

**DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

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

Dr. Nagy Annamária szemész szakorvos

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám, PhD



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

**Debrecen, 2019**

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Nagy Annamária

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

Témavezető: Dr. Kemény-Beke Ádám, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Bodolay Edit, az MTA doktora  
Dr. Végh Mihály, kandidátus

A doktori szigorlat időpontja: 2019. október 21. 11.00

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék könyvtára

Az értekezés bírálói:

Dr. Sohár Nicolette, PhD  
Dr. Szamosi Szilvia, PhD

A doktori védési bizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Bodolay Edit, az MTA doktora  
Dr. Végh Mihály, kandidátus  
Dr. Sohár Nicolette, PhD  
Dr. Szamosi Szilvia, PhD

Az értekezés védésének időpontja és helye: 2019. október 21. 13.00

DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék tanterme

## **RÖVIDÍTÉSEK**

ACA – elülső csarnok szög szélesség

ACD – elülső csarnok mélység

ACV – elülső csarnok térfogat

ANF – antinukleáris faktor

anti-Sc170 – topoisomerase I ellenes antitest

CRP – C-reaktív protein

CV – szaruhártya térfogat

dcSSc – diffúz cutan szisztémás sclerosis

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

ISSc – limitált szisztémás sclerosis

lcSSc – limitált cutan szisztémás sclerosis

LG – lisszamin zöld

MGD – Meibom-mirigy diszfunkció

NFC – nailfold capillaroscopy - kapillármikroszkópia

OSDI – szemfelszíni betegség kérdőív

SSc – szisztémás sclerosis

ST<sub>I</sub> – Schirmer-I teszt

TBUT – könnyfilm felszakadási idő

# 1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

## 1.1. A szisztémás sclerosis (SSc)

A szisztémás sclerosis vagy scleroderma (SSc) a szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó kórkép. A betegség etiológiája ma még nem teljesen ismert, így multifaktoriális eredetűnek tekintjük. Az SSc a kötőszövet generalizált megbetegedése, jellemző rá a kötőszöveti proliferáció és fibrózis. A patogenezist három tényező párhuzamos jelenlétével lehet definiálni, amelyek a vasculopathia, az immunrendszer megváltozott működése, valamint a generalizált fibrózis.

Az SSc a bőr tüneteken kívül akár a beteg életét is veszélyeztető szövődmények kialakulásával járhat, mivel a perifériás és visceralis erek, és így következményesen a belső szervek – tüdő, szív, gastrointestinalis traktus, vesék – érintettsége is számottevő. A betegségnek két fő altípusa ismert: a gyakoribb limitált cutan SSc (lcSSc) és a ritkább, de súlyosabb kórlefoiyású diffúz cutan forma (dcSSc). Az SSc a ritka betegségek közé tartozik, mely 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. A betegséget női dominancia jellemzi, a női-férfi arány 4,8:1-8:1 közötti. Az első tünetek általában a 4. életévtized végén jelentkeznek, jellemzően a 45-65 éves kor közötti korosztály érintett.

## 1.2. Az SSc szemészeti szövődményei

Az SSc szemészeti vonatkozásainak vizsgálatára kevés irodalmi adat áll rendelkezésre – mindössze néhány eset riport, valamint kisszámú beteget feldolgozó összefoglaló értekezés található az irodalomban –, annak ellenére, hogy a betegség szemészeti elváltozásai jól ismertek a klinikai gyakorlatban.

Az SSc-ben szenvedő betegek mintegy harmadában fordulnak elő szemészeti panaszok, mivel az arc – és ezáltal a periorbitális régió – mindkét SSc altípusban gyakran érintett, és ezek a betegség bármely szakaszában jelentkezhetnek. Az SSc-re jellemző gyulladásos folyamatok és fibrózis a szem és a környező szövetek érintettségével olyan klinikailag változatos tüneteket okoznak, mint a periorbitális oedema, a szemhéjak hegesedése, valamint mozgásképségének csökkenése, az ectropium, a blepharophimosis, a madarosis, a blepharitis. A szemhéjak bőrén és a conjunctiván teleangiectasiák alakulhatnak ki, ezen kívül gyakoribb a pinguecula, az orbitalis zsír atrophia és a következményes enophthalmus.

A leggyakoribb szemészeti eltérés a keratoconjunctivitis sicca (KCS), mely betegség prevalenciája széles határok között – 37-79% – változhat.

