεπτά προσαρμογή στο φως πριν την καταγραφή των φωτοπικών συνθηκών του ΗΑΓ.

Το ΗΑΓ είναι μια πολυφασική απάντηση και περιλαμβάνει τα βασικά κύματα a, b, c και d (Εικόνα 12). Τα τρία πρώτα κύματα εμφανίζονται αμέσως μετά την έκλυση του φωτεινού ερεθίσματος, ενώ το κύμα d εμφανίζεται μετά τη διακοπή του. Τα κύματα αυτά περιλαμβάνουν τη μορφολογία του ΗΑΓ και είναι η συνισταμένη των πολλών δυναμικών δράσης που παράγονται στον αμφιβληστροειδή, μετά από ένα επαρκές φωτεινό ερέθισμα (42).

Για την καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας του ΗΑΓ, είναι απαραίτητη η γνώση ορισμένων βασικών αρχών της φυσιολογίας της όρασης. Στο σκοτάδι οι φωτοϋποδοχείς βρίσκονται σε ηρεμία και υπάρχει ένα συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα που τους διατηρεί ηλεκτρικά σε ένα σταθερό επίπεδο. Αυτό συμβαίνει γιατί τα ιόντα  $\text{Na}^+$  εξέρχονται από το έσω τμήμα του φωτοϋποδοχέα και εισέρχονται στο έξω τμήμα του μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο ένα αρνητικό δυναμικό στο εσωτερικό του κυττάρου. Το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση εκπόλωσης και απελευθερώνει νευροδιαβιβαστή από το συναπτικό άκρο του. Η επίδραση του φωτός και η έκλυση ενέργειας από τη διάσπαση φωτοευαίσθητων χρωστικών έχει ως αποτέλεσμα να κλείνουν οι διάυλοι των ιόντων  $\text{Na}^+$  της κυτταρικής μεμβράνης και τα ιόντα  $\text{Na}^+$  να συσσωρεύονται στην εξωτερική επιφάνεια



του έξω τμήματος του φωτουποδοχέα, με συνέπεια την αύξηση της διαφοράς δυναμικού μεταξύ της επιφάνειας και του εσωτερικού του υποδοχέα (υπερπόλωση). Ακολουθεί η ενεργοποίηση του φωτουποδοχέα και η έκλυση ενός ηλεκτρικού δυναμικού. Η γραφική απεικόνιση αυτού του δυναμικού αποτελεί το κύμα a στο ΗΑΓ. Η διεργασία της αντίληψης του φωτεινού ερεθίσματος δεν σταματά με τη διέγερση των φωτουποδοχέων, αλλά συνεχίζεται με τη μεταβίβαση του ερεθίσματος στον επόμενο νευρώνα, τα δίπολα κύτταρα, που ενεργοποιούνται αυξάνοντας τα ιόντα  $K^+$  στον εξωκυττάριο χώρο των κυττάρων του Muller, μεταβάλλοντας το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης. Η έκλυση αυτού του δυναμικού αποτελεί το κύμα b στο ΗΑΓ (43).

Το κύμα a αποτελεί την πρώτη αρνητική απόκλιση του ΗΑΓ και όπως αναφέρθηκε, εκφράζει την απάντηση των φωτουποδοχέων στο φωτεινό ερέθισμα. Το ύψος, η καθυστέρηση και γενικά η μορφολογία του κύματος εξαρτώνται από την ένταση του φωτεινού ερεθίσματος και την κατάσταση του αμφιβληστροειδή. Σε κατάλληλες συνθήκες φωτισμού το κύμα a είναι δυνατό να διαχωριστεί σε δύο κύματα  $a_1$  και  $a_2$ . Το  $a_2$  καταγράφεται καλύτερα στις σκοτοπικές συνθήκες. Το  $a_1$  χαρακτηρίζεται ως φωτοπικό και προέρχεται από τα κωνία, ενώ το  $a_2$  χαρακτηρίζεται ως σκοτοπικό και προέρχεται από τα ραβδία. Συνήθως αναφέρονται ως  $a_p$  (photopic) και  $a_s$  (scotopic) (44).

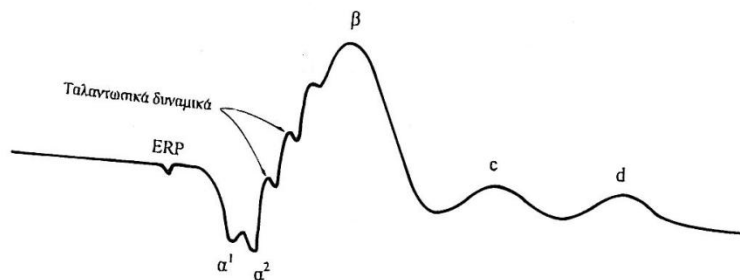
Το κύμα b αποτελεί τη δεύτερη και θετική απόκλιση του ΗΑΓ και εμφανίζεται αμέσως μετά το κύμα a. Το κύμα b προέρχεται από τη βιοηλεκτρική δραστηριότητα των διπόλων κυττάρων αλλά και την ενεργοποίηση των κυττάρων του Müller. Το ύψος και η καθυστέρηση είναι οι βασικές παράμετροι που καθορίζουν το κύμα b. Σε κατάλληλες συνθήκες προσαρμογής (φωτοπικές-σκοτοπικές) μπορεί να διακριθεί σε

$b_p$  (photopic) και  $b_s$  (skotopic). Το  $b_p$  παράγεται από το σύστημα των κωνίων, ενώ το  $b_s$  από το σύστημα των ραβδίων σε σκοτοπικές συνθήκες (44).

Το κύμα  $c$  οφείλεται στη δραστηριότητα του μελάγχρου επιθηλίου, ενώ το κύμα  $d$  είναι μια θετική ή αρνητική απόκλιση, η οποία ακολουθεί το κύμα  $c$  και συμπίπτει χρονικά με την παύση του ερεθίσματος (42, 43).

Το πρώιμο δυναμικό των φωτοϋποδοχέων (early receptor potential: ERP) είναι μια ταχεία και παροδική κυματομορφή, η οποία καταγράφεται σχεδόν αμέσως μετά το φωτεινό ερέθισμα και αποτελείται από ένα θετικό (R1) και ένα αρνητικό τμήμα (R2). Θεωρείται ότι προέρχεται από το έξω τμήμα των φωτοϋποδοχέων, ως αποτέλεσμα της αποδόμησης των δίσκων των φωτοχρωστικών από την απορρόφηση του φωτεινού ερεθίσματος. Η καταγραφή του απαιτεί έντονο ερέθισμα σε προσαρμογή του οφθαλμού στο σκοτάδι. Στην κλινική πράξη το πρώιμο αυτό δυναμικό δεν αναζητείται.

Τα ταλαντωσικά δυναμικά (oscillatory potentials: OPs) είναι μικρές και ταχείες θετικές αποκλείσεις, οι οποίες εμφανίζονται στο ανιόν σκέλος του κύματος  $b$  σε πλέον έντονο ερέθισμα (Εικόνα 12). Πιθανόν να προέρχονται από τις εσωτερικές στοιβάδες του αμφιβληστροειδούς (45). Τα ταλαντωσικά δυναμικά θεωρούνται ευαίσθητοι δείκτες στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (46-48), είναι μειωμένα στο γλαύκωμα (49), στις αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς (50, 51), στις διαταραχές της όρασης λόγω έλλειψης της βιταμίνης A (52), στη συγγενή στάσιμη νυχτερινή τύφλωση (53) και στις τοξικές αμφιβληστροειδοπάθειες από θειοριδαζίνη (54) και σιλδεναφίλη (55).



**Εικόνα 12. Φυσιολογικά επάρματα ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος.** Διακρίνονται το πρώιμο δυναμικό των φωτουποδοχέων (ERP), το κύμα a, που διαχωρίζεται στα κύματα α<sub>1</sub> και α<sub>2</sub>, το κύμα b με τα ταλαντωσικά δυναμικά, το κύμα c και το κύμα d.

Η ηλεκτροφυσιολογική απάντηση των κωνίων απομονώνεται από αυτή των ραβδίων όταν λευκό φως εφαρμόζεται με συχνότητα ερεθισμού 25-30 ερεθισμάτων το δευτερόλεπτο (30 Hz flicker). Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι ο χρόνος που απαιτείται μεταξύ δύο ερεθισμάτων για την επαναφόρτιση των φωτουποδοχέων είναι διαφορετικός για τα κωνία και τα ραβδία. Συγκεκριμένα, ο χρόνος αυτός είναι μεγαλύτερος για τα ραβδία που χρειάζονται 100 ms για να επανέλθουν στην αρχική τους δραστηριότητα μετά από ένα φωτεινό ερέθισμα. Εξαιτίας αυτού, πάνω από μία συχνότητα 10 ερεθισμάτων ανά δευτερόλεπτο δεν είναι δυνατό να καταγραφεί σκοτοπικό flicker ΗΑΓ. Αντίθετα, ο χρόνος επαναφοράς των κωνίων στην προηγούμενη κατάστασή τους μετά από φωτεινό ερέθισμα είναι μικρότερος. Επομένως, με συχνότητα ερεθισμού 25-30 ερεθισμάτων ανά δευτερόλεπτο και με τη χρήση μονοχρωματικής ακτινοβολίας μετά προσαρμογή στο σκότος, το flicker ΗΑΓ που καταγράφεται εκφράζει τη λειτουργικότητα των κωνίων.

### **Κλινικές εφαρμογές**

Το ΗΑΓ αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση πολλών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς, συγγενών και επίκτητων. Παραδείγματα αποτελούν η

μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (56), η δυστροφία κωνίων-ραβδίων (56), η συγγενής στάσιμη νυχτερινή τύφλωση (57), η συγγενής αχρωματοψία (58), η συγγενής αμαύρωση του Leber (59), οι αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς (60), τα σύνδρομα των λευκών κηλίδων (61), η αμφιβληστροειδοπάθεια που συνοδεύεται από κακοήθεια (62) και μελάνωμα (63) και οι τοξικές αμφιβληστροειδοπάθειες (64).

Ωστόσο, είναι γνωστό ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη λήψη του ΗΑΓ, όπως η ηλικία, το φύλο, η αναισθησία και η τεχνική που χρησιμοποιείται σε κάθε εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας (64). Στην εφηβεία το κύμα b του ΗΑΓ αποκτά το μέγιστο ύψος του, το οποίο μειώνεται σταδιακά από την εφηβεία μέχρι τη γεροντική ηλικία. Επίσης, εμφανίζεται ευρύτερο στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες και μειωμένο σε μύopes ασθενείς άνω των 6 διοπτριών. Ένας περιορισμός που χαρακτηρίζει το ΗΑΓ είναι ότι τουλάχιστον το 20% του αμφιβληστροειδούς πρέπει να έχει επηρεαστεί προκειμένου να εμφανιστούν οι διαταραχές στην καταγραφή του, εφόσον αντιπροσωπεύει τη μαζική απάντηση ολόκληρου του αμφιβληστροειδή (64). Επιπλέον εμφανίζεται φυσιολογικό όταν η βλάβη περιορίζεται στην ωχρά κηλίδα.

Το **εστιακό ΗΑΓ** (focal ERG) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της λειτουργίας των κεντρικών 9° του αμφιβληστροειδούς. Αντιπροσωπεύει την απάντηση των κωνίων και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση διαταραχών στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (53).

Το **pattern ΗΑΓ** (ΗΑΓ σκακιέρας) καταγράφεται κατόπιν ερεθισμού του αμφιβληστροειδούς με εναλλασσόμενα φωτεινά και σκοτεινά τετραγωνάκια άλλοτε άλλης έκτασης και με σταθερή συχνότητα εναλλαγής (65). Το pattern ΗΑΓ αποτελεί δείκτη της λειτουργικότητας της ωχράς κηλίδας και της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων (65). Επομένως, ελαττωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα στο pattern ΗΑΓ

εμφανίζεται στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (66), στη νόσο Stargardt (67), στις τοξικές ωχροπάθειες (23) και σε παθήσεις της στοιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων, όπως το γλαύκωμα (68), τις οπτικές νευροπάθειες και την ιδιοπαθή νόσο των γαγγλιακών κυττάρων (65). Επίσης, το pattern ΗΑΓ είναι χρήσιμο στον διαχωρισμό των παθήσεων της ωχράς από αυτές του οπτικού νεύρου όταν τα ΔΙΑ είναι παθολογικά (69) και στη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης με ή χωρίς ιστορικό οπτικής νευρίτιδας (70).

### ***1.2.1.2. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα***

#### ***Αρχές λειτουργίας***

Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ) είναι μια τεχνική με την οποία μπορούμε να μελετήσουμε την ηλεκτρική και μεταβολική δραστηριότητα των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδή και ιδιαίτερα του μελάγχρου επιθηλίου όπως επίσης και ένας έμμεσος τρόπος καταγραφής των οφθαλμικών κινήσεων. Είναι μια συνολική απάντηση που μας δίνει τη δυνατότητα να μελετήσουμε και να εκτιμήσουμε το μέγεθος και τη σημασία μεταβολών στον αμφιβληστροειδή ακόμα και στα αρχικά στάδια όταν οι διαταραχές δεν είναι κλινικά εμφανείς (71).

Το ΗΟΓ είναι γνωστό από το 1922. Η καταγραφή του βασίζεται στο γεγονός ότι ο οφθαλμικός βολβός συμπεριφέρεται ως ένα ηλεκτρικό δίπολο. Πρώτη φορά αυτή η ηλεκτρική συμπεριφορά του οφθαλμού αναφέρθηκε από τον Emil Du Bois το 1849. Πιο συγκεκριμένα, ανέφερε πως ο κερατοειδής εμφανίζεται ηλεκτροθετικότερος του οπισθίου πόλου του οφθαλμού. Υπάρχει μια διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού της τάξης περίπου 1-6 mV μεταξύ του θετικά φορτισμένου κερατοειδή και του αρνητικά φορτισμένου οπισθίου πόλου. Αυτή η διαφορά

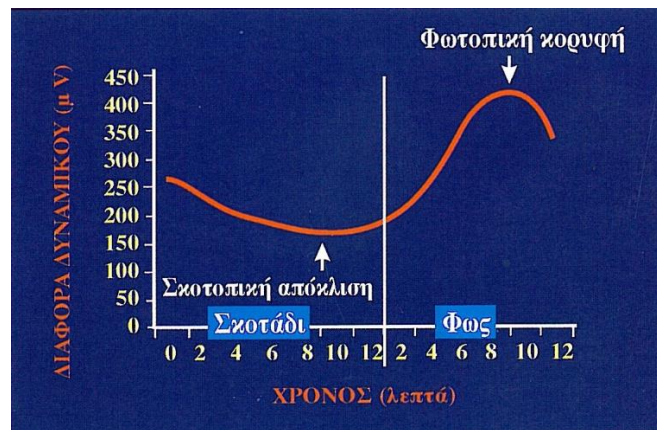
δυναμικού ονομάζεται δυναμικό ηρεμίας του βολβού. Αυτό το δυναμικό διαχέεται στους περιβάλλοντες ιστούς, από όπου είναι δυνατό να καταγραφεί αν τοποθετηθούν ηλεκτρόδια στον έξω κανθό με ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στο μεσόφρυο και αλλάζει με τις κινήσεις των ματιών. Η καταγραφή αυτή των μεταβολών του ηλεκτρικού δυναμικού ονομάζεται ηλεκτροοφθαλμογράφημα (44).

Η συστηματική μελέτη του ΗΟΓ και η τυποποίησή του με έμφαση στη χρήση του στην κλινική πράξη οφείλεται κυρίως στον Arden (72). Κατά την προσαρμογή στο σκότος, το ύψος του ΗΟΓ σταδιακά μειώνεται για να φτάσει στο κατώτερο σημείο του το οποίο ονομάζεται σκοτοπική αρνητική απόκλιση (dark trough). Ο χρόνος που χρειάζεται για την εμφάνιση της απόκλισης αυτής ονομάζεται χρόνος σκοτοπικής αρνητικής απόκλισης (dark trough time) και υπολογίζεται ότι είναι 9-10 λεπτά. Κατά την προσαρμογή στο φως, το ύψος του ΗΟΓ σταδιακά αυξάνεται για να φτάσει στο υψηλότερο σημείο του το οποίο ονομάζεται φωτοπική κορυφή (light peak). Ο χρόνος που χρειάζεται για την εμφάνιση της κορυφής αυτής ονομάζεται χρόνος φωτοπικής κορυφής (light peak time) και συνήθως είναι 7-9 λεπτά. Ως αποτέλεσμα παίρνουμε τη γραφική παράσταση που φαίνεται στην Εικόνα 13.

Περισσότερο γνωστός και ευρύτερα χρησιμοποιημένος είναι ο δείκτης του Arden, ο οποίος δίνεται από τον τύπο

$$\text{Δείκτης του Arden} = (\text{φωτοπική κορυφή/σκοτοπική αρνητική απόκλιση}) \times 100$$

Φυσιολογικές τιμές του δείκτη αυτού θεωρούνται οι τιμές ανάμεσα σε 162 και 228, αλλά οι κάτω του 180 θα πρέπει να προβληματίσουν τον εξεταστή ως αμφίβολες.



*Εικόνα 13. Φυσιολογική καμπύλη ηλεκτροοφθαλμογραφήματος. Παρουσιάζονται η σκοτοπική αρνητική απόκλιση και η φωτοπική κορυφή μετά από 12 λεπτά προσαρμογής στο σκοτάδι και 12 λεπτά προσαρμογής στο φως (Εικόνα από Φωτίου Φ, 1999).*

### **Κλινικές εφαρμογές**

Κλινικά το ΗΟΓ είναι χρήσιμο για την εκτίμηση της λειτουργίας του μελάγχρου επιθηλίου στη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (73), τη νόσο του Best (74), τη νόσο του Stargardt (67) και την τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω της λήψης δεσφερριοξαμίνης (29) και θειοριδαζίνης (75).

### **1.2.1.3. Οπτικά προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού**

#### **Αρχές λειτουργίας**

Τα οπτικά προκλητά δυναμικά του ινιακού λοβού (ΔΙΛ) αποτελούν μια εξέταση για την εκτίμηση της λειτουργικότητας ολόκληρης της οπτικής οδού, η οποία ξεκινάει

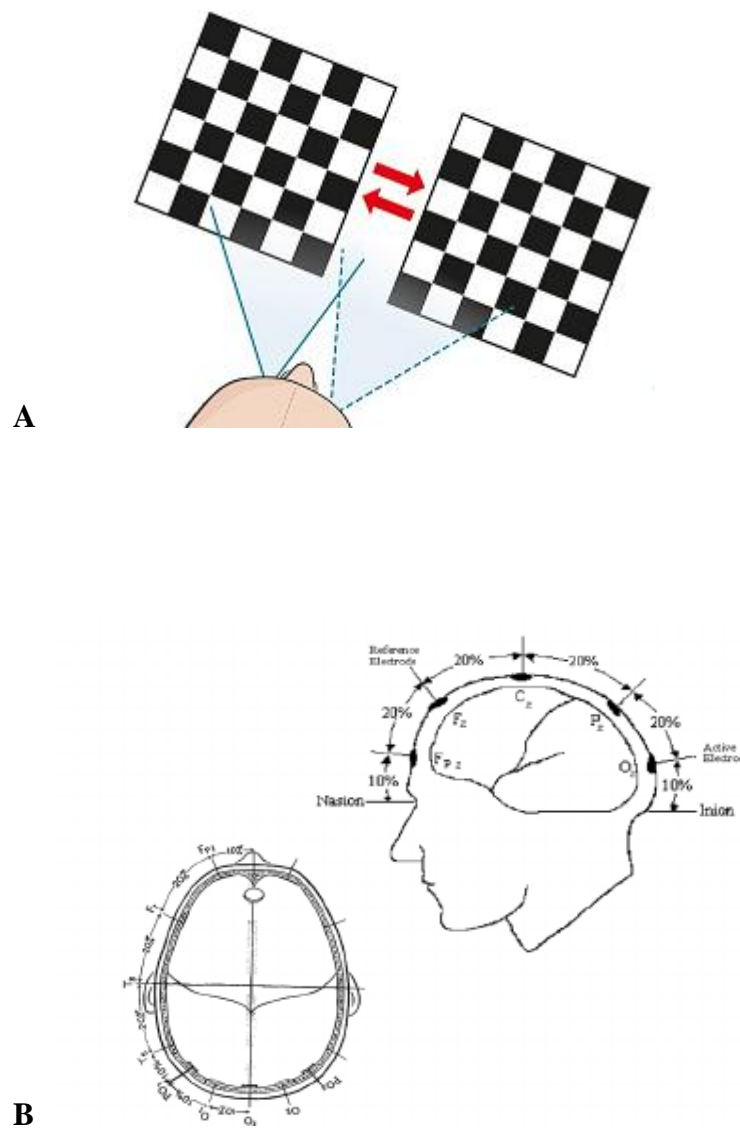
από τον αμφιβληστροειδή και καταλήγει στον οπτικό φλοιό του ινιακού λοβού (76). Η είσοδος ενός φωτεινού ερεθίσματος στον αμφιβληστροειδή έχει ως τελική συνέπεια την εκπόλωση των γαγγλιακών κυττάρων, η οποία οδηγεί στην πυροδότηση δυναμικών ενέργειας κατά μήκος των ινών του οπτικού νεύρου. Η κεντρομόλος πορεία των δυναμικών ενέργειας προς τα κύτταρα των έξω γονατωδών σωμάτων αποτελεί την αιτία για τη δημιουργία δυναμικών, τα οποία, ανάλογα με το είδος της σύναψης και των νευροδιαβιβαστών, προκαλούν την εμφάνιση μετασυναπτικών δυναμικών ενέργειας ή την εμφάνιση ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών. Τα δυναμικά ενέργειας που εμφανίζονται ως συνέπεια των μετασυναπτικών δυναμικών ενέργειας, διαμέσου των ινών της οπτικής ακτινοβολίας, φτάνουν στον οπτικό φλοιό και δημιουργούν πάλι μετασυναπτικά δυναμικά ενέργειας ή ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά. Τα φλοιώδη οπτικά προκλητά δυναμικά αντανακλούν μια δραστηριότητα μετασυναπτικών δυναμικών ενέργειας και ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών και δίνουν μια σύνθετη κυματομορφή με εναλλαγές στην πολικότητα (θετικά-αρνητικά) και με μικρότερα ή μεγαλύτερα επάρματα στην επαναληπτικότητα της (44).

