UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO



Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria

"SCUOLA MEDICA SALERNITANA"

TESI DI DOTTORATO IN MEDICINA TRASLAZIONALE DELLO SVILUPPO E DELL'INVECCHIAMENTO ATTIVO

Percorso in gestione integrata della fragilità, delle

condizioni croniche e delle multimorbidità

XXXVIII Ciclo

RICERCA DI PARAMETRI PREDITTIVI DEL CORRETTO TIMING CHIRURGICO DELLA CATARATTA NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON ALFA-LITICI.

Relatore:

Chiar.ma Prof.

Maddalena De Bernardo

Candidato:

Dott. Marco Gioia

Matricola: 8861700012

Correlatore:

Chiar.mo Prof.

Nicola Rosa

Coordinatore:

Chiar.mo Prof.

Palmiero Monteleone

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

“Vola come una farfalla, pungi come un'ape”

(Team Retina Medica di Eboli)

INDICE

1. **ABSTRACT pag.2**
2. **INTRODUZIONE pag.3**
3. **MATERIALI E METODI.....pag.5**
    - **2.1. Selezione dei pazienti pag.5**
    - **2.2. Esame Clinico e Strumentale pag.6**
    - **2.3. Analisi OCT: Parametri Coroidali.....pag.7**
    - **2.4 Analisi Statistica……..pag.10**
4. **RISULTATI.....pag.11**
5. **DISCUSSIONE.....pag.22**
6. **CONCLUSIONI pag.28**
7. **BIBLIOGRAFIA.....pag.29**
8. **RINGRAZIAMENTI pag.33**

ABSTRACT

Obiettivi: Lo scopo di questo studio è indagare l'effetto sui parametri coroideali della sospensione farmacologica in pazienti che assumono antagonisti del recettore α1 adrenergico (ARA).

Metodi: Sono stati inclusi un totale di 32 occhi di 32 pazienti in terapia ARA e 32 occhi di 32 soggetti di controllo, entrambi programmati per chirurgia della cataratta nell'occhio controlaterale. È stata eseguita l'EDI-OCT in tutti i pazienti e lo spessore coroideale subfoveale (SFCT), l'area coroideale luminale (LCA), l'area coroideale stromale (SCA), l'area coroideale totale (TCA) e l'indice di vascolarizzazione coroideale (CVI). I dati sono stati ottenuti durante la visita preoperatoria e confrontati con quelli raccolti circa 1 mese dopo la sospensione dell'ARA. Le stesse valutazioni sono state eseguite nel gruppo di controllo.

Risultati: SFCT e LCA sono risultati significativamente ridotti nei pazienti 1 mese dopo la sospensione della terapia ARA ($p < 0,05$), mentre nel gruppo di controllo non sono state osservate modifiche nei parametri coroideali.

Conclusioni: I dati hanno dimostrato che gli ARA hanno influenzato i vasi coroideali, mentre non è stata osservata alcuna modifica dello stroma coroideale.

Parole chiave: IFIS; coroide; spessore coroideale; CVI; chirurgia della cataratta; cataratta; SFCT.

1. INTRODUZIONE

La chirurgia della cataratta diventa molto difficile nei pazienti con **dilatazione pupillare insufficiente** perché i chirurghi sono costretti a operare in spazi ristretti e si osserva un aumento delle complicanze. Diversi farmaci, come gli inibitori selettivi del recettore alpha1 adrenergico (ARA), possono portare a **miosi** e fluttuazione dello stroma irideo e, nonostante siano eseguite paracentesi ben costruite edutilizzati normali flussi intraoculari, l'iride può prolassare attraverso le incisioni chirurgiche, complicando la chirurgia della cataratta. Questo fenomeno è noto come **Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)** [1].

L'IFIS è associata a tassi elevati di complicanze intraoperatorie, come prolasso irideo, rottura della capsulorexi, trauma irideo, emorragia in camera anteriore, deiscenza zonulare, rottura della capsula posteriore e prolasso di vitreo, nonché complicanze postoperatorie, tra cui aumento della pressione intraoculare ed edema maculare cistoide [2–5].

Per evitare l'insorgenza di IFIS, è stata suggerita la **sospensione degli ARA dell'intervento chirurgico**. Sfortunatamente, questa raccomandazione non è sempre efficace e, ad oggi, non esistono parametri predittivi che possano aiutare a prevedere il momento appropriato per l'intervento.

Tuttavia, negli ultimi anni, è stato dimostrato che gli ARA inducono cambiamenti non solo all'iride, ma anche alla **coroide** [6,7]. Inoltre, sono state evidenziate

modifiche correlate all'effetto dell'ARA sull'intera **uvea** [8–12], ed è stata provata la riduzione dello spessore coroideale (ChT) dopo la sospensione del farmaco [13]. Pertanto, lo scopo di questo studio è comprendere meglio il ruolo del coinvolgimento coroideale stromale e luminale nella patogenesi di questa malattia, al fine di determinare con precisione il tempo di sospensione necessario per minimizzare le complicanze chirurgiche.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Selezione dei Pazienti

Questo studio è stato condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico Istituzionale (CECS, Cometico Campania Sud prot. n°16544, 3 ottobre 2017). Tutti i partecipanti sono stati informati sullo scopo dello studio ed è stato acquisito un consenso informato scritto.

I pazienti affetti da opacità del cristallino, programmati per chirurgia della cataratta presso la Clinica Oculistica dell'Università di Salerno, sono stati reclutati in questo studio osservazionale.

Tutti i soggetti sono stati divisi in due gruppi di pazienti, uno composto da pazienti in **terapia alfa-litica**, per controllare i loro sintomi urinari o l'ipertensione, e l'altro un **gruppo di controllo**, comprendente soggetti non in terapia.

Sono stati **esclusi** i pazienti affetti da leucomi corneali, retinopatia diabetica, retinopatia ipertensiva di grado da II a IV, degenerazione maculare senile, corioretinopatia sierosa centrale, glaucoma, foro maculare, neuropatia ottica, uveite, ipertensione non controllata da farmaci, diabete, disturbi autoimmuni e malattie oculari o sistemiche che avrebbero potuto alterare la vascolarizzazione coroideale, ed occhi con lunghezza assiale (AL) inferiore a 21 mm o superiore a 26,5 mm.

Sono stati valutati **trentadue occhi di trentadue pazienti consecutivi**, con un'età media di 75,59 ± 6,57 anni (range da 58 a 85 anni), di cui ventinove erano pazienti maschi con una precedente diagnosi di ipertrofia prostatica benigna (IPB), i cui sintomi urinari erano sotto controllo con terapia alfa-litica (sette pazienti assumevano tamsulosina, quindici alfuzosina e gli altri sette silodosina), e due femmine e un maschio con ipertensione arteriosa (IA), controllata con doxazosina. Per confronto è stato arruolato anche un **gruppo di controllo di 32 pazienti**, quattordici maschi e diciotto femmine, con un'età media di 74,75 ± 6,63 anni (range da 60 a 86 anni) e senza terapia alfa-litica. Non è stata osservata alcuna differenza di età tra i gruppi ($p = 0,564$).

Sebbene sia stata osservata una differenza di sesso tra i gruppi, ad oggi l'influenza del sesso sui parametri coroideali non è ancora molto chiara e molti articoli hanno dimostrato che non esiste correlazione; pertanto, abbiamo standardizzato per i parametri biometrici [14–19].

In entrambi i gruppi, a causa di dense opacità lenticolari che avrebbero potuto causare bias e imprecisioni, o possibili alterazioni indotte dall'intervento chirurgico, sono stati esaminati gli **occhi adelfi**, mentre quelli operati sono stati esclusi.

2.2. Esame Clinico e Strumentale

Il giorno della visita preoperatoria, tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione oculistica completa, inclusa anamnesi clinica, acuità visiva non corretta e corretta con lenti, valutazione del segmento anteriore, misurazione della pressione intraoculare (IOP), esame del fundus, misurazioni dell'AL con

IOLMaster (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germania; versione 5.4.4.0006) e valutazione **OCT a dominio spettrale (SD)** utilizzando la **modalità EDI** a 840 nm (Spectralis; Heidelberg Engineering; Heidelberg, Germania; versione 6.0). Dopo consulto urologico o cardiovascolare, è stato chiesto ai pazienti di **sospendere la terapia alfa-litica** per ridurre il rischio di IFIS e di non modificare il proprio stile di vita o altri farmaci.

