

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Nagy Annamária

**A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK ELVÁLTOZÁSAI
SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEKBN**

DEBRECENI EGYETEM

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

Debrecen, 2019.

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A SZEM ELÜLSŐ SZEGMENTUMÁNAK ELVÁLTOZÁSAI
SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN**

Dr. Nagy Annamária

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám



DEBRECENI EGYETEM

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

Debrecen, 2019.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK	1
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
1.1. A szisztémás sclerosis általános jellemzése	3
1.1.1. Bőr- és belső szervi érintettség SSc-ben	5
1.2. Az SSc pathomechanizmusa	8
1.2.1. A microvasculáris rendszer, a microcirculatio abnormalitásai	9
1.2.2. Immunopathológiai változások	9
1.2.3. Kifejezett kollagén- és extracelluláris mátrix akkumuláció a bőrben és a belső szervekben	10
1.2.4. Laboratóriumi tesztek.....	10
1.3. Az SSc szemészeti szövődményei.....	11
1.4. A humán könny funkciói és patológiája.....	12
1.5. A keratoconjunctivitis sicca (KCS).....	14
1.5.1. A keratoconjunctivitis sicca diagnosztikája	15
1.6. Az elülső szegmentum vizsgálati lehetőségei és jelentősége.....	17
2. CÉLKITŰZÉS	19
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	20
3.1. Első vizsgálat.....	20
A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak vizsgálata SSc-s betegekben.....	20
3.1.1. Betegek és egészséges kontrollok	20
3.1.2. Szemészeti vizsgálatok.....	20
3.2. Második vizsgálat.....	24
Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata SSc-ben.....	24
3.2.1. Betegek és egészséges kontrollok	24
3.2.2. A szem elülső szegmentumának vizsgálata SSc-s betegekben Pentacam készülékkel.....	25
3.2.3. Kapillármikroszkópia (nailfold capillaroscopy, NFC).....	26
3.2.4. Laboratóriumi vizsgálatok.....	27
3.3. Statisztikai elemzés	27
4. EREDMÉNYEK	29

4.1. Első vizsgálat.....	29
A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelése SSc-s betegekben.....	29
4.1.1. A betegek és kontrollok demográfiai jellemzői	29
4.1.2. A szemészeti vizsgálatok eredményei.....	29
4.1.3. A szemszárazság objektív tüneteinek és szubjektív panaszai közötti összefüggések..	31
4.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata SSc-ben.....	34
4.2.1. A betegek és kontrollok demográfiai jellemzői	34
4.2.2. A szemészeti és klinikai vizsgálatok eredményei	34
4.2.3. Corneális paraméterek elemzése Pentacam készülékkel.....	36
5. MEGBESZÉLÉS	42
5.1. A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelésével kapcsolatos eredmények értékelése SSc-ben.....	42
5.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálatával kapcsolatos eredmények értékelése SSc-ben.....	45
6. ÚJ EREDMÉNYEK	51
7. ÖSSZEFOGLALÁS	52
8. SUMMARY	53
9. IRODALOMJEGYZÉK	54
10. KULCSSZAVAK - KEY WORDS	65
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	66
12. FÜGGELÉK	67

RÖVIDÍTÉSEK

ACA – elülső csarnok szögszélesség
ACD – elülső csarnok mélység
ACE – angiotenzin konvertáló enzim
ACR – American College of Rheumatology
ACV – elülső csarnok térfogat
ANF – antinukleáris faktor
anti-Sc170 – topoizomeráz I ellenes antitest
BCVA – legjobb korrigált látóélesség
CCT – cornea centrum vastagság
CD – Cluster of Differentiation
CRP – C-reaktív protein
CTGF – kötőszöveti növekedési faktor
CV – szaruhártya térfogat
dcSSc – diffúz cutan szisztémás sclerosis
DED – dry eye disease
DEWS – Dry Eye Workshop
EULAR – Európai Reumaellenes Liga (European League Against Rheumatism)
GIT – gastrointestinalis traktus
IOL – intraocularis lencse
IOP – intraocularis nyomás
K1 – keratometriás érték a leglaposabb tengelyben
K2 – keratometriás érték a legmeredekebb tengelyben
KCS – keratoconjunctivitis sicca
 K_m – átlagos keratometriás érték
 K_{max} – legnagyobb törőerő
lcSSc – limitált cutan szisztémás sclerosis
LFU – lakrimális funkcionális egység
LG – lisszamin-zöld
MGD – Meibom-mirigy diszfunkció
MMP – mátrix metalloproteáz
NFC – nailfold capillaroscopy - kapillármikroszkópia
OSDI – Szemfelszíni Betegség Kérdőív
PAH – pulmonális artériás hipertónia

PDGF – thrombocyta eredetű növekedési faktor

SSc – szisztémás sclerosis

ST_I – Schirmer-I teszt

tBUT – könnyfilm felszakadási idő

TFOS – Tear Film & Ocular Surface Society

TGF- β – transzformáló növekedési faktor béta

VEGF – vascularis endothelialis növekedési faktor

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. A szisztémás sclerosis általános jellemzése

A szisztémás sclerosis (SSc) krónikus kötőszöveti betegség, a szisztémás autoimmun elváltozások közé tartozó kórkép, amelyre kötőszöveti proliferáció és fibrózis jellemző (*Morrisroe és mtsai. 2016*). Másik szokásos elnevezése a scleroderma, amely kifejezés „kemény bőrt” jelent. Ez a nomenklatura azért keletkezett, mert a betegség kialakulása során rendszerint a bőrelváltozások jelennek meg először és a kórlefolyás alatt végig jelen vannak. A bőr érintettségén kívül a perifériás és visceralis erek, belső szervek – tüdő, szív, gastrointestinalis traktus (GIT), vesék – manifesztációi is számottevőek. Az SSc a ritka betegségek közé tartozik, amely prevalenciája és incidenciája széles határok között ingadozik, az előbbi 4-126/1 000 000, az utóbbi értéke pedig 1,2-19,1/1 000000/év közé tehető. Az előfordulások gyakoriságában földrajzi jellegzetesség is megfigyelhető: Észak-Európában és Japánban alacsonyabb, míg Dél-Európában, Észak-Amerikában és Ausztráliában magasabb prevalencia és incidencia tapasztalható (*Barnes és Mayes, 2012*). A 10 éves túlélési arány 60% és 90% között változik, jelentősen különböznek az eltérő bőr érintettségű alcsoportokban (*Scussel-Lonzetti és mtsai. 2002*). A betegséget női dominancia jellemzi, a női-férfi arány 4,8-8:1 közötti (*Freire és mtsai. 2017*). Az első kórjelek általában a 4. életévtized második felében jelentkeznek, jellemzően a 45-65 éves kor közötti korosztály érintett. Klinikai tüneteit és prognózisát tekintve több formáját különíthetjük el. 1980-ban határozták meg először az SSc diagnosztikus kritériumait (*American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980*). Ez az első osztályozás az SSc-ben két fő altípust különít el, melyek közül az egyikben a proximális cutan sclerosis jellemző (diffúz forma), míg a másik formában ilyen tünetek nem figyelhetőek meg (limitált forma). 1988-ban *LeRoy és mtsai.* új osztályozási formát vezettek be. Ebben a felosztásban már figyelembe vették a betegség kapillármikroszkópos abnormalitásait, valamint a specifikus antinukleáris antitesteket is. Ez alapján diffúz cutan (dcSSc) és limitált cutan (lcSSc) formát különböztettek meg (*LeRoy és mtsai, 1988*). Ezt fejlesztette tovább *Hachulla és Launay* 2011-ben (*Hachulla és Launay 2011*), majd pedig *van den Hoogen F és mtsai*, akik az addigi diagnosztikus ismereteket összegezték az ACR-EULAR (American College of Rheumatology - European League

Against Rheumatism, Amerikai Reumatológus Társaság - Európai Reumaellenes Liga) számára (van den Hoogen F és mtsai. 2013).

E szerint az SSc típusai a diffúz cutan (dcSSc), a limitált cutan (lcSSc) és az SSc bőr érintettség nélküli formák. Az 1. táblázat foglalja össze az SSc diagnosztikus kritériumait.

Kritérium	Alcsoport	Pontszám
Mindkét kézen az ujjak bőrének megvastagodása a metacarpophalangealis ízületektől proximálisan (elegendő kritérium)		9
Az ujjak bőrének megvastagodása (csak a magasabb pontszámot kell számolni)	Puffadt ujjak	2
	Sclerodactylia (disztálisan a metacarpophalangealis ízületektől, de proximálisan az interfalangeális ízületekhez)	4
Ujjhegy elváltozások (csak a magasabb pontszámot kell számolni)	Fekély az ujjhegyen	2
	Pontszerű hegek az ujjhegyen	3
Teleangiectasia		2
Abnormális kapillármikroszkópia		2
Pulmonális artériás hipertónia és/vagy interstitialis tüdőbetegség (a maximális pontszám 2)	Pulmonális artériás hipertónia	2
	Interstitialis tüdőbetegség	2
Raynaud-jelenség		3
SSc-hez kapcsolódó autoantitestek (maximális pontszám 3)	Anti-centromer antitest	3
	Anti-topoizomeráz I	
	Anti-RNS polimeráz III	

1. táblázat

Az SSc klasszifikációs kritériumai Van den Hoogen és mtsai szerint. A teljes pontszámot úgy határozzuk meg, hogy összeadjuk az egyes kategóriák maximális pontszámát. A ≥ 9 összpontszámú betegeket kell szisztémás sclerosisnak besorolni. SSc: szisztémás szklerózis (Van den Hoogen et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013;65:2737-2747).

1.1.1. Bőr- és belső szervi érintettség SSc-ben

A betegség kialakulásában leggyakoribb kezdeti tünet a Raynaud-jelenség megnyilvánulása, melyre jellemző, hogy hideg hatására az ujjak elszíneződnek, azonban szobahőmérsékleten az elszíneződés 10-15 perc alatt megszűnik. LcSSc-ban évekkal megelőzheti a súlyosabb tünetek kialakulását, dcSSc-ban pedig a Raynaud-jelenség kialakulását követően átlagosan egy éven belül már a belső szervi manifesztációk is megjelennek.

Az SSc-ben szenvedő betegek legjellegzetesebb bőrtünete az ujjak bőrének feszessé válása, megvastagodása; ezt nevezzük sclerodactyliának. A bőr feszülése korlátozza az ízületek mozgását a kézujjakon, mely a betegség előrehaladásával akár flexiós kontraktúrához is vezethet (1. ábra). Ha a sclerodermás bőrtünet a metatarsophalangealis ízületektől proximálisabb régiókat is érinti, akkor proximális sclerodermáról beszélünk. A törzs valamint a végtagok proximális részének érintettsége dcSSc-ben jellemző.



1. ábra

Sclerodactyly, az ujjak flexiós kontraktúrája SSc-ben. Dr. Kemény-Beke Ádám anyagából. SSc: szisztémás sclerososis

A sclerodermás bőrelváltozások kialakulhatnak az akrális részeken, például a füleken, az orron, továbbá a periorális és a periorbitális régióban is (2. ábra). A periorális elváltozások a száj mozgásának és a mimikai izmok működésének csökkenésével és a szájnyílás beszűkülésével járnak.

A periorbitális terület érintettségét a szemészeti szövődeményeket tárgyaló részben ismertetem részletesen.



2. ábra

A periorális apertura szűkülete és teleangiectasiák SSc-s beteg arcborén. Dr. Kemény-Beke Ádám anyagából. SSc: szisztémás sclerosis

Az SSc-ben szenvedő betegek bőrén jelentkezhetnek még hypo- és hyperpigmentációk, teleangiectasiák, subcutan calcinosisok, ujjbegy ulcusok, ez utóbbiakból csillag alakú hegek alakulhatnak ki.

Gyakori mozgásszervi tünet a polyarthralgia, myalgia, izomgyengeség, késői stádiumban pedig izomatrophia is kialakulhat.

Az SSc előrehaladott stádiumában az érintett szövetek, különösképpen a bőr és függelékeinek sorvadása, esetleg akrális osteolysis és az utolsó ujjperc abszorpciója is megfigyelhető (*Czirják 2006; Szekanecz és mtsai. 2011*).

A CREST-szindróma (calcinosis – Raynaud-jelenség – oesophagus dysmotilitas – sclerodactylia – teleangiectasia) a legutóbbi klasszifikáció szerint az lcSSc szinonímájaként használható. A legjellegzőbb szimptomák a szindrómát alkotó mozaikszó egy-egy jelenségét prezentálják, így mészlerakódás, Raynaud-jelenség, a nyelőcső diszmotalitása, sclerodactylia, valamint hajszálértágulat figyelhető meg. Ez több szervrendszert is érinthet, beleértve a bőrt és a tüdőt is, azonban a fibrózis progressziója lassabb, mint dcSSc esetén.

A belső szervi manifesztációk kialakulása és súlyossága határozza meg a betegek életkilátásait. A pulmonális érintettség nagyon gyakori a kórképben. Ez a súlyos tüdőelváltozás jelenti a vezető halálokot SSc-ben (*Ngian és mtsai. 2011*). A légzőrendszerben

zajló gyulladással és fibrotikus folyamatok interstitialis alveolitist és pulmonális fibrózist okoznak, melyek különösen a súlyosabb formájú dcSSc-ben alakulhatnak ki. A fibrózis a tüdő bazális részein kezdődik, majd a betegek mintegy negyedénél az ún. „lépesméz tüdő” képe alakulhat ki (Czirják és mtsai. 2005; Szekanecz és mtsai. 2011; Van Laar 2007). A limitált formában a tüdő érintettsége inkább súlyos pulmonális vaszkuláris betegség formájában jelentkezik, mely pulmonális artériás hipertónia (PAH) kialakulásához vezethet.

Az SSc-ben szenvedő páciensek többségében a GIT érintettsége is kialakul, mely a pulmonális tünetek mellett a leggyakoribb belső szervi manifesztációt képviseli. A beteg panaszait a fibrózis következtében kialakuló motilitászavar okozza, mely elsősorban a nyelőcső alsó harmadában jelentkezik, de érintheti a GIT bármely részét (Bassotti és mtsai. 1997; Szamosi és mtsai. 2006). Az oesophagus dysmotilitas mértéke függ a betegség fennállásának idejétől, a bőrérzettség mértékétől, valamint az autoantitest profiltól is (Airo és mtsai. 2005; Bassotti és mtsai. 1997). A betegek leggyakrabban nyelési nehezítettségéről, mellkasi fájdalomról, égő érzésről számolnak be, de gyakori panasz a postprandialis teltségérzés, hányinger, hányás. Az oesophagus fibrózisa folytán a perisztaltika meglassult, a kialakuló nyelőcsőszűkület olyan mértékű lehet, hogy a felette lévő szakaszon a pangó ételmaradéktól tágulat jön létre. Az oesophagus sphincter tónusa csökkent, melynek hatására gastrooesophagealis reflux alakul ki. A GIT disztális részének érintettségére utal a puffadás, az időnként jelentkező hasmenés vagy éppen a székrekedés (Weston és mtsai. 1998). A gyomorban olykor kialakuló vaszkuláris ektatikus malformáció, melyet jellegzetes endoszkópos képe miatt „görögdinnyegyomornak” neveznek, okkult és így akár életveszélyes vérzés forrása is lehet (Fábián és mtsai. 1999). A fibrotikus vékonybél és hasnyálmirigy elégtelen működése eredményeképp egyes betegeknél malabszorpciós szindróma is kialakulhat. A vastagbélben jellegzetes széles alapú divertikulumok lehetnek, melyek következtében székletinkontinencia fordulhat elő (Gregory és mtsai. 2004).

A kardiális érintettség szintén gyakori, melynek oka elsősorban a myocardium mikrocirkulációjának zavara valamint fibrózisa. Ennek megfelelően pericarditis, kongesztív szívelégtelenség, ingerképzeési és ingervezetési zavarok alakulhatnak ki. A betegség kezdeti szakaszában diasztolés funkciózavar észlelhető, melyhez később a szisztolés funkció csökkenése társul kardiális dekompenzáció tüneteivel együtt. Az SSc-re jellemző vasculopathia természetesen a szívkoszorúereket is érintheti. Összességében tehát az SSc-s betegekben fokozott kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás figyelhető meg (Timár és mtsai. 2008).

A renális elváltozások inkább dcSSc-ben, azonban ott már általában a betegség első éveiben jelentkeznek. A vesékben is kialakuló vasculopathia rövid időn belül progresszív veseelégtelenséghez vezethet, ez az úgynevezett scleroderma renális krízis (*Czirják 2006*). A betegség kezdetén a páciensek egy részében a Raynaud-szindróma tüneteirehasonlóan hideg hatására a veseartériákban is reflexes érösszehúzódnak alakul ki, melyet később az SSc-re jellemző vasculopathia kialakulása követ. A folyamatot jellemzően nem kíséri monocyta- és macrophagejt-infiltráció, viszont fokozott a trombociták aggregációja és adhéziója. Az erek stenosisa idővel a juxtaglomerularis artériákban is csökkenti a vérátáramlást, mely fokozott renin elválasztáshoz, angiotenzin-II-termeléshez, illetve malignus hipertóniához vezet. Ezen folyamatokat ismerve a dcSSc-ben szenvedő betegeknél preventíven alkalmazott angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-gátló kezeléssel napjainkra sikerült elérni, hogy SSc-ben már nem a renális krízis az elsődleges halálok (*Varjú és mtsai. 2018*).

Az SSc változatos tünetei, a különféle szervi érintettség miatt a diagnózis felállításakor és a betegség kezelése során is elengedhetetlen a multidiszciplináris együttműködés a betegek kezelésében.

1.2. Az SSc pathomechanizmusa

A betegség etiológiája ma még nem teljesen ismert, így multifaktoriális eredetűnek tekintjük. Egyértelmű genetikai predispozíciós tényezőt eddig nem sikerült igazolni, de a familiáris SSc tanulmányozása, illetve a gén polimorfizmusok vizsgálata révén az utóbbi években számottevő ismeretek birtokába jutottunk. Az USA-ban és Ausztráliában végzett tanulmányok alapján megállapítható, hogy az SSc-s páciensek családjában az elsőfokú rokonok között gyakoribb a kórkép előfordulása (*Englert és mtsai. 1999*).

Számos pathogenetikai kutatás zajlott illetve zajlik ebben a vonatkozásban, melyek eredményeképpen a betegséghez asszociált genetikai lokuszok feltérképezése folyamatban van (*Jaffee és Claman 1983; Morel és mtsai. 1994; Morel és mtsai. 1995; Tan és Arnett 2000; Zhou és mtsai. 2000*). Ugyanakkor bebizonyosodott egyes környezeti tényezők hajlamosító szerepe is, például a hosszabb ideig ható vegyszer- vagy szerves oldószer expozíció hatása (*Czirják és mtsai. 2000; Czirják és mtsai. 2002*). A fertőző ágensek közül a humán citomegalovírus, a herpesvírusok, a retrovírusok szerepét is vizsgálták az SSc etiopathológiájával kapcsolatban. Egyéb fizikai ártalmak, például az irradiáció, a trauma,

illetve a vibráció lehetséges hatásait is feltételezik a kórkép kialakulásában (*Pandey és LeRoy 1987; Inkinen és mtsai. 2005; Varjú és mtsai. 2018*). Összefoglalóan a pathogenezist három tényező párhuzamos jelenlétével lehet definiálni, amelyek a vasculopathia, az immunrendszer megváltozott működése, valamint a generalizált fibrózis.

1.2.1. A microvasculáris rendszer, a microcirculatio abnormalitásai

Az SSc kórlefolyása során elsődlegesen jelentkező endothel diszfunkciót különféle ágensek indukálhatják, így pl. endothel sejt ellenes autoantitestek, vasculotrop vírusok, vagy ischaemia következtében termelődő reaktív oxigén szabadgyökök (*Kahaleh 2004*). Ennek következménye a fokozott endothelsejt aktivitás és az endothelin fokozott termelődése, melynek vazokonstriktív hatása van. Továbbá az endothelin fokozza a leukocita adhéziót, a vaszkuláris simaizomsejt proliferációt és a fibroblastok aktivációját, amely folyamatok végül éroocclusiok kialakulásához vezetnek a kis artériákban, arteriolákban, valamint a kapillárisokban. A következményes devaszkularizáció okozta szöveti hypoxia pedig súlyos irreverzibilis szervi károsodásokhoz vezethet (*Distler és mtsai. 2004; Kuwana és mtsai. 2004*).