Τα ΔΙΑ αποτελούν, επομένως, το ηλεκτρικό σήμα που καταγράφεται σε σημείο που αντιστοιχεί στον ινιακό φλοιό μετά από οπτικό ερεθισμό του αμφιβληστροειδούς με φως στροβοσκοπίου (flash ΔΙΑ) ή με διαμορφωμένα φωτεινά ερεθίσματα σε μορφή σκακιέρας ή δικτυωτού με εναλλαγή φωτεινού-σκοτεινού (pattern ΔΙΑ) (Εικόνα 14) (77).

Η κυματομορφή των ΔΙΑ μετά από ερεθισμό με pattern reversal είναι η P100, που σημαίνει θετικό δυναμικό με καθυστέρηση 100 ms (Εικόνα 15). Στην κλινική πράξη αξιολογούνται κυρίως η καθυστέρηση και το ύψος του κύματος P100. Η καθυστέρηση, δηλ. ο λανθάνων χρόνος ανάμεσα στην εφαρμογή του ερεθίσματος και

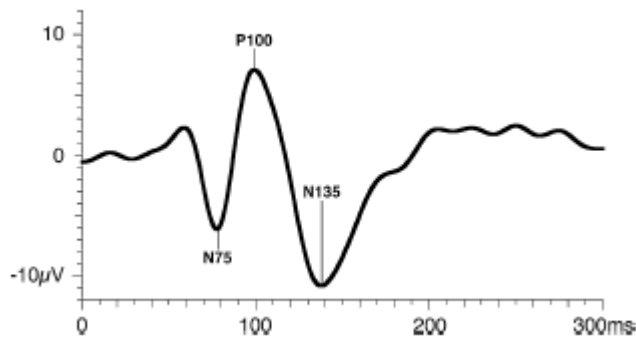


στην εμφάνιση του ΔΙΛ, υπολογίζεται από την έναρξη του ερεθισμού ως το σημείο μέγιστης ανάπτυξης του P100, ενώ το ύψος υπολογίζεται από το σημείο της ισοηλεκτρικής γραμμής έως την κορυφή του P100. Το ύψος έχει μικρότερη κλινική σημασία από ότι η καθυστέρηση εξαιτίας της μεγάλης ποικιλίας που εμφανίζει ακόμα και σε φυσιολογικά άτομα (44).



**Εικόνα 14. Καταγραφή των οπτικών προκλητών δυναμικών ινιακού λοβού (ΔΙΛ).** Α. Το ηλεκτρικό σήμα που καταγράφεται με τα ΔΙΛ προκύπτει μετά από οπτικό ερεθισμό του αμφιβληστροειδούς με διαμορφωμένα φωτεινά ερεθίσματα σε μορφή σκακιέρας

με εναλλαγή φωτεινού-σκοτεινού, **B**. Για την καταγραφή χρησιμοποιείται ένα διπολικό σύστημα ηλεκτροδίων. Το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται στο δέρμα του τριχωτού της κεφαλής στη μέση γραμμή 1-2 cm πάνω από το ινιακό όγκωμα, ενώ το άλλο στο δέρμα του μετώπου στη μέση γραμμή στην κορυφή του τριχωτού της κεφαλής (Εικόνα από Afrasiabi S et al, 2012).



*Εικόνα 15. Φυσιολογική καμπύλη οπτικών προκλητών δυναμικών ινιακού λοβού. Απεικονίζεται το κύμα P100, το οποίο σημαίνει θετικό δυναμικό με καθυστέρηση 100 ms. Στην κλινική πράξη αξιολογούνται κυρίως η καθυστέρηση και το ύψος του κύματος P100.*

Τα ΔΙΑ επηρεάζονται από την ηλικία του ασθενούς, τα διαθλαστικά σφάλματα, την αδυναμία προσήλωσης και τη μύση. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι τα ΔΙΑ επηρεάζονται από τη λειτουργική ικανότητα της ωχράς κηλίδας, καθώς η ωχρά αντιπροσωπεύεται στον ινιακό φλοιό από περιοχή μεγαλύτερη από ότι ο περιφερικός αμφιβληστροειδής. Προκειμένου, λοιπόν, να διαγνωστεί ή να αποκλειστεί μια αλλοίωση στα ΔΙΑ λόγω δυσλειτουργίας στην ωχρά, τα ΔΙΑ μπορούν να συνδυαστούν με το pattern ΗΑΓ ή με το πολυεστιακό ΗΑΓ (78).

### ***Κλινικές εφαρμογές***

Στην κλινική πράξη τα flash ΔΙΑ χρησιμοποιούνται για την αδρή αξιολόγηση της οπτικής λειτουργίας σε παιδιά και σε άτομα που δεν συνεργάζονται λόγω άνοιας, κακής προσήλωσης ή νυσταγμού. Επίσης, είναι χρήσιμα σε περιπτώσεις αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς ή βαριάς κερατοπάθειας, όπου το ΗΑΓ είναι αδύνατο να καταγραφεί.

Παθολογικά ΔΙΑ μπορεί να προκύψουν λόγω βλάβης στον αμφιβληστροειδή, το οπτικό νεύρο, την οπτική οδό, την οπτική ακτινοβολία και τον οπτικό φλοιό. Η πιο σημαντική κλινική εφαρμογή των ΔΙΑ είναι η διερεύνηση ασθενών με οπτική νευρίτιδα. Συγκεκριμένα, σε οπτική νευρίτιδα με απομυελινωτική νόσο το ύψος του P100 μπορεί να είναι φυσιολογικό αλλά ο λανθάνων χρόνος είναι παρατεταμένος (79). Παράταση του λανθάνοντος χρόνου έχει επίσης παρατηρηθεί σε έλλειψη βιταμίνης B12, σε νωτιαιοπαραεγκεφαλιδική εκφύλιση και σε νόσο Πάρκινσον. Τέλος, σε τοξικές νευροπάθειες παρατηρείται μείωση του ύψους του κύματος P100, ενώ οι κεντρικές αμφιβληστροειδικές παθήσεις σπάνια προκαλούν παράταση του λανθάνοντος χρόνου εμφάνισης του κύματος P100.

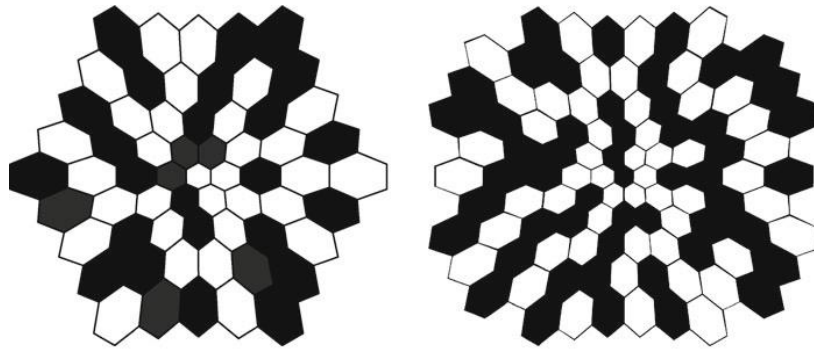
#### ***1.2.1.4. Πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα***

##### ***Αρχές λειτουργίας***

Το πολυεστιακό ΗΑΓ, το οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Sutter και Tran το 1992, παρέχει τη δυνατότητα ταυτόχρονης καταγραφής πολλών διαφορετικών τοπικών ΗΑΓ από διαφορετικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς σε

έκταση 30° του οπτικού πεδίου (80). Με τον τρόπο αυτό γίνεται δυνατή για πρώτη φορά η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της ωχράς κηλίδας.

Η συσκευή παραγωγής του φωτεινού ερεθίσματος αποτελείται από μια οθόνη η οποία εμφανίζει έναν αριθμό εξαγώνων, το μέγεθος των οποίων αυξάνει προοδευτικά από το κέντρο προς την περιφέρεια, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 16.



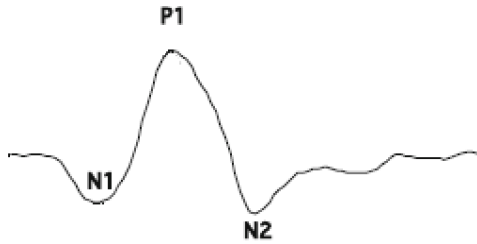
*Εικόνα 16. Απεικόνιση των εξαγώνων που εμφανίζονται στην οθόνη παραγωγής του ερεθίσματος του πολυεστιακού ΗΑΓ. Παρουσιάζονται 61 (αριστερά) και 103 (δεξιά) εξάγωνα το μέγεθος των οποίων αυξάνει προοδευτικά από το κέντρο προς το περιφέρεια. Κάθε εξάγωνο εναλλάσσεται από άσπρο σε μαύρο με ψευδοτυχαία αλληλουχία (binary m sequence) και συχνότητα 75 Hz. (Εικόνα από Hood et al, 2012)*

Είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση των κωνίων δεν είναι σταθερή σε όλες τις περιοχές του αμφιβληστροειδούς. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση κωνίων εμφανίζεται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, ενώ όσο αυξάνεται η απόσταση από αυτήν προς την περιφέρεια του αμφιβληστροειδή, η συγκέντρωσή τους μειώνεται. Για τον λόγο αυτό, τα εξάγωνα της οθόνης ερεθισμού του πολυεστιακού ΗΑΓ αυξάνονται σε μέγεθος από το κέντρο, το οποίο αντιστοιχεί στην ωχρά κηλίδα, προς την περιφέρεια με σκοπό την παραγωγή περίπου ίσων τοπικών ΗΑΓ.

Όπως αναφέρθηκε, η οθόνη παραγωγής του ερεθίσματος εξετάζει την περιοχή του οπισθίου πόλου και σε έκταση που αντιστοιχεί στις 30° του οπτικού πεδίου. Στην

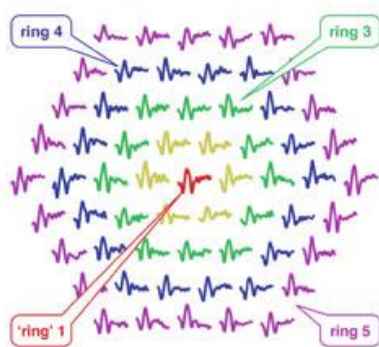
οθόνη εμφανίζονται είτε 61 είτε 103 είτε 241 εξάγωνα και κάθε εξάγωνο εναλλάσσεται από άσπρο σε μαύρο με ψευδοτυχαία αλληλουχία (binary m sequence) (81). Η συχνότητα αλλαγής των εξαγώνων είναι 75 Hz. Ο χρόνος καταγραφής του πολυεστιακού ΗΑΓ είναι 4 λεπτά και αποτελείται από 8 κύκλους των 30 δευτερολέπτων.

Η κυματομορφή που προκύπτει από την καταγραφή του πολυεστιακού ΗΑΓ αποτελείται από ένα αρχικό αρνητικό κύμα (N1), το οποίο διαδέχεται ένα θετικό κύμα (P1) που ακολουθείται από ένα δεύτερο αρνητικό κύμα (N2) (Εικόνα 17).



**Εικόνα 17. Φυσιολογική καμπύλη πολυεστιακού ΗΑΓ.** Απεικονίζεται το αρχικό αρνητικό κύμα (N1), το οποίο διαδέχεται ένα θετικό κύμα (P1) που ακολουθείται από ένα δεύτερο αρνητικό κύμα (N2).

Η απάντηση στο πολυεστιακό ΗΑΓ αντιπροσωπεύει κυρίως τη λειτουργική ικανότητα των κυττάρων των έξω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, όπως είναι οι φωτοϋποδοχείς και τα δίπολα κύτταρα (82). Οι ανατομικές περιοχές του αμφιβληστροειδή που εξετάζονται με το πολυεστιακό ΗΑΓ αντιστοιχούν σε 5 ομόκεντρους δακτυλίους (rings) ως εξής: ο δακτύλιος 1 στο κεντρικό βοθρίο, ο δακτύλιος 2 στην παραβοθρική περιοχή, ο δακτύλιος 3 στην περιβοθρική περιοχή, ο δακτύλιος 4 στην εγγύς περιφέρεια και ο δακτύλιος 5 στην κεντρική περιοχή της μέσης περιφέρειας του αμφιβληστροειδή (Εικόνα 18).



**Εικόνα 18.** Η ηλεκτρική δραστηριότητα του αμφιβληστροειδή όπως καταγράφεται με το πολυεστιακό ΗΑΓ κατανέμεται σε 5 ομόκεντρος δακτυλίους (rings). Ο δακτύλιος 1 (ring 1) αντιστοιχεί στο κεντρικό βοθρίο, ο δακτύλιος 2 (ring 2) στην παραβοθρική περιοχή, ο δακτύλιος 3 (ring 3) στην περιβοθρική περιοχή, ο δακτύλιος 4 (ring 4) στην εγγύς περιφέρεια και ο δακτύλιος 5 (ring 5) στην κεντρική περιοχή της μέσης περιφέρειας του αμφιβληστροειδή.

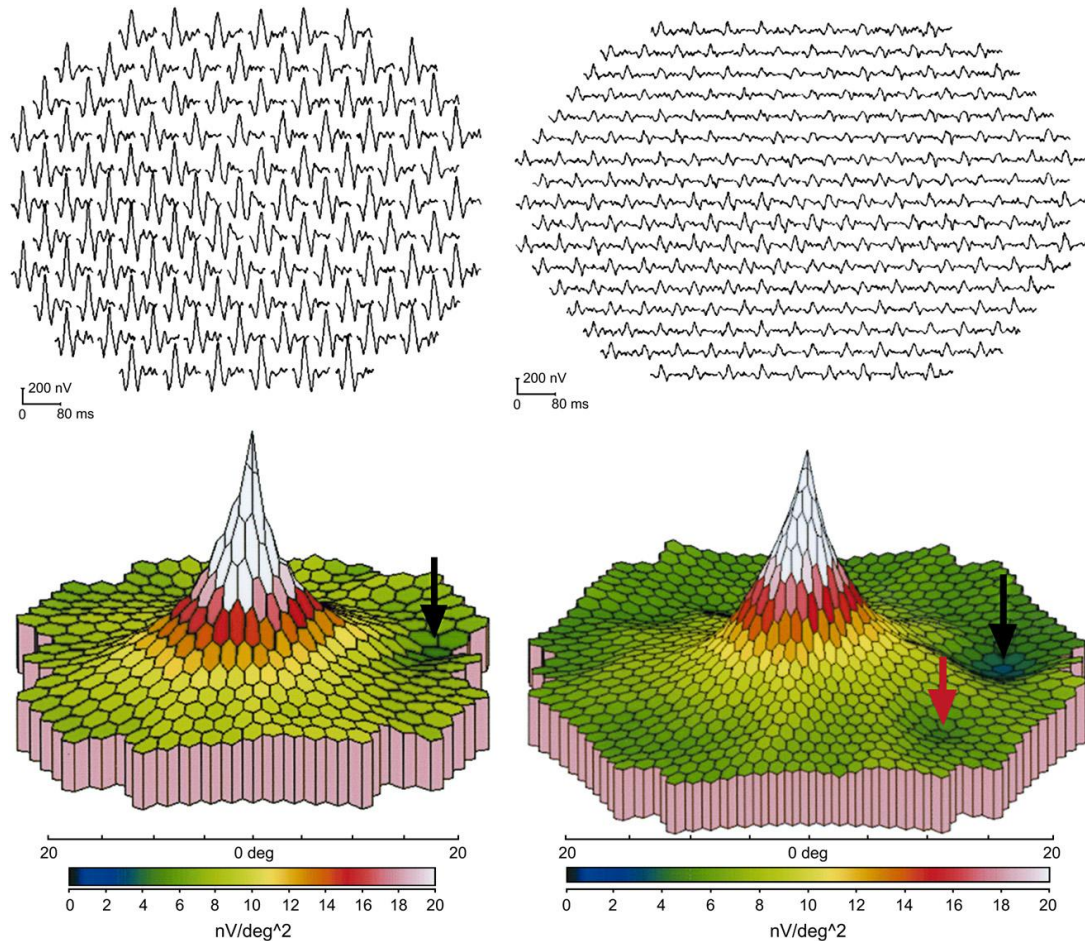
Το πολυεστιακό ΗΑΓ παρέχει επίσης μια τρισδιάστατη απεικόνιση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του οπισθίου πόλου με το υψηλότερο σημείο να αντιστοιχεί στην ηλεκτρική δραστηριότητα του κεντρικού βοθρίου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 19.

Η κυματομορφή του πολυεστιακού ΗΑΓ μπορεί να αλλοιωθεί σε περιπτώσεις έκκεντρης προσήλωσης, κακής επαφής των ηλεκτροδίων, διαθλαστικού σφάλματος ή συνεχούς βλεφαρισμού και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μικρότερο ύψος κυμάτων εμφανίζεται σε ηλικιωμένα άτομα και σε υψηλούς μύωπες (Εικόνα 20) (64).

### **Κλινικές εφαρμογές**

Το πολυεστιακό ΗΑΓ είναι μια χρήσιμη εξέταση για την ανίχνευση αλλοιώσεων στον αμφιβληστροειδή που εντοπίζονται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και τη μέση περιφέρεια, οι οποίες δεν είναι ορατές στην οφθαλμοσκόπηση, όπως για παράδειγμα στην τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια από γλωροκίνη και

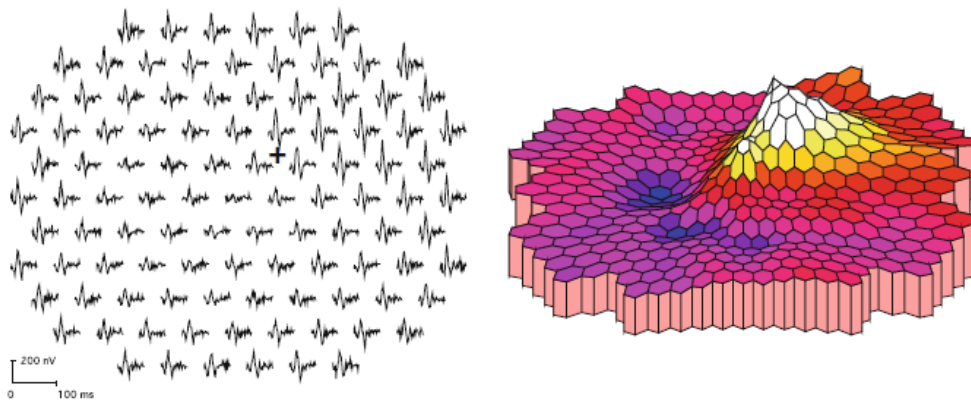
υδροξυχλωροκίνη, τη σιδήρωση, τη νευρική ανορεξία, τον κερατόκωνο και το σύνδρομο του κεκλιμένου δίσκου (tilted disc syndrome) (83-87).