A KCS kialakulása az SSc-s betegekben az alapbetegségekre jellemző fibrózis miatt következik be, mivel a hegesedés érinti a nagy könnymirigyet és a conjunctiva állományában elhelyezkedő járulékos könnymirigyeket is.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk során két fő területre összpontosítottunk: az SSc-s betegek szemészeti manifesztációi során rendszerint első helyen megemlített KCS tüneteinek elemzésére, valamint 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 mindkét populációban.
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. Betegek és egészséges kontrollok**

Az első vizsgálatunkba 19 SSc-ben szenvedő beteget (17 nő és 2 férfi) és 19 egészséges kontrollt, a második vizsgálatunkba 32 SSc-s beteget (27 nő és 5 férfi) és 39 kontrollt vontunk be. Vizsgálatainkba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai Tanszék járóbeteg szakrendelésén megjelent és az osztályon kezelt SSc-ben szenvedő betegeket válogattunk be. Az SSc diagnózis felállítása az aktuális nemzetközi kritériumrendszer alapján történt. Másodlagos Sjögren-szindróma minden vizsgált beteg esetében kizárható volt és a vizsgálatot követő hosszú követési idő során sem alakult ki. Az egészséges kontroll csoportot korban és nemben megegyező egyének alkották, akiknek kórelőzményükben sem autoimmun betegség, sem szemészeti megbetegedés nem szerepelt.

A betegek és a kontrollcsoport tagjai sem használtak a vizsgálat előtti két hétben és a vizsgálat napjaiban szemcseppet. Szemháj rendellenesség, kontaktlencse-viselés és kortikoszteroidokkal történő kezelés kizáró kritérium volt. Vizsgálataink idején a betegek nem részesültek immunszuppresszív kezelésben.

## 3.2. Első vizsgálat

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

### 3.2.1. 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. A kérdőív 12 pontja a betegek elmúlt egy hétben tapasztalt szempanaszaira kérdez rá. A teszt segítségével a szárazszem-panaszok funkcionális hatását (olvasás, számítógép-használat, tévzés 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.

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

### 3.2.2. Látásélesség meghatározása és réslámpás vizsgálat

Minden páciens részletes szemészeti kivizsgáláson esett át, mely során a látásélességet Snellen-féle tábla segítségével határoztuk meg. A réslámpás vizsgálat során a szem elülső szegmentumát, a töröközegeket, valamint a fundust vizsgáltuk, ezt követően non-contact tonométerrel megmértük az intraocularis szemnyomást (IOP).

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

A méréshez használt fluorescein-csíkra egy csepp 0,9%-os steril sóoldatot cseppentettünk, majd a lehető legkevesebb stimulációval a vizsgált szem alsó conjunctivális fornixához érintettük 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.

### 3.2.4. A könnytermelés mérése (Schirmer-I teszt)

A könnytermelés mérésére előzetes érzéstelenítés nélküli, azaz Schirmer-I tesztet alkalmaztunk: standard méretű mérőpapír 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 szemem mért érték átlagát vettük figyelembe.

### 3.2.5. Lisszamin-zöld (LG) festés

Az LG vízdékony, vitális festék, ami a kötő- és szaruhártya károsodását mutatja. A vizsgálat során előre impregnált teszt papírt használtunk, 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. Az értékelést a Bron-féle beosztás alapján 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.

### 3.2.6. 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 értékkel alakítható

át. Vizsgálatunk során a könnyfilm ozmolaritásának meghatározására a TearLab Osmolarity System ozmométert használtuk. A minta ozmolaritását a készülék kevesebb, mint 1 perc alatt a kijelzőn mOsmol/L mértékegységben adta meg.

### 3.2.7. A könny szekréción sebesség meghatározása

Az alsó áthajlás könnymeniszkuszának temporális részéről, stimulálás nélküli könnyminta gyűjtése történt üveg kapilláriscső segítségével. 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 mennyiséget a kapilláriscsőben lévő folyadékoszlop hosszának és a cső ismert átmérőjének értékei alapján határoztuk meg. A könny szekréción sebességet a könny mennyiség és a könnymintavételi idő hányadosából kalkuláltuk ki.

## 3.3. Második vizsgálat

Az elülső szegmentum paramétereinek vizsgálata SSc-ben

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

A szem elülső szegmentumáról nem tágított pupilla mellett Pentacam készülékkel végeztünk méréseket, mindkét szemem 3 egymást követő mérés átlagát vettük

figyelembe. A magas felbontású Scheimpflug-kamera saját szoftvere segítségével a következő paramétereket vizsgáltuk:

- 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 szög szélesség (anterior chamber axis - ACA)
- pupilla átmérő.

