

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A HUMÁN SZARUHÁRTYA KONTAKT SPEKULÁR
MIKROSZKÓPPAL TÖRTÉNŐ VIZSGÁLATÁNAK
EREDMÉNYEI ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE**

Dr. Kettesy Andrea Beáta

Témavezető:

Dr. Kemény-Beke Ádám



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

Tartalomjegyzék

Rövidítések.....	4
Bevezetés és irodalmi áttekintés.....	5
Célkitűzés	8
A spekulár mikroszkóp működésének ismertetése.....	9
Betegek és módszerek	11
1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata.....	11
2. Cornea vastagság - és sejtsűrűség mérés szaruhártya átültetés után.....	13
3. A corneális endothelium diabetes mellitusban.....	14
4. Kontaktlencse indukálta corneális változások.....	15
Statistikai elemzés.....	16
Eredmények.....	17
1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata.....	17
2. Cornea vastagság - és sejtsűrűségmérés szaruhártya átültetés után.....	17
3. A corneális endothelium diabetes mellitusban.....	19
4. Kontaktlencse indukálta corneális változások.....	23
Megbeszélés	27
1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata.....	27
2. Cornea vastagság - és sejtsűrűségmérés szaruhártya átültetés után.....	30
3. A corneális endothelium diabetes mellitusban.....	34
4. Kontaktlencse indukálta corneális változások.....	36
Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük.....	41
Summary of new results and their clinical relevance.....	43
Irodalomjegyzék.....	44
A hivatkozott közlemények jegyzéke.....	57

Az értekezéshez felhasznált saját közlemények	57
Egyéb, az értekezéshez fel nem használt közlemények	58
Az értekezés témájához kapcsolódó előadások jegyzéke	60
Egyéb idézhető absztraktok	60
Tárgyszavak	62
Keywords	62
Köszönetnyilvánítás	63

Rövidítések

ANOVA	Varianciaanalízis (Analysis of variance)
AVG	Átlagos sejterület (Average cell size)
CI	Konfidencia intervallum (Confidence interval)
CV	Sejterület variációs koefficiense (Coefficient of variation of cell area)
D	Dioptria
Dk	Oxigén permeabilitás
Dk/t	Oxigén transzmisszibilitás
ECD	Endotheliális sejtszám (Endothelial cell density)
F	Fókusz távolság
ISO	International Organization for Standardization
PKP	Perforáló keratoplasztika
SiHi	Szilikon hidrogél
SM	Spekulár mikroszkóp
t	-3.0 dioptriás kontaktlencse vastagsága
Z	Az adott vizsgálatnál kapott aktuális sejtsűrűség
Z (korr.)	Korrigált sejtsűrűség

Bevezetés és irodalmi áttekintés

A szaruhártya a szemgolyó rostos burkának elülső, külvilág felé eső része, amely óraüvegszerűen illeszkedik a sclerához. Görbületi sugara 7.6-7.8 mm, amely 42-44 dioptria (D) törőerőnek felel meg. Átmérője egészséges felnőtt emberben horizontálisan átlagosan 11.5 mm, vertikálisan 10.5 mm. Vastagsága centrálisan átlagosan 540 μm , amely a limbus felé vastagszik. Születés után a cornea fejlődése még nem fejeződik be, jellemzőit, méreteit 1 és 2 éves kor között éri el (1).

Öt rétege közül 5-6 sor el nem szarusodó laphámsejt alkotja a külvilág felé eső epitheliumot, amelyet basalis membrán választ el a sejtmentes Bowman-membrántól. A stroma adja a szaruhártya vastagságának 90%-át, amelyet szabályosan rendeződött kollagénrostok, ezen rostok között pedig proteoglikánok, illetve keratocyták alkotnak. A Descemet-membrán a cornea legbelső rétegét alkotó endothelsejtek basalis membránja. Az egy sorban elhelyezkedő hatszögletű endothelsejtek zonula occludensszel kapcsolódnak egymáshoz (2). Ezen sejtek kettős feladatot látnak el, egyrészt barriert képeznek a csarnokvíz felől a stroma felé, másrészt aktív pumpamechanizmussal dehidrált állapotban tartják a szaruhártyát, lehetővé téve annak transzparenciáját (3). A humán cornea endothelsejtei in vivo osztódásra nem képesek és számuk az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken, a csökkenés mértéke évente mintegy 0.22-1% (4-10). Amennyiben az endothelsejtek sűrűsége egy kritikus érték alá csökken, akkor a szaruhártya integritása sérül, ödémássá válik, elveszti átlátszóságát, következményes látásromlás alakul ki (11). Ennek fiziológiai alapja, hogy a csökkent számú endothelsejtek között csarnokvíz áramlik a stromába, amit az aktív transzporttal rendelkező sejtek már nem képesek visszajuttatni az elülső csarnokba. Az endothel sejtek sűrűségét mm^2 -ként jellemezzük. Egy felnőtt ember corneája átlagosan 2700-2900 endothelsejtet tartalmaz mm^2 -enként (12-15). A sejtszám csökkenéséhez vezethet a normális öregedés (75 éves korban már

csak mintegy 2400-2600 endothelsejt/mm² az átlagos sejtsűrűség) (8,10,13,14,16), szemmegnyitó műtét (17-20), trauma (21), glaucoma (22), kontaktlencse-viselet (23,24), Fuchs dystrophia (25) és anyagcserebetegségek, pl. diabetes mellitus (26). A normális cornea dekompenzációja abban az esetben következhet be, amennyiben az endothelsejtek száma 1000 sejt/mm² alá csökken (27).

A normális cornea nem tartalmaz ereket. A széli részek anyagcseréje a limbus körüli conjunctivális érrendszer széli hurokhálózatán és a ciliaris érrendszer sclerális erein keresztül, valamint a csarnokvíz felől diffúzió útján zajlik. A cornea hámja az oxigént a levegőből nyeli el (28).

A szaruhártya vizsgálata rutinszerűen réslámpával történik. A fent részletezett struktúrákat azonban részleteiben és kvantitatívan nem lehet a réslámpával pontosan vizsgálni, mert a műszernek nincs akkora optikai felbontóképessége. A napjainkban egyre inkább elterjedő modern képalkotó műszerek lehetővé teszik a szaruhártya részletes, rétegenkénti vizsgálatát. A spekulár mikroszkópia lehetőséget nyújt a szaruhártya vastagságának mérésére és endotheliumának in vivo strukturális és funkcionális vizsgálatára non-invazív módon.

Az endothel sejtsűrűség fontos markere a cornea egészségi állapotának. Számos betegség, trauma, illetve kémiai anyag vezethet a sejtszám csökkenéséhez. A sejtek átlagos mérete az egyik jelzője a sejtszám csökkenésének (15). A variációs koefficiens (sejtterület standard deviációja/átlagos sejtterület) a sejtek méretbeli változatosságát írja le, ami hosszú ideig tartó kontaktlencse-viselet (24,29,30), illetve diabetes mellitus esetén megnövekedett értéket mutat (polimegitzmus) (26). Mivel a corneális endothelsejtek emberben nem osztódnak, az elpusztult sejtek helyét a szomszédos sejtek foglalják el alakjuk megváltoztatásával, felszínük megnövelésével. Ezáltal az individuális sejtek mérete növekszik, amire a variációs koefficiens emelkedett értékéből következtethetünk (7,15). Az egészséges

szaruhártya endothelsejtjeinek több mint 60%-a hatszögletű, ezen érték alatt a sejtek rendellenes alakváltoztatásáról, pleomorfizmusról van szó (15).

A spekulár mikroszkópia lehetővé teszi a szaruhártya precízebb preoperatív morfológiai vizsgálatát, ezzel elősegítve a kedvezőbb műtéti kimenetelt a szem elülső szegmentjének műtétei, mind pl. a szürkehályog és refraktív beavatkozások, mind a szaruhártya-átültetés kapcsán.

Célkitűzés

Munkám célja a modern képalkotó mikroszkóp alkalmazásának megtanulása, biztonságos használatának kialakítása és klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságának vizsgálata egészséges szemeken és különböző szemészeti patológiás elváltozásokban. Az adatok statisztikai analízise után az eredményeink összevetése a szakirodalomban hozzáférhető kutatási eredményekkel, rendelkezésre álló adatokkal. A vizsgálatokból levont következtetések alapján pedig útmutatás kialakítása további felhasználási módokra.

1. A szaruhártya átültetésre használt donor corneák vizsgálatára kifejleszteni egy megbízható, precíz és gyors módszert. Kvantitatív eredményt nyerni a donor corneák implantációjára való alkalmasságának eldöntésére.

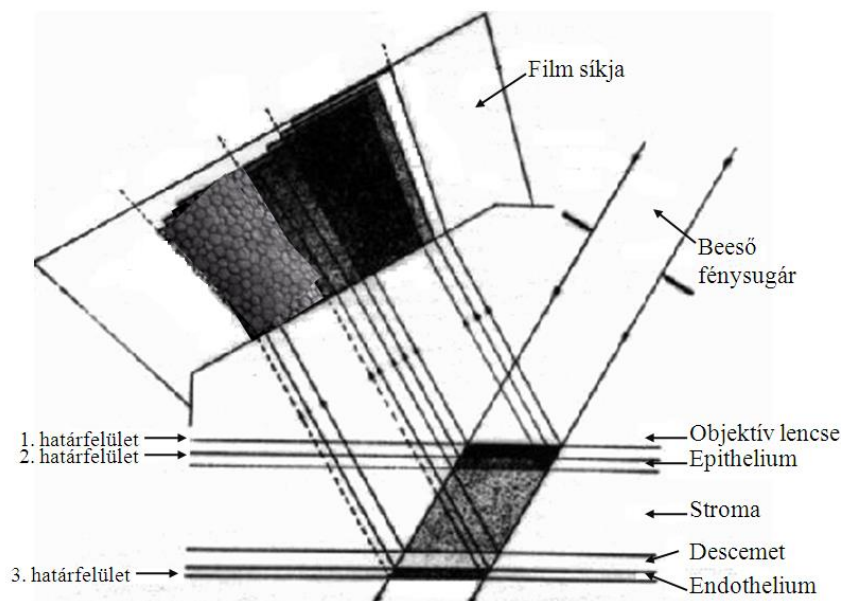
2. Követni a szaruhártya átültetésen átesett páciensek corneájának morfológiai és kvantitatív változásait. Megvizsgálni, hogy van-e összefüggés a donor életkora, a donor cornea endotheliális sejtsűrűsége és a beültetés utáni hosszú távú sejtpusztulás között.

3. In vivo megvizsgálni diabetes mellitusban szenvedő betegek szaruhártyáját, összefüggést keresni az endothélium morfológiája és az azt befolyásoló tényezők között (a betegek életkora, vércukorszint és a betegség fennállási ideje).

4. Vizsgálni a modern kontaktlencsék szaruhártyára és endotheliális sejtekre gyakorolt hatását. Klinikai tapasztalatot szerezni a különböző alapanyagú kontaktlencsék hordhatóságáról.

A spekulár mikroszkóp működésének ismertetése

A spekulár mikroszkóp működési elve a fénytann egyik alapvető tételén, a fénytörés és visszaverődés elvén alapszik. A fény a különböző törésmutatójú határfelületeken visszaverődhet, elnyelődhet, illetve behatolhat az új közegbe (31,32). A levegő refraktív indexe 1.000, a könnyé 1.337, a corneáé 1.376, a csarnokvizé pedig 1.336 (101-104). Ezen ismert törésmutatók segítségével kiszámolták, hogy a szembe jutó fény 0.022%-a az endothelium-csarnokvíz határfelületről visszaverődik (32). Az endotheliális sejtrétegről kellően erős és széles fénynyalábvisszaverődő képet felfogva az endothelsejtek megfelelő nagyításban megjeleníthetők további vizsgálódás céljára (1. ábra) (32). Ez az alapja a szaruhártya endothel rétegről készült képalkotásának.



1. ábra. A spekulár mikroszkópia fizikai működési elve.

Ez az endothel mikroszkóp kontakt mérési technikát tesz lehetővé, mérőfeje a szaruhártya felszínéhez hozzáér, azt kissé benyomja, így a módszer elvégzése helyi

érzéstelenítést tesz szükségessé. A szabályos fényvisszaverődés során nyert kép (spekulár area) nagysága és alakja függ a visszaverő felület görbületétől. Sima felület esetén a leképzett terület és a kapott kép egyenlő nagyságú, míg gömbfelület esetén minden tengelyében kicsinyített kép keletkezik. A kontakt endothel mikroszkópok tehát a szaruhártya görbületét benyomva, a cornea görbületét kiegyenesítve, mint sima felszínről alkotnak egyenlő nagyságú egységnyi képet (32).

Az elemzés során kapott sejtsűrűséget korrekciónak kell alávetni. Erre azért van szükség, mert a fényvisszaverődésen alapuló spekulár mikroszkópia során a nagyítást is figyelembe véve a kapott eredmény a fény által megtett út hosszától is függ, ezért vastagabb corneák esetén a sejtsűrűség kisebb a valóságosnál, vékonyabb corneák esetén pedig nagyobb. Az eredményeket az alábbi - a gyártó által megadott - egyenlet segítségével korrigáltuk:

$$Z \text{ (korr.)} = Z \cdot (F / 10,566)^2$$

ahol $Z \text{ (korr.)}$ a korrigált sejtsűrűség, Z az adott vizsgálatnál kapott aktuális sejtsűrűség, F a fókusz távolság, a 10,566 pedig egy a gyártó által megadott állandó kalibrációs érték.

