

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika (igazgató: Berta András egyetemi tanár),¹ az Immunológiai Intézet (igazgató: Rajnavölgyi Éva egyetemi tanár)² és a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szemészeti Klinika (igazgató: Facskó Andrea egyetemi docens)³ közleménye

A kontaktlencse-viselés hatása a könnyben lévő mediátorokra keratoconus esetén

KOLOZSVÁRI BENCE, FODOR MARIANN,¹ SZIMA GEORGINA ZITA,¹
KETTESY ANDREA BEÁTA,¹ UJHELYI BERNADETT,¹ RAJNAVÖLGYI ÉVA,²
GOGOLÁK PÉTER,² BERTA ANDRÁS,¹ PETROVSKI GORAN,¹ FACSKÓ ANDREA³

Célkitűzés: Vizsgálni újonnan illesztett kontaktlencse (KL) viselésének hatását a könnyben lévő mediátorokra keratoconusos (KC) betegeken.

Betegek és módszerek: Hat héten át könnymintát gyűjtöttünk 10 KC-os és 19 ametrop szemből KL-viselés (RGP/Si-Hi) esetén. Az IL-6, IL-8, IL-13, RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF és EGF koncentrációját áramlási citometriával mértük meg. A mediátorok release-ét hasonlítottuk össze, mely a koncentráció és a könnyminták térfogatának szorzata időegység alatt.

Eredmények: KL-viselés előtt az NGF alacsonyabb ($p=0,049$); a RANTES, IL-13, MMP-9, TIMP-1, IL-8 és IL-6 magasabb volt a KC esetén az ametropokhoz képest. KL-viselés KC-nál növelte az MMP-9 ($3\times$), csökkentette a TIMP-1, RANTES és IL-13 release-ét ($2-22\times$). A 6. hét végére az MMP-9 és az IL-8 különbözött ($p=0,01$; $p=0,04$) a két csoportot összehasonlítva. A teljes időtartamra vonatkozó trend eltérő: MMP-9 ($p=0,02$; növekedés KC-ban, csökkenés ametropiában) és RANTES ($p=0,03$; csökkenés KC-ban, emelkedés ametropiában) esetén.

Következtetés: A könnyben lévő mediátorok KL-viselés során befolyásolhatják a KC etiopatológiai tényezőit és hozzájárulhatnak a betegség progressiójához. Tudomásunk szerint ez az első prospektív összehasonlító vizsgálata ezen mediátoroknak keratoconusban.

Kulcsszavak: keratoconus, kontaktlencse, könny, citokin

Kolozsvári B, Fodor M, Szima GZ, Kettesy AB, Ujhelyi B, Rajnavölgyi É, Gogolák P, Berta A, Petrovski G, Facskó A: Effects of contact lens wear on soluble tear mediators in patients with keratoconus

Purpose: To study the effects of new fitted contact lens (CL) wear on different mediators in tears of patients with keratoconus (KC).

Methods: Tear fluid samples were collected at regular time intervals over 6 weeks from 10 KC eyes and 19 eyes with ametropia during the continuous CL wear (RGP/Si-H). The concentrations of IL-6, IL-8, IL-13, RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF and EGF were measured by cytometric bead array technology.

Results: Prior to CL wear, the release of NGF was lower ($p=0.049$), while the levels of RANTES, IL-13, MMP-9, TIMP-1, IL-8 and IL-6 were moderately higher in the tears of KC eyes as compared with ametropes. At week 6, significant differences were found for MMP-9 ($p=0.01$) and RANTES ($p=0.03$): the MMP-9 level was increased in KC patients and decreased in ametropes, while that of RANTES was decreased in KC patients and moderately increased in ametropes. CL wear lowered the TIMP-1 and IL-13 levels in KC patients.

Conclusion: Mediators in tears of patients with KC with CL wear may contribute to the pathology of this disease and can be of predictive value as concerns the disease progression. This appears to be the first comprehensive high-throughput real-time follow-up study of selected soluble mediators in KC.