### 3.3.2. Kapillármikroszkópia (nailfold capillaroscopy, NFC)

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

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 kapilláris-elágazódásokkal

*késői fázis (late)* – a kapillárisok szabálytalan megnagyobbodása, óriás kapillárisok és vérzések, nagyfokú kapillárisvesztés, súlyosan kiterjedt avaszkuláris területek, neovaszkularizáció

SSc-s páciensek esetén a kapillármikroszkópia nemcsak a diagnózis korai felállításában, hanem a mikrovaszkuláris eltérések súlyosságának megítélésében is segítséget nyújt. Ezáltal következtethetünk a tüdőfibrozis súlyosságára is, mely a beteg életét veszélyeztető komplikációra hívhatja fel a kezelő orvos figyelmét.

### 3.3.3. 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 koncentrálva.

### 3.4. Statisztikai analízis

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 átlagban 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 Chi<sup>2</sup>-tesztet és Fisher-féle pontos tesztet használtunk. A változók közötti korrelációs együtthatókat Pearson vagy Spearman módszerével (r) számítottuk ki. Az adatok 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. 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  $6,4 \pm 2,76$   $\mu\text{L}$  volt az SSc-ben szenvedő betegek esetében és  $14,39 \pm 9,36$   $\mu\text{L}$  volt a kontroll csoportban. A könnysebesség  $4,65 \pm 1,96$   $\mu\text{L}/\text{min}$ , valamint  $13,04 \pm 6,75$   $\mu\text{L}/\text{min}$  volt. 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. 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. Az LG festés pontszáma  $2,03 \pm 0,89$  volt az SSc-s betegekben és  $0,74 \pm 0,71$  a kontrolloknál. A könny ozmolaritása átlagosan  $310,8 \pm 14,47$  mOsmol/L volt a betegeknél, a kontrolloknál pedig  $289,9 \pm 7,36$  mOsmol/L. 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.

#### 4.1.2. 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. 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.

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

#### 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-Scl-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.

#### 4.2.3. Corneális paraméterek elemzése Pentacam készüléssel

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 ACD és ACA eredmények tekintetében. Érdekes módon ezek az inkongruenciák nem minden esetben bizonyultak bilaterálisnak, hanem több paraméter vonatkozásában csak az egyik oldalt érintették.

A korrelációs vizsgálatok alapján a betegekre vonatkozóan szignifikáns negatív korreláció igazolódott a pachymetriás értékek és az életkor, valamint a betegség fennállásának időtartama között, de nem találtunk összefüggést a KCS objektív tünetei tekintetében. 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, valamint az LG pontszám és az ACV között tudtunk kimutatni egy-egy oldal vonatkozásában.

## 5. MEGBESZÉLÉS

Az SSc egy krónikus autoimmun betegség, amely számos szervet és szövetet érint, azonban kevés tanulmány foglalkozik a kórkép szemészeti manifesztációinak vizsgálatával, ezek is többnyire esetriportok. Mivel a kórkép pathomechanizmusa több tényező előfordulásával definiálható, ezért az SSc-ben szenvedő pácienseknél változatos szemészeti eltéréseket figyeltek meg, amelyek 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.

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

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 korrallal járó objektív paraméterek romlása. Ezzel ellentétben, az SSc-s betegek egy ritka, progresszív kórképből 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.

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 szérumában 90-95%-ában kimutathatóak. Ezeknek mind diagnosztikai, mind prognosztikai szempontból jelentős szerepük van, főként a betegség különböző belső szervi elváltozásokkal járó formáiban.

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 kiemelendők a lézeres refraktív műtétekkel kapcsolatos megfontolások, mivel ezek a beavatkozások napjainkban

világszerte a leggyakrabban végzett műtétek közé tartoznak. 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 azáltal, hogy a kötőszöveti betegségekben a cornea felépítése megváltozhat, emiatt a műlencse tervezése is kihívást jelenthet.

Összegezve, 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, mely következtében az adott szövet vastagodása alakul ki. Ezzel szemben a cornea Pentacammal történő vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb CCT értékeket mértünk. 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.

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 szövődeményeket 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 tüneteinek és az alapbetegség időtartama között volt kimutatható szignifikáns 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 vizsgálattal végzett corneális paramétereinek elemzése során számos pachymetriai érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontroll csoport hasonló mutatószámaival összehasonlítva. Egyéb corneális és elülső szegment 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 jelentkezhettek. Az SSc-ben viszonylag gyakori szemészeti elváltozások vagy az alapbetegség szisztémás megnyilvánulásainak vagy az alkalmazott kezelés mellékhatásainak tekinthetők.

Az SSc-ben szenvedő betegek körében leggyakoribb szemészeti elváltozás a 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. Ezekon kívül is nagyszámú elülső szegment 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.

## 9 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 alapján szolgáló közleményekre): 4,183**

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

Debrecen, 2019.08.27.