A kontakt spekulár mikroszkópia során szükség volt a szaruhártya helyi érzéstelenítésére, amelyet tetracain hydrochlorid szemcseppel (FoNo VII. 1%) vagy 0.4% oxybuprocain hydrochloriddal végeztünk. A készülék mérőfejét minden vizsgálat után gondosan fertőtlenítettük.

Betegek és módszerek

Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálsorozatunkat a Helsinki Deklarációnak és a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság által elfogadott szabályrendszernek megfelelően végeztük. Minden vizsgálatba bevont személyt részletesen tájékoztattunk a vizsgálatok lefolyásáról, várható kimeneteléről, lehetséges szövődményeiről. A páciensek a tájékoztatásról és a vizsgálatra való beleegyezésről írásbeli nyilatkozatot töltek ki.

1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata

A kísérletek elvégzéséhez 62 kadáver donor 100 szemét használtuk. Az enucleációkat és az enucleált bulbusok vizsgálatát a halál időpontja utáni 12 órán belül végeztük. A corneális endothelium megítélése antibiotikus cseppentés után (Neomycin, FoNo VII.) kontaktmódszerrel, Tomey EM 1200 típusú kontakt spekulár mikroszkóppal (Tomey, Erlangen, Németország) történt. A szemgolyókat hypotonia esetén gázzal (levegő) vagy folyadékkal (NaCl) töltöttük fel a pars planan, vagy nervus opticuson keresztül. Ezután a bulbusokat általunk készített bulbustartóra helyeztük - amely megakadályozza a szemgolyó mozgását - és ezután helyeztük a bulbustartót és a bulbust együttesen a műszer álltartó részébe.

A donor szaruhártyák centrális részét vizsgáltuk, és több – legalább három – digitalizált képfelvételt készítettünk, majd a legjobb minőségű felbontású képet választottuk ki elemzésre. A digitális képeket az endothel sejtek vizsgálatára alkalmas számítógépes képanalizáló programmal (EM 1200, V 1.5.1, Tomey) elemeztük különféle vizsgáló módszerekkel és ezeket hasonlítottuk össze.

A vizsgálat során rögzítettük a donorok életkorát, meghatároztuk a corneák vastagságát (amit a fókusz távolság határoz meg az epithelium és az endothelium sejtréteg közötti távolságból), és a mm²-re számított sejtsűrűséget.

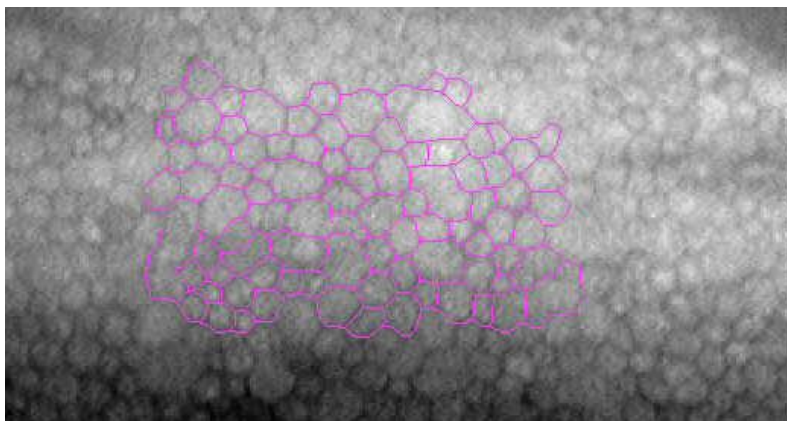
A vizsgálandó téglalap alakú területet (Region of Interest, ROI) állandónak ($0.040 \pm 0.001 \text{ mm}^2$) állítottuk be, amely esetenként akár 100 sejtet is tartalmazott. Ezek után az alábbi – a program által választható – sejtanalizáló módszereket használtuk a sejtsűrűség megállapításához:

1. Normális vagy alapprogram: a vizsgálandó területen az EM-1200 program futtatása utólagos korrekció nélkül. Ennek során a program színskálával jeleníti meg az endothel sejteket méretük alapján (2. ábra).



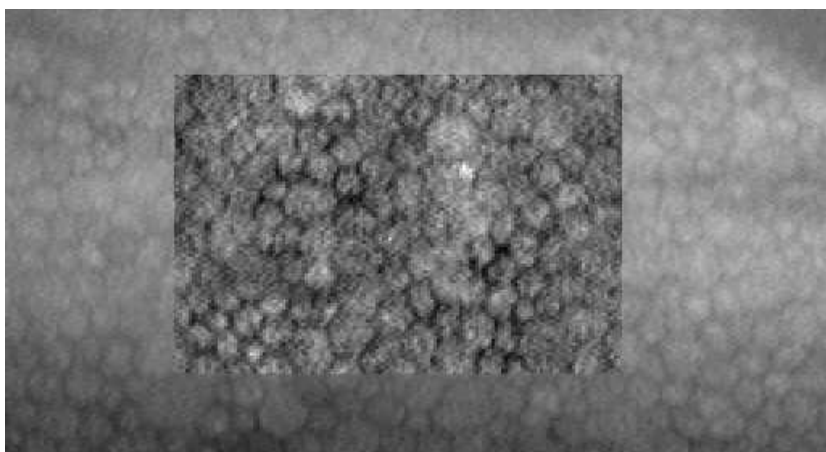
2. ábra: A normál program színkódolt képe.

2. Manuális korrekció: ugyancsak az adott területen belül a program által fel nem ismert sejthatárokat a vizsgáló rajzolja be. Ezek után a sejtszámolás hasonló módon történik, mint az előző pontban leírt normális esetben (3. ábra).



3. ábra: Manuális korrekció.

3. Kontraszt effektus: az adott területen a sejthatárokat kiemeli, és ezután végzi el a sejszámolást (4. ábra).



4. ábra: Kontrasz effektus használata.

2. Cornea vastagság és sejsűrűségmérés szaruhártya átültetés után

A vizsgálatba 68 korábban szaruhártya átültetésen (PKP) átesett pácienset vontunk be. A műtétet indikáló diagnózis 36 esetben keratoconus, 14 szemben bullózus keratopátia, 9 szemben leucoma corneae, 7 esetben herpeszes eredetű keratitis, egy szemben acanthamoeba keratitis és 1 esetben cornea disztrófia.

A beültetett donorok 29 esetben Optisol-ban (Chiron Ophthalmics, Irvine, California, USA) konzervált corneák voltak, míg 39 esetben friss (nedves kamrában tárolt) beültetés volt. A beültetett donor corneák átmérője 6.5 és 7.5 mm között váltakozott, a recipiens átlagosan 0.5 mm-el kisebb volt. A műtéteket több különböző operatőr végezte. A donorokat 10-0 nylon egyszeres tova futó varrattal rögzítettük.

A követési idő átlag a műtétet követően 67.8 hónap (12 hónap – 273 hónap) volt. Korábbi kontaktlencseviselés kizáró tényező volt a betegválasztásnál. A vizsgálatok során felszíni érzéstelenítő (tetracaine hydrochloride) cseppentése után 3 centrális képet készítettünk spekulár mikroszkóppal (EM 1200, Tomey, Tennenlohe, Germany). Cornea vastagság mérés, endothel sestsűrűség (ECD) és variációs coefficient számolása történt a 1.5.1. képanalizáló szoftverrel. A cornea vastagságának megfelelően korrigáltuk a kapott értékeket (lásd spekulár mikroszkóp fejezet). Kerestük az összefüggést a sejtsűrűség csökkenése, a műtéti diagnózis és a donor cornea konzerválásának típusa között.

3. A corneális endothelium vizsgálata diabetes mellitusban

Általános szemészeti ambulanciánkat felkereső diabetes mellitusban szenvedő betegek közül véletlenszerűen válogattunk be pácienseket vizsgálatunkba. Kizáró okok voltak: kontaktlencseviselés, glaucoma, elülső szegmentumot érintő betegség, és korábbi intraokuláris beavatkozás. A betegeket I-es és II-es csoportba soroltuk. Az I csoportba soroltunk minden inzulin terápián lévő cukorbeteg, függetlenül attól, hogy korábban más antidiabetikus kezelésben részesült-e. A II-es csoportba a nem inzulin terápiában részesülő betegek kerültek.

Minden beteg esetében rögzítettük az életkorát, a betegség kezdetét és az aktuális (3 napon belüli) vércukorszintjét. Réslámpás vizsgálatot, applanációs tonometriát, szemfenékvizsgálatot végeztünk minden páciens esetében. A számítógépes feldolgozást

megkönnyítendő, 1-el jelöltük az eltérés nélküli fundust, 2-el a korai non-proliferatív, 3-al az előrehaladott non-proliferatív és 4-el a proliferatív diabeteses retinopáthiát.

Helyi érzéstelenítés után kontakt spekulár mikroszkóppal digitalizált fényképfelvételeket készítettünk a centrális corneális endothéliumról, minden szem esetében minimum hármat. A legjobb minőségű képet használtuk a továbbiakban további elemzésre. A képeken a sejthatárokat manuálisan korrigáltuk. Meghatároztuk a mm^2 -re eső átlagos endotheliális sejtsűrűséget, az átlagos sejterületet és a variációs koefficiens (átlagos sejterület standard deviációja/átlagos sejterület).

Rögzítettük a pachymetriai adatokat is. Mindkét diabeteses csoport adatait korazonos egészséges szemekkel hasonlítottuk össze.

4. Kontaktlencse indukálta corneális változások

Prospektív, non-randomizált vizsgálatunkban egy második generációs szilikon-hidrogél nappali viseletű kontaktlencse (Air Optix, 33% víztartalom, 8.6 mm bázisgörbület, 14.2 mm átmérő, CIBA Vision Corporation, Duluth, GA, USA) corneára gyakorolt hatását kívántuk tanulmányozni.

A vizsgálatban 55 személy 110 szeme szerepelt. Az első csoportba (1. csoport) soroltuk a korábban már hidrogél kontaktlencsét viselő 28 páciens, akiket a vizsgálatban átillesztettünk az új típusú kontaktlencsére. A második csoportba (2. csoport) 27 új kontaktlencse viselő került, akik korábban nem viseltek kontaktlencsét. A vizsgálatok az illesztés előtt, a második héten, 1 hónappal majd 3 és 6 hónappal, illetve 1, 2 és 3 évvel később történtek. Minden alkalommal ellenőriztük a látásélességet, réslámpás vizsgálattal a kontaktlencse centráltságát, mobilitását, a szaruhártya esetleges ereződését és a corneális festődést néztük, és Efron skálán értékeltük.

Egyszerű feleletválasztós (igen-nem) kérdőívvel vizsgáltuk a páciensek szubjektív véleményét. A kérdések kitértek a napközbeni és nap végi kényelemre, égő, szúró érzés jelenlétére, szemszárazságra, szempirosodásra, homályos vagy ingadozó látásélességre. A kérdőívet a páciensek 4 hét lencseviselés után töltötték ki. A mikroszkópos vizsgálat a fentebb részletezett Tomey EM 1200 (Tomey, Tennenlohe, Germany) kontakt spekulár mikroszkóppal történt.

A vizsgálat előtt 0.4% oxybuprocain hydrochloriddal érzéstelenítettük a corneákat, 3-6 fényképet készítettünk, amelyeket a fent részletezett sejtlelemző programmal elemeztünk. Mértük a cornea vastagságát, az endothel sejtek méretét, sűrűségét, variációs koefficiensét.

Statisztikai elemzés

A statisztikai analízist SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) és MedCalc 10.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programokkal végeztük. A leíró statisztika során az átlagérték \pm standard deviáció értékét adtuk meg. A hasonló paramétereket Wilcoxon próbával hasonlítottuk össze. Ismételt mérések varianciaanalízisét ANOVA (Analysis of variance) módszerrel elemeztük. Szignifikáns különbségnek a $p < 0.05$ értéket tekintettük, az összefüggést a Spearman-féle korrelációs koefficienssel („r”) adtuk meg. A hasonló paramétereket Student-féle kétmintás t-próbával (p) hasonlítottuk össze. A Pearson-féle korrelációs koefficiens (r) meghatározásával pedig lineáris összefüggést kerestünk.

Eredmények

1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata

A vizsgált donorok átlagéletkora 65 ± 11 év volt. A legfiatalabb donor 43 éves, a legidősebb 87 éves volt. A corneák vastagsága átlagosan 0.64 ± 0.07 mm-nek adódott.

Az átlagos centrális endotheliális sejtsűrűség legalacsonyabbnak - 1823 ± 253 sejt/mm² - a normális (módosítás nélküli vagy alap) vizsgáló stratégiával bizonyult. A spekulár mikroszkóp fejezetben részletezett módon korrigáltuk a szaruhártya vastagságával a kapott adatokat. Így a szaruhártya vastagságához korrigált sejtsűrűség 1853 ± 257 sejt/mm² volt ($p < 0.0001$). Manuális számlálás során 2103 ± 194 sejt/mm²-nek adódott az átlagos sejtsűrűség, amely korrigálás után 2138 ± 207 sejt/mm² -nek felelt meg ($p < 0.0001$). A kontraszt effektus használatával az átlagos sejtszám 2126 ± 180 sejt/mm² volt, amely a korrekciós faktort figyelembe véve 2160 ± 185 sejt/mm² volt ($p < 0.0001$).