1.2.2. Immunpatológiai változások

A betegség kórlefolyásában mind a celluláris-, mind pedig a humorális immundiszfunkció szerepet játszik. A humorális immunválasz megváltozására jellemző a különböző autoantitestek megjelenése. A celluláris immunfolyamatok is módosulnak SSc-ben. A bőrben elsősorban a Cluster of Differentiation (CD) 4+, azon belül is a Th2 sejtek, míg a tüdőben a CD8+ sejtek nagyobb aránya figyelhető meg (*Szekanecz és mtsai. 2011*). Az autoimmun megbetegedést jelző antinukleáris antitestek 80-95%-os gyakorisággal fordulnak elő. Az ún. Scl-70-antigén elleni antitest a DNS-topoizomeráz I enzim ellen irányul, és a diffúz scleroderma formára jellemző, akárcsak az anti-RNS-polimeráz I és III ill. antifibrillarin-antitestek. Az anti-centromer antitest elsősorban a limitált formában figyelhető meg.

1.2.3. Kifejezett kollagén- és extracelluláris mátrix akkumuláció a bőrben és a belső szervekben

A folyamat alapját a fibroblastsejtek fokozott proliferációja és megnövekedett kollagén-, illetve intercelluláris mátrix szintézise alkotja. Mivel a fibroblastok valamint a myofibroblastok tartósan refrakterré válnak a citokin-regulációs mechanizmusokra, ennek következtében a szükségesnél több kollagént és intercelluláris mátrixot termelnek. Ráadásul később még a kollagén-keresztkötések száma is megnövekszik, ezáltal és a fibroblastok által termelt kollagén „metabolizálhatatlanná” válik.

A fibrózis folyamatában a legnagyobb jelentőségű citokin a limfociták és a makrofágok által termelt transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- β). Ez a citokin fokozza a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) termelését, amely hozzájárul az extracelluláris mátrixkomponensek szintéziséhez és a trombocita eredetű növekedési faktor (PDGF) szekréciójához. A PDGF fokozza az endothelsejt-proliferációt és csökkenti a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintézisét, amely elsődleges feladata a neovaszkularizáció (*Jimenez és Derk 2004*).

A fibrózis kialakulásában mind a kollagén fokozott termelődése, mind pedig annak csökkent lebontása is szerepet játszik. Ez utóbbi folyamatban az úgynevezett mátrix metalloproteinázok (MMP) vesznek részt, mert ezek bontják a kötőszöveti mátrix proteineket. Az MMP-k aktivitását további molekulák, az úgynevezett szöveti inhibitorok (TIMP) szabályozzák. SSc-ben a TIMP-1 szérumszintjének emelkedése detektálható, amihez csökkent MMP-aktivitás társul, azaz a kollagén csökkent lebontása alakul ki (*Young-Min és mtsai. 2001*).

1.2.4. Laboratóriumi tesztek

Számos laboratóriumi marker létezik, amelyet az SSc diagnosztikájában használni lehet. A laboratóriumi vizsgálatok az endothel sejtek aktivációjára valamint az érintett szervek gyulladásával kapcsolatos akutfázis-markerekre, citokinekre, auto-antitestekre, illetve a megváltozott kollagén-anyagszere termékekre fókuszálnak.

Mivel az SSc autoimmun folyamat, a betegek szérumból specifikus autoantitestek detektálhatók, melyeknek diagnosztikai fontosságuk mellett prognosztikai jelentőségük is van. Antinukleáris antitestek mutathatók ki a betegek jelentős hányadában, mintegy 80-90%-

ában, melyek között megtalálhatóak a topoizomeráz I (Scl-70), az RNS polimeráz III, a centromer, az U1 ribonukleoprotein (U1-RNP), a fibrillarin, a PM/Scl és a Th/To elleni antitestek.

Az SSc 2013-ban közzétett ACR-EULAR klasszifikációs kritériumrendszerében az Scl-70, a centromer és az RNS polimeráz III elleni antitestek szerepelnek (*van den Hoogen és mtsai. 2013*). Külön kiemelendő, hogy egyes autoantitestek a betegség prognózisnak és a feltételezhető szövődményeknek is markerei lehetnek. Az anti-scl-70 a rossz prognózisú dcSSc, míg a centromer ellenes antitest a kedvezőbb lefolyású lcSSc alcsoporttal mutat összefüggést. Az anti-RNS polimeráz III pozitivitása esetén a súlyos, akut veseelégtelenség, a scleroderma renális krízis kialakulásának nagyobb a valószínűsége (*Moinzadeh és mtsai. 2012*).

1.3. Az SSc szemészeti szövődményei

Mivel mindkét gyakori SSc altípusban az arc – és ezáltal a periorbitális régió – rendszerint érintett, ezért az SSc-ben szenvedő betegek közül sokakban, mintegy harmadukban fordulnak elő szemészeti panaszok (*Gomes és mtsai. 2011*).

Az SSc szemészeti szövődményei a betegség bármely szakaszában jelentkezhetnek. Az SSc-re jellemző gyulladásos folyamatok és a fibrózis következtében a szem környező szöveteiben klinikailag változatos tünetek alakulhatnak ki: a periorbitális régióban oedema, a szemhéjakon ectropium, blepharophimosis, madarosis, blepharitis, valamint végső soron a szemhéjak hegesedése, illetve a szemhéjak mozgásképességének csökkenése is bekövetkezhet (*Allanore és mtsai. 2004; Tailor és mtsai. 2009*).

A fentiekén kívül a szemhéjak bőrén és a conjunctiván teleangiectasiák keletkezhetnek, továbbá gyakori a pinguecula, az orbitalis zsír atrophia és a következményes enophthalmus megjelenése (*Tailor és mtsai. 2009*).

A szemhéj bőrének hegesedése miatt kialakuló rendellenességek tehát jól ismertek, más szemészeti tünetek (pl. retinalis microvascularis eltérések, véna centralis retinae oclusio) és az SSc kapcsolata kevésbé (*Waszczykowska és mtsai. 2013*). Bár a legújabb EULAR terápiás ajánlás alapján szteroidot csak kis adagban, rövid ideig lehet adni a renális krízis elkerülése

érdekében, ennek alkalmazása során kialakulhat szekunder glaucoma, valamint cataracta is (*Kowal-Bielecka és mtsai. 2017*).

Az SSc-ben szenvedő betegek körében leggyakoribb szemészeti eltérés a keratoconjunctivitis sicca (KCS), mely prevalenciája széles határok között – 37-79% – változhat. A KCS kialakulása az SSc-re jellemző fibrózis miatt következik be, mert a hegesedés érinti a nagy könnymirigyet és a conjunctiva állományában elhelyezkedő járulékos könnymirigyeket is. Éppen az jelenti a különbséget a Sjögren-szindróma és az SSc által okozott KCS között, hogy míg az előbbi betegségre jellemző limfocitás infiltráció a nagy könnymirigy kivezető csöveit érinti, addig az utóbbi megbetegedésben a mirigyek fibrózisa vezet a könnytermelési paraméterek jelentős csökkenéséhez (*Mancel és mtsai. 1993*).

Jóllehet a KCS nem tekinthető étellel összeegyeztethetetlen elváltozásnak, de a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló tünetekkel jár (*LeRoy és mtsai. 1998; Nadashkevich és mtsai. 2004*).

Az SSc szemészeti manifesztációjának megértéséhez fontos áttekinteni az alapbetegség pathomechanizmusát.

Az alábbi fejezetekben az SSc szemészeti manifesztációi szempontjából lényeges, egyszersmind a vizsgálataink aspektusából kiemelt jelentőségű precorneális könnyfilmmel emellett leggyakoribb elváltozásával, a KCS tanulmányozásával kapcsolatos ismereteket foglalom össze.

1.4. A humán könny funkciói és patológiája

A precorneális könnyfilm egy komplex szerkezetű testnedv, melynek három rétege van: a lipid, vizes és mucin réteg.

A könnyfilm külső határfelületén a lipid réteg, melyet a szemhéjakba ágyazott Meibom-mirigyek által termelt zsírok alkotnak. Ez a réteg a szem nyitásakor a vizes réteg felszínén szétterülve egyenletes felszínt biztosít, vastagítja a precorneális könnyfilmet, csökkenti a felületi feszültséget és a párolgást, valamint védelmet nyújt a szemfelszínre jutó szennyeződéssel, porszemcsékkel szemben (*Bron és mtsai. 2004*). A vizes réteg alkotja a

könnyfilm 80-90%-át. Ennek a termelése nagyrészt az orbita felső-külső harmadában elhelyezkedő nagy könnymirigyben és minimális mértékben a járulékos könnymirigyekben történik. A bazális könnytermelés 2/3-át a nagy könnymirigy, valamint a kötőhártya áthajlásokban található Krause-féle járulékos könnymirigyek, 1/3-át pedig a tarsusok orbitális szélénél lévő Wolfring-féle járulékos mirigyek végzik (*Abdel-Latif és mtsai. 1993; Craig és mtsai. 2002*), míg a reflexes könnytermelésért kizárólag a nagy könnymirigy felelős. A vizes réteget elektrolitok, fehérjék, enzimek és különféle metabolitok alkotják. A fehérjék csökkentik a felületi feszültséget, valamint szerepük van a könny ozmolaritásának szabályozásában. Az antimikrobiális védelemben kiemelkedő funkciója van az immunglobulinoknak, enzimeknek (pl. lizozim, laktoferrin) (*Craig és mtsai. 2002*). A vizes rétegben oldott hidrogén ionok mennyisége határozza meg a könny pH-ját, amelynek normál értéke 7,5 körüli (*Yamada és mtsai. 1997*).

A könnyfilm harmadik összetevője a mucin réteg. A szemfelszíni mucinok szerkezetileg glycoproteinek, melyek részben a kötőhártya kehelysejtjeiben, részben a fő és járulékos könnymirigyekben, valamint a szaru- illetve kötőhártya epithel sejtrétegében termelődnek (*Paulsen és mtsai. 2004; Inatomi és mtsai. 1995; Inatomi és mtsai. 1996*). Két formában vannak jelen a precornealis könnyfilmben: nagyméretű, gél képző valamint kisméretű, szolubilis molekulák formájában (*Gipson 2004; Mantelli és Argüeso 2008*). Előbbiek a sejtfalhoz kötődnek, mintegy befedik a cornea epithelsejtjeinek mikrovillusait, egy kb. 300 nm vastagságú ún. glyocalix réteget alkotva a szaruhártya felszínén (*Nichols és mtsai. 1983*). A mucin réteget alkotó molekulák pedig a vizes réteggel keveredve vannak jelen a könnyfilmben. Ennek következtében jóllehet a könnyfilm három rétegű, azonban a vizes és a mucin réteg speciális kapcsolata miatt két fázisúnak tekintjük. A mucin molekulák hidrofil tulajdonságuk révén teszik nedvesíthetővé a szaruhártya felszínét, hozzájárulnak a környezeti ágensek, pollenek és törmelékek eltávolításához. Emellett a glyocalix réteg csökkenti pislogáskor és alváskor a tarsalis kötőhártya és a szaruhártya epithel rétegének közvetlen súrlódását (*Gipson 2004, Mantelli és Argüeso 2008, Sumiyoshi és mtsai. 2008*).

A könny három rétegének megfelelő minősége és mennyisége elengedhetetlen az optimális könnyfilm kialakítása szempontjából, mely egyúttal alapvető feltétele az ún. lakrimális funkcionális egység (LFU) működésének, melyet a szemfelszín, a könnymirigyek, a szemhéjak és mindezek beidegzése együttesen alkot (*Stern és mtsai. 1998*). Az LFU feladata a szemfelszín védelme a környezeti hatásokkal szemben, szerepe van a szemfelszín anyagcseréjében, és működése befolyásolja az éleslátást is.

A könnyfilm a szem legelső refraktív felszíne, és ez által stabilitása optikai szempontból is fontos szerepet játszik a látóélességben. A könnyfilm mögött elhelyezkedő cornea átlagos elülső sugara kb. 7,8 mm, törésmutatója pedig 1,336, ami 43,08 D törőerőt jelent. A könnyfilm vastagsága 6 és 10 μm között van, ennek kismértékű csökkenése kevésbé befolyásolja a törőerőt. Ezzel szemben, ha a könnyfilm vastagsága túlzottan redukálódik, az csökkent törőerőt jelent, ennek következtében rosszabb lesz a látóélesség is.

Régóta ismert tény, hogy a könny ozmolaritása függ annak összetételétől és kvantitatív jellemzőitől (könnytermelés, könnyeloszlás és könnyelvezetés működése) (*Mishima és mtsai. 1966*). A kvantitatív és kvalitatív paraméterek megváltozása hiperozmolaritáshoz vezethet, mely hiperozmoláris stressz a szemfelszín krónikus gyulladásának kialakulásában, az LFU károsodásában kulcsfontosságú szereppel bír (*Barabino és mtsai. 2012; Baudouin és mtsai. 2013; Farris és mtsai. 1986; Gilbard és mtsai. 1978; Lemp és mtsai. 2007a; Savigni és mtsai. 2008*).

Az immunválaszt, a T helper sejtek működését a HLA (humán leukocita antigén)–DR izotípusa indukálja, amely normális körülmények között az immunrendszer antigénprezentáló (APC) sejtjein (B-sejtek, makrofágok, Langerhans sejtek, stb.) termelődik. Immunológiai eredetű gyulladásos elváltozásokban azonban a kötőhártya hámsejtjei is expresszálják felszínükön; éppen ez az egyik legbiztosabb jele a szemfelszín immun eredetű, diffúz gyulladásának (*Baudouin és mtsai. 2013; Versura és mtsai. 2011*). A hámsejtek károsodása tehát a lokális immunegyensúly megbomlásához és további gyulladásos mediátorok felszaporodásához vezet a könnyben. Ez tovább növeli a könny ozmolaritását, mely folyamatok egymást erősítik és a sejtkárosító folyamatok circulus vitiosusát indítják el. A hiperozmolaritás stimulálja a szemfelszín idegvégződéseinek receptorait is, ez okozza a jellegzetes panaszokat pl. szemszárazságérzés, fájdalom. A legújabb kutatások szerint a fájdalomérzet is befolyásolja a KCS-hez vezető pathológiai folyamatokat (*Belmonte és mtsai. 2015*).

1.5. A keratoconjunctivitis sicca (KCS)

Az utóbbi években a keratoconjunctivitis sicca diagnosztikájában, a betegség felosztásában jelentős változások történtek. A közelmúltig érvényben lévő Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) Dry Eye Workshop (DEWS) I csoportosítás szerint a száraz szem betegséget

(KCS) két nagy alcsoportra osztották: csökkent könnytermeléssel járó, másnéven vízhiányos – aqueous deficient –, illetve a fokozott könnyvesztéssel járó, másnéven evaporatív formára. A betegség kórlefolysa során a szemfelszíni károsodások fokozódásával és a szervezet kompenzatórikus mechanizmusainak kimerülésével összetett szemfelszíni károsodás alakulhat ki, emiatt a fent említett két alcsoport között nem éles a határ (*Bron 2010*).

A legújabb nemzetközi definíció, a TFOS DEWS II Report 2017-ben jelent meg. Ez 12 munkacsoport által elkészített összefoglaló a száraz szemmel kapcsolatos jelenlegi ismereteinkről. E szerint a KCS multifaktoriális kórkép, melyet a könnyfilm-homeosztázisának elvesztése, a szemfelszín eltérései és különböző szemtünetek – diszkomfort érzés, átmeneti homályos látás – jellemeznek. A betegség könny hiperozmolaritással, szemfelszíni gyulladással és neuroszenzoros eltérésekkel párosul (*TFOS DEWS 2017*).

A TFOS DEWS II Report a száraz szem betegség felosztásában továbbra is megtartotta a csökkent könnytermeléssel járó alcsoportra a vízhiányos – tear-deficient –elnevezést, mely kifejezés jól körülírja, hogy az ilyen típusú száraz szemet a könny vizes fázisának csökkenése okozza, a lipid fázis csökkenése miatt kialakuló formákra pedig az evaporatív csoport némenklaturát. A KCS pathomechanizmusára vonatkozó legfrissebb kutatások alapján valamennyi kórkép közvetve vagy közvetlenül egy központi circulus vitiosust aktivál, melynek két alappillére a könny hiperozmolaritása és a könnyfilm instabilitása. A korábban külön entitásként kezelt lipidfázis rendellenességet – amely a Meibom–mirigy diszfunkció (Meibom Gland Dysfunction, MGD) formájában jelentkezik, és gyakran társul hozzá a krónikus blepharitis képe – is a tünetek megléte vagy hiánya aspektusából közelíti meg, és a terápia is ehhez igazodik.

A vizsgálatunk tárgyául választott SSc-ben a kialakuló KCS elsődleges oka, hogy a könnymirigy fibrózisa következtében csökken a könny szekréció, elsősorban a könnyfilm vizes fázisának mennyisége. További a KCS kialakulásában szerepet játszó mechanizmus, hogy a korlátozott szemhéj motilitás és ritkább pislogás miatt fokozódik a könny párolgása a szem felszínéről (*Steen és Medsger 2007*).

1.5.1. A keratoconjunctivitis sicca diagnosztikája

A KCS diagnózis felállítása nem minden esetben könnyű feladat a szemorvos számára, hiszen gyakran a rendelkezésre álló kvantitatív és kvalitatív tesztek objektív mérési eredményei

és a beteg szubjektív szempanaszai nem korrelálnak (*Nichols és mtsai. 2004*). A diagnózis felállítását segítő első ajánlás az 1985-ben megalkotott úgynevezett klasszikus koppenhágai kritériumrendszer (*Berta 1991; Manthorpe és mtsai. 1986*), mely a könnyfilm felszakadási idejét (tear breakup time, tBUT), a könny mennyiségének mérését (Schirmer teszt) és a szemfelszín bengálvörös festéséből származó adatokat használja (*Németh és Pokorny 1985*). A TFOS DEWS II Reportban megfogalmazott diagnosztikai ajánlás hangsúlyozza, hogy a száraz szem betegség egyik fontos jellegzetessége az objektív tünetek és a szubjektív panaszok rendkívüli mértékű sokszínűsége és főként inkongruenciája, mivel előfordulhat, hogy enyhe funkciózavart súlyos szubjektív jelek kísérhetnek, míg ellenkezőleg előrehaladott szemfelszín-károsodás is járhat mindössze enyhe tünetek megnyilvánulásával. Mindezek miatt kiemelt jelentőséget tulajdonítanak az anamnézis felvételének, mely során a beteg szubjektív panaszainak jellegére, erősségére, fennállásának idejére és fluktuációjára kell rákérdezni, de nem elhanyagolható az esetleges kontaktlencse-használatra, látáspanaszokra, társbetegségekre, szisztémás gyógyszerekre, szemcseppek krónikus használatára, valamint az élet- és munkakörülményekre vonatkozó adatok feltárása sem. A fájdalom mértékét és egyéb szubjektív tüneteket, valamint ezek hatását a betegek életminőségére a klinikai gyakorlatban legegyszerűbben a beteg által kitöltendő kérdőívvel mérhetjük, melyek közül leginkább a Szemfelszíni Betegség Kérdőív (Ocular Surface Disease Index, OSDI) terjedt el (*Li és mtsai. 2012*).

A fizikális vizsgálat során pedig az inspekciónak ki kell terjednie a szemhéjszél megtekintésére, patológiás elváltozásainak feltárására, melynek során az esetleges hyperaemiát, teleangiectasiákat, a Meibom-mirigy orificiumainak teltségét, a szemhéjszéli crustákat lehet megfigyelni, ezeken felül a könny olajos fázisát lehet szemrevételezni. Ezek az obszervációk fontosak a száraz szem betegség altípusának meghatározásában.

Az objektív tünetek kivizsgálásában a korábban is alkalmazott könnyfilm vizsgálatának klasszikus triásza, tehát a könnyfilm-felszakadási idő, a könnytermelés mérése és a szemfelszíni festődés értékelése mellett a könny ozmolaritásának meghatározását is javasolja (*TFOS DEWS 2017*).