Il giorno della procedura chirurgica, eseguita circa **1 mese dopo** (range 28–31 giorni), la valutazione OCT è stata ripetuta utilizzando la modalità *follow-up* del dispositivo.

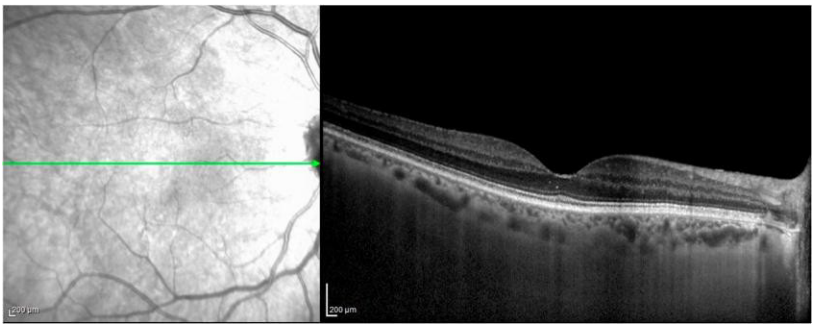
2.3. Analisi OCT: Parametri Coroidali

Un B-scan OCT lineare orizzontale di 30° passante per la fovea è stato acquisito da un esaminatore esperto ignaro della distribuzione dei pazienti, con un angolo di scansione di 30° e con 100 *frames* per B-scan. Sono state incluse solo immagini EDI-OCT con un **alto rapporto segnale/rumore** (minimo 20 dB) che consentissero una sufficiente visualizzazione coroidale [20]. Tutti gli esami sono stati eseguiti tra le 14:00 e le 15:00, riducendo il *bias* legato alle variazioni diurne del ChT [21].

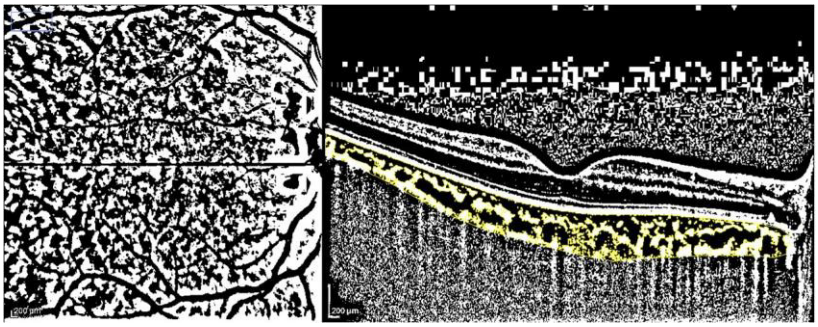
Per ottenere risultati comparabili, è stata regolata la luminosità dell'immagine. Tutte le misurazioni sono state effettuate con il software integrato del dispositivo (Heidelberg Eye Explorer HEYEX; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germania). Lo **spessore coroideale subfoveale (SFCT)** è stato misurato come la distanza tra il complesso epitelio pigmentato retinico (RPE)–membrana di Bruch e la giunzione sclera-coroide sotto la fovea, e tutte le linee sono state tracciate

perpendicolarmente al complesso RPE–Bruch [22–29]. Inoltre, sono stati valutati in entrambi i gruppi l'**area coroideale totale (TCA)**, l'**area coroideale luminale (LCA)**, l'**area coroideale stromale (SCA)** e l'indice di vascolarizzazione coroideale (**CVI)**. Tutti i dati di *imaging* raccolti e analizzati sono stati rivisti da un esperto nella valutazione OCT. Le immagini B-scan maculari sono state esportate con un rapporto pixel 1:1 ed elaborate con il software **ImageJ 1.52q** (National Institutes of Health, Bethesda, ML, USA), utilizzando lo strumento *set scale* per convertire i pixel in micron. TCA, LCA, SCA e CVI sono stati misurati e calcolati da un esaminatore che era all'oscuro dello *status* del paziente, come precedentemente suggerito [30–32].

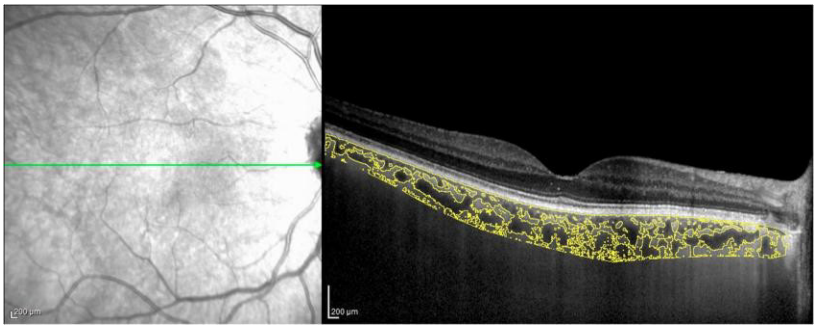
In breve, lo strumento poligono è stato utilizzato per selezionare l'intera area coroideale scansionata nel B-scan OCT. Dopo aver convertito l'immagine a 8 bit, è stata applicata la soglia auto-locale di Niblack per binarizzare l'immagine e delimitare LCA e SCA. Il TCA è stato evidenziato applicando la soglia di colore e quindi aggiunto al *region of interest* (ROI) *manager*. TCA e LCA sono stati misurati e il **CVI** (definito come il rapporto tra LCA e TCA) è stato calcolato in ciascun occhio (Figura 1A–C). L'SCA è stato ottenuto sottraendo LCA da TCA. Per ottenere dati comparabili, è stata eseguita la valutazione dell'AL per entrambi i gruppi e non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa.



(**A**)



(**B**)



(**C**)

Figure 1. (**A**–**C**) Valutazione dei parametri coroideali con ImageJ

2.4. Analisi Statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS (IBM SPSS Statistics versione 25). La distribuzione normale dei dati è stata valutata con un test di Kolmogorov–Smirnov e tutti i parametri dei pazienti e dei controlli tra la visita preoperatoria e circa un mese dopo sono stati confrontati utilizzando un **test t a due code per campioni accoppiati** per i parametri con distribuzione normale e un **test di Wilcoxon con ranghi segnati** per i dati con distribuzione non normale.

L'analisi del sample size è stata eseguita utilizzando il software G*Power3.1 7 [33] per un test t a due code per medie dipendenti (coppie abbinate) e un test di Wilcoxon per ranghi con risultati considerati **statisticamente significativi per p < 0,05**.

I dati di *input* del test t a due code erano i seguenti: alpha è stato impostato a 0,05; 1-beta è stato impostato a 0,80; e la dimensione dell'effetto è stata impostata come media a circa 0,52. I risultati sono stati i seguenti: parametro di non centralità delta = 2,941; t critico = 2,039; DF = 31; potenza effettiva = 0,81; dimensione totale del campione = 32. I dati di *input* del test di Wilcoxon per ranghi erano i seguenti: alpha è stato impostato a 0,05; 1-beta è stato impostato a 0,80; e la dimensione dell'effetto è stata impostata come media a circa 0,53. I risultati sono stati i seguenti: parametro di non centralità delta = 2,930; t critico = 2,043; DF = 29,558; potenza effettiva = 0,81; dimensione totale del campione = 32.

3. RISULTATI

Le misurazioni dell'AL nei pazienti variavano da 22,07 a 26,42 mm (23,61 ± 0,94 mm). Nel gruppo di controllo, variavano da 21,69 a 25,60 mm (23,37 ± 0,93 mm), senza alcuna differenza significativa (p = 0,996).