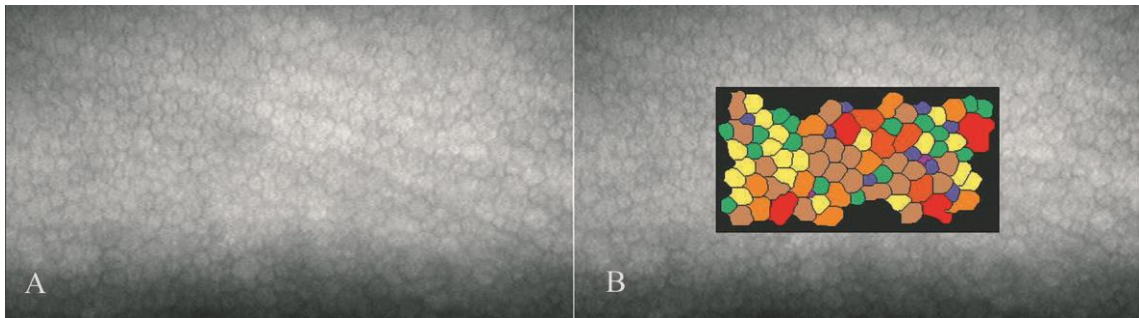
Ezek után már csak a cornea vastagságát figyelembe véve korrigált adatokkal számoltunk tovább. A normális program során kapott eredmény szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a másik két módszer (manuális, kontraszt) alkalmazása kapcsán kapott érték ($p < 0.0001$). A kézi korrekció és a kontraszt effektus között nem adódott szignifikáns különbség ($p = 0.25$).

Az életkor és a sejtsűrűség között nem volt kimutatható szignifikáns korreláció.

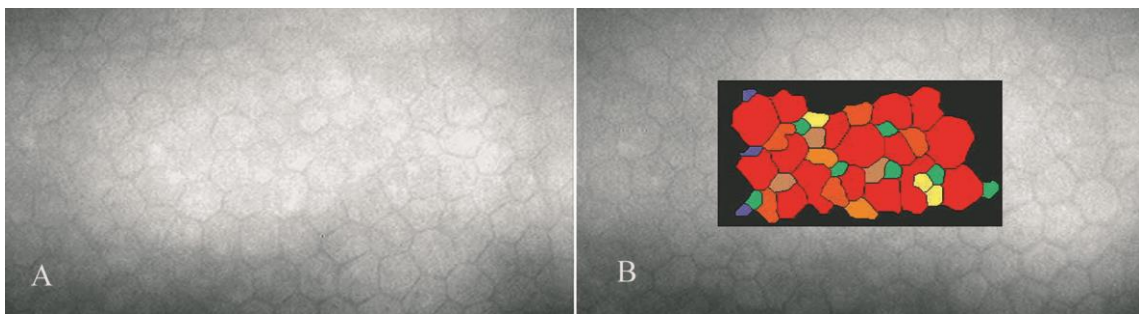
2. Cornea vastagság és sejtsűrűségmérés szaruhártya átültetés után

A páciensek átlagéletkora 42.4 ± 17.1 év volt, a donorok átlagéletkora 66.2 ± 14.3 év volt. A műtét utáni követési idő 67.8 ± 74.1 hónap (12 – 276 hó). Réslámpás vizsgálattal a

követési idő alatt az összes transzplantátum transzparens volt. A corneák centrális részén 3 vizsgálat történt, melyek átlagával számoltunk tovább (5., 6. ábra).



5. ábra. Az A képen a spekulár mikroszkóp natív felvétele, a B képen a sejtek színekódolva, méretük alapján láthatóak. A sejtszám: 86, a sejtsűrűség: 2300 sejt/mm², az átlagos sejtméret: 431 μm², a variációs koefficiens: 0.46.



6. ábra. Az A képen a spekulár mikroszkóp natív felvétele, a B képen a sejtek színekódolva, méretük alapján láthatóak. A sejtszám 54, sejtsűrűség 1600 sejt/mm², átlagos sejtméret 616 μm², variációs koefficiens 0.71.

Az átlagos sejtsűrűség 1501 ± 249 sejt/mm² (1100 - 2225 sejt/mm²) volt. A sejtsűrűség a keratoconusos csoportban 1483 ± 244 sejt/mm², keratopátia bullosa esetén 1528 ± 279 sejt/mm², herpeszes keratitiszesek esetén 1573 ± 263 sejt/mm², a leukoma csoportban 1509 ± 334 sejt/mm² volt. Nem találtunk szignifikáns különbséget a műtétet indokoló diagnózis csoportok között. (p=0.58; p=0.42; p=0.82) A PKP műtét után átlagosan 5 évvel vizsgálva a sejtsűrűséget az optisolban tárolt donor cornák átlagos sejtsűrűsége –

1545 ± 237 sejt/mm² – és a frissen beültetett donorok átlagos sejtsűrűsége között – 1467 ± 256 sejt/mm² – nem volt szignifikáns különbség detektálható (p=0.2).

Az átlagos sejtméret a követési idő végén 665.4 ± 118.8 μm² (447.5 - 915.5 μm²), a variációs koefficiens 0.61 ± 0.11 (0.37 - 0.85). A cornea vastagság 0.56 ± 0.06 mm (0.45 - 0.73 mm) volt. Statisztikailag szignifikáns pozitív korrelációt figyeltünk meg a műtét óta eltelt idő és a cornea vastagság között (r=0.36, p=0.002). Nem igazoltunk szignifikáns összefüggést a műtét óta eltelt idő (r=0.02 p=0.85), a páciens életkora (r=0.11, p=0.35), a donor életkora (r=0.04; p=0.83) és az átlagos sejtsűrűség között. Ugyancsak nem volt korreláció a cornea vastagsága és a sejtsűrűség között. Az évenkénti endothel sejtveszteség az első 2 évben 15,8%. Mérési eredményeinket az 1. számú táblázatban foglaljuk össze (1. táblázat).

	ECD (sejt/mm ²)	átlagos sejtméret (mm ²)	variációs koefficiens	cornea vastagság (mm)
keratoconus	1483±244	644.8±114.3	0.62±0.4	0.56±0.07
bullous keratopathy	1528±279	692.4±111.9	0.61±0.3	0.57±0.04
corneális leucoma	1509±334	658.5±110.2	0.60±0.4	0.58±0.07
herpeszes keratitis	1573±263	616.2±77.1	0.59±0.4	0.54±0.04
acanthamoeba keratitis	1446.6	665.3	0.45	0.51
cornealis disztrófia	1668.5	611.3	0.42	0.50

1. táblázat: Endothel sejtsűrűség (ECD), átlagos sejtméret, sejtméret variációs koefficiense (CV) és cornea vastagság a különböző diagnosztikai csoportokban.

3. A corneális endothelium diabetes mellitusban

A tanulmányban 21 I-es típusú diabetes mellitusban (1-es csoport) szenvedő beteg (9 nő, 12 férfi, átlagéletkor 40,97 ± 15,46 év) 41 szemét és 30 II -es típusú diabetes mellitus-os (2-es csoport) szenvedő beteg (20 nő, 10 férfi, átlagéletkor 64.36 ± 10.47 év) 59 szemét vontuk be. A betegség fennállásának ideje az első csoportban átlagosan 10,88±8,06 év, a második

csoporthoz $13,61 \pm 6,5$ év volt. Az 1-es csoporttal korazonos kontroll csoportban 22 személy (9 nő, 13 férfi, átlagéletkor $40,45 \pm 15,16$ év) 40 szeme, a 2-es csoporttal korazonos 30 egyén (15 férfi és nő, átlagéletkor $62,69 \pm 13,38$ év) 60 szeme szerepelt. A páciensek demográfiai és klinikai adatait a 2. számú táblázatban, a spekulár mikroszkópia eredményeit pedig a 3. számú táblázatban foglaljuk össze (2-3. táblázat).

	DM I. csoport	DM II. csoport
Életkor (év)	40.97±15.46	64.36±10.47
Diabetes fennállásának ideje év)	10.88±8.06	13.61±6.50
Vércukor szint (mmol/l)	10.81±4.94	11.17±3.15
HbA1c (%)	8.55±1.83	8.79±2.01
Diabéteszes retinopátia stádiuma	1.10±1.56	1.31±1.53

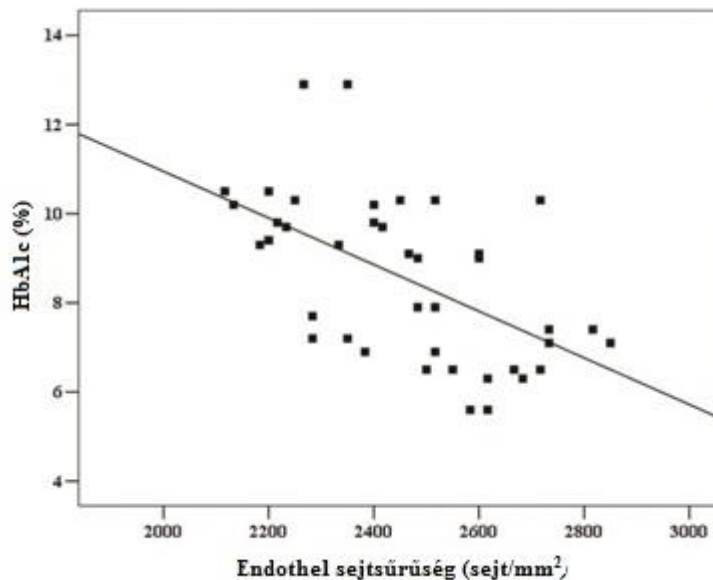
2. táblázat: Diabéteszes betegeink demográfiai és klinikai adatai.

	DM I. csoport (n=41)	Kontroll 1. (n=40)	P_{DM I}	DM II. csoport (n=59)	Kontroll II (n=60)	P_{DM II}
Sejtsűrűség (sejt/mm²)	2428±219	2495±191	0.02*	2330±251	2354±186	0.56
Átlagos sejtméret (µm²)	410.6±36	394.84±32	0.001*	426±46	420±30	0.64
Variációs koefficiens	0.44±0.08	0.38±0.07	0.002*	0.44±0.08	0.44±0.07	0.61
Cornea vastagság (µm)	570±40	550±40	0.001*	560±30	560±40	0.61
IOP (mmHg)	14.62±3.7	14.53±3.2	0.25	14.86±3.51	15.16±2.95	0.18

3. táblázat: A diabeteses és a kontroll csoportok szaruhártyájának spekulár mikroszkópos leíró adatai.

A diabetes mellitus I-es típusában az endotheliális sejtsűrűség csökkent ($p=0.024$), ezzel párhuzamosan a sejterület növekedett ($p=0.001$), csakúgy, mint a sejterület variációs koefficiense ($p=0.002$) az életkor azonos kontrollokhoz viszonyítva (3. táblázat). A corneák vastagabbak voltak, a szemnyomást azonban azonosnak mértük az egészséges szemekkel ($p=0.25$). Az átlagos HbA1c érték ($8.55\pm 1.83\%$) fordított arányosságot mutatott az endotheliális sejtsűrűséggel ($r=-0.60$; $p<0.0001$) (7. ábra), és ennek megfelelően egyenesen arányos volt az átlagos sejterülettel ($r=0.60$, $p<0.0001$). A fenti endotheliális paraméterekkel a fenti sorrendben a szérumban lévő vércukorérték is hasonló – igaz gyengébb – korrelációt eredményezett ($r=-0.35$, $p=0.023$; $r=0.36$, $p=0.022$). Negatív korrelációt találtunk a sejtszám és

a betegség fennállása ($r=-0.38$, $p=0.014$), valamint a retinopathia stádiuma között is ($r=-0.40$, $p=0.01$).



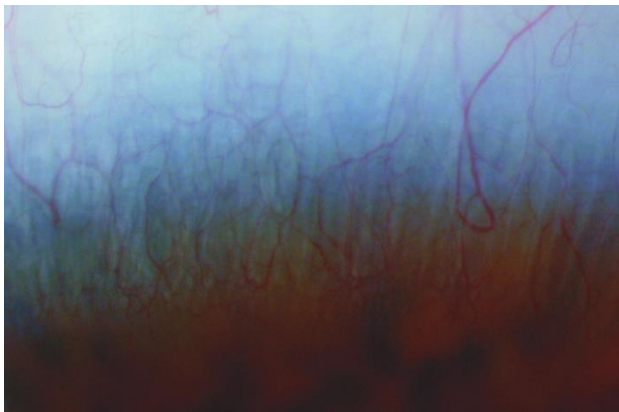
7. ábra: A HbA1c érték és az endothel sűrűség közötti összefüggés a DM I-es csoportban ($r= -0.60$, $p<0.0001$, Spearman korreláció).