**Εικόνα 19. Διάφορες καταγραφές του πολυεστιακού ΗΑΓ.** Αριστερά: Απεικόνιση των 103 τοπικών ΗΑΓ-traces (πάνω) και τρισδιάστατη τοπογραφία (κάτω) ενός φυσιολογικού πολυεστιακού ΗΑΓ. Η κορυφή αντιστοιχεί στην ηλεκτρική δραστηριότητα της ωχράς κηλίδας, ενώ το μαύρο βέλος αντιστοιχεί στην τυφλή κηλίδα. Δεξιά: Απεικόνιση των 241 τοπικών ΗΑΓ-traces (πάνω) και τρισδιάστατη τοπογραφία (κάτω) ενός πολυεστιακού ΗΑΓ που δείχνει μικρή τοπική διαταραχή (κόκκινο βέλος), η οποία αντιστοιχεί σε περιοχή ατροφίας του μελάγχρου επιθηλίου λόγω προηγηθείσας φλεγμονής. Το μαύρο βέλος αντιστοιχεί στην τυφλή κηλίδα. (Εικόνα από Lai TY et al, 2007)



Το πολυεστιακό ΗΑΓ έχει τη δυνατότητα να εκτιμήσει αντικειμενικά τη μειωμένη λειτουργικότητα της ωχράς κηλίδας σε όλα τα είδη των ωχροπαθειών, όπως την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, την κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, τη λεκιθόμορφη ωχροπάθεια, την οπή της ωχράς, τη νεανική ρετινόςχιση και άλλες ωχροπάθειες (88). Με τη χρήση του πολυεστιακού ΗΑΓ είναι δυνατή η εκτίμηση της έκτασης της βλάβης στα πρώιμα στάδια της ωχροπάθειας Stargardt και των τοξικών ωχροπαθειών (88). Επίσης, το πολυεστιακό ΗΑΓ μαζί με τα ΔΙΛ είναι χρήσιμα για τη διαφορική διάγνωση των παθήσεων του αμφιβληστροειδούς από τις παθήσεις του οπτικού νεύρου (78).



**Εικόνα 20. Έκκεντρη προσήλωση.** Ασθενής με φυσιολογική όραση που προσηλώνει στο σημείο + και όχι στο κέντρο. Κατά συνέπεια, προκύπτει το ψευδές αποτέλεσμα της μειωμένης λειτουργίας του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (Εικόνα από Hood et al, 2012).



### ***1.3. Ανατομικές εξετάσεις του οφθαλμού***

#### ***1.3.1. Οπτική τομογραφία συνοχής***

##### ***Αρχές λειτουργίας***

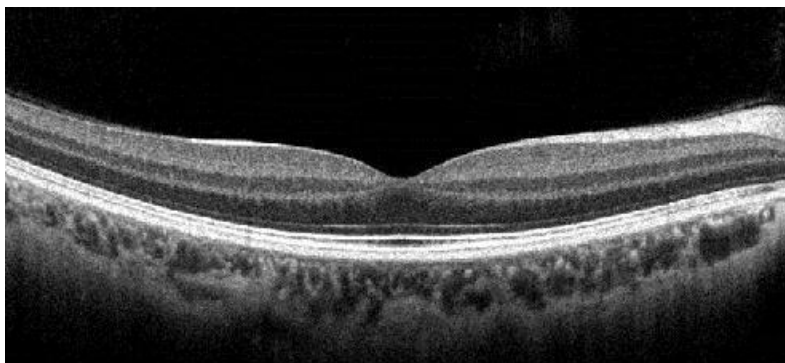
Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical coherence tomography - OCT) είναι μια σύγχρονη, αντικειμενική, γρήγορη και μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης ζώντα ιστού. Βασίζεται στις ίδιες αρχές λειτουργίας με αυτές των υπερήχων (β-υπερηχογραφία, β-scan) και των ραντάρ μόνο που αντί ακουστικών κυμάτων και ραδιοκυμάτων αντίστοιχα, χρησιμοποιείται δέσμη φωτός. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχει πολύ υψηλή ανάλυση.

Η εξέταση με OCT στηρίζεται στον υπολογισμό της έντασης και του χρόνου καθυστέρησης του φωτός που ανακλάται ή διαχέεται από τις διάφορες στιβάδες του οφθαλμού. Η εφαρμογή της OCT περιορίζεται σε ιστούς που είναι προσιτοί στο φως. γεγονός που την κάνει ιδανική εξεταστική μέθοδο για την Οφθαλμολογία. Επιπλέον, δεν απαιτεί άμεση επαφή του μηχανήματος με τον εξεταζόμενο οφθαλμό και η χρήση του φωτός επιτρέπει στο μηχάνημα πολύ μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα από αυτή που επιτυγχάνεται με τους υπερήχους (89).

Κατά την εξέταση με την OCT, αρχικά γίνεται η μέτρηση της αξονικής απόστασης μέσα στον προς εξέταση ιστό. Αυτό επιτυγχάνεται στέλνοντας φως, με τη μορφή ακτίνας συνεχούς φωτός χαμηλής συνοχής μέσα στον οφθαλμό και μετρώντας την καθυστέρηση και ένταση της ανάκλασης ή διάχυσής του από τις διάφορες δομές του οφθαλμού. Τα όρια και οι διαφορετικές οπτικές ιδιότητες των διαφόρων ιστών του οφθαλμού ανακλούν ή διαχέουν το φως με διαφορετικό τρόπο και ένταση, με αποτέλεσμα η μέτρηση του φωτός που επιστρέφει στο μηχάνημα να μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τις αποστάσεις και διαστάσεις των διαφόρων ιστών. Η βασική διαφορά μεταξύ της OCT και της β-υπερηχογραφίας είναι πως η ταχύτητα του

φωτός είναι σχεδόν ένα εκατομμύριο φορές μεγαλύτερη από αυτήν του ήχου και, συνεπώς, οι μετρήσεις αποστάσεων που γίνονται με φως απαιτούν ταχύτερη διακριτική ικανότητα χρόνου σε σύγκριση με αυτές που γίνονται με βάση τον ήχο (89).

Οι εικόνες που μας δίνει η OCT μπορούν να αποδοθούν σε τόνους του γκριζου ή με ψευδή χρώματα (Εικόνα 21). Το λευκό χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο και το μαύρο χρώμα στο ασθενέστερο σήμα που προέρχεται από τους ιστούς. Το μειονέκτημα της απόδοσης της εικόνας σε τόνους του γκριζου είναι η μειωμένη διακριτική ικανότητα στην ένταση του σήματος. Αντίθετα, η χρήση χρώματος μπορεί να αυξήσει τη διακριτική ικανότητα μεταξύ παρεμφερών ιστικών δομών. Το λευκό και κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο (-50dB) και το μαύρο και μπλε χρώμα στο ασθενέστερο (-95dB) προερχόμενο από τους ιστούς οπτικό σήμα. Το μειονέκτημα της χρωματικής απόδοσης της εικόνας είναι η δημιουργία σφαλμάτων (artifacts) κατά την απεικόνιση. Περιοχές ίδιου χρώματος στην εικόνα της OCT δεν αναπαριστούν αναγκαστικά τον ίδιο ιστό, αλλά μπορεί να είναι διαφορετικοί ιστοί με παρόμοιες οπτικές ιδιότητες (90).



**Εικόνα 21. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) φυσιολογικού οφθαλμού.** Η εικόνα της OCT αποδίδεται σε τόνους του γκριζου. Το λευκό χρώμα αντιστοιχεί στο ισχυρότερο και το μαύρο χρώμα στο ασθενέστερο σήμα που προέρχεται από τους ιστούς.

### ***Κλινικές εφαρμογές***

Στην κλινική πράξη, η OCT χρησιμοποιείται ευρέως για την απεικόνιση της μορφολογίας της ωχράς κηλίδας, του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών. Επιπλέον, είναι δυνατή η μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς, γεγονός που την καθιστά πολύτιμο εργαλείο στην καταγραφή της εξέλιξης ασθενειών, όπως είναι η υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και το οίδημα της ωχράς κηλίδας από διάφορες αιτίες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Η δυνατότητα της ανίχνευσης του αμφιβληστροειδικού οιδήματος αλλά και της μεταβολής του πάχους του αμφιβληστροειδούς βοηθά στην άμεση λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία της νόσου. Η διάγνωση της οπής της ωχράς κηλίδας, η μέτρηση των διαστάσεών της και η διαφοροποίησή της από την οπή μερικού πάχους και την ψευδοοπή γίνονται εύκολα με τη χρήση της OCT. Επίσης, η OCT προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στη διάγνωση της επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης και της υαλοειδοωχρικής έλξης. Τέλος, η μορφολογία του οπτικού δίσκου και η μέτρηση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών, με τη χρήση της OCT, βοηθά στην εκτίμηση της εξέλιξης του γλαυκώματος και την ανταπόκριση στην αντιγλαυκωματική θεραπεία (90).

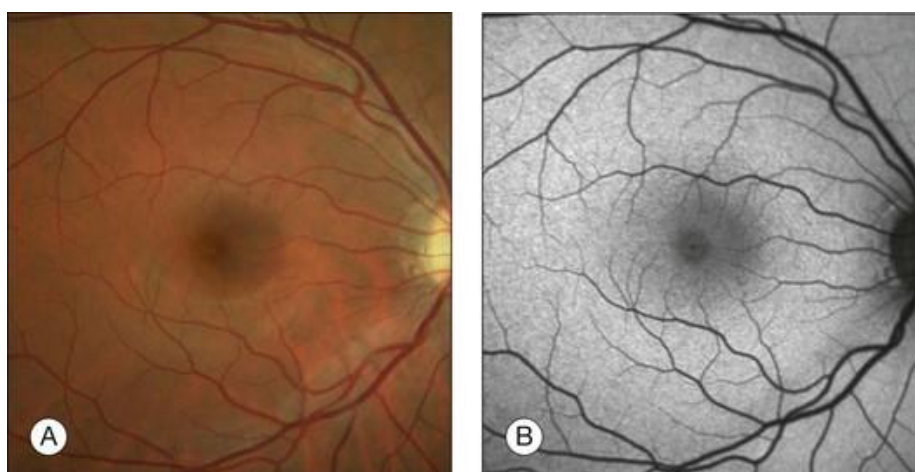
### ***1.3.2. Αυτοφθορισμός βυθού***

#### ***Αρχές λειτουργίας***

Ο αυτοφθορισμός του βυθού είναι μια διαγνωστική εξέταση, η οποία καταγράφει την λειτουργικότητα των κυττάρων της στιβάδας του μελάγχρου επιθηλίου. Τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου μεταβολίζουν μια ουσία,

τη λιποφουσκίνη, η οποία παράγεται σαν παραπροϊόν του βιοχημικού κύκλου βιοσύνθεσης των φωτοευαίσθητων ουσιών οψίνης και ροδοψίνης. Οι ουσίες αυτές παίρνουν μέρος στη διαδικασία μετατροπής του φωτεινού ερεθίσματος σε ηλεκτρικό σήμα στον εγκέφαλο. Όταν τα κύτταρα αυτά δυσλειτουργούν, τότε η λιποφουσκίνη συσσωρεύεται και προκαλεί σε αυτά τοξική βλάβη και εν συνεχεία κυτταρικό θάνατο. Αυτή η συσσώρευση λιποφουσκίνης φαίνεται με την εξέταση του αυτοφθορισμού ως περιοχή αυξημένου σήματος. Όταν τα κύτταρα πεθαίνουν απεικονίζονται ως σκοτεινές περιοχές στον αυτοφθορισμό.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 22, φυσιολογικά τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς απεικονίζονται σκουρόχρωμα λόγω χαμηλού σήματος εξαιτίας του φαινομένου απορρόφησης από στοιχεία του αίματος, όπως η αιμοσφαιρίνη, καθώς και το οπτικό νεύρο, εξαιτίας της έλλειψης αυτοφθορίζοντος υλικού. Επιπλέον, η περιοχή του κεντρικού βοθρίου απεικονίζεται στον αυτοφθορισμό φυσιολογικών οφθαλμών ως περιοχή μειωμένου σήματος, λόγω της ικανότητας απορρόφησης του μπλε φωτός από τη λουτεΐνη και ζεαξανθίνη (91).



**Εικόνα 22. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού (A) και αυτοφθορισμός βυθού (B) φυσιολογικού οφθαλμού.**

### ***Κλινικές εφαρμογές***

Στην κλινική πράξη ο αυτοφθορισμός εφαρμόζεται σε περιπτώσεις κληρονομικών παθήσεων της ωχράς κηλίδας, οι οποίες λέγονται κληρονομικές δυστροφίες της ωχράς κηλίδας. Παραδείγματα είναι η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, η νόσος του Stargardt, η δυστροφία Best, η λεκιθόμορφος δυστροφία των ενηλίκων (adult vitelliform dystrophy), η δυστροφία κωνίων και άλλες. Επιπλέον, ο αυτοφθορισμός είναι πολύ χρήσιμος στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας ξηρού τύπου με γεωγραφική ατροφία και στη χρόνια κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια. Τέλος, χρησιμοποιείται στις οπίσθιες ραγοειδίτιδες και ειδικότερα, στις ισχαιμικές χοριοτριχοειδίτιδες ή σύνδρομα λευκών κηλίδων, στις οποίες υπάγονται η φυματιώδης έρπουσα χοριοειδίτιδα, η αυτοάνοση έρπουσα χοριοειδίτιδα και η πολυεστιακή χοριοειδίτιδα (91).

## **2. Σκοπός**

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη συχνότητα και τον τρόπο παρακολούθησης των ασθενών με β-ΜΑ και τοξική αμφιβληστροειδοπάθεια από τη λήψη αγωγής αποσιδήρωσης. Διάφορες μελέτες στο παρελθόν έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με β-ΜΑ, οι οποίες περιγράφουν την εφαρμογή του ΗΑΓ, των ΔΙΑ, της OCT και του αυτοφθορισμού, κυρίως σε περιστατικά με εγκατεστημένη τοξικότητα. Ωστόσο, μέχρι τώρα, δεν υπάρχει κάποια δημοσιευμένη μελέτη που να περιλαμβάνει εφαρμογή και σύγκριση όλων αυτών των εξεταστικών μεθόδων μεταξύ τους για την πρόωμη διάγνωση της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας στους παραπάνω ασθενείς. Επιπλέον, από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να εφαρμόζει το πολυεστιακό ΗΑΓ σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ασθενείς με β-ΜΑ για την ανίχνευση πρώιμων σημείων τοξικότητας του αμφιβληστροειδή.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να εκτιμηθεί ο ρόλος της ηλεκτροφυσιολογίας των οφθαλμών και κυρίως του πολυεστιακού ΗΑΓ στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με β-ΜΑ και υπό αγωγή αποσιδήρωσης.

## **3. Μέθοδοι**

### **3.1. Πληθυσμός μελέτης**

Η μελέτη περιελάμβανε 38 ενήλικες ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ και 14 υγιείς εθελοντές ίδιου φύλου και ηλικίας, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου (μάρτυρες-control) και υπεβλήθησαν στις ίδιες εξετάσεις. Όλοι οι ασθενείς με β-ΜΑ υποβάλλονταν σε συχνές μεταγγίσεις αίματος και ανάλογα με την αγωγή

αποσιδήρωσης που λάμβαναν χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η ομάδα Α λάμβανε δεσφερριοξαμίνη υποδορίως, η ομάδα Β δεφερασιρόξη από το στόμα και η ομάδα Γ δεσφερριοξαμίνη υποδορίως σε συνδυασμό με δεφεριπρόνη από το στόμα. Οι ασθενείς με β-ΜΑ προήλθαν από τρεις μεγάλες Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας των Νοσοκομείων «Αγία Σοφία», «Γ.Γεννηματάς» και «Ιπποκράτειο» της Αθήνας.

Κριτήρια αποκλεισμού από την ένταξη στη μελέτη ήταν η ύπαρξη μυωπίας μεγαλύτερης των 6 διοπτριών ή άλλων οφθαλμικών παθήσεων, όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η συγγενής δυσχρωματοψία, το γλαύκωμα ή το ιστορικό οφθαλμικής επέμβασης.

### **3.2. Πρωτόκολλο μελέτης**

Η έρευνα διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς» και οι εξεταζόμενοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στην έρευνα. Όλοι οι εξεταζόμενοι υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση στο Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Οπτικής Οδού της Ά Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Αθηνών.

Στους ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ η διάρκεια των μεταγγίσεων, τα επίπεδα της φεριτίνης στο αίμα, η αιμοσφαιρίνη πριν από την τελευταία μετάγγιση και ο τύπος, η διάρκεια και η ημερήσια δόση του φαρμάκου που λάμβαναν καταγραφόταν.

Η οφθαλμολογική εξέταση των ασθενών περιελάμβανε:

- μέτρηση της οπτικής οξύτητας με οπτότυπα Snellen
- έλεγχος χρωματικής αντίληψης με πίνακες Ishihara
- βιομικροσκόπηση με σχισμοειδή λυχνία

Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία

- βυθοσκόπηση υπό φαρμακευτική μυδρίαση
- ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ)
- καταγραφή των οπτικών προκλητών δυναμικών του ινιακού λοβού (ΔΙΑ)
- πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (πολυεστιακό ΗΑΓ)
- οπτική τομογραφία συνοχής της ωχράς κηλίδας (OCT)
- αυτοφθορισμό του βυθού των οφθαλμών

Η οπτική οξύτητα με διόρθωση ήταν 10/10 σε όλους τους οφθαλμούς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα καταγεγραμμένα δυναμικά των ΗΑΓ, ΔΙΑ και πολυεστιακού ΗΑΓ δεν επηρεάστηκαν από διαθλαστικά σφάλματα καθώς οι εξεταζόμενοι είχαν πλήρη διόρθωση κατά την καταγραφή τους.

### **3.3. Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα**

Για την καταγραφή του ΗΑΓ χρησιμοποιήθηκε το Visual Evoked Response Imaging System III (VERIS, Tomey, Nagoya, Japan). Η καταγραφή ακολουθούσε τις προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας για την Κλινική Ηλεκτροφυσιολογία της Όρασης – International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) για το ΗΑΓ (65). Αποτελείται από ένα μικρό σκοτεινό θάλαμο που παράγει αστραπές φωτός (flash) για να προκαλέσει την ολική διέγερση των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (ραβδίων, κωνίων, δίπολων, γαγγλιακών). Πριν την καταγραφή, εφαρμόστηκε φαρμακευτική μυδρίαση με κολλύριο τροπικαμίδης 0.5% και φαινυλεφρίνης 5% και τοπική αναισθησία με 0.5% προπακαΐνη σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς. Οι οφθαλμοί είχαν προσαρμοστεί στο σκοτάδι για 20 λεπτά πριν την έναρξη της καταγραφής. Στη συνέχεια ο εξεταζόμενος τοποθετούσε το πρόσωπό του στον σκοτεινό θάλαμο (Εικόνα 23).



Για την καταγραφή των ερεθισμάτων χρησιμοποιήθηκε ένα διπολικό σύστημα ηλεκτροδίων, το ένα ηλεκτρόδιο ήταν τοποθετημένο στο βλεφαρικό κόλπωμα ακριβώς κάτω από τον κερατοειδή και το άλλο ηλεκτρόδιο ήταν τοποθετημένο στο δέρμα, κροταφικά του οφθαλμικού κόγχου. Το ηλεκτρόδιο της γείωσης σταθεροποιούνταν στον λοβό του ενός ωτός. Η ρύθμιση του φίλτρου καταγραφής ήταν από 1 έως 300 Hz και η ηλεκτρική αντίσταση της συσκευής ήταν μικρότερη από 5 ΚΩ.



**Εικόνα 23.** Μηχάνημα καταγραφής του ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος (ΗΑΓ) στο Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Οπτικής Οδού της Α Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Αθηνών. Απεικονίζονται η συσκευή πρόκλησης του φωτεινού ερεθίσματος του ΗΑΓ, ο ηλεκτρονικός υπολογιστής, η οθόνη καταγραφής και ο εκτυπωτής.

