

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Zakarné Aszalós Zsuzsa**

**Corneális biomarkerek az autoimmunitás és a  
diurnális ritmus tükrében**

**DEBRECENI EGYETEM**

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI ALLERGOLÓGIAI ÉS  
IMMUNOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2025**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Corneális biomarkerek az autoimmunitás és a diurnális  
ritmus tükrében**

**Zakarné Aszalós Zsuzsa**

**Témavezető: Dr. Fodor Mariann**



**DEBRECENI EGYETEM**

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS  
ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2025**

# Tartalom

1	Rövidítések jegyzéke.....	5
2	Bevezetés.....	7
3	Irodalmi áttekintés .....	8
3.1	A szaruhártya anatómiája és fiziológiája .....	8
3.2	Diurnális ritmus.....	10
3.3	A szem élettani paramétereinek diurnális változásai.....	11
3.4	Az alvás hatása a szaruhártyára .....	12
3.5	A hipoxia hatása a szaruhártyára .....	13
3.6	Éjszakai szaruhártya változások .....	14
3.7	A szaruhártya vastagságának mérési módszerei .....	15
3.8	SSc-s betegek szemészeti manifesztációi .....	17
3.8.1	SSc pathomechanizmusa.....	18
3.8.2	SSc szemészeti manifesztációi .....	20
4	Célkitűzés.....	22
5	Betegek és Módszerek .....	22
5.1	Vizsgálati csoport .....	22
5.1.1	A cornea diurnális változások megfigyelése.....	22
5.1.2	SSc-s betegek szemészeti manifesztációi .....	23
5.2	Klinikai vizsgálat.....	24
5.2.1	A cornea diurnális változásainak megfigyelése.....	24
5.2.2	SSc-s betegek szemészeti manifesztációi .....	25
5.2.2.1	Szemfelszíni Betegség Kérdőív .....	25
5.2.2.2	Látásélesség meghatározása és réslámpás vizsgálat .....	26
5.2.2.3	A könnyfilm stabilitás mérése.....	27
5.2.2.4	A könnytermelés mérése .....	27
5.2.2.5	Peripapillaris retinális idegrost réteg vastagságának mérése .....	28
5.2.2.6	Látótérvizsgálat.....	28
5.2.2.7	Conjunctivális fornixok mélységének mérése .....	29
5.2.2.8	Kapillármikroszkópia .....	29
5.3	Statisztika.....	30
5.3.1	A cornea diurnális változásainak megfigyelése.....	30
5.3.2	SSc-s betegek szemészeti manifesztációi .....	31

6	Eredmények .....	32
6.1	A cornea diurnális változásainak megfigyelése .....	32
6.1.1	A keratometriai értékek és a cornealis asztigmia diurnális változásai .	32
6.1.2	A szaruhártya pachymetriai értékeinek és felszíni variációs indexének diurnális változásai .....	34
6.1.3	A szaruhártya aszféricusságának diurnális változásai .....	35
6.2	SSc-s betegek szemészeti manifesztációi .....	37
6.2.1	Demográfiai jellemzők és alapvető szemészeti paraméterek szisztémás szklerózisban.....	37
6.2.2	Szemészeti eltérések előfordulása szisztémás szklerózisban .....	38
6.2.3	A laboratóriumi és kapillarmikroszkópos eltérések összefüggései a szemészeti paraméterekkel.....	40
7	Diszkusszió .....	42
7.1	A cornea diurnális változások megfigyelése.....	42
7.2	SSc-s betegek szemészeti manifesztációi .....	47
8	Összefoglalás .....	52
9	Summary .....	53
10	Irodalomjegyzék.....	54
10.1	Hivatkozott közlemények jegyzéke.....	54
10.2	Saját közlemények jegyzéke .....	68
11	Tárgyszavak .....	70
12	Köszönetnyilvánítás .....	71

## 1 Rövidítések jegyzéke

A disszertáció helyesírásánál az “Orvosi helyesírási szótár” (Fábián, 1992), a “Brencsán Orvosi szótár” (Brencsán, 2006), “A magyar helyesírás szabályai” (Magyar Tudományos Akadémia, 2015), és “A magyar orvosi nyelv tankönyve” (Bősze, 2009) szakkönyvek útmutatását és szabályait követtem.

**ACA** – Anti-centromer antitest

**ANF** – Antinukleáris faktor

**Asph Q** – Szferikus együttható a 8 mm-es szaruhártya átmérő mentén

**Astig** – Asztigmia

**Astig-B** – A szaruhártya hátsó felszínének asztigmiaja

**Astig-F** – A szaruhártya elülső felszínének asztigmiaja

**Axis** – Az asztigmia tengelye

**BCVA** – Legjobb korrigált látásélesség

**CCT** – Centrális cornea vastagság

**CRP** – C-reaktív protein

**D** – Dioptria

**dcSSc** – Diffúz cutan szisztémás szklerózis

**DED** – Szárazszem-betegség

**IOP** – Intraokuláris nyomás

**ISV** – Szaruhártya felszíni variancia index

**K1B** – A szaruhártya hátsó felszínének leglaposabb tengely mentén mért törőereje

**K1F** – A szaruhártya elülső felszínének leglaposabb tengely mentén mért törőereje

**K2B** – A szaruhártya hátsó felszínének legmeredekebb tengely mentén mért törőereje

**K2F** – A szaruhártya elülső felszínének legmeredekebb tengely mentén mért törőereje

**IcSSc** – Limitált cutan szisztémás szklerózis

**MGD** – Meibom-mirigy diszfunkció

**MMP** – Mátix-metalloproteináz

**NFC** – Körömágyi kapillaroszkópia

**NTG** – Normotenziós glaukóma  
**OCT** – Optikai koherencia tomográfia  
**OSDI** – Szárazszem-panaszokat mérő kérdőív (Ocular Surface Disease Index)  
**Pachy Min** – A szaruhártya legvékonyabb pontján mért vastagság  
**Pachy Pupil** – Pupilla közepén mért szaruhártya vastagság  
**PDGF** – Thrombocyta-eredetű növekedési faktor  
**POAG** – Primer nyitott zugú glaukóma  
**RNFL** – Retinaidegrost-réteg vastagsága  
**Sci-70** – Anti-topoizomeráz I autoantitest  
**SD-OCT** – Spektrális domén optikai koherencia tomográfia  
**SSA / SSB** – Anti-SSA (Ro) és anti-SSB (La) autoantitestek  
**SSc** – Szisztémás szklerózis  
**STI** – Schirmer-I teszt  
**tBUT** – Könnyfilm felszakadási idő  
**TGF- $\beta$**  – Transzformáló növekedési faktor  $\beta$   
**TIMP** – Szöveti metalloproteináz-inhibitor  
**Vol D10** – 10 mm-es szaruhártya átmérőhöz viszonyított térfogat  
**Vol D3** – 3 mm-es szaruhártya átmérőhöz viszonyított térfogat

## 2 Bevezetés

Az emberi szem a látást szolgáló érzékszervünk, azonban különböző betegségek diagnosztikája szempontjából is egyedülálló jelentőséggel bír. A könnyfilm összetétele és a szemfelszín állapota bizonyos neurodegeneratív vagy fertőző betegségek, mint az Alzheimer-kór, demencia és HIV-fertőzés esetén is változásokat mutat, ezért a szemészeti vizsgálatok ezen betegségek korai diagnosztikájában is szerepet kaphatnak (Kalló és mtsai., 2016; Sande és mtsai., 2021; Qian és mtsai., 2020; Gijs és mtsai., 2021, Król-Grzymała és mtsai., 2022). Számos szisztémás betegség első vagy kísérő tünete a szemben jelenhet meg, ezért a szemészeti vizsgálatok szerepet kapnak a szisztémás állapotok korai felismerésében és követésében. A szem elülső és hátsó szegmentumát érintő eltérések, a szemhéjak és a szem körüli szövetek állapota mind értékes információt szolgáltathatnak az egész szervezet működéséről.

Az utóbbi időben egyre nagyobb érdeklődés övezi a szem diurnális ritmusokhoz kapcsolódó változásait. A szem felszíne, és különösen a cornea, jelentős diurnális ingadozásokat mutat a vastagság, a görbület, valamint a biomechanikai stabilitás tekintetében (Read és mtsai., 2008). Ezek a változások részben a zárt szemhéjak okozta éjszakai hipoxiával, részben az endothel sejtek pumpafunkciójának napi ritmusával magyarázhatók. Az alvásmegvonás vagy a megzavart alvásciklus élettani és morfológiai változásokat idézhet elő a szaruhártyában, amelyek hosszabb távon akár a szemfelszín állapotát is befolyásolhatják.

A szisztémás szklerózis (SSc) egy multifaktoriális eredetű, multiszisztémás, progresszív autoimmun megbetegedés, mely a bőrön és belső szerveken túl a szem és periokuláris struktúrák érintettségével is társulhat. Az SSc-ben észlelt szemészeti eltérések spektruma széles: gyakoriak a szemhéj elváltozások, kötőhártya-érintettség, cornealis eltérések, lencsehomály, valamint a retina és az intraocularis mikrocirkuláció zavarai (Horan, 1969; West és Barnett, 1979). A szemészeti elváltozások a mikrocirkulációs és immunológiai változások révén a betegség aktivitásának egyik potenciális indikátorává válhatnak.

Jelen dolgozat célja a komplex, dinamikusan változó és szisztémás hatásokra érzékeny szervre, a látás érzékszervére irányítani a figyelmet.

### 3 Irodalmi áttekintés

#### 3.1 A szaruhártya anatómiája és fiziológiája

A szaruhártya (cornea) a szem elülső, átlátszó burka, mely kettős szerepet tölt be: egyrészt védi a szem belső szerkezetét, másrészt a szem fénytörő képességének körülbelül kétharmadát biztosítja. Ez teszi a szaruhártyát a szem elsődleges optikai rendszerévé, amely kulcsfontosságú a látás szempontjából. Az emberi szaruhártya öt rétegből áll: hámréteg, Bowman réteg, stroma, Descemet membrán és az endothelium (Meek & Knupp, 2015).

Ezen túlmenően, a szaruhártya a szem első védelmi vonala, amely megóvja a külvilágból érkező káros hatásoktól. A könnyfilmmel együttműködve fenntartja a szem ideális optikai felszínét, ami alapvető fontosságú a tiszta és éles látás szempontjából.

A szaruhártya, az emberi szem egyik legfontosabb optikai eleme, amely az első fénytörést végzi. Anatómiai paraméterei meghatározzák a látás minőségét és az optikai teljesítményét. Egy átlagos felnőtt szemében a szaruhártya vízszintes átmérője 11.5-12.0 mm, körülbelül 1 mm-rel nagyobb, mint a függőleges átmérő. A központi szaruhártya vastagsága közel 0.5 mm, és fokozatosan növekszik a perifériás területek felé. Ez a jelenség hozzájárul a szaruhártya aszférikus alakjához, ami a középső részen meredekebb, míg a periférián laposabb, biztosítva ezzel a szaruhártya optimális fénytörési képességét (DelMonte és mtsai., 2009).

A szaruhártya geometriai formája kulcsfontosságú a látásélesség szempontjából. Aszférikus alakja lehetővé teszi a fény hatékonyabb törését, ezáltal hozzájárul a szem optimális fókusztávolságához. Vastagsága nemcsak az optikai teljesítményt befolyásolja, hanem diagnosztikai jelentőséggel is bírhat, mivel a centrális cornea vastagság (CCT) összefügg a szemnyomással (IOP), és befolyásolhatja annak mérési pontosságát. A glaukóma (zöldhályog) diagnózisában és kockázatértékelésében játszhat szerepet, mivel a vékonyabb szaruhártya nemcsak a szemnyomás mérési eredményeit befolyásolja, hanem önálló kockázati tényezőként is összefügg a betegség kialakulásával (Manni és mtsai., 2008; Kaushik és mtsai., 2012).

A szaruhártya fénytörési képessége lehetővé teszi, hogy a fény a szem belsejébe jusson, és éles képet alkosson a retinán. Átlátszóságában a folyamatos 78%-os dehidratáltság alapvető. A dehidratáltságának fenntartása érdekében több tényező is közreműködik, mint a szaruhártya határoló rétegeinek gátfunkciója, az endothelium

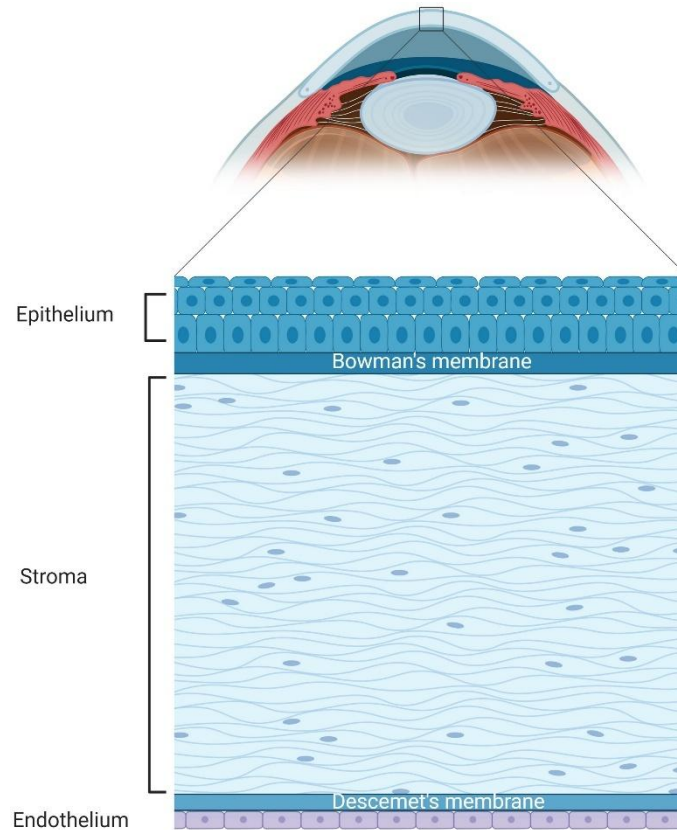
pumpafunkciója, és az ozmotikus kölcsönhatások a könnyfilmmel (Feng és mtsai., 2001).

A szaruhártya öt rétege szorosan együttműködik annak érdekében, hogy biztosítsák a szaruhártya átlátszóságát, mechanikai védelmét és egészségét (1.ábra).

- Hámréteg (epithelium): a szaruhártya elsődleges védőgátja, és szoros kapcsolatban áll a fölötté lévő könnyfilm réteggel. Ez a réteg nem keratinizáló, rétegzett pikkelyes hám, ami egyenletesen borítja a szaruhártyát a limbusoktól limbusokig. A hámréteg nemcsak mechanikai védelmet nyújt, hanem immunológiai és növekedési faktorokat is biztosít, amelyek elengedhetetlenek a hám egészségéhez (DeMonte és mtsai., 2009; Meek és mtsai., 2008).
- Bowman réteg: közvetlenül a stroma előtt helyezkedik el. Ez nem valódi membrán, hanem a stroma elülső részének sejttelen kondenzátuma. Fontos jellemzője, hogy sérülése esetén nem regenerálódik, hanem hegszövet alakul ki, amely megváltoztatja a szaruhártya optikai tulajdonságait (Meek és mtsai., 2008).
- Stroma: szaruhártya legnagyobb részét képezi, kollagén rostokból épül fel, és a szaruhártya vastagságának körülbelül 90%-át teszi ki. A kollagénrostok párhuzamosan helyezkednek el, és rétegekbe rendeződnek. A perifériás stroma vastagabb, mint a központi rész, és a kollagénrostok iránya a limbus felé haladva körkörösén változik. Ez a struktúra csökkenti a fény szóródását, hozzájárulva a szaruhártya átlátszóságához és mechanikai szilárdságához (DeMonte és mtsai., 2009; Meek és mtsai., 2008).
- Dua-réteg: a legújabb kutatások szerint a stroma hátsó részében, közvetlenül a Descemet membrán előtt található egy vékony, erősen kollagén tartalmú réteg, az úgynevezett Dua-réteg, amely potenciálisan szerepet játszik a szaruhártya mechanikai stabilitásában és bizonyos sebészeti beavatkozások során is jelentőséggel bírhat (Dua és mtsai., 2013).
- Descemet membrán: az endotheliumot támasztja alá. Ez a réteg mechanikai és strukturális támogatást nyújt az endotheliumnak, amely a szaruhártya hátsó felszínét borítja (Meek és mtsai., 2008).
- Endothelium: a szaruhártya belső felszínét borító egyrétegű sejtréteg. Sejtjei szabályos, méhsejt alakú (hexagonális) struktúrát alkotnak mozaikszerű elrendezésben. Alapvető szerepet játszik a szaruhártya dehidratáltságának

fenntartásában, amelyet pumpafunkciójával ér el. Ez a réteg elengedhetetlen a szaruhártya átlátszóságának megőrzéséhez (DelMonte és mtsai., 2009).

Ezen rétegek együttesen biztosítják a szaruhártya egyedi szerkezetét és funkcióját, hozzájárulva annak átlátszóságához, mechanikai ellenállóképességéhez és védelméhez.



1.ábra

Pang, K., Lennikov, A., & Yang, M. (2021). Hypoxia adaptation in the cornea: Current animal models and underlying mechanisms. *Animal Models and Experimental Medicine*, 4(4), 300-310.

### 3.2 Diurnális ritmus

A diurnális ritmus, a biológiai rendszerekben a 24 órás ciklusokat szabályozó mechanizmus, amely az élő szervezetek (beleértve az embereket és állatokat) működését irányítja (Lowrey és mtsai., 2004; Bell-Pedersen és mtsai., 2005). A legnyilvánvalóbb és legismertebb hatása az alvás-ébrenlét ciklus, de számos egyéb fiziológiai folyamatot is szabályoz, például a testhőmérsékletet, a táplálkozási magatartást, a hormonális kiválasztást, a gyógyszerek és xenobiotikumok metabolizmusát, a glükóz homeosztázist, valamint a sejtciklust. A diurnális ritmus

zavara különböző élettani folyamatok rendellenességét eredményezheti, és hatással van az emberi fiziológiára, különösen a betegségekkel szembeni fogékonyság változásaira is (Hastings és mtsai., 2003). A modern társadalomban egyre gyakrabban figyelmen kívül hagyjuk a természetes diurnális jeleket, ezért fontos megértenünk, hogy ezen ritmusok zavara miként befolyásolhatja az emberi egészséget és a betegségek kialakulásának esélyeit.

### **3.3 A szem élettani paramétereinek diurnális változásai**

A szem számos élettani paramétere napi ingadozásokat mutat, amelyek befolyásolhatják mind az élettani működést, mind pedig a kóros állapotok diagnosztikáját és kezelését.

Az intraokuláris nyomás (IOP) napi ingadozásait számos tanulmány igazolta. Wilensky (1991) tanulmányában arra jutott, hogy az IOP reggel a legmagasabb, majd a nap folyamán fokozatosan csökken. Liu és munkatársai (2001) az IOP 24 órás monitorozásának fontosságát hangsúlyozták, és kutatásuk során nyíltan vizsgálták a nyomás ingadozásait. Tanulmányuk szerint az IOP folyamatos nyomon követése pontosabb képet ad a nyomásingadozásokról, és segítheti a glaukóma kezelésének optimalizálását. Liu és munkatársai (2003) szerint glaukómás egyéneknél, az IOP éjszakai emelkedése különösen jelentős, ami hozzájárulhat a betegség progressziójához. Aihara (2023) egereken végzett kutatásában, rámutatott, hogy az IOP napi ritmusának figyelembevétele kulcsfontosságú lehet a glaukóma kezelésében, és javasolta a terápiás stratégiák időzítésének optimalizálását annak érdekében, hogy azok maximálisan hatékonyak legyenek. Felvetődött, hogy az IOP változása által kiváltott mechanikai tágulás és összehúzódás szerepet játszhat a szem tengelyhosszának diurnális ritmusában.

Az axiális hossz ingadozásai szintén dokumentált jelenségek. Nickla (2004) kutatásai szerint az axiális hossz minimális napi változásokat mutat, amelyek befolyásolhatják a refraktív állapotot, különösen a myopiás progresszió szempontjából. A szemgolyó hossza reggel rövidebb, míg estére enyhén meghosszabbodhat, ami a sclera biomechanikai tulajdonságaival és a diurnális vízháztartással magyarázható.

A retina funkcionális állapotának változása szintén napi ritmust követ. Egy elektroretinográfiás (ERG) vizsgálat szerint a b-hullám implicit ideje szignifikáns diurnális variabilitást mutat, ami arra utal, hogy a retina fényérzékenysége a nap

különböző időszakaiban eltérő lehet (Hankins és mtsai., 1998). Ez a jelenség összefüggésben állhat a retina fotoreceptorainak metabolikus aktivitásával és az alvás-ébrenlét ciklus hatásával.