Keywords: keratoconus, contact lens, tears, cytokine

A keratoconus (KC) aszimmetrikus cornealis ectasia, mely potenciálisan súlyos látáscsökkenéssel fenyeget.⁶ Incidenciája kb. 1/2000, és a mai napig a szaruhártya-átültetés vezető indikációja.^{6,17,19} A betegséget a cornea strómájának elvékonyodása és apikális előboltosulása jellemzi. A KC pontos kiváltó oka máig nem tisztázott, de a genetikai háttér és számos más feltételezett kiváltó faktor mellett a kontaktlencse (KL)-viselés is komolyan felmerül.^{2,3,13,15,16,19}

A biokémiai technikai fejlődés lehetővé teszi a KC etiopatogenezisének egyre pontosabb vizsgálatát. Mára már egyértelművé vált a különböző mediátorok szerepe keratoconusban (citokinek, sejtadhéziós molekulák, enzimek). Ezek közül a leggyakrabban vizsgált citokinek az interleukin-6 (IL-6), IL-1, IL-17, IL-13 és a tumornekrózis faktor-alfa (TNF- α). Mindezek igazolják a KC patogenezisében a krónikus gyulladás szerepét. A mátrix me-

talloproteináz-9 (MMP-9) mellett egyéb MMP-k, illetve a katepszin B, G és K szerepe is igazolódott.^{1,9,11} Megfigyelték az MMP-1 szöveti inhibitorának (TIMP-1) csökkenését, és vizsgálták az α 1-proteináz-inhibitor és α 2-makroglobulin szerepét is.¹¹

A humán könny gyűjtése non-invazív, fájdalommentes és ismételtelhető. Kis mennyiségű könnymintákból áramlási citométer segítségével multiplex mediátorok mérésére van lehetőség, így a szemfelszín történéseit reflektáló könnyfilm komplexen jellemezhető.

A KC által okozott fokozódó myopia és nagyfokú irreguláris astigmia korrigálása rutinszerűen rigid gázpermeábilis (RGP) kontaktlencsékkel történik.^{6,17} A KL szemfelszínre gyakorolt hatásai non-invazívan a könnyfilm vizsgálatával is tanulmányozhatók.^{5,10} A gyulladáshoz vezető mediátorok jelenléte a keratociták átrendeződéséhez vagy pusztulásához vezethet.^{5,11,12}

Keratoconusban a különböző mediátorok patofiziológiai szerepe mellett az újonnan illesztett kontaktlencse viselésének hatásáról prospektív vizsgálatok eddig még nem születtek.^{1,7,20} Mivel jelenleg is a KL a keratoconus okozta fénytörési hibák egyik rutinszerű konzervatív kezelési lehetősége, ezért vizsgálatunk célja újonnan illesztett kontaktlencse viselése hatásának tanulmányozása volt a könnyben lévő mediátorokra keratoconusos és myopiás betegeken.

Betegek és módszerek

Prospektív módon, újonnan illesztett kontaktlencse viselése esetén stimulálás nélküli könnymintákat gyűjtöttünk, 6 héten keresztül, 10 keratoconusos (10 szem; átlagéletkor: 31,2 év, SD: 9,7; 2 nő: 8 férfi) és 10 ametropiás páciensből (19 szem; átlagéletkor: 20,9 év, SD: 7,3; 8 nő: 2 férfi). A vizsgálati csoportot a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemklinikájának a betegei biztosították. A keratoconusos betegek rigid, gázpermeábilis (RGP) kontaktlencsék (Persecon Keratoconus, Ciba Vision, USA), az ametrop páciensek szilikon-hidrogél (Si-Hi) kontaktlencsét kezdtek el hordani. A vizsgálatba bevontak nem használtak olyan gyógyszert, amely befolyásolta volna a könnytermelést, valamint szisztémás betegségben sem szenvedtek. A Helsinki deklarációt betartva, a betegek beleegyezésével történtek a könnymintavételek.