Az LFU vizsgálata során a hagyományos vizsgáló módszerek mellett léteznek – bár hazánkban még nem rutinszerűen használatosak – olyan nem vagy minimálisan invazív vizsgáló módszerek, melyek segítségével a könnyfilm paraméterei még pontosabban mérhetőek. Ezek lehetnek a nem invazív könnyfilm felszakadási idő (NIBUT) meghatározása, a hullámfront-analizátorok, a Schirmer-próba alkalmazása helyett pedig a

könnytermelés jellemzéséhez rendelkezésre áll a szemhéjszél menti könnymeniszkusz vizsgálata, mely során a meniszkusz magasság (LTMH) illetve a meniszkusz felszín görbületi sugarának mérését (LTMR) lehet kivitelezni. Ez utóbbiak meghatározására többféle módszer is rendelkezésre áll, mint pl. az ún. „reflektometriás” eljárás, a Tearscope Plus. A könnymeniszkuszt vizsgáló eljárás közül legpontosabbnak az OCT bizonyult (*Lemp és mtsai. 2007b; Yokoi és Komuro 2004*).

Valamennyi könnyfilmet elemző technika során figyelemmel kell lenni arra a tényre, hogy a precorneális könnyfilm szorosan kapcsolódik a corneához, mely szövet vizsgálatának hangsúlyozott jelentőségét az adja, hogy a cataracta és refraktív sebészet rohamos fejlődésével számos képalkotó rendszer került bevezetésre az elülső szegmentum és így a precorneális könnyfilm illetve főként a cornea leképezésére.

1.6. Az elülső szegmentum vizsgálati lehetőségei és jelentősége

Az elülső szegmentum paramétereinek meghatározására alkalmas készülékek közül többen teljes részletességgel megvalósítható információnyerésre abszolút megfelelőek.

A szaruhártya vastagság megítélésére korábban az optikai, majd az ultrahangos pachymetria volt az egyetlen alkalmazható eljárás, közülük az utóbbit tekintjük a cornea vastagság mérés standard eljárásának (*Kim és mtsai. 2008; Prospero Ponce és mtsai 2009*). 1980-ban Henderson és Kremer vezette be a módszert (*Mohan és mtsai 2007*), majd az 1990-es évektől a refraktív sebészeti eljárások népszerűsödésével egyre nagyobb szerepet kapott, főleg a preoperatív tervezés során.

Az ultrahangos pachymetria magas, 10-20 MHz közötti frekvenciájú rezgés segítségével mikrométeres nagyságrendben képes a cornea vastagságát objektív módon meghatározni kezdetben kizárólag kontakt, később már non-kontakt módon is, azonban ez utóbbi módszer nem terjedt el. A centrumban a cornea átlagosan 540-550 µm vastag, a periféria felé a vastagság fokozatosan növekszik, a limbus közelében akár az 1 mm-t is elérheti (*Javaloy és mtsai. 2004*).

Az elmúlt évtizedben elterjedt, az elülső szegmentum vizsgálatára komplex módon alkalmas Pentacam eszköz működése a Scheimpflug képalkotás elvén alapul. A készülék a nevét öt funkciójáról kapta. A műszer kamerája rotációs mozgást végezve 2 másodperc alatt

körbefordul, ezalatt 50 felvételt készít. Minden kép 500 képpontból áll, tehát maximálisan 25000 mérési pontot értekel egy szem vizsgálata során. Először az elülső szegmentum anatómiai képét készíti el, majd matematikai számítások segítségével a szoftver 3D-s képet hoz létre a 25000 elevációs pont alapján. A készülék egyben cornea topográf is, ezáltal megkapjuk a szemfelszín törőerő térképét is. A Pentacam egyszerre mind pachyméter is, így limbustól limbusig képes a cornea vastagságát meghatározni. Ha a szemlencse elszürkülésének mértékére vagyunk kíváncsiak, akkor tágított pupilla mellett a szemlencse átvilágításával denzitometriai mérések elvégzésére is használható. Ezen kívül az elülső csarnok paraméterei közül az eszköz képes az ACD, az ACA, az ACV meghatározására is, valamint komplett 3D-s elülső szegmentum modellt képez az elvégzett mérésekből. A pachymetriás vizsgálatok szempontjából a műszer jelentős előnye a fent említett kontakt ultrahangos módszerhez képest, hogy nem kell a szemet érintenie, tehát a módszer mindenkor non-kontakt, így a szemfelszín érzéstelenítése nem szükséges a felvételek elkészítéséhez (*O'Donell és mtsai. 2005*).

Az új vizsgálómódszerek közül a nonkontakt vizsgálatra igénybe vehető műszer a Pentacam készülék, mely corneatopographia, pachymetria, szemlencse denzitometria, elülső csarnok analízis elvégzésére és háromdimenziós elülső szegmentum modell konstruálására használható (*Módis és mtsai. 2004*).

A szem elülső szegmentum paramétereinek precíz ismerete létfontosságú a cornea és a szemlencse egyre növekvő számú egzakt műtéteinek tervezésében, kivitelezésében és posztoperatív monitorizálásában. A cornea mutatószámai a keratectasiák korai diagnózisa (*Tian és mtsai. 2014*) mellett a cross-linking (CXL) (*Greenstein és mtsai. 2012*) és a corneális refraktív műtétek (*Spoerl és mtsai. 2009*) eredményességének vizsgálatában, a további elülső szegmentum paraméterek ismerete pedig a glaucoma diagnosztikájában (*Kaushik és mtsai. 2012*), de ugyanakkor a myopiás progresszió (*Li és mtsai. 2019*) tanulmányozásában is pótolhatatlan segítséget nyújtanak.

2. CÉLKITŰZÉS

A kötőszöveti betegségek szemészeti vonatkozásainak vizsgálatára kevés irodalmi adat áll rendelkezésre – mindössze kis esetszámot tartalmazó esettanulmányok, valamint néhány összefoglaló értekezés található –, annak ellenére, hogy ezeknek a betegségeknek a szemészeti elváltozásai jól ismertek a klinikai gyakorlatban.

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai Tanszék és a Szemészeti Tanszék évtizedes hagyományokkal rendelkezik a különböző reumatológiai betegségek szemészeti manifesztációinak kutatása során, melyben kiemelt helyet foglalnak el az SSc-ben szenvedő páciensek. Az együttműködésnek köszönhetően korábban már több publikáció született a kórkép szemészeti eltéréseinek tanulmányozásából.

Kutatásunk során két fő területre összpontosítottunk: az SSc-s betegek szemészeti manifesztációi során rendszerint első helyen megemlített KCS tüneteinek elemzésére, valamint az SSc-ben szenvedő páciensek tanulmányozása során a szem elülső szegmentumának részletes vizsgálatára.

A fenti szempontok figyelembe vételével az alábbi célkitűzéseket határoztuk meg.

1. A KCS kivizsgálása során alkalmazott részletes objektív klinikai tesztek el kívántuk végezni SSc-s betegek körében és kontroll populációban, és a kapott eredményeket összehasonlítani.
2. Célunk volt továbbá a KCS szubjektív panaszainak felmérése SSc-s betegekben, illetve a kontroll csoportban.
3. A száraz szem betegség vizsgálata során az objektív klinikai tünetek és szubjektív panaszok közötti összefüggések analízisét terveztük elvégezni SSc-s pácienseknél és kontrolloknál is.
4. SSc-ben szenvedő páciensek elülső szegmentumának paramétereit Pentacam vizsgálattal kívántuk meghatározni, illetve a kontroll csoport eredményeivel összehasonlítani.
5. Továbbá célul tűztük ki az SSc-s páciensek elülső szegmentumának paramétereit, valamint a kapillármikroszkópos eredmények és az SSc-re jellemző egyéb klinikai változók (pl. autoantitestek) közötti összefüggések elemzését.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Első vizsgálat

A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak vizsgálata SSc-s betegekben

3.1.1. Betegek és egészséges kontrollok

A betegcsoport tagjai a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai Tanszék járóbeteg szakrendelésén megjelent SSc-ben szenvedő betegek közül kerültek ki. Az SSc diagnózisának felállítása az aktuális nemzetközi kritériumrendszer alapján történt. Egyik beteg esetében sem fordult elő másodlagos Sjögren-szindróma sem a beválogatáskor, sem pedig a hosszú követési idő során. A betegek és a kontrollcsoport tagjai sem a vizsgálat napjaiban, sem a megelőző két hétben nem használtak semmilyen szemcseppet. Szemhéz rendellenesség, kontaktlencse-viselés és kortikoszteroidokkal történő kezelés kizáró kritérium volt. Vizsgálataink idején a betegek nem részesültek immunszuppresszív kezelésben.

Rögzítettük a betegek életkorát és a betegségben eltöltött időtartamot.

Az egészséges kontroll csoportot a betegcsoporthoz korban és nemben illeszkedő populáció alkotta, akik rutinszerű kivizsgálásra jelentkeztek kisebb refrakciós hibákkal ($\pm 1,0$ dioptriával), és kórelőzményükben sem autoimmun, sem egyéb szisztémás, sem pedig kötőszöveti megbetegedés nem szerepelt.

3.1.2. Szemészeti vizsgálatok

3.1.2.1. Szemfelszíni Betegség Kérdőív (Ocular Surface Disease Index – OSDI)

Az SSc-s páciensek és a kontroll csoport szemszárazságra utaló, szubjektív panaszainak elemzését a világszerte legismertebb és széles körben alkalmazott OSDI kérdőív (Allergan, Inc. Irvine, CA, USA) segítségével végeztük. Ezt a tesztet az amerikai Élelmiszer-biztonsági

és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA, Food and Drug Administration) is elfogadja és alkalmazásra javasolja a különböző száraz szembetegségekkel kapcsolatos vizsgálatokban.

A kérdőív 12 pontja a betegek elmúlt egy hétben tapasztalt szempanaszaira kérdez rá (pl. fényérzékenység, idegentestérzés, szemfájdalom, homályos látás). A teszt segítségével a szárazszem-panaszok funkcionális hatását (olvasás, számítógép-használat, tévénézés közben jelentkező panaszok) valamint a környezeti faktorok (szeles időjárás, száraz levegőjű helyiség, légkondicionáló) lehetséges szerepét is elemezni lehet. A panaszok gyakoriságát egy 5-fokozatú Likert-típusú skálán kell értékelnie a válaszadóknak (0 – egyetlen alkalommal sem, 1 – az idő kis részében, 2 – az idő felében, 3 – az idő nagy részében, 4 – egész idő alatt).

A teljes OSDI pontszámot a következő képlet alapján számoltuk:

$$\text{OSDI} = \frac{\text{a megválaszolt kérdések pontszámainak összege} \times 25}{\text{a megválaszolt kérdések számának összege}}$$

A kapott értéket egy 0-100-ig tartó skálán jelöltük, ahol a magasabb pontszám a kifejezettebb szubjektív panaszt jelentette. Az OSDI pontszám alapján a szemfelszíni eltérés lehet:

normális:	0-12 pont
enyhe:	13-22 pont
mérsékelt:	23-32 pont
súlyos:	33-100 pont

3.1.2.2. Látóélesség meghatározása és réslámpás vizsgálat

Minden páciens részletes szemészeti kivizsgáláson esett át, mely során a látóélességet Snellen-féle tábla segítségével határoztuk meg. A réslámpás vizsgálat (Haag-Streit International, Köniz, Svájc) során a szem elülső szegmentumát, a törőközegeket valamint a fundust vizsgáltuk, ezt követően non-contact tonométerrel (Huvitz NT-1/1P, Huvitz Company, Dongan-gu, Republic of Korea) megmértük az intraocularis szemnyomást (IOP).

3.1.2.3. A könnyfilm stabilitás mérése (tear breakup time, tBUT)

A méréshez használt fluorescein-csíkra (Haag-Streit, Koenitz, Switzerland) egy csepp 0,9%-os steril sóoldatot cseppentettünk, majd a lehető legkevesebb stimulációval a vizsgált szem alsó conjunctivális fornixához érintettünk rövid ideig. Ezt követően réslámpával, kobaltkék-fényű megvilágítás mellett vizsgáltuk a könnyfilmet. A felszólításra végzett pislogást követően mértük a precornealis könnyfilm felszakadását jelző, sötét, festékmentes foltok megjelenésének pislogástól számított, másodpercekben mért idejét. A könnyfilm stabilitásának mérése során minden vizsgált egyén mindkét szemén végzett, 3-3 tBUT-mérés átlagát rögzítettük.

3.1.2.4. A könnytermelés mérése (Schirmer-I teszt)

A könnytermelés mérésére előzetes érzéstelenítés nélküli, azaz Schirmer-I tesztet alkalmaztunk: standard méretű mérőpapír (Alcon Laboratory, Fort Worth, Texas, USA) behajlított végét helyeztük a vizsgált egyének alsó szemhéjának középső és temporális harmadának határára, majd a szemhéjak óvatos zárása után arra kértük a pácienseket, hogy a szemüket ne mozgassák. A mérőpapír átnedvesedett hosszát határoztuk meg mm-ben kifejezve a behelyezéstől számított 5 perc elteltével (mm/5 perc). A két szemén mért érték átlagát vettük figyelembe.

3.1.2.5. Lisszamin-zöld (LG) festés

Az LG vízdékony, vitális festék, ami a kötő- és szaruhártya károsodását mutatja. A vizsgálat során előre impregnált teszt papírt használtunk (HUB Pharmaceuticals, Rancho Cucamonga, CA, USA), melyre egy csepp steril fiziológiás sóoldatot cseppentettünk és az alsó palpebralis conjunctivához érintettük. Ezt követően a beteg néhányat pislogott, majd a réslámpa fényerejét fokozatosan növelve – Foulks ajánlása szerint – vizsgáltuk az így láthatóvá vált LG festődést (*Foulks 2003*). Az értékelést a Bron-féle beosztás (*Bron és mtsai. 2003*) szerint végeztük (Oxford Grading Charts): 16x nagyítás mellett Haag-Streit réslámpa mellett.

A használt beosztás:

0. fokozat: 0-9 festődő pont a bulbaris conjunctiván (nasalis és temporális rész külön osztályozva)
1. fokozat: 10-32 festődő pont
2. fokozat: 33-100 festődő pont
3. fokozat: több mint festődő 100 pont.

3.1.2.6. A könnyfilm ozmolaritásának mérése

A könnyfilm ozmolaritásának meghatározása ozmométer segítségével történt. Az eljárás a könny só- és fehérjetartalmának meghatározásán alapul, melynek segítségével következtethetünk ezek koncentrációjára. Az eszköz segítségével a minta elektromos vezetőképessége megállapítható és számszerű értékévé transzformálható.

Vizsgálatunk során a könnyfilm ozmolaritásának meghatározására a TearLab Osmolarity System ozmométert használtuk (TearLab Corp., San Diego, CA, USA). A rendszer egy kézi eszközt tartalmaz, amelybe egyszerhasználatos, gyárilag egyenként csomagolt, polikarbonát chip kártyát tartalmazó mérőfejet helyeztünk minden mérés előtt. A mintagyűjtés a szemrés alsó áthajlásának temporális részén lévő könnymeniszkusból történt passzív kapilláris elven. Ennek hatására a minta azonnal a mérőcsatornába jut, így a párolgás hatása kizárható. A mintagyűjtés folyamata mindössze néhány másodpercet vett igénybe, ezáltal a reflexes könnytermelés hígító hatása is csökkent. A páciensektől vett minta mennyisége megközelítőleg 50 nL volt. A mintavételt követően a chipet tartalmazó kézi fejet a leolvasóba helyeztük. A minta ozmolaritását a készülék kevesebb, mint 1 perc alatt a kijelzőn mOsmol/L mértékegységben számszerűsítette.

3.1.2.7. A könny szekréción sebesség meghatározása

Az alsó áthajlás könnymeniszkuszának temporális részéről, stimulálás nélküli könnyminta gyűjtése történt üveg kapilláriscső segítségével (Haematokrit-Kapillaren, Na-Heparin 3.0 IU/kapillare, 75 mm/60 μ L, Hirschmann Laborgerate, Eberstadt, Németország). Különös figyelmet fordítottunk arra, hogy a mintavételhez használt kapilláriscső ne érjen hozzá sem a

szemhéjakhoz, sem a szemfelszínhez, ezáltal az irritációt a minimálisra csökkentettük. A könnymintavétel minden esetben 11 és 16 óra között történt.

A könnymintavétel idejét stopperórával mértük. A mintavétel ideje addig tartott, míg a kapilláriscső megtelt könnyel, vagy a könny mozgása megszűnt. A könny mennyiségét a kapilláriscsőben lévő folyadékoszlop hosszának és a cső ismert átmérőjének értékei alapján határoztuk meg. A könny szekréciós sebességét a könny mennyiség és a könnymintavételi idő hányadosából kalkuláltuk ki.

3.2. Második vizsgálat

Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata SSc-ben

3.2.1. Betegek és egészséges kontrolllok

A betegcsoportba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai Tanszék járóbeteg szakrendelésén megjelent és az osztályon kezelt SSc-ben szenvedő betegeket válogattunk be. Az SSc diagnózisának felállítása az aktuális nemzetközi kritériumrendszernek megfelelően történt. A beválogatáskor és hosszú követési idő során is kizárható volt a másodlagos Sjögren-szindróma valamennyi beteg esetében. Beválogatási kritérium volt, hogy a betegek és a kontrollcsoport tagjai sem a vizsgálat napjaiban, sem a megelőző két hétben nem használtak semmilyen szemcseppet. Továbbá szemhéj-rendellenesség, kontaktlencse-viselés és kortikoszteroidokkal történő kezelés is kizáró kritérium volt. Vizsgálataink idején a betegek nem részesültek immunszuppresszív kezelésben.

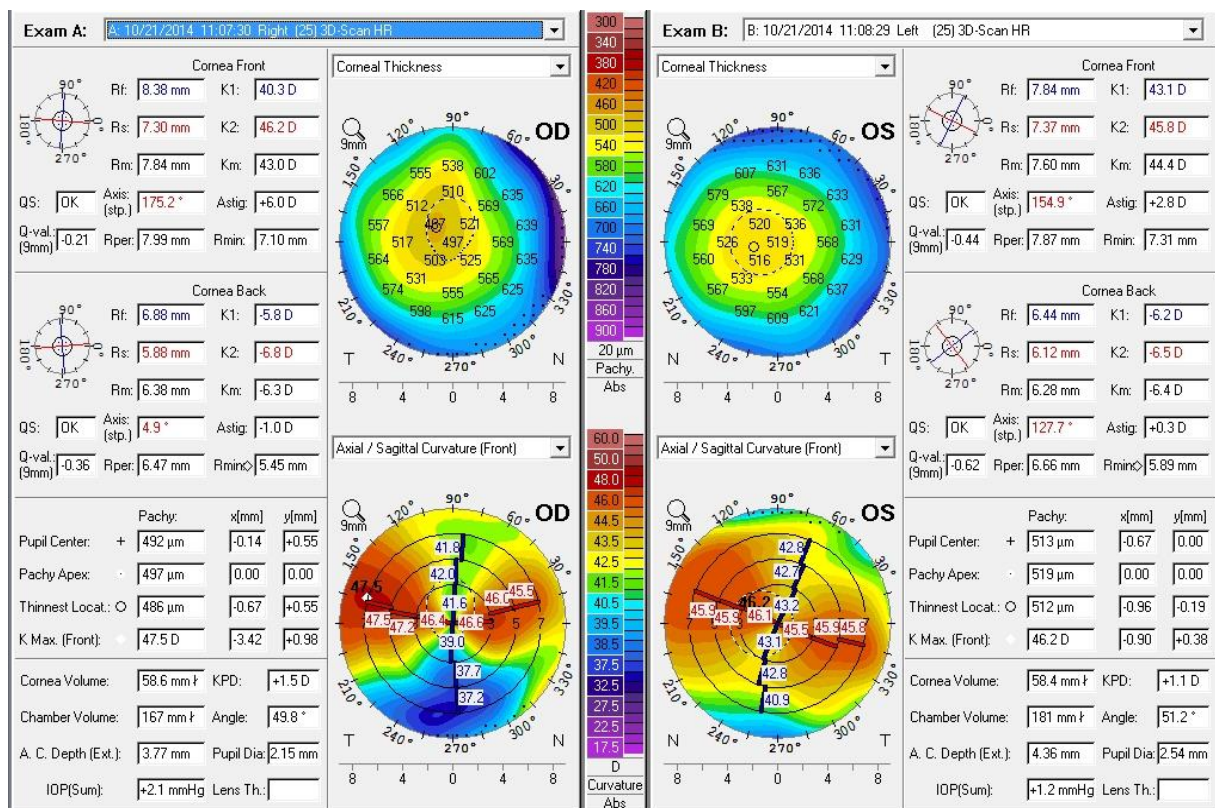
Rögzítésre került a betegek életkora és a betegségben eltöltött időtartam.