A szaruhártya vastagsága jelentős diurnális változást mutat: ébredéskor a legvastagabb, majd az első két órában visszatér az alapértékre (Harper és mtsai., 1996; Feng és mtsai., 2001). Ezt a változást az éjszakai oxigénellátás csökkenésének és a zárt szemhéj alatti könnyfilm módosulásának tulajdonították (Feng és mtsai., 2001). Napközben kisebb eltéréseket is megfigyeltek, amelyeket nem magyaráz a reggeli szaruhártya-duzzadás csökkenése (Du Toit és mtsai., 2003; Odenthal és mtsai., 1999). Ezeket a napi változásokat belső és külső tényezők, például a pislogás gyakorisága, a könnytermelés, a könny párolgása és a szemnyomás változásai okozhatják (Du Toit és mtsai., 2003; Odenthal és mtsai., 1999).

A szaruhártya görbülete szintén napi ingadozást mutat. A legtöbb kutatás szerint a nap folyamán enyhén, de statisztikailag szignifikánsan meredekebbé válik, körülbelül 0,2 dioptriával (Kiely és mtsai., 1982; Handa és mtsai., 2002; Read és mtsai., 2005). Ezen ingadozások figyelembevételéül kulcsfontosságú lehet mind a szemészeti diagnosztikai eljárások időzítése, mind pedig a terápiás beavatkozások optimalizálása szempontjából. A napi ritmusokat érintő kutatások mélyebb megértése hozzájárulhat a szem fiziológiájának pontosabb feltérképezéséhez, valamint a különböző szembetegségek kezelési stratégiáinak fejlesztéséhez.

### **3.4 Az alvás hatása a szaruhártyára**

Az alvás során a szaruhártya fiziológiai állapotában jelentős változások történnek, amelyeket elsősorban a hipoxia, a könnyfilm párolgásának csökkenése és az intraokuláris nyomás emelkedése okoz. Mandell és mtsai 1965-ben megfigyelték, hogy a szaruhártya elvékonyodik ébredés után, amit az éjszaka folyamán bekövetkező metabolikus és környezeti tényezők hatásával magyaráztak. Az alvás alatti csökkent oxigénszint miatt kialakuló hypoxia hatására anaerob metabolizmus alakul ki, ez ozmotikus úton vizet vonz a szaruhártya szöveteibe. Később Mertz 1980-as kutatása igazolta, hogy ez az oxigénhiány laktát felhalmozódásával jár, amely jelentős mértékben felelős lehet a stroma hidratációjáért, és a szaruhártya duzzadásáért.

### 3.5 A hipoxia hatása a szaruhártyára

A könnyfilm párolgásának csökkenése, mely alvás közben a zárt szemhéjak hatására fiziológiásan bekövetkezik, jelentős hatást gyakorol a szaruhártya dehidratáltságára. A hipoxia több aspektusból is hatással van a szaruhártyára, beleértve az epithelium barrierfunkciójának zavarát, az endothel diszfunkciójából eredő szaruhártya-ödémát, a stromában bekövetkező metabolikus változásokat és a cornealis stromális vékonyodást.

Az epitheliális sejtek folyamatos mitózison mennek keresztül annak érdekében, hogy erősítsék a szaruhártya és a külső környezet közötti barrierfunkciót. Ennek megfelelően az epithelium nagy mennyiségű oxigént igényel a barrierfunkció fenntartásához, és a homeosztatis megújuláshoz. Tanulmányok kimutatták, hogy az éjszakai oxigénellátás korlátozása megzavarja ezt a megújulási egyensúlyi állapotot, megnövelve a felszíni sejtkárosodást, miközben csökkenti a bazális sejtréteg replikációját mind emberi, mind nyúl modellben (Yamamoto és mtsai., 2002, Ren és mtsai., 1999). Az epitheliális barrierfunkció fenntartásának másik fontos tényezője az epitheliális sejtek közötti szoros kapcsolatok megléte. Továbbá a hipoxia csökkenti a Toll-like receptor 4 (TLR4) expresszióját, amely kulcsfontosságú receptor a patogének által okozott károsodás felismerésében, ezáltal gyengítve a biológiai barrierfunkciót a mikrobális fertőzésekkel szemben (Hara és mtsai., 2009). Ezen eredmények arra utalnak, hogy a rövid távú hipoxiás expozíció megzavarhatja az epithelium barrierfunkcióját az epitheliális sejtek szoros kapcsolatai közötti egyensúly felborításával. A hipoxia továbbá késlelteti a szaruhártya epithelium sérülések utáni gyógyulását is (Lee és mtsai., 2014).

A szaruhártya stromája a szaruhártya legvastagabb rétege, amely főként II-es és V-ös típusú kollagénszálakból és keratocytákból (általában fibroblasztok) áll. A keratocyták a kollagén rostok rétegei között helyezkednek el. Egészséges szaruhártyában a keratocyták kollagént és kristallineket termelnek, amelyek biztosítják a szaruhártya átlátszóságát (Jester és mtsai., 1999). Sérülés esetén a keratocyták elpusztulnak, vagy aktiválódnak, hogy regenerálódjanak, illetve hegesevést indukáljanak (Fini és mtsai., 2005). A hipoxia összefüggésben áll a stromális réteg vékonyodásával (Liesegang és mtsai., 2002). Hipoxiás stressz hatására a keratocyták vagy apoptózison mennek keresztül, vagy fusiform alakba rendeződnek, illetve myofibroblast fenotípusba alakulnak át (West-Mays és mtsai., 2006). Ez a folyamat a TGF $\beta$  által indukált sejt-szignalizáció viszonylag korai lépéséhez kapcsolódik (Xing és

mtsai., 2009). A myofibroblast átalakulás csökkenése kettős hatással bír: egyrészt késlelteti a szaruhártya sebgyógyulását, másrészt védheti a szaruhártyát a hegesedéstől. Azonban paradox módon több hegesedést figyeltek meg hipoxiás körülmények között, ezért a hipoxia, myofibroblastok és szaruhártya-hegesedés kapcsolatának további vizsgálata szükséges (Pang és mtsai., 2021).

A szaruhártya endothelje egyetlen sejtrétegből áll, amely jellemzően egyenletes hexagonális struktúrát mutat. Az endothel sejtek fő funkciója a stromából származó víz kiszivattyúzása. Ez a feladat kulcsfontosságú a szaruhártya dehidratáltsága érdekében, mely átlátszóságát biztosítja. A hipoxia az ATP-hiány miatt akadályozza az iontranszportot, ami CO<sub>2</sub>- és tejsav-felhalmozódáshoz vezet, és zavart okoz a folyadék-pumpa mechanizmusban, mely végül szaruhártya-ödémát eredményez (Leung és mtsai., 2011).

### **3.6 Éjszakai szaruhártya változások**

A szaruhártya éjszakai vastagságnövekedése emberekben átlagosan 3–8% közötti, de Harper és munkatársai 1996-os vizsgálatai szerint egyes esetekben ez akár 12,6%-ot is elérhet. A vastagságnövekedés mértékében tapasztalt eltérések egyéni különbségekkel, valamint a mérési módszerek variabilitásával magyarázhatók. Az újabb technológiák, például az optikai koherencia tomográfia (OCT) alkalmazásával Li és kollégái 2005-ben kimutatták, hogy az éjszakai szaruhártya-duzzadás szignifikáns egyéni eltéréseket mutat, ami a szaruhártya strukturális és metabolikus különbségeire vezethető vissza.

A kontaktlencse-viselés hatása az éjszakai szaruhártya-változásokra külön figyelmet érdemel. Holden és munkatársai 1983-ban igazolták, hogy a kontaktlencsék további hypoxiát idéznek elő, amely jelentősen fokozza a szaruhártya duzzadását. Azonban Stapleton és kollégái 2008-as vizsgálatai rámutattak, hogy az újabb generációs, magas oxigénáteresztő képességű kontaktlencsék jelentősen csökkenthetik ezt a hatást, és így kedvezőbbek a szaruhártya egészségére nézve.

Az alvás alatti szaruhártya-változások jelensége nemcsak emberekben, hanem különböző állatfajokban is megfigyelhető. Chan-Ling és munkatársai 1985-ben dokumentálták, hogy macskákban a szaruhártya vastagságának diurnális változásai hasonló mintázatot követnek, mint emberekben. Madigan és munkatársai 1987-es kutatása a makákók (*Macaca fascicularis*) esetében szintén hasonló eredményeket mutatott, és igazolta, hogy a kontaktlencse-viselés további hatást gyakorol a

szaruhártya különböző rétegeire. Ezek az állatkísérletek fontosak voltak annak igazolásában, hogy a szaruhártya éjszakai változásai univerzális biológiai jelenségek.

A szaruhártya diurnális és éjszakai változásainak vizsgálata újabb technológiákkal - például Read és Collins 2009-es biomechanikai mérései alapján - tovább erősítette az alvás során fellépő fiziológiai változások jelentőségét. Eredményeik rámutattak, hogy az éjszakai vastagságnövekedés pontosan követhető, és szoros összefüggésben áll a szövetek metabolikus aktivitásával és hidratációjával.

### **3.7 A szaruhártya vastagságának mérési módszerei**

A szaruhártya vastagságának változása a nap folyamán fontos tényező a szemészeti diagnosztikában és a kezelések tervezésében. Ezek az ingadozások a szem fiziológiai működésének fontos aspektusait tükrözik, beleértve a szaruhártya hidratációs állapotát, a szem belső nyomásának változásait, valamint az éjszakai és nappali környezethez való alkalmazkodást. Az ilyen változások nem csak a szem fiziológiai működését tükrözik, hanem befolyásolják a szemnyomás mérését, és a refraktív sebészeti beavatkozások sikerességét is. Az ingadozások megértése és pontos nyomon követése különböző mérési módszerek alkalmazásával válik lehetővé, amelyek közül a leggyakrabban használatosak az ultrahangos pachymetria, az optikai koherencia tomográfia (OCT) és a Scheimpflug-kamerás rendszerek (Milla és mtsai., 2011; Shen és mtsai., 2010). A szaruhártya vastagságának mérésére hagyományosan olyan technikákat alkalmaztak, mint az ultrahangos pachymetria és az OCT.

Az ultrahangos pachymetria nagyfrekvenciás hanghullámokat használ a szaruhártya hám- és endotélrétegének detektálására, mivel ezek erősen visszaverik a hangot. A hang terjedési sebességének ismeretében a két visszaverő felület közötti távolság kiszámítható a visszavert hullámok időbeli eltérése alapján. Ez a módszer közvetlen érintkezést igényel a szaruhártyával, és nagy pontossággal határozza meg annak vastagságát. Számos klinikai vizsgálat alapját képezte, azonban kontakt jellege miatt helyi érzéstelenítés szükséges a méréshez, ami korlátozhatja az alkalmazhatóságát hosszú távú, ismételt vizsgálatok esetén (Tam és mtsai., 2003).

Az OCT egy nem invazív képalkotó eljárás, amelyet szemészeti vizsgálatokhoz 843 nm hullámhosszúságú közeli infravörös fényvel végeznek. Ez a módszer 10–20 mikrométeres hosszirányú felbontást, és néhány milliméteres behatolási mélységet biztosít. A kapott képek hamisszínes skálán is megjeleníthetők: a melegebb színek a magas optikai visszaverő képességű területeket, míg a hidegebb színek az alacsony

vagy nulla visszaverődést mutató területeket jelölik. Az eljárás keresztmetszeti képet nyújt, amely hasonló a szövettani metszetekhez. Segítségével nagy felbontásban vizualizálható a szaruhártya, az írisz és a lencse, valamint a retina és a látóideg, lehetővé téve az egyes rétegek elkülönített elemzését (Hrynychak és mtsai, 2000).

Bár mindkét módszer értékes adatokat nyújt, kutatásunkban Scheimpflug-kamerás rendszert alkalmaztunk, mivel ennek használata jelentős előnyöket kínált. A Scheimpflug-elven alapuló rendszerek, mint például a Pentacam, a szaruhártya és az elülső szegmens háromdimenziós képalkotására képesek. Ezek a kamerák forgó mechanizmust használnak, ezáltal a szaruhártya teljes keresztmetszetéről részletes térbeli információkat szolgáltat. A Scheimpflug-technológia kontaktmentes mérést biztosít, csökkentve ezzel a fertőzési kockázatot és növelve a páciensek kényelmét. Továbbá ezek az eszközök rendkívül gyors adatgyűjtést tesznek lehetővé, amely ideális a napi szintű változások nyomon követésére.

A szaruhártya változásainak vizsgálatában az egyik legmodernebb eszköz napjainkban a Scheimpflug-alapú Pentacam készülék (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Németország). Ez a berendezés rotációs mozgás segítségével háromdimenziós képeket hoz létre. A vizsgálat során a készülék kék színű, 475 nm hullámhosszú fényt alkalmaz, ami nem tartalmaz ultraibolya komponenst. A speciális kamera függőleges kör mentén mozog a szem előtt, és másodpercenként 25 képet rögzít, miközben automatikusan követi a szem mozgását. Egy vizsgálat alatt 50 felvétel készül, melyek egyenként 500 mérési pontot tartalmaznak, így akár 25 000 mérési pontot is kiértékelhetünk. Az eredményeket a készülékhez csatlakoztatott számítógép jeleníti meg.

A Scheimpflug-elven működő eszközök egyik első generációs modellje öt alapvető funkcióval rendelkezett, amelyről a Pentacam a nevét kapta. Ezek a funkciók lehetővé teszik a cornea elülső és hátsó felszínének topográfiájának elkészítését, a cornea vastagsági térképének megjelenítését, az elülső csarnok térfogatának pontos mérését, valamint a szemlencse állapotának vizsgálatát. Ezek az összetett vizsgálati lehetőségek különösen alkalmassá teszik az eszközt arra, hogy a szaruhártya állapotát részletesen feltérképezze, és a változásokat nyomon kövesse (Motlagh és mtsai., 2019).

A Pentacam képes egyenletesen fókuszált képet biztosítani a szaruhártyáról és a szemlencse egy részéről, szemben a réslámpás fényképekkel, amelyek kevésbé részletgazdagok (Ghiasian és mtsai., 2022). A technika három egymásra merőleges

képzületbeli síkot alkalmaz: a lencsét, a képet és a tárgyat. Ennek köszönhetően a Pentacam kiterjesztett mélységélességet biztosít, és éles felbontású képeket készít (Xu és mtsai., 2023). Ezen túlmenően a Pentacam lehetőséget nyújt az elülső szegmentum számos biológiai paraméterének vizsgálatára, beleértve egy beépített rendszert, amely az optikai denzitást méri a szaruhártyában és a lencsében a kapott képek pixelintenzitása alapján. A densitometriai mérésekről kimutatták, hogy jó pontossággal és ismételhetőséggel rendelkeznek (Xu és mtsai., 2023).

A Pentacam segítségével számos paraméter vizsgálható érintésmentesen - többek között a szaruhártya átlátszósága (például hegek és homályok), az elülső csarnok anatómiai eltérései és a szemlencse állapota,- ezáltal nincs szükség előzetes érzéstelenítésre, és a betegnek csak minimális együttműködésre van szüksége (a szemét nagyra kell nyitnia, és kerülnie kell az erős szemmozgásokat). A vizsgálat kényelmesen, ülő helyzetben történik, ami különösen előnyös a páciensek számára (Németh és mtsai., 2011).

### **3.8 SSc-s betegek szemészeti manifesztációi**

A szisztémás sclerosis (SSc) egy krónikus autoimmun eredetű kötőszöveti megbetegedés, amelyet a kötőszövetek fibrózisa jellemez (Morrisroe és mtsai., 2016). A SSc kialakulásának pontos oka nem ismert, de különféle tényezők – mint például környezeti vagy fertőző ágensek, szövetkárosodás, valamint genetikai hajlam esetén kialakuló hipoxia vagy oxidatív stressz – közrejátszhatnak a betegség megjelenésében (Gabrielli és mtsai., 2009; Geyer és mtsai., 2011). Korman és munkatársai (2015) áttekintették azokat a genetikai és genomikai eltéréseket, amelyek szerepet játszhatnak a SSc kialakulásában. Bár a genetikai hajlam összességében nem erős (a betegek testvéreinek csupán 2,6%-a érintett), epidemiológiai, családi és ikervizsgálatok alapján mégis kimutatható a genetikai összefüggés. A betegség kapcsolatba hozható bizonyos HLA-lokuszekkel, és egy, a teljes genomon végzett asszociációs vizsgálat 25 nem-HLA lokuszt is azonosított, ezek összefüggésbe hozhatók az SSc-vel (Korman és mtsai., 2015).

Az SSc a ritka betegségek közé tartozik, előfordulása és megjelenési gyakorisága földrajzi térségenként jelentősen eltérhet. Észak-Európában és Japánban alacsonyabb prevalenciát (<150/1 000 000) és incidenciát (<10/1 000 000/év), míg Dél-Európában, Észak-Amerikában és Ausztráliában magasabb arányokat (prevalencia: 276–443/1 000 000; incidencia: 14–21/1 000 000/év) figyeltek meg

(Barnes és Mayes, 2012;). A betegség hosszú távú túlélési esélyei is jelentős különbségeket mutatnak: a 10 éves túlélés 60–90% között változik, attól függően, milyen típusú bőrelváltozások jellemzik a beteget (Scussel-Lonzetti és mtsai., 2002). A betegség nőknél jóval gyakoribb, a nők és férfiak közötti arány 4,8:1-től akár 8:1-ig terjedhet (Freire és mtsai., 2017), más adatok szerint ez az arány akár 1:1 és 14:1 között is mozoghat (Chiffrot és mtsai., 2008)). Leggyakrabban a 45 és 65 év közötti korosztályban jelentkezik először.

Klinikailag és prognosztikailag többféle alcsoportja létezik az SSc-nek. Az első diagnosztikus kritériumrendszert 1980-ban dolgozta ki az American Rheumatism Association (American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980), amely két fő típust különített el: a diffúz formát, ahol proximális bőrkeményedés is megfigyelhető, és a limitált formát, ahol ez nem jellemző. 1988-ban LeRoy és munkatársai új besorolást javasoltak, figyelembe véve a kapillármikroszkópos eltéréseket és az antinukleáris antitestek jelenlétét is. E szerint megkülönböztethető a diffúz cutan (dcSSc) és a limitált cutan (lcSSc) forma. Ezt a rendszert továbbfejlesztette Hachulla és Launay 2011-ben, majd van den Hoogen és munkatársai (2013), akik az addigi diagnosztikai tudásanyagot az ACR-EULAR (American College of Rheumatology – European League Against Rheumatism) ajánlásai számára rendszerezték. Az SSc jelenlegi klasszifikációja három formát különít el: diffúz cutan, limitált cutan, valamint egy olyan típust, amelyben a bőr érintettsége nem jellemző. A bőrt érintő elváltozások terjedelme alapján a betegeket két fő alcsoportba sorolják: lcSSc és dcSSc. Az lcSSc-ben a fibrózis az ujjakra (sclerodactylia), a distalis végtagokra és az arcra korlátozódik. Ezzel szemben a dcSSc esetében a törzs és a proximális végtagok is érintettek. Az lcSSc-re jellemző, hogy a Raynaud-jelenség gyakran évekkal megelőzi a bőr és más szervek tüneteinek megjelenését, míg a dcSSc gyorsabb lefolyású, korai és kiterjedt bőrelváltozásokkal, valamint a belső szervek gyorsabb érintettségével jár (Leroy és mtsai., 1988).

### 3.8.1 SSc pathomechanizmusa

A szisztémás szklerózis patomechanizmusa három fő, párhuzamosan zajló kórélettani folyamat együttes fennállásán alapul: ezek a szisztémás vasculopathia, az immunrendszer működésének zavara, valamint a generalizált fibrózis kialakulása.

#### Vasculopathia

A szisztémás szklerózisban a legkorábbi és egyik legjellegzetesebb elváltozás az endothelium működészavara, ezt különféle károsító tényezők idézik elő. Ide tartoznak az endothelsejtek ellen irányuló autoantitestek, vasculotrop vírusok, illetve az ischaemia hatására keletkező reaktív oxigén szabadgyökök (Kahaleh, 2004). Ennek következményeként fokozódik az endothelsejtek aktivációja és megnövekszik az endothelin termelése, és vazokonstriktív hatása révén hozzájárul a leukocita adhézió, a simaizomsejt-proliferáció és a fibroblast-aktiváció fokozódásához. Ezek a folyamatok végül a kis kaliberű erek – kis artériák, arteriolák és kapillárisok – elzáródásához vezetnek, ami súlyos, gyakran visszafordíthatatlan szervi hypoxiát és károsodást eredményez (Distler et al. 2004; Kuwana et al. 2004).

Klinikai és patológiai megfigyelések alapján a vasculopathia SSc-ben szisztémás és progresszív jellegű. A mikrovérkeringés károsodását már korai szakaszban jelzik a kapillármikroszkópos eltérések, például Raynaud-jelenség, ami akár évekkel megelőzheti a fibrózist. A kapillárisvesztés mértéke összefügg a belső szervi érintettség súlyosságával is. A hypoxiás-ischaemiás állapot ellenére a neovaszkularizáció elégtelen, a kapillárisok újraképződése elmarad, amint azt az avaszkuláris területek megjelenése is alátámasztja (Kahalek, 2008; LeRoy, 1996; Chen és mtsai., 1984; Koenig és mtsai., 2008; Matucci-Cerinic és mtsai., 2013).