Könnygyűjtés előtt minden beteg részletes szemészeti vizsgálaton esett át, mely során meghatároztuk a legjobb korrigált látóélességet, korneatopográfiás (Tomey TMS-4, Tomey Corp., Japán) és Pentacam (Oculus Inc., Japán), valamint réslámpás vizsgálatot végeztünk, különös tekintettel a cornea állapotára (Vogt-striák, Fleischer-gyűrű, conusos hegek), alacsony fényerő mellett, hogy a reflexes könnyvezést elkerüljük. A keratoconus meghatározása a Rabinovitz-féle kritériumrendszer¹⁷ alapján és a Pentacam Berlin-Ambrosio vizsgálata alapján történt. A könnygyűjtés közvetlenül kontaktlencse-illesztés előtt, majd a felhelyezést követően 10 és 30 perccel, valamint 2 és 6 héttel később történt. Stimulálás nélkül, atraumatikusan, steril üvegpillárisba gyűjtöttük a könnymintákat érzéstelenítő csepp adása nélkül, az alsó könnymeniscusból, ügyelve arra, hogy a kontaktlencsét, a szemfelszínt és a szemhéjat ne érintsük. A mintavételi idő minden esetben pontosan 2 perc volt, a levett könny mennyiségét feljegyeztük. A levett könnymintákat 15 percen belül, centrifugálás nélkül $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra fagyasztottuk le a felhasználásig. A pipettázási és hígítási hibák elkerülésére azokat a könnymintákat, amelyek $4\ \mu\text{l}$ alattiak

voltak, kizártuk a vizsgálatból. Összesen 141 könnymintát mértünk és elemeztünk.

A levett könnymintákban meghatároztuk az interleukin(IL)-6, IL-8, IL-13, RANTES, mátrix metalloproteináz(MMP)-9, MMP-13, metalloproteináz-1 szöveti inhibitora (TIMP-1), idegi és epidermális növekedési faktor (NGF, EGF) koncentrációját cytometric bead array technika alkalmazásával flow citométerrel (FACS Array cytometer, BD Biosciences Immunocytometry Systems, San Jose, CA, USA). Combined FlowCytomix™ Simplex Kit-eket használtunk, kombinációban a megfelelő FlowCytomix Basic Kit-tel (eBioscience, Bender MedSystems GmbH, Bécs, Ausztria). Az adatokat FlowCytomix Pro 2.3 software-rel értékeltük ki. A mérési határok: IL-6: 1,2 pg/ml; IL-8: 0,5 pg/ml; IL-13: 4,5 pg/ml; RANTES: 25 pg/ml. MMP-9: 95 pg/ml; MMP-13: 50 pg/ml, TIMP-1: 28 pg/ml; NGF: 126,75 pg/ml; EGF: 22,7 pg/ml.

A könnyminták mediátorszintjeinek átlagkülönbségét a felhelyezés előtti értékekhez képest az adott időpontokban lineáris regressziós elemzéssel vizsgáltuk meg. A könnyminták különböző mediátorszintjeit az egyes, egymásnak megfelelő időpontokban Wilcoxon-próba segítségével hasonlítottuk össze a keratoconusos betegek és az ametrop páciensek között. A betegcsoportonkénti átlagos citokinkoncentrációk időbeni lefutását (empirikus trend) helyi súlyozású regressziós számítással elemzéssel határoztuk meg (magyarázó változóként a követési időt véve). Az így kapott görbét vonaldiagramon ábrázoltuk. A csoportok közötti különbséget Mann-Whitney-féle rangösszeg-próbával vizsgáltuk meg. Mivel a két csoport átlagéletkora szignifikánsan eltért ($p=0,02$), valamennyi eredményt a korra korrigáltuk. A szignifikanciaszintet minden esetben $0,05$ alatti p -értéknél határoztuk meg. Mivel az egyes szemekből gyűjtött könnyminták mennyisége jelentősen különbözött az újonnan felhelyezett kontaktlencsék irritáló hatása miatt, az időegység alatt gyűjtött könnymintákból az egyes mediátorok „release” értékét hasonlítottuk össze (2 perces „release” [pg] = koncentráció [pg/ml] \times 2 perc alatt levett könny mennyiség [ml]).