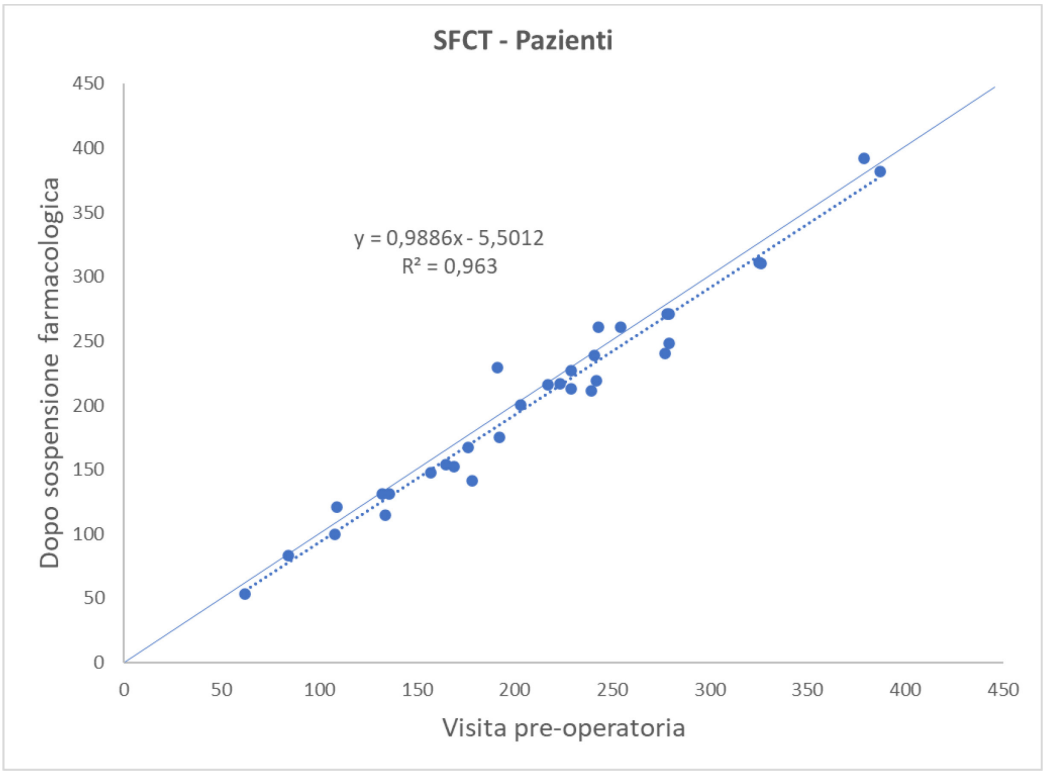
I dati relativi a SFCT, TCA, LCA, SCA e CVI sono mostrati nella Tabella 1 (a,b) e Figura 2A–D e Figura 3A–D. **Un mese dopo la sospensione della terapia alfa-litica, SFCT e LCA sono risultati significativamente ridotti** (p = 0,007 e p = 0,045, rispettivamente), mentre non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in TCA, SCA e CVI (p = 0,181, p = 0,806 e p = 0,248, rispettivamente). Nel gruppo di controllo, SFCT, TCA, LCA, SCA e CVI misurati a distanza di 1 mese non hanno mostrato differenze significative per tutti i parametri valutati (p = 0,875, p = 0,654, p = 0,359, p = 0,424 e p = 0,545, rispettivamente).

Table 1. (**a**,**b**) Parametri di vascolarizzazione coroideale prima e dopo la sospensione dell'alfa-litico rispettivamente nei pazienti e nei controlli sani. SFCT: Spessore coroideale sottocentrale, TCA: Area coroideale totale, LCA: Area coroideale luminale, SCA: Area coroideale stromale, CVI: Indice di vascolarizzazione coroideale.

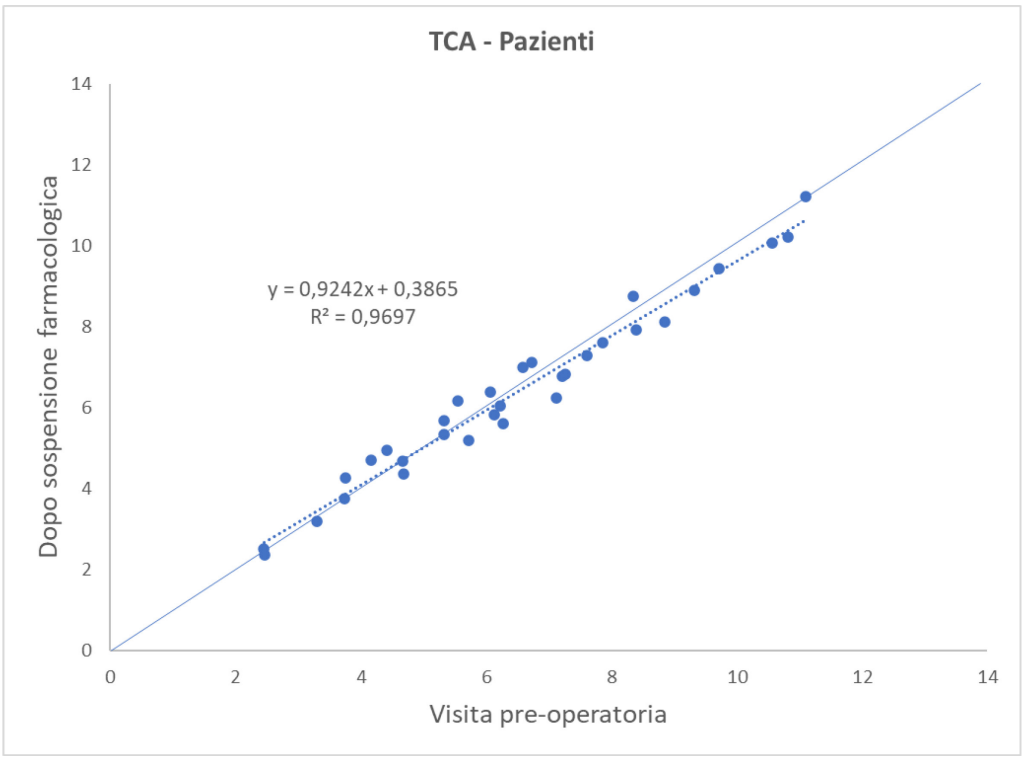
		(a)			
		Visita pre-operatoria			
	SFCT	**TCA**	**LCA**	**SCA**	**CVI**
Media	213,84 µm	6,49 mm^2	4,16 mm^2	2,35 mm^2	63,92%
SD	79,65 µm	2,34 mm^2	1,51 mm^2	0,88 mm^2	2,77%
Mediana	220,00 µm	6,25 mm^2	4,10 mm^2	2,25 mm^2	64,00%
Min	62,00 µm	2,50 mm^2	1,50 mm^2	0,80 mm^2	59,80%
Max	387,00 µm	11,10 mm^2	7,20 mm^2	4,30 mm^2	69,50%
		Dopo sospensione farmacologica			
	SFCT	**TCA**	**LCA**	**SCA**	**CVI**
Media	205,91 µm	6,39 mm^2	4,04 mm^2	2,34 mm^2	63,47%
SD	80,24 µm	2,19 mm^2	1,37 mm^2	0,87 mm^2	2,55%
Mediana	214,50 µm	6,20 mm^2	4,00 mm^2	2,15 mm^2	63,35%
Min	53,00 µm	2,40 mm^2	1,70 mm^2	0,70 mm^2	57,30%
Max	392,00 µm	11,20 mm^2	7,00 mm^2	4,20 mm^2	69,80%
p	**0,007**	0,181	**0,045**	0,806	0,248