### Immunológiai diszreguláció

Az SSc immunpatológiai komponense egyaránt érinti a humorális és celluláris immunválaszokat. A humorális immunitás zavarát különböző autoantitestek jelenléte jelzi, melyek közül az antinukleáris antitestek akár 80–95%-os gyakorisággal előfordulnak. A diffúz forma esetén jellemző az anti-Scl-70 (DNS-topoizomeráz I elleni), az anti-RNS-polimeráz I/III és antifibrillarín antitestek jelenléte, míg a limitált forma esetén inkább az anti-centromer antitest dominál (Hachulla és Launay, 2011).

A celluláris immunválaszban meghatározó a CD4+ T-limfociták, ezen belül is a Th2-sejtek túlsúlya a bőrelváltozásokban, míg a tüdőben a CD8+ sejtek dominálnak. A Th2-sejtek által termelt interleukin-4 (IL-4) serkenti a kollagéntermelést, valamint az egyik legfontosabb profibrotikus citokin, a transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- $\beta$ ) szintézisét is (Jimenez és mtsai., 2004; Hasegawa és mtsai., 1997). A bőrelváltozásokban kimutatható oligoklonális T-sejt-expanszió arra utal, hogy a folyamat antigén-specifikus választ tükröz, és egyes elméletek szerint

mikrochimerizmus révén idegen MHC-antigének válthatják ki az autoimmun reakciót (Artlett és mtsai., 1998).

### Fibrózis

A fibrózis kialakulásának hátterében a fibroblastok és myofibroblastok túlzott aktivációja áll, amelyek megnövekedett mértékben termelnek kollagént és egyéb extracelluláris mátrix komponenseket. Ezek a sejtek egy idő után ellenállóvá válnak a citokin-alapú szabályozással szemben, így tartósan profibrotikus állapot alakul ki. Idővel nő a kollagén keresztkötéseinek száma is, ami a szövetek rugalmasságát jelentősen csökkenti, és a kollagén lebomlását is akadályozza.

A fibrotikus átalakulás kulcsfontosságú mediátora a TGF- $\beta$ , serkenti a kötőszöveti növekedési faktor termelését, ez pedig fokozza az extracelluláris mátrix komponensek képződését, valamint a thrombocytá-eredetű növekedési faktor (PDGF) szekrécióját is előidéz. A PDGF elősegíti az endothelsejtek proliferációját, de csökkenti a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor szintézisét, amelynek fő szerepe az új erek képzése (Jimenez és Derk, 2004).

A kollagén túltermelése mellett a lebontás zavara is hozzájárul a fibrózishoz. A kötőszöveti mátrix proteázok – mátrix metalloproteinázok (MMP) – aktivitását a szöveti inhibitoraik (TIMP) szabályozzák. SSc-ben az emelkedett TIMP-1 szérumszint csökkent MMP-aktivitással jár együtt, ezáltal a mátrix lebomlása jelentősen mérséklődik (Young-Min et al. 2001).

### 3.8.2 SSc szemészeti manifesztációi

A szisztémás sclerosis szemészeti szövődményeiről eddig csupán néhány publikáció jelent meg. Ezek túlnyomó többsége esettanulmány, az összefoglaló jellegű vizsgálatok száma kevés, és azok is csak kis betegszámot dolgoznak fel, mivel az SSc ritka betegség (Gomes és mtsai., 2011; Waszczykowska és mtsai., 2013). A látószervet érintő elváltozások kialakulása elsősorban a betegség szisztémás szövődményeinek, illetve az alkalmazott immunszuppresszív kezelés mellékhatásainak következményeként értelmezhető. A szemészeti tünetek a betegség bármely stádiumában megjelenhetnek, és többféle szemészeti szövetet érinthetnek akut és krónikus lefolyással.

Mivel az SSc két leggyakoribb altípusa rendszerint az arcot – és így a periorbitális régiót – is érinti, a betegek jelentős részénél, körülbelül egyharmaduknál fordulnak elő szemészeti panaszok (Gomes és mtsai. 2011).

A betegségre jellemző gyulladós folyamatok és fibrózis miatt a szem környező szöveiben változatos klinikai tünetek jelentkezhetnek. A periorbitális régióban ödéma, a szemhéjakon ectropium, blepharophimosis, madarosis, blepharitis, valamint hosszú távon a szemhéjak hegesedése és a szemhéjmozgás csökkenése alakulhat ki (Allanore és mtsai. 2004; Tailor és mtsai. 2009). Ezen túlmenően teleangiectasiák jelenhetnek meg a szemhéj bőrén és a conjunctiván, gyakori a pinguecula, az orbitális zsírszövet atrófiája és az enophthalmus előfordulása (Tailor és mtsai. 2009). A szemhéjak bőrének fibrózisa miatt kialakuló elváltozások jól ismertek, azonban más szemészeti kórképek – például a retina mikrovaszkuláris eltérései vagy a véna centralis retinae elzáródása – és az SSc közötti kapcsolat kevésbé dokumentált (Waszczykowska és mtsai. 2013). A legújabb EULAR terápiai ajánlások alapján szteroidokat csak kis dózisban és rövid ideig szabad alkalmazni a renális krízis, a másodlagos glaucoma, illetve cataracta kialakulásának elkerülése érdekében (Kowal-Bielecka és mtsai. 2017).

A száraz szem betegség (DED) a szisztémás sclerososis leggyakoribb szemészeti manifesztációja. A DED jelentős mértékben befolyásolja a betegek életminőségét. Klinikai tünetei közé tartozik a diszkomfortérzet, látászavar, a könnyfilm instabilitása, valamint a szemfelszín károsodása (Plastiras, 2007). A kórképet a könnyfilm ozmolaritásának fokozódása (Farris és mtsai., 1986), illetve a szemfelszín gyulladós folyamatainak jelenléte (Pflugfelder és mtsai., 1999) jellemzi. A könnyben mérhető, emelkedett gyulladós citokinszintek potenciális biomarkerként szolgálnak a betegség aktivitásának megítélésére (Pflugfelder és mtsai., 1999). Az SSc-re jellemző fibrózis miatt a betegség érinti a fő könnymirigyet és a conjunctiva állományában elhelyezkedő járulékos könnymirigyeket is. Ezáltal csökken a könnytermelés, elsősorban a vizes komponens mennyisége. A Sjögren-szindrómával szemben – amelyben a limfocita infiltráció főként a mirigyek kivezetőcsöveit érinti – az SSc esetében a mirigyek fibrózisa vezet a könnytermelési paraméterek csökkenéséhez (Mancel és mtsai. 1993). A DED prevalenciája az SSc-ben 37–79% közötti (LeRoy és mtsai. 1998; Nadashkevich és mtsai. 2004). Emellett a lipidréteg zavarához a krónikus blepharitis és a Meibom-mirigy diszfunkció (MGD) is hozzájárul. A szemfelszínről történő fokozott párolgást a szemhéjmozgás korlátozottsága és a következményes csökkent pislogás okozza (Waszczykowska és mtsai., 2013).

## 4 Célkitűzés

Tanulmányunkban az alábbi célkitűzéseket határoztuk meg:

1. Megismerni a cornealis paraméterek – keratometriai paraméterek, szaruhártya vastagság és térfogat, felszíni variancia index, aszferikussági együttható – diurnális változásait a nap 24 órájában végzett mérések alapján.
2. Feltárni a szisztémás szklerózisban szenvedő betegek klinikailag jelentős szemészeti eltéréseit, és azok lehetséges összefüggéseit az immunológiai és mikrocirkulációs paraméterekkel.

## 5 Betegek és Módszerek

### 5.1 Vizsgálati csoport

#### 5.1.1 A cornea diurnális változások megfigyelése

Vizsgálataink a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Szemészeti Tanszékén zajlottak. A Helsinkii Deklarációnak megfelelően a vizsgálatba történő bevonást megelőzően minden résztvevő felvilágosítást kapott a vizsgálat részleteiről, természetéről -írásban is - tájékoztatót kaptak, amit a beleegyező nyilatkozattal együtt, mindannyian aláírtak. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Kutatásetikai Bizottsága (DE RKEB/IKEB: 5418-2020) hagyta jóvá.

Kutatásunk első felében 64 kaukázusi származású, egészséges, véletlenszerűen kiválasztott személynél (27 férfi, 37 nő) vizsgáltuk a szaruhártya bizonyos paramétereinek változását.

A résztvevő alanyok a következő beválasztási kritériumoknak feleltek meg: mindegyikük távoli látásélessége 20/20 Snellen ekvivalens volt, alacsony refrakciós hibával (<3,0 dioptria (D)), normális könnymeniszkusz, valamint szemészeti betegségektől való mentesség.

A kizárási kritériumok közé tartoztak a gyógyszeres vagy lokális kezelések, 3,0 D-nál nagyobb refrakciós hibák (patológiás miópia, hipermetrópia), gyulladós vagy fertőző szisztémás vagy szemészeti betegségek, kontaktlencse használat, száraz szem betegség, korábbi szemészeti műtétek, a szemlencse vagy a retina rendellenességei, elhúzódó epithelgyógyulás, 18 évesnél fiatalabb életkor, valamint a terhesség és a szoptatás. Továbbá a résztvevőknek nem volt alvászavaruk, nem

használtak altatókat, és nem utaztak időzónák között az adatfelvételt megelőző egy hónapban. A méréseket 24 órán belül 3-4 órás időintervallumokban végeztük el, napi legalább 5 alkalommal. Mindkét alkalommal ugyanazon mérési opciók álltak rendelkezésünkre:

- Hat mérés egyetlen 24 órás intervallumban alvás nélkül (időzítve: 05:30–08:30, 09:00–11:30, 12:30–15:00, 16:00–18:30, 20:00–23:30, 00:30–04:30 között)
- Elsősorban az ápolóknál alkalmazott opció: öt mérés két külön 12 órás intervallumban, amelyeket legfeljebb egy hét választott el egymástól. A reggeli műszak a mérésének időpontjai 06:30, 09:00, 12:30, 15:00, és 17:30; az éjszakai műszak (az alvásmegvonásos alanyok esetében) mérésének időpontjai: 18:00, 21:00, 00:00, 03:00 és 05:30.

Az ápolók két műszakban dolgoztak, és éjszakáik egyharmadát ébren töltötték, munkavégzéssel. Más résztvevők soha nem végeztek műszakos munkát, és éjszaka rendszeresen aludtak, kivéve amikor a vizsgálat éjszakai méréseket igényelt. Néhány lelkes résztvevő mindkét opciót vállalta, hogy biztosítsák a teljes 24 órás lefedettséget. A mérések közötti időszakban a résztvevők normál napi tevékenységeiket végezték, elkerülve az alkohol és a gyógyszerek fogyasztását. Az alvásmegvonásos résztvevők nem tartózkodtak sötét vagy alacsony kék fényű környezetben, és nem tartották csukva a szemüket. Nem aludhattak az éjszakai mérések között; ehelyett munkavégzéssel vagy családi teendőkkel foglalkoztak, majd visszatértek a vizsgálati helyszínre.

#### 5.1.2 SSc-s betegek szemészeti manifesztációi

A vizsgálatba a Debreceni Egyetem Reumatológiai Tanszékének járóbeteg szakrendelésén megjelent, szisztémás szklerózisban szenvedő betegeket válogattuk be. Az SSc diagnózisát a legfrissebb, nemzetközileg elfogadott klasszifikációs kritériumok alapján állítottuk fel.

A beválasztás során kizárási kritériumnak számított minden egyéb szisztémás autoimmun betegség fennállásának lehetősége, amelyet differenciáldiagnosztikai vizsgálatokkal zártunk ki. Továbbá kizárára kerültek azok a betegek, akik primer Sjögren-szindrómának megfelelő kritériumokat teljesítettek a legújabb osztályozási irányelvek szerint. Szintén kizárára kerültek a szemháj-rendellenességekben

szenvedő páciensek, kontaktlencsét viselők, valamint azok, akik a vizsgálatot megelőző időszakban kortikoszteroid kezelésben részesültek.

Bevonási feltétel volt, hogy a betegek a vizsgálat idején, valamint az azt megelőző két hétben nem alkalmaztak semmilyen típusú szemcseppet. A vizsgálatok idején egyik beteg sem állt immunszuppresszív kezelés alatt.

Összesen 51 szisztémás szklerózisban szenvedő beteg (48 nő, 3 férfi) vett részt a vizsgálatban. A résztvevők átlagéletkora 65,39 év volt (56–75 év között), míg a betegség fennállásának átlagos időtartama 18,45 év (10–26 év tartományban).

A vizsgálat protokollját a helyi etikai bizottság jóváhagyta, és teljes mértékben megfelelt az Európai Unió Jó Klinikai Gyakorlat irányelveinek, valamint a Helsinkai Nyilatkozat (1996) előírásainak. Valamennyi résztvevő írásos, beleegyező nyilatkozatot írt alá, amelyben hozzájárultak a vizsgálat eredményeinek tudományos célú publikálásához.

## **5.2 Klinikai vizsgálat**

### **5.2.1 A cornea diurnális változásainak megfigyelése**

A résztvevők réslámpás vizsgálata előtt minden szemet háromszor vizsgáltunk Pentacam készülékkel (Pentacam AXL, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Németország, 1.25r15 szoftververzió). Három mérés átlagértékeivel számoltunk.

A vizsgálat menete a következő volt:

Megkértük az alanyokat, hogy pislogás nélkül fixálják a tekintetüket a kék fixációs kör közepébe, majd a vizsgáló személy egy joystick segítségével beállította a fókuszt, és a cornealis apex pozícióját. Ezt követően a készülék automatikusan készítette a felvételeket (50 felvétel / 2s). A felvételek minőségét ezután ellenőriztük, és csak a jó minőségű felvételeket fogadtuk el. Ha a felvételek sárga, illetve piros jelzést kaptak, a vizsgálatot megismételtük (Pásztor és mtsai., 2016).

A Pentacamból a következő adatokat exportáltuk Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) táblázatba: a szaruhártya elülső felszínének leglaposabb tengely mentén mért törőerejét (K1F), a szaruhártya hátsó felszínének leglaposabb tengely mentén mért törőerejét (K1B), a szaruhártya elülső felszínének legmeredekebb tengely mentén mért törőerejét (K2F), a szaruhártya hátsó felszínének legmeredekebb tengely mentén mért törőerejét (K2B), az asztigmat (Astig), az asztigmatia tengelyét (Axis), a sferikus együtthatót a 8 mm-es szaruhártya átmérő mentén (Asph Q), a szaruhártya legvékonyabb pontján mért vastagságot (Pachy Min),

a pupilla közepén mért vastagságát (Pachy Pupil), a 3 mm-es szaruhártya átmérőhöz viszonyított térfogatot (Vol D3), a 10 mm-es szaruhártya átmérőhöz viszonyított térfogatot (Vol D10), a szaruhártya felszíni variancia indexét (ISV).

### 5.2.2 SSc-s betegek szemészeti manifesztációi

A vizsgálatban részt vevő valamennyi beteg differenciáldiagnosztikai kivizsgáláson esett át annak érdekében, hogy más szisztémás autoimmun betegségek kizárásra kerüljenek. Egyik páciens sem felelt meg a primer Sjögren-szindróma legfrissebb osztályozási kritériumainak. Az anti-SSA és B autoantitestek, a C-reaktív protein (CRP), az anti-centromer antitest (ACA), az antinukleáris faktor (ANF), valamint az anti-topoizomeráz I (Scl-70) antitest szintjét meghatároztuk.

Valamennyi résztvevőnél történt a laboratóriumi vizsgálatok mellett körömágyi kapillároszkópia (NFC). A kiterjesztett szemészeti vizsgálat az alábbiakat tartalmazta: legjobb korrigált látásélesség (BCVA), száraz szem panaszokat mérő kérdőív (OSDI), könnyfilm felszakadási idő (tBUT), Schirmer I-teszt, peripapillaris retinaidegrost-réteg vastagság (RNFL), automata statikus perimetria, szemnyomás mérés (IOP).

#### 5.2.2.1 *Szemfelszíni Betegség Kérdőív*

A szisztémás szklerózisban (SSc) szenvedő betegek szemszárazságra utaló szubjektív panaszainak vizsgálatát a nemzetközileg elismert és széles körben alkalmazott Ocular Surface Disease Index (OSDI) kérdőív segítségével végeztük (Allergan Inc., Irvine, CA, USA). A kérdőívet az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) is elfogadja, és ajánlja klinikai vizsgálatokban a száraz szem betegségek értékelésére.

Az OSDI egy önkitöltős, 12 kérdésből álló, validált kérdőív, amely a betegek elmúlt egy hétben tapasztalt szempanaszait vizsgálja. A kérdések három fő területet ölelnek fel:

- Ocularis diszkomfort (pl. fényérzékenység, idegentestézés, szemfájdalom),
- Vizuális funkciók (pl. olvasás, számítógép-használat, televíziózás közbeni panaszok),
- Környezeti tényezők hatása (pl. szeles idő, száraz levegőjű helyiség, légtudicionált környezet).

A válaszadás ötfokozatú Likert-skálán történik, ahol:

- 0 = egyetlen alkalommal sem,

- 1 = az idő kis részében,
- 2 = az idő felében,
- 3 = az idő nagy részében,
- 4 = az egész idő alatt tapasztalta a tünetet.

Az összesített OSDI pontszám az alábbi képlet alapján került kiszámításra:

$$\text{OSDI} = \left( \frac{\text{Megválaszolt kérdések pontszámainak összege} \times 25}{\text{Megválaszolt kérdések száma}} \right)$$

Az eredmények egy 0-tól 100-ig terjedő skálán jelennek meg, ahol a magasabb pontszám a súlyosabb szubjektív tüneteket tükrözi. A szárazszem-panaszok súlyossága az alábbi kategóriák szerint került besorolásra:

- Normális: 0–12 pont
- Enyhe: 13–22 pont
- Mérsékelt: 23–32 pont
- Súlyos: 33–100 pont

#### 5.2.2.2 Látásélesség meghatározása és réslámpás vizsgálat

Valamennyi résztvevő átfogó szemészeti kivizsgáláson esett át a vizsgálatba való bevonást megelőzően. A legjobb korrigált látóélességet (BCVA) a Snellen-féle olvasótábla segítségével határoztuk meg, standard távolságból (6 méter), megfelelő fényviszonyok mellett.

A réslámpás vizsgálat során elemeztük a szem elülső szegmentumának állapotát, beleértve a szemhéjak, a prekorneális könnyfilm, a kötőhártya, a szaruhártya, az elülső csarnok és az irisz elváltozásait. A töröközegek vizsgálata után fundoszkópiát végeztünk, amelynek során a szemfenék állapotát értékeltük, szükség esetén fényképes dokumentációval kiegészítve.

A szemészeti kivizsgálás szerves részeként minden résztvevőnél intraocularis nyomásmérést végeztünk. A méréseket non-contact tonométer segítségével hajtottuk végre (Huvitz NT-1/1P, Huvitz Company, Dongan-gu, Dél-Korea), a standard eljárásoknak megfelelően, kontaktus és helyi érzéstelenítés alkalmazása nélkül.

Mindkét szemén három-három mérést végeztünk, és az egyes szemekre kapott három érték átlagát számoltuk ki, amelyet az adott szem IOP-értékeként rögzítettünk. A további elemzésekhez a két szem átlagos IOP-értékét vettük figyelembe. Az irodalmi

adatok alapján 22 mmHg feletti IOP-értékeket kórosnak tekintettük, mivel ezek emelkedett szemnyomásra, illetve lehetséges glaukóma-rizikóra utalhatnak.

#### *5.2.2.3 A könnyfilm stabilitás mérése*

A könnyfilm stabilitásának objektív értékeléséhez a könnyfilm felszakadási idő (tBUT) mérését alkalmaztuk, amely a könnyfilm felszakadásának idejét mutatja a pislogást követően. A vizsgálathoz fluoreszcein-impregnált tesztcsíkot (Haag-Streit, Koenitz, Svájc) használtunk, amire egy csepp 0,9%-os, tartósítószermentes steril sóoldatot cseppentettünk egyszer használatos ampullából.

A megnedvesített tesztcsíkot a lehető legkisebb mechanikai ingerlés mellett rövid időre a vizsgált szem alsó conjunctivális fornixához érintettük. Ezt követően a könnyfilmet kobaltkék szűrővel ellátott réslámpával vizsgáltuk. A résztvevők felszólításra pislogtak, majd ezt követően mértük meg a pislogástól számított időtartamot, amely alatt megjelentek a precornealis könnyfilm első felszakadását jelző, sötét, festékmentes foltok. Ez az időérték – másodpercekben megadva – adta a tBUT értéket.

Minden résztvevő esetében mindkét szemem három-három mérést végeztünk, majd ezek átlagát vettük figyelembe az értékelés során. A 10 másodpercnél rövidebb tBUT értékeket kórosnak tekintettük, mivel ezek a könnyfilm instabilitására, illetve a szemfelszín károsodásának fokozott kockázatára utalnak.

