

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Corneális biomarkerek az autoimmunitás és a diurnális ritmus tükrében

Zakarné Aszalós Zsuzsa

Témavezető: Dr. Fodor Mariann MD, PhD



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

Debrecen, 2025

Corneális biomarkerek az autoimmunitás és a diurnális ritmus tükrében

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai orvostudományok tudományágban*

Írta: Zakarné Aszalós Zsuzsa okleveles biológus

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori
iskolája keretében

Témavezető: Dr. Fodor Mariann, MD, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD
Dr. Orosz Zsuzsanna Zita, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, akadémikus
tagok: Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD
Dr. Orosz Zsuzsanna Zita, PhD
Dr. Németh Orsolya, PhD
Dr. Ujhelyi Zoltán, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
„A” épület Tanterme, 2025. szeptember 08. 13:00

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. 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. 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. 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.

CÉLKITŰZÉS

1. Cornealis paraméterek – keratometriai paraméterek, szaruhártya vastagság és térfogat, felszíni variancia index, aszferikussági együttható – diurnális változásainak megismerése 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.

METODIKA

Vizsgálati csoport

A cornea diurnális változások megfigyelése

Vizsgálataink a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Szemészeti Tanszékén zajlottak. A Helsinki 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 európai származású, egészséges, véletlenszerűen kiválasztott személynél (27 férfi, 37 nő) vizsgáltunk 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), gyulladásszerű 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 óránként 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.

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 kizárássra kerültek azok a betegek, akik primer Sjögren-szindrómának megfelelő kritériumokat teljesítettek a legújabb osztályozási irányelvek szerint. Szintén kizárássra kerültek a szemhéj-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.

Klinikai vizsgálat

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 fókuszot, 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 szferikus 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).

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 kapillaroszkópia (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).

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, idegentestérzés, szemfájdalom), vizuális funkciók (pl. olvasás, számítógép-használat, televíziózás közbeni panaszok), környezeti tényezők hatása (pl. szeles idő, száraz levegő helyiség, légkondicionált 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:

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

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

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 preorneális 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/IP, Huvitz Company, Dongan-gu, Dél-Korea), a standard eljárásoknak megfelelően, kontaktus és helyi érzéstelenítés alkalmazása nélkül. Mindkét szemem 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.

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 preorneális 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.

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.

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.

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 diagnózisa abban az esetben került felállításra, ha a három glaukómás szűrőparaméter (IOP >22 mmHg, RNFL-vékonyodás, látótérdefektus) közül legalább egy pozitívnak bizonyult.

Conjunctivális fornixok mélységének mérése

A conjunctivális fornixok (alsó szemhéj alatti kötőhártyai redő) mélységét a Jutley és munkatársai 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 kontrollesoport 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.

Kapillármikroszkópia

A kapillármikroszkópia egy noninvazív, könnyen kivitelezhető, a szisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájában széles körben alkalmazott eljárás, ami lehetővé teszi a mikrovaskuláris 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 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 kapillárisstruktúra, hiányzó vagy enyhe kapilláriselágazódások; 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. 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.

Statisztika

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 nők és nem éjszakai 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 2π , a 4π , valamint a 6π értékéből és a nap törtrészeként kifejezett mérési időpontból származtatott szorzatok szinusza és koszinusza voltak. Hatásukat a modellezés során a résztvevők életkorára és csoportjára (éjszakai műszakban dolgozó nők, illetve nem nők) 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 nő 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.

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)

EREDMÉNYEK

A cornea diurnális változásainak megfigyelése

Tanulmányunkban 64 európai 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.

Az elemzés során a lapos (K1) és meredek (K2) tengely keratometriai értékeket, a szaruhártya asztigmatizmust (Astig) és annak tengelyét mind az elülső (F), mind a hátsó (B) felszínen vizsgáltuk. 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 csúcserték elérése után fokozatos csökkenést mutatott. 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) csúcsosodott ki.

A szaruhártya vastagsága a legvékonyabb pontján és a pupilla középpontjában, a szaruhártya térfogata 3 mm-es és 10 mm-es átmérőjű körben, valamint a felszíni variációs index (ISV) minden vizsgált paraméter esetében szignifikáns diurnális változást mutatott ($p < 0,0001$). 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. 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.

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.

A szaruhártya elülső és hátsó felszínének egyik fontos optikai jellemzője az aszférikus együttható (Asph. Q F és Asph. Q B). Mindkét vizsgált paraméter szignifikáns diurnális változást mutatott ($p < 0,0001$). Az elülső felszín aszférikussága 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.

SSc-s betegek szemészeti manifesztációi

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 pozitívitas 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.

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

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 mikrovaskuláris 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 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 körömrödő 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 pozitívítás 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 pozitívítás, Scl-70 pozitívítás, ACA pozitívítás és ANF státusz nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a szemészeti paraméterekkel. Hasonlóképpen, az életkor (>65 vs. ≤ 65 év), a betegség időtartama (>15 vs. ≤ 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.

MEGBESZÉLÉS

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. 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. Read és Collins kimutatták, hogy a legmarkánsabb eltérések reggel figyelhetők meg, míg Burfield és munkatársai 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. 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. Korábbi kutatások a szaruhártya vastagságának diurnális változását mutatta, reggel a legvastagabb és estére elvékonyodik.