A korban és nemben a betegcsoporthoz illeszkedő egészséges kontrolllok azok közül a páciensek közül kerültek ki, akik rutinszerű kivizsgálásra jelentkeztek kisebb refrakciós hibák ($\pm 1,0$ dioptriával) miatt, és kórelőzményükben sem autoimmun, sem egyéb szisztémás, sem pedig kötőszöveti megbetegedés nem szerepelt.

3.2.2. A szem elülső szegmentumának vizsgálata SSc-s betegekben Pentacam készülékkel

A szem elülső szegmentumáról nem tágitott pupilla mellett Pentacam készülékkel (Pentacam HR, Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Germany) végeztünk méréseket, mindkét szemem 3 egymást követő mérés átlagát vettük figyelembe. A magas felbontású Scheimpflug-kamera saját szoftvere segítségével a következő paramétereket vizsgáltuk (3. ábra):

- keratometriás érték a leglaposabb tengelyben (K1)
- keratometriás érték a legmeredekebb tengelyben (K2)
- átlagos keratometriás érték (K_m)
- pachymetriai adatok (cornea centrum vastagság - CCT, csúcs, legvékonyabb hely és maximális törőerő - K_{max})
- szaruhártya térfogat (corneal volume - CV)
- elülső csarnok térfogat (anterior chamber volume - ACV)
- elülső csarnok mélység (anterior chamber depth - ACD)
- elülső csarnok szögzsélesség (anterior chamber axis - ACA)
- pupilla átmérő.

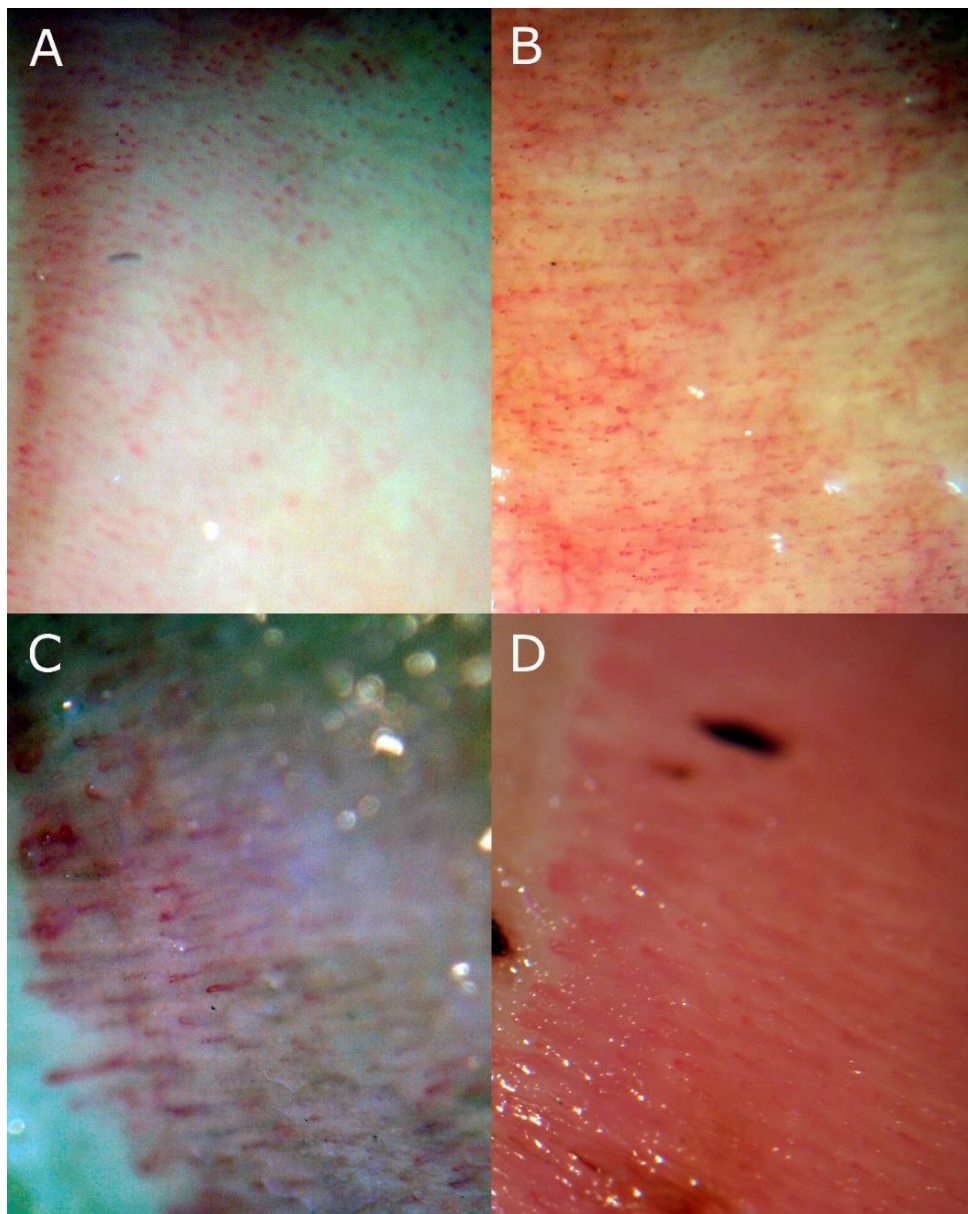


3. ábra

SSc-s beteg elülső szegmentumáról készült Pentacam felvétel. SSc: szisztémás sclerosis

3.2.3. Kapillármikroszkópia (nailfold capillaroscopy, NFC)

A kapillármikroszkópia egyszerű, noninvazív, az autoimmun betegségek diagnosztikájában használatos differenciál diagnosztikai módszer. A kapillármikroszkóp olyan fénymikroszkóp, melyben hideg halogén fényforrás megvilágítása segítségével látható a bőr kapillaris hálózata. A kapillárisurkok más bőrterületeken a felszínre merőlegesen futnak, viszont a körömágy széli részén a bőrfelszínnel párhuzamosan. Ezért az esetleges elváltozások a körömágy széli részén jól tanulmányozhatóak (4. ábra).



4. ábra

Kapillármikroszkóppal SSc-ben észlelhető különböző súlyosságú mikrovaszkuláris eltérések képe. Prof. Szücs Gabriella anyaga nyomán. A: normális kapillármikroszkópos kép; B: korai fázis; C: aktív fázis; D: késői fázis

Vizsgálatunk során a kapott eredményeket a következőképpen kategorizáltuk:

normális kapillármikroszkópos kép – ép kapilláris rajzolat

korai fázis (early) – néhány megnagyobbodott vagy óriás kapilláris, minimális számú kapilláris vérzés, viszonylag jól megőrzött kapilláris eloszlás, kifejezett kapilláris veszteség nem látható

aktív fázis (active) – gyakori óriás kapillárisok, számos kapilláris vérzés, mérsékelt kapillárisvesztés, a kapillárisok enyhe dezorganizációja hiányzó vagy enyhe fokú kapilláriselágazódásokkal

késői fázis (late) – a kapillárisok szabálytalan megnagyobbodása, kevés vagy hiányzó óriás kapilláris és vérzés, nagyfokú kapillárisvesztés, súlyosan kiterjedt avaszkuláris területek, neovaszkularizáció (*Cutolo és mtsai. 2007*)

SSc-s páciensek esetén a kapillármikroszkópia nemcsak a diagnózis korai felállításában, hanem a mikrovaszkuláris eltérések súlyosságának megítélésében is segítséget nyújt. A kapillármikroszkópos eltérésekből további következtetéseket lehet levonni a belső szervek elváltozásaira vonatkozóan, mert pl. a kapillármikroszkópos eltérések korrelálhatnak a tüdőfibrosis súlyosságával.

3.2.4. Laboratóriumi vizsgálatok

Laboratóriumi vizsgálatok során szérumból határoztuk meg a betegek C-reaktív protein (CRP)-szintjét és autoantitest-profilját, elsődlegesen az anti-centromer antitest, az anti-nukleáris faktor [ANF], és az anti-topoizomeráz I [Scl-70] szintekre koncentrálna.

3.3. Statisztikai elemzés

Első vizsgálatunk során kapott eredményeink statisztikai elemzéséhez a GraphPad Prism 7.02 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA) statisztikai szoftvert alkalmaztuk. Az értékek Gauss eloszlását D'Agostino-Pearsons teszttel, valamint Shapiro-Wilk normalitás teszttel

vizsgáltuk, majd az értékek összehasonlításához független mintás T tesztet alkalmaztunk Welch korrelációval, vagy a nélkül, attól függően, hogy az adatok között volt-e szignifikáns eltérés. Az adatok átlagértékei vannak feltüntetve (\pm SD). A 0,05-nél alacsonyabb P-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Második vizsgálatunkban a betegek és a kontrollok adatait független mintás t-próbával hasonlítottuk össze a Levene-féle egyenlőség-egyenértékűség szerinti vizsgálat szerint, a Gauss-adatok Kolmogorov-Smirnov normális tesztekkel való igazolása után. Nem paraméteres eloszlás esetén Mann-Whitney U tesztet használtunk. ANOVA segítségével több csoport átlagát hasonlítottunk össze. A kategorikus adatok összehasonlítására Chi²-tesztet és Fisher-féle pontos tesztet használtunk. A változók közötti korrelációs együtthatókat Pearson vagy Spearman módszerével (r) számítottuk ki. Az adatokat átlagban (\pm SD) vannak feltüntetve. A 0,05-nél kisebb P-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS 24 statisztikai szoftvert (IBM Corp., Armonk, New York, USA) használtuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Első vizsgálat

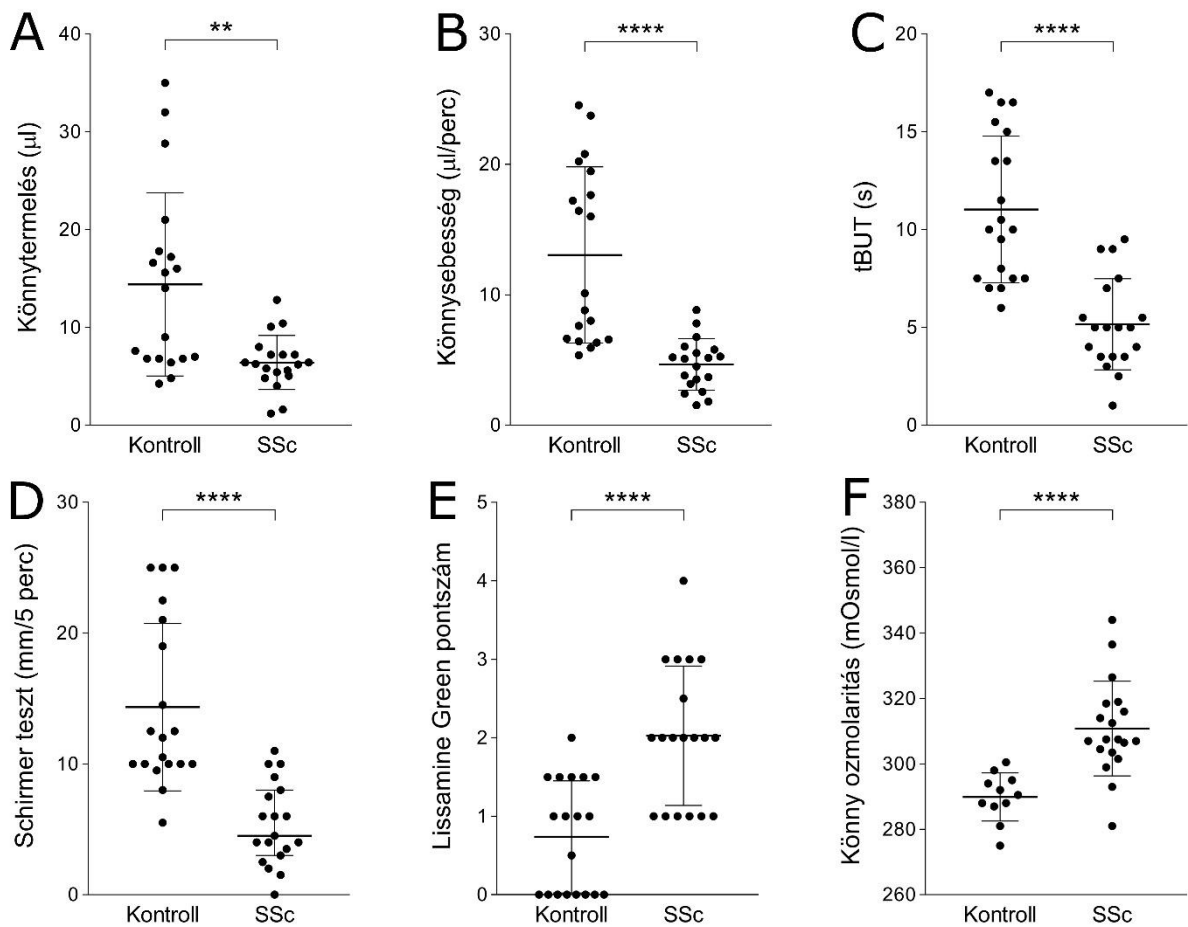
A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelése SSc-s betegekben

4.1.1. A betegek és kontrollok demográfiai jellemzői

Az első vizsgálatba bevont 19 SSc-s beteg (17 nő és 2 férfi) átlagéletkora $59,11 \pm 7,73$ év volt, mindannyian a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai Tanszék Járóbeteg Szakrendelésén kezelt betegek voltak. Többségük hosszú ideje – átlagosan $19,79 \pm 11,42$ éve szenvedett SSc-ben. Kontrollként korban és nemben a vizsgált betegpopuláció jellemzőinek megfelelő, 19 egészséges önkéntest vizsgáltunk, akik közül 17 nő és 2 férfi volt (átlagéletkoruk $53,11 \pm 18,11$ év). Sem az életkor, sem a nemek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

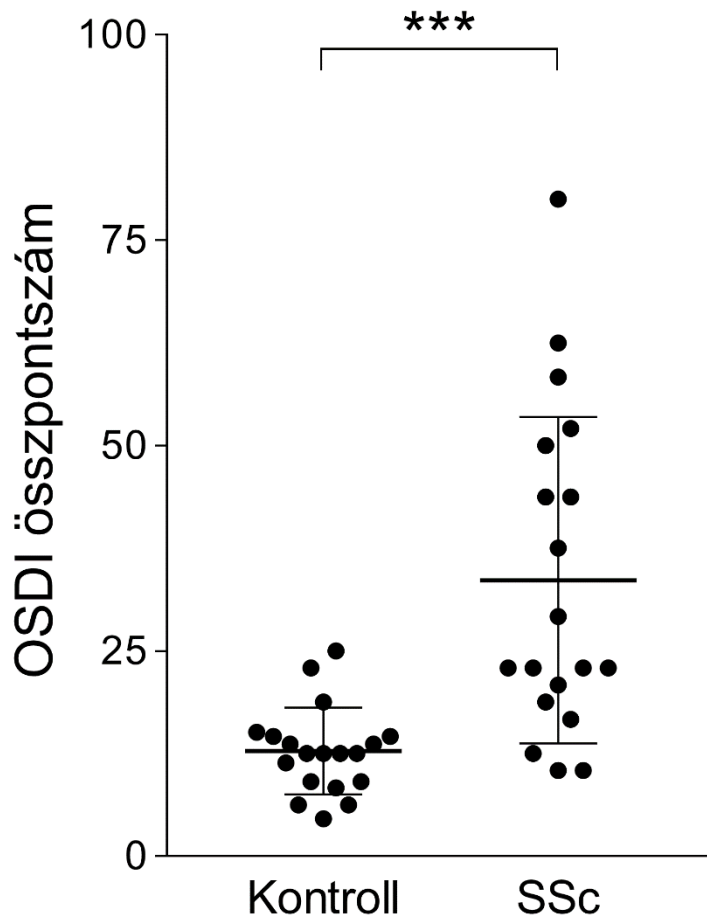
4.1.2. A szemészeti vizsgálatok eredményei

Az átlagos könnytermelés $6,4 \pm 2,76$ μL volt az SSc-ben szenvedő betegek esetében és $14,39 \pm 9,36$ μL volt a kontroll csoportban ($p < 0.01$) (5. ábra A). A könnysebesség $4,65 \pm 1,96$ $\mu\text{L}/\text{min}$, valamint $13,04 \pm 6,75$ $\mu\text{L}/\text{min}$ volt ($p < 0.0001$) (5. ábra B). A könnyminta gyűjtés ideje 28 és 158 s között változott. Az átlagos tBUT érték $5,16 \pm 2,33$ s volt az SSc-s betegekben, míg $11,03 \pm 3,75$ s a kontroll csoportban ($p < 0.0001$) (5. ábra C). A betegeknél a Schirmer-I teszt $5,39 \pm 3,16$ mm/5 percnél, a kontroll csoportban pedig $14,34 \pm 6,39$ mm/5 percnél adódott ($p < 0.0001$) (5. ábra D). Az LG festés pontszáma $2,03 \pm 0,89$ volt az SSc-s betegekben és $0,74 \pm 0,71$ a kontrolloknál ($p < 0.0001$) (5. ábra E). A könny ozmolaritása átlagosan $310,8 \pm 14,47$ mOsmol/L volt a betegeknél, a kontrolloknál pedig $289,9 \pm 7,36$ mOsmol/L ($p < 0.0001$) (5. ábra F). Vizsgált SSc-s betegeink esetében az átlagos OSDI-érték $33,6 \pm 19,86$, míg a kontroll személyek esetében $12,8 \pm 5,29$ volt ($p < 0.001$) (6. ábra).



5. ábra

A kontrollcsoport (bal) tagjainak és az SSc-s páciensek (jobb) könnytermelés (μl), könnysebesség (μl/min), tBUT (s), Schirmer-I (mm/5 min), lisszamin-zöld pontszám, ozmolaritás (mOsmol/L) értékei.
 A: könnytermelés, B: könnysebesség, C: tBUT, D: Schirmer-I teszt; E: LG, F: ozmolaritás;
 SSc: szisztémás sclerosis; tBUT: könnyfilm felszakadási idő; **: $p < 0.01$; ****: $p < 0.0001$



6. ábra

A kontrollcsoport tagjainak SSc-s páciensek OSDI és OSDI összpontszáma. OSDI: Szemfelszíni Betegség Kérdőív; ***: $p < 0.001$

4.1.3. A szemszárazság objektív tünetei és szubjektív panaszai közötti összefüggések

Általánosságban az objektív klinikai tesztek és a szubjektív panaszok közötti korrelációk gyengének bizonyultak.

A kontrollok vonatkozásában az életkor és az objektív tünetek közül a könnysebesség, a tBUT, és a Schirmer-I teszt között igazolódott szignifikánsan negatív, az LG pontszám vonatkozásában pedig szignifikánsan pozitív korreláció (2.A táblázat).

Kontroll életkor (év) vs.	Könnnytermelés (µL)	Könnnysebesség (µL/perc)	tBUT (s)	Schirmer-I teszt (mm/5 perc)	Lisszamin-zöld pontszám	Könnny ozmolaritás (mOsmol/L)	OSDI összpontszám
r	-0,190	-0,696	-0,653	-0,622	0,632	0,403	0,201
P	0,4358	0,0009	0,0024	0,0044	0,0037	0,2191	0,4094

2.A táblázat

A könnny paraméterek, az OSDI összpontszám és az életkor összefüggései a kontrollokban. tBUT: könnnyfilm felszakadási idő; OSDI: Szemfelszíni Betegség Kérdőív; r: korrelációs együttható; P: szignifikancia

Az SSc-s betegek esetében sem a betegek életkora, sem pedig a betegség fennállásának időtartama és az objektív tünetek közötti összefüggés elemzése nem mutatott szignifikáns összefüggést (2.B és 2.C táblázatok).