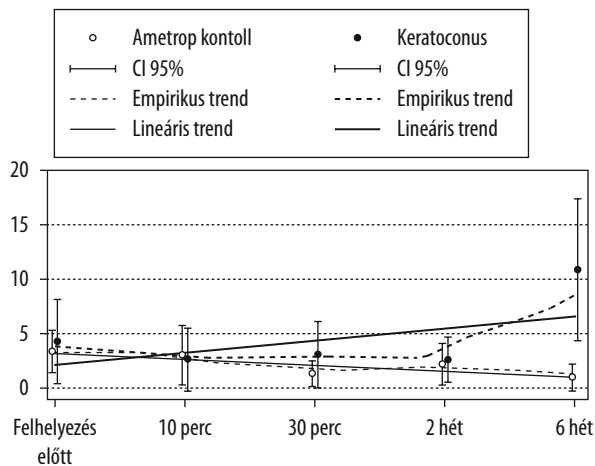
Eredmények

A keratoconusos betegek topográfus adatainak átlagai: K_{\max} (maximális K-érték): 49,1 D, SD: 2,2; AveK (átlagos K-érték): 46,7 D, SD: 1,6; Klyce/Maeda index (KCI): 78,2%, SD: 24,9; Smolek/Klyce index (KSI): 57,3%, SD: 17,3. Két betegnél kisméretű (AveK < 45,0 D), nyolc betegnél közepes fokú (AveK = 45,0–52,0 D) keratoconust diagnosztizáltunk. A vizsgálatba bevont pácienseknél kontaktlencse-viseléssel összefüggő szövődés vagy nem várt esemény nem lépett fel.

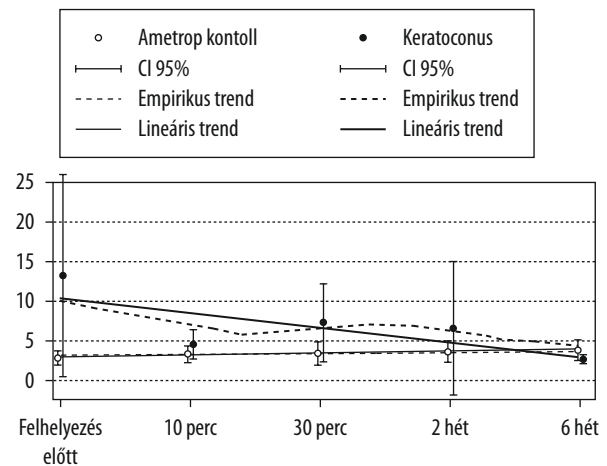
Kontaktlencseviselést megelőzően az NGF release szintje alacsonyabb ($p=0,049$), a RANTES és az IL-13 release szintje 4,5-ször magasabb, míg az MMP-9, TIMP-1, IL-8 és IL-6 enyhén magasabb volt keratoconusban az ametrop kontrollcsoportokhoz képest.

RGP lencse hordása viselése a KC-os csoportban háromszoros emelkedést okozott az MMP-9 release értékében a TIMP-1, RANTES és IL-13 (2-, 6- és 22-szeres) szimultán csökkenése mellett.

A hatodik héten a két csoportot összehasonlítva az MMP-9-re vonatkozóan szignifikánsan nagyobb értéket kaptunk keratoconusban ($p=0,01$). A kontrollcsoportban az IL-8 release szignifikánsan alacsonyabb ($p=0,044$) volt a keratoconusos betegekhez képest, mivel az RGP KL viselése nem módosította az IL-8 release értékét keratoconusban, azonban a Si-Hi KL viselése



1. ábra. MMP-9 release (ng) keratoconusban és ametrop kontrollokban



2. ábra. RANTES release (pg) keratoconusban és ametrop kontrollokban

se hatására csökkent az IL-8 release értéke az ametrop kontrolloknál.

A két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott az MMP-9 ($p=0,02$) és a RANTES ($p=0,03$) lineáris trendjében. MMP-9 esetében növekedést tapasztaltunk KC-ban, ametropiában pedig csökkenést. Ezzel ellentétben RANTES esetében csökkenés mutatkozott keratoconusban és enyhe emelkedés ametropiában. Az MMP-9 release szintjét és lineáris trendjét a két csoportban az 1. ábra, míg a RANTES release szintjének és lineáris trendjének alakulását a 2. ábra mutatja be. Az IL-13 lineáris trendje KC-ban szignifikáns csökkenést mutatott ($p=0,047$). Az MMP-13 tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.