Η απάντηση των ραβδίων (rod response), η απάντηση των κωνίων (single flash cone response) και η μέγιστη απάντηση (maximal response) στα φωτεινά ερεθίσματα καταγράφηκαν σε όλους τους εξεταζόμενους. Η απάντηση των ραβδίων καταγράφηκε μετά από προσαρμογή των οφθαλμών στο σκοτάδι για 20 λεπτά και με ερέθισμα φωτεινότητας  $2.5 \text{ cds/m}^2$ . Η απάντηση των κωνίων καταγράφηκε μετά από

προσαρμογή των οφθαλμών σε φως για 10 λεπτά (η φωτεινότητα του θόλου έφτανε τα 23 cd/m<sup>2</sup>). Η διαδικασία επαναλαμβανόταν εάν είχαν καταγραφεί λανθασμένα δυναμικά από σκαρδαμισμό ή από κινήσεις του οφθαλμικού βολβού. Το ύψος των κυμάτων α και β και ο λανθάνων χρόνος (latency) εμφάνισης αυτών υπολογιζόταν σε κάθε καταγραφή.

### **3.4. Οπτικά Προκλητά Δυναμικά Ινιακού Λοβού**

Για την καταγραφή των δυναμικών του ινιακού λοβού (ΔΙΛ) χρησιμοποιήθηκε το Visual Evoked Response Imaging System III (VERIS, Tomey, Nagoya, Japan). Το πρωτόκολλο καταγραφής ακολουθούσε τις προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας για την Κλινική Ηλεκτροφυσιολογία της Όρασης – International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) για τα ΔΙΛ (76). Οι εξεταζόμενοι κάθονταν σε απόσταση 80 cm από μία οθόνη καθοδικού σωλήνα 21'', που είχε αντίθεση τουλάχιστον 90%. Ο πίνακας διέγερσης αποτελείτο από εναλλασσόμενα άσπρα και μαύρα τετράγωνα στοιχεία, δίκην σκακιέρας, τα οποία προβάλλονταν σε μία έγχρωμη οθόνη CRT και εναλλάσσονταν μεταξύ άσπρου και μαύρου χρώματος με συχνότητα 1 Hz (2 εναλλαγές/sec). Η μέση φωτεινότητα του ερεθίσματος ήταν 50 cd/m<sup>2</sup>. Ο πίνακας διέγερσης κάλυπτε περιοχή 22° x 22° του οπτικού πεδίου του εξεταζόμενου, ενώ το κάθε στοιχείο αντιστοιχούσε σε περιοχή 0.98°.

Για την καταγραφή χρησιμοποιήθηκε ένα διπολικό σύστημα ηλεκτροδίων. Το ένα ηλεκτρόδιο ήταν τοποθετημένο στο δέρμα του τριχωτού της κεφαλής στη μέση γραμμή 1-2 cm πάνω από το ινιακό όγκωμα, ενώ το άλλο στο δέρμα του μετώπου στη μέση γραμμή στην κορυφή του τριχωτού της κεφαλής, σύμφωνα με τις προτεινόμενες

κατευθυντήριες γραμμές ISCEV. Το ηλεκτρόδιο της γείωσης ήταν σταθεροποιημένο στον λοβό του ενός ωτός.

Οι οφθαλμοί εξετάζονταν ένας κάθε φορά και υπό οπτική διόρθωση για την κοντινή όραση ώστε ο εξεταζόμενος να βλέπει καθαρά το σημείο προσήλωσης στο κέντρο της οθόνης. Ακολουθούσε 1 κύκλος καταγραφής των δυναμικών και η διαδικασία επαναλαμβανόταν εάν είχαν καταγραφεί λανθασμένα δυναμικά από σκαρδαμισμό ή από κινήσεις του οφθαλμικού βολβού. Το ύψος του κύματος P100 και ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης αυτού υπολογιζόταν σε κάθε καταγραφή.

### **3.5. Πολυεστιακό Ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα**

Για την καταγραφή του πολυεστιακού ΗΑΓ χρησιμοποιήθηκε το Visual Evoked Response Imaging System III (VERIS, Tomey, Nagoya, Japan). Το πρωτόκολλο ακολουθούσε τις προτεινόμενες κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας για την Κλινική Ηλεκτροφυσιολογία της Όρασης – International Society of Electrophysiology of Vision (ISCEV) για το πολυεστιακό ΗΑΓ (81). Ο πίνακας διέγερσης αποτελείται από 61 εξαγωνικά στοιχεία, τα οποία προβάλλονται σε μία έγχρωμη οθόνη καθοδικού σωλήνα CRT με συχνότητα 75Hz. Αυτά τα εξάγωνα προκαλούν ηλεκτρικά δυναμικά περίπου ίσης έντασης σε όλες τις περιοχές ενός φυσιολογικού αμφιβληστροειδούς. Η φωτεινότητα του ερεθίσματος ήταν 200 cd/m<sup>2</sup> για το λευκό και 1 cd/m<sup>2</sup> για το μαύρο, ενώ η αντίθεση ήταν 99.3%. Κάθε εξάγωνο εναλλασσόταν ανεξάρτητα μεταξύ άσπρου και μαύρου χρώματος με συχνότητα 75Hz. Το μοτίβο φαινόταν να αλλάζει τυχαία, αλλά στην πραγματικότητα ακολουθούσε μία συγκεκριμένη προκαθορισμένη ακολουθία (m-sequence) ώστε η γενικότερη φωτεινότητα της οθόνης να παραμένει σχετικά σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Η ακτίνα του πεδίου ερεθισμάτων εκτεινόταν 20° στο ύψος και 25° στο

πλάτος. Το εύρος συχνοτήτων του ενισχυτή ήταν 10-300Hz και η ενίσχυση ήταν  $\times 10.000$  (Εικόνα 24).

Η καταγραφή γινόταν ταυτόχρονα από τους δύο οφθαλμούς, οι οποίοι βρίσκονταν σε πλήρη μυδρίαση μετά από ενστάλαξη τροπικαμίδης 0.5% και φαινυλεφρίνης 5%. Οι οφθαλμοί βρίσκονταν υπό οπτική διόρθωση για την κοντινή όραση ώστε να βλέπουν καθαρά το κόκκινο σημείο προσήλωσης διαμέτρου 2 χιλιοστών στο κέντρο του πίνακα με τα εξάγωνα.

Για την καταγραφή των δυναμικών χρησιμοποιήθηκε ένα διπολικό σύστημα ηλεκτροδίων, το ένα ηλεκτρόδιο ήταν τοποθετημένο στο βλεφαρικό κόλπωμα ακριβώς κάτω από τον κερατοειδή και το άλλο ηλεκτρόδιο ήταν τοποθετημένο στο δέρμα, κροταφικά του οφθαλμικού κόγχου, όπως στο ΗΑΓ. Το ηλεκτρόδιο της γείωσης σταθεροποιούνταν στο λοβό του ενός ωτός. Κατά την εξέταση οι οφθαλμοί ήταν προσηλωμένοι στο προκαθορισμένο σημείο και διενεργούνταν 4 κύκλοι καταγραφής των δυναμικών. Κάθε κύκλος καταγραφής διαρκούσε 60 δευτερόλεπτα. Η διαδικασία επαναλαμβανόταν εάν είχαν καταγραφεί λανθασμένα δυναμικά από σκαρδαμισμό ή από κινήσεις του οφθαλμικού βολβού.

Η αντιστοίχιση του πολυεστιακού ΗΑΓ και των ανατομικών περιοχών του αμφιβληστροειδούς είναι η εξής:

- δακτύλιος 1 – κεντρικό βοθρίο ( $0-2^\circ$ )
- δακτύλιος 2 – παραβοθρική περιοχή ( $2^\circ-7^\circ$ )
- δακτύλιος 3 – περιβοθρική περιοχή ( $7^\circ-13^\circ$ )
- δακτύλιος 4 – εγγύς περιφέρεια ( $13^\circ-22^\circ$ )
- δακτύλιος 5 – κεντρικό μέρος της μέσης περιφέρειας ( $22^\circ-30.5^\circ$ )

Το ύψος της αμφιβληστροειδικής απάντησης ανά μονάδα αμφιβληστροειδικής περιοχής (retinal response density, RRD,  $nV/deg^2$ ) και ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης

(P<sub>1</sub> latency, ms) του πρώτου θετικού κύματος σε κάθε δακτύλιο χωριστά υπολογίστηκαν και καταγράφηκαν.



*Εικόνα 24. Μηχάνημα καταγραφής του πολυεστιακού ΗΑΓ στο Τμήμα Ηλεκτροφυσιολογίας Οπτικής Οδού της Α Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Αθηνών. Απεικονίζονται η συσκευή πρόκλησης του φωτεινού ερεθίσματος του πολυεστιακού ΗΑΓ (αριστερά), του ΗΑΓ (δεξιά), ο ηλεκτρονικός υπολογιστής, η οθόνη καταγραφής και ο εκτυπωτής.*

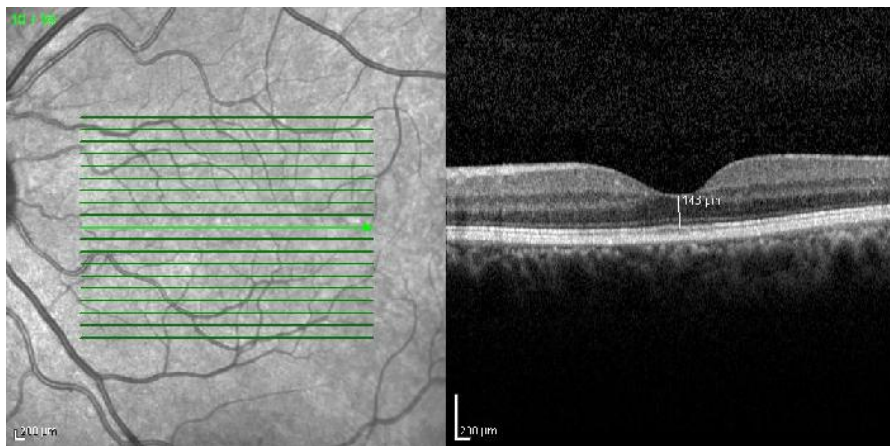
### **3.6. Αυτοφθορισμός βυθού**

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη του αυτοφθορισμού ήταν ένα ομοεστιακό laser οφθαλμοσκόπιο (Spectralis HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Παρήχθησαν εικόνες με δέσμη φωτός στα 488nm και απεικονίστηκαν διαμέσου ενός φίλτρου με χαμηλή παλμική συχνότητα στα 500nm. Η εικόνα περιελάμβανε μια περιοχή 30° x 30° με κέντρο το ωχρικό βοθρίο. Στη

συνέχεια γινόταν αξιολόγηση των εικόνων για την ανίχνευση παθολογικών σημείων υπεραυτοφθορισμού ή υποαυτοφθορισμού.

### 3.7. Οπτική Τομογραφία Συνοχής

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε για την οπτική τομογραφία συνοχής ήταν το SD-OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Η σάρωση γινόταν ακτινωτά με κέντρο το κεντρικό βοθρίο. Κατά την εξέταση ζητήθηκε από τον κάθε συμμετέχοντα να προσηλώσει το βλέμμα του σε ένα φωτεινό στόχο εντός του μηχανήματος. Στη συνέχεια γινόταν αξιολόγηση των λήψεων για την ανίχνευση ανωμαλιών, όπως για παράδειγμα τη διαταραχή της συνέχειας της ελλειψοειδούς ζώνης (ellipsoid zone, EZ) ή την ύπαρξη εναποθέσεων στο επίπεδο του μελάγχρου επιθηλίου. Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν ως φυσιολογικά ή παθολογικά.



**Εικόνα 25. Μέτρηση του πάχους του κεντρικού βοθρίου στην οπτική τομογραφία συνοχής.**

Με τη βοήθεια του λογισμικού, το πάχος του κεντρικού βοθρίου υπολογίστηκε ως η απόσταση μεταξύ της εσωτερικής στιβάδας του αμφιβληστροειδούς και της ελλειψοειδούς ζώνης του αμφιβληστροειδούς.

Επιπλέον, με τη βοήθεια του λογισμικού, το πάχος του κεντρικού βοθρίου (central foveal thickness) υπολογίστηκε ως η απόσταση μεταξύ της εσώτερης στιβάδας του αμφιβληστροειδούς και της ελλειψοειδούς ζώνης του αμφιβληστροειδούς σε όλους τους εξεταζόμενους, όπως φαίνεται στην Εικόνα 25.

### **3.8. Στατιστική ανάλυση**

Αρχικά έγινε έλεγχος της κανονικότητας των δεδομένων με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Όλα τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή εκτός από τον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης του κύματος β στο μέγιστης απάντησης ΗΑΓ και τον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης του κύματος α στο φωτοπικό ΗΑΓ. Στη συνέχεια, για τη σύγκριση των μέσων τιμών των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων, όταν τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Student's t test. Όταν τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μη παραμετρικής ανάλυσης Mann-Whitney-Wilcoxon test. Τα δεδομένα των υποομάδων της μελέτης (ομάδες Α, Β και Γ) που ακολουθούσαν κανονική κατανομή αναλύθηκαν με one-way analysis of variance (ANOVA) και Dunnett's post hoc analysis test (Statistica Soft), ανάλυση που συγκρίνει κάθε ομάδα μόνο με τους μάρτυρες. Η στατιστική ανάλυση των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με Fisher's exact test. Η τιμή  $p \leq 0,05$  έγινε δεκτή για να ορίζει τη στατιστική σημαντικότητα. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation).

## **4. Αποτελέσματα**

### **4.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά**

Τριάντα οκτώ ασθενείς με ομόζυγη β-MA ηλικίας 34-57 ετών και 14 μάρτυρες ηλικίας 31-53 ετών πήραν μέρος στη μελέτη, ενώ τα δεδομένα μόνο από τον αριστερό οφθαλμό χρησιμοποιήθηκαν για στατιστικούς λόγους. Από τους 38 ασθενείς με β-MA, 20 (53%) ήταν άνδρες και 18 (47%) ήταν γυναίκες, ενώ από τους μάρτυρες 8 (57%) ήταν άνδρες και 6 (43%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών με β-MA και των μαρτύρων ήταν  $42,4 \pm 5.9$  και  $38,7 \pm 6.9$ , αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά το φύλο και την ηλικία ( $p=1,00$  και  $p=0,06$ , αντίστοιχα).

Η τιμή της αιμοσφαιρίνης των ασθενών με β-MA πριν τις μεταγγίσεις ήταν  $10,1 \pm 0,7$  g/dL και η μέση τιμή της φεριτίνης ήταν 495 ng/ml. Η διάρκεια των μεταγγίσεων αίματος ήταν  $40,3 \pm 5,7$  χρόνια. Από τους 38 ασθενείς με β-MA, 13 λάμβαναν θεραπεία με δεσφερριοξαμίνη, 11 ασθενείς λάμβαναν δεφερασιρόξη και 14 δεσφερριοξαμίνη σε συνδυασμό με δεφεριπρόνη.

Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, η φεριτίνη ορού, η διάρκεια λήψης αγωγής αποσιδήρωσης, η ημερήσια δόση αποσιδήρωσης και η διάρκεια των μεταγγίσεων των ασθενών με β-MA ανάλογα με τη θεραπεία αποσιδήρωσης που λάμβαναν εμφανίζονται στον Πίνακα 1.

### **4.2. Ευρήματα από τη βυθοσκόπηση**

Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ασυμπτωματικοί από τους οφθαλμούς αλλά τα παρακάτω ευρήματα από τη βυθοσκόπηση διαπιστώθηκαν στους ασθενείς με β-MA: ελίκωση των αγγείων (4 ασθενείς, 10,5%), αγγειοειδείς ταινίες (4 ασθενείς), εικόνα



“peau d’orange” (3 ασθενείς, 7,9%) και αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου (2 ασθενείς, 5,3%). Οι αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου εντοπίστηκαν στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και στις 2 περιπτώσεις και άνηκαν στις ομάδες Α και Β. Η ομάδα των μαρτύρων δεν παρουσίασε καμία διαταραχή από τους οφθαλμούς.

**Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με β-ΜΑ ανάλογα τη θεραπεία αποσιδήρωσης που λάμβαναν.**

Αγωγή αποσιδήρωσης	Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (g/dL)	Φεριτίνη ορού (ng/mL)	Διάρκεια αποσιδήρωσης (χρόνια)	Ημερήσια δόση αποσιδήρωσης (mg/kg/day)	Διάρκεια μεταγγίσεων (χρόνια)
Δεσφερριοξαμίνη (ομάδα Α)	10,3±0,7 (9,3-11)	850 (170-2600)	36±3,8 (32-42)	41,7±7,6 (32-52)	42,3±5,0 (34-49,5)
Δεφερασιρόξη (ομάδα Β)	9,8±0,96 (8-11)	490 (144-1800)	6,5±2,9 (1-9,5)	25±12,3 (15-45)	42,1±5,1 (33-46,5)
Δεσφερριοξαμίνη & δεφεριπρόνη (ομάδα Γ)	10,2±0,2 (10-10,5)	272 (60-4000)	31,8±4,4 (30-40)	39,9±12,7 (32-48)	38,1±6,2 (25,5-45)
Σύνολο	10,1±0,7 (8-11)	495 (60-4000)	25,6±13,2 (1-42)	76,6±9,8 (70-95)	40,3±5,7 (25,5-49,5)

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (εύρος τιμών), διάμεση τιμή (εύρος τιμών)

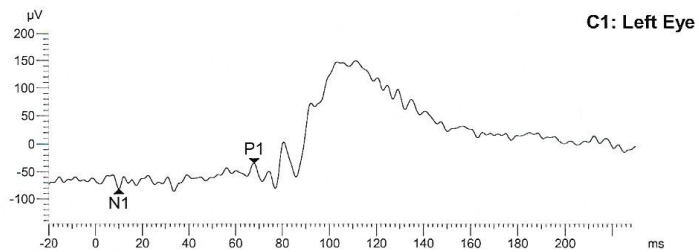
### 4.3. Αποτελέσματα ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος

Το σκοτοπικό ΗΑΓ έδειξε ελάττωση του ύψους των κυμάτων α και β στους ασθενείς με β-ΜΑ σε σχέση με τους μάρτυρες ( $p < 0,001$  και  $p = 0,003$ , αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης των κυμάτων α και β ανάμεσα στις 2 ομάδες ( $p = 0,99$  και  $p = 0,95$ , αντίστοιχα). Στο φωτοπικό ΗΑΓ

οι ασθενείς με β-ΜΑ εμφάνισαν παράταση του λανθάνοντα χρόνου εμφάνισης του κύματος β σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p=0,01$ ), ενώ δεν βρέθηκαν διαφορές στο ύψος και τον λανθάνοντα χρόνο του κύματος α και στο ύψος του κύματος β ανάμεσα στις 2 ομάδες. Το μέγιστης απάντησης ΗΑΓ ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες (Πίνακας 2) (Εικόνες 26, 27 και 28).

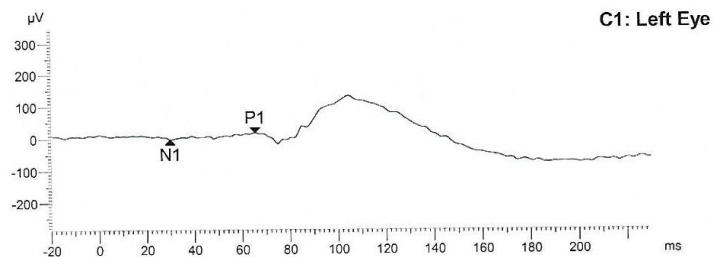
### Step: Rod Resp.