SSc-s betegek életkora (év) vs.	Könnnytermelés (µL)	Könnnysebesség (µL/perc)	tBUT (s)	Schirmer-I teszt (mm/5 perc)	Lisszamin-zöld pontszám	Könnny ozmolaritás (mOsmol/L)	OSDI összpontszám
r	-0,381	-0,295	-0,138	-0,329	0,165	0,114	-0,096
P	0,1075	0,2195	0,5722	0,1696	0,4991	0,6416	0,6949

2.B táblázat

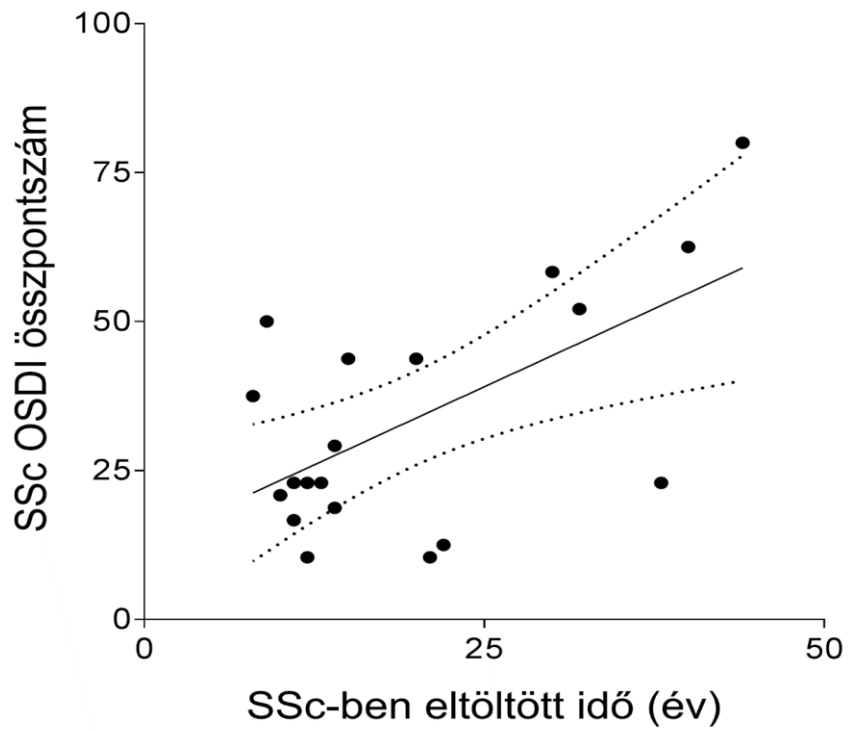
A könnny paraméterek, az OSDI összpontszám és az életkor összefüggései SSc-ben. SSc: szisztémás sclerosis; tBUT: könnnyfilm felszakadási idő; OSDI: Szemfelszíni Betegség Kérdőív; r: korrelációs együttható; P: szignifikancia

SSc-s betegek betegségben eltöltött idő (év) vs.	Könnnytermelés (µL)	Könnnysebesség (µL/perc)	tBUT (s)	Schirmer-I teszt (mm/5 perc)	Lisszamin-zöld pontszám	Könnny ozmolaritás (mOsmol/L)	OSDI összpontszám
r	0,257	-0,291	-0,036	-0,067	0,110	-0,088	0,603
P	0,2883	0,2275	0,8828	0,7831	0,6541	0,7191	0,0063

2.C táblázat

A könnny paraméterek, az OSDI összpontszám és a betegségben eltöltött idő összefüggései SSc-ben. SSc: szisztémás sclerosis; tBUT: könnnyfilm felszakadási idő; OSDI: Szemfelszíni Betegség Kérdőív; r: korrelációs együttható; P: szignifikancia

A betegek vonatkozásában szignifikánsan pozitív korrelációt egyedül az OSDI érték és az SSc fennállásának időtartama között sikerült igazolnunk ($r= 0.6031$, $P= 0.0063$) (7. ábra).



7. ábra

Korreláció az SSc betegcsoport OSDI értéke és a betegségben eltöltött idő között. A folyamatos vonal a lineáris illesztést mutatja, míg a pontozott vonal a konfidencia intervallumot. SSc: szisztémás sclerosis; OSDI: Szemfelszíni Betegség Kérdőív

4.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata SSc-ben

4.2.1. A betegek és kontrollok demográfiai jellemzői

A második vizsgálatunkba 32 SSc-ben szenvedő beteget vontunk be, 27 nőt és 5 férfit, átlagéletkoruk $62,09 \pm 12,87$ év volt, átlagosan $16,56 \pm 8,61$ éve szenvedtek sclerodermában, közülük 27-en a betegség limitált formájában, míg 5-en a diffúz cutan formában. A vizsgálatokban kontrollként korban és nemben a vizsgált betegpopuláció jellemzőinek megfelelő 39 egészséges önkéntes vett részt, 33 nő és 6 férfi, átlagéletkoruk $62,05 \pm 11,25$ év volt. Nem volt szignifikáns különbség az életkor és a nemek vonatkozásában a két csoport között.

4.2.2. A szemészeti és klinikai vizsgálatok eredményei

A legjobb korrigált látásélesség az SSc-s pácienseknél átlagosan $0,84 \pm 0,17$ volt a jobb szemén, $0,81 \pm 0,16$ a bal szemén, míg a kontroll csoport esetében ez $0,81 \pm 0,16$ és $0,81 \pm 0,22$ volt.

A beteg csoportban mért IOP érték a jobb szemén átlagosan $15,59 \pm 2,47$ Hgmm, a bal szemén $15,84 \pm 2,41$ Hgmm, míg a kontroll csoportban $16,23 \pm 2,93$ Hgmm és $15,69 \pm 2,61$ Hgmm volt. Sem a legjobb korrigált látásélesség, sem pedig az IOP tekintetében nem bizonyult szignifikánsnak a különbség.

A tBUT értéke átlagosan $4,47 \pm 2,55$ s-nak adódott az SSc-s páciensek jobb szemén és $5,09 \pm 3,14$ s-nak a bal szemén, míg a kontrollok esetében ezek az értékek $9,85 \pm 2,91$ s és $9,9 \pm 2,92$ s voltak. Schirmer-I teszttel a betegek jobb szemén átlagosan $4,78 \pm 3,21$ mm/5 perc, a bal szemén $5,44 \pm 3,21$ mm/5 perc, a kontrollok esetében $10,59 \pm 2,32$ mm/5 perc és $10,69 \pm 2,35$ mm/5 perc értékeket kaptunk.

Az OSDI szám a betegek körében $27,08 \pm 12,66$, a kontrolloknál $14,51 \pm 9,11$ volt.

Az SSc-s betegek átlagos CRP értéke $3,76 \pm 3,74$ mg/L, az antitestek közül az anti-Sc1-70 átlagos szintje $15,76 \pm 14,55$ U/mL volt. A betegek közül 4 (12,5%) ACA pozitivitást, míg 24 (75%) ANF pozitivitást mutatott.

A 32 SSc-ben szenvedő beteg közül 13-nál korai, 10-nél aktív, 8 betegnél pedig késői NFC elváltozásokat regisztráltunk (3. táblázat).

	SSc (n= 32)		Kontroll (n= 39)	P
	átlag±SD			
Kor (év)	62,09±12,87		62,05±11,25	0,998
Betegség időtartama (év)	16,56±8,61		-	-
CRP (mg/L)	3,76±3,74		-	-
Scl-70 antitest (U/mL)	15,76±14,55		-	-
OSDI érték	27,08±12,66		14,51±9,11	<0,001
tBUT (s)	J	4,47±2,55	9,85±2,91	<0,001
	B	5,09±3,14	9,90±2,92	<0,001
Schirmer-I teszt (mm/5 min)	J	4,78±3,21	10,59±2,32	<0,001
	B	5,44±3,21	10,69±2,35	<0,001
BCVA	J	0,84±0,17	0,81±0,16	0,450
	B	0,81±0,16	0,81±0,22	0,705
IOP (Hgmm)	J	15,59±2,47	16,23±2,93	0,446
	B	15,84±2,41	15,69±2,61	0,866
n (%)				
Férfi	5 (16%)		6 (15%)	1,000
Nő	27 (84%)		33 (85%)	
Limitált SSc	27 (84%)		-	-
Diffúz SSc	5 (16%)		-	-
Anticentromer antitest+	4 (13%)		-	-
Anticentromer antitest-	27 (87%)		-	-
ANF+	24 (77%)		-	-
ANF-	7 (23%)		-	-
NFC:				
korai	13 (42%)		-	-
aktív	10 (32%)		-	-
késői	8 (26%)		-	-
Schirmer-I ≥10 mm/5 min	27 (84%)		12 (31%)	<0,001
<10 mm/5 min	5 (16%)		27 (69%)	
LG érték J/B				
0	0/0		15/15	-
1	6/6		18/18	
2	13/13		6/6	
3	13/13		0/0	
Lisszamin-zöld érték				
2-3	26 (81%)		6 (15%)	<0,001
0-1	6 (19%)		33 (85%)	

3. táblázat

A demográfiai adatok, a látásélesség, az IOP és a klinikai változók összehasonlítása az SSc-s betegek és kontrollok esetén (átlag±SD és %). SSc: szisztémás sclerosis; IOP: intraocularis nyomás; CRP: C-reaktív protein; Scl-70: scleroderma antigén; OSDI: Szemfelszíni Betegség Kérdőív; tBUT: könnyfilm felszakadási idő; BCVA: legjobb korrigált látóélesség; IOP: legjobb korrigált látóélesség; ANF: antinukleáris factor; NFC: kapillaroszkópia, LG: lisszamin-zöld; P: szignifikancia; J: jobb szem; B: bal szem

Az egyéb szemészeti eltérések közül az SSc-s betegek között cataracta 4 beteg 8 szemében (12,5%), makula degeneráció 1 beteg 2 szemében (3,1%) és súlyos retinalis pigmentepitheliopathia is 1 beteg 2 szemében (3,1%) fordult elő. A kontrollok körében cataractát 6 beteg 12 szemében (15,4%), makula degenerációt 2 beteg 1-1 szemében (2,6%), retinalis pigmentepitheliopathiát pedig 2 beteg 4 szemében (5,1%) diagnosztizáltunk. Az SSc-s betegcsoportban egyéb, az elülső szegmentumot érintő eltérések közül a szemhéjak merevségét 4 (12,5%), blepharist 2 (6,3%), sekély conjunctivális áthajlásokat 5 (15,6%) betegnél észleltünk, valamennyiüknél mindkét oldalon megfigyelhetőek voltak az elváltozások.

4.2.3. Corneális paraméterek elemzése Pentacam készülékkel

A Pentacam készülék által mért valamennyi pachymetriás érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a betegek körében, illetve a maximális cornealis törőerő (K_{max}) szignifikánsan emelkedett volt. A jobb szemén mért CV értékek és a bal szemén mért ACD értékek az SSc-s betegeknél csökkent szintet mutattak, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a betegek és kontrollok között az ACV és ACA eredmények tekintetében. Érdekes módon ezek a inkongruenciák nem minden esetben bizonyultak bilaterálisnak, hanem több parameter vonatkozásában csak az egyik oldalt érintették (4. táblázat).

Elülső szegmentum paraméterek	Oldal	SSc (n= 32)	Kontroll (n= 39)	P
Elülső cornea K1 (D)	J	43,63±1,37	42,87±1,11	0,012
	B	43,52±1,27	42,91±1,04	0,030
Elülső cornea K2 (D)	J	44,36±1,31	43,55±1,12	0,006
	B	44,51±1,58	43,57±1,08	0,004
Elülső átlagos cornea törőerő (K _m) (D)	J	43,95±1,30	43,21±1,11	0,011
	B	43,99±1,28	43,24±1,04	0,008
Cornea elülső felszín asztigmatizmus (D)	J	-0,54±0,72	-0,37±0,69	0,310
	B	-0,54±1,52	-0,39±0,71	0,584
Hátulsó cornea K1 (D)	J	-6,18±0,27	-6,12±0,21	0,254
	B	-6,17±0,218	-6,10±0,224	0,201
Hátulsó cornea K2 (D)	J	-6,50±0,246	-6,38±0,250	0,056
	B	-6,55±0,300	-6,42±0,223	0,030
Hátulsó átlagos cornea törőerő (K _m) (D)	J	-6,33±0,243	-6,25±0,221	0,127
	B	-6,34±0,215	-6,26±0,220	0,098
Cornea hátsó felszín asztigmatizmus (D)	J	0,31±0,18	0,27±0,13	0,279
	B	0,37±0,25	0,31±0,12	0,356
Pachy középpont (µm)	J	547,25±25,63	567,77±27,35	0,002
	B	550,66±24,75	566,74±27,32	0,012
Pachy csúcspont (µm)	J	549,81±24,15	556,85±86,90	0,006
	B	552,06±23,61	568,10±27,79	0,021
Pachy legvékonyabb (µm)	J	543,31±25,68	563,26±27,06	0,002
	B	544,44±27,73	563,03±27,54	0,006
K _{max} (D)	J	44,96±1,19	44,10±1,15	0,003
	B	45,50±2,47	44,17±1,12	0,004
CV (mm ³)	J	59,74±2,95	61,33±3,60	0,049
	B	60,13±2,91	61,26±3,39	0,143
ACV (mm ³)	J	123,84±38,38	132,41±32,45	0,312
	B	129,91±36,04	135,49±32,65	0,496
ACD (mm)	J	3,08±0,549	3,29±0,582	0,101
	B	3,13±0,704	3,33±0,594	0,041
ACA (°)	J	30,19±8,45	31,12±6,82	0,612
	B	31,67±8,18	31,85±6,72	0,921

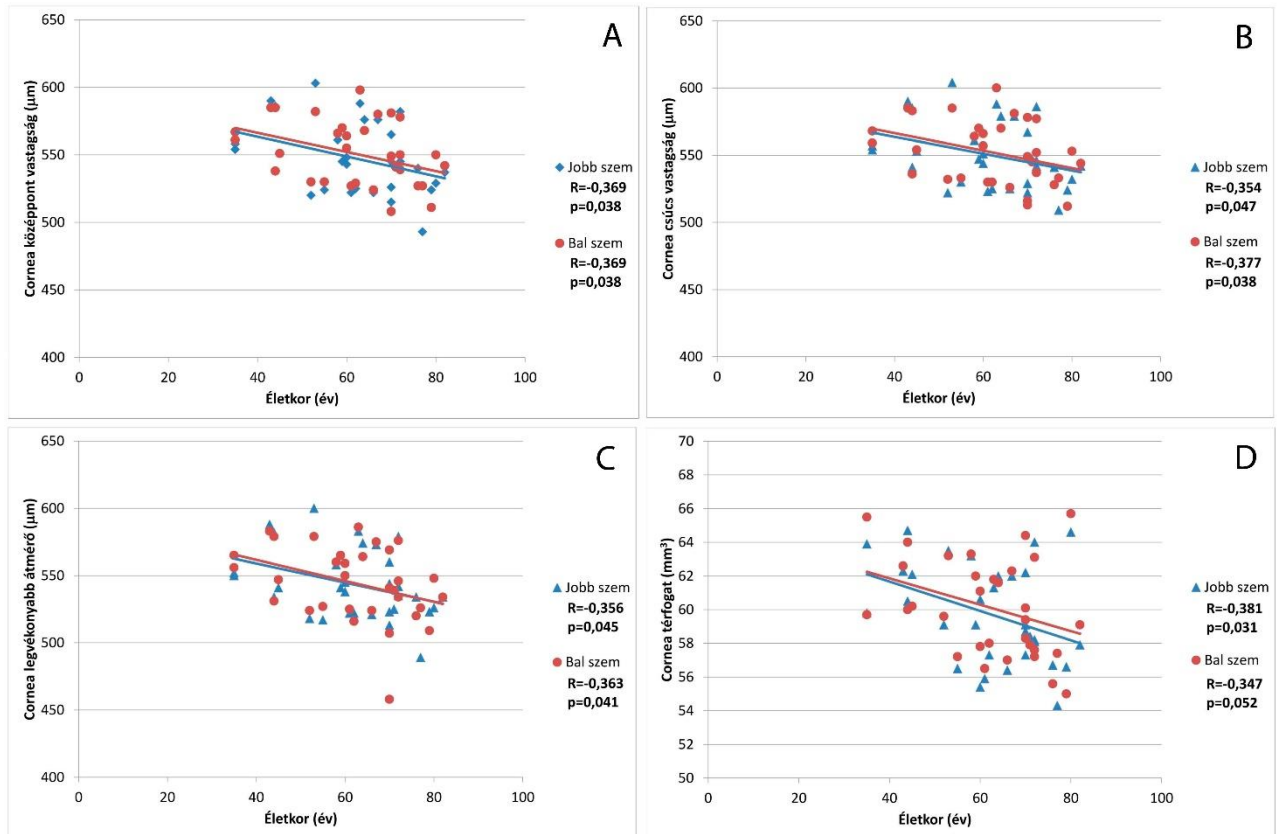
4. táblázat

Elülső szegmentum paraméterek (átlag± SD) összehasonlítása SSc-s betegcsoport és a kontrollcsoport között.

K1: keratometriás érték a leglaposabb tengelyben; K2: keratometriás érték a legmeredekebb tengelyben;

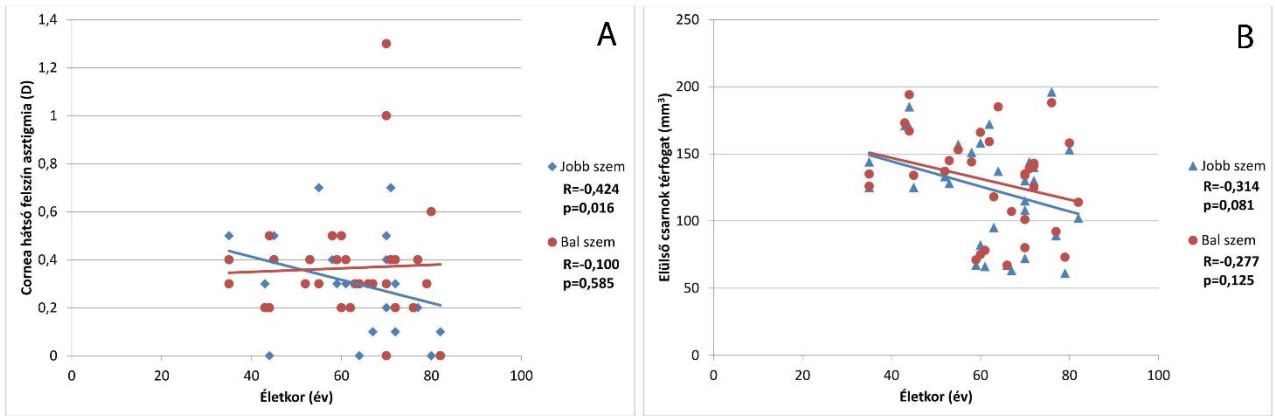
K_m: átlagos keratometriás érték; K_{max}: legnagyobb törőerő; CV: szaruhártya térfogat; ACV: elülső csarnok térfogat; ACD: elülső csarnok mélység; ACA: elülső csarnok szög szélesség; P: szignifikancia; J: jobb szem; B: bal szem

A korrelációs vizsgálatok alapján a betegekre vonatkozóan szignifikáns negatív korreláció igazolódott a pachymetriás értékek és az életkor (8.A és 8.B ábra), valamint a betegség fennállásának időtartama között (9.A és 9.B ábra), de nem találtunk összefüggést a KCS objektív tünetei tekintetében.