II-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeken a corneális és endotheliális paraméterek nem különböztek az egészségesek corneáin mért értékektől. Bár a HbA1c érték ebben a csoportban is magasabb volt ($8.79 \pm 2.01\%$), sem ez az érték, sem a glükózsztint nem korrelált a vizsgált szaruhártya adatokkal. A betegség fennállásának időtartama és a retinopathia sem mutatott olyan jellegű összefüggéseket a cornea fiziológiájával és az endothelium morfológiájával, mint a betegség I-es típusában. Inzulin dependens diabetes mellitusban a sejtszám inverz ($r=-0.38$, $p=0.013$), a sejterület egyenes arányos korrelációt mutatott a betegek életkorával ($r=0.41$, $p=0.008$). Non-inzulin dependens diabetesben ilyen összefüggéseket nem tudtunk igazolni. Ebben a csoportban a betegek szaruhártya-vastagsága az életkorral fordítottan volt arányos ($r=-0.44$, $p<0.0001$).

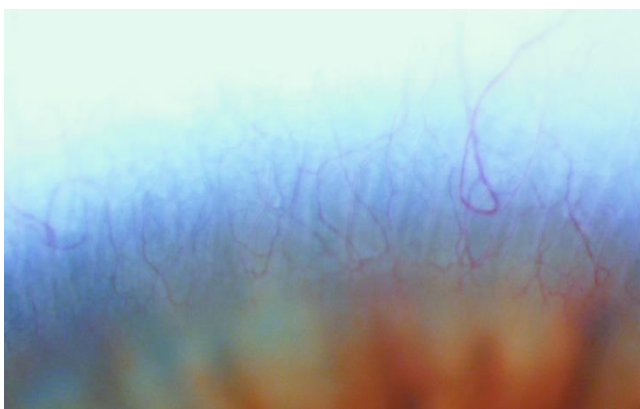
4. Kontaktlencse indukálta corneális változások

Az első csoportban 1 férfi és 27 nő szerepelt, átlagéletkoruk a vizsgálat kezdetén 25 ± 7.1 év volt. Átlagosan 5.93 ± 6.02 éve viseltek kontaktlencsét. A 2. csoportban 3 férfi és 24 nő szerepelt, átlagéletkoruk 20 ± 2.15 év.

A távoli látásélesség minden esetben 1.0 (20/20) volt, a kontaktlencsék centráltnak, jól illeszkedőnek (1-2 mm lencsemozgás) bizonyultak a réslámpás vizsgálat alkalmával. Az elülső szegmentum állapota ép volt, a corneális festődés az Efron szerinti 1-es stádiumot nem haladta meg. A réslámpás vizsgálat során hipoxiás (mikrociszta, Descemet-redő, cornea festődés) következményeket nem találtunk. Sőt, egyik páciensünkénél a limbális érhalózati javulását detektáltuk (8., 9. ábra).



8. ábra: Előrehaladott limbális ereződés az 1. csoport egyik páciensének szaruhártyáján.



9. ábra: A limbális ereződés csökkenése a fenti páciensen a lencseváltás után 3 hónappal.

Az 1. csoportban a páciensek 60%-a (16/28) kényelmetlennek érezte a hidrogél lencsét. Átüllesztve az új lencsére már csak 1 páciensnek (6%) volt diszkomfort érzése. Az első csoportban 53% (14/28) számolt be szúródásról, irritációról. Ezen panaszok az átüllesztés után teljesen megszűntek. Szemszáradás 60%-ban (16/28) fordult elő, de ezen panaszok is elmúltak az új lencsével. A páciensek 53%-a (14/28) nyilatkozott úgy, hogy tovább tudja hordani az új lencsét a régebbinél. Homályos látás az első csoport betegeinél 60%-ban (16/28) jelentkezett, de senki sem számolt be erről az új lencse viselésékor.

A 2. csoportban az első két hétben a páciensek 44%-a (12/27) számolt be enyhe kényelmetlenségről, irritációról, mely a 4. hétre elmúlt (megszokási időszak).

A spekulár mikroszkópos eredményeket a 4. és 5. táblázatban foglaljuk össze (4., 5. táblázat).

Követési idő	Lencseváltás előtt	1 hónap	6 hónap	1 év	2 év	3 év
Cornea vastagság (μm)	0.53	0.53	0.63	0.53	0.53	0.54
p-érték		0.92	0.13	0.62	0.91	0.93
Sejt sűrűség (sejt/ mm^2)	2554.76	2542.2	2540.4	2491	2630.4	2515.7
p-érték		0.76	0.80	0.25	0.26	0.59
Sejt méret (μm^2)	383.6	384.13	388.41	383.28	369.47	388.07
p-érték		0.92	0.53	0.97	0.13	0.65
Variációs koefficiens	0.47	0.45	0.44	0.46	0.43	0.45
p-érték		0.12	0.049	0.91	0.06	0.46
Hexagonális frekvencia (%)	28.99	28.29	27.89	27.25	31.44	27.63
p-érték		0.51	0.45	0.23	0.16	0.46

4. táblázat: Az 1. csoport specular mikroszkópos adatai.

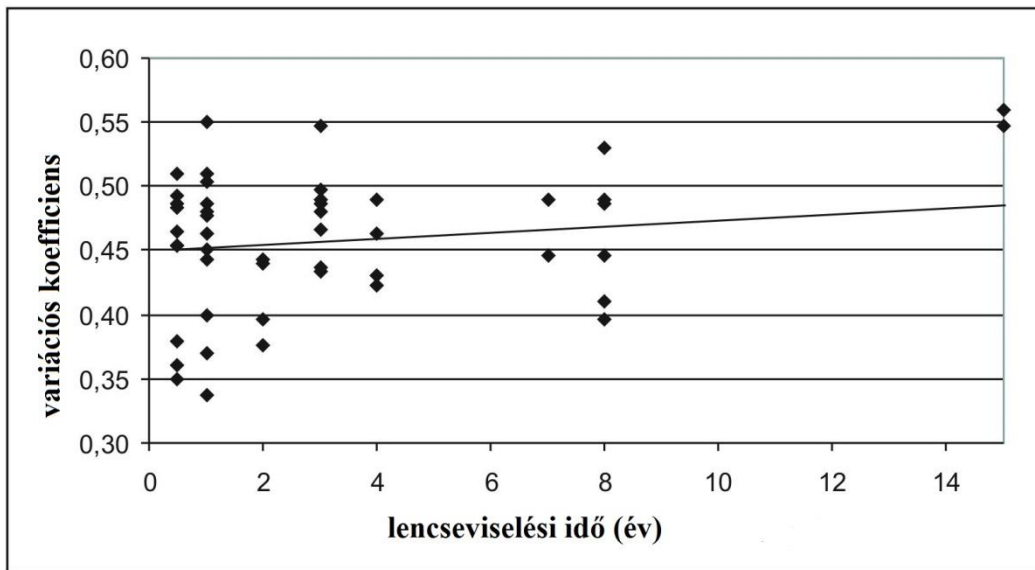
Követési idő	Lencseváltás előtt	1 hónap	6 hónap	1 év	2 év	3 év
Cornea vastagság (μm)	0.54	0.54	0.55	0.56	0.55	0.57
p-érték		0.71	0.62	0.35	0.63	0.16
Sejt sűrűség (sejt/ mm^2)	2629.27	2568.9	2684.9	2685.5	2722.2	2635.5
p-érték		0.17	0.25	0.28	0.06	0.93
Sejt méret (μm^2)	370.5	379.71	363.97	363.67	358.33	372.75
p-érték		0.12	0.27	0.31	0.06	0.81
Variációs koefficiens	0.43	0.44	0.39	0.41	0.40	0.41
p-érték		0.85	0.07	0.41	0.19	0.63
Hexagonális frekvencia (%)	27.78	28.25	23.23	30.67	32.04	29.5
p-érték		0.025	0.82	0.73	0.56	0.34

5. táblázat: A 2. csoport specular mikroszkópos adatai.

Az ismételt mérések varianciaanalízisét ANOVA (Analysis of variance) módszerrel elemeztük, mely nem igazolt statisztikai szignifikanciát a mérések között ($p=0.06 - 0.96$).

A cornea vastagsága és az endothel sejtsűrűség nem különbözött szignifikánsan a csoportokban. A kettes csoportban az endothel sűrűség az első hónapban csökkent, de ezt már a 6. hónapban nem észleltük. A első csoportban a sejtsűrűség évenkénti csökkenése 1.62% volt, a második évben 0.85%, a harmadik évben 6.43% volt ($p=0.25$; 0.26; 0.59). A 2. csoportban ezen értékek 0.78%, 0.46% és 3.7% voltak ($p= 0.28$; 0.06; 0.93).

A kontaktlencse-viselés ideje és a variációs koefficiens között korreláció figyelhető meg (0.47, 0.44; $p=0.049$) az első csoportban. Ugyanez a korreláció nincs meg a 2. csoportban (10. ábra).



10. ábra: A lencseviselés ideje és a variációs koefficiens közötti korreláció az 1. csoportban ($r=0.28$; $p=0.045$).

Megbeszélés

A szaruhártya anatómiai és funkcionális állapotának jellemzéséhez nélkülözhetetlen faktor a cornea vastagsága és az endotheliális sejtmorfológia vizsgálata. A spekulár mikroszkópiát 1968-ban David M. Maurice fejlesztette ki, 1975-ben és 1976-ban Ronald A. Laing, valamint William M. Bourne és Herbert E. Kaufman vezette be a klinikai gyakorlatba (33,34). Az endotheliális sejtsűrűség a szaruhártya egészségi állapotának fontos markere. A normális öregedés, különféle betegségek és traumák mind-mind endothelsejt-pusztulással járnak. Ezért az endothel-mikroszkópia széles indikációs köre kiterjed a bullosus keratopathia, a hereditér szaruhártya dystrophiák, a cornea ectasiák, a kontaktlencse-viselet, a diabeteses keratopathia, a glaucoma és az uveitis eseteire, a trauma utáni, a szürkehályog műtétet követő állapotokra, valamint a perforáló és lamelláris keratoplasztika után a transzplantátum vizsgálatára, illetve graft-rejekció megállapítására, és nem utolsó sorban a donor corneák vizsgálatára (35-37).

1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata

Az endotheliális sejtszám meghatározása elengedhetetlen a donor szaruhártyákban konzerválás, felhasználás előtt. Az Európai Szembank Szövetség (European Eye Bank Association, EEBA) minimálisan 2000 sejt/mm²-es sejtszámot írt elő a beültetéshez történő konzerválás előtt (38).

Tanulmányunkban olyan bulbusokat használtunk fel, amelyek post mortem 12 órán belül vizsgálatra kerültek. Így is az esetek többségében hypotonia és a kezdődő autolysis miatt fellépő ödéma nehezítette a vizsgálatokat. Ezek után minden esetben sikerült a sejtanalízishez kielégítő minőségű képet nyerni az endotheliumról. Ezért cornea konzerválás előtt javasoljuk a hypotonia miatt ödémássá vált corneájú szemgolyók feltöltését.

A corneák vastagsága átlagosan 0.64 mm-nek bizonyult jelen tanulmányunkban. Ez hasonló volt más szerzők kontakt elven működő spekulár mikroszkóppal mért eredményeihez (39,40). Egy másik tanulmányban ezzel szemben ugyancsak enucleált, konzerválásra szánt bulbusok szaruhártyáját Orbscan topográfival 0.766 mm-nek találták (41). Erről a készülékről azonban tudjuk, hogy vastagabbnak méri a corneát, mint a széles körben elfogadott ultrahangos technika (39).

Spekulár mikroszkópia során a sejtszámlálás elvégzéséhez egyáltalán nem mindegy, hogyan választjuk ki a vizsgálandó területet (Region of Interest, ROI). Az irodalomban 100 sejt megszámlálását tartják a legoptimálisabbnak, de a vizsgált területnek minimálisan 75 sejtet kell tartalmaznia (42, 43). Kevés sejtet vizsgálva az eredmény éppúgy téves lehet, mint amikor sok sejt kerül kijelölésre, de a sejtelemező program nem megfelelően ismeri fel a határokat. Ezért további fontos szempont a morfológia megítélésében és a sejtszámlálásban a szoftver által felkínált megfelelő képjavító opciók használata. Saját vizsgálatainkban a kontraszt effektus és a kézi számlálás módszerét hasonlítottuk össze a gép által alapként választható teljesen automatikus (normális) sejtszámlálással. Minden esetben azonos nagyságú (ROI) mezőt használtunk. Megállapítottuk, hogy a szoftver által alapopcióként felkínált normális automata sejtszámlálás a sejthatárokat nem megfelelően ismeri fel, ami a kapott digitális fénykép és a sejthatárokra vetített hálóból egyértelműen kiderült. Ha azonban a kontraszt effektussal vagy kézi számlálással jelöltük ki és számoltuk meg az endothel sejteket, akkor nemcsak azt láttuk az elkészült képeken, hogy a sejthatárok felismerése korrekt, hanem azt is megállapíthattuk, hogy a két utóbbi módszer között szignifikáns különbség nem volt.

Az elmúlt 20 év irodalmában az endothel mikroszkóp segítségével számolt endotheliális sejtsűrűség (60 év feletti pácienseknél vizsgálva) nagy variabilitást mutat (6. táblázat).