Méréseinket 03:00 és 06:00 között kizárólag alvás megvonás 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 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 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 alvás megvonás és az ébrenlét milyen mértékben befolyásolja a szaruhártya dehidrátságát és vastagságának változásait. A szaruhártya vastagságának változásai összefüggésben állhatnak a szemnyomás és a könnyfilm ozmolaritásának diurnális ingadozásaival. Korábbi kutatások szerint a szaruhártya éjszaka 3–13%-kal vastagabb lehet, részben a csökkent könnytermelés és az ozmolaritás változásai miatt. A reggeli könnyfilm-stabilizáció szerepet játszhat az alvás utáni gyors változásokban, míg az endotél pumpa rendszer szintén befolyásolhatja a szaruhártya dehidratációját.

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.

Korábbi tanulmányok kimutatták az elülső szaruhártya-topográfiai paraméterek (K1, K2, Kmax) növekedését az kor előrehaladtával. Ezzel szemben a hátsó szaruhártya-topográfiai indexek nem mutattak jelentős változást a nap folyamán. 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 felszín 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. Ez összhangban van azzal a jelenséggel, hogy szaruhártyaödéma esetén a szaruhártya törőereje csökken. 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 csúcértékét, 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. 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. 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.

Az asztigmatizmus a szaruhártya egyenetlen törőerejéből adódik, ami homályos látást eredményez. Chakraborty és munkatársai 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. 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 felszínén. Az elülső felszínen az asztigmatizmus reggel éri el a csúcértékét, míg a legalacsonyabb értéket késő délután tapasztaljuk. Ezzel szemben a hátsó felszín 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.

Jelentős diurnális ingadozásokat mutatottunk ki, míg Kiely és munkatársai 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 felszínének 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. Az ISV értékének esti csökkenése részben más tényezőkkel is magyarázható, mint például a szemhéjak nyomásával.

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. 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.

A kutatás korlátai közé tartozik, hogy egyetlen központban végzett vizsgálat volt, ami csak európai 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 szélességét 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. 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. Az alváshiány világszerte elterjedt közegészségügyi probléma lett, és az egész éjszaka ébren maradás könnyfilm hiperozmolaritáshoz vezethet, csökkentve a könnyelválasztást. Az alváshiány számos hatással van az egészségre, beleértve a szemfelszín rendellenességeit, száraz szemeket indukál, megnövekedett könnyfilm hiperozmolaritással, lerövidült könnyfilm elbomlási idővel és csökkent könnyelválasztással. 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 tisztáztak, és nyitott kérdésként várnak további vizsgálatokat.

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.

Jól dokumentált, hogy az SSc gyakran érinti a szemhéjakat és a periorbitális régiót. Vizsgálatunk során a következő szemhéj-elváltozásokat figyeltük meg: merevség, feszesség, teleangiectasia és

blepharitis, összesített előfordulásuk 56,9% volt, mely összhangban áll a korábbi közlemények adataival. Az irodalom a periorbitális ödémát, ektropiumot és ciliáris madarosiszt említi a leggyakoribb eltérések között; ezek közül adataink alapján csak a ciliáris madarosis előfordulását tudtuk igazolni. A szemhéj-elváltozások és az SSc közötti kapcsolatot többen feltételezték, és úgy tűnik, hogy ezek a rendellenességek a diffúz formában gyakoribbak.

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. Ugyanakkor episclerális és subconjunctivalis értágulatokat csupán három beteg esetében (5,9%) figyeltünk meg, ami alacsonyabb előfordulási arányt mutat a korábbi közleményekhez képest.

A szaruhártya érintettségét szisztémás szklerózisban eddig csak kevés tanulmány vizsgálta, annak ellenére, hogy a szaruhártya magas kollagéntartalma miatt potenciálisan érintett. Az elváltozásokat elsőként Coyle 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 megnövekedett CCT-t tapasztaltak, addig Gomes és munkatársai nem találtak szignifikáns különbséget az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Emellett Şahin és munkatársai csökkent CCT-értékeket figyeltek meg. Nagy és munkatársai 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 gyulladós, progresszív szaruhártyabetegségként definiálják, erős összefüggéseket írtak le különféle immunológiai rendellenességekkel. A keratoconust SSc-betegek esetében elsőként Anayol és munkatársai 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, kétoldali perifériás fekélyes keratitis vagy pellucid marginális degeneráció.

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. Az írisz transzilluminációja bármely zónában kialakulhat, és általában az írisz epitéliumának rendellenességeként értelmezhető.

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. 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 kialakulása alapvetően az életkor természetes következményének tekinthető, és nem feltétlenül hozható közvetlen kapcsolatba az alapbetegséggel; sokkal inkább tekinthető a hosszú távú kortikoszteroid alkalmazás következményének.

Az üvegtest, mely ereket nem tartalmaz és körülbelül 98%-ban vízből áll, 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 alapbetegséggel kapcsolódtak.

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 cisztászerű 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.

Allanore és munkatársai 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 kontrollesoportban. Hasonló eredményekről számolt be Yamamoto és kollégái 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 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).

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 kimutatták, hogy a DED mérsékelten rontja az SSc-ben szenvedő betegek látással kapcsolatos életminőségét. Ugyanakkor Stucchi és Geiser 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. Rasker és munkatársai 26 SSc-beteget elemezve a DED előfordulását 34,6%-ban (9 beteg) figyelték meg. Wangkaew és munkatársai 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. 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. 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.

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.

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 fiziológias, 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.



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., Szekanecz, 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/ijo.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.**, Jávör, 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 érkekezés alapján szolgáló közleményekre): 7,528

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

Debrecen, 2025.05.13.