8.A ábra

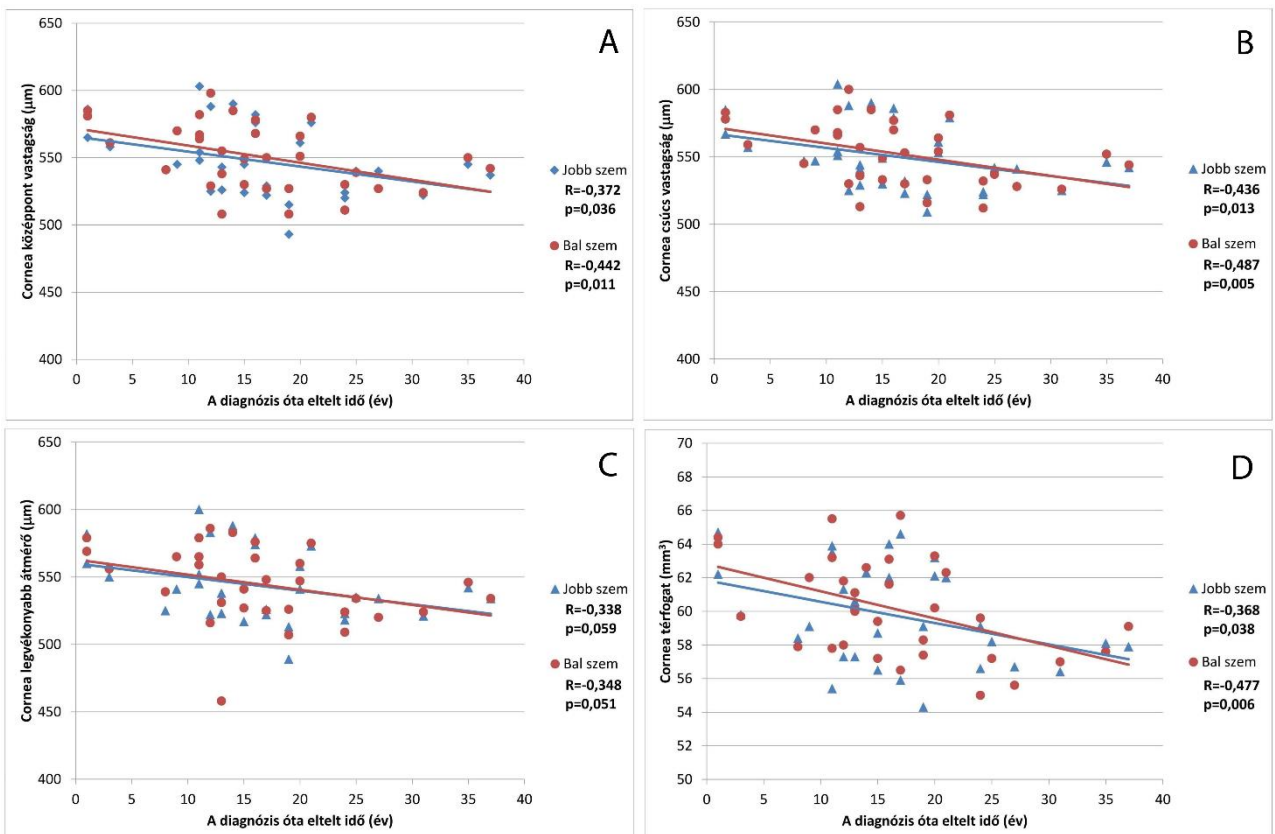
A pachymetriás értékek és az SSc-s betegek életkora közötti korreláció. A: cornea középpont vastagság, B: cornea csúcs vastagság, C: cornea legvékonyabb átmérő, D: cornea térfogat. SSc: szisztémás scleroszis; p: szignifikancia



8.B ábra

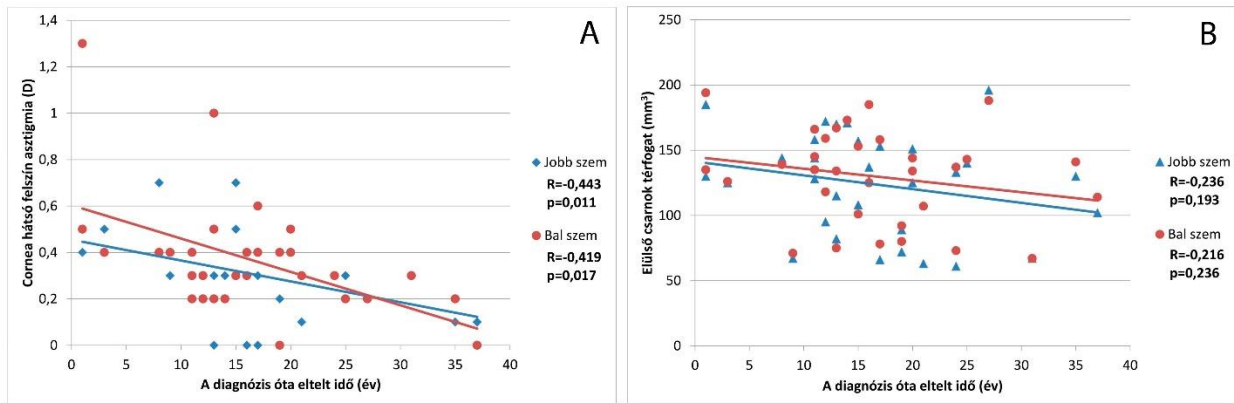
További elülős szegmentum paraméterek és az SSc-s betegek életkora közötti korreláció.

A: cornea hátsó felszín asztigmia, B: elülős csarnok térfogat. SSc: szisztémás sclerososis; p: szignifikancia



9.A ábra

A pachymetriás értékek és a betegségben eltöltött idő közötti korreláció SSc-s betegeknél; B: cornea középpont vastagság; C: cornea csúcsvastagság; D: cornea legvékonyabb átmérő; E: cornea térfogat; F: elülős csarnok térfogat; SSc: szisztémás sclerososis; p: szignifikancia

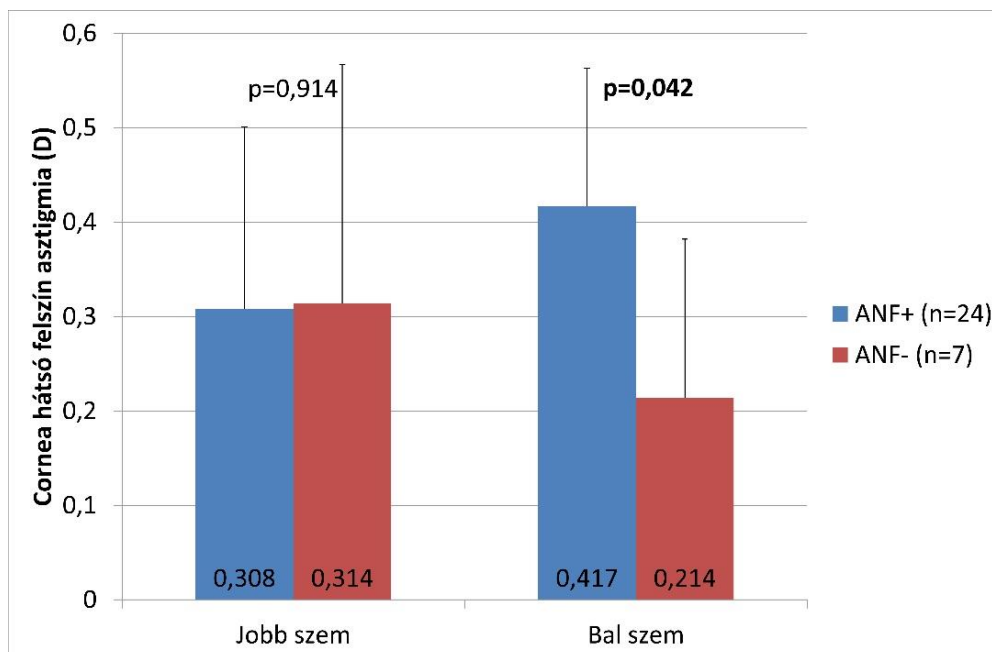


9.B ábra

Pentacam értékek és a betegségben eltöltött idő közötti korreláció SSc-s betegeknél. A: cornea hátsó felszín asztigmia; B: elülső csarnok térfogat. SSc: szisztémás sclerosis; p: szignifikancia

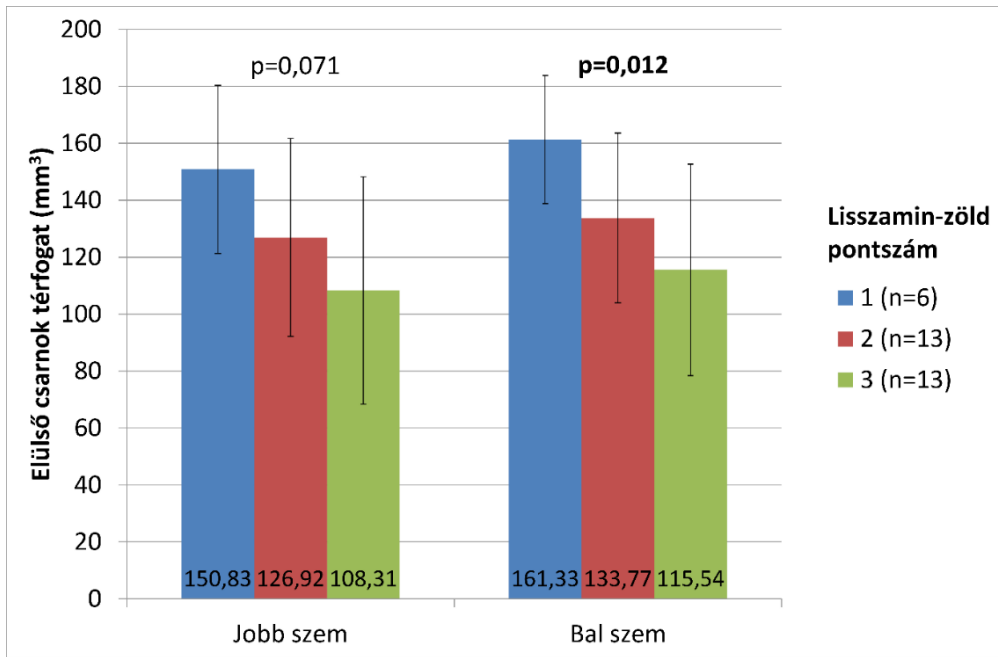
Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a Pentacam által mért adatok és a klinikai változók közötti összefüggések gyengének bizonyultak.

Szignifikáns korrelációt csak a corneális hátsó astigmia és az ANF pozitivitás között (10. ábra), valamint az LG pontszám és az elülső csarnok térfogat között (11. ábra) tudtunk kimutatni egy-egy oldal vonatkozásában.



10. ábra

A corneális hátsó astigmia és az ANF közötti korreláció SSc-ben. SSc: szisztémás sclerosis; ANF: antinukleáris factor; p: szignifikancia



11. ábra

A lisszamin-zöld pontszám és az elülő csarnok térfogat közötti korreláció SSc-ben. SSc: szisztémás sclerosis; p: szignifikancia

5. MEGBESZÉLÉS

Az SSc egy krónikus autoimmun betegség, amely számos szervet és szövetet – köztük a szemet és a periocularis szöveteket – érinthet, ennek ellenére kevés tanulmány foglalkozik a kórkép szemészeti manifesztációinak vizsgálatával, ezek is többnyire esetriportok. Csak néhány átfogó tanulmány született ebben a témában, de mivel az SSc ritka kórkép, így ezek a közlemények is viszonylag alacsony betegszámú feldolgozást tartalmaznak. Mivel a kórkép pathomechanizmusa több tényező előfordulásával definiálható, ezért az SSc-ben szenvedő pácienseknél változatos szemészeti eltéréseket figyeltek meg. A szemészeti manifesztációk a betegség bármelyik szakaszában előfordulhatnak, és magukban foglalhatják mind a szem környéki szöveteket, mind a szemgolyó elülső és hátsó szegmentumát, és közülük néhány akár maradandó látáskárosodást is okozhat (*Gomes és mtsai. 2011; Tailor és mtsai. 2009*).

Vizsgálatainkban az SSc elváltozásai közül a gyakran előforduló száraz szem betegség tüneteit ezen felül pedig az elülső szegmentum paramétereit elemeztük és hasonlítottuk össze egészséges kontroll csoport tagjainak értékeivel.

5.1. A száraz szem betegség objektív klinikai tüneteinek és szubjektív panaszainak értékelésével kapcsolatos eredmények értékelése SSc-ben

Az SSc-ben előforduló KCS irodalmának utóbbi néhány évtizedét áttekintve ki kell emelni, hogy a kettő kapcsolatát már évtizedekkel ezelőtt is észlelték. Stucchi és Geiser a szemészeti manifesztációkat tizennégy – tíz nő és négy férfi – SSc-ben szenvedő betegben vizsgálta. Bár tizenegy betegnél csökkent könnytermelést mutattak ki, viszont igazolt KCS-t nem detektáltak (*Stucchi és Geiser 1967*). Horan 23 SSc-s beteg – 19 nő beteg és 4 férfi beteg – szemészeti elváltozásait dolgozta fel. A betegek 47,82%-ban csökkent könnytermelést és 30,43%-ban manifeszt KCS-t talált, és minden páciens csökkent könnytermelés miatt szubjektív panaszokról számolt be (*Horan 1969*). Az SSc és a szemészeti eltérések közötti kapcsolatról számolt be egy esettanulmányban Anand, aki észrevette, hogy az SSc-s betegek gyakran még akkor is lubrikáló szemcseppeket használtak, ha semmilyen elülső szegmentumot érintő elváltozásuk nem volt (*Anand 1985*). *Rasker és mtsai.* vizsgálatában 26 SSc-s páciens szemészeti manifesztációinak elemzése során hétnek volt Schirmer-I teszt pozitivitása, hatnak

volt abnormális Schirmer-II tesztje, és összességében KCS-re jellemző tünetegyüttes 9 betegben volt jelen (*Rasker és mtsai 1990*).

Gomes és mtsai. SSc-ben szenvedő betegeknél elemezték a KCS objektív és szubjektív jeleinek adatait. Eredményeik azt mutatták, hogy a KCS mérsékelten befolyásolja az SSc betegek életminőségét, és a KCS szubjektív tünetei – melyet OSDI kérdőív segítségével vizsgáltak – nem korrelálnak jól az objektív klinikai tesztek eredményeivel (*Gomes és mtsai 2012*). *Wangkaew és mtsai.* reumatológiai és autoimmun betegségekben szenvedő thai betegek KCS tüneteit elemezték, és az SSc-s betegek körében 54%-os volt a szűk szemnyílás előfordulása (*Wangkaew és mtsai. 2006*). Az SSc-s pácienseknél gyakran előforduló KCS azon kívül, hogy az életminőséget jelentősen befolyásolja, olyan súlyosabb szemfelszíni eltéréseket is okozhat, mint a keratitis punctata superficialis és a keratitis filamentosa (*Hunzelmann és mtsai. 2008*).

Mivel a KCS-ben a TFOS DEWS II Report szerint a könnyfilm instabilitása és hiperozmolaritása, a szemfelszín gyulladása és ennek következtében kialakuló károsodásai együttesen töltenek be etiológiai szerepet, ezért relevánsnak tartottuk az SSc-ben szenvedő páciensek szemészeti vizsgálatát során a könny fiziológiai paramétereinek meghatározását. Mivel nem áll rendelkezésre egyetlen standardizált módszer, amellyel a KCS diagnosztizálható, ezért különböző módszerek használatosak a klinikai gyakorlatban. Ezek lehetnek szubjektív tesztek (például kérdőívek), illetve objektív módszerek, mint a tBUT, a Schirmer, a szemfelszín festődési tesztek (fluorescein, bengál vörös, LG festések) és a conjunctivális impressziós citológia (*Bron és mtsai. 2003, Lopin és mtsai. 2009*).

Az utóbbi években vált ismertté, hogy a könny ozmolaritásának változása is kulcsfontosságú a KCS pathomechanizmusában. Az már jóval régebben ismert, hogy a könny ozmolaritását számos tényező befolyásolja, többek között a csökkent könnyelválasztás, a könny párolgásának növekedése vagy a könnyelvezetés akadályozottsága, illetve a könnyfilm összetétele (*Gilbard és mtsai. 1978; Farris és mtsai. 1986; Lemp és mtsai. 2007b*). Ezek a kórfolyamatok a szemfelszín különböző megbetegedéseiben a könny ozmolaritásának növekedéséhez vezethetnek, de maga a gyulladás is hiperozmolaritáshoz vezet azáltal, hogy megváltozik a könny összetétele (*Farris és mtsai. 1986; Lemp és mtsai. 2007*). A 2017-es DEWS II riport is megerősíti a könnyfilm hiperozmolaritásának a sejtkárosító folyamatokban betöltött szerepét. Mindezek alapján fontosnak tartottuk ezt a paramétert is vizsgálni. Irodalmi adatok alapján az általunk is használt Tear Lab ozmométerrel egészséges egyének könnyében átlagosan $300,8 \pm 7,8$ mOsm/L-t mértek (*Lemp és mtsai. 2011*). Szintén Tear Lab rendszerrel

mérve KCS-ben szenvedő páciensek könnyében enyhe- és mérsékelt KCS esetén az ozmolaritás értéke $315 \pm 11,4$ mOsmol/L (Tomlinson és mtsai. 2006), súlyos KCS-ben szenvedő pácienseknél pedig $336,4 \pm 22,3$ mOsmol/L (Sullivan és mtsai. 2010). Az általunk mért ozmolaritás értékek ezekkel az irodalmi adatokkal jól korrelálnak. Tanulmányunkban az egészséges kontroll csoport könnyében mért ozmolaritás átlagosan $289,9 \pm 7,36$ mOsmol/L, míg az SSc-s páciensek könnyében $310,8 \pm 14,47$ mOsmol/L volt, és a két mért érték közötti szignifikáns különbség alátámasztja a KCS meglétét a vizsgált betegcsoportban.

Korábban már több értékezés is igazolta, hogy az SSc-s betegek könnytermelése gyakran csökkent mértékű, azonban ez nem feltétlenül jelenti a KCS objektív tesztekkel kimutatható meglétét (Stucchi és Geiser 1967; Horan 1969; Rasker és mtsai. 1990; Wangkaew és mtsai. 2006). Esetükben a csökkent könnytermelés a betegség pathomechanizmusával magyarázható, a nagy könnymirigy fibrózisával hozható összefüggésbe (Mancel és mtsai. 1993). A könnymirigy fibrotikus átalakulása, valamint az SSc-re jellemző szisztémás és progresszív vasculopathia, a conjunctiva és az episclera gazdag érellátásának megváltozása következtében további szemfelszíni károsodások alakulhatnak ki. Az előbbieken kívül a csökkent corneális érzékenység is fontos szerepet játszhat a KCS súlyosabb formáinak létrejöttében. Ennek eredményeképpen nem megfelelő a központi idegrendszer felé a visszacsatolási mechanizmus működése, ami elégtelen efferens stimulációt okoz a könnymirigyekben, és ez is csökkent könnytermeléshez vezet (Vitale és mtsai. 2004; Hudson és mtsai. 2009; Tailor és mtsai. 2009). A könnyfilm fokozott párolgását is megfigyelték SSc-s pácienseknél, amelyet a szemhéjak fibrózisa miatt kialakuló csökkent szemhéjmozgás, illetve pislogás okozhat, továbbá krónikus blepharitis és Meibom-mirigy diszfunkció (MGD) is előfordulhat, amely a könny lipid fázisának elégtelenségéből adódóan vezet evaporatív KCS-hoz (Hunzelmann és mtsai. 2008).

Az objektív tesztek általában sokkal pontosabbak a könnytermelés, valamint a szemfelszíni elváltozások megítélésében, míg a kérdőíveken alapuló szubjektív felmérések félrevezetőek is lehetnek, és inkább csak a páciensek követésére alkalmazhatóak (Walt 2004).

Munkacsoportunk SSc-ben szenvedő pácienseknél részletesen elemezte a száraz szem betegség objektív klinikai tüneteit és szubjektív panaszait, valamint összehasonlította egészséges egyének mutatószámaival. A KCS diagnosztikáját számos módszerrel vizsgáltuk, amely vizsgálatok eredményeiből arra következtethetünk, hogy mindössze egy-két módszer nem elég a KCS egyértelmű diagnózisának felállítására. Azt tapasztaltuk, hogy míg a kontroll csoportban szignifikáns korreláció mutatkozott az életkor és az objektív funkcionális könny

tesztek között, addig az SSc-s páciensek esetén az objektív tesztek eredményeit jelentősen befolyásolták olyan egyéni paraméterek, mint az életkor vagy a betegség fennállásának időtartama.