Megbeszélés

A kontaktlencseviselés és a keratoconus progressziójának összefüggése a jelenlegi irodalmi adatok alapján nem egyértelmű. Vizsgálatunk azt a felvetést erősíti meg, hogy kontaktlencseviselés hatására a könnyben lévő mediátorok szintje megváltozik. Kutatásunk során több mediátor eltérő időbeli változását igazoltuk az RGP lencsét viselő keratoconusos és a Si-Hi lencsét viselő ametrop betegek könnymintáinak összehasonlításakor.

Vizsgálatunkban lencseviselést megelőzően az MMP-9 szintje, ami a kollagén bontásáért felelős enzim, magasabbnak mutatkozott a KC-os csoportban, mint az ametrop páciensek esetében, mely vélhetően csupán a kis betegszám miatt nem mutatott szignifikáns különbséget. RGP lencse hathetes viselése keratoconusban háromszoros, szignifikáns emelkedést eredményezett. Szignifikáns különbség mutatkozott az MMP-9 időbeli lefutásában is: növekedést tapasztaltunk keratoconusban, csökkenést ametropiában. *Lema és mtsai* könnyben hozzánk hasonlóan magasabb MMP-9-értéket találtak előrehaladott keratoconusban, kontaktlencse-viseléstől függetlenül,¹¹ míg más szerzők keratoconusos corneákat vizsgálva nem tapasztalták nagyobbak az MMP-9 mRNS-ének, illetve a fehérjének az értékét.^{7,20} RGP KL

viselése mellett keratoconusos betegeknél nem, míg myopiás betegeknél emelkedett MMP-9-értékeket közöltek könnyben.¹⁰ Tanulmányunkban az MMP-9-cel ellentétben MMP-13 tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között, ami felvetheti az MMP-13 csekély szerepét a szemfelszín kontaktlencseviselésre adott válaszában.

Vizsgálatunkban lencseviselést megelőzően a TIMP-1, mely az MMP-9 inhibitora, enyhén magasabbnak mutatkozott a KC-os csoportban, azonban RGP lencse hathetes viselése kétszeres csökkenést okozott a TIMP-1 szintjében. Szövettenyészetben végzett vizsgálatok kimutatták a TIMP-1 szabályozó szerepét, mivel gátolta a stromasejtek túlbujánzását, befolyásolta morfológiájukat, és gátolta az apoptózisukat.¹⁴ Keratoplasztikán átesett keratoconusos betegek eltávolított korongjait vizsgálva eltérő eredményeket közöltek TIMP-1 tekintetében.^{7,20}

Keratoconusban és ametropiában kiemelt jelentőségű a kontaktlencse hatására kialakuló, eltérő MMP-9-és TIMP-1-szint és azok változása. A keratoconus természetes lefolyása során az MMP-9 emelkedett szintje igazolt. Az általunk mindössze hathetes időtartamban vizsgált kontaktlencseviselés mellett tapasztalt további MMP-9-emelkedés feltehetően a progressziót fokozza. Ezen folyamatot pedig tovább ronthatja a TIMP-1-szintnek az RGP kontaktlencse viselése hatására kialakuló csökkenése.

Lencseviselést megelőzően az NGF szintje alacsonyabb volt a KC-os betegek könnymintáiban az ametropokhoz képest. Refraktív műtétek után, neurodegeneratív cornealis fekélyekben, gyulladási folyamatokban, szemszárazságban és keratoconusban megemelkedhet a szintje. Száraz szemű KL-viselőknél emelkedett szintjét mutatták ki.¹² Keratoconusos betegeknél közölt csökkent NGF-szint hátterében a növekedési faktor jelátviteli útjában bekövetkező zavarokat feltételeznek.⁸ Ezzel összhangban áll az általunk a keratoconusos betegek könnyében mért alacsonyabb NGF-szint.