Table 1. *Cont.*

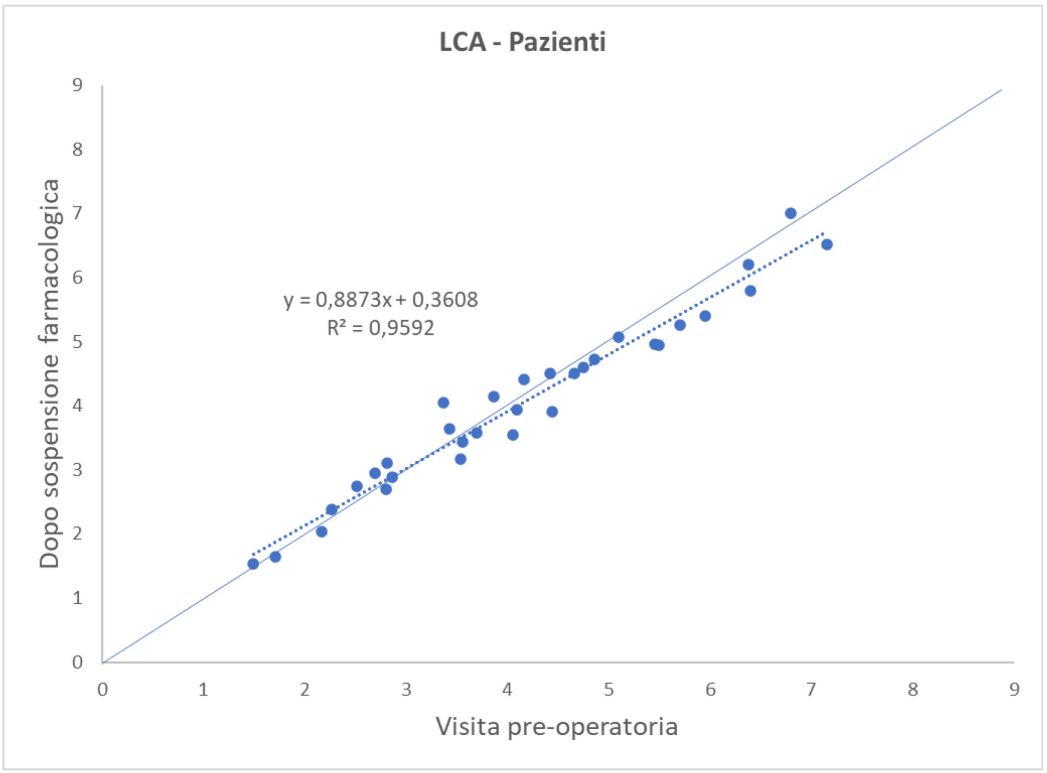
		(b)			
			Visita pre-operatoria		
	SFCT	**TCA**	**LCA**	**SCA**	**CVI**
Media	187,94 µm	6,09 mm^2	3,92 mm^2	2,18 mm^2	64,23%
SD	57,10 µm	2,02 mm^2	1,33 mm^2	0,71 mm^2	1,97%
Mediana	196,50 µm	5,80 mm^2	3,75 mm^2	2,15 mm^2	64,70%
Min	62,00 µm	3,30 mm^2	2,10 mm^2	1,20 mm^2	59,50%
Max	298,00 µm	12,70 mm^2	8,00 mm^2	4,70 mm^2	69,00%
			Dopo un mese		
	SFCT	**TCA**	**LCA**	**SCA**	**CVI**
Media	188,00 µm	6,06 mm^2	3,87 mm^2	2,20 mm^2	63,94%
SD	57,50 µm	1,92 mm^2	1,23 mm^2	0,74 mm^2	3,27%
Mediana	196,50 µm	6,00 mm^2	3,90 mm^2	2,10 mm^2	64,00%
Min	63,00 µm	3,10 mm^2	2,00 mm^2	1,10 mm^2	56,30%
Max	299,00 µm	12,30 mm^2	7,70 mm^2	4,60 mm^2	71,50%
p	0,875	0,654	0,359	0,424	0,545


SFCT - Pazienti
y = 0,9886x - 5,5012
R² = 0,963
Dopo sospensione farmacologica
Visita pre-operatoria
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450

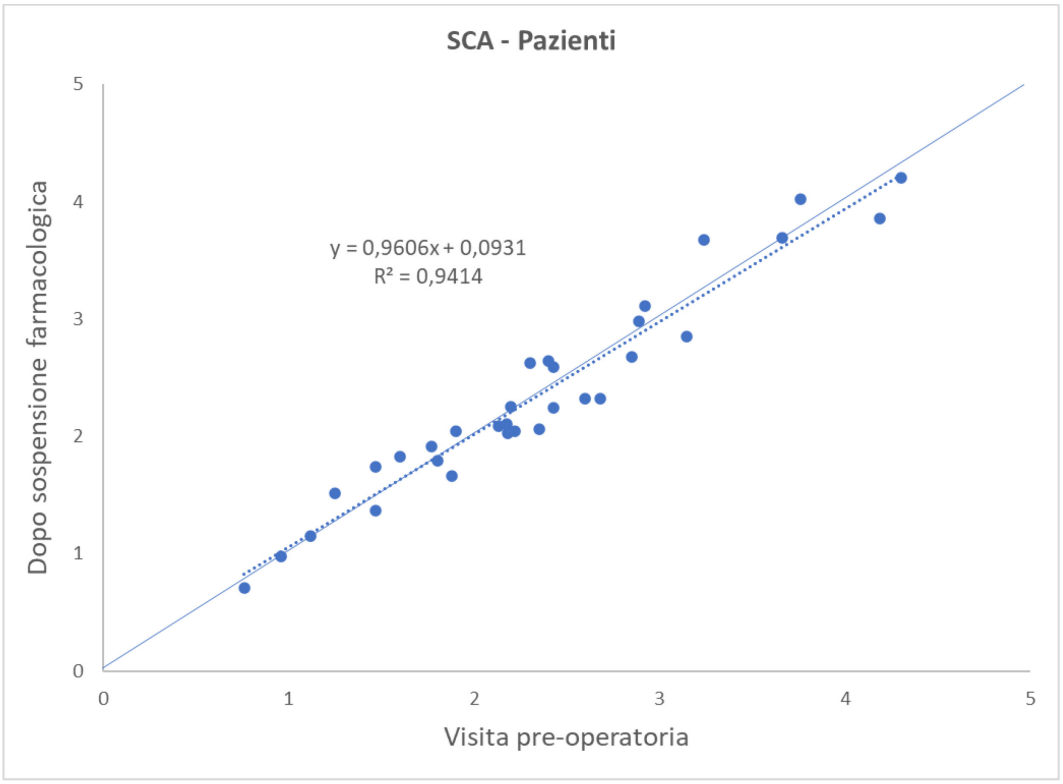
A)


TCA - Pazienti
Dopo sospensione farmacologica
Visita pre-operatoria
y = 0,9242x + 0,3865
R² = 0,9697
0
2
4
6
8
10
12
14

(B)

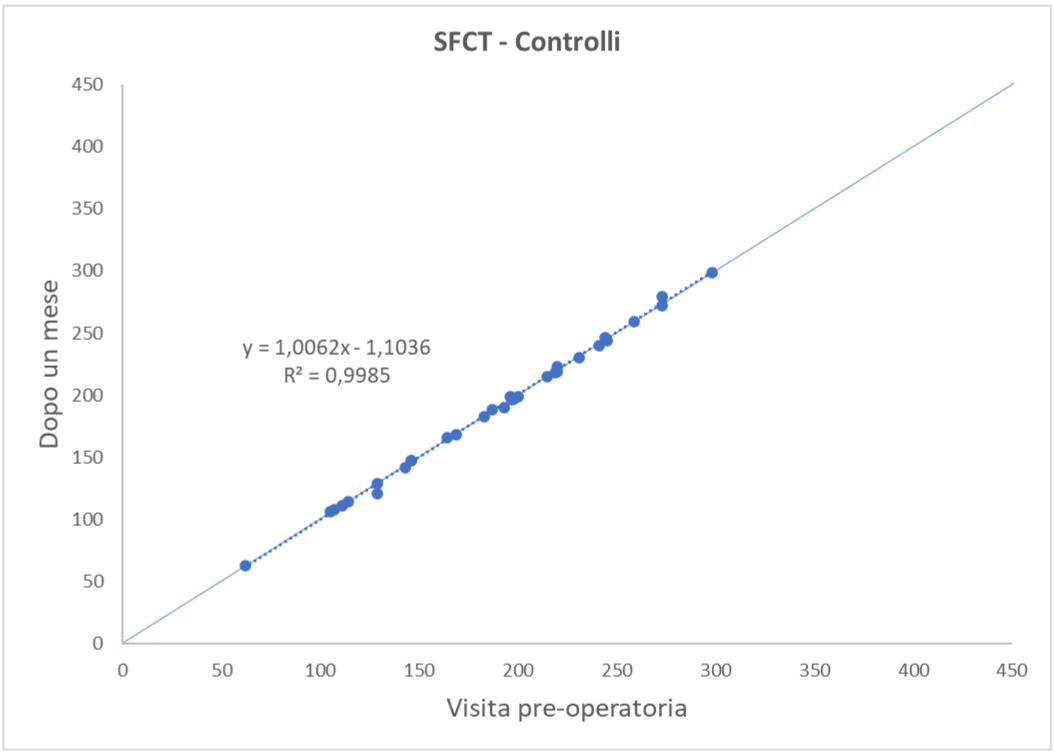

LCA - Pazienti
y = 0,8873x + 0,3608
R² = 0,9592
Dopo sospensione farmacologica
Visita pre-operatoria
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