Meas. range:  $\pm 1\text{mV}$   
Sample freq.: 2kHz (500 $\mu\text{s}$ )  
Meas. filter: 1Hz - 300Hz  
Impedance: (+) 2K $\Omega$  (-) 1K $\Omega$   
Background: dark  
Stimulator: int. flash 2cd/m<sup>2</sup>  
Filter: log 2.5  
Avg's/Artef.: 3 / 0  
Marker N1: 10.0ms -82.3 $\mu\text{V}$   
Marker P1: 68.0ms 47.8 $\mu\text{V}$



### Step: Rod Resp.

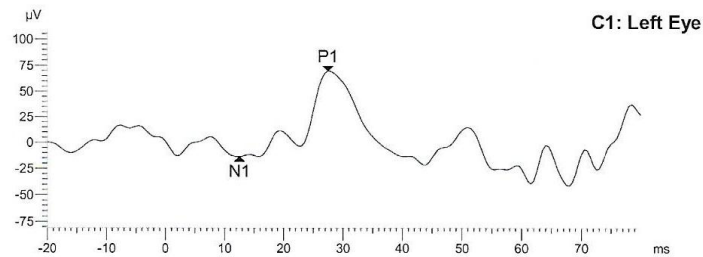
Meas. range:  $\pm 1\text{mV}$   
Sample freq.: 2kHz (500 $\mu\text{s}$ )  
Meas. filter: 1Hz - 300Hz  
Impedance: (+) 2K $\Omega$  (-) 1K $\Omega$   
Background: dark  
Stimulator: int. flash 2cd/m<sup>2</sup>  
Filter: log 2.5  
Avg's/Artef.: 3 / 0  
Marker N1: 30.0ms -3.2 $\mu\text{V}$   
Marker P1: 65.5ms 20.8 $\mu\text{V}$



**Εικόνα 26. Δείγματα καταγραφής σκοτοπικού ΗΑΓ αριστερού οφθαλμού από την ομάδα των μαρτύρων (πάνω) και των ασθενών με β-ΜΑ (κάτω).** Το σκοτοπικό ΗΑΓ έδειξε ελάττωση του ύψους των κυμάτων α (N1) και β (P1) στους ασθενείς με β-ΜΑ σε σχέση με τους μάρτυρες ( $p<0,001$  και  $p=0,003$ , αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης των κυμάτων α (N1) και β (P1) ανάμεσα στις 2 ομάδες ( $p=0,99$  και  $p=0,95$ , αντίστοιχα).

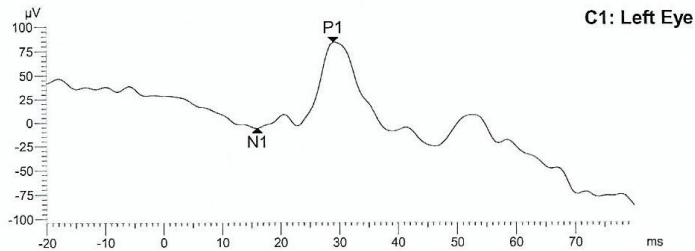
**Step: Cone Resp.**

Meas. range: ±1mV  
Sample freq.: 2kHz (500μs)  
Meas. filter: 1Hz - 300Hz  
Background: 23cd/m<sup>2</sup>  
Stimulator: int. flash 2cd/m<sup>2</sup>  
Filter:  
Avg's/Artef.: 3 / 0  
Marker N1: 12.5ms -13.9μV  
Marker P1: 27.5ms 83.4μV



**Step: Cone Resp.**

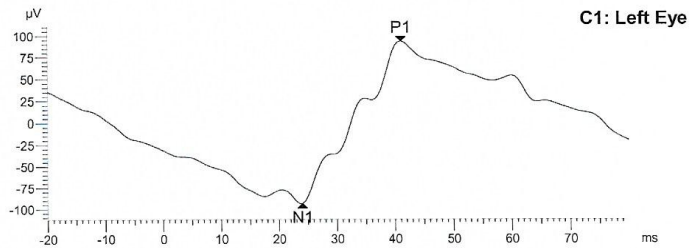
Meas. range: ±1mV  
Sample freq.: 2kHz (500μs)  
Meas. filter: 1Hz - 300Hz  
Background: 23cd/m<sup>2</sup>  
Stimulator: int. flash 2cd/m<sup>2</sup>  
Filter:  
Avg's/Artef.: 3 / 0  
Marker N1: 16.0ms -6.3μV  
Marker P1: 29.0ms 89.9μV



**Εικόνα 27. Δείγματα καταγραφής φωτοπικού ΗΑΓ αριστερού οφθαλμού από την ομάδα των μαρτύρων (πάνω) και των ασθενών με β-ΜΑ (κάτω). Στο φωτοπικό ΗΑΓ οι ασθενείς με β-ΜΑ εμφάνισαν παράταση του λανθάνοντα χρόνου εμφάνισης του κύματος β (P1) σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p=0,01$ ), ενώ δεν βρέθηκαν διαφορές στο ύψος και τον λανθάνοντα χρόνο του κύματος α (N1) και στο ύψος του κύματος β (P1) ανάμεσα στις 2 ομάδες.**

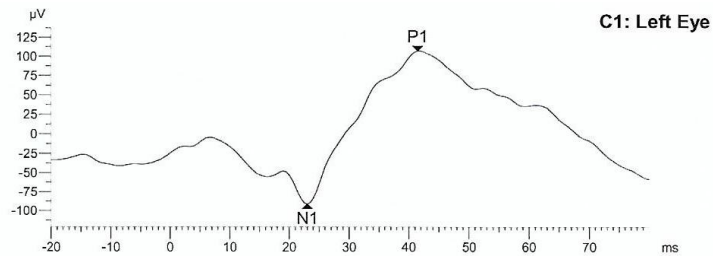
**Step: Max Resp.**

Meas. range:  $\pm 1\text{mV}$   
 Sample freq.: 2kHz (500 $\mu\text{s}$ )  
 Meas. filter: 1Hz - 300Hz  
 Background: dark  
 Stimulator: int. flash 2cd/m<sup>2</sup>  
 Filter:  
 Avg's/Artef.: 3 / 2  
 Marker N1: 24.0ms -93.8 $\mu\text{V}$   
 Marker P1: 41.0ms 186.9 $\mu\text{V}$



**Step: Max Resp.**

Meas. range:  $\pm 1\text{mV}$   
 Sample freq.: 2kHz (500 $\mu\text{s}$ )  
 Meas. filter: 1Hz - 300Hz  
 Background: dark  
 Stimulator: int. flash 2cd/m<sup>2</sup>  
 Filter:  
 Avg's/Artef.: 3 / 2  
 Marker N1: 23.0ms -91.4 $\mu\text{V}$   
 Marker P1: 41.5ms 198.8 $\mu\text{V}$



**Εικόνα 28. Δείγματα καταγραφής μέγιστης απάντησης ΗΑΓ αριστερού οφθαλμού από την ομάδα των μαρτύρων (πάνω) και των ασθενών με β-ΜΑ (κάτω). Το ύψος και ο λανθάνων χρόνος των κυμάτων α (N1) και β (P1) στο μέγιστης απάντησης ΗΑΓ δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.**

Σχετικά με το είδος του φαρμάκου αποσιδήρωσης, στο σκοτοπικό ΗΑΓ οι ομάδες Α, Β και Γ εμφάνισαν ελάττωση του ύψους του κύματος α σε σχέση με τους μάρτυρες ( $p=0,03$ ,  $p=0,002$  και  $p=0,002$ , αντίστοιχα). Επίσης, οι ομάδες Β και Γ εμφάνισαν σημαντική μείωση του ύψους του κύματος β σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p=0,002$  και  $p=0,01$ , αντίστοιχα), ενώ η ομάδα Α δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τους μάρτυρες ( $p=0,42$ ). Ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης των κυμάτων α και β δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες Α, Β, Γ και στους μάρτυρες στο σκοτοπικό ΗΑΓ, όπως φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 3. Στο φωτοπικό ΗΑΓ, το ύψος των κυμάτων α και β και ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης του

κύματος α στις ομάδες Α, Β και Γ δεν διέφεραν σημαντικά συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όμως, ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης του κύματος β στις ομάδες Α και Γ βρέθηκε παρατεταμένος σε σχέση με τους μάρτυρες ( $p=0,03$  και  $p=0,03$ , αντίστοιχα), αλλά καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στην ομάδα Β και τους μάρτυρες ( $p=0,60$ ). Το μέγιστης απάντησης ΗΑΓ δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες Α, Β και Γ και τους μάρτυρες. Τα συγκριτικά αποτελέσματα του ΗΑΓ ανάμεσα στις ομάδες Α, Β και Γ και τους μάρτυρες φαίνονται στον Πίνακα 3.

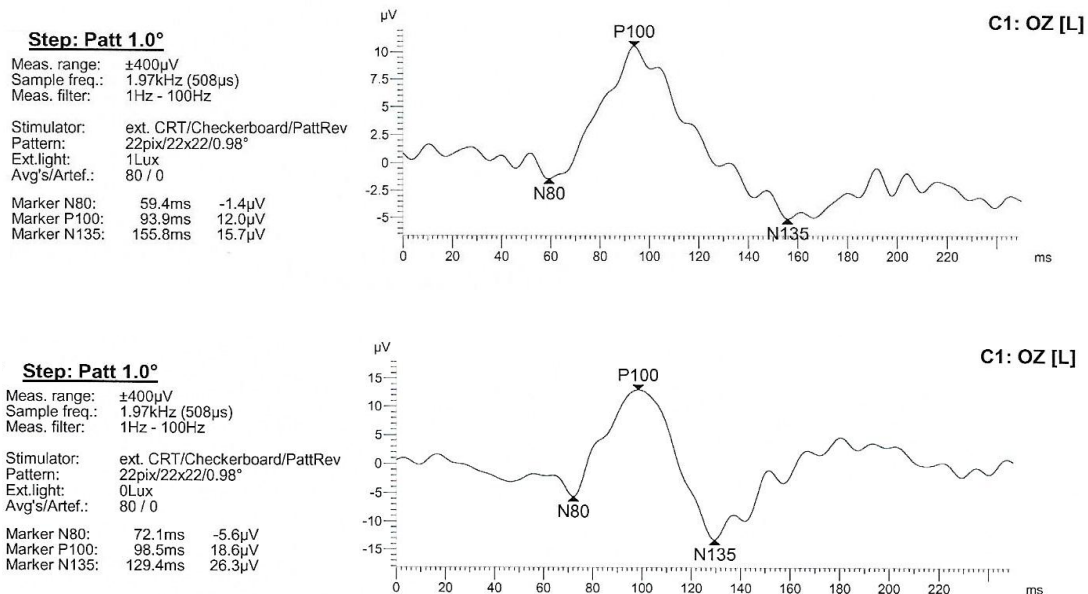
**Πίνακας 2. Συγκριτικά αποτελέσματα των εξετάσεων με OCT, ΗΑΓ και ΔΙΑ στις δύο ομάδες της μελέτης.**

	β-ΜΑ (n=38)	Μάρτυρες (n=14)	P value
Πάχος κεντρικού βοθρίου (μm)	165,1±21	175,1±21,3	0,13
<b>Σκοτοπικό ΗΑΓ</b>			
ύψος κύματος α (μV)	4,9±4,4	14,4±9,0	<b>&lt;0,001</b>
χρόνος κύματος α (ms)	20,2±6,3	20,2±6,0	0,99
ύψος κύματος β (μV)	19,9±9,1	29,8±11,8	<b>0,003</b>
χρόνος κύματος β (ms)	66,8±4,4	66,7±4,6	0,95
<b>Φωτοπικό ΗΑΓ</b>			
ύψος κύματος α (μV)	17,9±8,8	16,9±6,8	0,73
χρόνος κύματος α (ms)	15,0±2,0	15,2±2,2	0,28
ύψος κύματος β (μV)	86,8±25,1	71,9±20,9	0,06
χρόνος κύματος β (ms)	28,4±1,1	27,5±0,5	<b>0,01</b>
<b>Μέγιστης απάντησης ΗΑΓ</b>			
ύψος κύματος α (μV)	99,7±34,6	112,3±17,3	0,22
χρόνος κύματος α (ms)	22,3±0,6	22,7±0,7	0,06
ύψος κύματος β (μV)	194,7±61,2	198,6±37,9	0,82
χρόνος κύματος β (ms)	42,6±5,0	43,9±7,8	1,00
<b>ΔΙΑ</b>			
ύψος κύματος P100 (μV)	14,5±5,1	12,7±3,5	0,34
χρόνος κύματος P100 (ms)	98,1±5,7	97,5±6,2	0,78

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, OCT: optical coherence tomography, ΗΑΓ: ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, ΔΙΑ: δυναμικά ινιακού λοβού, β-ΜΑ: β-μεσογειακή αναιμία

#### 4.4. Αποτελέσματα οπτικών προκλητών δυναμικών ινιακού λοβού

Το ύψος του κύματος P100 στα ΔΙΛ ήταν  $14.5 \pm 5.1 \mu\text{V}$  στους ασθενείς με β-ΜΑ και  $12.7 \pm 3.5 \mu\text{V}$  στους μάρτυρες της μελέτης ( $p=0,34$ ). Ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης του κύματος P100 στους ασθενείς με β-ΜΑ ήταν  $98.1 \pm 5.7 \text{ ms}$  και  $97.5 \pm 6.2 \text{ ms}$  στους μάρτυρες ( $p=0,78$ ). Επομένως, δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με β-ΜΑ και των μαρτύρων (Πίνακας 2) αλλά και μεταξύ των ομάδων Α, Β και Γ και των μαρτύρων (Πίνακας 3) όσον αφορά τα αποτελέσματα των ΔΙΛ στη μελέτη. Στην Εικόνα 29 φαίνονται συγκριτικά οι καταγραφές των ΔΙΛ σε έναν υγιή μάρτυρα και σε έναν ασθενή με β-ΜΑ.



**Εικόνα 29.** Δείγματα καταγραφής οπτικών προκλητών δυναμικών ινιακού λοβού (ΔΙΛ) αριστερού οφθαλμού από την ομάδα των μαρτύρων (πάνω) και των ασθενών με β-ΜΑ (κάτω). Το ύψος του κύματος P100 και ο λανθάνων χρόνος εμφάνισης αυτού δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των μαρτύρων και των ασθενών με β-ΜΑ.

**Πίνακας 3. Συγκριτικά αποτελέσματα εξετάσεων με OCT, ΗΑΓ και ΔΙΑ ανάμεσα στους ασθενείς με β-ΜΑ ανάλογα τη θεραπεία αποσιδήρωσης που λαμβάνουν και τους μάρτυρες.**

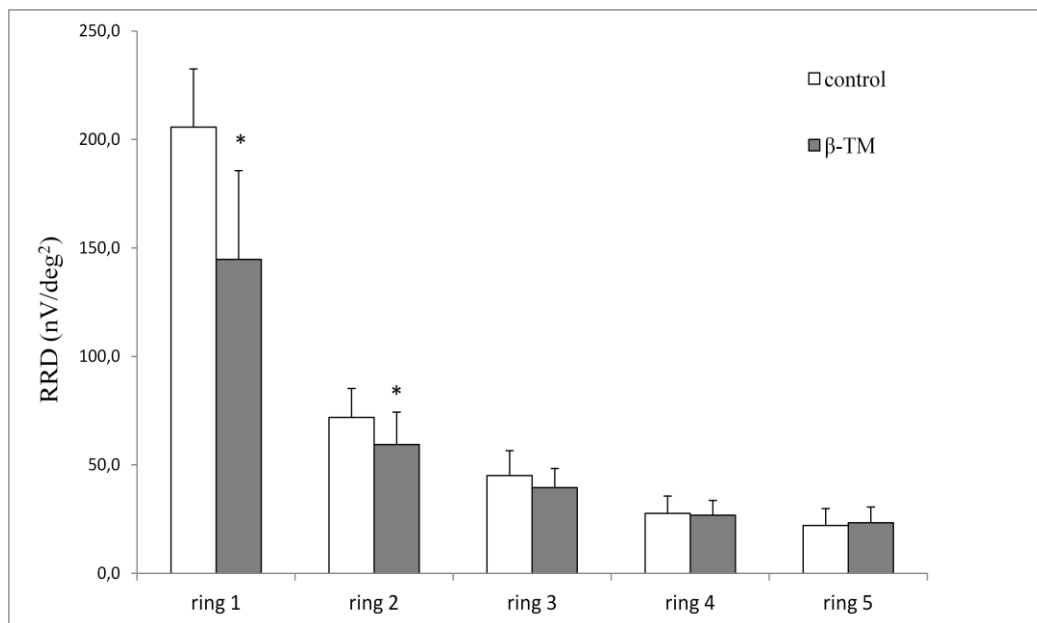
	Ομάδα Α (n=13)	Ομάδα Β (n=11)	Ομάδα Γ (n=14)	Μάρτυρες (n=14)
Πάχος κεντρικού βοθρίου (μm)	172,1±22,6	165±16,5	159,1±21,1	175,1±21,3
<b>Σκοτοπικό ΗΑΓ</b>				
ύψος κύματος α (μV)	7,0±6,4*	3,7±3,5*	4,1±2,5*	14,4±9,0
χρόνος κύματος α (ms)	18,3±6,0	20,4±7,0	21,7±6,1	20,2±6,0
ύψος κύματος β (μV)	24,8±12,5	15,9±3,9*	18,8±6,8*	29,8±11,8
χρόνος κύματος β (ms)	67,3±2,8	64,3±5,4	68,4±3,9	66,7±4,6
<b>Φωτοπικό ΗΑΓ</b>				
ύψος κύματος α (μV)	19,4±10,1	18,5±10,3	16,0±6,2	16,9±6,8
χρόνος κύματος α (ms)	14,4±2,3	15,0±2,0	15,6±1,5	15,2±2,2
ύψος κύματος β (μV)	94,6±26,7	76,2±16,2	87,2±27,5	71,9±20,9
χρόνος κύματος β (ms)	28,5±1,3*	28,1±1,1	28,6±1,1*	27,5±0,5
<b>Μέγιστης απάντησης ΗΑΓ</b>				
ύψος κύματος α (μV)	101,7±25,3	82,3±37,4	110,4±37,5	112,3±17,3
χρόνος κύματος α (ms)	22,2±0,6	22,2±0,6	22,4±0,7	22,7±0,8
ύψος κύματος β (μV)	197,7±45,2	167,2±68,3	213,5±64,3	198,6±37,9
χρόνος κύματος β (ms)	41,5±1,7	44,6±8,6	42,0±2,0	43,9±7,8
<b>ΔΙΑ</b>				
ύψος κύματος P100 (μV)	16,2±5,4	13,7±4,3	13,0±5,3	12,7±3,5
χρόνος κύματος P100 (ms)	98,7±5,1	96,1±6,7	99,4±5,6	97,5±6,2

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, \*p<0,05 ως προς τους μάρτυρες, OCT: optical coherence tomography, ΗΑΓ: ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, ΔΙΑ: δυναμικά ινιακού λοβού

#### 4.5. Αποτελέσματα πολυεστιακού ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφήματος

Το ύψος της αμφιβληστροειδικής απάντησης ανά μονάδα αμφιβληστροειδικής περιοχής (retinal response density, RRD) στο πολυεστιακό ΗΑΓ εμφάνισε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες της μελέτης στους κεντρικούς δακτυλίους 1 και 2. Πιο συγκεκριμένα, η τιμή της RRD ήταν  $144.7 \pm 40.9$  nV/deg<sup>2</sup> και  $59.4 \pm$

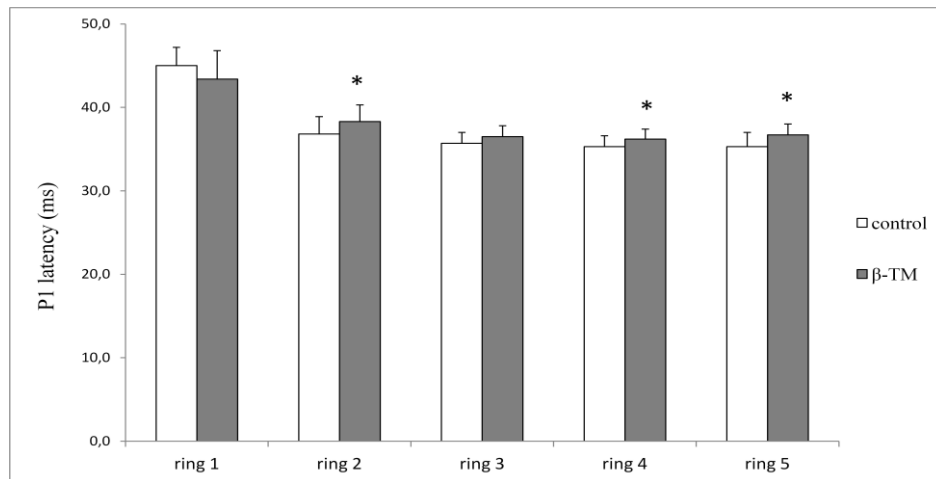
14,9 nV/deg<sup>2</sup> στους ασθενείς με β-MA και 205.7 ± 26.8 nV/deg<sup>2</sup> και 71.9 ± 13.4 nV/deg<sup>2</sup> στους μάρτυρες στους δακτυλίους 1 και 2 αντίστοιχα (δακτύλιος 1: p< 0.001 και δακτύλιος 2: p = 0,009) (Εικόνα 30). Δεν βρέθηκαν διαφορές στον λανθάνοντα χρόνο στον δακτύλιο 1 ανάμεσα στις δύο ομάδες (p=0,117). Στον δακτύλιο 2, οι ασθενείς με β-MA εμφάνισαν παράταση του λανθάνοντα χρόνου σε σχέση με τους μάρτυρες (38.3 ±2.0 ms και 36.8 ±2.1 ms, αντίστοιχα, p = 0,019). Στον δακτύλιο 3, δεν υπήρξαν διαφορές στις τιμές των RRD και του λανθάνοντα χρόνου ανάμεσα στις δύο ομάδες (p=0,068 και p=0,068, αντίστοιχα). Στους δακτυλίους 4 και 5, ο λανθάνων χρόνος ήταν 36.2 ± 1.2 ms και 36.7 ± 1.3 ms αντίστοιχα στους ασθενείς με β-MA και 35.3 ± 1.3 ms και 35.3 ±1.7 ms στους μάρτυρες αντίστοιχα (δακτύλιος 4: p = 0.021 και δακτύλιος 5: p = 0.003) (Εικόνα 31). Σχετικά με την τιμή της RRD, δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στους δακτυλίους 3-5.