#### *5.2.2.4 A könnytermelés mérése*

A könnytermelés objektív vizsgálatára előzetes érzéstelenítés nélküli Schirmer I-tesztet (STI) alkalmaztuk, amely a reflexes és bazális könnyelválasztás együttes mennyiségét méri. A teszt során standard méretű szűrőpapírt (Alcon Laboratory, Fort Worth, Texas, USA) használtunk.

A teszt kivitelezése során a papírcsík hajlított végét a vizsgált személy alsó szemhéjának középső és temporális harmadának határára helyeztük, ügyelve arra, hogy a corneát ne érintsük. A pácienseket arra kértük, hogy finoman csukják be a szemüket, és az 5 perces mérési időtartam alatt kerüljék a szem mozgását. Öt perc elteltével eltávolítottuk a papírcsíkokat, és meghatároztuk az átnedvesedett szakasz hosszát milliméterben (mm/5 perc). Minden vizsgálati alany esetében mindkét szemem elvégeztük a mérést, és az így kapott értékek átlagát vettük figyelembe az értékelés során.

A szakirodalomban elfogadott határérték alapján a 10 mm/5 perc alatti STI-értékeket kórosnak tekintettük, amelyek a könnytermelés csökkenésére, és ezzel összefüggésben a szemfelszín szárazságára utalnak.

#### *5.2.2.5 Peripapillaris retinális idegrost réteg vastagságának mérése*

A peripapillaris retinális idegrostréteg (RNFL) vastagságának kvantitatív értékelését spektrális domén optikai koherencia tomográfiával (SD-OCT) végeztük, Heidelberg Engineering (Heidelberg, Németország) készülék segítségével.

A vizsgálat során a látóidegfő körüli terület került pásztázásra, amely lehetőséget adott az RNFL vastagságának szektorális és globális értékelésére. Az eszköz nagy felbontású, nem invazív képalkotással tette lehetővé a retinális rétegek részletes elemzését.

A mérés mindkét szemem megtörtént, és a kapott értékek átlagát használtuk fel a statisztikai elemzések során.

#### *5.2.2.6 Látótérvizsgálat*

A látótérfunkció objektív vizsgálatát automatikus statikus perimetriával végeztük, Humphrey Field Analyzer készülék segítségével (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Németország). A vizsgálat során két programot alkalmaztunk: a 24–2 SITA Standard protokollt, valamint glaukóma hemifield tesztet.

A vizsgálatok célja a centrális látótér érzékenységének és a glaukómára jellemző látótérdefektusok detektálása volt. A mérések értékelése során kizárási kritériumként szerepelt, ha a fixációvesztések száma meghaladta a kettőt, mivel ez befolyásolhatta volna az eredmények megbízhatóságát.

A látótérvizsgálatot glaukómás eltérésnek tekintettük, ha a pattern deviation térképen <10%-os valószínűségi szinten megjelenő defektus volt észlelhető. A glaukóma diagnózisát a peripapillaris retinális idegrostréteg (RNFL) vastagsága, az intraokuláris nyomás (IOP) és a látótérvizsgálat eredménye alapján állapítottuk meg. Az IOP értékét >22 mmHg esetén abnormálisnak tekintettük. A diagnózis felállításához a három paraméter közül legalább kettő pozitív eredménye volt szükséges. A glaukóma diagnózisa abban az esetben került felállításra, ha a három glaukómás szűrőparaméter (IOP >22 mmHg, RNFL-vékonyodás, látótérdefektus) közül legalább egy pozitívnak bizonyult.

#### 5.2.2.7 *Conjunctivális fornixok mélységének mérése*

A conjunctivális fornixok (alsó szemhéj alatti kötőhártyai redő) mélységét a Jutley és munkatársai (2016) által leírt módszer alapján határoztuk meg. A mérés során a szemhéj diszkrét lefelé húzása mellett egy kalibrált vonalzó segítségével, steril körülmények között történt a mélység kvantitatív meghatározása.

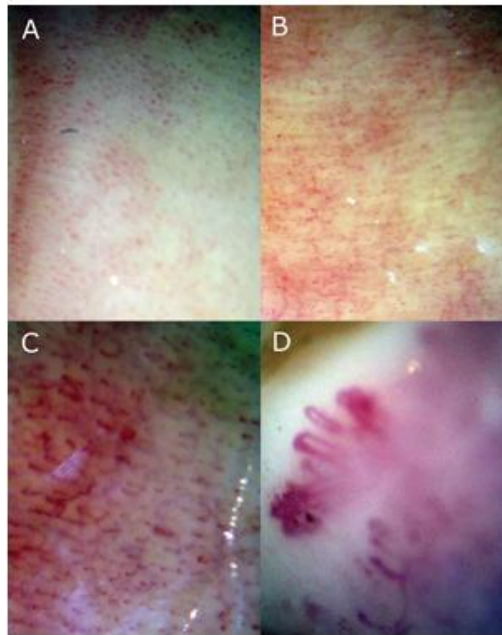
Az így kapott értékeket életkorhoz illesztett egészséges kontrollcsoport átlagos eredményeihez viszonyítottuk. A 30%-kal vagy annál nagyobb mértékben csökkent fornixmélységet kórosnak, azaz sekélynek tekintettük, ami a kötőhártya sorvadására, illetve a szemfelszín strukturális károsodására utalhat.

#### 5.2.2.8 *Kapillármikroszkópia*

A kapillármikroszkópia egy noninvazív, könnyen kivitelezhető, a szisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájában széles körben alkalmazott eljárás, ami lehetővé teszi a mikrovaszkuláris eltérések in vivo vizsgálatát. Az eljárás során a bőr kapilláris hálózatát speciális fénymikroszkóp segítségével vizsgáljuk, ez hideg halogén fényforrással világítja meg az érintett területet. A körömágy széli része azért ideális a vizsgálatra, mert ezen a területen a kapillárisok a bőrfelszínnel párhuzamosan futnak, így jól láthatók és elemezhetők a lehetséges elváltozások.

A vizsgálat során a körömréteg kapilláris morfológiáját értékeltük, és a megfigyelt mintázatokat a Cutolo és munkatársai (2006) által leírt osztályozási rendszer szerint négy kategóriába soroltuk:

- Normális kapilláriskép: ép, szabályos kapilláris elrendeződés, kóros morfológiai eltérés nélkül.
- Korai fázis: néhány megnagyobbodott vagy óriás kapilláris, minimális kapilláris mikrovérzés, viszonylag jól megőrzött kapilláriseloszlás, kapillárisvesztés nem észlelhető.
- Aktív fázis: gyakori óriás kapillárisok, többszörös kapillárisvérzés, mérsékelt kapillárisvesztés, enyhén dezorganizált kapilláris szerkezet, hiányzó vagy enyhe kapilláris elágazódások.
- Késői fázis: súlyos kapillárisvesztés, kiterjedt avaszkuláris területek, szabálytalanul megnagyobbodott kapillárisok, ritka vagy hiányzó óriás kapillárisok és vérzések, kifejezett neovaszkularizáció és a kapilláris hálózat strukturális dezorganizációja.



**Kapillármikroszkóppal SSc-ben észlelhető különböző súlyosságú mikrovaszkuláris eltérések képe.**

Prof. Dr.Szűcs Gabriella anyaga nyomán.

A: normális kapillármikroszkópos kép; B: korai fázis; C: aktív fázis; D: késői fázis

A kapott NFC-eredmények nemcsak a szisztémás szklerózis (SSc) diagnosztizálásában nyújtanak segítséget, hanem fontos prognosztikai jelentőséggel is bírnak, mivel bizonyos mikrokeringési mintázatok – például a késői fázis – korrelációt mutathatnak belszervi érintettséggel, különösen a pulmonalis fibrosis súlyosságával.

### 5.3 Statisztika

#### 5.3.1 A cornea diurnális változásainak megfigyelése

A vizsgálathoz minden résztvevő esetében véletlenszerűen kiválasztottuk az egyik szemet. Mivel egyes résztvevő több alkalommal is részt vehetett a méréseken, minden mérésorozati alkalmat egyedi azonosítóval láttunk el. Leíró statisztikai kimutatás céljából a kimeneti változók megfigyelt szélsőértékeit (minimum és maximum) használtuk a résztvevők közötti napi diurnális változások tartományának meghatározására. Ezt követően az egyes csoportokban (éjszakai műszakban dolgozó nővérek és nem éjszakázó kontrollcsoport) külön-külön jellemeztük a napi minimum, napi maximum és tartományértékeket standard leíró statisztikákkal.

A diurnális variációt regressziós modellezéssel vizsgáltuk, melynek során trigonometrikus prediktorokat alkalmaztunk. Ezek a prediktorok a  $2\pi$ , a  $4\pi$ , valamint a  $6\pi$  értékéből és a nap törtrészeként kifejezett mérési időpontból származtatott

szorzatok szinuszi és koszinuszi voltak. Hatásukat a modellezés során a résztvevők életkorára és csoportjára (éjszakai műszakban dolgozó nővérek, illetve nem nővérek) korrigálva, fix hatásként becsültük. Az elemzéshez hierarchikus, kevert hatásmodalitású lineáris regressziót használtunk, amely a résztvevők és a mérésorozati alkalmak egymástól független random interceptális hatását is tartalmazta.

A diurnális változásokat az alábbi szempontok szerint értékeltük: egy nem nővér csoportba tartozó, mintabeli átlagéletkorú résztvevőnek megfelelő, a modell fix hatású komponensei alapján prediktált napi minimum- és maximumértékek; a nap azon időpontjai, amikor ezen szélsőértékek kialakulnak; továbbá a modellezett napi maximumok és minimumok közötti különbség, amit pontbecsléssel, p-értékkel és 95%-os konfidencia-intervallummal fejeztünk ki. A trendek ábrázolásához pontdiagramokat készítettünk, amelyeken a kimeneteli változók illesztett értékeit tüntettük fel a nap időpontja függvényében. Az illesztett értékekben nem jelentettük meg az alanyok és a mérésorozati alkalmak szintjén megjelenő variabilitást, valamint a résztvevőcsoportot azonosító változó hatását (ezekre „eltolt” illesztett értékeként hivatkozunk). Ezen kívül a mintabeli átlagéletkornak megfelelő tendencia is feltüntetésre került.

Statisztikailag szignifikáns különbség jelének a 0,05 alatti p-értékeket tekintettük.

### 5.3.2 SSc-s betegek szemészeti manifesztációi

A statisztikai elemzéshez a folytonos változókat átlag és szórás, míg a kategorikus változókat gyakoriság formájában írtuk le. Az eloszlás vizsgálatára Kolmogorov–Smirnov-próbát alkalmaztunk. A nem normál eloszlású folytonos változók összehasonlításához Mann–Whitney U-próbát, a kategorikus adatok esetében pedig Khi-négyzet próbát, illetve kis elemszám esetén Fisher-féle egzakt próbát használtunk. A statisztikai szignifikancia küszöbértékét  $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Az adatok feldolgozása IBM SPSS Statistics 24 szoftverrel (IBM Corp., Armonk, New York, USA) történt.

## 6 Eredmények

### 6.1 A cornea diurnális változásainak megfigyelése

Tanulmányunkban 64 kaukázusi származású, egészséges önkéntes véletlenszerűen kiválasztott szemét vizsgáltuk (37 nő és 27 férfi). Az átlagéletkor 32,2 év volt (SD: 12,3; tartomány: 20,6-76,2 év). Összesen 1636 mérést végeztünk el.

#### 6.1.1 A keratometriai értékek és a cornealis asztigmia diurnális változásai

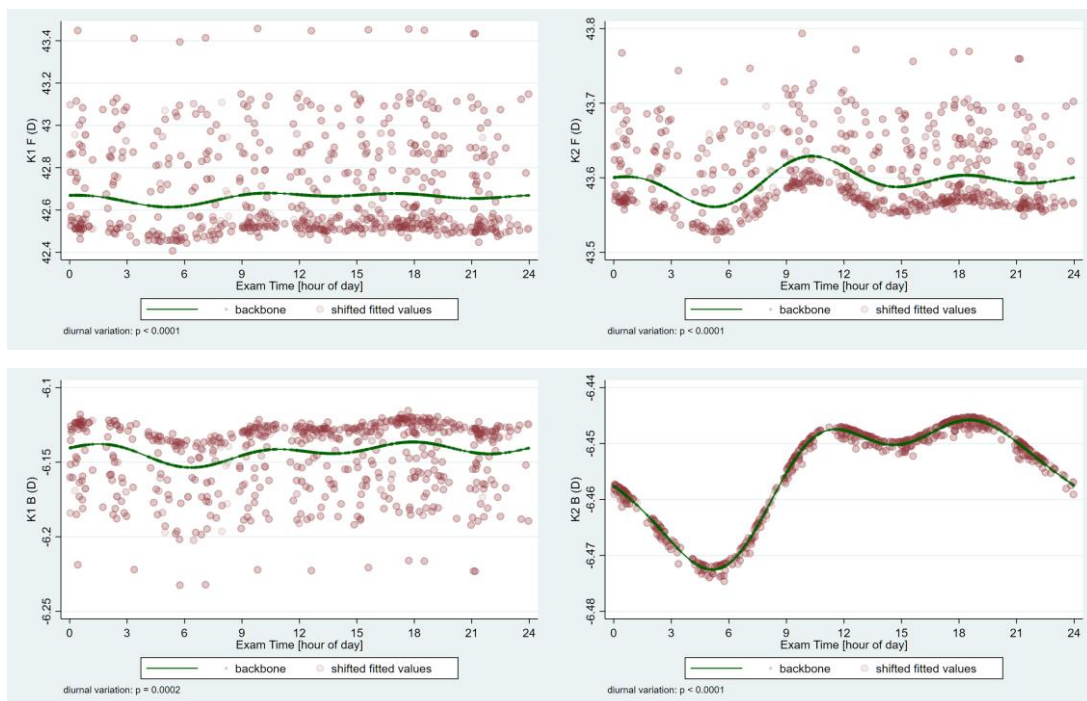
Az elemzés során a lapos (K1) és meredek (K2) tengely keratometriai értékeit, a szaruhártya asztigmatizmusát (Astig) és annak tengelyét mind az elülső (F), mind a hátsó (B) felszínen vizsgáltuk. Az 1. táblázat a keratometriai értékek minimum- és maximumát mutatja, az értékek tartományát, valamint a minimum- és maximumértékek időpontjait mutatja. Mindkét felszínen minden paraméter diurnális változást mutatott (minden  $p < 0,0001$ ; kivéve K1B:  $p = 0,0002$ ). Az asztigmatizmus tengelye sem az elülső, sem a hátsó felszínen nem mutatott napszaki változást (Astig F:  $p = 0,39$  és Astig B:  $p = 0,42$ ).

A szaruhártya elülső felszínének keratometriai értékei (K1F, K2F) a legalacsonyabb értéket a kora reggeli órákban érték el (K1F: 05:12, K2F: 05:15). Ezt követően mindkettő emelkedett, és délelőtt érte el a legmagasabb értéket (K1F: 10:24, K2F: 10:19). A K1F ezt követően viszonylag állandó maradt a nap folyamán, míg a K2F a csúcspont elérése után fokozatos csökkenést mutatott (2.ábra).

A szaruhártya hátsó felszínének keratometriai értékei (K1B, K2B) szintén kora reggel voltak a legalacsonyabbak (K1B: 06:21, K2B: 05:09), azonban a nap folyamán eltérően alakultak. A K1B értéke többször ingadozott, majd délután érte el a legmagasabb értéket (17:56). A K2B esetében a kora reggeli minimum után egy fűrészfogszerű emelkedés volt megfigyelhető, amely az esti órákban (18:32) csúcspontot ért el (2.ábra).

	Egyéni minimumok átlaga (átlag, SD; min-max)	Egyéni maximumok átlaga (átlag, SD; min-max)	Tartomány (átlag, SD; min-max)	Modellezett		diurnális változás szignifikanciája
				Minimum érték és időpontja	Maximum érték és időpontja	
<b>K1 F</b>	42,63, 1,48; 37,6-45,9	42,96, 1,5; 37,9-46,2	0,33, 0,18; 0,1-1,2	42,61, 05:12	42,68, 10:24	p<0,0001*
<b>K2 F</b>	43,55, 1,47; 39,1-46,2	43,97, 1,5; 39,5-47,2	0,42, 0,18; 0,2-1,1	43,56, 05:15	43,63, 10:19	p<0,0001*
<b>K1 B</b>	-6,21, 0,23; -6,7 - -5,8	-6,12, 0,22; -6,7 - -5,7	0,091, 0,05; 0-0,2	-6,154, 06:21	-6,136, 17:56	p=0,0002*
<b>K2 B</b>	-6,52, 0,25; -7,3 - -6,1	-6,41, 0,25; -7,1 - -6,0	0,12, 0,06; 0-0,3	-6,473, 05:09	-6,446, 18:32	p<0,0001*
<b>Astig F</b>	0,66, 0,63; -1,8 - 1,6	1,16, 0,42; 0,3 - 1,9	0,498, 0,63; 0,1-3,7	0,84, 17:18	0,95, 11:27	p<0,0001*
<b>Astig B</b>	0,25, 0,12; 0-0,5	0,37, 0,12; 0,1-0,6	0,11, 0,06; 0-0,3	0,30, 21:41	0,32, 03:53	p<0,0001*

**1.táblázat: A keratometriás paraméterek diurnális változásai egészséges alanyoknál (N=64)** (K1 = lapos tengelyen mért keratometriás értékek dioptriában (D) az elülső (F) és hátsó (B) szaruhártya felszínén; K2 = meredek tengelyen mért keratometriás értékek dioptriában (D) az elülső (F) és a hátsó (B) szaruhártya felszínén; Astig = szaruhártya astigmatizmusa az elülső (F) és hátsó (B) felszínén; SD = szórás; p= p-érték) Az „egyéni minimum / maximum” minden résztvevő legkisebb mért értékét jelenti; ezek átlaga, szórása és tartománya szerepel. Nem azonos a modellillesztett értékek minimumával. A modellgörbe minimuma a teljes mérési pontthalmazra illesztett görbe legalacsonyabb értéke és annak időpontja. \* **Szignifikáns különbség**



## 2. ábra A keratometriai értékek diurnális változásai

Az ábrák az egyes paraméterek (felső sor K1F, K2F; alsó sor K1B, K2B) napi ingadozását mutatják. A piros pontok az egyéni méréseket jelölik, a zöld vonal a becsült diurnális variációt ábrázolja. K1 = lapos tengelyen mért keratometriás értékek dioptriában (D) az elülső (F) és hátsó (B) szaruhártya felszínén; K2 = meredek tengelyen mért keratometriás értékek dioptriában (D) az elülső (F) és a hátsó (B) szaruhártya felszínén

### 6.1.2 A szaruhártya pachymetriai értékeinek és felszíni variációs indexének diurnális változásai

A 2. táblázat a szaruhártya vastagságát a legvékonyabb pontján és a pupilla középpontjában, a szaruhártya térfogatát 3 mm-es és 10 mm-es átmérőjű körben, valamint a felszíni variációs index (ISV) adatok minimum- és maximumátlagait, a paraméterek változékonyságát, illetve a minimum- és maximumértékek időpontjait mutatja. Minden vizsgált paraméter szignifikáns diurnális változást mutatott ( $p < 0,0001$ ).