(C)

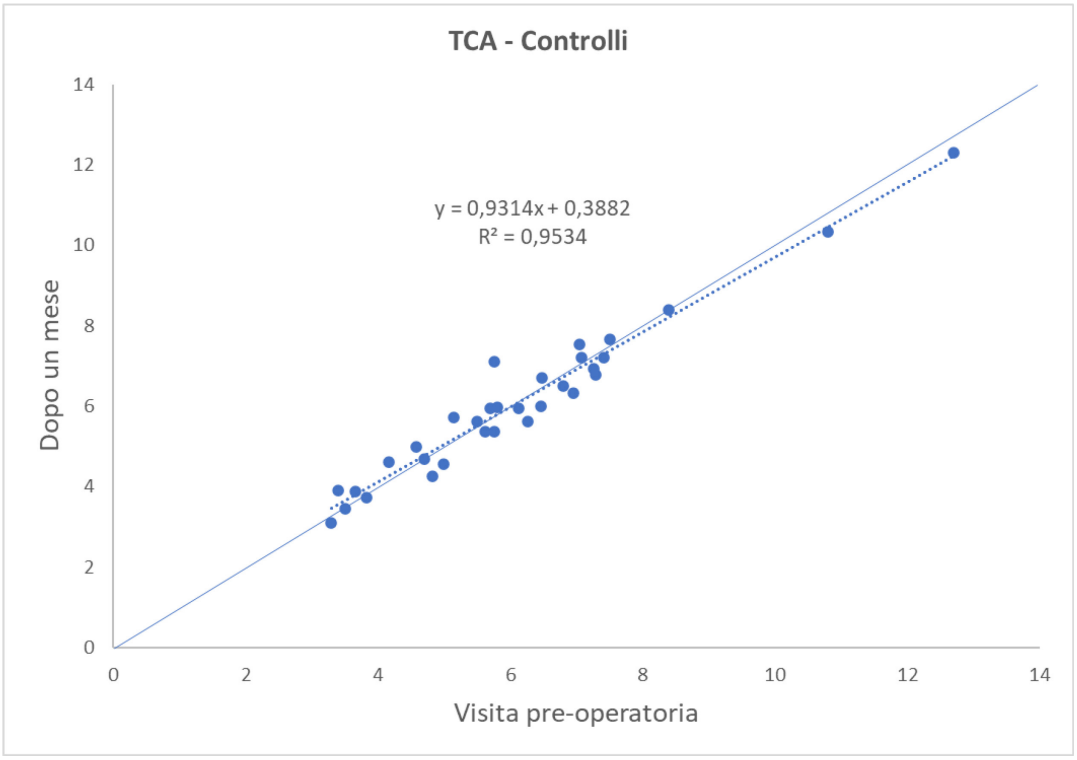


(**D**)

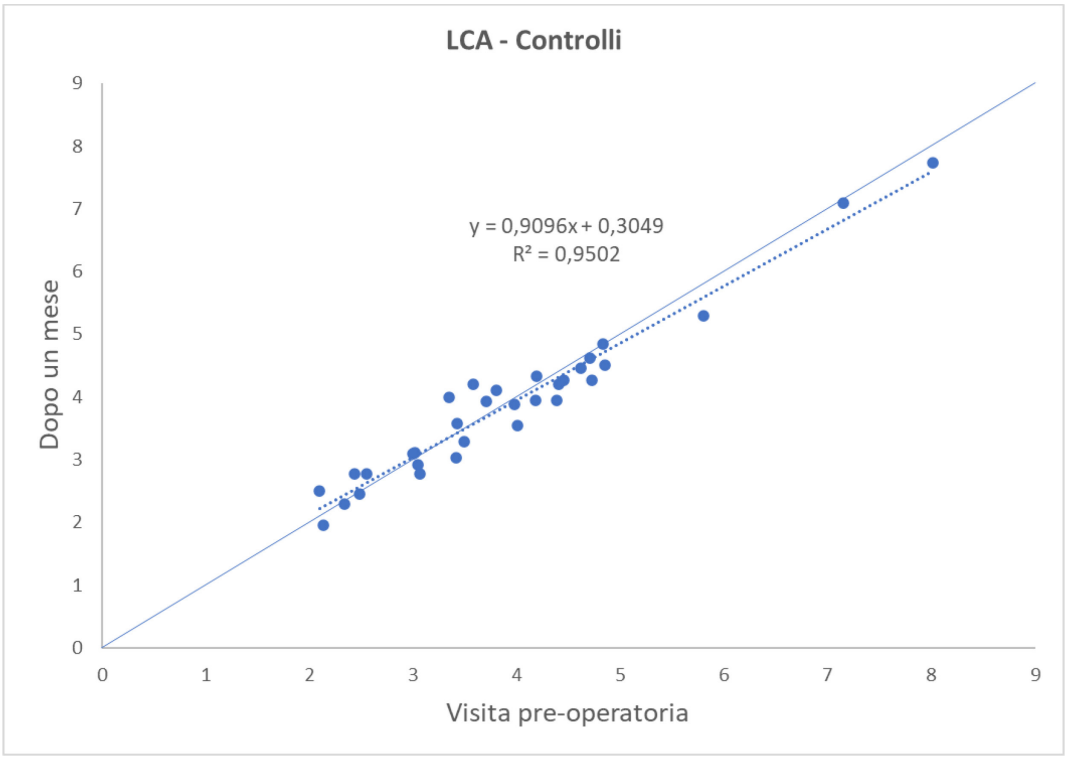
Figure 2. (**A**–**D**) Parametri coroideali dei pazienti.


SFCT - Controlli
Dopo un mese
Visita pre-operatoria
y = 1,0062x - 1,1036
R² = 0,9985
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450

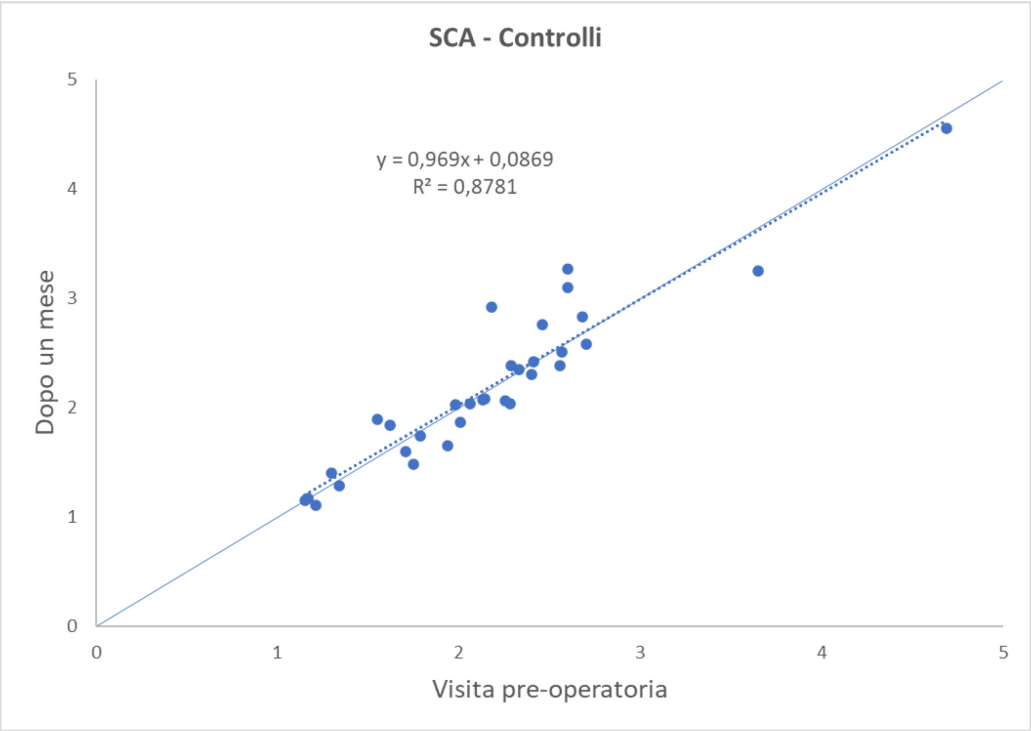
(A)