**Εικόνα 30.** Το ύψος της αμφιβληστροειδικής απάντησης ανά μονάδα αμφιβληστροειδικής περιοχής (*retinal response density, RRD*) στο πολυεστιακό ΗΑΓ των ασθενών με β-MA και των μαρτύρων στους δακτυλίους (*rings*) 1-5. Η RRD ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με β-MA σε σύγκριση με τους μάρτυρες στους κεντρικούς δακτυλίους 1 και 2, ενώ



δεν παρουσίασε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες στους πιο περιφερικούς δακτυλίους 3,4 και 5. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (λευκή μπάρα μάρτυρες, γκρι μπάρα ασθενείς με β-ΜΑ, \* $p < 0,05$  ως προς τους μάρτυρες)



**Εικόνα 31. Ο λανθάνων χρόνος (P1 latency) στο πολυεστιακό ΗΑΓ των ασθενών με β-ΜΑ και των μαρτύρων στους δακτυλίους (rings) 1-5.** Παράταση του λανθάνοντα χρόνου στο πολυεστιακό ΗΑΓ εμφάνισαν οι ασθενείς με β-ΜΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες στους δακτυλίους 2,4 και 5. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (λευκή μπάρα μάρτυρες, γκρι μπάρα ασθενείς με β-ΜΑ, \* $p < 0,05$  ως προς τους μάρτυρες)

Στην Εικόνα 32 φαίνονται αναλυτικά οι καταγραφές του πολυεστιακού ΗΑΓ στους 5 δακτυλίους χωριστά σε έναν υγιή μάρτυρα και σε έναν ασθενή με β-ΜΑ. Στην Εικόνα 33 φαίνονται συγκριτικά οι τρισδιάστατες καταγραφές του πολυεστιακού ΗΑΓ σε έναν υγιή μάρτυρα και σε έναν ασθενή με β-ΜΑ.

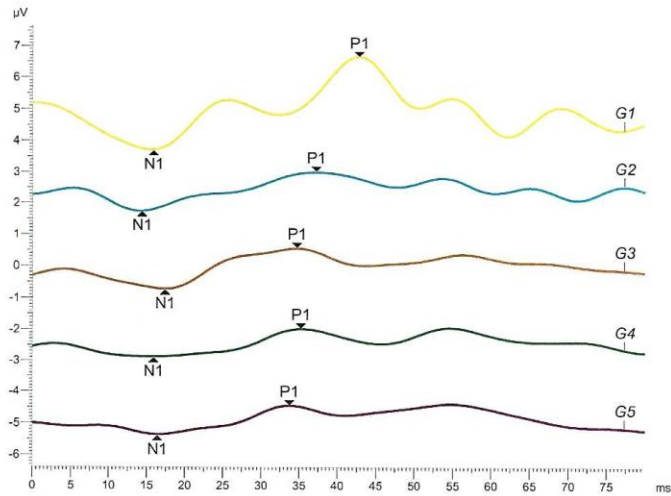
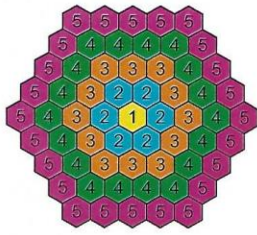
## Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη οφθαλμών σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία

### Step: Standard 61 C1: Left Eye

Meas. range:  $\pm 1\text{mV}$   
 Sample freq.: 2.02kHz (496 $\mu\text{s}$ )  
 Meas. filter: 1Hz - 100Hz  
 Impedance: (+) 1K $\Omega$  (-) 3K $\Omega$   
 Stimulator: ext. CRT 21"  
 Pattern: Flash

Frame seq.: 511x10000  
 Frame freq.: 63Hz (15.9ms)  
 Type/Res.: Combs FOK/61  
 Distortion: 1:4  
 Fixation: Centre  
 Visual field: 27.7°

Cycles: 4/8  
 Ext.light: 0Lux  
 Artefacts: 11



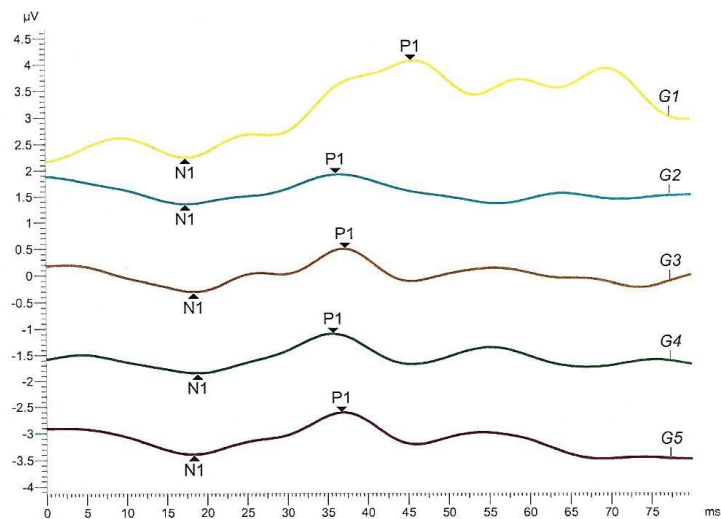
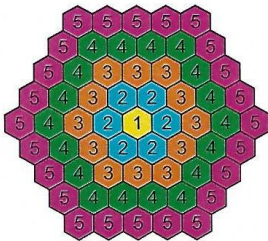
G	P1 [nV/deg <sup>2</sup> ]	P1 [ms]	Scalar [μV]	Scalar [nV/deg <sup>2</sup> ]	Area [deg <sup>2</sup> ]	N1 [ms]	P1 [μV]
1	252	42.8	0.4	34	12	15.9	2.9
2	75	37.2	0.3	16	17	14.4	1.3
3	52	34.7	0.3	12	24	17.4	1.3
4	27	35.2	0.3	8	34	15.9	0.9
5	20	33.7	0.3	6	45	16.4	0.9

### Step: Standard 61 C1: Left Eye

Meas. range:  $\pm 1\text{mV}$   
 Sample freq.: 2.02kHz (496 $\mu\text{s}$ )  
 Meas. filter: 1Hz - 100Hz  
 Impedance: (+) 2K $\Omega$  (-) 2K $\Omega$   
 Stimulator: ext. CRT 21"  
 Pattern: Flash

Frame seq.: 511x10000  
 Frame freq.: 63Hz (15.9ms)  
 Type/Res.: Combs FOK/61  
 Distortion: 1:4  
 Fixation: Centre  
 Visual field: 27.7°

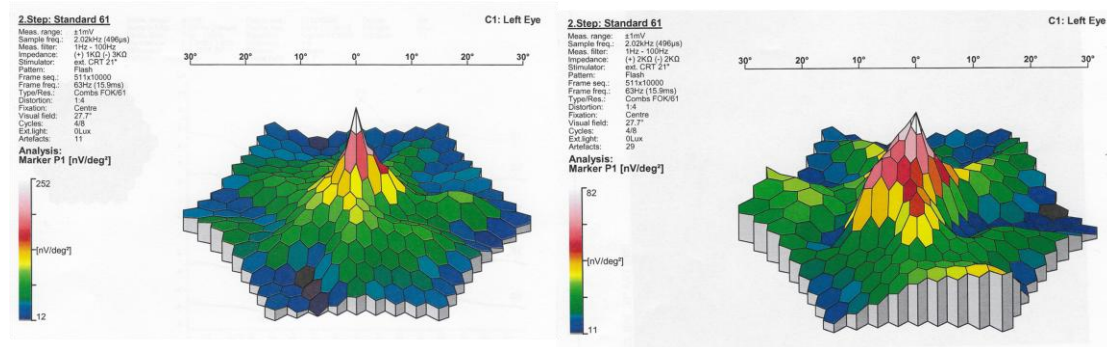
Cycles: 4/8  
 Ext.light: 0Lux  
 Artefacts: 12



G	P1 [nV/deg <sup>2</sup> ]	P1 [ms]	Scalar [μV]	Scalar [nV/deg <sup>2</sup> ]	Area [deg <sup>2</sup> ]	N1 [ms]	P1 [μV]
1	156	45.5	0.1	8	12	17.4	1.8
2	34	36.1	0.1	7	17	17.4	0.6
3	33	37.2	0.2	7	24	18.4	0.8
4	22	35.7	0.2	5	34	18.9	0.8
5	18	36.7	0.2	5	45	18.4	0.8

Εικόνα 32. Δείγματα καταγραφής πολυεστιακού ΗΑΓ από την ομάδα των μαρτύρων (πάνω) και των ασθενών με β-ΜΑ (κάτω). Διακρίνονται αναλυτικά οι καταγραφές του

πολυεστιακού ΗΑΓ στους 5 δακτυλίους χωριστά στον αριστερό οφθαλμό ενός υγιή μάρτυρα και ενός ασθενή με β-ΜΑ.



μάρτυρας

ασθενής με β-ΜΑ

**Εικόνα 33. Δείγματα καταγραφής πολυεστιακού ΗΑΓ (τρισιδιάστατη τοπογραφία) από την ομάδα των μαρτύρων (αριστερά) και των ασθενών με β-ΜΑ (δεξιά).** Η κορυφή αντιστοιχεί στην ηλεκτρική δραστηριότητα του κεντρικού βοθρίου και είναι μικρότερη στον ασθενή με β-ΜΑ σε σύγκριση με τον μάρτυρα.

Σχετικά με το είδος του φαρμάκου αποσιδήρωσης, όλες οι ομάδες Α, Β και Γ εμφάνισαν σημαντικά μειωμένες τιμές RRD σε σχέση με τους μάρτυρες στον κεντρικό δακτύλιο 1, ενώ στον δακτύλιο 2 μόνο η ομάδα Β παρουσίασε μειωμένη τιμή του RRD σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Πιο συγκεκριμένα, στον δακτύλιο 1 η τιμή της RRD στην ομάδα Α ήταν  $146,4 \pm 46,4 \text{ nV/deg}^2$ , στην ομάδα Β ήταν  $134,9 \pm 45 \text{ nV/deg}^2$ , στην ομάδα Γ ήταν  $150,9 \pm 33,1 \text{ nV/deg}^2$  και στην ομάδα των μαρτύρων  $205,7 \pm 26,8 \text{ nV/deg}^2$  ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  και  $p < 0,001$ , αντίστοιχα). Στον δακτύλιο 2, η τιμή της RRD στην ομάδα Β ήταν  $55 \pm 16,8 \text{ nV/deg}^2$  και στους μάρτυρες ήταν  $71,9 \pm 13,4 \text{ nV/deg}^2$  ( $p < 0,05$ ). Στον δακτύλιο 5 παρατηρήθηκε παράταση του λανθάνοντα

χρόνου εμφάνισης του πρώτου θετικού κύματος στις ομάδες Α και Β σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ ο λανθάνων χρόνος στην ομάδα Γ δεν διέφερε από αυτόν των μαρτύρων. Τα αποτελέσματα του πολυεστιακού ΗΑΓ ανάμεσα στις ομάδες Α, Β και Γ και τους μάρτυρες της μελέτης εμφανίζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.

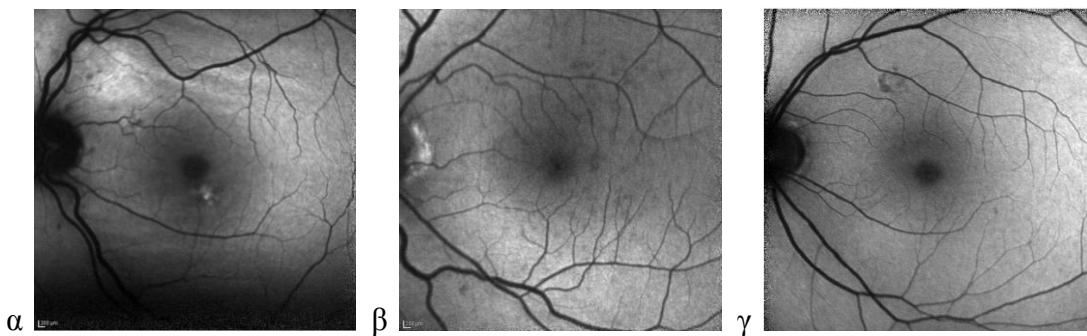
**Πίνακας 4. Συγκριτικά αποτελέσματα του πολυεστιακού ΗΑΓ ανάμεσα στους ασθενείς με β-ΜΑ ανάλογα τη θεραπεία αποσιδήρωσης που λάμβαναν και τους μάρτυρες.**

		Ομάδα Α (n=13)	Ομάδα Β (n=11)	Ομάδα Γ (n=14)	Μάρτυρες (n=14)
RRD (nV/deg <sup>2</sup> )	Δακτύλιος 1	146,4±46,4**	134,9±45,0**	150,9±33,1**	205,7±26,8
	Δακτύλιος 2	62,4±15,4	55±16,8*	60,2±13	71,9±13,4
	Δακτύλιος 3	40,5±9,2	39,5±9,7	38,6±8,6	45,1±11,5
	Δακτύλιος 4	27,2±6,9	25,8±6,8	27,3±7,5	27,7±8
	Δακτύλιος 5	24±7,3	22,9±7,2	23,3±7,6	22,1±7,8
P <sub>1</sub> latency (ms)	Δακτύλιος 1	43,3±3	42,7±3,9	44±3,5	45±2,2
	Δακτύλιος 2	38,4±2,7	37,6±1,7	38,7±1,3	36,8±2,1
	Δακτύλιος 3	36,5±1,6	36,7±1,1	36,3±1,2	35,7±1,3
	Δακτύλιος 4	36,3±1,4	36±1,2	36,3±1,2	35,3±1,3
	Δακτύλιος 5	36,7±1,4*	36,8±1,2*	36,6±1,3	35,3±1,7

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, \*p<0,05 ως προς τους μάρτυρες, \*\*p≤0,001 ως προς τους μάρτυρες, RRD: retinal response density, latency: λανθάνων χρόνος

#### 4.6. Αποτελέσματα αυτοφθορισμού βυθού

Παθολογικές εικόνες αυτοφθορισμού εμφάνισαν 3 (7,9%) από τους 38 ασθενείς με β-ΜΑ, ενώ όλοι οι μάρτυρες είχαν φυσιολογικές εικόνες αυτοφθορισμού ( $p=0,55$ , Fisher's test). Ένας οφθαλμός παρουσίασε μία περιοχή αυξημένου αυτοφθορισμού καλά περιγεγραμμένη και διαμέτρου  $<200 \mu\text{m}$  στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου, η οποία αντιστοιχούσε σε περιοχή υπερμελάγχρωσης στη βυθοσκόπηση. Πολλαπλές μικρές σκουρόχρωμες εστίες (dark spots) γύρω από τον οπτικό δίσκο ήταν επίσης εμφανείς στον ίδιο οφθαλμό (Εικόνα 34α). Δύο οφθαλμοί παρουσίασαν πολλαπλές μικρές περιοχές υποαυτοφθορισμού ασαφώς περιγεγραμμένες στον οπίσθιο πόλο, οι περισσότερες από τις οποίες δεν ήταν εμφανείς στη βυθοσκόπηση (Εικόνα 34β και γ). Τα παραπάνω παθολογικά ευρήματα του αυτοφθορισμού ανήκαν στις ομάδες Α, Β και Γ των ασθενών με β-ΜΑ.

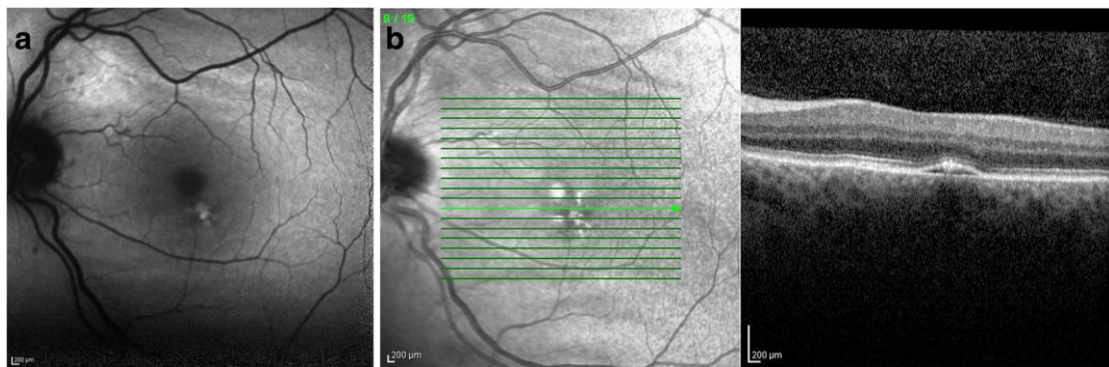


**Εικόνα 34. Εικόνες αυτοφθορισμού του βυθού τριών ασθενών με β-ΜΑ και υπό αγωγή αποσιδήρωσης. α)** Απεικονίζεται εστία υπεραυτοφθορισμού με σαφή όρια στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε ασθενή υπό αγωγή με δεφερασιρόξη. Πέριξ της οπτικής θηλής μικρές κηλίδες υποαυτοφθορισμού είναι εμφανείς, **β)** Απεικονίζονται πολλαπλές μικρές περιοχές υποαυτοφθορισμού ασαφώς περιγεγραμμένες στον οπίσθιο πόλο ασθενούς υπό αγωγή με δεσφερριζαμίνη και δεφεριπρόνη, **γ)** Απεικονίζεται εστία υποαυτοφθορισμού με ασαφή όρια στην περιωχρική περιοχή σε ασθενή υπό αγωγή με δεσφερριζαμίνη.

#### 4.7. Αποτελέσματα οπτικής τομογραφίας συνοχής

Το πάχος του κεντρικού βοθρίου στους μάρτυρες ήταν  $175,1 \pm 21,3$   $\mu\text{m}$  και στους ασθενείς με β-MA ήταν  $165,1 \pm 21$   $\mu\text{m}$ . Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σχετικά με το πάχος του κεντρικού βοθρίου ( $p=0,13$ , Student's t test) (Πίνακας 2). Το πάχος του κεντρικού βοθρίου των ομάδων Α, Β και Γ των ασθενών με β-MA ήταν  $172,1 \pm 22,6$ ,  $165 \pm 16,5$  και  $159,1 \pm 21,1$  αντίστοιχα, τα οποία επίσης δεν διέφεραν σε σχέση με τους μάρτυρες (Πίνακας 3).

Παθολογική εικόνα στην OCT εμφάνισε 1 (2,6%) ασθενής από τους 38 με β-MA, ενώ καμία διαταραχή δεν παρουσίασαν οι μάρτυρες ( $p=1,00$ , Fisher's test). Η παθολογική εικόνα περιελάμβανε πολλαπλές υπερανακλαστικές εναποθέσεις στην ελλειψοειδή ζώνη και στη στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου με συνοδό υπέγερση του μελάγχρου επιθηλίου, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου ορατές κατά τη βυθοσκόπηση και τον αυτοφθορισμό (Εικόνα 35). Η παραπάνω εικόνα στην OCT αντιστοιχούσε σε ασθενή με β-MA της ομάδας Β.