Szerző / Irodalom	Sejtsűrűség	Módszer
Hoffer KJ ⁴	2300 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Rao SK ¹⁴	2400 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Seitz B ¹⁶	2400 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Módis L ¹⁰	2440 sejt/mm ²	non-kontakt spekulár mikroszkóp
Módis L ¹⁰	2470 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Williams KK ¹⁹	2600 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Schultz RO ¹⁵	2650 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Liesegang TJ ⁶	2700 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Matsuda M ⁷	2700 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Padilla MD ¹²	2700 sejt/mm ²	non-kontakt spekulár mikroszkóp
Pardos GJ ¹³	2800 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Matsuda M ⁷	3300 sejt/mm ²	kontakt spekulár mikroszkóp
Doughty MJ ³	3500 sejt/mm ²	non-kontakt spekulár mikroszkóp

6. táblázat: Különböző szerzők, különböző technikákkal mért corneális endotheliális sejtsűrűség adatai a 60 év feletti populációban.

Látható, hogy az általunk kapott sejtsűrűség az irodalmi adatok egy részéhez hasonló. Külön kiemelendő Seitz és munkatársai eredménye, akik hasonló készülékkel és módszerrel

vizsgálták a corneákat (44). A kapott eltérés háttérében az in vivo és in vitro vizsgálat közötti különbség, valamint a post mortem autolízis állhat.

Vizsgálataink elemzése során nem találtunk korrelációt az életkor és az endotheliális sejtsűrűség között. Ez a tény valószínűleg abból ered, hogy a donorok egységesen idősebb populációból kerültek ki. Ismert, hogy az endotheliális sejtsűrűség csökkenése az első életévben a legnagyobb (a cornea növekedése miatt), majd a második életévtizedig a csökkenés mértéke lassul. A huszadik és a nyolcvanadik életév között a csökkenés mértéke mintegy évi 0,52% (7,45).

2. Cornea-vastagság és sejtsűrűség-mérés szaruhártya átültetés után

A perforáló keratoplasztika a világon leggyakrabban végzett allotranszplantáció (46). A beavatkozás leginkább a pszeudofákiás bullózus keratopátia, Fuch's disztrófia, keratoconus, és corneális heg miatt történik (48,50,52).

A donor corneák "túlélése", vagyis átlátszóságának megmaradása az első évben 90 %, az ötödik évben 88 %, a tizedik évben 60-80 % (55-57). Ha alacsony kockázatú a szaruhártya átültetés (pl. keratoconus, corneális heg), akkor a beültetett szaruhártyák akár 97%-a még 4 év után is tiszta marad (58). Az endothelium még 30 év elteltével is meg tudja tartani eredeti funkcióját, ha a beültetett cornea sejtsűrűsége legalább 2500 sejt/mm² (59-62).

A szaruhártya átültetésre használt donor corneák minimális endothel-sűrűsége az irodalmi adatok szerint 2000-2500 sejt/mm² kell legyen (4,28,38,59,60,63,64). A szaruhártya átlátszóságához 250-500 sejt/mm² határt ír a szakirodalom (28,38,59,60,63,64). Ha a donor cornea sejtsűrűsége 2000 sejt/mm² alatt van, könnyen elérheti a kritikus értéket a beültetés után 20 év alatt (53). Az irodalmi adatok szerint ugyanis a normális szaruhártyák endotheliális

sejtjeinek felezési ideje 224 év, ami lecsökken 21-26 évre, ha szemmegnyitó műtét történik (61).

Vizsgálatunkban a szaruhártyákon a követési idő végén a legalacsonyabb sejtsűrűség 1100 sejt/mm² volt. A korfüggő és a műtét utáni változások, mint a pleomorphizmus, polymegethizmus, sejtsűrűség-csökkenés, cornea vastagodás részletesen olvasható az irodalomban (4,50,52,65-69). Bourne (70) beszámolt arról, hogy a megnagyobbodott endothel sejtek nem tudják tisztán tartani az átültetett szaruhártyát. Møller-Pedersen (68) a sejtvesztéséget nagyobbak találta a fiatalabb életkorú csoportban. Adatai szerint a 14 év alattiakban a sejtvesztés 2.9%, míg 14 év felett 0.3%, amely alacsonyabb az általunk kapott adatoknál (68).

Az irodalmi adatok szerint az endothel-sejtvesztés évente 0.3-0.6 % normális szemeken (4,6,8,47,67,71). Szemmegnyitó műtétek után a sejtvesztés felgyorsul (47,72,73). Szürkehályog műtétet követően az első tíz évben az évenkénti ECD vesztés 2.5%-ra emelkedik (74). ECD csökkenés figyelhető meg hátsó lamelláris szaruhártya-átültetés után (52,53). Az endothel-sejtpusztulás gyorsabb szaruhártya-átültetés után, mint cataracta műtétet követően. Ennek oka lehet a donor corneák tárolása és felhasználása során elszenvedett károsodás (75-78), de olyan tanulmány is van, amely nem mutat endothelsejtszám-csökkenést PKP után (51). Kevés olyan közlemény van, amely a hosszú távú eredményeket mutatja be (49,50, 52,79). Szaruhártya átültetés után az endothelsejt-vesztés biexponenciálisan modellezhető, melynek két fázisa van: egy gyors az első posztoperatív évben és egy lassabb a későbbiekben (53,61,68,74,75,77,79-83). Hasonlóan eredményünkhöz műtét után két évvel 33%-os csökkenésről olvashatunk az irodalomban (84), mely megfeleltethető a mi éves 15,8 %-os eredményünkhöz. Az első 1-2 év után az ECD-csökkenés a beavatkozás nélküli szemekhez képest 3-7-szer gyorsabb (52,53,76,77,83), 10 év után a kiindulási érték

50-65%-kal csökken (47,85). Egy másik monoexponenciális modellel is jellemezhető a sejtszámcsökkenés, ha csak a hosszú távú eredményeket elemezzük (79).

Egyes szerzők nagyobb veszteségről számolnak be keratoconus esetén (86), míg mások Fuch's disztrófia vagy corneális ödéma fennállásakor találtak nagyobb sejtvesztést (87,88). A sejtszám csökken az életkorral, ezért a donorok életkora fontos lehet a graft túlélésben (6). Ellentétben a fentiekkel, melyet mások is hasonlóan találtak (47,51,54,73,76,89) eredményeinkben nem volt összefüggés a donorok életkora és a kapott eredmények között, de fontos megjegyezni, hogy mi csak 2000 sejt/mm² feletti szaruhártyákat ültettünk be.

A sejterület variációs koeficiense és az irodalomban alacsonyabb (0.29) Ing és munkatársai 5 éves követésében, mint a mi beteganyagunkban (0,37-0.85) (50). A szaruhártya vastagsága (0.54-0.57 mm) ebben a cikkben hasonló volt saját eredményeinkhez (0.56 mm) (50). Az irodalmi adatok az 7. táblázatban láthatóak (7. táblázat).

Szerző(k)	Követési idő	ECD csökkenés (%)	Sejtsűrűség (sejt/mm ²)
Linn (és mtsai.)(2)	1-10 év	50%/10 év	502-1708
Linn (és mtsai.) (2)	20 év		502-1708
Abott (és mtsai.) (35)	17.4 év		684
Bourne (és mtsai.) (37)	3 év	52±19% a kiindulási értékhez képest	1418±600
Bourne (és mtsai.) (37)	5 év	59±17% a kiindulási értékhez képest	1214±533
Ing (és mtsai.) (5)	1 év	34±22% a kiindulási értékhez képest	1958±718
Ing (és mtsai.) (5)	3 év	53±19% a kiindulási értékhez képest	1376±86
Ing (és mtsai.) (5)	10 év	67±17% a kiindulási értékhez képest	960±470
Kus (és mtsai.) (6)	22±6 év		808 ± 194
Langenbacher (és mtsai.) (40)	2 év	9.5%/év	1751±605
Bourne (és mtsai.) (8)	3 év	53±19%	1376±586
Bourne (és mtsai.) (8)	5 év	59±17%	1191±523
Bourne (és mtsai.) (8)	15 év	72±10%	850±237
Inoue (és mtsai.) (48)	10 év	12.1±16.3	998±343
Langenbacher (és mtsai.) (47)	2 év	2.9±28.0% / év	1617±553
Patel(és mtsai.) (49)	15 év	71±12% a kiindulási értékhez képest	872±348
Zadok (és mtsai.) (9)	13.3 év		695±113.6

7. táblázat: Szaruhártya-átültetés utáni donor cornea endothelsejt vesztesége különböző tanulmányokban (ECD: endotheliális sejtsűrűség).

3. A corneális endothelium diabetes mellitusban

A diabetes mellitus számos szemészeti, ezen belül corneális komplikációja ismert. A szaruhártyát érintő elváltozások közül ismert a cornea csökkent érzékenysége (91), neurotrófikus fekélyek (92), perzisztáló epitheliális defektusok, valamint epitheliális és stromális ödéma kialakulása (93). Többek között ezen tényezők miatt gyakori a műtét utáni elhúzódó sebgyógyulás és tartós szaruhártya-duzzanat fennállása diabeteses betegekben (93). Ezekért a folyamatokért egyrészt az epithélium de nagyobb részben az endothélium felelős (94). Az irodalmi adatok azonban ellentmondóak az endothélium morfológiai, strukturális és ezzel összefüggésben a funkcionális szerepét illetően (95,96,97,98,99). Korábbi közlések megállapították, hogy diabetes mellitusban a corneális endothelium kóros szerkezetű. Többen leírták azonban kontroll csoporttal összehasonlítva normális sejtsűrűséget átlagosan vastagabb corneával (100); polimorfizmussal (95,100); a variációs koefficiens és a szemnyomás növekedésével, de normális vastagsággal és sejtterülettel (96); polimorfizmussal, polimegitizmussal és vastagabb corneával is (97). Egy tanulmány pedig az egészséges szemekhez viszonyítva a diabetes mindkét típusában szignifikáns különbséget észlelt a sejtsűrűség, a szaruhártya vastagsága, a variációs koefficiens és a sejtterület tekintetében (98).

Jelen tanulmányban inzulinnal és nem inzulinnal kezelt diabetes mellitusos betegek corneális endothéliumát és más, a cukorbetegséget jellemző adatait vetettük össze egymással és egészséges szemekkel. Legfontosabb megállapításunk az volt, hogy a corneális endothélium sejtsűrűsége (sejt/mm²) kevesebb volt a cukorbeteg szaruhártyájában, mint az egészséges szemekében, és ez az eltérés II-es típusú diabetes mellitus esetében szignifikáns volt. Az átlagos sejtterület (µm²) viszont szignifikánsan nagyobb volt a cukorbeteg corneájában összevetve a kontrollokéval. A fenti morfológiai jellemzők mellett a variációs koefficiens (átlagos sejtterület standard deviációja/átlagos sejtterület) meghatározásával következtethetünk a cornea

funkcionális állapotára is. A diabeteses corneákban ezt a paramétert nagyobbak találtuk, mint a kontrollokéban és ez az eltérés a cukorbetegség II-es típusában szignifikánsnak bizonyult. A sejterület növekedése alapján tehát mind az I-es mind a II-es típusú diabetesben polimegitizmust mutattunk ki.

A cornea endothéliumot jellemző morfológiai és funkcionális adataink tehát azokhoz a amelyek kapcsolódnak, ahol az endothélium pathológiás szerkezetét mutatták ki diabetes mellitusban (96,98). Egyes közlések szerint ezek a változások kifejezettebbek az inzulin dependens cukorbetegéknél (98), de ezt mi nem észleltünk. A kóros endotheliális szerkezet kialakulásának mechanizmusa diabetes mellitusban pontosan nem ismert. Több állatkísérletes és humán megfigyelés alapján valószínűleg ezekért a folyamatokért az aldóz reduktáz hibás működése felelős (101,102), amelyet az endothéliumban is kimutattak immunhisztokémia segítségével (102). A megváltozott enzimfunkció következtében intercellulárisan poliol, intracellulárisan sorbitol halmozódik fel, ozmotikus és toxikus hatásokat okozva az endohteliumban (100). Valószínűleg hasonló folyamat játszódik le, mint cataracta diabetica képződése esetén. A hyperglükémia gátolja az endotheliális ATP-függő Na/K pumpát is, a sejtek fokozatosan megduzzadnak (100) , majd létrejönnek az általunk is észlelt morfológiai változások. A betegeinknél a magas vércukorszint mellett mért normális corneavastagság és szemnyomás-értékek valószínűleg azt jelzik, hogy ez a pompa-funkció még nem merült ki teljesen.

A variációs koefficiens II-es típusú diabetes mellitusban a szemfenék állapotával mutatott szignifikáns összefüggést ($r=0,43$, $p=0,03$), amit más szerzők is leírtak már (99,100). Az endothélium morfológiájának változása, rosszabbodása tehát párhuzamos a fundus állapotának romlásával. A sejtsűrűség az életkorral mutatott szignifikáns összefüggést II-es típusú cukorbetegségben ($r=-0.39$, $p=0.05$). Az ebbe a diabetes mellitusos csoportba tartozó

betegek átlagos életkora mintegy 14 évvel volt több a kontrollokénál. Valószínű azonban, hogy ezeket a változásokat az előrehaladott életkor (66,2 év) okozta és maszkírozta, ahogyan azt mások is megfigyelték (97).