A szubjektív panaszokat értékelő módszer, az OSDI kérdőív alapján megállapított pontérték $33,6 \pm 19,86$ volt az SSc-s páciensek csoportjában a kontroll csoport $12,8 \pm 5,29$ pontjával szemben. A kontroll csoport OSDI értékeinek alacsonyabb volta adódhat abból is, hogy az egészséges egyénekből álló csoport tagjai idejük nagy részét szintén egészséges emberek között töltik, az ő életminőségüket rendszerint nem befolyásolja jelentősen a könnytermelés csökkenése és a korral járó objektív paraméterek romlása. Ezzel ellentétben, az SSc-s betegek egy ritka, progresszív kórképben szenvednek és feltételezhetően, idejük számottevő részét hasonló korú, de relatíve jobb szemészeti állapotú egyének között töltik. Ebből adódóan folyamatosan tudatosulnak bennük a betegségükből adódó szemészeti eltérések, és feltehetően ez a tény is befolyásolhatja őket abban, a kérdőív kitöltése során magasabb értékeket jelöltek meg. Ezek alapján az OSDI önmagában nem választandó a KCS diagnosztizálására, inkább a páciensek követésére, illetve az alkalmazott műkönyv-kezelés hatásának monitorozására ajánljuk.

5.2. Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálatával kapcsolatos eredmények értékelése SSc-ben

Az elülső szegmentum műszeres vizsgálatokkal mérhető jellemzői, köztük a cornea paraméterei kiemelkedő jelentőségűek a szemészeti gyakorlatban. Ezek a mutatók értékes információkkal szolgálhatnak a szemészeti elváltozások közül például glaucoma illetve keratoconus gyanúja esetén a diagnózis felállításában, valamint már igazolódott betegség esetén a progresszió monitorozásában. Továbbá nélkülözhetetlen segítséget nyújtanak intraoculáris lencse (IOL) vagy refraktív műtétek tervezésekor, egyúttal a beavatkozások eredményének elemzésekor, továbbá kontaktlencse illesztéskor.

A cornea érintettségét SSc-ben korábban ritkán tanulmányozták, de kollagénben gazdag felépítése valamint a körülötte elhelyezkedő jelentős conjunctivális- és episclerális érhálózat következtében a cornea különösen érintett lehet kötőszöveti megbetegedésekben. Ezért is irányult figyelmünk vizsgálataink következő szakaszában a corneális paraméterek elemzésére.

Ebben kiemelt jelentőségű a szaruhártya vastagság mérése, melyre a korábban alkalmazott optikai, majd ultrahangos pachymetria eljárások után a technika fejlődésével számos más vizsgálómódszer is elterjedt a gyakorlatban. Mindazonáltal valamennyi ultrahangos pachymetriai méréstől eltérő módszer alkalmazásakor fontos figyelembe venni az eredmények összehasonlításakor azt az ismérvet, hogy ezek a módszerek felül- vagy alul mérhetnek az ultrahangos pachymetriához képest. Bár fellelhető több olyan pachymetriás módszereket összehasonlító közlemény is az irodalomban, amelyben nem találtak szignifikáns különbséget az egyes műszerek által mért CCT értékek vonatkozásában, egy 2004-es tanulmányban viszont az ultrahang biomikroszkópiával végzett mérések eredményei szignifikánsan magasabbak voltak a többi eljárással összehasonlítva (*Javaloy és mtsai. 2004*).

Glaucoma irányú vizsgálatok elvégzésekor a CCT meghatározás jelentősége abban áll, hogy vastagabb CCT esetén a Goldmann-féle applanációs tonométer a valósnál magasabb IOP értéket mutat, vékonyabb CCT esetén pedig alulmér (*La Rosa és mtsai. 2001*). A CCT nemcsak mint a glaucoma diagnosztikai és prognosztikai faktora fontos (*Allanore és mtsai. 2004*), hanem egyéb szisztémás rendellenességekkel (pl. osteogenesis imperfecta, Ehler-Danlos szindróma, Weill-Marchesani szindróma) való összefüggése is igazolt (*Evereklioglu és mtsai. 2002; Swierkowska és mtsai. 2017; Razeghinejad és mtsai. 2006*).

Eddig nagyon kevés tanulmány foglalkozott SSc-s betegek elülső szegmentumának vizsgálatával, még kevesebb azok CCT meghatározásával, de ezek közül szinte minden vizsgálatban igazolódott corneális érintettség (*Sii és mtsai. 2004*). Ismereteink szerint az irodalomban először *Coyle* számolt be SSc-vel összefüggésbe hozható cornea érintettségről egy 22 éves bennszülött ausztrál munkás státuszának ismertetése során. Egyoldali, súlyos corneális léziókat, felszínes szaruhártya fekélyeket írt le, melyeket kis, fehér, kerekded, elmosott szélű homályokként jellemezett, körülöttük enyhe keratitissel; mindezeket az SSc manifesztációjának tartott (*Coyle 1956*).

Az SSc-s páciensek CCT-jével kapcsolatban ellentmondásos eredményeket közöltek. Ebben a témában először *Serup és mtsai.* végeztek megfigyeléseket, ők 32 SSc-s páciens CCT-jét optikai Haag-Streit pachymeterrel végezték vizsgálataikat és emelkedett értékeket találtak, bár a kontroll csoport CCT-je a két szemben 510, illetve 511 μm volt, amelyek az átlagos cornea vastagságnál alacsonyabbak. A CCT és a betegségben eltöltött időtartam közötti összefüggés vizsgálata során azt állapították meg, hogy a CCT a betegség fennállásának első 8 éve alatt növekedett egy plateau értékig. Viszont a kollagén gátlókkal való kezelés során a CCT-ben emelkedést nem tapasztaltak (*Serup és mtsai. 1984*).

A 2000-es évektől egyre több kutatócsoport kezdte el vizsgálni a cornea vastagságot SSc-ben. Egyes kutatások eredményei nem mutattak szignifikáns különbséget a beteg és a kontrollcsoport CCT értékei között ultrahangos pachymetriával mérve (*Gomes és mtsai. 2011*). Ugyanez a munkacsoport megvizsgálta a CCT longitudinális változását is SSc-betegeknél, és az értékek csökkenését figyelték meg, valamint azt állapították meg, hogy SSc esetében nagyobb a glaucoma prevelanciája (*Gomes és mtsai. 2016*). Szintén a közelmúltban Sirius Scheimpflug/Placido topográfiával végzett mérések szerint a fő numerikus paraméterek, beleértve az átlagos CCT-t, a pupillaméretet, a keratometrikus adatokat, az ACA-t, az CV-t és az IOP-t mindkét csoportban hasonlóan bizonyultak mind az SSc-s, mind pedig a kontroll csoportban (*Sahin Atik és mtsai. 2016*).

Egy másik munkacsoport egy ugyancsak 2016-os közleményben csökkent CCT és CV értékekről számolt be SSc-s pácienseknél. Ők hozzánk hasonlóan szintén Pentacam készülékkel végezték méréseiket. Mind az SSc-s, mind a kontroll csoportot alcsoportokra osztották aszerint, hogy Schirmer és BUT tesztek alapján KCS fennállt-e vagy sem. Eredményeik arra világítottak rá, hogy az SSc megbetegedéshez társuló KCS a CCT értékek csökkenéséhez vezetett (*Şahin és mtsai. 2016*). Az SSc-ben mért eltérő CCT eredmények oka lehet az is, hogy a mérések többféle mérőmódszerrel történtek.

Emre és mtsai. a cornea biomechanikai paramétereit vizsgálták SSc-s betegekben. Megállapították hogy pl. a corneális rezisztencia faktor és az IOP értékek szignifikánsan magasabbnak mutatkoztak a betegek között, melynek hátterében valószínűleg a cornea morfológiájának az SSc pathomechanizmusával összefüggő ultrastrukturális változásai állhatnak (*Emre és mtsai. 2010*).

Tanulmányunkban az elülső szegmentum paramétereit Pentacam vizsgálattal elemeztük, melynek során a pachymetriás értékek szignifikáns csökkenését, valamint mindkét oldalon a szaruhártya elülső felszíni törőerő értékének szignifikáns növekedését tapasztaltuk. A vizsgált páciensek jobb szemén enyhén csökkent CV-t, bal szemükön pedig az ACD érték csökkenését észleltük. A statisztikai elemzés során szignifikáns negatív korrelációt észleltünk a pachymetriás értékek és az életkor, valamint a betegség időtartama között. Ez a tény is azt támasztja alá, hogy az SSc-ben szenvedő páciensek elülső szegmentumának vizsgálatát javasolt a betegség minél korábbi szakaszában elvégezni az esetleges szemészeti manifesztációk felderítése céljából, mert corneális elváltozások már betegség kezdeti stádiumában, fiatalabb életkorban is előfordulhatnak.

Autoantitestek az SSc-s páciensek szérumban 90-95%-ában kimutathatóak. Ezeknek mind diagnosztikai, mind prognosztikai szempontból jelentős szerepük van. Jól ismert az autoantitestek prognosztikai jelentősége a betegség különböző belső szervi elváltozásokkal járó formáiban. Az lcSSc-re jellemző anti-centromer antitest 20–40%-os prevalenciájú, ismert prognosztikai faktor a PAH, illetve a betegség késői fázisában megjelenő digitális ulcerációk vonatkozásában (*Czirják 2005; Czirják 2006; Kiss 2008*).

Anti-topoizomeráz I antitest, másik nevén Scl-70 antitest penetranciája 9,4–42%. Jellemzően a dcSSc azon formáiban emelkedett a szintje, amelyek intersticiális tüdőbetegséggel, renális krízissel, illetve a betegség korai fázisában digitális ulcerációkkal jellemezhetőek (*Mehra és mtsai. 2013*). Tudomásunk szerint korábban nem vizsgálták az SSc-re jellemző szérumban antitestek jelenlétének összefüggését a szem elülső szegmentumának paramétereivel. Ebben a vonatkozásban a kórképre jellemző autoantitestek vizsgálata során szignifikáns korrelációt csak a corneális hátsó astigmia és az ANF pozitivitás között találtunk, amely összefüggés további vizsgálatokat igényel.

Az elülső szegmentum változóinak és egyéb klinikai paraméterek vonatkozásában az előbbin kívül csupán az LG érték és az ACV között mutatkozott szignifikáns korreláció, amelynek háttere eddig nem tisztázott.

Az SSc-s páciensek elülső szegmentumának vizsgálatával nyert eredményeink klinikai gyakorlati jelentőségének vonatkozásában fontos részletezni a lézeres refraktív műtétekkel kapcsolatos megfontolásokat, mivel ezek a beavatkozások napjainkban világszerte a leggyakrabban végzett műtétek közé tartoznak.

Bár *Alió és mtsai.* jó funkcionális eredményekről és a szövődmények hiányáról számoltak be 22 reumatológiai betegségben szenvedő beteg refraktív műtétét követően, akik közül 2 SSc-ben szenvedő páciens volt (*Alió és mtsai. 2005*), valamint *Schallhorn és mtsai.* is megállapították, hogy a corneális lézeres refraktív műtét biztonságos beavatkozás inaktív vagy jól-kezelt kötőszöveti vagy egyéb immun-mediált gyulladásoz betegségben (*Schallhorn és mtsai. 2016*), *Cobo-Soriano és mtsai.* viszont kedvezőtlen refraktív kimenetelt tapasztaltak egyes kötőszöveti betegségben szenvedő páciensek csoportjában a kontroll csoporthoz képest, nevezetesen a refrakció rosszabb postoperatív megjósolhatóságát állapították meg (*Cobo-Soriano és mtsai. 2006*). Mindezen tapasztalatok összegzése alapján a kezelt autoimmun- vagy immunmediált betegségek relatív kontraindikációt jelentenek a corneán végzett lézeres refraktív műtétek szempontjából, míg a kezeletlen kötőszöveti vagy autoimmun betegséget

abszolút kontraindikációként kell kezelni ilyen típusú műtétek esetén (*Torricelli és mtsai. 2014*).

Azt is szem előtt kell tartanunk, hogy a refraktív cornealis beavatkozások előidézhetik a KCS kialakulását vagy fokozhatják annak súlyosságát (*Dohlman és mtsai. 2016; Kobashi és mtsai. 2017*). Mivel az SSc-ben szenvedő páciensek egyébként is gyakrabban szenvednek KCS okozta tünetektől, ezt mindenképpen mérlegelnünk kell egy esetleges látásjavító szemműtét tervezésekor.

A refraktív műtétek mellett a cataracta műtéteknél is kiemelkedő jelentőségűek a corneális paraméterek. Mivel az IOL tervezésében az egyik tényező a keratometriás értékek ismerete, ezért azért, hogy a kötőszöveti betegségekben a cornea felépítése megváltozhat (*Beene és mtsai. 2016*), emiatt a műlencse tervezése is kihívást jelenthet (*Özcura és mtsai. 2017*).

Összegezve, a cornea érintettség előfordulása SSc-ben több tanulmány alapján is nyilvánvaló, bár az elülső szegmentum paramétereinek részletes elemzése és a klinikai jellemzőkkel való kapcsolata még nem teljesen tisztázott.

Az SSc-ben észlelt szemészeti eltérések egy része (pl. szemhéjak-, illetve a könnymirigy elváltozásai) részben a különböző – főleg a kötőszövetben gazdag – szervek fibrózis okozta károsodása miatt jön létre, a fibrózis pedig az adott szövet vastagodását okozza. Ezzel szemben SSc-s páciensek elülső szegmentumának Pentacammal történő vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb CCT értékeket mértünk a kontroll csoport CCT értékeihez képest. A cornea vékonyodása – amely ellentmond az SSc-ben jól ismert fibrózis meglétének – valószínűleg a cornea bőrtől eltérő kollagén összetételével és a kollagének immunológiai diszreguláció hatására bekövetkező, biokémiai és ultrastrukturális változásaival magyarázható. A bőr vastagabbá és keményebbé válását okozó fibrózis az itt jelen lévő I-es, III-as és V-ös típusú kollagénrostok felhalmozódásának köszönhető. Mind kísérletes körülmények, mind pedig humán megfigyelések igazolták az V-ös típusú kollagén megnövekedett expresszióját fibrotikus bőr esetén (*Bezerra és mtsai. 2006*). Mindez még kifejezettebben nyilvánul meg SSc-ben (*Martin és mtsai. 2012*). Ezzel szemben a cornea fibrotikus elfajulását okozó kórfolyamatot vizsgálva egy áttekintő tanulmányban *Medeiros és mtsai.* a corneában ugyancsak megtalálható IV-es típusú kollagén szerepét támasztották alá. Ez a típus a bazális membránok (Bowmann- és Descemet membrán) sérülésekor kialakuló károsodás folytán a cornea transzparenciájának csökkenéséhez és a myofibroblastok által

indukált stromális fibrózis kialakulásához vezet. Bár a stromában a kollagénrostok több típusának jelenléte is igazolt, a cornea fibrotikus átalakulását a basalis membránok károsodásaival hozzák összefüggésbe. A IV-es típusú kollagén olyan növekedési faktorokat köt meg (TGF- β I és II, PDGF), amelyek a cornealis sebgyógyulási folyamatok szabályozásában kulcsfontosságú szereppel bírnak (*Medeiros és mtsai. 2018*).

Mindezek miatt nagyon fontos a corneális elváltozások menedzselésében az alapbetegség terápiája. Ebben pedig nagy szerepe lehet az utóbbi években bevezetett alternatív szisztémás kezeléseknek (*Ciechomska és Skalska 2017*).

Korábban nem történt olyan kombinált vizsgálat, amely SSc-s pácienseknél a szem elülső szegmentumának eltéréseit és a különböző SSc-re jellemző klinikai változókat – köztük a laboratóriumi paramétereket – elemezte volna. Klinikusként fontos tudatában lennünk, hogy az SSc-s páciensek szemészeti eltérései széles spektrumot ölelhetnek fel. Eredményeink felhívják a figyelmet a rutin szemészeti vizsgálat jelentőségére, amelynek segítségével a látást veszélyeztető szövődményeket elkerülhetjük, vagy korai stádiumban felismerve időben elkezdhetjük kezelésüket. Mind a glaucoma diagnosztikája és követése során, mind pedig a szürkehályog ellenes vagy refraktív műtétek tervezésében figyelembe kell vennünk az SSc-s páciensek corneális paramétereiben megfigyelt eltéréseket, de ezeken kívül is hasznosíthatjuk a tanulmányunk során levont következtetéseinket.

6. ÚJ EREDMÉNYEK

1. A KCS vizsgált objektív tüneteinek értékelése alapján valamennyi vizsgált paraméter vonatkozásában szignifikáns eltérést tapasztaltunk az SSc-s betegpopuláció és a kontroll csoport értékei között.
2. A KCS szubjektív panaszainak elemzésére alkalmazott OSDI kérdőívek feldolgozása alapján az SSc-s betegek esetében szignifikánsan magasabb átlagos pontszám adódott a kontroll populációhoz viszonyítva.
3. Míg a kontroll csoportban – az irodalmi adatokkal egyezően – az életkor és a KCS több objektív paramétere között szignifikáns korreláció volt kimutatható, addig az SSc-s páciensek esetén szignifikáns korreláció egyik vizsgált mutatószám vonatkozásában sem igazolódott. Az SSc-s betegek relációjában csak a KCS szubjektív tünetei és az alapbetegség időtartama között volt kimutatható szignifikánsan pozitív korreláció, amely tény bizonyítja, hogy az SSc-s páciensek csak az alapbetegség késői szakában tulajdonítanak jelentőséget a KCS tüneteinek. A szubjektív tünetek felmérésére alkalmazott OSDI kérdőív önmagában tehát SSc-s betegek esetében sem elegendő a KCS diagnosztizálására, annak mindössze a páciensek követésében, illetve az alkalmazott műkönyv-kezelés hatásának monitorozásában lehet jelentősége.
4. Az SSc-ben szenvedő páciensek Pentacam vizsgálatlaltal végzett corneális paramétereinek elemzése során valamennyi pachymetriai érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontroll csoport hasonló mutatószámaival összehasonlítva. Egyéb corneális és elülső szegmentum tényezők tekintetében is gyakran tapasztaltunk szignifikáns eltérést a két csoport között. Számos corneális paraméter és a betegek életkora, valamint az alapbetegség fennállásának időtartama között negatív korreláció igazolódott.
5. Az SSc-s páciensek elülső szegmentumának paraméterei és a kapillármikroszkópos eredmények, valamint az SSc-re jellemző egyéb klinikai változók közötti összefüggések elemzése alapján általánosságban azt mondhatjuk, hogy ezek gyengének bizonyultak. Mindössze a cornea hátsó felszín asztigmia és az ANF, emellett az elülső csarnok térfogat és az LG pontszám között volt igazolható pozitív korreláció az egyik oldali szem esetében.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A szisztémás sclerosis (SSc) egy krónikus, autoimmun kötőszöveti megbetegedés, mely elsősorban a bőr és belső szervek kifejezett microvasculopathiájával és fibrosisával jellemezhető. Szemészeti manifesztációk – amelyek a betegség bármely szakaszában megjelenhetnek – az SSc-ben szenvedő betegek mintegy harmadában fordulnak elő és a betegség heterogenitásából adódóan diverzifikált formában jelentkezhetnek. Az SSc-ben viszonylag gyakori szemészeti elváltozások vagy az alapbetegség szisztémás megnyilvánulásainak vagy az alkalmazott kezelés mellékhatásainak tekinthetőek.

Az SSc-ben szenvedő betegek körében leggyakoribb szemészeti elváltozás a keratoconjunctivitis sicca (KCS), mely prevalenciája széles határok között ingadozik, azonban mindenképpen magasnak tekinthető. Ezért munkánk első részében az SSc-ben szenvedő betegeknél megvizsgáltuk a KCS objektív klinikai tüneteit és szubjektív panaszait, valamint a közöttük levő összefüggéseket. Míg a kontroll csoportban szignifikáns negatív összefüggés mutatkozott az objektív könnytesztek és az életkor között, addig az SSc-ben szenvedő betegek esetében az objektív vizsgálatok eredményeit jelentősen befolyásolták olyan egyéni paraméterek, mint az életkor vagy a betegség fennállásának időtartama. A szubjektív panaszok értékelése során pedig azt a konklúziót lehetett levonni, hogy az SSc-s páciensek csak az alapbetegség késői szakában tulajdonítanak jelentőséget a KCS tüneteinek.

Vizsgálatunk második részében az elülső szegmentum paramétereit mértük Pentacam készülékkel és valamennyi pachymetriás érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a betegek körében. Ezeken kívül is nagyszámú elülső szegmentum paraméter tekintetében találtunk szignifikáns eltérést a kontroll csoport értékeihez viszonyítva. A korrelációs vizsgálatok alapján a betegekre vonatkozóan szignifikáns negatív korreláció igazolódott a pachymetriás értékek és az életkor, valamint a betegség fennállásának időtartama között.