Mind RGP, mind Si-Hi lencse viselése esetén kimutatták könnyben az EGF emelkedett szintjét.⁵ Vizsgá-

latunkban azonban a két betegcsoport között az EGF tekintetében nem találtunk különbséget, azaz az RGP kontaktlencse sem okozott a könny EGF-szintjében változást, ami alkalmassá tehetné a Si-Hi kontaktlencsét viselő ametrop csoportot kontrollpopulációnak.

Vizsgálatunkban a RANTES szintje kontaktlencseviselést megelőzően magasabb volt a keratoconusos betegeknél az ametropokhoz viszonyítva. A két betegcsoport között szignifikáns különbség mutatkozott a RANTES időbeli lefutásában: lencseviselés hatására KC-ban csökkenés, ametropiában enyhe emelkedés mutatkozott. A RANTES-re vonatkozó méréseket KC-ban egyedül *Jun és munkatársai* végezték, mely szerint a RANTES szintje alacsonyabb keratoconusban, azonban a KL-viselés időbeli hatását nem vizsgálták.⁴

Az IL-8, mely fiziológiásan is megtalálható a könnyben, vizsgálatunkban KL-viselést megelőzően érdemben nem különbözött a két csoportban. A vizsgálati idő végére azonban az IL-8 szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollpáciensek könnymintáiban a keratoconusos betegekhez képest. Keratoconusban kontaktlencseviselés hatására más szerzők változatlan vagy emelkedett IL-8-szintet írtak le.^{5,18} Vizsgálatunkban, melyben szövdménymentes kontaktlencseviselés hatását tanulmányoztuk, kimutattuk, hogy az RGP lencse önmagában nem módosítja a szemfelszín legjelentősebb kemokinjének, az IL-8-nak a szintjét. Emiatt úgy gondoljuk, hogy a minden szempontból kevésbé irritatív szilikon-hidrogél kontaktlencsét viselő ametrop csoport alkalmasnak bizonyult az RGP lencse kontrolljának.

Vizsgálatainkban lencseviselést megelőzően az IL-13 szintje magasabb volt a keratoconusos betegek könnymintáiban az ametropokhoz képest. Az RGP kontaktlencse hathetes viselése pedig szignifikánsan csökkentette az IL-13 szintjét keratoconusban. *Jun és munkacsoportja* előrehaladott KC-ban mutattak ki szignifikánsan alacsonyabb IL-13-szintet.⁴ Ezen eredmények jelentősége és magyarázata további kutatást igényel. Vizsgálatunk szerint az IL-6 enyhén magasabb KL-viselést megelőzően keratoconusban. Megfigyeléseink összhangban vannak több szerző megállapításaival, miszerint a könnyben emelkedett az IL-6 mennyisége mind forme fruste, mind előrehaladott KC esetén, valamint keratoconustól függetlenül is emelkedett IL-6-értékeket tapasztaltak KL-viselőknél.^{4,5,11} Irodalmi közlések hiányában még bizonyításra vár, hogy az RGP lencse tartós viselése milyen hatást gyakorol a könnyfilm IL-6-szintjére és ennek megfelelően a szemfelszín immunológiai folyamataira.

Vizsgálatunknak számos limitációs faktora van:

1. a kis betegszám, amely miatt a negatív eredmények óvatos értékelést kívánnak;
2. a két csoportban az eltérő kontaktlencse használata, melynek oka, hogy a tórikus lágylencsék elterjedésével jelentősen visszaszorult az RGP lencsék használata, azaz RGP kontaktlencsét egyéb állapotokban nagyon ritkán használunk;
3. a két csoport közötti eltérő életkori és nemi arány, mely részben az alacsony esetszámnak köszönhető, illetve magyarázza a keratoconus időbeli lefutásá-

ból adódó, csak a későbbi életkorban szükségessé váló kontaktlencse-viselés. A statisztikai számításnál az életkorra és nemre ennek megfelelően korrigáltuk az adatokat.