				Modellezett		Diurnális változás szignifikanciája
	Egyéni minimumok átlaga (átlag, SD; min-max)	Egyéni maximumok átlaga (átlag, SD; min-max)	Tartomány (átlag, SD; min-max)	Minimum érték és időpontja	Maximum érték és időpontja	
<b>Pachy Min</b>	539,3, 32,9; 457-633	553,8, 34,2; 462-648	14,5, 6,2; 2-41	545,2, 12:23	549,6, 05:49	$p < 0,0001^*$
<b>Pachy Pupil</b>	542,6, 33,0; 459-634	556,6, 34,2; 466-649	14,0, 5,8; 3-38	548,3, 12:26	552,7, 05:56	$p < 0,0001^*$
<b>Vol D3</b>	3,94, 0,24; 3,4-4,6	4,04, 0,25; 3,4-4,7	0,097, 0,059; 0-0,3	3,97, 12:25	4,01, 05:51	$p < 0,0001^*$
<b>Vol D10</b>	60,8, 3,3; 54,6-69,8	62,7, 3,5; 56,5-72,6	1,87, 0,75; 0,8-4,3	61,4, 21:01	62,2, 05:31	$p < 0,0001^*$
<b>ISV</b>	15,3, 5,5; 7- 43	19,4, 6,5; 9-48	4,1, 2,8; 1-15	17,1, 20:23	17,9, 02:39	$p < 0,0001^*$

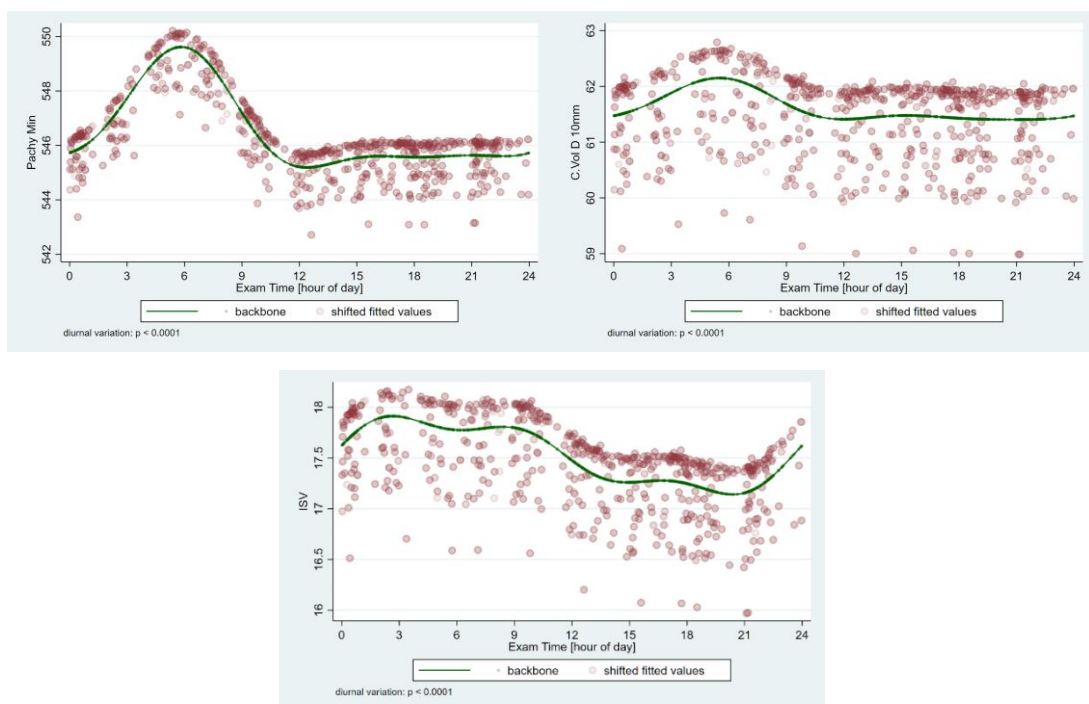
#### **2.táblázat: A pachymetriás és volumetrikus szaruhártya paraméterek, valamint a felszíni variáció indexének diurnális változásai egészséges alanyoknál (N=64)**

(Pachy Min = a szaruhártya legvékonyabb pontján mért vastagság ( $\mu\text{m}$ ); Pachy Pupil = a szaruhártya vastagsága a pupilla közepén ( $\mu\text{m}$ ); Vol D3 mm és Vol D10 mm = a szaruhártya térfogata 3 mm-es és 10 mm-es átmérőjű területen, középpontban az elülső szaruhártya csúccsal ( $\text{mm}^3$ ), ISV = felszíni variáció indexe; SD = szórás;  $p$  =  $p$ -érték) Az „egyéni minimum / maximum” minden résztvevő legkisebb mért értékét jelenti; ezek átlaga, szórása és tartománya szerepel. Nem azonos a modellillesztett értékek minimumával. A modellgörbe minimuma a teljes mérési ponthalmazra illesztett görbe legalacsonyabb értéke és annak időpontja. \* **Szignifikáns különbség**

A szaruhártya legvékonyabb pontján és a pupilla közepén mért vastagság reggel volt a legnagyobb (Pachy Min: 05:49, Pachy Pupil: 05:56), délben csökkent, majd stabil maradt napközben (3. ábra).

Az eredmények azt is kimutatták, hogy a szaruhártya térfogata a 3 mm és 10 mm átmérőn belül szintén jelentős napi ingadozást mutatott, az értékek csúcspontja reggelre (Vol D3: 05:31; Vol D10: 05:51) tehető, míg a minimum értékeket a délutáni és esti órákban (Vol D3: 12:25; Vol D10 21:01) figyeltük meg (3.ábra).

A felszíni variációs index (ISV), amely a szaruhártya felszínének szabálytalanságát méri, éjszaka és a kora reggeli órákban érte el csúcspontját, míg napközben fokozatosan csökkent. A legalacsonyabb értékeket az esti órákban (20:23) regisztráltuk (3. ábra).



### 3. ábra A pachy min, C Vol D 10 és ISV diurnális változásai

Az ábrák a szaruhártya vastagságának és felszíni egyenetlenségének napi ingadozását mutatják (felső sor: Pachy Min, C Vol D10, alsó kép: ISV). A piros pontok az egyéni méréseket jelölik, a zöld vonal a becsült diurnális variációt ábrázolja. Minden paraméter esetében szignifikáns diurnális ingadozás figyelhető meg ( $p < 0,0001$ ). Pachy Min = a szaruhártya legvékonyabb pontján mért vastagság ( $\mu\text{m}$ ); Vol D10 mm = a szaruhártya térfogata 10 mm-es átmérőjű területen, középpontban az elülső szaruhártya csúccsal ( $\text{mm}^3$ ), ISV = felszíni variáció indexe

#### 6.1.3 A szaruhártya aszféríkusságának diurnális változásai

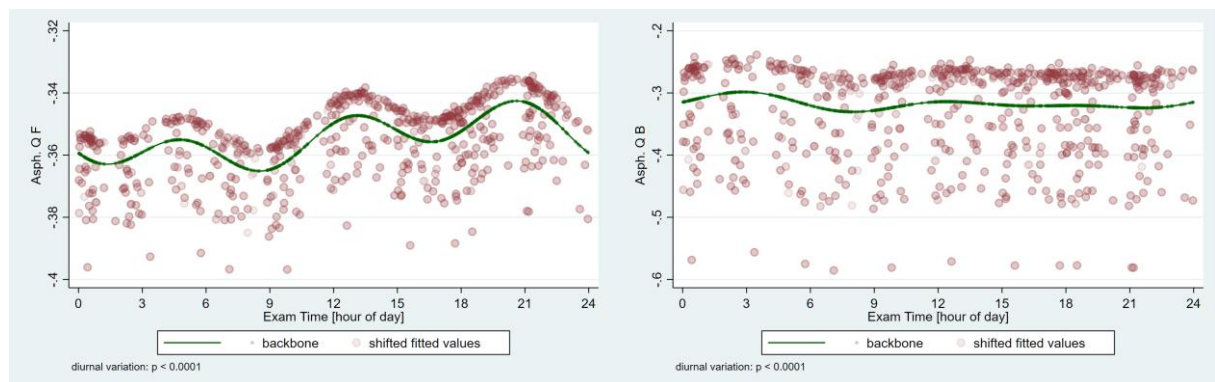
A szaruhártya elülső és hátsó felszínének egyik fontos optikai jellemzője az aszféríkusz együttható (Asph. Q F és Asph. Q B). Értékeit a 3. táblázat tartalmazza. Mindkét vizsgált paraméter szignifikáns diurnális változást mutatott ( $p < 0,0001$ ).

Az elülső felszín aszféríkussága reggel a legalacsonyabb (08:31), míg a nap folyamán szignifikáns, és folytonos fluktuáció figyelhető meg. Maximumát este éri el

(20:37). A hátsó felszínen nem figyelhető meg fluktuáció, a minimum érték 08:00-kor volt megfigyelhető, míg a maximum érték 02:52-kor. A reggeli és esti értékek közötti eltérés szignifikáns volt ( $p < 0,0001$ ), ami a szaruhártya optikai tulajdonságainak dinamikus változását jelezheti (4. ábra).

	Egyéni minimumok átlaga (átlag, SD; min-max)	Egyéni maximumok átlaga (átlag, SD; min-max)	Modellezett		Diurnális változás szignifikanciája
			Minimum érték és időpontja	Maximum érték és időpontja	
Asph. Q F	-0,4, 0,2; -1,06-0,76	-0,28, 0,2; 0,79-0,84	-0,37, 08:31	-0,34, 20:37	$p < 0,0001^*$
Asph. Q B	-0,37, 0,22; -1,1-0,0	-0,21, 0,18; -0,73-0,12	-0,33, 08:00	-0,30, 02:52	$p < 0,0001^*$

**3. táblázat A szaruhártya aszférikuságának diurnális változásai egészséges alanyoknál (N=64)** (Asph. Q F = az aszférikus együttható a szaruhártya elülső felszínén; Asph. Q B = az aszférikus együttható a szaruhártya hátsó felszínén; SD= szórás; p= p-érték) Az „egyéni minimum / maximum” minden résztvevő legkisebb mért értékét jelenti; ezek átlaga, szórása és tartománya szerepel. Nem azonos a modellillesztett értékek minimumával. A modelligörbe minimuma a teljes mérési ponthalmazra illesztett görbe legalacsonyabb értéke és annak időpontja. \* **Szignifikáns különbség**



#### 4. ábra Az aszférikus együtthatók diurnális változásai

Az ábrák az aszférikus együtthatók diurnális változásait mutatják (Asph. Q F, Asph. Q B). A piros pontok az egyéni méréseket jelölik, a zöld vonal a becsült diurnális variációt ábrázolja. Minden paraméter esetében szignifikáns diurnális ingadozás figyelhető meg ( $p < 0,0001$ ).

Asph. Q F = az aszférikus együttható a szaruhártya elülső felszínén; Asph. Q B = az aszférikus együttható a szaruhártya hátsó felszínén

## 6.2 SSc-s betegek szemészeti manifesztációi

### 6.2.1 Demográfiai jellemzők és alapvető szemészeti paraméterek szisztémás szklerózisban

Összesen 51 szisztémás szklerózisban szenvedő beteg vett részt a vizsgálatban, közülük 48 nő és 3 férfi. A résztvevők átlagéletkora  $65,39 \pm 10,09$  év volt, míg a betegség fennállásának átlaga  $18,45 \pm 7,96$  évnek adódott. A klinikai altípusok megoszlása alapján a betegek 86%-a limitált cutan, míg 14%-a diffúz cutan formában szenvedett.

Az autoantitest-vizsgálatok alapján az anti-SSA pozitívitas előfordulási aránya 17,6%, az anti-SSB pozitívitasé 7,8% volt. Anti-topoizomeráz I ellenes antitestet a betegek 21,6%-ában mutattak ki, míg anti-centromer antitest pozitívitas 11,76%-ban, antinukleáris faktor pozitívitas pedig 68,6%-ban volt jelen. A laboratóriumi eredmények a betegség heterogén immunológiai hátterét tükrözik. A körömágy kapillármikroszkópos vizsgálatok során az esetek 76%-ában abnormális mintázatot észleltek, ez a mikrovaskuláris károsodás korai jelzője lehet. A normális kapillármikroszkópos morfológia a betegek 24%-ában volt megfigyelhető, ami a vizsgálati csoport relatíve előrehaladott állapotára utal (4. táblázat).

A szemészeti paraméterek szintén kóros tendenciát mutattak a vizsgált populációban. Az átlagos legjobb korrigált látóélesség  $0,75 \pm 0,2$  D volt, az intraokuláris nyomás átlaga  $15,68 \pm 2,12$  mmHg-nek bizonyult. A könnyfilm szakadásideje rövidült,  $6,6 \pm 3,57$  másodperc értéket mutatott, míg a Schirmer-teszt átlaga  $7,07 \pm 3,87$  mm/5 perc volt. Az OSDI pontszám átlaga  $21,56 \pm 13,1$  értéket tett ki, ami a szemfelszíni diszkomfort jelenlétére utal (4. táblázat).

A fenti adatok alapján a szisztémás szklerózisban szenvedő betegek körében jelentős szemészeti érintettség, szárazszem tünetegyüttes, valamint mikrocirkulációs károsodás volt azonosítható.

	<b>Átlag ± SD</b>
Kor (év)	65,39 ± 10,09
Betegség időtartama (év)	18,45 ± 7,96
CRP (mg/L)	4,91 ± 5,65
	<b>Betegek száma (%)</b>
Diffúz / Limitált	7 (14) / 44 (86)
SSA+ / SSA-	9 (17,6) / 42 (82,4)
SSB+ / SSB-	4 (7,8) / 44 (82,2)
SCL-70+ / SCL-70-	11 (21,6) / 40 (78,4)
ACA+ / ACA-	6 (11,76) / 45 (88,23)
ANA ANF+ / ANA ANF-	35 (68,6) / 16 (31,4)
<b>Kapillaroszkópia</b>	
Abnormális / normális	39 (76) / 12 (24)
<b>Szemészet</b>	
Látásélesség	0,75 ± 0,2
IOP (mmHg)	15,68 ± 2,12
tBUT (s)	6,6 ± 3,57
Schirmer I (mm/5min)	7,07 ± 3,87
OSDI	21,56 ± 13,1

**4. táblázat A szisztémás szklerózisban (SSc) szenvedő betegek jellemzői klinikai paramétereit és szemészeti paramétereit** (CRP: C-reaktív protein; SSA: anti-Sjögren-szindrómával kapcsolatos antigén A elleni antitest; SSB: anti-Sjögren-szindrómával kapcsolatos antigén B elleni antitest; Scl-70: anti-topoizomeráz I elleni antitest; ACA: anti-centromer antitest; ANA: antinukleáris antitestek; ANF: antinukleáris faktor; BCVA: legjobb korrigált látásélesség; IOP: intraokuláris nyomás; tBUT: könnyfilm szakadásideje; s: másodperc; OSDI: szemfelszíni betegség index)

#### 6.2.2 Szemészeti eltérések előfordulása szisztémás szklerózisban

A vizsgált szisztémás szklerózisos betegcsoportban mindössze két páciens (3,9%) nem mutatott szemészeti eltérést, míg a többieknél különböző súlyosságú szemészeti manifesztációk jelentkeztek. A leggyakrabban előforduló eltérés a szárazszem-betegség, a betegek 64,7%-ában volt kimutatható.

A szemhéj elváltozásai, mint a bőrfeszesség, teleangiectasiák, blepharitis és ciliáris madarosis, az esetek 56,9%-ában fordultak elő, utalva a kötőszöveti megváltozások szemhéjra gyakorolt hatására. A kötőhártyát érintő elváltozások - köztük erek vérbősége, hajszálerek elvesztése, episclerális és subconjunctivalis érkitágulatok, valamint sekély kötőhártyazsákok kialakulása - a vizsgált populáció 15,7%-ánál voltak jelen.

A szaruhártya érintettsége (elvékonyodás, keratitis, hegesedés vagy keratoconus) a betegek 11,8%-ában jelentkezett. Az íriszt érintő eltérések, beleértve az iridocyclitist, deformált és sorvadt ereket, valamint a transzilluminációs fényáteresztési rendellenességeket, a vizsgált esetek 13,7%-át érintették. Hasonló arányban (13,7%) észleltünk üvegtesti eltéréseket is, így homályokat és hátsó üvegtesti leválást.

A szemlencse homályosodása, elsősorban szürkehályog formájában, a vizsgált betegek felében (51%) fordult elő. A retina és érhártya mikrovaszkuláris rendellenességei – például érbetegség, retina pigmenthám sorvadása, epiretinális membrán, makulalyuk vagy időskori makuladegeneráció – szintén az esetek 51%-ában voltak kimutathatók.

Glaukómát 11 betegnél (21,57%) diagnosztizáltunk, amely különböző típusokban (primer nyitott zugú glaucoma, pigmentglaucoma, krónikus zártzugú glaucoma és normotenziós glaucoma) jelentkezett. Ritka szemészeti eltérések, mint a retrobulbáris neuritis és az oculomotoros idegbénulás, egy-egy esetben (1%) fordultak elő.

A szemészeti eltérések részletes előfordulását az 5. táblázat foglalja össze.

<b>Szemészeti eltérések</b>	<b>Betegek száma (%)</b>
<b>Szemhøj:</b> merevség, feszülés, tágult hajszálerek, szemhøjgyulladás, szempillák kihullása	29 (56,86)
<b>Kötőhártya:</b> erek vérbősége, hajszálerek elvesztése, episclerális és kötőhártya alatti erek tágulata, sekély kötőhártyazsákok (fornices?)	8 (15,69)
<b>Szaruhártya:</b> szaruhártya elvékonyodás, keratitis, hegesedés, keratoconus	6 (11,76)
<b>Szivárványhártya:</b> iridocyclitis, deformált erek, sorvadás, fényáteresztés	7 (13,73)
<b>Szemlencse:</b> homályosodás, szürkehályog	26 (50,98)
<b>Üvegtest:</b> úszkáló homályok, hátsó üvegtesti leválás, átlátszóság csökkenése	7 (13,73)
<b>Retina / érhártya:</b> mikroér-rendellenességek, általános érbetegség, retina pigmenthámjának sorvadása, drúzok (lerakódások), érhártyai hegesedés, időskori makuladegeneráció, epiretinális membrán, makulalyuk	26 (50,98)
<b>Szárazszem-betegség</b>	33 (64,71)
<b>Glaukóma (zöldhályog):</b> primer nyitott zugú glaukóma, pigment glaukóma, krónikus zárt zugú glaukóma, normál nyomású glaukóma	11 (21,57)
<b>Egyéb:</b> szem mögötti gyulladás, szemmozgatóideg-bénulás	1-1 (0,98)

**5. táblázat SSc betegek szemészeti eltérései**

### 6.2.3 A laboratóriumi és kapillarmikroszkópos eltérések összefüggései a szemészeti paraméterekkel

A korrelációs elemzés során a szisztémás szklerózisban szenvedő betegek különböző laboratóriumi és kapillarmikroszkópos paramétereit vetettük össze szemészeti vizsgálati eredményeikkel. Általánosságban elmondható, hogy az asszociáció a laboratóriumi paraméterek és a szemészeti leletek között gyenge volt, csak néhány esetben volt kimutatható szignifikáns összefüggés. Kiemelendő, hogy a körömrődő kapillarmikroszkópos mintázat abnormalitása szignifikáns kapcsolatot mutatott a könnyfilm stabilitásával és a szárazszem-betegség szubjektív tüneteivel.

Az abnormális NFC mintázattal rendelkező betegek átlagos tBUT értéke alacsonyabb volt ( $5,60 \pm 2,67$  másodperc), mint a normál NFC mintázattal rendelkezőké ( $7,56 \pm 4,08$  másodperc;  $p = 0,049$ ). Hasonlóan, az OSDI pontszám magasabb volt az abnormális NFC csoportban ( $27,28 \pm 13,65$ ), mint a normál NFC mintázattal rendelkezők körében ( $16,05 \pm 10,01$ ;  $p = 0,004$ ). Továbbá szignifikáns összefüggést találtunk az anti-SSA pozitívitás és a könnytermelési paraméterek között: az SS-A pozitív betegek Schirmer-teszt eredményei szignifikánsan alacsonyabbak voltak ( $4,78 \pm 3,42$  mm/5 perc), mint az SS-A negatív betegeké ( $7,56 \pm 3,82$  mm/5 perc;  $p = 0,036$ ), valamint az OSDI pontszámaik is szignifikánsan magasabbak voltak ( $32,41 \pm 17,15$  vs.  $19,23 \pm 10,98$ ;  $p = 0,029$ ). Az SS-B pozitívitás, Scl-70 pozitívitás, ACA pozitívitás és ANF státusz nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a szemészeti paraméterekkel. Hasonlóképpen, az életkor ( $>65$  vs.  $\leq 65$  év), a betegség időtartama ( $>15$  vs.  $\leq 15$  év) és a CRP szint nem mutatott jelentős összefüggést sem a látóélességgel, sem az intraokuláris nyomással, sem a könnyfilm stabilitással vagy a Schirmer-teszt eredményeivel (6. táblázat).

Vizsgált paraméter	BCVA	IOP (mmHg)	tBUT (s)	Schirmer I (mm / 5 min)	OSDI
Életkor (>65 év / ≤65 év)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Betegség időtartama (>15 év / ≤15 év)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CRP szint (>3.2 mg/L / ≤3.2 mg/L)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SSc altípus (diffúz / limitált)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SS-A+ / SS-A-	n.s.	n.s.	n.s.	↓ p=0,036	↑ p=0,029
SS-B+ / SS-B-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Scl-70+ / Scl-70-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ACA+ / ACA-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ANF+ / ANF-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kapillaroszkópia (abnormális/ normál)	n.s.	n.s.	↓ p=0,049	n.s.	↑ p=0,004

**6. táblázat A szisztémás szklerózisos betegek laboratóriumi paramétereinek, körömágy kapillarmikroszkópiás mintázatának és szemészeti eltéréseinek összefüggései** (CRP: C-reaktív protein; SSA: anti-Sjögren-szindrómával kapcsolatos antigén A elleni antitest;SSB: anti-Sjögren-szindrómával kapcsolatos antigén B elleni antitest; Scl-70: anti-topoizomeráz I elleni antitest; ACA: anti-centromer antitest; ANA: antinukleáris antitestek; ANF: antinukleáris faktor; ↓ = csökkenést;↑ = növekedés; n.s. = nincs szignifikancia)

## 7 Diszkusszió

### 7.1 A cornea diurnális változások megfigyelése

Kutatásunk során a szaruhártya, diurnális ritmusának változásait vizsgáltuk 24 órás mérési periódus alkalmával. Tanulmányunk különlegessége, hogy széles életkori skálán vontuk be a résztvevőket, és a nap 24 óráján át nagyszámú mérést végeztünk. Korábbi kutatások szerint a diurnális ciklus hatással van a könnyfilm összetételére, a szaruhártya biometriájára és a biomechanikai tulajdonságokra, valamint a látóideg és retina rétegeinek vastagságára is (Burfield és mtsai., 2019; Harper és mtsai., 1996; Jo és mtsai., 2011). E tényezők mindegyike hozzájárul a szem optikai teljesítményéhez és a látás stabilitásához. Ezek alapján kiemelkedően fontos a 24 órás vizsgálatok elvégzése, amelyek figyelembe veszik a diurnális ritmus hatásait a szem különböző szerkezeti és funkcionális jellemzőire.