**Εικόνα 35. Εικόνα αυτοφθορισμού του βυθού και οπτική τομογραφία συνοχής της ωχράς κηλίδας ασθενή με β-MA και υπό αγωγή με δεφερασιρόξη. α)** Στον αυτοφθορισμό απεικονίζεται εστία υπεραυτοφθορισμού με σαφή όρια στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, **β)** Στην οπτική τομογραφία συνοχής απεικονίζονται υπερανακλαστικές εναποθέσεις στη στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου και στην ελλειψοειδή ζώνη, καθώς και υπέγερση του

μεγάλλου επιθηλίου στην περιοχή αυτή, ευρήματα τα οποία αντιστοιχούν στην εστία υπεραντοφθορισμού που είναι εμφανής στον αυτοφθορισμό.

## **5. Συμπεράσματα - Συζήτηση**

Το σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων στον αμφιβληστροειδή, με τη χρήση της ηλεκτροφυσιολογίας, σε ασθενείς με β-ΜΑ που λάμβαναν θεραπεία αποσιδήρωσης και δεν είχαν συμπτώματα από τους οφθαλμούς. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το ΗΑΓ και το πολυεστιακό ΗΑΓ είναι πιο ευαίσθητα εργαλεία στη διάγνωση της υποκλινικής τοξικότητας του αμφιβληστροειδή σε σχέση με τη βυθοσκόπηση, τα ΔΙΑ, τον αυτοφθορισμό και την OCT στους ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ. Επιπλέον, οι τιμές του ΗΑΓ και πολυεστιακού ΗΑΓ ήταν μειωμένες στους συγκεκριμένους ασθενείς ανεξάρτητα από το είδος του φαρμάκου αποσιδήρωσης που λάμβαναν.

Όλες οι εξεταστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αντικειμενικές και μη επεμβατικές, κατάλληλες για την ανίχνευση ανατομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων στον αμφιβληστροειδή των ασθενών με β-ΜΑ. Στη μελέτη, οι λειτουργικές αλλοιώσεις, οι οποίες φανερώνονται με τη χρήση του ΗΑΓ και πολυεστιακού ΗΑΓ, και οι ανατομικές βλάβες του αμφιβληστροειδή, οι οποίες εκδηλώνονται με τη βυθοσκόπηση, την OCT και τον αυτοφθορισμό, είναι όλες υποκλινικές και προηγούνται των συμπτωμάτων από την όραση των ασθενών με β-ΜΑ. Το ΗΑΓ, που αποτελεί τη μαζική απάντηση του νευροεπιθηλίου του αμφιβληστροειδή, έδειξε σημαντικά μειωμένη απάντηση στις σκοτοπικές συνθήκες,

δηλαδή δυσλειτουργία των ραβδίων του αμφιβληστροειδή στους ασθενείς αυτούς. Το πολυεστιακό ΗΑΓ έδειξε σημαντικά μειωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα στο κεντρικό βοθρίο και την παραβοθρική περιοχή (δακτύλιοι 1 και 2), καθώς και παράταση του λανθάνοντα χρόνου P1 στους πιο περιφερικούς δακτυλίους 2, 4 και 5, φανερώνοντας βλάβη της βοθρικής και παραβοθρικής λειτουργίας αλλά και της μέσης περιφέρειας του αμφιβληστροειδή. Μελέτες έχουν δείξει ότι το πολυεστιακό ΗΑΓ καταγράφει την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα των κωνίων και διπόλων κυττάρων του αμφιβληστροειδή (92). Συνεπώς, τα αποτελέσματα των ΗΑΓ και πολυεστιακού ΗΑΓ φανερώνουν δυσλειτουργία των έξω στιβάδων του αμφιβληστροειδή τόσο στην ωχρά κηλίδα όσο και στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή, πριν από την εκδήλωση συμπτωμάτων στους ασθενείς με β-ΜΑ. Επιπλέον, οι παθολογικές τιμές των ΗΑΓ και πολυεστιακού ΗΑΓ εμφανίστηκαν ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς λάμβαναν δεσφερριοξαμίνη, δεφερασιρόξη ή συνδυασμό δεσφερριοξαμίνης με δεφεριπρόνη.

Οι αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή των ασθενών με β-ΜΑ, οι οποίες είναι ορατές στη βυθοσκόπηση, ποικίλουν από μικρές στικτές εναποθέσεις χρωστικής στην περιοχή της ωχράς κηλίδας έως εκτεταμένες περιοχές εκφύλισης του μελάγχρου επιθηλίου στην ωχρά αλλά και την περιφέρεια του αμφιβληστροειδή, ακόμα και εικόνα ωχροπάθειας δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye maculopathy) (8). Ωστόσο, μέχρι τώρα, δεν υπάρχει κοινή παραδοχή στη βιβλιογραφία σχετικά με τη βαρύτητα και την αναστρεψιμότητα της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας στους συγκεκριμένους ασθενείς ή ιδανική εξεταστική μέθοδος για την παρακολούθηση της πάθησης.

Τις τελευταίες δεκαετίες το ΗΑΓ έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διάγνωση της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας στους ασθενείς με β-ΜΑ. Ο Arden και οι



συνεργάτες του (23) το 1984 μελέτησαν με τη χρήση του ΗΑΓ 43 ασθενείς με ενδιάμεση και μείζων β-ΜΑ ηλικίας 9 έως 27 ετών, οι οποίοι υποβάλλονταν σε συχνές μεταγγίσεις αίματος και λάμβαναν θεραπεία με δεσφερριτοξαμίνη χωρίς να έχουν συμπτώματα από τους οφθαλμούς. Το ΗΑΓ ανέδειξε ελαφρώς μειωμένη απάντηση στις φωτοπικές συνθήκες, ενώ το σκοτοπικό ΗΑΓ ήταν φυσιολογικό. Το pattern ΗΑΓ, όμως, ήταν σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς με β-ΜΑ. Ο Jiang και οι συνεργάτες του (93) το 1999 εφάρμοσαν το ΗΑΓ με σκοπό να μελετήσουν τη λειτουργία του αμφιβληστροειδή σε σκοτοπικές συνθήκες σε 11 ασυμπτωματικούς ασθενείς με μεσογειακή αναιμία ηλικίας μεταξύ 7 και 41 χρονών και σε χρόνια λήψη δεσφερριτοξαμίνης. Η μελέτη ανέδειξε μειωμένη σκοτοπική απάντηση, υποδηλώνοντας δυσλειτουργία των ραβδίων, μόνο στους ασθενείς που ήταν άνω των 30 ετών. Οι συγγραφείς συμπέραναν ως πιο πιθανή αιτία της σκοτοπικής δυσλειτουργίας τη συγκέντρωση σιδήρου παρά την τοξικότητα από τη δεσφερριτοξαμίνη, καθώς μερικοί από αυτούς είχαν στο ιστορικό τους μεγάλες περιόδους μεταγγίσεων χωρίς αγωγή αποσιδήρωσης. Η μελέτη μας έδειξε σημαντικά μειωμένη απάντηση του ΗΑΓ στις σκοτοπικές συνθήκες, όπως και παράταση του λανθάνοντα χρόνου στις φωτοπικές συνθήκες ασθενών με β-ΜΑ, οι οποίοι ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (μεταξύ 26 και 57 ετών) από εκείνους που έχουν ως τώρα μελετηθεί και αναφερθεί στη βιβλιογραφία και με χρόνιες μεταγγίσεις αίματος και λήψη αποσιδήρωσης.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το πολυεστιακό ΗΑΓ είναι μια ευαίσθητη και αντικειμενική μέθοδος για την ανίχνευση πρώιμων μεταβολών στη λειτουργία του αμφιβληστροειδή σε παθήσεις όπως οι τοξικές αμφιβληστροειδοπάθειες από τη λήψη φαρμάκων, όπως η χλωροκίνη και υδροξυ-χλωροκίνη, βιγκαμπατρίνη και ταμοξιφένη (94-97). Ωστόσο, μέχρι σήμερα το πολυεστιακό ΗΑΓ δεν έχει εφαρμοστεί σε

ενήλικες ασθενείς με β-ΜΑ χωρίς να έχουν συμπτώματα από τους οφθαλμούς και ο ρόλος του στην πρόιμη ανίχνευση τοξικότητας σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει μελετηθεί.

Σε μια παλιότερη μελέτη ο Kertes και οι συνεργάτες του (34) εφάρμοσαν το πολυεστιακό ΗΑΓ σε ασθενείς με εγκατεστημένη τοξικότητα από τους οφθαλμούς, οι οποίοι υποβάλλονταν σε συχνές μεταγγίσεις αίματος και λάμβαναν δεσφερριοξαμίνη. Οι ασθενείς είχαν μειωμένη όραση και στους δύο οφθαλμούς, διαταραχές της χρωματικής αντίληψης και περιοχές διάσπασης του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς κηλίδας και των δύο οφθαλμών. Το πολυεστιακό ΗΑΓ έδειξε μειωμένη απάντηση των κεντρικών 22° του αμφιβληστροειδούς αμφοτερόπλευρα και οι διαταραχές αυτές επιδεινώθηκαν 4 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου και σταθεροποιήθηκαν μετά την πάροδο 8 μηνών από τη διακοπή του. Επομένως, οι κατά σειρά καταγραφές του πολυεστιακού ΗΑΓ επέτρεψαν την αντικειμενική παρακολούθηση των λειτουργικών μεταβολών που αναπτύχθηκαν με την πάροδο του χρόνου στον συγκεκριμένο ασθενή. Σε μια άλλη μελέτη, το πολυεστιακό ΗΑΓ έδειξε μειωμένες τιμές περίπου στο ήμισυ των φυσιολογικών στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς ασθενή που εμφάνισε ωχροπάθεια δίκην οφθαλμού βοός (bull's eye maculopathy) μετά τη θεραπεία με δεσφερριοξαμίνη (33). Ομοίως, το 2010 ο Sen και οι συνεργάτες του (35) παρουσίασαν σημαντικά μειωμένες τιμές στο πολυεστιακό ΗΑΓ με εξάλειψη της κορυφής στην τρισδιάστατη απεικόνισή του, δηλαδή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του κεντρικού βοθρίου, σε έναν ασθενή που λάμβανε δεσφερριοξαμίνη. Ο ασθενής εμφάνισε συμμετρικές αλλοιώσεις του μελάγχρου επιθηλίου στην περιοχή της ωχράς κηλίδας σε αμφοτέρους τους οφθαλμούς και αρχικά είχε διαγνωστεί με ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας. Θα πρέπει, ωστόσο, να τονιστεί ότι οι παραπάνω μελέτες δημοσιεύτηκαν ως παρουσιάσεις

περιστατικών (case reports) με μικρό αριθμό ασθενών, οι οποίοι ήταν συμπτωματικοί και με εκτεταμένες ανατομικές αλλοιώσεις στην ωχρά κηλίδα.

Μία πρόσφατη μελέτη εφάρμοσε το πολυεστιακό ΗΑΓ σε παιδιά με μεσογειακή αναιμία, χωρίς αλλοιώσεις στους οφθαλμούς στη βυθοσκόπηση και με λήψη δεσφερριοξαμίνης και δεφερασιρόξης (98). Σε συμφωνία με τα ευρήματα της δικής μας μελέτη, παρατήρησαν σημαντικά μειωμένη απάντηση στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδή ασθενών με λήψη δεσφερριοξαμίνης και δεφερασιρόξης σε σχέση με τους μάρτυρες. Η μείωση ήταν πιο έντονη στα παιδιά που λάμβαναν δεσφερριοξαμίνη παρά σε αυτά που έπαιρναν δεφερασιρόξη και φάνηκε και στους πέντε δακτυλίους του πολυεστιακού ΗΑΓ. Παρόλο που όλοι οι δακτύλιοι ήταν επηρεασμένοι, το κεντρικό βοθρίο ήταν ακόμα περισσότερο. Επιπλέον, τα ΔΙΑ ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες, υποδηλώνοντας ότι οι χηλικοί παράγοντες πρώτα στοχεύουν την περιοχή της ωχράς κηλίδας παρά το οπτικό νεύρο. Ομοίως, η μελέτη μας έδειξε ότι η απάντηση στα ΔΙΑ δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς με β-ΜΑ και τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι η παραπάνω μελέτη περιελάμβανε παιδιά με μικρότερη διάρκεια θεραπείας με παράγοντες αποσιδήρωσης και πολύ μικρότερο αριθμό μεταγγίσεων αίματος σε σχέση με τους ασθενείς της μελέτης μας.

Ο αυτοφθορισμός του βυθού θεωρείται μια απεικονιστική μέθοδος που επίσης έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με β-ΜΑ. Στη μελέτη μας, παθολογικές εικόνες αυτοφθορισμού παρουσίασαν οι 3 (7,9%) από τους 38 ασθενείς και 2 από αυτούς είχαν επιπλέον αλλοιώσεις και στη βυθοσκόπηση. Ομοίως, ο Viola και οι συνεργάτες του (20) εφάρμοσαν τον αυτοφθορισμό για να μελετήσουν τις ποικίλες μορφές εκφυλίσεων του μελάγχρου επιθηλίου σε 197 ασθενείς με μείζων και ενδιάμεση β-ΜΑ και βρήκαν παθολογικές εικόνες σε 18 (9%)

ασθενείς. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο αυτοφθορισμός αποτελεί πιο ευαίσθητη εξεταστική μέθοδο από τη βυθοσκόπηση για την ανίχνευση αλλοιώσεων του μελάγχρου επιθηλίου. Επίσης, πρότειναν τη χρήση του αυτοφθορισμού για την παρακολούθηση της εικόνας της ωχράς κηλίδας ασθενών που είναι υψηλού κινδύνου για να εμφανίσουν τοξικότητα μετά τη λήψη δεσφερριοξαμίνης.

Η OCT είναι μια ακόμα εξέταση η οποία έχει αναφερθεί για την ανίχνευση τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας από τη δεσφερριοξαμίνη. Στη μελέτη μας, παρατηρήθηκαν τοπικές υπερανακλαστικές εναποθέσεις στην ελλειψοειδή ζώνη και στη στιβάδα του μελάγχρου επιθηλίου με συνοδό υπέγερση του μελάγχρου επιθηλίου σε έναν ασθενή. Το 2012 ο Wu και οι συνεργάτες του (16) παρουσίασαν την OCT ενός ασθενή με β-MA, ο οποίος εμφάνισε νυκταλωπία και μειωμένη όραση μετά από υψηλές δόσεις δεσφερριοξαμίνης. Ο βυθός του παρουσίασε πολλαπλές αποχρωματισμένες αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή και η OCT απεικόνιζε πολλαπλές υπερανακλαστικές εναποθέσεις στον χοριοειδή, το μελάγχρου επιθήλιο και τη στιβάδα των έξω και έσω τμημάτων των φωτουποδοχέων. Οι συγγραφείς πρότειναν την OCT ως μία μη επεμβατική εξέταση για την πρόωμη ανίχνευση των αλλοιώσεων και τη χρόνια παρακολούθηση των ασθενών με β-MA. Όμως, η μελέτη μας ανέδειξε παθολογικό OCT μόνο σε 1 (2,6%) από τους 38 ασυμπτωματικούς ασθενείς με β-MA, ο οποίος είχε επίσης ορατές αλλοιώσεις στη βυθοσκόπηση και στον αυτοφθορισμό σε αντίστοιχη περιοχή του βυθού, καθώς και μειωμένη απάντηση στο HAΓ και πολυεστιακό HAΓ.

Πρόσφατα, ο El Shazly και οι συνεργάτες του (99) ανέφεραν μειωμένο πάχος του κεντρικού βοθρίου παιδιών με β-MA σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Επιπλέον, το πάχος του κεντρικού βοθρίου ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο στα παιδιά που λάμβαναν υποδόρια δεσφερριοξαμίνη σε σχέση με αυτά που λάμβαναν δεφερασιρόξη

από το στόμα. Αντίθετα, η μελέτη μας δεν έδειξε διαφορά στο πάχος του κεντρικού βοθρίου ανάμεσα στους ασθενείς με β-ΜΑ ή κάποια από την ομάδα Α, Β ή Γ και τους μάρτυρες. Οι συγγραφείς, όμως, περιελάμβαναν στη μελέτη παιδιά ηλικίας από 10 έως 18 ετών με μικρότερη διάρκεια νόσου και θεραπείας σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς της μελέτης μας. Επιπλέον, υπολόγισαν το πάχος του κεντρικού βοθρίου αυτόματα με την εφαρμογή της OCT, το οποίο ορίστηκε ως η απόσταση από την έσω αφοριστική μεμβράνη έως το έξω άκρο της στιβάδας του μελάγχρου επιθηλίου και όχι έως την ελλειψοειδή ζώνη, όπως στην παρούσα μελέτη.

Τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι, παρά την καλή οπτική οξύτητα και τη φυσιολογική αντίληψη των χρωμάτων των ασθενών με β-ΜΑ, η ηλεκτρική δραστηριότητα στην ωχρά κηλίδα και κυρίως στο κεντρικό βοθρίο και την παραβοθρική περιοχή παρουσιάζει παθολογικές αλλαγές. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι εύκολο να ερμηνευτούν. Είναι πιθανό να σχετίζονται με τη δομή και τη διάταξη της οπτικής οδού στο κεντρικό βοθρίο και την παραβοθρική περιοχή. Επίσης, δομικές μεταβολές στον αμφιβληστροειδή των ασθενών αυτών έχουν περιγραφεί αλλά κατά πόσο αυτές οι μεταβολές σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου και αν συμβάλλουν στην εκδήλωση των συμπτωμάτων παραμένει ακόμα άγνωστο (13). Πάντως, παρά τον σχετικά μικρό αριθμό των ασθενών που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη, έγινε εμφανές, για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, ότι σημαντικές ανατομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις εμφανίζονται στους ασθενείς με β-ΜΑ πριν ακόμα εκδηλωθούν συμπτώματα από τους οφθαλμούς.

Θα πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι περιορισμό στην παρούσα μελέτη αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ λάμβαναν δεφερασιρόξη και δεφεριπρόνη για ένα σχετικά μικρό διάστημα και ότι οι περισσότεροι ασθενείς που ήταν υπό αγωγή με δεφερασιρόξη από το στόμα είχαν εκτεθεί σε υποδόριες δόσεις

δεσφερριοξαμίνης πριν την αλλαγή του φαρμάκου σε δεφερασιρόξη. Επομένως, δεν μπορούν να διεξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση των αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδή και τους νεότερους παράγοντες αποσιδήρωσης που χορηγούνται από το στόμα. Επιπλέον, οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση αλλοιώσεων στους οφθαλμούς, όπως και ο ιδανικός χρόνος για την πρώτη κλινική εξέταση καθώς και την παρακολούθηση των ασθενών με ομόζυγη β-MA δεν μπορούν να καθοριστούν από την παρούσα μελέτη.

Σχετικά με τα ευρήματα του πολυεστιακού ΗΑΓ στη μελέτη μας, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι παραμένει αβέβαιο αν τα ευρήματα αυτά από μόνα τους είναι αρκετά για τη διακοπή της θεραπείας σε αυτούς τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με παθολογική καταγραφή του πολυεστιακού ΗΑΓ θα ήταν χρήσιμη για να καθοριστεί αν θα αναπτύξουν επιπλέον κάποια συμπτωματική διαταραχή στην όρασή τους.

Συμπερασματικά, το ΗΑΓ και το πολυεστιακό ΗΑΓ είναι πιο ευαίσθητα εργαλεία από τη βυθοσκόπηση, τα ΔΙΛ, τον αυτοφθορισμό βυθού και την OCT στην ανίχνευση της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με ομόζυγη β-MA χωρίς συμπτώματα από τους οφθαλμούς. Επίσης, η απάντηση στο ΗΑΓ και πολυεστιακό ΗΑΓ είναι μειωμένη στους ασθενείς με ομόζυγη β-MA ανεξάρτητα από το είδος του φαρμάκου αποσιδήρωσης που λαμβάνουν. Η παρούσα εργασία είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία (εξ όσων γνωρίζουμε) που συγκρίνει όλες τις παραπάνω εξεταστικές μεθόδους μεταξύ τους για την πρόιμη διάγνωση της τοξικής αμφιβληστροειδοπάθειας στους ασθενείς με β-MA και εφαρμόζει το πολυεστιακό ΗΑΓ σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ασθενείς με β-MA υπό χρόνια θεραπεία αποσιδήρωσης.