Eredményeink még a felsorolt limitációk ellenére is rávilágítanak arra, hogy keratoconusban számos, a könnyben kimutatható mediátor szintje eltér a normálistól. Kontaktlencse-viselés hatására ezen mediátorok szintje változhat, azonban egyik lencsetípus sem okozott érdemi gyulladáshoz vezető választ vagy EGF-szintnövekedést, mely a lencsék irritatív hatását tükrözné. Vizsgálatunk igazolja, hogy keratoconus esetén a rutinszerűen illesztett kontaktlencse egy igen komplex folyamat részeként egyértelműen befolyásolja a könnyfilmet, ami a könnyben expresszázó mediátorokkal jól nyomon követhető.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy kutatásunk az első vizsgálat, mely multiplex mediátorokat határoz meg könnyből, újonnan illesztett kontaktlencse viselésének időbeli hatását vizsgálva. A kis esetszám miatt további vizsgálatok szükségesek eredményeink megerősítéséhez, valamint fontos lenne egy RGP lencsét viselő kontrollcsoport kialakítása a kontaktlencse-viselés hatásának pontos megismeréséhez és a különböző mediátorok progressziót befolyásoló jelentőségének meghatározásához keratoconusban.

Irodalom

1. Balasubramanian S.A., Pye D.C., Willcox M.D.P.: Are proteinases the reason for keratoconus? *Curr Eye Research* 2010; 35: 185-191.
2. Edwards M., McGhee C.N., Dean S.: The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 345-351.
3. Gasset A.R., Houde W.L., Garcia-Bengovhea M.: Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 339-341.
4. Jun A.S., Cope L., Speck C., Feng X., Lee S., Meng H., Hamad A., Chakravarti S.: Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One* 2011; 6: e16437.
5. Kallinikos P., Morgan P., Efron N.: Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extended wear of contact lens. *Cornea* 2006; 25: 1-10.
6. Krachmer J.H., Eagle R.C., Belin M.W.: Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 293-322.
7. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R., Tran A., Carballo M., Saghizadeh M., Vasiliou V., Adachi W., Brown D.J.: Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: Evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 823-832.
8. Lambiase A., Merlo D., Mollinari C., Bonini P., Rinaldi A.M., D'Amato M., Micera A., Rama P., Bonini S., Garaci E.: Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 16795-16800.
9. Lema I., Durán J.A.: Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005; 112: 654-659.
10. Lema I., Durán A.J., Ruiz C., Díez-Feijoo E., Acera A., Merayo J.: Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea* 2008; 27: 758-763.

11. Lema I., Sobrino T., Durán J.A., Brea D., Díez-Feijoo E.: Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 820-824.
12. Liu Q., McDermott A.M., Miller W.L.: Elevated Nerve Growth Factor in dry eye associated with established contact lens wear. *Eye & Contact Lens* 2009; 5: 232-237.
13. Macsai M.S., Varley G.A., Krachmer J.H.: Development of keratoconus after contact lens wear. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 534-538.
14. Matthews F.J., Cook S.D., Majid M.A., Dick A.D., Smith V.A.: Changes in the balance of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp Eye Res* 2007; 84: 1125-1134.
15. McMonnies C.W., Boneham G.C.: Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing, hand-dominance. *Clin Exp Optom* 2003; 86: 376-384.
16. Nauheim J.S., Perry H.D.: A clinical study of contact-lens-related keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 543-546.
17. Rabinowitz Y.S.: Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
18. Saghizadeh M., Chwa M., Aoki A., Lin B., Pirouzmanesh A., Brown D.J., Ljubimov A.V., Kenney M.C.: Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Exp Eye Res* 2001; 73: 179-189.
19. Zadnik K., Barr J.T., Edrington T.B., Everett D.F., Jameson M., McMahon T.T., Shin J.A., Sterling J.L., Wagner H., Gordon M.O.: Baseline findings in the collaborative evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2537-2546.
20. Zhou L., Sawaguchi S., Twining S.S., Sugar J., Feder R.S., Yue B.Y.: Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1117-1124.

Levelezési cím: Dr. Kolozsvári Bence Lajos
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: bkolozsvari@dote.hu