Vizsgálatunk jelentős eredményekkel szolgál a szaruhártya elülső és hátsó felszínének változásait illetően, és a 24 órán át folyó mérések révén valós képet ad a változásokról.

A szaruhártya pachymetriai jellemzői fontos betekintést nyújtanak a szaruhártya hidratáltsági állapotába. Számos kutatás igazolta, hogy a szaruhártya vastagsága és görbülete napi szinten változik, összefüggésben a szem hidratációjával és metabolikus aktivitásával (Harper és mtsai., 1996; Kiely és mtsai., 1982). Read és Collins (2009) kimutatták, hogy a legmarkánsabb eltérések reggel figyelhetők meg, míg Burfield és munkatársai (2019) a napi ritmus populációs különbségeire is rávilágítottak.

A korábbi tanulmányok, bár különböző eszközöket, időtartamokat és kevés mérési időpontot alkalmaztak, azt mutatták, hogy a szaruhártya vastagsága reggel, közvetlenül az ébredés után a legvastagabb, míg 5-10 órával az ébredés után a legvékonyabb (du Toit és mtsai., 2003; Harper és mtsai., 1996; Kiely és mtsai., 1982). Az eddigi kutatások többsége nem végezte el a szaruhártya vastagságának méréseit éjszaka, vagy csak alvásból ébredő résztvevők adatait tartalmazta, így a mi tanulmányunk az első, amely valós mérések alapján, alvás nélküli állapotban vizsgálta az emberi szaruhártya vastagságát az éjszakai időszakban.

Megfigyeléseink szerint a szaruhártya vastagsága az alvás megvonás ellenére is növekedett éjszaka, ami ellentmond a korábbi feltételezéseknek, miszerint alvás alatt, csukott szemhéj következtében nő meg (Feng és mtsai., 2001). Korábbi kutatások a szaruhártya vastagságának diurnális változását mutatta, reggel a legvastagabb és

estére elvékonyodik (Read és Collins, 2009; Read és mtsai., 2008; Hamilton és mtsai., 2007; du Toit és mtsai., 2003).

Méréseinket 03:00 és 06:00 között kizárólag alvásmegvonás alatt végeztük, és azt találtuk, hogy a pachymetriai adatok gyors növekedést mutattak, csúcspontjukat 05:31–05:36 között érték el. Ez az eredmény eltér Read és munkatársai (2008) korábbi megállapításától, amely szerint a szaruhártya legvékonyabb állapota 22:30-kor következett be, míg a mi legalacsonyabb értékeink 12:23–12:26 között jelentkeztek. Burfield és munkatársai (2019) mérései szerint a szaruhártya vastagsága 4:00-kor volt a legnagyobb, míg 20:00-kor a legkisebb. Kida és munkatársai vizsgálata azt mutatta, hogy a vastagság a maximumát 6:00-kor éri el, míg 22:30-kor a legvékonyabb. Megfigyelésünk összhangban áll ezekkel az eredményekkel, miszerint a szaruhártya vastagsága éjszaka növekszik, függetlenül az alvás vagy az ébrenlét állapotától. Az eltérő időpontokban mért szaruhártya vastagsági maximumok és minimumok felvetik a kérdést, hogy az alvásmegvonás és az ébrenlét milyen mértékben befolyásolja a szaruhártya hidráltsági állapotát és vastagságának változásait. A szaruhártya vastagságának változásai összefüggésben állhatnak a szemnyomás és a könnyfilm ozmolaritásának diurnális ingadozásaival (Fritz és mtsai., 2009; Harper és mtsai., 1996). Korábbi kutatások szerint a szaruhártya éjszaka 3–13%-kal vastagabb lehet, részben a csökkent könnytermelés és az ozmolaritás változásai miatt (Hamilton és mtsai., 2007; Read és mtsai., 2008; Feng és mtsai., 2001; Harper és mtsai., 1996; Pena-Verdeal és mtsai., 2023; Kida és mtsai., 2006; Boote és mtsai., 2003). A reggeli könnyfilm-stabilizáció szerepet játszhat az alvás utáni gyors változásokban (Pena-Verdeal és mtsai., 2023), míg az endotél pumpa rendszer szintén befolyásolhatja a szaruhártya dehidratációját (Niimi és mtsai., 2013).

A szaruhártya térfogatának diurnális mintázatát tekintve hasonlóság figyelhető meg a 3 mm-es és 10 mm-es átlóra vonatkoztatott térfogat esetében, bár a perifériás szaruhártyában nagyobb amplitúdóval. A maximális értékek a kora reggeli órákban voltak megfigyelhetők. A 3 mm-es átlóhoz kapcsolódó térfogat - amely a látás szempontjából kulcsfontosságú optikai zónában helyezkedik el - csökkenést mutatott és a nap közepén elérte a minimum értékét. Ezt követően stabilizálódott, és növekedni kezdett éjszaka, a következő ciklus kezdetével. Ezzel szemben a 10 mm-es átlóra vonatkozó zóna esetében, a minimum értékét este 20:23-kor érte el, ami egyedülálló időpont a pachymetriai értékek között. A centrális és perifériás szaruhártya térfogatának nem szinkron diurnális változása, amelyet tanulmányunkban

megfigyeltünk, összefüggésben állhat a két zónában található különböző kollagén rost sűrűségekkel (Boote és mtsai., 2003).

Korábbi tanulmányok kimutatták az elülső felszín szaruhártya-topográfiai paraméterek (K1, K2, Kmax) növekedését az kor előrehaladtával (Chakraborty és mtsai., 2011; Kiely és mtsai., 1982). Ezzel szemben a hátsó felszín szaruhártya-topográfiai indexek nem mutattak jelentős változást a nap folyamán (Turhan és mtsai., 2020). Ellentétben ezekkel az eredményekkel, kutatásunk kimutatta, hogy a szaruhártya hátsó felszínén is jelentős diurnális változások figyelhetők meg, bár az elülső felszínen bekövetkező változások mértéke nagyobb volt. Ez az eltérés azzal magyarázható, hogy az elülső felszínt számos környezeti hatás éri, míg a hátsó felszín az üvegtesti folyadékkal érintkezik, így kevésbé van kitéve külső tényezőknek.

A kora reggeli órákban a törőerő a legkisebb, amikor a szaruhártya vastagsága a legnagyobb (duToit és mtsai., 2003; Harper és mtsai., 1996; Niimi és mtsai., 2013). Ez összhangban van azzal a jelenséggel, hogy szaruhártyaödéma esetén a szaruhártya törőereje csökken (Feng és mtsai., 2001; Varikooty és Simpson, 2001). Eredményeink azt mutatják, hogy az elülső és hátsó szaruhártya-felszín a maximális törőerejét nem azonos időben éri el. Az elülső felszín reggel éri el a csúcserőértékét, míg a hátsó felszín késő délután és este mutatja a legnagyobb értékeket. Az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem irányul a hátsó szaruhártya-felszín jelentőségére, mivel az fontos szerepet játszik az asztigmatizmus és a szférikus aberrációk kialakulásában. Vizsgálata fontos a keratoconus korai felismerésében, és refraktív sebészeti beavatkozások kapcsán (Bessho és mtsai., 2006; Read és Collins, 2009). Korábbi kutatások, amelyek korlátozott mintaszámmal, és éjszakai mérések nélkül készültek, nem mutattak ki jelentős ingadozásokat a centrális szaruhártyagörbületben vagy az átlagos törőerőben a nap folyamán (Hon és mtsai., 2016; Villas-Bôas és mtsai., 2009). Ugyanakkor egy másik tanulmány azt találta, hogy bár az éjszaka folyamán nem történt változás a centrális szaruhártyagörbületben, a görbület csökkenése 7:00 és 9:00 óra között jelentkezett, és a 24 órás időszak során jelentős ingadozások voltak kimutathatók (Hamilton és mtsai., 2007).

Az asztigmatizmus a szaruhártya egyenetlen törőerejéből adódik, ami homályos látást eredményez. Chakraborty és munkatársai (2011) kimutatták, hogy a szemhéj által kifejtett nyomás szerepet játszik a „with-the-rule” asztigmatizmus kialakulásában. Az asztigmatizmus mindkét felszín esetében jelentős diurnális variációkat mutatott, a hátsó felszín pedig az elülső felszín asztigmatizmusának körülbelül 31%-át

kompenzálja (Dubbelman és mtsai., 2006). Annak ellenére, hogy az asztigmatizmus mértéke a nap folyamán változik, annak tengelye egyik szaruhártya-felszínen sem mutatott jelentős változást. Feltételezhető, hogy az asztigmatizmus tengelyének stabilitása kulcsfontosságú a stabil látás fenntartásában. Vizsgálataink megerősítik, hogy az asztigmatizmus mértéke a nap folyamán eltérően változik a szaruhártya elülső és hátsó felületén. Az elülső felületen az asztigmatizmus reggel éri el a csúcserőértékét, míg a legalacsonyabb értéket késő délután tapasztaljuk. Ezzel szemben a hátsó felület az ellenkező mintázatot követi: a legalacsonyabb értéket este, míg a legmagasabbat kora reggel éri el. Az olyan tevékenységek, amelyek közeli munkát igényelnek, szintén szerepet játszanak a szaruhártya napi ingadozásában, és a szaruhártya aberrációi reggel, még a közeli munka megkezdése előtt a legalacsonyabbak (Read és mtsai., 2005).

Jelentős diurnális ingadozásokat mutatottunk ki, míg Kiely és munkatársai (1982) az aszfericitás állandóságát figyelték meg fotokeratoszkóp alkalmazásával. A szaruhártya aszfericitása optimalizálja a látás minőségét. Az enyhe változások jelentősen befolyásolhatják a perifériás fény fókuszálását; ennek következtében a napi változások fontos szerepet játszanak a vizuális funkciókban. Eredményeink további információt szolgálhatnak az aszferikus intraokuláris lencsék tervezéséhez és a keratorefraktív műtétekhez.

A szaruhártya további vizsgálata során az ISV-t elemeztük, mivel ez jellemzi a szem felületének szabálytalanságait. Az ISV diurnális változásait eddig még nem vizsgálták. Megfigyeléseink szerint az ISV értéke éjszaka és a kora reggeli órákban volt a legmagasabb, majd napközben folyamatosan csökkent, és a legalacsonyabb értékét este 20:23 órakor érte el. Az alacsonyabb érték kedvezőbb lehet a látás szempontjából. Az ISV változásai lokális könnyfilm-változásokat tükrözhetnek, mivel a precornealis könnyfilm maga is jelentős diurnális ingadozást mutat (Sack és mtsai., 1992). Az ISV értékének esti csökkenése részben más tényezőkkel is magyarázható, mint például a szemhéjak nyomásával (Read és mtsai., 2005).

Vizsgálatunk a korábbi szakirodalomhoz képest a legnagyobb betegcsoporton alapuló méréseket tartalmazza a diurnális szaruhártya-ingadozások elemzéséhez. Tudomásunk szerint tanulmányunk vizsgálta a legszélesebb korosztályt (21-től 76 éves korig). Kutatásunk erőssége, hogy a résztvevők között voltak éjszakai műszakot végzők, valamint olyan alanyok, akik késő éjjelig vagy reggelig ébren maradtak, és akiknél az éjszakai mérés kevésbé tükrözte a fiziológiai állapotokat, de segíthet a

"valódi" értékek megértésében, így az éjszakai adataink nem voltak extrapolálva, nem tartalmaztak hiányzó eredményeket, mint ahogyan az a korábbi kutatásban előfordult (Chakraborty és mtsai., 2014). A kutatásban részt vevő alanyok ezáltal a való világot szimulálták, mivel a lakosság jelentős része dolgozik éjjel. Vizsgálatunk fő eredménye az, hogy a korábbi, extrapolált adatokat tartalmazó kutatásokhoz hasonló görbéket kaptunk a mi cohortunkban is, beleértve az éjjeli műszakot végző és éjszaka ébren lévő alanyokat, bizonyítva, hogy a szaruhártya paramétereinek ingadozása nem csupán az éjszakai alvás következménye, hanem összetett mechanizmusok, köztük a nappalok és éjszakák váltakozása is szerepet játszanak benne (Felder-Schmittbuhl és mtsai., 2008).

A kutatás korlátai közé tartozik, hogy egyetlen központban végzett vizsgálat volt, ami csak kaukázusi származású alanyokat tartalmazott, és nem vette figyelembe a menstruációs ciklust, a plazma kortizolszintjét, az étrendet, a dohányzást, a koffeinfogyasztást, a testsúlyt, a fűtési rendszert, a beltéri elektromos fények típusát és időtartamát, a külső hőmérsékletet, a levegő páratartalmát, a szemhéjzáródás időtartamát vagy az alvási szokásokat, valamint a megelőző napi alkoholfogyasztást. A kutatás során azonban a résztvevők dolgoztak, tanultak és közlekedtek, így nem volt lehetőség jelentős alkoholfogyasztásra. A pupilla tágasságát a Pentacam mérte, de nem vettük figyelembe, bár a mérések ugyanabban a szobában, ugyanazzal a géppel, teljes sötétségben történtek. A szem reagál a környezeti feltételek változásaira, és így a könnyfilm pH-ja, stabilitása, térfogata és ozmolaritása is diurnális változásokat mutat (Niimi és mtsai., 2013; Pena-Verdeal és mtsai., 2023). E tényezők vizsgálata további információkat adhatott volna a kutatásunkhoz. Egyetlen alvásmegvonásos alany sem tartózkodott sötét vagy alacsony kék fényű környezetben, és nem is zárhatták be a szemüket, bár ez további betekintést adhatott volna a különböző melatoninszintek hatásaira a szaruhártya diurnális ingadozásaira. Végül a szisztémás és fiziológiai tényezők, például a hidratáltság állapota sem voltak értékelve. Az életkorilag diverz csoportok bevonása kiemelkedő jelentőségű, fontos megjegyezni, hogy az alvási szokások korcsoportonként jelentősen eltérhetnek. Ezért indokolt a korcsoporton belüli eltérések további elemzése.

E limitációk ellenére fontos hangsúlyozni, hogy eredményeink szerint az elülső és hátsó keratometria, a pachymetria és az ISV index szignifikáns diurnális ingadozást mutat. Fontos tudni, hogy a fény/sötétség ciklus kulcsszerepet játszik a normális szaruhártya növekedésében és fejlődésében, valamint a szaruhártya hámjának

megújulása napi ritmust mutat, és a folyamatos fény-, sötét-expozíció vagy akár jetlag is módosíthatja a szaruhártya epitheliális mitózisának napi mintázatát (Felder-Schmittbuhl és mtsai., 2018; Xue és mtsai., 2017). Az alváshiány világszerte elterjedt közegészségügyi probléma lett, és az egész éjszaka ébren maradás könnyfilm hiperozmolaritáshoz vezethet, csökkentve a könnyelválasztást (Li és mtsai., 2018). Az alváshiány számos hatással van az egészségre, beleértve a szemfelszín rendellenességeit, száraz szemeket indukál, megnövekedett könnyfilm hiperozmolaritással, lerövidült könnyfilm elbomlási idővel és csökkent könnyelválasztással (Lee és mtsai., 2014). Kutatásunk eredményei alapján a szaruhártya éjszakai megvastagodása és paramétereinek diurnális változásai alvás és a szemhéjak záródása nélkül is bekövetkezik. Ez a nocturnális ingadozás nagyobb mértékű, mint a nappali ingadozás, annak ellenére, hogy a résztvevők éjszakai fény mellett aktívan dolgoztak, alvás nélkül. Az okok még nem tisztázottak, és nyitott kérdésként várnak további vizsgálatokat.

## **7.2 SSc-s betegek szemészeti manifesztációi**

A szisztémás szklerózis szemészeti manifesztációi kevésbé ismertek. Vizsgálatunk célja az volt, hogy átfogó képet adjunk az SSc-ben előforduló elülső és hátsó szegmentumot érintő eltérésekről, különös tekintettel az irodalomban korábban csak esettanulmányok vagy kisebb mintaszámú sorozatok formájában ismertetett rendellenességekre.

Eredményeink több ponton megerősítik a korábbi megfigyeléseket, ugyanakkor új összefüggésekre is rámutatnak, különösen a szemhéj-elváltozások gyakorisága, a szaruhártya vastagságának és térfogatának csökkenése, valamint a könnyfilm stabilitása és a kapillármikroszkópiás paraméterek közötti kapcsolat tekintetében. Ezek az adatok hozzájárulhatnak a szisztémás szklerózis szemészeti diagnosztikájának pontosításához, és alátámasztják a multidiszciplináris szemlélet szükségességét az SSc-betegek gondozásában.

### Szemhéj

Jól dokumentált, hogy az SSc gyakran érinti a szemhéjakat és a periorbitális régiót. Vizsgálatunk során a következő szemhéj-elváltozásokat figyeltük meg: merevség, feszeség, teleangiectasia és blepharitis, összesített előfordulásuk 56,9% volt, mely összhangban áll a korábbi közlemények adataival (Gomes és mtsai., 2011; Tailor és mtsai., 2009). Az irodalom a periorbitális ödémát, ektropiumot és ciliáris madarosist

említi a leggyakoribb eltérések között (Albert és Jakobiec., 2000); ezek közül adataink alapján csak a ciliáris madarosis előfordulását tudtuk igazolni. A szemháj-elváltozások és az SSc közötti kapcsolatot többen feltételezték, és úgy tűnik, hogy ezek a rendellenességek a diffúz formában gyakoribbak (Gomes és mtsai., 2011).

#### Kötőhártya / Episclera

A kötőhártya érrendszeri eltérései szintén társíthatók az SSc-hez. A leggyakoribb megfigyelések a fokozott vérbőség és a finom kötőhártyai erek eltűnése. Vizsgálatunk során ezek az eltérések hasonló gyakorisággal jelentek meg, mint a korábbi tanulmányokban (Gomes és mtsai., 2011). Ugyanakkor episcleralis és subconjunctivalis értágulatokat csupán három beteg esetében (5,9%) figyeltünk meg, ami alacsonyabb előfordulási arányt mutat a korábbi közleményekhez képest (Horan, 1969; West és Barnett, 1979).

#### Szaruhártya

A szaruhártya érintettségét szisztémás szklerózisban eddig csak kevés tanulmány vizsgálta, annak ellenére, hogy a szaruhártya magas kollagéntartalma miatt potenciálisan érintett. Az elváltozásokat elsőként Coyle (1956) írta le SSc-ben, egy szaruhártyafekéllyel és környező keratitisszel járó eset kapcsán. A centrális szaruhártyavastagság vizsgálata az SSc-ben ellentmondásos eredményeket hozott: míg Serup és munkatársai (1984) megnövekedett CCT-t tapasztaltak, addig Gomes és munkatársai (2011) nem találtak szignifikáns különbséget az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Emellett Şahin és munkatársai (2017) csökkent CCT-értékeket figyeltek meg. Nagy és munkatársai (2018) az összes pachymetriás és szaruhártya-térfogat paramétert értékelték, és azt találták, hogy számos más elülső szegmentum-paraméterrel együtt szignifikáns csökkenést mutattak.

Szaruhártya-ektáziás rendellenességek, például a keratoconus is összefüggésbe hozhatók az SSc-vel. Noha a keratoconust nem gyulladásszerű, progresszív szaruhártyabetegségként definiálják, erős összefüggéseket írtak le különféle immunológiai rendellenességekkel (Nemet és mtsai., 2010, Fodor és mtsai., 2021). A keratoconust SSc-betegyek esetében elsőként Anayol és munkatársai (2018) írták le egy újabb esettanulmányban. Eredményeink hangsúlyozzák a szaruhártya-elváltozások, úgymint keratoconus, dellen és keratitis előfordulását SSc-ben.

Emellett egyéb ritkább szaruhártya-rendellenességeket is leírtak SSc-ben, mint például filamentózus keratitis (Horan, 1969), kétoldali perifériás fekélyes keratitis (Horie és mtsai., 1992) vagy pellucid marginális degeneráció (Sii és mtsai., 2004).

## Írisz

A SSc-re jellemző kiterjedt és progresszív vaszkulopátia miatt az írisz - mint az uvea része - szintén érintett lehet. Felmérésünk során hét betegnél (13,7%) figyeltünk meg írisz-rendellenességeket, amelyek torzult ereket és atrófiát jelentettek. Ezek az előfordulási arányok hasonlóak a korábbi tanulmányok adataihoz (Horan, 1969; Gomes és mtsai., 2011). Az írisz transzilluminációja bármely zónában kialakulhat, és általában az írisz epitéliumának rendellenességeként értelmezhető (Horan, 1969; West és Barnett, 1979).