TCA - Controlli
y = 0,9314x + 0,3882
R² = 0,9534
Dopo un mese
Visita pre-operatoria
0
2
4
6
8
10
12
14

(B)


LCA - Controlli
y = 0,9096x + 0,3049
R² = 0,9502
Dopo un mese
Visita pre-operatoria
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

(C)



(**D**)

Figure 3. (**A**–**D**) Parametri Coroideali dei Controlli.

4. DISCUSSIONE

Gli ARA sono il trattamento più comune in caso di IPB ed è risaputo che il rischio di IFIS durante la chirurgia della cataratta è aumentato nei pazienti che assumono questo tipo di farmaco.

Per evitare l'IFIS, Chang *et al.* [1] hanno suggerito la sospensione dell'ARA 1–2 settimane prima dell'intervento; tuttavia, il beneficio e il tempo di sospensione prima dell'intervento non sono ancora stati stabiliti. Un *case report* ha mostrato che un paziente ha avuto IFIS durante la chirurgia della cataratta 7 settimane dopo aver assunto una singola dose di tamsulosina; pertanto, il tempo sicuro per trattarla non è chiaro e non è noto alcun parametro predittivo per evitare l'IFIS [7].

Negli ultimi anni, diversi autori hanno studiato gli effetti degli ARA per evitare l'IFIS e per scoprire parametri predittivi [34–37].

In 74 pazienti trattati con silodosina per sei mesi rispetto a 30 soggetti sani, Karaca *et al.* [34] hanno riscontrato valori più elevati di ampiezza e velocità di contrazione pupillare e valori più bassi sia della durata che della latenza della contrazione pupillare, e della durata e velocità della dilatazione pupillare [34].

Safir *et al.* [35] hanno riscontrato che il diametro pupillare era significativamente inferiore tra i pazienti che hanno sviluppato IFIS rispetto a quelli che non lo hanno sviluppato. Inoltre, i loro risultati hanno mostrato una camera anteriore (ACD) meno profonda e uno spessore del cristallino (LT) maggiore nel gruppo IFIS [35].

Vural *et al.* [36] hanno valutato le dimensioni della pupilla con pupillometria a infrarossi in condizioni fotopiche (40 lx), mesopiche (4 lx) e scotopiche (0,04 lx) e non hanno trovato alcuna differenza statisticamente significativa tra i pazienti trattati e non trattati [36]. Casuccio *et al.* [37] hanno esaminato le dimensioni della pupilla di pazienti che assumevano tamsulosina da almeno 1 anno, pazienti che assumevano un altro ARA da almeno 1 anno e pazienti di controllo che non assumevano ARA. Le misurazioni pupillari sono state ottenute utilizzando un pupillometro a infrarossi computerizzato un mese prima dell'intervento, in condizioni di illuminazione mesopica bassa (0,4 lx) e mesopica alta (4,0 lx), e dopo dilatazione midriatica in condizioni mesopiche alte (4,0 lx). La midriasi preoperatoria era inferiore nel gruppo tamsulosina rispetto all'altro gruppo ARA, che a sua volta era inferiore rispetto al gruppo senza ARA.

Postoperatoriamente, c'erano differenze significative nelle dimensioni della pupilla tra i tre gruppi; la dimensione della pupilla era più piccola nel gruppo tamsulosina e nell'altro gruppo ARA rispetto al gruppo senza ARA. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra il gruppo tamsulosina e l'altro gruppo ARA [37].

Nonostante gli sforzi degli autori, non sono stati ottenuti risultati conclusivi; infatti, tre articoli hanno dimostrato una correlazione tra le dimensioni della pupilla e il rischio di IFIS, mentre un articolo no. Solo un articolo ha mostrato una correlazione tra ACD e LT preoperatori e il rischio di IFIS.

Nel tentativo di trovare un metodo in grado di prevedere il rischio di IFIS, due articoli hanno valutato la presenza di eventuali cambiamenti coroideali. Sfortunatamente, hanno mostrato risultati diversi [6,7].

Nel primo studio, Sari *et al.* [6] hanno utilizzato un EDI-OCT (ZEISS Cirrus HDOCT 4000) in 29 occhi di 29 pazienti con nuova diagnosi di IPB prima e 3 mesi dopo l'assunzione di tamsulosina, e hanno tentato di verificare eventuali cambiamenti coroideali indotti dal farmaco. È stato misurato il ChT a livello subfoveale e a 750 μm nasalmente e temporalmente dalla fovea. Tutti e tre i punti osservati hanno mostrato un aumento significativo del ChT ed è stato suggerito un effetto vasomotorio [6].

Dogan *et al.* [7] hanno valutato 63 occhi destri di 63 pazienti con diagnosi di IPB (32 che assumevano alfuzosina e 31 tamsulosina) con EDI-OCT (ZEISS Cirrus HD-OCT 4000). Le misurazioni sono state eseguite a livello subfoveale e a 3 mm nasalmente e temporalmente dalla fovea. Contrariamente al primo studio, un ispessimento coroideale statisticamente significativo è stato osservato solo nei pazienti trattati con alfuzosina e non con tamsulosina [7].

De Bernardo *et al.* [13] sono stati i primi ad indagarecambiamenti coroideali dopo la sospensione dell'alfa-litico. Hanno riscontrato una diminuzione sia di SFCT che di ChT, 1,5 mm nasalmente e temporalmente dalla fovea, e hanno suggerito questi risultati come un marcatore da ricercare nel tentativo di evitare l'IFIS, poiché la diminuzione del ChT potrebbe essere correlata a una diminuzione dell'effetto di tali farmaci sull'uvea [13].

L'EDI-OCT, introdotto nel 2008, consente misurazioni precise *in vivo* del ChT e rappresenta il metodo più utilizzato per la valutazione dell'*imaging* coroideale [20]. Il software OCT sposta la linea di ritardo zero sotto, piuttosto che sopra, ottenendo immagini invertite. L'operatore, attraverso il software dello strumento,

acquisisce le immagini EDI-OCT più facilmente perché l'immagine è diretta, piuttosto che invertita. Tuttavia, le misurazioni del ChT non sono automatiche, quindi gli operatori tracciano manualmente la linea perpendicolare all'RPE per misurarla e ottenere dati comparabili.

Utilizzando la scansione foveale EDI-OCT, Sonoda *et al.* [30] hanno descritto per primi una tecnica automatica per valutare la vascolarizzazione coroideale attraverso un processo di binarizzazione dell'immagine utilizzando il software gratuito ImageJ. L'immagine OCT è stata aperta in ImageJ per stabilire LCA e SCA da TCA e per calcolare CVI [30].

Questo è il primo studio in cui non solo SFCT ma anche TCA, LCA, SCA e CVI sono stati valutati dopo la sospensione degli ARA.

Questo studio presenta diverse **limitazioni**. In primo luogo, la dimensione del campione non è molto grande; tuttavia, abbiamo utilizzato il software G*Power3.1 7 per valutare la giusta dimensione del campione per evitare *bias* [33].