## ***Περίληψη***

### ***Εισαγωγή***

Η βήτα μεσογειακή αναιμία είναι μια κληρονομική νόσος του αίματος, η οποία χαρακτηρίζεται από απουσία ή μειωμένη σύνθεση των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν η οπτική νευροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια, οι οποίες θεωρούνται αποτέλεσμα είτε της συσσώρευσης σιδήρου στον αμφιβληστροειδή λόγω των συχνών μεταγγίσεων είτε της τοξικότητας από τη θεραπεία αποσιδήρωσης.

### ***Σκοπός***

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος διαφόρων διαγνωστικών εξετάσεων στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδή ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

### ***Μέθοδος***

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν τριάντα οκτώ ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία χωρίς συμπτώματα από τους οφθαλμούς, οι οποίοι υποβάλλονταν σε συχνές μεταγγίσεις αίματος και λάμβαναν αγωγή αποσιδήρωσης με δεσφερριόξαμίνη (ομάδα Α, n=13), δεφερασιρόξη (ομάδα Β, n=11) ή συνδυασμό δεσφερριόξαμίνης με δεφεριπρόνη (ομάδα Γ, n=14) και 14 υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και φύλου. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε βυθοσκόπηση και μελέτη με ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ΗΑΓ), οπτικά προκλητά δυναμικά ινιακού λοβού (ΔΙΛ), πολυεστιακό ΗΑΓ, αυτοφθορισμό βυθού και οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) της ωχράς κηλίδας.

### ***Αποτελέσματα***

Δύο ασθενείς εμφάνισαν διαταραχές του μελάγχρου επιθηλίου στη βυθοσκόπηση. Το σκοτοπικό ΗΑΓ ανέδειξε ελαττωμένο ύψος του κύματος α στις

ομάδες Α, Β και Γ ( $p=0,03$ ,  $p=0,002$  και  $p=0,002$ , αντίστοιχα) και ελαττωμένο ύψος του κύματος β στις ομάδες Β και Γ ( $p=0,002$  και  $p=0,01$ , αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το φωτοπικό ΗΑΓ έδειξε παράταση του λανθάνοντα χρόνου εμφάνισης του κύματος β στις ομάδες Α και Γ ( $p=0,03$  και  $p=0,03$ , αντίστοιχα). Η απάντηση στο μέγιστης απάντησης ΗΑΓ και στα ΔΙΑ δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες. Το πολυεστιακό ΗΑΓ φανέρωσε μειωμένη αμφιβληστροειδική απάντηση στον κεντρικό δακτύλιο 1 στις ομάδες Α, Β και Γ ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$  και  $p<0,001$ , αντίστοιχα) και στον δακτύλιο 2 στην ομάδα Β ( $p=0,02$ ) και παράταση του χρόνου στον δακτύλιο 5 στις ομάδες Α και Β ( $p=0,04$  και  $p=0,04$ , αντίστοιχα). Παθολογικές εικόνες αυτοφθορισμού εμφάνισαν τρεις οφθαλμοί και αλλοιώσεις στην OCT ένας οφθαλμός, ενώ οι μάρτυρες δεν παρουσίασαν καμία διαταραχή ( $p=0,55$  και  $p=1,00$ , αντίστοιχα).

### ***Συμπέρασμα***

Το ΗΑΓ και το πολυεστιακό ΗΑΓ είναι πιο ευαίσθητες εξετάσεις από τη βυθοσκόπηση, τα ΔΙΑ, τον αυτοφθορισμό και την OCT ωχράς κηλίδας στην ανίχνευση πρώιμων αλλοιώσεων στον αμφιβληστροειδή ασθενών με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.



## ***Abstract***

### ***Introduction***

Beta thalassemia major is an autosomal recessive blood disease characterized by reduced beta globin chain synthesis. Ocular findings include optic neuropathy and retinal abnormalities, which may occur due to either retinal iron accumulation resulting from frequent blood transfusions or retinal toxicity induced by chelation therapy.

### ***Purpose***

The purpose of this study was to assess the role of various diagnostic tests in early detection of retinal changes in β-thalassemia major (β-TM) patients.

### ***Materials & Methods***

Thirty-eight visually asymptomatic β-TM patients receiving regular blood transfusions and iron-chelation therapy with deferoxamine (group A, n = 13), deferasirox (group B, n = 11) or deferoxamine with deferiprone (group C, n = 14) and fourteen age- and sex- matched healthy individuals were included in the study. All participants underwent ophthalmoscopy, full-field electroretinography (ERG), visual evoked potentials (VEP), multifocal electroretinography (mfERG), fundus autofluorescence (FAF) imaging and optical coherence tomography (OCT) scans.

### ***Results***

Retinal pigment epithelium changes were present in two β-TM patients. Scotopic ERG demonstrated decreased a-wave amplitude in groups A, B and C (p = 0,03, p = 0,002 and p = 0,002, respectively) and decreased b-wave amplitude in groups B and C (p = 0,002 and p = 0,01, respectively) compared to controls. Photopic ERG showed delayed b-wave latency in groups A and C (p = 0,03 and p = 0,03, respectively). VEP response did not differ between groups. MfERG showed reduced

retinal response density in ring 1 in groups A, B, C ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ , respectively) and ring 2 in group B ( $p = 0,02$ ) and delayed latency in ring 5 in groups A and B ( $p = 0,04$  and  $p = 0,04$ , respectively). Abnormal FAF images appeared in three cases and OCT abnormalities in one case, whereas no changes were observed in controls ( $p = 0,55$  and  $p = 1,00$ , respectively).

### ***Conclusion***

Full-field ERG and mfERG are more sensitive tools for detecting early retinal changes in β-TM patients compared with ophthalmoscopy, VEP, FAF imaging and OCT scans.

## **Παραπομπές**

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012; 379: 373-383.
2. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1135-1146.
3. Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 1077-1083.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 11.
5. Poggiali E, Cassinerio E, Zanaboni L, Cappellini MD. An update on iron chelation therapy. *Blood Transfus* 2012; 10: 411-422.
6. Saliba AN, El Rassi F, Taher AT. Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with beta-thalassemia. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 151-168.
7. Barteselli G, Dell'arti L, Finger RP, Charbel Issa P, Marcon A, Vezzola D, Mapelli C, Cassinerio E, Cappellini MD, Ratiglia R, Viola F. The spectrum of ocular alterations in patients with beta-thalassemia syndromes suggests a pathology similar to pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology* 2014; 121: 709-718.
8. Bhoiwala DL, Dunaief JL. Retinal abnormalities in beta-thalassemia major. *Surv Ophthalmol* 2016; 61: 33-50.
9. Gartaganis S, Ismiridis K, Papageorgiou O, Beratis NG, Papanastasiou D. Ocular abnormalities in patients with beta thalassemia. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 699-703.

10. Georgakopoulos CD, Tsapardoni F, Kostopoulou EV, Makri OE. Pattern dystrophies in patients treated with deferoxamine: report of two cases and review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 246.
11. Bansal V, Elgarbly I, Ghanchi FD, Atkinson PL. Bull's eye maculopathy with deferoxamine. *Eur J Haematol* 2003; 70: 420-421.
12. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *Lancet* 1983; 2: 181-184.
13. Di Nicola M, Barteselli G, Dell'Arti L, Ratiglia R, Viola F. Functional and Structural Abnormalities in Deferoxamine Retinopathy: A Review of the Literature. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 249617.
14. Kaplinsky C, Stark B, Goshen Y, Yaniv I, Bashara S, Zaizov R. Deferoxamine (Desferal)-induced ocular toxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 5: 293-297.
15. Lakhanpal V, Schocket SS, Jiji R. Deferoxamine (Desferal)-induced toxic retinal pigmentary degeneration and presumed optic neuropathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 443-451.
16. Wu CH, Yang CP, Lai CC, Wu WC, Chen YH. Deferoxamine retinopathy: spectral domain-optical coherence tomography findings. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 88.
17. Baath JS, Lam WC, Kirby M, Chun A. Deferoxamine-related ocular toxicity: incidence and outcome in a pediatric population. *Retina* 2008; 28: 894-899.
18. Cohen A, Martin M, Mizanin J, Konkle DF, Schwartz E. Vision and hearing during deferoxamine therapy. *J Pediatr* 1990; 117: 326-330.
19. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients

- receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986; 314: 869-873.
20. Viola F, Barteselli G, Dell'arti L, Vezzola D, Villani E, Mapelli C, Zanaboni L, Cappellini MD, Ratiglia R. Abnormal fundus autofluorescence results of patients in long-term treatment with deferoxamine. *Ophthalmology* 2012; 119: 1693-1700.
21. Rahi AH, Hungerford JL, Ahmed AI. Ocular toxicity of desferrioxamine: light microscopic histochemical and ultrastructural findings. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 373-381.
22. Klettner A, Koinzer S, Waetzig V, Herdegen T, Roeder J. Deferoxamine mesylate is toxic for retinal pigment epithelium cells in vitro, and its toxicity is mediated by p38. *Cutan Ocul Toxicol* 2010; 29: 122-129.
23. Arden GB, Wonke B, Kennedy C, Huehns ER. Ocular changes in patients undergoing long-term desferrioxamine treatment. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 873-877.
24. Bene C, Manzler A, Bene D, Kranias G. Irreversible ocular toxicity from single "challenge" dose of deferoxamine. *Clin Nephrol* 1989; 31: 45-48.
25. Blake DR, Winyard P, Lunec J, Williams A, Good PA, Crewes SJ, Gutteridge JM, Rowley D, Halliwell B, Cornish A, et al. Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Q J Med* 1985; 56: 345-355.
26. Viola F, Barteselli G, Dell'Arti L, Vezzola D, Mapelli C, Villani E, Ratiglia R. Multimodal imaging in deferoxamine retinopathy. *Retina* 2014; 34: 1428-1438.
27. Arora A, Wren S, Gregory Evans K. Desferrioxamine related maculopathy: a case report. *Am J Hematol* 2004; 76: 386-388.

28. Genead MA, Fishman GA, Anastasakis A, Lindeman M. Macular vitelliform lesion in desferrioxamine-related retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2010; 121: 161-166.
29. Haimovici R, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Sokol S, Deferoxamine Retinopathy Study G. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 164-171.
30. Simon S, Athanasiov PA, Jain R, Raymond G, Gilhotra JS. Desferrioxamine-related ocular toxicity: a case report. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 315-317.
31. Taher A, Bashshur Z, Shamseddeen WA, Abdalnour RE, Aoun E, Koussa S, Baz P. Ocular findings among thalassemia patients. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 704-705.
32. Walia HS, Yan J. Reversible retinopathy associated with oral deferasirox therapy. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
33. Schmidt D, Finke J. [Bull's-Eye Maculopathy with Deferoxamine Treatment]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004; 221: 204-209.
34. Kertes PJ, Lee TK, Coupland SG. The utility of multifocal electroretinography in monitoring drug toxicity: deferoxamine retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 656-661.
35. Sen P, Bhende M, Ravi P, Roy R. Multifocal electroretinogram in desferrioxamine-related macular toxicity. *Retin Cases Brief Rep* 2010; 4: 224-228.
36. Lu M, Hansen RM, Cunningham MJ, Eklund SE, Fulton AB. Effects of desferoxamine on retinal and visual function. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1581-1582.

37. Pan Y, Keane PA, Sadun AA, Fawzi AA. Optical coherence tomography findings in deferasirox-related maculopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2010; 4: 229-232.
38. Marciani MG, Cianciulli P, Stefani N, Stefanini F, Peroni L, Sabbadini M, Maschio M, Trua G, Papa G. Toxic effects of high-dose deferoxamine treatment in patients with iron overload: an electrophysiological study of cerebral and visual function. *Haematologica* 1991; 76: 131-134.
39. Bui KM, Sadda SR, Salehi-Had H. Pseudovitelliform maculopathy associated with deferoxamine toxicity: multimodal imaging and electrophysiology of a rare entity. *Digit J Ophthalmol* 2017; 23: 11-15.
40. Koinzer S, Klettner A, Treumer F, Nolle B, Roeder J. Correlation of fundus autofluorescence, spectral-domain optical coherence tomography, and microperimetry in late deferoxamine maculopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2012; 6: 50-55.
41. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015; 130: 1-12.
42. Tomita T, Yanagida T. Origins of the ERG waves. *Vision Res* 1981; 21: 1703-1707.
43. Graham SL, Klistorner A. Electrophysiology: a review of signal origins and applications to investigating glaucoma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26: 71-85.
44. Φωτίου Φ. Ηλεκτροφυσιολογικές και οπτικές μέθοδοι διερεύνησης νευρολογικών, νευρο-οφθαλμολογικών και νευροψυχιατρικών παθήσεων. 1999.
45. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 485-521.

46. Bresnick GH, Palta M. Predicting progression to severe proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 810-814.
47. Vadala M, Anastasi M, Lodato G, Cillino S. Electroretinographic oscillatory potentials in insulin-dependent diabetes patients: A long-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 305-309.
48. Yoshida A, Kojima M, Ogasawara H, Ishiko S. Oscillatory potentials and permeability of the blood-retinal barrier in noninsulin-dependent diabetic patients without retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 1266-1271.
49. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, Hood DC, Ritch R. Electrophysiologic assessment of photoreceptor function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9: 163-168.
50. Hara A, Miura M. Decreased inner retinal activity in branch retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1994; 88: 39-47.
51. Yonemura D, Tsuzuki K, Aoki T. Clinical importance of the oscillatory potential in the human ERG. *Acta Ophthalmol Suppl* 1962; Suppl 70: 115-123.
52. Kakiuchi D, Uehara T, Shiotani M, Nakano-Ito K, Sukanuma A, Aoki T, Tsukidate K, Sawada K. Oscillatory potentials in electroretinogram as an early marker of visual abnormalities in vitamin A deficiency. *Mol Med Rep* 2015; 11: 995-1003.
53. Miyake Y, Kawase Y. Reduced amplitude of oscillatory potentials in female carriers of X-linked recessive congenital stationary night blindness. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 208-215.
54. Miyata M, Imai H, Ishikawa S, Nakajima S. Change in human electroretinography associated with thioridazine administration. *Ophthalmologica* 1980; 181: 175-180.



55. Jagle H, Jagle C, Serey L, Sharpe LT. Dose-dependency and time-course of electrophysiologic short-term effects of VIAGRA: a case study. *Doc Ophthalmol* 2005; 110: 247-254.
56. Birch DG, Fish GE. Rod ERGs in retinitis pigmentosa and cone-rod degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 140-150.
57. Tremblay F, Laroche RG, De Becker I. The electroretinographic diagnosis of the incomplete form of congenital stationary night blindness. *Vision Res* 1995; 35: 2383-2393.
58. Andreasson S, Tornqvist K. Electroretinograms in patients with achromatopsia. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69: 711-716.
59. Breclj J, Stirn-Kranjc B. ERG and VEP follow-up study in children with Leber's congenital amaurosis. *Eye (Lond)* 1999; 13 ( Pt 1): 47-54.
60. Chen H, Wu D, Huang S, Yan H. The photopic negative response of the flash electroretinogram in retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 2006; 113: 53-59.
61. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C. Electrophysiological examination in uveitis: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 199-214.
62. Link B, Schlotzer-Schrehardt U, Junemann A. Carcinoma-associated retinopathy- an electrophysiological and immunohistochemical correlation. *Retina* 2009; 29: 69-72.
63. Andreasson S, Ponjavic V, Ehinger B. Full-field electroretinogram in a patient with cutaneous melanoma-associated retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993; 71: 487-490.
64. Young B, Eggenberger E, Kaufman D. Current electrophysiology in ophthalmology: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 497-505.

65. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol* 2013; 126: 1-7.
66. Celesia GG, Kaufman D. Pattern ERGs and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 726-735.
67. Stavrou P, Good PA, Misson GP, Kritzing EE. Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease. *Eye (Lond)* 1998; 12 ( Pt 6): 953-958.
68. Porciatti V. Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Exp Eye Res* 2015; 141: 164-170.
69. Kaufman D, Celesia GG. Simultaneous recording of pattern electroretinogram and visual evoked responses in neuro-ophthalmologic disorders. *Neurology* 1985; 35: 644-651.
70. Froehlich J, Kaufman DI. The pattern electroretinogram: N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88: 83-91.
71. Marmor MF, Brigell MG, McCulloch DL, Westall CA, Bach M, International Society for Clinical Electrophysiology of V. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). *Doc Ophthalmol* 2011; 122: 1-7.
72. Arden GB, Barrada A, Kelsey JH. New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Br J Ophthalmol* 1962; 46: 449-467.
73. Vingolo EM, Livani ML, Domanico D, Mendonca RH, Rispoli E. Optical coherence tomography and electro-oculogram abnormalities in X-linked retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 2006; 113: 5-10.

74. Schatz P, Bitner H, Sander B, Holfort S, Andreasson S, Larsen M, Sharon D. Evaluation of macular structure and function by OCT and electrophysiology in patients with vitelliform macular dystrophy due to mutations in BEST1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4754-4765.
75. Tekell JL, Silva JA, Maas JA, Bowden CL, Starck T. Thioridazine-induced retinopathy. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1234-1235.
76. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, Vaegan. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol* 2010; 120: 111-119.
77. Afrasiabi S, Boostani R, Zand F, Razavipour F. Introducing a novel index for measuring depth of anesthesia based on visual evoked potential (VEP) features. *IJST, Transactions of Electrical Engineering* 2012; 36: 131-146.
78. Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye (Lond)* 2004; 18: 1133-1143.
79. Chatziralli IP, Moschos MM, Brouzas D, Kopsidas K, Ladas ID. Evaluation of retinal nerve fibre layer thickness and visual evoked potentials in optic neuritis associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 223-228.
80. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992; 32: 433-446.
81. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM, International Society For Clinical Electrophysiology of V. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124: 1-13.

82. Lai TY, Chan WM, Lai RY, Ngai JW, Li H, Lam DS. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 61-96.
83. Gupta S, Midha N, Gogia V, Sahay P, Pandey V, Venkatesh P. Sensitivity of multifocal electroretinography (mfERG) in detecting siderosis. *Can J Ophthalmol* 2015; 50: 485-490.
84. Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 319-325.
85. Moschos MM, Chatziralli IP, Koutsandrea C, Siasou G, Droutsas D. Assessment of the macula in keratoconus: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Ophthalmologica* 2013; 229: 203-207.
86. Moschos MM, Gonidakis F, Varsou E, Markopoulos I, Rouvas A, Ladas I, Papadimitriou GN. Anatomical and functional impairment of the retina and optic nerve in patients with anorexia nervosa without vision loss. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1128-1133.
87. Moschos MM, Triglianos A, Rotsos T, Papadimitriou S, Margetis I, Minogiannis P, Moschos M. Tilted disc syndrome: an OCT and mfERG study. *Doc Ophthalmol* 2009; 119: 23-28.
88. Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2000; 100: 99-113.
89. Θεοδοσιάδης Γ, Γρηγορόπουλος Β, Εμφιετζόγλου Ι, Θεοδοσιάδης Π, Νικολαΐδης Π. Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) Αμφιβληστροειδής-Γλαύκωμα. 2007.

90. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 213-221.
91. Yung M, Klufas MA, Sarraf D. Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *Int J Retina Vitreous* 2016; 2: 12.
92. Hood DC, Seiple W, Holopigian K, Greenstein V. A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs. *Vis Neurosci* 1997; 14: 533-544.
93. Jiang C, Hansen RM, Gee BE, Kurth SS, Fulton AB. Rod and rod mediated function in patients with beta-thalassemia major. *Doc Ophthalmol* 1998; 96: 333-345.
94. Dettoraki M, Moschos MM. The Role of Multifocal Electroretinography in the Assessment of Drug-Induced Retinopathy: A Review of the Literature. *Ophthalmic Res* 2016; 56: 169-177.
95. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of O. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-422.
96. Ponjavic V, Andreasson S. Multifocal ERG and full-field ERG in patients on long-term vigabatrin medication. *Doc Ophthalmol* 2001; 102: 63-72.
97. Ritter C, Renner AB, Wachtlin J, Bechrakis NE, Krause L. [Tamoxifen retinopathy: a case series of clinical and functional data]. *Ophthalmologie* 2008; 105: 544-549.
98. El-Shazly AA, Ebeid WM, Elkitkat RS, Deghedy MR. Electroretinographic and Visual-Evoked Potential Changes in Relation to Chelation Modality in Children with Thalassemia. *Retina* 2017; 37: 1168-1175.

99. El-Shazly AA, Elkitkat RS, Ebeid WM, Deghedy MR. Correlation between Subfoveal Choroidal Thickness and Foveal Thickness in Thalassemic Patients. *Retina* 2016; 36: 1767-1772.