## Szürkehályog

A szürkehályog előfordulása vizsgálatunkban 51% volt, ami magasabb a nemzetközi átlagokhoz képest. A Framingham Eye Study szerint, ami legnagyobb európai származású populáción végzett felmérés volt a cataracta vizsgálatára, a szürkehályog átlagos előfordulása a populációban (55-84 év közötti egyéneket vizsgálva) 8,4%-nak adódott (Podgor és mtsai., 1983).

Tanulmányunkban a betegek 15,4%-a már műlencsés volt, míg további 35,6%-uk szürkehályogos volt. A szürkehályog kialakulását részben a szisztémás kortikoszteroid-kezelésnek tulajdonítják. Bár a legfrissebb terápiás ajánlások igyekeznek minimalizálni a szteroidok alkalmazását, mivel az átlagos fennállási idő közel húsz év volt, így sok betegünk kapott korábban szteroidterápiát.

Összefoglalva, a szürkehályog megjelenése részben az életkor természetes velejárója, azonban vizsgálatunkban a kiemelkedően magas előfordulás felveti az alapbetegséghez kapcsolódó hosszú távú kortikoszteroid-kezelés szerepét is. Ez alapján a szürkehályog gyakorisága közvetetten ugyan, de összefüggést mutathat az alapbetegséggel és annak terápiájával (Freire és mtsai., 2017).

## Üvegtest

Az üvegtest, mely ereket nem tartalmaz és körülbelül 98%-ban vízből áll (Milston és mtsai., 2016), kevésbé érintett az SSc-ben. Vizsgálatunk során megfigyelt üvegtesti elváltozások (például úszkáló homályok vagy hátsó üvegtesti leválás) feltehetően elsősorban az életkorhoz, és nem közvetlenül az alapbetegséghez kapcsolódtak.

## Retina / Érhártya (Choroidea)

Az SSc patomechanizmusában az általános vaszkulopátia központi szerepet játszik, amit a retina és az érhártya mikrokeringési zavarai is alátámasztanak. Beteganyagunkban enyhe retinális pigmenthám-atrófia, drusen képződés, és súlyos, időskori makula degeneráció (AMD) is előfordult.

Az SSc-ben megfigyelt retinális érrendszeri rendellenességeket már korábban is leírták: Agatston 1953-ban esettanulmányban számolt be cisztaszerű retinális testek megjelenéséről SSc-betegekben. Fontos azonban kiemelni, hogy az SSc-hez társított retinális és choroidealis elváltozások kapcsolata az alapbetegséggel egyelőre nem teljesen bizonyított. Számos esetben az eltérések inkább az életkor előrehaladásával és a társuló szisztémás hipertóniával magyarázhatók.

Ezek alapján további klinikai vizsgálatokra és szövettani elemzésekre van szükség annak érdekében, hogy az SSc és a retina/choroidea elváltozások közötti összefüggést egyértelműen igazolni vagy elvetni lehessen.

### Glaukóma

Allanore és munkatársai (2004) az SSc-ben előforduló glaukomás elváltozásokat vizsgálták, és azt találták, hogy a szemnyomás emelkedés nélküli glaukomás neuropátia jelentősen gyakoribb volt SSc-betegekben, mint az egészséges kontrollcsoportban. Hasonló eredményekről számolt be Yamamoto és kollégái (1999) is, akik a normotenziós glaukóma (NTG) és a primer nyitott zugú glaukóma (POAG) előfordulását elemezték kollagénbetegségekben szenvedő pácienseknél: 153 betegből 8 esetet (5,2%) találtak relevánsnak, ebből két beteg SSc-ben szenvedett és szisztémás kortikoszteroid-kezelés alatt állt. Gomes és munkatársai (2018) egy újabb felmérésükben az SSc-betegek 23%-ánál írtak le glaukómát, és felvetették, hogy annak kialakulásában szisztémás éreredetű zavarok is szerepet játszhatnak.

Saját vizsgálatunkban a glaukóma előfordulási aránya 21,6% volt (11 beteg). Eredményeink tehát összhangban vannak a korábbi adatokkal, ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy különböző típusú glaukómákat találtunk, a POAG-tól kezdve a pigmentáris glaukómán át a normotenziós glaukómáig (NTG).

### Szárazszem-betegség

A szemhéj rendellenességein túl a száraz szem betegség (DED) az SSc leggyakoribb szemtünetének tekinthető. A fibrózissal összefüggő károsodás következtében a fő könnymirigy szekréciója csökkenhet, ami kvantitatív könnyhiányt eredményez a könnyfilmben. Emellett a krónikus blepharitis és a meibom mirigy diszfunkció (MGD) további könnyfilm károsodás kialakulásához vezethet.

Gomes és munkatársai (2012) kimutatták, hogy a DED mérsékelten rontja az SSc-ben szenvedő betegek látással kapcsolatos életminőségét. Ugyanakkor Stucchi és Geiser (1967) tanulmányában nem észleltek DED-et SSc-betegek körében. Számos más felmérés viszont megerősítette, hogy a DED az SSc egyik vezető szemészeti

megnyilvánulása. Horan tanulmányában a vizsgált betegek 47,8%-ánál csökkent könnytermelést észleltek, azonban csak 30,4%-uknál alakult ki valódi száraz szem betegség (Horan, 1969). Rasker és munkatársai (1990) 26 SSc-beteget elemezve a DED előfordulását 34,6%-ban (9 beteg) figyelték meg. Wangkaew és munkatársai (2006) pedig thai populációban végeztek hasonló vizsgálatot, és az SSc-betegek körében 54%-os DED-gyakoriságot találtak.

Általánosságban elmondható, hogy a DED prevalenciája jelentősen magasabb SSc-ben szenvedő betegeknél, mint a normál populációban. A Salisbury Eye Evaluation Study - ami a normál populációban eddig a legnagyobb volumenű vizsgálat volt a DED előfordulására vonatkozóan - 14,6%-os tünetes DED előfordulást jelzett (Schein és mtsai., 1997). Egy másik tanulmány, amely az SSc-betegek körében a DED objektív jeleit és szubjektív tüneteit vizsgálta, pozitív korrelációt talált a szubjektív tünetek és a betegség fennállási ideje között (Rentka és mtsai., 2017).

Saját vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést észleltünk az NFC-adatok, a könnyfilm stabilitása és a DED szubjektív tüneteinek súlyossága között. Mivel néhány NFC-paraméter relevánsnak bizonyult a DED szempontjából, megfigyeléseink alapján további kutatások szükségesek annak meghatározására, hogy az NFC alkalmazható-e kiegészítő diagnosztikai eszközként a DED értékelésében.

#### Egyéb rendellenességek

Tanulmányunk során néhány ritkább szemészeti eltérésre is felfigyeltünk, például retrobulbáris neuritis és szemmozgató idegbénulás eseteire. Ezen eltérések előfordulási aránya azonban hasonló volt a normál populációban megfigyelt adatokhoz, ezért feltételezhető, hogy ezek nem állnak közvetlen kapcsolatban az SSc alapbetegséggel.

## 8 Összefoglalás

A disszertáció két kutatást ölel fel, melyek célja, hogy a szem – különösen a cornea – strukturális és funkcionális jellemzőin keresztül tárják fel az autoimmun és a diurnális ritmushoz kapcsolódó változásokat.

Az első kutatás célja a szaruhártya diurnális ritmusának jellemzése volt egészséges felnőttek és éjszakai műszakban dolgozók körében. A vizsgálat során a cornea vastagsági és keratometriai paramétereit, felszíni egyenetlenségeit és az asztigmia napi ingadozásait elemeztük. Az eredmények azt mutatták, hogy a szaruhártya vastagsága reggel a legnagyobb, napközben csökken, majd estére ismét növekszik – függetlenül attól, hogy az alanyok az éjszakát alvással töltötték-e. Az asztigmia tengelye nem mutatott jelentős diurnális elmozdulást, viszont az ISV és keratometriai adatok napi szinten szignifikánsan ingadoztak. Az éjszakai munkát végzők szaruhártyája eltérő napi mintázatot követett: náluk kisebb mértékű vastagsági változás és kifejezettebb elülső felszíni asztigmia volt tapasztalható. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szaruhártya morfológiája érzékenyen reagál a cirkadián ritmus felborulására, ugyanakkor a szervezet hosszú távon részben képes alkalmazkodni a megváltozott alvás-ébrenlét ciklushoz.

A második vizsgálat a szisztémás szklerózis szemészeti manifesztációit elemezte. A kutatás részletesen feltérképezte az SSc-ben előforduló szemészeti eltéréseket, többek között a szemhéj, kötőhártya, szaruhártya, lencse, üvegtest és retina érintettségét. A betegek közel kétharmadánál szárazszem-betegség volt kimutatható, cataracta és a retina mikrocirkulációs eltérései az esetek felében fordult elő, míg glaucoma a páciensek több mint egyötödét érintette. A szemészeti paramétereket különböző klinikai és immunológiai változókkal vetettük össze, többek között az autoantitest-profil, kapillármikroszkópiás mintázat és betegségfolyás alapján. Az eredmények rámutattak, hogy a szem érintettsége gyakori és sokszínű az SSc-ben, és potenciálisan a betegség aktivitásának jelzője lehet.

Eredményeink igazolják, hogy a szem érzékenyen reagál mind a fiziológiás, mind a megváltozott vagy kóros környezeti és szisztémás hatásokra. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a szem hogyan szolgáltat információ a szervezetünkről illetve miképp járulhat hozzá a nem szemészeti betegségek diagnosztikájához.

## 9 Summary

The dissertation is composed of two studies aimed at exploring changes related to autoimmune processes and the diurnal rhythm through the structural and functional characteristics of the eye – particularly the cornea.

The first study aimed to characterize the diurnal rhythm of the cornea in healthy adults and individuals working night shifts. The investigation focused on analyzing corneal thickness and keratometric parameters, surface irregularities, and daily fluctuations in astigmatism. The results indicated that corneal thickness peaked in the morning, decreased throughout the day, and increased again in the evening—regardless of whether subjects had slept during the night. While the astigmatism axis did not show significant diurnal variation, the ISV and keratometric values fluctuated significantly throughout the day. In contrast, night shift workers exhibited a different daily pattern: they had smaller fluctuations in corneal thickness and more pronounced anterior surface astigmatism. These findings suggest that corneal morphology responds sensitively to circadian rhythm disruption, although the body appears to partially adapt to an altered sleep–wake cycle over time.

The second study examined the ophthalmic manifestations of systemic sclerosis (SSc). This research provided a detailed analysis of ocular abnormalities observed in SSc, including involvement of the eyelids, conjunctiva, cornea, lens, vitreous, and retina. Nearly two-thirds of patients were diagnosed with dry eye disease; lens opacification and microcirculatory retinal changes were found in about half of the cases, while glaucoma affected more than one-fifth of the patients. Ocular parameters were correlated with various clinical and immunological factors, such as autoantibody profiles, nailfold capillaroscopy patterns, and disease course. The results highlighted that ocular involvement is frequent and diverse in SSc and may serve as a potential indicator of disease activity.

Together, these two studies demonstrate that the eye is highly sensitive to both physiological and pathological environmental influences. Our findings underscore the importance of the eye as a diagnostic window in both basic research and clinical practice.

## 10 Irodalomjegyzék

### 10.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

Agatston, H. J. (1953). Scleroderma with retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 36(1), 120-121.

Aihara, M., Lindsey, J. D., & Weinreb, R. N. (2003). Twenty-four-hour pattern of mouse intraocular pressure. *Experimental Eye Research*, 77(6), 681–686.

Albert, D. M., & Jakobiec, F. A. (Eds.). (2000). *Principles and Practice of Ophthalmology* (Vol. 1). Saunders.

Allanore, Y., Parc, C., Monnet, D., Brézin, A. P., & Kahan, A. (2004). Increased prevalence of ocular glaucomatous abnormalities in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(10), 1276-1278.

Anayol, M. A., Coşkun, M., Raza, S., Çağil, N., Çakmak, H. B., & Şimşek, Ş. (2018). Keratoconus in a case with scleroderma: a rare coexistence. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 27(1), 81-84.

Artlett, C. M., Smith, J. B., & Jimenez, S. A. (1998). Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 338(17), 1186-1191.

Barnes, J., & Mayes, M. D. (2012). Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current Opinion in Rheumatology*, 24(2), 165-170.

Bell-Pedersen, D., Cassone, V. M., Earnest, D. J., Golden, S. S., Hardin, P. E., Thomas, T. L., & Zoran, M. J. (2005). Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 544–556.

Bessho, K., Maeda, N., Kuroda, T., Fujikado, T., Tano, Y., & Oshika, T. (2006). Automated keratoconus detection using height data of anterior and posterior corneal surfaces. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 50, 409–416.

Boote, C., Dennis, S., Newton, R. H., Puri, H., & Meek, K. M. (2003). Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(7), 2941–2948.

Bősze Péter. (2009). A magyar orvosi nyelv tankönyve | Orvostörténeti sorozat | Medicina Könyvkiadó Webshop

Brencsán János., & Benjámin Katalin. (2006). Orvosi szótár. Medicina.

Burfield, H. J., Carkeet, A. & Ostrin, L. A. Ocular and systemic diurnal rhythms in emmetropic and myopic adults. . *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60, 2237–2247 (2019).

Chakraborty, R., Read, S. A., & Collins, M. J. (2011). Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(8), 5121–5129.

Chan-Ling, T., Efron, N., & Holden, B. A. (1985). Diurnal variation of corneal thickness in the cat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 26(1), 102–105.

Chen, Z. Y., Silver, R. M., Ainsworth, S. K., Dobson, R. L., Rust, P., & Maricq, H. R. (1984). Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *The American Journal of Medicine*, 77(5), 812-822.

Chiffot, H., Fautrel, B., Sordet, C., Chatelus, E., & Sibilia, J. (2008, February). Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 37, No. 4, pp. 223-235). WB Saunders.

Coyle, E. F. (1956). Scleroderma of the cornea. *The British Journal of Ophthalmology*, 40(4), 239.

Cutolo, M., Sulli, A., Secchi, M. E., Paolino, S., & Pizzorni, C. (2006). Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement?. *Rheumatology*, 45(suppl\_4), iv43-iv46.

DelMonte, D. W., & Kim, T. (2011). Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 37(3), 588–598.

Distler, O., Distler, J. H., Scheid, A., Acker, T., Hirth, A., Rethage, J., ... & Gay, S. (2004). Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors

leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circulation Research*, 95(1), 109-116.

du Toit, R., Vega, J. A., Fonn, D., & Simpson, T. (2003). Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea*, 22(3), 205–209.

Dua, H. S., Faraj, L. A., Said, D. G., Gray, T., & Lowe, J. (2013). Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 120(9), 1778-1785.

Fábián, P., Magasi, P., Donáth, T., & Alföldi. (1992). Orvosi helyesírási szótár. Akadémiai

Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:250-68.

Felder-Schmittbuhl, M., Buhr, E. D., Dkhissi-Benyahya, O., Hicks, D., Peirson, S. N., Ribelayga, C. P., Sandu, C., Spessert, R., & Tosini, G. (2018). Ocular clocks: adapting mechanisms for eye functions and health. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(12), 4856–4870.

Feng, Y., Varikooty, J., & Simpson, T. L. (2001). Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea*, 20(5), 480–483.

Fini, M. E., & Stramer, B. M. (2005). How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea*, 24(8), S2–S11.

Fodor, M., Vitályos, G., Losonczy, G., Hassan, Z., Pásztor, D., Gogolák, P., & Kolozsvári, B. L. (2021). Tear mediators NGF along with IL-13 predict keratoconus progression. *Ocular Immunology and Inflammation*, 29(6), 1090-1101.

Freire, M., Rivera, A., Sopena, B., Tolosa Vilella, C., Guillen-Del Castillo, A., & Colunga Arguelles, D. (2017). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 35(Suppl 106), 89-97.

Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003.

- Geyer, M., & Müller-Ladner, U. (2011). The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 40, 92-103.
- Ghiasian, L., Abdolalizadeh, P., Hadavandkhani, A., Eshaghi, A., Hadi, Y., & Nadjafi-Semnani, F. (2022). Comparing Pentacam HR Screening indices in different normal corneal thicknesses among refractive Surgery candidates. *Journal of Current Ophthalmology*, 34(2), 200–207.
- Gijs, M., Ramakers, I. H., Visser, P. J., Verhey, F. R., van de Waarenburg, M. P., Schalkwijk, C. G., ... & Webers, C. A. (2021). Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration. *Scientific Reports*, 11(1), 22675.
- Gomes, B. F., Souza, R., Valadão, T., Kara-Junior, N., Moraes, H. V., & Santhiago, M. R. (2018). Is there an association between glaucoma and capillaroscopy in patients with systemic sclerosis?. *International Ophthalmology*, 38, 251-256.
- Gomes, B., Santhiago, M. R., de Azevedo, M. N., & Moraes, H. V. (2012). Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 250, 1051-1056.
- Gomes, B., Santhiago, M. R., Kara-Junior, N., Noé, R. A., de Azevedo, M. N., & Moraes Jr, H. V. (2011). Central corneal thickness in patients with systemic sclerosis: a controlled study. *Cornea*, 30(10), 1125-1128.
- Gomes, B., Santhiago, M. R., Magalhaes, P., Kara-Junior, N., de Azevedo, M. N., & Moraes Jr, H. V. (2011). Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics*, 66(3), 379-385.
- Hachulla, E., & Launay, D. (2011). Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 40, 78-83.
- Hamilton, K. E., Pye, D. C., Aggarwala, S., Evian, S., Khosla, J., & Perera, R. (2007). Diurnal variation of central corneal thickness and Goldmann applanation tonometry estimates of intraocular pressure. *Journal of Glaucoma*, 16(1), 29–35.
- Handa, T., Mukuno, K., Niida, T., Uozato, H., Tanaka, S., & Shimizu, K. (2002). Diurnal variation of human corneal curvature in young adults. *Journal of Refractive Surgery*, 18(1), 58–62.

- Hankins, M. W., Jones, R., & Ruddock, K. H. (1998). Diurnal variation in the b-wave implicit time of the human electroretinogram. *Visual Neuroscience*, *15*(1), 55–67.
- Hara, Y., Shiraishi, A., & Ohashi, Y. (2009). Hypoxia-altered signaling pathways of toll-like receptor 4 (TLR4) in human corneal epithelial cells. *Molecular Vision*, *15*, 2515.
- Harper, C. L., Boulton, M. E., Bennett, D., Marcyniuk, B., Jarvis-Evans, J. H., Tullo, A. B., & Ridgway, A. E. (1996). Diurnal variations in human corneal thickness. *British Journal of Ophthalmology*, *80*(12), 1068–1072.
- Hasegawa, M., Fujimoto, M., Kikuchi, K., & Takehara, K. (1997). Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, *24*(2), 328-332.
- Hastings, M. H., Reddy, A. B., & Maywood, E. S. (2003). A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(8), 649–661.
- Holden, B. A., Mertz, G. W., & McNally, J. J. (1983). Corneal swelling response to contact lenses worn under extended wear conditions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *24*(2), 218–226.
- Hon, Y., Wan, K., Chen, G., Lu, S., Lam, D. C., & Lam, A. K. (2016). Diurnal variation of corneal tangent modulus in normal Chinese. *Cornea*, *35*(12), 1600–1604.
- Horan, E. C. (1969). Ophthalmic manifestations of progressive systemic sclerosis. *The British Journal of Ophthalmology*, *53*(6), 388.
- Horie, K., Nishi, M., Sawa, M., & Mochizuki, M. (1992). A case of peripheral corneal ulcer accompanied by progressive systemic sclerosis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, *96*(7), 922-929.
- Hrynchak, P., & Simpson, T. (2000). Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optometry and Vision Science*, *77*(7), 347-356.
- Jester, J. V., Moller-Pedersen, T., Huang, J., Sax, C. M., Kays, W. T., Cavanagh, H. D., Petroll, W. M., & Piatigorsky, J. (1999). The cellular basis of corneal transparency: evidence for ‘corneal crystallins’. *Journal of Cell Science*, *112*(5), 613–622.