In secondo luogo, sebbene molti articoli abbiano dimostrato l'assenza di correlazione tra sesso e ChT, il diverso numero di maschi e femmine nei gruppi potrebbe essere un *bias*. Sfortunatamente, la terapia alfalitica è particolarmente diffusa nella popolazione maschile e quindi è molto difficile abbinare campioni senza differenze di sesso.

Tutti i test statistici e la valutazione della potenza del test sono stati eseguiti utilizzando un valore p del 5%; tuttavia, la diminuzione dell'LCA nei pazienti che

hanno interrotto gli ARA ha prodotto una significatività di 0,045 e quindi un tasso di falsi positivi del 4,5%. Forse, se la significatività dei test fosse stata fissata a un valore p di 0,01, le variazioni dell'LCA non sarebbero state significative, e questo potrebbe essere considerato un limite.

In studi futuri, sarebbe interessante indagare l'influenza del periodo di assunzione degli ARA sui parametri coroideali.

Questo studio presenta diversi **punti di forza**. In primo luogo, avevamo rigorosi criteri di esclusione e abbiamo utilizzato solo immagini di alta qualità per l'analisi.

In secondo luogo, un solo operatore ha effettuato le misurazioni SFCT ed un altro operatore ha analizzato i parametri coroideali con il software ImageJ 1.52q, per evitare il rischio di *bias* della tecnica di misurazione.

In terzo luogo, tutti i dati sono stati analizzati da un operatore diverso con il software SPSS per evitare il rischio di *bias*.

Questo studio ha mostrato una **riduzione significativa di SFCT e LCA**, mentre TCA, SCA e CVI non sono risultati statisticamente modificati nei pazienti che hanno interrotto la terapia alfa-litica.

La diminuzione di SFCT e LCA supporta i risultati di un precedente articolo che riportava un aumento di SFCT con l'assunzione di ARA [13] ma, cosa più notevole, la diminuzione di LCA suggerisce che la maggior parte dell'aumento con l'assunzione di ARA è dovuta a una **vasodilatazione coroideale e non a cambiamenti stromali**.

Se confermato, questo risultato potrebbe essere molto importante nella gestione dell'IFIS perché, se la terapia alfa-litica non influenza lo stroma coroideale, probabilmente lo stesso accade nell'iride [38,39].

A sostegno di questa idea, un altro articolo ha esaminato 51 occhi cadaverici di 27 pazienti (14 con una storia di uso di tamsulosina e 13 pazienti di controllo) e ha evidenziato che l'avvolgimento dei vasi durante la dilatazione pupillare può essere compromesso con la *down-regulation* del recettore alfa 1, e questa perdita di funzione dinamica potrebbe contribuire alla flaccidità dell'iride. Inoltre, gli autori non hanno mostrato alcuna differenza nello spessore stromale dell'iride [40].

In conclusione, dopo l'interruzione degli ARA, considerando le modifiche non significative in TCA, non c'è stata alcuna variazione statisticamente significativa del CVI, nonostante una significativa diminuzione dell'LCA. Questi risultati inattesi potrebbero essere spiegati dall'assenza di standardizzazione della luminosità nelle misurazioni del CVI. Infatti, indipendentemente dal tentativo di regolare la luminosità, ad oggi non è stato stabilito un livello di luminosità standardizzato [41].

Sono necessari ulteriori studi su un numero maggiore di pazienti per determinare l'entità dei cambiamenti necessari per evitare l'IFIS. Inoltre, eseguire un esame OCT prima della somministrazione degli ARA in tutti i pazienti sarebbe utile per stabilire i valori che devono essere ottenuti con la sospensione del farmaco prima della chirurgia della cataratta.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio dimostrano che la sospensione degli ARA comporta una **riduzione significativa del SFCT e del LCA**. Al contrario, SCA, TCA e CVI non hanno mostrato variazioni statisticamente significative.

Questo suggerisce che **l'effetto degli ARA sulla coroide è primariamente di natura vascolare (luminale)**, provocando vasodilatazione, e non induce modifiche significative a carico della componente stromale. Tale evidenza, se ulteriormente confermata, potrebbe fornire un **parametro oggettivo (la variazione dell'LCA)** per guidare il momento appropriato per la sospensione del farmaco prima della chirurgia della cataratta, contribuendo così a minimizzare il rischio di IFIS. Sono necessari studi futuri con campioni più ampi e standardizzazione della luminosità per una piena validazione di questi risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Chang, D.F.; Campbell, J.R. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J. Cataract. Refract. Surg. 2005, 31, 664–673.

2. Kahn, T.; Bosch, J.; Levitt, M.F.; Goldstein, M.H. Effect of sodium nitrate loading on electrolyte transport by the renal tubule. Am. J. Physiol. 1975, 229, 746–753.

3. Haridas, A.; Syrimi, M.; Al-Ahmar, B.; Hingorani, M. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in patients receiving tamsulosin or doxazosin—A UK-based comparison of incidence and complication rates. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013, 251, 1541–1545.

4. Taben, R.; Thakuria, P.; Jones, M.; Lohman, L.E. Intraoperative Floppy-Iris Syndrome After One Day of Tamsulosin Therapy. Aktuelle Urol. 2022, 53, 246–253.

5. Shah, N.; Tendulkar, M.; Brown, R. Should we anticipate intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) even with very short history of tamsulosin? Eye 2009, 23, 740.

6. Sari, E.; Sogutlu Sari, E.; Yazici, A.; Koç, A.; Bulbul, E.; Koytak, A.; Ermis, S.S.; Erol, M.K. The Effect of Systemic Tamsulosin Hydrochloride on Choroidal Thickness Measured by Enhanced Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Curr. Eye Res. 2015, 40, 1068–1072.

7. Dogan, M.; Kutluksaman, B.; Keles, I.; Karalar, M.; Halat, A.O. The Effects of Systemic Alfuzosin and Tamsulosin Hydrochloride on Choroidal Thickness and Pupil Diameter Sizes in Cases with Benign Prostatic Hyperplasia. Curr. Eye Res. 2017, 42, 1638–1643.

8. Michel, M.C.; Okutsu, H.; Noguchi, Y.; Suzuki, M.; Ohtake, A.; Yuyama, H.; Yanai-Inamura, H.; Ukai, M.; Watanabe, M.; Someya, A.; et al. In vivo studies on the effects of α1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2006, 372, 346–353.

9. Schwinn, D.A.; Afshari, N.A. α1-Adrenergic Antagonists and Floppy Iris Syndrome: Tip of the Iceberg? Ophthalmology 2005, 112, 2059–2060.

10. Libíková, H.; Pogády, J.; Wiedermann, V.; Breier, S. Search for herpetic antibodies in the cerebrospinal fluid in senile dementia and mental retardation. Acta Virol. 1975, 19, 493–495.

11. Kerimoglu, H.; Zengin, N.; Ozturk, B.; Gunduz, K. Unilateral chemosis, acute onset myopia and choroidal detachment following the use of tamsulosin. Acta Ophthalmol. 2010, 88, e20–e21.

12. Shapiro, B.L.; Petrovic, V.; Lee, S.E.; Flach, A.; McCaffery, S.; O'Brien, J.M. Choroidal Detachment Following the Use of Tamsulosin (Flomax). Am. J. Ophthalmol. 2007, 143, 351–353.

13. De Bernardo, M.; Altieri, V.; Coppola, A.; Gioia, M.; Rosa, N. Choroidal evaluation in patients under alpha-lytic therapy. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2020, 258, 2729–2736.

14. Park, K.-A.; Oh, S.Y. Choroidal thickness in healthy children. Retina 2013, 33, 1971–1976.

15. Bidaut-Garnier, M.; Schwartz, C.; Puyraveau, M.; Montard, M.; Delbosc, B.; Saleh, M. Choroidal thickness measurement in children using optical coherence tomography. Retina 2014, 34, 768–774.

16. He, X.; Jin, P.; Zou, H.; Li, Q.; Jin, J.; Lu, L.; Zhao, H.; He, J.; Xu, X.; Wang, M.; et al. Choroidal thickness in healthy chinese children aged 6 to 12: The Shanghai Children Eye Study. Retina 2017, 37, 368–375.