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy diabetes mellitus mindkét típusában a corneális endothélium patológiás szerkezetű. A morfológiai paraméterek kóros átlagos sejtsűrűséget, variációs koefficiens és sejterületet jeleztek. Ezek a szerkezeti eltérések nem inzulin dependens diabetes mellitusban összefüggtek a szemfenéki kép állapotával. A tanulmány azokat a megfigyeléseket erősíti meg, amelyek a diabetes betegek esetében az endothélium fokozott sérülékenységére hívják fel a figyelmet, belső és külső (elsősorban mechanikai, műtéti) traumák kapcsán.

4. Kontaktlencse indukálta corneális változások

A szaruhártya oxigénellátása a környezetéből történik. A kontaktlencse viselése barriert jelent a szaruhártya oxigénnel történő érintkezésében. Ezért a kontaktlencse hosszú távú viselése befolyásolhatja a szem elülső szegmentumát (101,102). Az oxigén diffúzióval jut át a kontaktlencsén. Ennek mérése az International Organization for Standardization (ISO) szerint az oxigén permeabilitás mérésével, standardizált körülmények között történik, és Dk-val jelölik. A Dk mértékegysége $10^{-11} \text{ (cm}^2/\text{s) x [ml O}_2 \text{ / (ml x hPa) vagy (cm/sec) x (ml O}_2 \text{ /ml x mmHg)]}$. Egy kontaktlencse oxigén transzmisszibilitását Dk/t-vel jelölik, és a -3.0 dioptriás (ISO standard) kontaktlencse vastagságát (t) is figyelembe veszik. A Dk/t mértékegysége $10^{-9} \text{ (cm/s) x [ml O}_2 \text{ / (ml x hPa)] vagy (cm/sec) x (ml O}_2 \text{ /ml x mmHg)}$. (60, 102) Ez az érték minden kontaktlencsén fel van tüntetve.

A szilikon hidrogél (SiHi) lencsékben a szilikon gumi hagyományos hidrogél monomerrel van elegyítve. A szilikon komponens biztosítja a magas oxigénáteresztést, a

hidrogél a nedvesedést és a flexibilitást. Az oxigén-permeabilitás azért jobb ezekben a lencsékben, mert a szilikon jobb oxigénvezető, mint a víz. A kényelemre viszont a magas rigiditás miatt rossz hatása van. Ezen változtatott az általunk is kipróbált lotrafilcon B, a szilikon hidrogélek második generációja, mely fokozza a komfortot és a hordhatóságot. Az első generációs lencsék közé tartozik a lotrafilcon A, balafilcon A. Ezeket kevesebb víztartalom és magas modulus jellemzi. A második generációs lencsék közé tartozik a lotrafilcon B, a senofilcon A, és a galyfilcon A. Ezek a második generációs lencsék kényelmesebbek, de az oxigén áteresztésük kicsit alacsonyabb. Magasabb a víztartamuk és alacsonyabb a moduluszuk (103).

Vizsgálatunk bizonyította, hogy a hagyományos alacsony oxigénáteresztésű hidrogél lencsék károsíthatják a szaruhártya endotheliumát. Az 1. csoportban megfigyelt sejtszűkülés mértéke átlépi ugyanis az irodalomban közölt normális évenkénti 0.56%-os értéket (60). A magasabb oxigénáteresztésű SiHi lencse sem képes teljesen megközelíteni a normális sejtszűkülést. A kapott eredmények azonban az mutatják, hogy a 2. csoportban a lotrafilcon B lencse viselése esetén több oxigén jut a szaruhártyának, csökkentve ezzel a hipoxia okozta károsodást.

Vizsgálatunkban a két csoport nem korazonos. Az első csoportban már több éve viseltek lencsét a páciensek, tehát a korazonosság a lencseviselés kezdetén volt. A sejtsűrűség és az életkor, valamint a variációs koefficiens és a lencse viselési idő közötti vizsgálatban hasonló eredményeket kaptunk Sheng és munkatársaihoz, azaz az életkor nem függött össze a sejtsűrűséggel, de a lencseviselés ideje és a variációs koefficiens korrelált (104). A variációs koefficiens az endothelsejtek méretbeli varianciájára utal. Az alacsonyabb érték a jó, ugyanis akkor egyformábbak a sejtek, vagyis kevésbé károsodottak.

Jelen tanulmányunkban a cornea centrális területét vizsgáltuk. Ez azért fontos, mert Amann és társai munkájából tudjuk, hogy a szaruhártya centrális területén a sejtsűrűség nagyobb, mint a középperiférián és a periférián (105). Ezt kontaktlencse-viselőknél nem figyelték meg, ami felveti a kontaktlencse endotheliumra gyakorolt redisztribúció lehetőségét (106).

A lotrafilcon B lencséről kevés irodalmi adat található (107,108). Ezek azonban megegyeznek eredményeinkkel, miszerint a lotrafilcon B lencse nappali viseletben egészségesebb a szem számára pl. conjunctivális és limbális vérbőség, szaruhártya neovascularizáció, cornea ödéma, cornea és conjunctiva-festődés tekintetében. A páciensek panaszai – mint a kényelmetlenség, szempirosodás, szárazság, irritáció, homályos látás – csökkennek. A 2. csoportban észlelt kezdeti panasz a lencse megszokási idejével van összefüggésben, ugyanis az adaptációs első két hét után ezen panaszok megszűntek. Minden lencsének van adaptációs ideje, erre fel is hívjuk a páciensek figyelmét (109).

A szilikon hidrogél lencsék elegendő oxigént engednek a szaruhártyához, megvédve ezzel a hipoxia okozta károsodásoktól (110-113). Emellett Santos és munkatársai arról is beszámoltak, hogy a szilikon hidrogél lencsékhez kevésbé kötődnek a mikróbák, mint a hidrogél lencsékhez. Ez a tulajdonság ellenállóbbá teszi ezeket a lencsét a baktériumokkal szemben (114). Egy másik tanulmányban Lira és munkatársai arról számoltak be, hogy a szilikon hidrogél lencsék időtállóbbak, tovább tart a biokompatibilitásuk. Ezek magyarázhatják a sikerüket a klinikai gyakorlatban (115).

A Gothenburg study demonstrálta, hogy az alacsony Dk/t lencse hosszú távú viselete megváltoztatja a cornea epithelium metabolizmusát, az oxigénhiány miatt vékonyabb lesz az epithelium (116). Jalbert és társai nemrég írtak arról, hogy ez az oxigénhiány jelentősen csökkenthető szilikon hidrogél lencsék viseletével (117).

Dumbleton és munkatársai panaszmentes kontaktlencse-viselőket illesztettek át magasabb Dk/t értékű lencsére és azt találták, hogy a páciensek objektív és szubjektív válaszaik is javultak. Eredményeikben a bulbáris és a limbális hyperaemia szignifikáns csökkenéséről számolnak be, amit mi is megfigyeltünk pácienseinken, hasonlóan a nap végi kényelem-fokozódásához (118). Doughty és munkatársai cikkében arról olvashatunk, hogy szilikon hidrogél lencse viselése kapcsán a bulbáris és limbális vörösség jelentősen csökken 6 hónap alatt (110). A magasabb oxigénáteresztő-képesség szerepet játszik tehát a komfortban. Ha növeljük az oxigén-permeabilitást, javul a szaruhártya metabolizmusa, csökkentve a komplikációkat.

Az alacsony Dk/t-jű hidrogél kontaktlencsék elhúzódó viselése hipoxiát okoz a szaruhártyában (116, 119). Majdnem minden lencseviselő panaszodik reggel, ha elfelejtette kivenni éjszakára a lencsét ("closed-eye contact lens wear"). Ilyenkor ugyanis a könnyáramlás megszűnik a lencse és a szem felszíne között, ami metabolikus változásokat okoz a szaruhártya epitheliumának mikrokörnyezetében (120). Néhány percen belül a szaruhártya stróma és az endotheliális sejtek anaerob glikolízisen mennek keresztül. Ennek következménye a szaruhártya duzzadása lesz. Ha rövid ideig tart ez az állapot, az nem vezet irreverzibilis károsodáshoz a szaruhártya szerkezetében. De ha elhúzódó, gyakori hipoxia áll fenn, akkor a károsodások az epitheliumban, stromában és az endotheliumban már kevésbé visszafordíthatóak. Az oxigénhiány jelei lehet a mikrociszták megjelenése az epitheliumban, epithelium-eltékonyodás, lassult mitózis, hemidesmoszómák csökkenése, csökkent oxigénfogyasztás és megnövekedett felszíni epithelsejtek. A stromális változások során glükózaminoglikánok pusztulása, strómavékonyodás lesz, az endotheliumon pedig polymegethizmus alakul ki (121). Ezen kívül megfigyelhető még conjunctivális hyperaemia, corneális neovascularizáció, cornea ödema, corneális festődés, myopizálódás és csökkent

bakteriális rezisztencia következményes mikrobiális keratitisz kialakulásával (116,122,123). Ezek az elváltozások olyan szubjektív tüneteket okoznak, mint a változó vagy homályos látás, fényforrások körüli karika látása. Hasonlóan Schafer és munkatársai eredményéhez a magasabb Dk/t értékű lencsére átillesztett páciensek kevésbé érzik száraznak szemüket, tovább érzik kényelmesnek a lencséjüket a nap folyamán (124).

Új eredmények összefoglalása és klinikai jelentőségük

1. Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata

A donor bulbusok corneájának in vitro vizsgálatára a spekulár mikroszkópia jól alkalmazható. A hypotoniás szemgolyókat a Descemet-redők csökkentése céljából célszerű gázzal vagy folyadékkal feltölteni. Az endotheliális morfológia vizsgálata során minimum 75 sejt elemzése szükséges, és a sejtelemlés során vagy kézi vagy a szoftver által felajánlott kontraszt effektus alkalmazását javasoljuk. Az utóbbi módszer gyorsabb és nem függ a vizsgáló személyétől. Az endotheliális sejtszám korrekciója a corneavastagság függvényében a megfelelő egyenlet használatával szintén kötelező.

2. Corneavastagság és sejtsűrűség-mérés szaruhártya átültetés után

Megállapíthatjuk, hogy az endothel-sejtvesztés szaruhártya-átültetés után nem elhanyagolható. Eredményeink megegyeznek az irodalmi adatokkal. Sem a műtétet indikáló diagnózis, sem a donor életkora, sem pedig a minimális sejtszámhatár feletti kiindulási sejtsűrűség nem befolyásolja a sejtvesztés mértékét.

3. Corneális endothelium diabetes mellitusban

Diabetes mellitusban csökkent corneális endotheliális sejtszámot, következményesen megnagyobbodott sejterületet, és a szaruhártya állományának megvastagodását mutattuk ki az egészséges kontrollokkal szemben. A diabetes mellitusos betegek szaruhártyája tehát állandó stressz-állapotban van, a külső és belső traumára (pl. sérülések, intraoculáris műtétek) sokkal érzékenyebben reagál. Megállapítottuk, hogy ez különösen a betegség I-es típusában jellemző, akiknél a HbA1c és a szérum glükóz szint is rosszul beállított. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy

a cukorbetegség ismert szemészeti szövődményei mellett a diabeteses keratopathia kialakulásával is számolni kell.

4. Kontaktlencse indukálta corneális változások

A második generációs lotrafilcon B lencse biztonsággal és panaszmentesen viselhető. Mind a szubjektív, mind az objektív paraméterek jobbnak bizonyultak a hagyományos hidrogél lencséhez képest.

New results and their clinical significance

1. Specular microscopic examination of donor corneas

Specular microscopy is useful in testing donor corneas. The hypotensive eyeballs should be filled with liquid or gas in order to reduce the Descemet's folds. To analyze the morphology of endothelial cells an analysis of a minimum of 75 cells is recommended and during cell analysis the use of manual or the contrast effect method offered by the software should be recommended. The latter technique is faster and is not determined by individuals. The correction of corneal endothelial cell count depending on corneal thickness by using the appropriate function of the equation is also required.

2. Corneal thickness - and cell density measurements followed by corneal transplantation

We can conclude that the endothelial cell loss after corneal transplantation is not negligible. Our results correlate with the literature data. Long-term cell loss is not influenced by any diagnosis that indicates keratoplasty surgery, or the age of the donor, or the initial cell density above the minimum limit number of cells.

3. Corneal endothelial layer in diabetes mellitus

In our survey, decreased corneal endothelial cell count, consequentially enlarged average cell area, and corneal thickening was detected in patients with diabetes mellitus compared to healthy controls. In patients with diabetes mellitus the cornea is constantly in a state of stress, therefore, it has more sensible reactions to external and internal traumas (e.g. injuries, intraocular surgeries). It was determined that these characteristics can be seen in particular in type I of the diabetes mellitus disease, mostly in those patients whose HbA1c and serum glucose levels are not properly set. We drew attention to the fact that besides the known ophthalmic complications of diabetes mellitus, diabetic keratopathy should also be taken into consideration.

4. Contact lens-induced corneal changes

Second-generation lotrafilcon B lenses can be worn safely and without complaints. Both subjective and objective parameters proved to be of higher quality in comparison with conventional hydrogel lenses.