- Jimenez, S. A., & Derk, C. T. (2004). Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Annals of Internal Medicine*, 140(1), 37-50.
- Jutley, G., Carpenter, D., Hau, S., Booth, D., Jasim, H. A., Tay, E., ... & Saw, V. (2016). Upper and lower conjunctival fornix depth in healthy white caucasian eyes: a method of objective assessment. *Eye*, 30(10), 1351-1358.
- Kahaleh, M. B. (2004). Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*, 16(6), 718-722.
- Kaushik, S., Pandav, S. S., Banger, A., Aggarwal, K., & Gupta, A. (2012). Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 153(5), 840–849. e2.
- Kalló, G., Emri, M., Varga, Z., Ujhelyi, B., Tózsér, J., Csutak, A., & Csósz, É. (2016). Changes in the chemical barrier composition of tears in Alzheimer's disease reveal potential tear diagnostic biomarkers. *PloS One*, 11(6), e0158000.
- Kida, T., Liu, J. H., & Weinreb, R. N. (2006). Effect of 24-hour corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(10), 4422–4426.
- Kiely, P. M., Carney, L. G., & Smith, G. (1982). Diurnal variations of corneal topography and thickness. *Optometry and Vision Science*, 59(12), 976–982.
- Koenig, M., Joyal, F., Fritzler, M. J., Roussin, A., Abrahamowicz, M., Boire, G., ... & Senécal, J. L. (2008). Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 58(12), 3902-3912.
- Korman, B. D., & Criswell, L. A. (2015). Recent advances in the genetics of systemic sclerosis: toward biological and clinical significance. *Current Rheumatology Reports*, 17, 1-11.

- Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., ... & Imbert, B. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1327-1339.
- Król-Grzymała, A., Sienkiewicz-Szłapka, E., Fiedorowicz, E., Rozmus, D., Cieślińska, A., & Grzybowski, A. (2022). Tear biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases, and multiple sclerosis: implications for diagnosis (systematic review). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10123.
- Kuwana, M., Okazaki, Y., Yasuoka, H., Kawakami, Y., & Ikeda, Y. (2004). Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *The Lancet*, 364(9434), 603-610.
- Lee, A., Derricks, K., Minns, M., Ji, S., Chi, C., Nugent, M. A., & Trinkaus-Randall, V. (2014). Hypoxia-induced changes in Ca<sup>2+</sup> mobilization and protein phosphorylation implicated in impaired wound healing. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 306(10), C972–C985.
- Lee, Y. B., Koh, J. W., Hyon, J. Y., Wee, W. R., Kim, J. J., & Shin, Y. J. (2014). Sleep deprivation reduces tear secretion and impairs the tear film. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(6), 3525–3531.
- LeRoy, E. C. (1996). Systemic sclerosis: a vascular perspective. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 22(4), 675-694.
- LeRoy, E. C., Black, C. M., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger Jr, T. A., ... & Wollheim, F. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 15(2), 202-5.
- Leung, B. K., Bonanno, J. A., & Radke, C. J. (2011). Oxygen-deficient metabolism and corneal edema. *Progress in Retinal and Eye Research*, 30(6), 471–492.
- Li, S., Ning, K., Zhou, J., Guo, Y., Zhang, H., Zhu, Y., Zhang, L., Jia, C., Chen, Y., & Sol Reinach, P. (2018). Sleep deprivation disrupts the lacrimal system and induces dry eye disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(3), e451.
- Li, Y., Tan, O., Brass, R., Weiss, J. L., & Huang, D. (2012). Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*, 119(12), 2425–2433.

- Liesegang, T. J. (2002). Physiologic changes of the cornea with contact lens wear. *Eye & Contact Lens*, 28(1), 12–27.
- Liu, J. H. (2001). Diurnal measurement of intraocular pressure. *Journal of Glaucoma*, 10(5), S39–S41.
- Liu, J. H., Bouligny, R. P., Kripke, D. F., & Weinreb, R. N. (2003). Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(10), 4439–4442.
- Lowrey, P. L., & Takahashi, J. S. (2004). Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu.Rev.Genomics Hum.Genet.*, 5(1), 407–441.
- Madigan, M. C., Gillard-Crewther, S., Kiely, P. M., Crewther, D. P., Brennan, N. A., Efron, N., & Holden, B. A. (1987). Corneal thickness changes following sleep and overnight contact lens wear in the primate (*Macaca fascicularis*). *Current Eye Research*, 6(6), 809–815.
- Mancel, E., Janin, A., Gosset, D., Hatron, P. Y., & Gosselin, B. (1993). Conjunctival biopsy in scleroderma and primary Sjögren's syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, 115(6), 792-799.
- Mandell, R. B., & Fatt, I. (1965). Thinning of the human cornea on awakening. *Nature*, 208(5007), 292–293.
- Manni, G., Oddone, F., Parisi, V., Tosto, A., & Centofanti, M. (2008). Intraocular pressure and central corneal thickness. *Progress in Brain Research*, 173, 25–30.
- Matucci-Cerinic, M., Kahaleh, B., & Wigley, F. M. (2013). Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis & Rheumatism*, 65(8), 1953-1962.
- Meek, K. M., & Knupp, C. (2015). Corneal structure and transparency. *Progress in Retinal and Eye Research*, 49, 1–16.
- Mertz, G. W. (1980). Overnight swelling of the living human cornea. *Journal of the American Optometric Association*, 51(3), 211–214.

- Milla, M., Piñero, D. P., Amparo, F., & Alió, J. L. (2011). Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography–based system: intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 37(2), 310–316.
- Milston, R., Madigan, M. C., & Sebag, J. (2016). Vitreous floaters: Etiology, diagnostics, and management. *Survey of Ophthalmology*, 61(2), 211-227.
- Morrisroe, K., Frech, T., Schniering, J., Maurer, B., & Nikpour, M. (2016). Systemic sclerosis: the need for structured care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 30(1), 3-21.
- Motlagh, M. N., Moshirfar, M., Murri, M. S., Skanchy, D. F., Momeni-Moghaddam, H., Ronquillo, Y. C., & Hoopes, P. C. (2019). Pentacam® corneal tomography for screening of refractive surgery candidates: a review of the literature, part I. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology*, 8(3), 177.
- Nadashkevich, O., Davis, P., & Fritzler, M. J. (2004). A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 10(11), CR615-21.
- Nagy, A., Rentka, A., Nemeth, G., Ziad, H., Szücs, G., Szekanecz, Z., ... & Kemeny-Beke, A. (2019). Corneal manifestations of systemic sclerosis. *Ocular Immunology and Inflammation*.
- Nemet, A. Y., Vinker, S., Bahar, I., & Kaiserman, I. (2010). The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea*, 29(11), 1261-1264.
- Németh, G., Hassan, Z., Módos Jr, L., Szalai, E., Katona, K., & Berta, A. (2011). Comparison of anterior chamber depth measurements conducted with Pentacam HR® and IOLMaster®. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 42(2), 144–147.
- Nickla, D. L., Johnson, C., & Lytle, G. (2004). Phase relationships between the diurnal rhythms in axial length and choroidal thickness and their association with ocular growth rates in chicks. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(13), 1158.

- Niimi, J., Tan, B., Chang, J., Zhou, Y., Ghanekar, A., Wong, M., Lee, A., & Lin, M. C. (2013). Diurnal pattern of tear osmolarity and its relationship to corneal thickness and deswelling. *Cornea*, 32(10), 1305–1310.
- Odenthal, M. T., Nieuwendaal, C. P., Venema, H. W., Oosting, J., Kok, J. H., & Kijlstra, A. (1999). In vivo human corneal hydration control dynamics: a new model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 40(2), 312–319.
- Pang, K., Lennikov, A., & Yang, M. (2021). Hypoxia adaptation in the cornea: Current animal models and underlying mechanisms. *Animal Models and Experimental Medicine*, 4(4), 300-310.
- Pásztor, D., Kolozsvári, B. L., Csutak, A., Berta, A., Hassan, Z., Kettesy, B. A., Gogolák, P., & Fodor, M. (2016). Scheimpflug imaging parameters associated with tear mediators and bronchial asthma in keratoconus. *Journal of Ophthalmology*, 2016(1), 9392640.
- Pena-Verdeal, H., Garcia-Resua, C., Garcia-Queiruga, J., Sabucedo-Villamarin, B., Yebra-Pimentel, E., & Giraldez, M. J. (2023). Diurnal variations of tear film osmolarity on the ocular surface. *Clinical and Experimental Optometry*, 106(4), 351–361.
- Pflugfelder, S. C., Jones, D., Ji, Z., Afonso, A., & Monroy, D. (1999). Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Current eye research*, 19(3), 201-211.
- Plastiras S. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
- Podgor, M. J., Leske, M. C., & Ederer, F. (1983). Incidence estimates for lens changes, macular changes, open-angle glaucoma and diabetic retinopathy. *American Journal of Epidemiology*, 118(2), 206-212.
- Pointer, J. S. (1997). The diurnal variation of intraocular pressure in non-glaucomatous subjects: relevance in a clinical context. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 17(6), 456–465.

- Qian, Y., Wu, Z., Chen, C., Du, K., & Wei, W. (2020). Detection of HIV-1 viral load in tears of HIV/AIDS patients. *Infection*, *48*, 929-933.
- Rasker, J. J., Jayson, M. I. V., Jones, D. E. P., Matthews, R., Burton, J. L., Davies, E. R., & Burton, P. A. (1990). Sjögren's syndrome in systemic sclerosis: a clinical study of 26 patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *19*(1), 57-65.
- Read, S. A., & Collins, M. J. (2009). Diurnal variation of corneal shape and thickness. *Optometry and Vision Science*, *86*(3), 170–180.
- Read, S. A., Collins, M. J., & Carney, L. G. (2005). The diurnal variation of corneal topography and aberrations. *Cornea*, *24*(6), 678–687.
- Read, S. A., Collins, M. J., & Iskander, D. R. (2008). Diurnal variation of axial length, intraocular pressure, and anterior eye biometrics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *49*(7), 2911–2918.
- Ren, D. H., Petroll, W. M., Jester, J. V., Ho-Fan, J., & Cavanagh, H. D. (1999). Short-term hypoxia downregulates epithelial cell desquamation in vivo, but does not increase *Pseudomonas aeruginosa* adherence to exfoliated human corneal epithelial cells. *Eye & Contact Lens*, *25*(2), 73–79.
- Rentka, A., Nagy, A., Harsfalvi, J., Szucs, G., Szekanecz, Z., Gesztelyi, R., ... & Kemeny-Beke, A. (2017). Association between objective signs and subjective symptoms of dry eye disease in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology International*, *37*, 1835-1845.
- Sack, R. A., Tan, K. O., & Tan, A. (1992). Diurnal tear cycle: evidence for a nocturnal inflammatory constitutive tear fluid. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *33*(3), 626–640.
- Şahin, M., Yüksel, H., Şahin, A., Cingü, A. K., Türkcü, F. M., Kaya, S., ... & Batmaz, İ. (2017). Evaluation of the anterior segment parameters of the patients with scleroderma. *Ocular Immunology and Inflammation*, *25*(2), 233-238.
- Sande, N., Ramakers, I. H., Visser, P. J., Verhey, F. R., Verbraak, F. D., Bouwman, F. H., ... & Gijs, M. (2023). Tear biomarkers for Alzheimer's disease screening and

diagnosis (the TearAD study): design and rationale of an observational longitudinal multicenter study. *BMC neurology*, 23(1), 293.

Schein, O. D., MUÑO, B., Tielsch, J. M., Bandeen-Roche, K., & West, S. (1997). Prevalence of dry eye among the elderly. *American Journal of Ophthalmology*, 124(6), 723-728.

Scussel-Lonzetti, L., Joyal, F., Raynauld, J. P., Roussin, A., Rich, E., Goulet, J. R., ... & Senécal, J. L. (2002). Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine*, 81(2), 154-167.

Serup, L., Serup, J., & Hagdrup, H. K. (1984). Increased central cornea thickness in systemic sclerosis. *Acta Ophthalmologica*, 62(1), 69-74.

Shen, M., Wang, M. R., Yuan, Y., Chen, F., Karp, C. L., Yoo, S. H., & Wang, J. (2010). SD-OCT with prolonged scan depth for imaging the anterior segment of the eye. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 41(6), S65–S69.

Sii, F., Lee, G. A., Sanfilippo, P., & Stephensen, D. C. (2004). Pellucid marginal degeneration and scleroderma. *Clinical and Experimental Optometry*, 87(3), 180-184.

Stapleton, F., Keay, L., Edwards, K., Naduvilath, T., Dart, J. K., Brian, G., & Holden, B. A. (2008). The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology*, 115(10), 1655–1662.

Stucchi, C. A., & Geiser, J. D. (1967). Eye manifestations of generalized scleroderma.(Aspects in common with Sjogren's Syndrome). *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 22, 72-110.

Taylor, R., Gupta, A., Herrick, A., & Kwartz, J. (2009). Ocular manifestations of scleroderma. *Survey of Ophthalmology*, 54(2), 292-304.

Tam, E. S., & Rootman, D. S. (2003). Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 29(6), 1179-1184.

- Turhan, S. A., Yigit, D. D., & Toker, E. (2020). Corneal epithelial thickness and corneal curvature changes during the day: the effects of daily disposable contact lens wear. *Contact Lens and Anterior Eye*, 43(4), 389–394.
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., ... & Pope, J. (2013). Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 65(11), 2737.
- Wangkaew, S., Kasitanon, N., Sivasomboon, C., Wichainun, R., Sukitawut, W., & Louthrenoo, W. (2006). Sicca symptoms in Thai patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma: a comparison with age-matched controls and correlation with disease variables. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 24(4), 213.
- Waszczykowska, A., Goś, R., Waszczykowska, E., Dziańska-Bartkowiak, B., & Jurowski, P. (2013). Prevalence of ocular manifestations in systemic sclerosis patients. *Archives of Medical Science*, 9(6), 1107-1113.
- West, R. H., & Barnett, A. J. (1979). Ocular involvement in scleroderma. *British Journal of Ophthalmology*, 63(12), 845-847.
- West-Mays, J. A., & Dwivedi, D. J. (2006). The keratocyte: corneal stromal cell with variable repair phenotypes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(10), 1625–1631.
- Wilensky, J. T. (1991). Diurnal variations in intraocular pressure. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 89, 757.
- Xing, D., & Bonanno, J. A. (2009). Hypoxia reduces TGFβ1-induced corneal keratocyte myofibroblast transformation. *Molecular Vision*, 15, 1827.
- Xu, Y., Ye, Y., Xian, Y., Niu, L., Zhou, X., & Zhao, J. (2023). Comparison of corneal and lens density measurements obtained by Pentacam and CASIA2 in myopes. *BMC Ophthalmology*, 23(1), 448.
- Xue, Y., Liu, P., Wang, H., Xiao, C., Lin, C., Liu, J., Dong, D., Fu, T., Yang, Y., & Wang, Z. (2017). Modulation of circadian rhythms affects corneal epithelium renewal and repair in mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(3), 1865–1874.

Yamamoto, K., Ladage, P. M., Ren, D. H., Li, L., Petroll, W. M., Jester, J. V., & Cavanagh, H. D. (2002). Effect of eyelid closure and overnight contact lens wear on viability of surface epithelial cells in rabbit cornea. *Cornea*, *21*(1), 85–90.

Yamamoto, T., Maeda, M., Sawada, A., Sugiyama, K., Taniguchi, T., Kitazawa, Y., ... & Kitajima, Y. (1999). Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. *Japanese Journal of Ophthalmology*, *43*(6), 539-542.

Young-Min, S. A., Beeton, C., Laughton, R., Plumpton, T., Bartram, S., Murphy, G., ... & Cawston, T. E. (2001). Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Annals of the rheumatic diseases*, *60*(9), 846-851.

## 10.2 Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/204/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Zakarné Aszalós Zsuzsa

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Zakarné Aszalós, Z.**, Kolozsvári, B. L., Lénárt, V., Pásztor, D., Hassan, Z., Surányi, É., Chaker, R., Fodor, M.: Sleep deprivation and corneal chronobiology: reevaluating overnight corneal changes.  
*Sci. Rep.* 15 (1), 1-12, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-84431-y>  
IF: 3.8 (2023)
2. Szűcs, G., Szekaneecz, Z., **Zakarné Aszalós, Z.**, Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: A Wide Spectrum of Ocular Manifestations Signify Patients with Systemic Sclerosis.  
*Ocul. Immunol. Inflamm.* 29 (1), 81-89, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2019.1657467>  
IF: 3.728

### További közlemények

3. Kolozsvári, B. L., Surányi, É., **Zakarné Aszalós, Z.**, Lénárt, V., Chaker, R., Vitályos, G., Fodor, M.: Decades of Night-Shift Work Induce Diurnal Disruption and Corneal Adaptations: Evidence from Pentacam Analysis.  
*Int. J. Environ. Res. Public Health.* 22 (4), 1-12, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph22040474>
4. Szalai, E., Szűcs, G., Szamosi, S., **Zakarné Aszalós, Z.**, Afra, I., Kemény-Beke, Á.: An *in vivo* confocal microscopy study of corneal changes in patients with systemic sclerosis.  
*Sci. Rep.* 11, 1-7, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-90594-9>  
IF: 4.996





5. Griger, Z., Dankó, K., Németh, G., Hassan, Z., **Zakarné Aszalós, Z.**, Szabó, K., Bodoki, L., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Anterior segment parameters associated with extramuscular manifestations in polymyositis and dermatomyositis. *Int. J. Ophthalmol.* 13 (9), 1443-1450, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18240/ijoc.2020.09.17>  
IF: 1.779
6. Griger, Z., Dankó, K., Bodoki, L., **Zakarné Aszalós, Z.**, Németh, G., Ziad, H., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Corneal Involvement of Patients with Polymyositis and Dermatomyositis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 28 (1), 58-66, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2018.1547407>  
IF: 3.07
7. Czompa, L., Barta, Z., Ziad, H., Németh, G., Rentka, A., **Zakarné Aszalós, Z.**, Zöld, É., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Corneal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Semin Ophthalmol.* 34 (7-8), 543-550, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2019.1684525>  
IF: 1.205
8. Nagy, A., Rentka, A., Németh, G., Ziad, H., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Gesztelyi, R., Zsuga, J., **Zakarné Aszalós, Z.**, Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Corneal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 27 (6), 968-977, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2018.1489556>  
IF: 2.112
9. Simon, Á., **Zakarné Aszalós, Z.**, Jávora, A., Czeglédi, L.: Reference genes for livestock gene expression profiling. *Agrártud. Közl.* 73, 81-89, 2017.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 20,69**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,528**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.05.13.



## 11 Tárgyszavak

diurnális változások / diurnal changes

Pentacam / Pentacam

Scheimpflug paraméterek / Scheimpflug parameters

szaruhártya / cornea

szaruhártya elváltozások / corneal changes

szaruhártya vastagságának mérése / pachymetry

szaruhártyagörbület mérés / keratometry

szem elülső szegmens / anterior segment of the eye

szisztémás szklerózis / systemic sclerosis

szemészeti manifesztációk / ophthalmic manifestations

## 12 Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet mindazoknak, akik hozzájárultak disszertációm elkészítéséhez.

Elsősorban hálával és tisztelettel emlékezem néhai témavezetőmre, Dr. Kemény-Beke Ádámra, aki pályám kezdetén támogatott és mentorált. Bár túl korán távozott, útmutatása és inspirációja meghatározó volt számomra, és nélkülözhetetlen alapokat adott szakmai fejlődésemhez. Emlékét örökké megőrzöm és mindig hálával fogok rá gondolni.

Külön köszönettel tartozom jelenlegi témavezetőmnek, Dr. Fodor Mariann-nak, a DE KK Szemklinika klinikaigazgatójának, aki a veszteség után lehetőséget biztosított számomra a kutatáshoz, valamint a folyamatos szakmai támogatást, útmutatást és inspirációt, amelyeket a kutatás során tőle kaptam. Munkája, türelme és segítőkészsége nélkül nem valósulhatott volna meg ez a munka.

Hálával tartozom Szekanecz Zoltán Professzor Úrnak és Szűcs Gabriella Professzornőnek, valamint a Reumatológiai Tanszék összes munkatársának.

Hálás vagyok Dr. Kolozsvári Bencének és Dr. Polyák-Pásztor Dorottyának, a kutatócsoport tagjainak, akik szakmai segítségükkel, tudományos tanácsaikkal és aktív közreműködésükkel jelentős mértékben hozzájárultak a kutatás sikeréhez.

Szeretném megköszönni Dr. Hassan Ziadnak, hogy biztosította számomra a Pentacam használatát, valamint Dr. Kardos Lászlónak, aki a statisztikai elemzések elvégzésében nyújtott precíz segítséget.

Hálás vagyok a TDK hallgatónak, Lénárt Viviennek, Damokos Kingának, Al Attar Sanad Abdel Hamid Hassannak és Alnofal Tha'Er Abdalaziz Hammoudnak a vizsgálatokban nyújtott segítségükért.

Szeretném továbbá kifejezni elismerésemet és köszönetemet a DE KK Szemészeti-, Bőrgyógyászati és Gyermekgyógyászati Tanszék, valamint a családtagoknak és barátoknak, akik aktívan hozzájárultak a vizsgálati csoport munkájához és segítették a kutatás zökkenőmentes lebonyolítását.

Végül, de nem utolsó sorban hálás szívvel köszönöm családomnak, különösen férjemnek, szüleimnek, és nagymamámnak, akik végig támogattak, megértettek és biztattak a kutatás, és a munka nehéz pillanataiban. Mindannyian nélkülözhetetlen szerepet játszottak abban, hogy ez a munka megvalósulhatott. Hálás vagyok minden egyes pillanatért, amit a közös munka során átélhettem.