17. Entezari, M.; Karimi, S.; Ramezani, A.; Nikkhah, H.; Fekri, Y.; Kheiri, B. Choroidal thickness in healthy subjects. J. Ophthalmic Vis. Res. 2018, 13, 39.

18. Tuncer, I.; Karahan, E.; Zengin, M.O.; Atalay, E.; Polat, N. Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects. Int. Ophthalmol. 2015, 35, 403–410.

19. Wang, W.; He, M.; Zhong, X. Sex-Dependent Choroidal Thickness Differences in Healthy Adults: A Study Based on Original and Synthesized Data. Curr. Eye Res. 2018, 43, 796–803.

20. Spaide, R.F.; Koizumi, H.; Pozonni, M.C. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Am. J. Ophthalmol. 2008, 146, 496–500.

21. Tan, C.S.; Ouyang, Y.; Ruiz, H.; Sadda, S.R. Diurnal Variation of Choroidal Thickness in Normal, Healthy Subjects Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012, 53, 261.

22. Gioia, M.; De Bernardo, M.; Capasso, L.; Rosa, N. Correspondence. Retina 2021, 41, e70.

23. De Bernardo, M.; Vitiello, L.; Battipaglia, M.; Mascolo, F.; Iovino, C.; Capasso, L.; Ciacci, C.; Rosa, N. Choroidal structural evaluation in celiac disease. Sci. Rep. 2021, 11, 16398.

24. Gioia, M.; De Bernardo, M.; Capasso, L.; Rosa, N. Correspondence. Retina 2021, 41, e59–e60.

25. Gioia, M.; De Bernardo, M.; Rosa, N.; Capasso, L. Comment on: Evolution of Dome-Shaped Macula Is due to Differential Elongation of the Eye Predominant in the Peri-dome Region. Am. J. Ophthalmol. 2021, 226, 270–275.

26. Gioia, M.; De Bernardo, M.; Rosa, N.; Capasso, L. Comment on: Choroidal Structural Analysis in Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Cognitively Healthy Controls. Am. J. Ophthalmol. 2021, 225, 207–208.

27. Capasso, L.; Gioia, M.; De Bernardo, M.; Rosa, N. Choroidal Thickness and microRNA146 in Lupus Nephritis Patients [Letter]. Clin. Ophthalmol. 2020, 14, 2773–2774.

28. De Bernardo, M.; Salerno, G.; Gioia, M.; Capasso, L.; Russillo, M.C.; Picillo, M.; Erro, R.; Amboni, M.; Barone, P.; Rosa, N.; et al. Intraocular pressure and choroidal thickness postural changes in multiple system atrophy and Parkinson's disease. Sci. Rep. 2021, 11, 8936.

29. Gioia, M.; De Bernardo, M.; Luigi, C.; Rosa, N. Correspondence. Retina 2021, 41, e3.

30. Sonoda, S.; Sakamoto, T.; Yamashita, T.; Uchino, E.; Kawano, H.; Yoshihara, N.; Terasaki, H.; Shirasawa, M.; Tomita, M.; Ishibashi, T. Luminal and Stromal Areas of Choroid Determined by Binarization Method of Optical Coherence Tomographic Images. Am. J. Ophthalmol. 2015, 159, 1123–1131.

31. Agrawal, R.; Gupta, P.; Tan, K.-A.; Cheung, C.M.G.; Wong, T.-Y.; Cheng, C.-Y. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. Sci. Rep. 2016, 6, 21090.

32. Agrawal, R.; Salman, M.; Tan, K.A.; Karampelas, M.; Sim, D.A.; Keane, P.A.; Pavesio, C. Choroidal Vascularity Index (CVI)—A Novel Optical Coherence Tomography Parameter for Monitoring Patients with Panuveitis? PLoS ONE 2016, 11, e0146344.

33. Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.G.; Buchner, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav. Res. Methods 2007, 39, 175–191.

34. Karaca, U.; Kaya, E.; Ayyildiz, O.; Ozge, G.; Kucukevcilioglu, M.; Usta, G.; Mutlu, F.M. Evaluation of static and dynamic Pupillometry changes in men using Silodosin for benign prostatic hypertrophy. BMC Ophthalmol. 2021, 21, 125.

35. Safir, M.; Hecht, I.; Hartstein, M.E.; Mahler, O.; Einan-Lifshitz, A.; Pras, E. Preoperative ocular characteristics predicting the development of intraoperative floppy iris syndrome regardless of alpha-antagonist exposure status. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2021, 259, 1209–1214.

36. Vural, G.S.; Vural, M. Predictive value of pupillography on intraoperative floppy iris syndrome in preoperative period. Int. J. Ophthalmol. 2021, 14, 1018–1024.

37. Casuccio, A.; Cillino, G.; Pavone, C.; Spitale, E.; Cillino, S. Pharmacologic pupil dilation as a predictive test for the risk for intraoperative floppy-iris syndrome. J. Cataract. Refract. Surg. 2011, 8, 1447–1454.

38. Enright, J.M.; Karacal, H.; Tsai, L.M. Floppy iris syndrome and cataract surgery. Curr. Opin. Ophthalmol. 2017, 28, 29–34.

39. Shtein, R.M.; Hussain, M.T.; Cooney, T.M.; Elner, V.M.; Hood, C.T. Effect of tamsulosin on iris vasculature and morphology. J. Cataract. Refract. Surg. 2014, 40, 793–798.

40. Santaella, R.M.; Destafeno, J.J.; Stinnett, S.S.; Proia, A.D.; Chang, D.F.; Kim, T. The Effect of α1-Adrenergic Receptor Antagonist Tamsulosin (Flomax) on Iris Dilator Smooth Muscle Anatomy. Ophthalmology 2010, 117, 1743–1749.

41. Rosa, N.; Gioia, M.; Orlando, R.; De Luca, M.; D'Aniello, E.; Fioretto, I.; Sannino, C.; De Bernardo, M. Impact of Brightness on Choroidal Vascularity Index. J. Clin. Med. 2024, 13, 1020.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la Prof.ssa De Bernardo e il Prof. Rosa a cui devo tutto per gli innumerevoli insegnamenti forniti dal primo giorno in cui cominciai il mio internato di ricerca nel Novembre del 2015. Tutto questo non sarebbe stato possibile senza il vostro continuo sostegno.

Ringrazio mia madre, che ogni giorno mi è stata vicino sotto tutti i punti di vista e che rappresenta la porta sempre aperta in ogni momento della mia vita.

Ringrazio mio padre, il mio esempio assoluto di caparbietà e il mio punto di riferimento nel raggiungimento dei miei obiettivi per cui ancora oggi "non mi fermo quando sono stanco ma mi fermo quando ho finito".

Ringrazio Federica, Cosimo, i miei nipoti Mario, Renato e Vittoria per i momenti di spensieratezza vissuti in famiglia durante questo percorso.

Ringrazio tutti i colleghi del "Segmento Posteriore", un bel progetto che negli anni mi ha portato a crescere costantemente con professionisti che stimo sin dal primo giorno. In particolar modo ringrazio Martina per i giovedì pomeriggio, i weekend, le ore piccole e le feste comandate passate in call a scrivere, studiare, calcolare e progettare.

Ringrazio Ferdinando, il mio compagno di viaggio in questa avventura del Dottorato di Ricerca. Ricorderò per sempre la notte prima dell'esame di Iconografia e Iconologia.

Ringrazio i colleghi specializzandi per il supporto in tutto il percorso.

Ringrazio gli amici tutti incontrati lungo questo percorso (nominarvi tutti sarebbe

impossibile e dimenticherei colpevolmente qualcuno) e in modo particolare

Mariagrazia, una sorella acquisita.

Ringrazio gli amici di sempre Antonio e Bernardo. Quelli che di oculistica si parla poco e ti riportano alla realtà.

Ringrazio tutti i colleghi incontrati lungo il mio percorso, il Dott. Cornetta e l'intera U.O.C. Oculistica di Eboli per avermi permesso di crescere costantemente in questi 2 anni.