Ezek a tények rámutatnak az SSc-ben szenvedő betegeknél a KCS kezelésének fontosságára és a szaruhártya vizsgálatoknak a betegség korai szakaszában betöltött jelentőségére. A megfelelő kezelés csökkenti a betegek diszkomfortérzetét, és segít megelőzni a látást veszélyeztető szövődmények kialakulását.

8. SUMMARY

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune connective tissue disease that is characterized primarily by marked microvasculopathy and fibrosis of the skin and internal organs. Ophthalmic manifestations, which may occur at any stage of the disease, develop in about a third of SSc patients and may be diversified due to the heterogeneity of the disease. The relatively frequent ophthalmic lesions in SSc, can be considered as systemic manifestations of the underlying disease or side effects of the treatment applied.

The most common ophthalmologic disorder in patients with SSc is keratoconjunctivitis sicca (KCS), whose prevalence varies widely, but is considered to be high. Therefore, in the first part of our work we studied the objective clinical signs and subjective symptoms of KCS, and the relationships between them. While in the control group there was a significant negative correlation between objective clinical tests (dry eye test) and age, in patients with SSc the results of objective signs were importantly influenced by individual parameters such as age or duration of the disease. In the course of the evaluation of subjective complaints, it was concluded that SSc patients attributed importance to the symptoms of KCS only in the late stages of the underlying disease.

In the second part of our study, the parameters of the anterior segment were measured with Pentacam and all pachymetric values were found to be significantly lower in all patients. In addition, there were significant differences in the control group values for a large number of other parameters. Based on the correlation studies, there was a significant negative correlation between pachymetric values and patients' age and disease duration.

These facts point out the importance of treating KCS in patients with SSc and suggest that corneal tests at an early stage of the disease are vital. Adequate treatment reduces the patients' feeling of discomfort and helps prevent the risk of vision-threatening complications.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abdel-Latif AA, Anderson RE, Basinger SF, et al. Biochemistry and metabolism. In: Slamovits TL. (szerk.) Basic and clinical science course. Fundamental and principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, 1993;149-203.
2. Airo P, Della Casa D, Danieli E, et al. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2005;24:370-376.
3. Alió JL, Artola A, Belda JI, et al. LASIK in patients with rheumatic diseases: a pilot study. *Ophthalmology.* 2005;112:1948-1954.
4. Allanore Y, Parc C, Monnet D, et al. Increased prevalence of ocular glaucomatous abnormalities in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1276–1278.
5. Al-Mezaine HS, Al-Amro SA, Kangave D, et al. Comparison between central corneal thickness measurements by oculus Pentacam and ultrasonic pachymetry. *Int Ophthalmol.* 2008;28:333–338.
6. Amano S, Honda N, Amano Y, et al. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology.* 2006;113:937–941. *Autoimmunity Reviews.* 2013;Volume 12, Issue 3, Pages 340-354.
7. Anand R. Ocular involvement in a case of scleroderma. *Indian J Ophthalmol.* 1985;33:71-72.
8. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, et al. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Progr Retin Eye Res.* 2012;31:271-285.
9. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:165-170.
10. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2252-2259.
11. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf.* 2013;11:246-258.

12. Beene LC, Traboulsi EI, Seven I, et al. Corneal Deformation Response and Ocular Geometry: A Noninvasive Diagnostic Strategy in Marfan Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2016;161:56-64.
13. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, et al. What causes eye pain? *Curr Ophthalmol Rep.* 2015;3:111–121.
14. Berta A. A Sjögren-szindróma koppenhágai kritériumai. *Szemészet.* 1991;128:76-78.
15. Bezerra MC, Teodoro WR, de Oliveira CC, et al. Scleroderma-like remodeling induced by type V collagen. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:51-57.
16. Blank N, Max R, Lorenz HM. The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy. *Rheumatology.* 2006;45:42–44.
17. Bower KS, Woreta F. Update on contraindications for laser-assisted in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:251-257.
18. Bron A, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22:640-650.
19. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004;78:347-360.
20. Bron AJ. Recent advances in defining and classifying dry eye disease. 6th International Conference on the Tear Film and Ocular Surface: Basic Science and Clinical Review. Firenze, Olaszország, 2010. szeptember 23-25.
21. Choudhari NS, George R, Sathyamangalam RV, et al. Long-term change in central corneal thickness from a glaucoma perspective. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:580–584.
22. Ciechomska M, Skalska U. Targeting interferons as a strategy for systemic sclerosis treatment. *Immunol Lett.* 2017; Oct 26.:S0165-2478:30253-30255.
23. Cobo-Soriano R, Beltrán J, Baviera J. LASIK outcomes in patients with underlying systemic contraindications: a preliminary study. *Ophthalmology.* 2006;113:1118.e1-8.
24. Coyle EF. Scleroderma of the cornea. *Br J Ophthalmol.* 1956;40:239-241.
25. Craig J. Structure and function of the preocular tear film. In: Korb DR, Craig J, Doughty M, Guillon JP, Smith G, Tomlinson A. *The tear film structure, function and clinical examination.* Butterworth-Heinemann, Oxford, 2002;18-50.

26. Cutolo M, M. Matucci Cerinic. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:663.
27. Czirják L, Kumánovics G. Exposure to solvents as a provoking factor for systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2002;21:114-118.
28. Czirják L, Tóvári E, Komócsi A. Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. *Allergológia és Klinikai Immunológia.* 2000;3:1-6.
29. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C. A systemás sclerosis klinikai jellemzői. *Magyar Reumatológia.* 2005;46:135-143.
30. Czirják L. Szisztémás sclerosis. In: Czirják L (szerk.): *Klinikai immunológia. Medicina.* Budapest. 2006;162-176.
31. de Gomes AFB, Santhiago MR, de Azevedo MN, et al Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:1051–1056.
32. Distler O, Distler JH, Scheid A, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res.* 2004;95:109–116.
33. Dohlman TH, Lai EC, Ciralsky JB. Dry Eye Disease After Refractive Surgery. *Int Ophthalmol Clin.* 2016 Spring;56:101-110.
34. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000;44:367-408.
35. Emre S, Kayıkçıoğlu O, Ateş, et al. Corneal hysteresis, corneal resistance factor, and intraocular pressure measurement in patients with scleroderma using the reichert ocular response analyzer. *Cornea.* 2010;29:628-631.
36. Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust NZ J Med.* 1999;29:36–41.
37. Evereklioglu C, Madenci E, Bayazit YA, et al. Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2002;22:511–515.
38. Fábrián G, Tóvári E, Baranyai F, et al. Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:161-164.

39. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in dry eye. *Am. Ophth. Soc.* 1986;84:250-265.
40. Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf.* 2003;1:20-30.
41. Freire M, Rivera A, Sopeña B, et al. 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.* 2017;35 Suppl 106:89-97.
42. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:677-681.
43. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res.* 2004;78:379-388.
44. Gomes Bde AF, Santhiago MR, de Azevedo MN, Moraes HV Jr (2012) Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250:1051-1056.
45. Gomes Bde AF, Santhiago MR, Gomes SF, et al. Longitudinal Evaluation of Central Corneal Thickness in Patients With Systemic Sclerosis. *Cornea.* 2016;35:1584-1588.
46. Gomes Bde AF, Santhiago MR, Kara-Junior N, et al. Central corneal thickness in patients with systemic sclerosis: a controlled study. *Cornea.* 2011;30:1125-1128.
47. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea.* 2012;31:21-25.
48. Gregory J, Mina K, Alemzadeh N, et al. Impaired Rectoanal Inhibitory Response in Scleroderma (Systemic Sclerosis): An Association with Fecal Incontinence. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1040-1045.
49. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:78-83. Horan EC. Ophthalmic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:388-392.
50. Hudson M, Thombs BD, Steele R, et al. Canadian Scleroderma Research Group. Health-related quality of life in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1112–1120.

51. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008;47:1185–1192.
52. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, et al. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1684-1692.
53. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, et al. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1818-1827.
54. Inkinen K, Soots A, Krogerus L, et al. Cytomegalovirus enhance expression of growth factors during the development of chronic allograft nephropathy in rats. *Transpl Int*. 2005;18:743–749.
55. Jaffee BD, Claman HN. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) as a model for scleroderma. Description of model systems. *Cell Immunol*. 1983;77:1-12.
56. Javaloy J, Vidal MT, Villada JR, et al. Comparison of four corneal pachymetry techniques in corneal refractive surgery. *J Refract Surg*. 2004;20:29-34.
57. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 2004;140:37-50.
58. Kahaleh M.B. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:718–722.
59. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:840-849.
60. Kim HY, Budenz DL, Lee PS, et al. Comparison of central corneal thickness using anterior segment optical coherence tomography vs ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:228-232.
61. Kiss E: Szisztémás sclerosis. In: Poór Gy. (szerk.): *A Reumatológia Tankönyve*. 171.-174. o. Medicina, Budapest, 2008.
62. Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Dry Eye After Small Incision Lenticule Extraction and Femtosecond Laser-Assisted LASIK: Meta-Analysis. *Cornea*. 2017;36:85-91.
63. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-1339.

64. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet*. 2004;364:603–610.
65. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:23-27.
66. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, et al. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci*. 2005; 82:892–899.
67. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocular Surface*. 2007;5:108-123.
68. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocular Surface*. 2007;5:75-92.
69. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:792–798.
70. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202-205.
71. Li M, Gong L, Chapin WJ, et al. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5722–5727.
72. Li Z, Hu Y, Cui D, Long W, He M, Yang X. Change in subfoveal choroidal thickness secondary to orthokeratology and its cessation: a predictor for the change in axial length. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e454-e459.
73. Lopin E, Deveney T, Asbell PA. Impression cytology: recent advances and applications in dry eye disease. *Ocul Surf*. 2009;7:93–110.
74. Mancel E, Janin A, Gosset D, et al. Conjunctival biopsy in scleroderma and primary Sjögren's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:779–792.
75. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:477-483.
76. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheum*. 1986;61:19-21.

77. Martin P, Teodoro WR, Velosa AP, et al. Abnormal collagen V deposition in dermis correlates with skin thickening and disease activity in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012;11:827-835.
78. Medeiros CS, Marino GK, Santhiago MR, et al. The corneal basement membranes and stromal fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:4044-4053.
79. Mehra S, Walker J, Patterson K, et al. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:340-354.
80. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1966;5:264-276.
81. Módis L, Vajas A, Tóth E, et al. Pentacam (komplett elülső szegmentum elemző készülék). *Szemészet.* 2004;141:343-349.
82. Mohan S, Aggarwal A, Dada T, Vanathi M, Panda A. Pachymetry: A review. *DOS Times.* 2007;12:19–28.
83. Moinzadeh P, Nihtyanova SI, Howell K, et al. Impact of hallmark autoantibody reactivity on early diagnosis in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43:249–255.
84. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol.* 1995;42:35–42.
85. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, et al. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol.* 1994;40:101–110.
86. Morrisroe K, Frech T, Schniering J, et al. Systemic sclerosis: The need for structured care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:3-21.
87. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit.* 2004;10:CR615-21.
88. Németh J, Pokorny Gy. A Sjögren-syndroma klasszikus szemészeti tesztjei. *Szemészet.* 1985;122:70-75.
89. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis – an emerging association? *Arthritis Res Ther.* 2011;13:237.
90. Nichols B, Dowson CR, Togni B. Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:570-576.

91. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23:762-770.
92. O'Donnell C, Maldonado-Codina C. Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. *Cornea*. 2005;24:920-924.
93. Özcura F, Aktaş S, Özkan Y, et al. Central corneal thickness and corneal curvature in patients with rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol*. 2017;37:159-163.
94. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:10-15.
95. Paulsen F, Langer G, Hoffmann W, et al. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res*. 2004;316:167-177.
96. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-590.
97. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, et al. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1055-1062.
98. Rasker JJ, Jayson MI, Jones DE, et al. Sjögren's syndrome in systemic sclerosis. A clinical study of 26 patients. *Scand J Rheumatol*. 1990;19:57-65.
99. Razeghinejad MR, Safavian H. Central corneal thickness in patients with Weill-Marchesani syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:507-508.
100. Sahin Atik S, Koc F, Akin Sari S, et al. Anterior segment parameters and eyelids in systemic sclerosis. *Int Ophthalmol*. 2016;36:577-583.
101. Şahin M, Yüksel H, Şahin A, et al. Evaluation of the Anterior Segment Parameters of the Patients with Scleroderma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;30:1-6.
102. Savigni G, Prabhawasat P, Kojima T, et al. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol*. 2008;2:31-55.

103. Schallhorn JM, Schallhorn SC, Hettinger KA, et al. Outcomes and complications of excimer laser surgery in patients with collagen vascular and other immune-mediated inflammatory diseases. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42:1742-1752.
104. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 off French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:154–167.
105. Serup L, Serup J, Hagdrup HK. Increased central cornea thickness in systemic sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 1984;62:69-74.
106. Sii F, Lee GA, Sanfilippo P, et al. Pellucid marginal degeneration and scleroderma. *Clin Exp Optom.* 2004;87:180-184.
107. Smedowski A, Weglarz B, Tarnawska D, Kaarniranta K, Wylegala E. Comparison of Three Intraocular Pressure Measurement Methods Including Biomechanical Properties of the Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;4:666-732.
108. Smith RJ, Maloney RK. Laser in situ keratomileusis in patients with autoimmune diseases. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:1292-1295.
109. Spoerl E, Terai N, Haustein M, Bohm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes. *Ophthalmologe* 2009;106:512-520.
110. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:940-944.
111. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea.* 1998;17:584-589.
112. Stucchi CA, Geiser JD. Eye manifestations of generalized scleroderma. Aspects in common with Sjogren's Syndrome. *Doc Ophthalmol.* 1967;22:72–110.
113. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6125–6130.
114. Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, et al. Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:197–203.
115. Swierkowska J, Gajacka M. Genetic factors influencing the reduction of central corneal thickness in disorders affecting the eye. *Ophthalmic Genet.* 2017;38:501-510.

116. Szamosi S, Szekanez Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int.* 2006;26:1120-4.
117. Szekanez Z. (szerk.) *Reumatológia – egyetemi jegyzet.* SpringMed Kiadó. 2011.
118. Tailor R, Gupta A, Herrick A, et al. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:292–304.
119. Tan FK, Arnett FC. Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:511–519.
120. TFOS DEWS II Report. Tear Film & Ocular Surface Work Shop II. Report. *Ocul Surf.* 2017;15:269-649.
121. Tian L, Huang YF, Wang LQ, et al. Corneal Biomechanical Assessment Using Corneal Visualization Scheimpflug Technology in Keratoconic and Normal Eyes. *J Ophthalmol.* 2014;2014:147516.
122. Timár O, Soltész P, Szamosi S, et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35:1329-1333.
123. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4309–4315.
124. Torricelli AA, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. *Cornea.* 2014;33:1051-1055.
125. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-1755.
126. Van Laar J, Jacob M, Stolk J, et al. Scleroderma Lung: Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs.* 2007;67:985-996.
127. Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. Available from: https://www.researchgate.net/publication/253385959_A_szisztemas_sclerosis_patologiai_jellemzoi [accessed Aug 26 2018]. LAM-Tudomány, Klinikai Immunológia
128. Versura P, Profazio V, Schiavi C, et al. Hyperosmolar Stress Upregulates HLA-DR Expression in Human Conjunctival Epithelium in Dry Eye Patients and In Vitro Models *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5488–5496.

129. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, et al. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:44.
130. Walt J. Ocular Surface Disease Index (OSDI) administration and scoring manual. Allergan, Irvine; 2004.
131. Wangkaew S, Kasitanon N, Sivasomboon C, et al. 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 Pac J Allergy Immunol*. 2006;24:213–221.
132. Waszczykowska A, Gos R, Waszczykowska E, Dziaukowska-Bartkowiak B, Jurowski P. Prevalence of ocular manifestations in systemic sclerosis patients. *Arch Med Sci* 2013;9:1107-1113.
133. West RH, Barnett AJ. Ocular involvement in scleroderma. *Br J Ophthalmol*. 1979;63:845–847.
134. Weston S, Thumsirn M, Wiste J, et al. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1085-1089.
135. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, et al. Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. *Curr Eye Res*. 1997;16:482–486.
136. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004;78:399-407.
137. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:846-851.
138. Zhou X, Tan FK, Stivers DN, et al. Microsatellites and intragenic polymorphisms of transforming growth factor β and platelet-derived growth factor and their receptor genes in native Americans with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 2000;43:1068–1073.

10. KULCSSZAVAK - KEY WORDS

szisztémás sclerosis; száraz szem vizsgálatok; Schirmer-I teszt; könnyfilm felszakadási idő; lisszamin-zöld pontszám; könny ozmolaritás; könnytermelés; könnysebesség; OSDI teszt; szaruhártya vastagság; szaruhártya térfogat; autoantitest profil

systemic sclerosis; dry eye tests; Schirmer-I test; tear film breakup time; lissamine green dye; tear film osmolarity; tear production; tear secretion; OSDI test; corneal thickness; corneal volume; autoantibody profile

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként megköszönöm témavezetőmnek, Kemény-Beke Ádám Tanár Úrnak a folyamatos iránymutatást, bátorítást, amit a kutatás és a disszertáció megírása során nyújtott.

Köszönetemet szeretném kifejezni Berta András Professzor Úrnak, a Szemklinika volt igazgatójának, hogy klinikai teendőim mellett lehetőség volt a PhD munkámhoz szükséges kutatás elvégzéséhez.

Nagyon hálás vagyok Rentka Anikónak azért a nélkülözhetetlen hozzájárulásért, amit a közös munka során nyújtott a páciensek tanulmányozásában és a vizsgálatok elvégzésében.

Szeretnék köszönetet mondani Hassan Ziad és Németh Gábor kollégáknak a Pentacam vizsgálatokhoz nyújtott útmutatásaikért, és a cikkek, valamint a disszertáció megírása során tett javaslataikért.

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

Köszönöm az összes SSc-ben szenvedő betegnek és a kontrollesoport tagjainak, hogy hozzájárultak ahhoz, hogy ez a kutatás megvalósuljon.

Végül, de nem utolsósorban, köszönöm családomnak és barátaimnak, hogy szeretetükkel és türelmükkel támogattak a kutatás éveit és a disszertáció megírása során.

12. FÜGGELÉK



**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/301/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nagy Annamária

Neptun kód: ILNEQS

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nagy, A.**, Rentka, A., Németh, G., Ziad, H., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Aszalos, Z., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Corneal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Ocul. Immunol. Inflamm. [Epub ahead of print]*, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2018.1489556>
IF: 2.231
2. Rentka, A., **Nagy, A.**, Hársfalvi, J., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Gesztelyi, R., Szodoray, P., Kemény-Beke, Á.: Association between objective signs and subjective symptoms of dry eye disease in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol. Int.* 37 (11), 1835-1845, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3794-2>
IF: 1.952





További közlemények

3. Szalai, E., Deák, E., Módis, L., Németh, G., Berta, A., **Nagy, A.**, Felszeghy, E. N., Káposzta, R., Malik, R. A., Csutak, A.: Early Corneal Cellular and Nerve Fiber Pathology in Young Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Identified Using Corneal Confocal Microscopy.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 57 (3), 853-858, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-18735>
IF: 3.303
4. Ujhelyi, B., **Nagy, A.**, Deák, J., Édes, I., Berta, A., Facskó, A.: Chlamydia pneumoniae fertőzöttség és az AMD kapcsolata coronariabetegek esetében.
Szemészet. 144, 111-114, 2007.
5. **Nagy, A.**, Facskó, A., Deák, J., Berta, A.: A szenilis macula-degeneráció újabb etiológiai megközelítése.
Szemészet. 139, 45-49, 2002.
6. Facskó, A., **Nagy, A.**: Ca 2+ -anyagcsere vizsgálatok humán extraocularis szemizmokban.
Szemészet. 139, 13-16, 2002.
7. Facskó, A., **Nagy, A.**, Balázs, E., Berta, A.: Changing techniques and indications for lamellar keratoplasty.
Acta Chir. Hung. 36, 79-80, 1997.
8. **Nagy, A.**, Schnitzler, Á.: Modifications of and special operating tricks in the classical technique of surgery against strabismus.
Acta Chir. Hung. 36, 243-245, 1997.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,486

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,183

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

Debrecen, 2019.08.27.