Irodalomjegyzék

A hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Atchison DA, Smith G. (szerk.) Optics of the Human Eye. Butterworth-Heinemann, Edinburgh, 2002; 3-20.
2. Nishida T. Cornea. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (szerk.) Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management, 2nd edn. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005; 3-26.
3. Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. Prog Retin Eye Res 2003; 22:69-94.
4. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. Curr Eye Res 1985; 4:671-678.
5. Cheng H, Jacobs PM, McPherson K, Noble MJ. Precision of cell density estimates and endothelial cell loss with age. Arch Ophthalmol 1985; 103:1478-1481.
6. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38:779-782.
7. Berta A, Békési L, Módis L, Takács L, Vámosi P. Endothelsejt-károsodás phacoemulsificatio és műlencsebeültetés során. Szemészet 1998; 135:51-57.
8. Rao SK, Ranjan Sen P, Fogla R, Gangadharan S, Padmanabhan P, Badrinath SS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes. Cornea 2000; 19:820-823.
9. Roszkowska AM, Colosi P, D'Angelo P, Ferreri G. Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. Int Ophthalmol 2004; 25:163-166.
10. Hashemian MN, Moghimi S, Fard MA, Fallah MR, Mansouri MR. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Iranian eyes. BMC Ophthalmol 2006; 6:9.

11. Beebe DC. Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 219:125-133.
12. Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, Huq F, Cheng H. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of South Asia. *Cornea* 2001; 20:55-58.
13. Padilla MD, Sibayan SA, Gonzales CS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. *Cornea* 2004; 23:129-135.
14. Yunliang S, Yuqiang H, Ying-Peng L, Ming-Zhi Z, Lam DS, Rao SK. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Chinese eyes. *Cornea* 2007; 26:130-132.
15. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea* 2008; 27:1-16.
16. Sturrock GD, Sherrard ES, Rice NS. Specular microscopy of the corneal endothelium. *Br J Ophthalmol* 1978; 62:809-814.
17. Inaba M, Matsuda M, Shiozaki Y, Kosaki H. Regional specular microscopy of endothelial cell loss after intracapsular cataract extraction: a preliminary report. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* 1985; 63:232–235.
18. Numa A, Nakamura J, Takashima M, Kani K. Long-term corneal endothelial changes after intraocular lens implantation. Anterior vs posterior chamber lenses. *Jpn J Ophthalmol.* 1993; 37:8-87.
19. Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004; 111:679-685.

20. Mitamura Y, Yamamoto S, Yamazaki S. Corneal endothelial cell loss in eyes undergoing lensectomy with and without anterior lens capsule removal combined with pars plana vitrectomy and gas tamponade. *Retina* 2000; 20:59-62.
21. Slingsby JG, Forstot SL. Effect of blunt trauma on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1041-1043.
22. Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31:492-495.
23. McLaughlin R, Schoessler J. Corneal endothelial response to refitting polymethyl methacrylate wearers with rigid gas-permeable lenses. *Optom Vis Sci* 1990; 67:346-351.
24. Setälä K, Vasara K, Vesti E, Ruusuvaara P. Effects of long-term contact lens wear on the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:299-303.
25. Hara M, Morishige N, Chikama T, Nishida T. Comparison of confocal biomicroscopy and noncontact specular microscopy for evaluation of the corneal endothelium. *Cornea* 2003; 22:512-515.
26. Módis L, Kettesy B, Kemény-Beke Á, Berta A. A corneális endothélium diabetes mellitusban. *Szemészet* 2000; 137:157-161.
27. Weisenthal RW, Streeten BW. Posterior membrane dystrophies. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (szerk.) *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*, 2nd edn. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005; 929-955.
28. Waring GO III, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982; 89:531-590.

29. Bourne WM, Hodge DO, McLaren JW. Estimation of corneal endothelial pump function in long-term contact lens wearers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40:603-611.
30. Miháltz K, Vámos R. A cornea endotheliumának spekulár mikroszkópos vizsgálata kontaktlencsét viselőkn. *Szemészet* 2002; 139:183-186.
31. Bourne WM, Enoch JM. Some optical principles of the clinical specular microscope. *Invest Ophthalmol* 1976; 15:29-32.
32. Laing R, Sandstrom M, Leibowitz H. Clinical specular microscopy: I. Optical principles. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:1714.
33. Seitz B, Müller EE, Langenbacher A, Kus MM, Naumann GO. [Reproducibility and validity of a new automatic method of specular microscopy analysis of corneal endothelium.] *Ophthalmologe* 1997; 94:127-135.
34. Binkhorst CD, Loones LH, Nygaard P. The clinical specular microscope. *Doc Ophthalmol* 1977; 44:57-75.
35. Oliveira F, Oliveira Motta AC, Muccioli C. Corneal specular microscopy in infectious and noninfectious uveitis. *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72:457-461.
36. Patel SV, Diehl NN, Hodge DO, Bourne WM. Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:418-425.
37. Kettesy B, Berta A, Módis L. Donor corneák spekulár-mikroszkópos vizsgálata. *Szemészet* 2007; 144:187-190.
38. European Eye Bank Association, Directory, Eleventh edition, 2003.
39. Padilla MD., Sibayan SAB., Gonzalez CSA.: Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. *Cornea* 2004; 23:129–135.
40. Pardos GJ., Krachmer JH.: Comparison of endothelial cell density in diabetics and control population. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 172-174.

41. Terry MA., Ousley PJ.: New screening methods for donor eye-bank eyes. *Cornea* 1999; 18: 430-436.
42. Doughty MJ., Müller A., Zaman ML.: Assessment of reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope. *Cornea* 2000; 19: 148-158.
43. Laing R.: Specular microscopy. In: Krachmer JH., Mannis MJ., Holland EJ., editors: *Cornea. Fundamentals of cornea and external disease. Vol. 1.* St. Louis, Mosby; 1997: 313–334.
44. Seitz B., Müller EE., Langenbacher A., Kus MM., Naumann GOH.: Reproduzierbarkeit und Validität eines neuen automatisierten Verfahrens der spiegelmikroskopischen Hornhautendothelanalyse. *Ophthalmologe* 1997; 94: 127-135.
45. Tuft SJ., Coster DJ.: The corneal endothelium. *Eye* 1990; 4: 389-424.
46. Laibson PR, Rapuano CJ. 100-year review of cornea. *Ophthalmology* 1996; 103(8):17-28.
47. Linn JG Jr, Stuart JC, Warnicki JW, Sinclair RA, Marsh GM. Endothelial morphology in long-term keratoconus corneal transplants. *Ophthalmology* 1981; 88:761-770.
48. Price FW Jr, Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111:799-805.
49. Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA. Corneal transplantation in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77:650-656.
50. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105:1855-1865.
51. Kus MM, Seitz B, Langenbacher A, Naumann GO. Endothelium and pachymetry of clear corneal grafts 15 to 33 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127:600-602.

52. Patel NP., Kim T., Rapuano CJ., Cohen EJ., Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989-1995. *Ophthalmology* 2000; 107:719-724.
53. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001; 20:560-569.
54. Zadok D, Schwarts S, Marcovich A, et al. Penetrating keratoplasty for keratoconus: long-term results. *Cornea* 2005; 20:959-961.
55. Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ. Long-term outcome in corneal allotransplantation. The Australian Corneal Graft Registry. *Transplant Proc.* 1997; 29:983.
56. Williams KA., Lowe M., Bartlett C., Kelly TL., Coster DJ. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation* 2008; 86:1720-1724.
57. Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1993; 110:1396-1402.
58. Kirkness CM, Ficker LA, Steele AD, Rice NS. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 1990; 4:673-688.
59. Bigar F. Specular microscopy of the corneal endothelium: optical solutions and clinical results. *Dev Ophthalmol.* 1982; 6:1-94.
60. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1982; 93:1-29.
61. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:3326-3331.
62. Muraine M, Sanchez C, Watt L, Retout A., Brasseur G. Long-term results of penetrating keratoplasty. A 10-year-plus retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003; 241:571-576.

63. Hoffer KJ. Corneal decompensation after corneal endothelium cell count. *Am J Ophthalmol.* 1979; 87:252-253.
64. Olsen T, Eriksen JS. Corneal thickness and endothelial damage after intraocular lens implantation. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1980; 58:773-786.
65. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the eye. *Experientia* 1968; 24:1094-1095.
66. Laule A, Cable MK, Hoffman CE, Hanna C. Endothelial cell population changes of human cornea during life. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96:2031-2035.
67. Carlson H, Bourne WM, McLaren JW, Brubaker RF. Variations in human endothelial morphology and permeability to fluorescein with age. *Exp Eye Res.* 1988; 47:27-41.
68. Møller-Pedersen T. Comparative study of human corneal keratocyte and endothelial cell density during aging. *Cornea* 1997; 16:333-338.
69. Iwashita M. Specular microscopic study of cases treated with penetrating keratoplasty: morphological changes in the endothelium. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1998; 92:1130-1138.
70. Bourne WM. Functional measurements on the enlarged endothelial cells of corneal transplants. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995; 93:65-82.
71. Hoffer KJ, Kraff MC. Normal endothelial cell count range. *Ophthalmology* 1980; 87:861-866.
72. Liesegang TJ, Bourne WM, Ilstrup DM. Short- and long-term endothelial cell loss associated with cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol.* 1984; 97:32-39.
73. Ambrose VM, Walters RF, Batterbury M, Spalton DJ, McGill JI. Long-term endothelial cell loss and breakdown of the blood-aqueous barrier in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1991; 17:622-627.

74. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. *Ophthalmology* 1994; 101:1014-1023.
75. Bourne WM. One-year observation of transplanted human corneal endothelium. *Ophthalmology* 1980; 87:673-679.
76. Abbott RL, Fine M, Guillet E. Long-term changes in corneal endothelium following penetrating keratoplasty. A specular microscopic study. *Ophthalmology* 1983; 90:676-685.
77. Obata H, Murao M, Miyata K, Sawa M. Corneal endothelial cell damage in penetrating keratoplasty. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1992; 96:346-351.
78. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118:185-196.
79. Redmond RM, Armitage WJ, Whittle J, Moss SJ, Easty DL. Longterm survival of endothelium following transplantation of corneas stored by organ culture. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76:479-481.
80. Zacks CM, Abbott RL, Fine M. Long-term changes in corneal endothelium after keratoplasty: a follow-up study. *Cornea* 1990; 9:92-97.
81. Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Blüthner K, Kuchle M, Seitz B. Regression analysis of corneal endothelium after nonmechanical penetrating keratoplasty. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2000; 216:393-399.
82. Böhringer D, Reinhard T, Godehardt E, Sundmacher R. Regression analysis of idiopathic endothelial cell loss after penetrating normal risk keratoplasty: basic principles for long-term analysis of endothelial risk factors in a retrospective clinical study. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2001; 218:412-417.

83. Böhringer D, Reinhard T, Spelsberg H, Sundmacher R. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogenous group of patients. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86:35-38.
84. Culbertson WW, Abbott RL, Forster RK. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1982; 89:600-604.
85. Nishimura JK, Hodge DO, Bourne WM. Initial endothelial cell density and chronic endothelial cell loss rate in corneal transplants with late endothelial failure. *Ophthalmology* 1999; 106:1962-1965.
86. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139:311-319.
87. Reinhard T, Bohringer D, Huschen D, Sundmacher R. Chronic endothelial cell loss of the graft after penetrating keratoplasty: influence of endothelial cell migration from graft to host. *Klin Monatsbl Augenheild.* 2002; 219:410-416.
88. Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GO. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240:387-392.
89. Inoue K, Kimura C, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Corneal endothelial cell changes twenty years after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46:189-192.
90. Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004; 102:57-65.
91. Schwartz DE. Corneal sensitivity in diabetics. *Arch. Ophthalmol.* 1974; 91, 174–178.
92. Hyndiuk RA., Kazarian EL., Schultz RO. and Seideman S. Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch. Ophthalmol.* 1977; 95: 2193–2196.
93. Perry HD., Foulks GN., Thoft RA. and Tolentino FI. Corneal complications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch. Ophthalmol.* 1978; 96: 1401–1403.

94. McNamara NA., Brand RJ., Polse KA. and Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39: 3-17.
95. Frueh BE., Körner U. and Böhnke M. Confocal microscopy of the cornea in patients with diabetes. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1995; 206: 317-319.
96. Keoleian GM., Pach JM., Hodge DO., Trocme SD. and Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 1992; 113: 64-70.
97. Larsson LI., Bourne WM., Pach JM. and Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 9-14.
98. Roszkowska AM., Tringali CG., Colosi P., Squeri CA. and Ferreri G. Corneal endothelium evaluation in type I and type II diabetes mellitus. *Ophthalmologica* 1999; 213: 258-261.
99. Saini JS. and Mittal S. In vivo assessment of corneal endothelial function in diabetes mellitus. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 649–653.
100. Papas E. On the relationship between soft contact lens oxygen transmissibility and induced limbal hyperemia. *Exp Eye Res.* 1998; 67: 125-131.
101. Papas E. The significance of oxygen during contact lens wear. *Cont Lens Ant Eye.* 2014; 37: 394-404.
102. Iskeleli G., Karakoc Y., Ozkok A., Arici C., Ozcan O. Comparison of the effects of first and second generation silicone hydrogel contact lens wear on tear film osmolarity. *Int J Ophthalmol.* 2013; 18: 666-70.
103. Sheng H., Bullimore MA. Factors affecting corneal endothelial morphology. *Cornea* 2007; 26: 520-525.

104. Amann J., Holley GP., Lee SB., Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 584-590.
105. Wiffen SJ., Hodge DO., Bourne WM. The effect of contact lens wear on the central and peripheral corneal endothelium. *Cornea* 2000; 19: 47-51.
106. Dillehay SM., Miller MB. Performance of Lotrafilcon B silicone hydrogel contact lenses in experienced low-Dk/t daily lens wearers. *Eye Contact Lens* 2007; 33: 272-277.
107. Chalmers R., Long B., Dillehay S., Begley C. Improving contact-lens related dryness symptoms with silicone hydrogel lenses. *Optom Vis Sci.* 2008; 85: 778-784.
108. Wolffsohn JS, Naroo SA, Christie C, Morris J, Conway R, Maldonado-Codina C, Retalic N, Purslow C; British Universities Committee of Contact Lens Educators (BUCCLE); History and symptom taking in contact lens fitting and aftercare. 2015 ; 38(4):258-65.
109. Bergenske P., Long B., Dillehay S., Barr JT., Donshik P., Secor G., Yoakum J., Chalmers RL. Long-term clinical results: 3 years of up to 30-night continuous wear of lotrafilcon A silicone hydrogel and daily wear of low-Dk/t hydrogel lenses. *Eye Contact Lens* 2007; 33: 74-80.
110. Doughty MJ., Aakre BM., Ystenaes AE., Svarverud. Short-term adaptation of the human corneal endothelium to continuous wear of silicone hydrogel (lotrafilcon A) contact lenses after daily hydrogel lens wear. *Optom Vis Sci.* 2005; 82: 473-480.
111. Fonn D., MacDonald KE., Richter D., Pritchard N. The ocular response to extended wear of a high Dk silicone hydrogel contact lens. *Clin Exp Optom.* 2002; 85: 176-182.

112. Brennan NA., Coles ML., Comstock TL., Levy B. A 1-year prospective clinical trial of balafilcon a (PureVision) silicone-hydrogel contact lenses used on a 30-day continuous wear schedule. *Ophthalmology* 2002; 109: 1172-1177.
113. Santos L., Rodrigues D., Lira M., Real Oliveira ME., Oliveira R., Vilar EZ., Azeredo J. Bacterial adhesion to worn silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2008; 85: 520-525.
114. Lira M., Santos L., Azeredo J., Yebra-Pimentel E., Real Oliveira ME The effect of lens wear on refractive index of conventional hydrogel and silicone-hydrogel contact lenses: a comparative study. *Cont Lens Ant. Eye* 2008; 31: 89-94.
115. Holden BA., Sweeney DF., Vannas A., Nilsson KT., Efron N. Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985; 26: 1489-1501.
116. Jalbert I., Sweeney DF., Stapleton F. The effect of long-term wear of soft lenses of low and high oxygen transmissibility on the corneal epithelium. *Eye* 2009; 23: 282-287.
117. Dumbleton K., Keir N., Moezzi A., Feng Y., Jones L., Fonn D. Objective and subjective responses in patients refitted to daily-wear silicone hydrogel contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2006; 83: 758-768.
118. Odenthal MT., Gan IM., Oosting J., Kijlstra A., Beekhuis WH. Long-term changes in corneal endothelial morphology after discontinuation of low gas-permeable contact lens wear. *Cornea* 2005; 24: 32-38.
119. Nichols JJ., King-Smith PE. The effect of eye closure on the post-lens tear film thickness during silicone hydrogel contact lens wear. *Cornea* 2003; 22: 539-544.

120. Sweeney DF. Clinical signs of hypoxia with high-Dk soft lens extended wear: is the cornea convinced?.,*Eye Contact Lens* 2003. ; 29:S22-25; discussion S6-9, S192-194.
121. Connor CG., Zagrod ME. Contact lens-induced corneal endothelial polymegathism: functional significance and possible mechanisms. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986; 63: 539-544.
122. Stapleton F., Keay L., Edwards K., Naduvilath T., Dart JK., Brian G., Holden BA. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008; 115: 1655-1662.
123. Schafer J., Mitchell GL., Chalmers RL., Long B., Dillehay S., Barr J., Bergenske P., Donshik P., Secor G., Yoakum J. The stability of dryness symptoms after refitting with silicone hydrogel contact lenses over 3 years. *Eye Contact Lens* 2007; 33: 247-252.



Nyilvántartási szám: DEENK/201/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kettesy Beáta
Neptun kód: DJBUIV
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kettesy, B.**, Várdai, J., Berta, A., Módis, L., Kemény-Beke, Á.: A survey of corneal changes caused by daily wear silicone hydrogel contact lenses.
J. Innov. Opt. Health. Sci. "Accepted by Publisher" (2015)
IF:1.110 (2014)
2. **Kettesy, B.**, Németh, G., Kemény-Beke, Á., Berta, A., Módis, L.: Assessment of endothelial cell density and corneal thickness in corneal grafts an average of 5 years after penetrating keratoplasty.
Wien. Klin. Wochens. 126 (9-10), 286-290, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-014-0524-6>
IF:0.836
3. Módis, L., Szalai, E., Kertész, K., Kemény-Beke, Á., **Kettesy, B.**, Berta, A.: Evaluation of the corneal endothelium in patients with diabetes mellitus type I and II.
Histol. Histopathol. 25 (12), 1531-1537, 2010.
IF:2.502





További Közlemények

4. **Kettesy B.**: Betekintés a kontaktlencse történetébe.
Szemészet. 151 (3), 30-34, 2014.
5. Fodor, M., Kolozsvári, B.L., Petrovski, G., **Kettesy, B.**, Gogolák, P., Rajnavölgyi, É., Ujhelyi, B., Módis, L., Petrovski, B., Szima, G.Z., Berta, A., Facskó, A.: Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus.
Eye Contact Lens. 39 (2), 147-152, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ICL.0b013e318273b35f>
IF:1.679
6. **Kettesy, B.**, Módis, L., Berta, A., Kemény-Beke, Á.: Keratoplasty in Contact Lens Related Acanthamoeba Keratitis.
In: Keratoplasties : Surgical Techniques and Complications. Ed.: Luigi Mosca, InTech, Rijeka, 31-52, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/21621>
7. Kemény-Beke, Á., Szabados, L., Barna, S., Varga, J., Galuska, L., **Kettesy, B.**, Gesztelyi, R., Juhász, B., Tóth, L., Berta, A., Garai, I.: Simultaneous Dacryocystography And Dacryoscintigraphy Using Spect/Ct In The Diagnosis Of Nasolacrimal Duct Obstruction.
Clin. Nucl. Med. 37 (6), 609-610, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e31824d2751>
IF:2.955
8. Kolozsvári B., Fodor M., Szima G.Z., **Kettesy A.B.**, Ujhelyi B., Rajnavölgyi É., Gogolák P., Berta A., Petrovski G., Facskó A.: A kontaktlencse-viselés hatása a könnyben lévő mediátorokra keratoconus esetén.
Szemészet. 148 (3-4), 129-133, 2011.
9. Módis L., **Kettesy B.**, Szalai E., Fodor M., Berta A.: Endothelialis keratoplasztikával szerzett tapasztalatok.
Szemészet. 146 (2), 35-41, 2009.
10. **Kettesy, B.**, Módis, L., Komár, T., Berta, A.: Akanthamöbenkeratitis bei Kontaktlinsen trägern in der Patientenpopulation der Augenklinik Debrecen.
Ophthalmologie. 107 (6), 537-542, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00347-009-2012-3>
IF:1





11. **Kettesy B.**, Komár T., Berta A., Módis L.: Az Acanthamoeba-keratitisről.
Orv. Hetil. 149 (43), 2037-2045, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2008.28476>
12. **Kettesy B.**, Berta A., Módis L.: Donor corneák spekulár-mikroszkópos vizsgálata.
Szemészet. 144, 187-190, 2007.
13. Nagy, V., **Kettesy B.**, Tóth, K., Vámosi, P., Damjanovich, J., Berta, A.: Die Klinik des Morning-glory-Syndroms: Eine Falldarstellung.
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 219 (11), 801-805, 2002.
IF:0.534
14. Módis L., Németh G., Takács L., Csutak A., **Kettesy B.**, Berta A.: Corneakonzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata.
Szemészet. 138 (1), 5-10, 2001.
15. Módis L., **Kettesy B.**, Kemény-Beke Á., Berta A.: A cornealis endothelium diabetes mellitusban.
Szemészet. 137 (3), 157-161, 2000.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,616

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az érkekezés alapján szolgáló közleményekre): 4,448

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

Debrecen, 2015.09.28.



Az értekezés témájához kapcsolódó előadások jegyzéke

Kettesy B.: Első Klinikai tapasztalataink 67% lotrafilcon B lágy kontaktlencsével: szubjektív értékelés és a cornea spekulár mikroszkópos vizsgálata (MSZT, Szeged 2005)

B. Kettesy: Specular microscopic analysis of donor corneas (SOE-DOG, Berlin 2005)

Kettesy B.: A spekulár mikroszkópia (DE OEC továbbképző tanfolyam, 2007)

Kettesy B.: Donor corneák spekulár mikroszkópos vizsgálata (PH.D szimpózium, Debrecen, 2009)

Az értekezés témájában megjelent idézhető absztrakt

Módis L., **Kettesy B.**, Kemény-Beke Á., Berta A.: A corneális endothelium diabetes mellitusban, Szemészet 137:157-161(2000)

Kettesy B., Losonczy G., Berta A.: Első klinikai tapasztalataink 67% lotrafilcon B lágy kontaktlencsével: szubjektív értékelés és a cornea spekulármikroszkópos vizsgálata Szemészet 142: S133-134 (2005)

Vajas A., **Kettesy B.**, Takács L., Barnóth S., Módis L., Berta A.: A cornea endothelium hosszú távú kontaktlencse viselés indukálta változásai Szemészet 142: S135 (2005)

Kettesy B., Bujdosó A, Feminger A.: Amit a szilikon hydrogélekről tudni kell Szemészet 144:S14-15 (2007)

Németh G., **Kettesy B.**, Berta A., Módis L.:Változások a corneális endothelium morfológiájában perforáló keratoplasztika után Szemészet 144:S72 (2007)

Kettesy B., Berta A., Módis L.: Donor corneák spekulár-mikroszkópos vizsgálata Szemészet 144:187-190 (2007)

Egyéb idézhető absztraktok

Kettesy B., Vámosi P., Németh G., Berta A.: Phacoemulsificatio utáni cornealis változások spekulár mikroszkópos vizsgálata korai posztoperatív szakban. Szemészet 139: S27 (2002)

Bessenyei E., **Kettesy B.**, Berta A.: Kontaktlencse viselés keratoconusos betegeknél Szemészet 142: S132-133 (2005)

Kettesy B., Nagy A., Berta A.,: Kontaktlencse viselés gyermekkorban Szemészet 143:..S58-59 (2006)

Kettesy B., Komár T., Imre L., Módis L.: Az acanthamoeba keratitisről Szemészet 143: S59 (2006)

Kettesy B., Módis L., Berta A.: Kontaktlencse illesztés perforáló keratoplasztika után Szemészet 143: S58-59 (2006)

Kettesy B., Bujdosó A, Feminger A.: Beszámoló a BCLA 2007. évi kongresszusáról Szemészet 144: S14 (2007)

Kettesy B., Bujdosó A, Feminger A.: Amit a szilikon hydrogélekről tudni kell Szemészet 144: S14-15 (2007)

Kettesy B., Ujhelyi B., Berta A.: Színes kontaktlencsék klinikai alkalmazása Szemészet 145: S60-61 (2008)

Ujhelyi B., **Kettesy B.**, Berta A.: Recidiváló cornea erózió kialakulása szemfelszíni sérülések után Szemészet 145: S99-100 (2008)

Papp E, Vajas A, Facskó A, Nagy V, **Kettesy B.**, Losonczy G, Kolozsvári B, Ujhelyi B, Berta A.: Intravitreális ranibizumab-injekciót követő intraoculáris szemnyomásváltozások időbeni lefolyása Szemészet 146: S67-68 (2009)

Módis L, **Kettesy B.**, Szalai E, Fodor M, Berta A Endotheliális keratoplasztikával szerzett tapasztalatok. SZEMÉSZET 146: pp. 35-41. (2009)

Kettesy B. Bujdosó A., Feminger A.: A kontaktlencse viselés szövődményei kurzus Szemészet 147: S120 (2010)

Tárgyszavak

cornea, corneális endothelium, kontaktlencse, diabetes mellitus, szilikon hidrogél, spekulár mikroszkópia, keratoplasztika, szaruhártya átültetés

Keywords

cornea, corneal endothelial cells, contact lens, diabetes mellitus, silicone hydrogel, specular microscopy, keratoplasty

Köszönetnyilvánítás

Köszönet a családomnak, hogy időt szakíthattam munkámra.

Köszönettel tartozom Dr. Berta András professzor úrnak, a DE ÁOK Szemészeti Tanszék tanszékvezető egyetemi tanárának és a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetőjének, hogy a kutatások elvégzéséhez szükséges feltételeket megteremtette és a PhD értekezésem elkészítését intézetében lehetővé tette.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Kemény-Beke Ádámnak, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és mind az elméleti, mind a gyakorlati kérdésekben sokoldalú tanácsokkal látott el, támogatott, és az értekezés összeállításában is nélkülözhetetlen segítséget nyújtott.

Köszönöm a Szemklinika minden dolgozójának a betegek kiválasztása és vizsgálata során nyújtott lelkiismeretes segítségüket.