

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr Vitályos Géza

**Az öregedés hatása a Pentacammal mért corneális
paraméterekre egészségesekben, valamint
könnybiomarkerek vizsgálata progresszív és nem
progresszív keratoconusban**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az öregedés hatása a Pentacammal mért corneális
paraméterekre egészségesekben, valamint
könnybiomarkerek vizsgálata progresszív és nem
progresszív keratoconusban**

Dr Vitályos Géza

Témavezető: Dr. Fodor Mariann



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés.....	8
2. Irodalmi áttekintés.....	9
2.1. A cornea öregedése.....	9
2.2. A corneális ectasiák.....	9
2.3. Pentacam.....	11
2.4. Könnyben vizsgált biomarkerek.....	12
3. Célkitűzések.....	14
4. Betegek és módszerek.....	14
4.1. Betegcsoportok.....	14
4.1.1. Corneális paraméterek életkorral összefüggő longitudinális változásainak vizsgálata egészségeseknél.....	14
4.1.2. Mediátorok koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban, és Pentacam paraméterek változásaival való korreláltatása.....	15
4.2. Klinikai vizsgálatok.....	16
4.2.1. Műszeres mérés.....	16
4.2.2. Könnygyűjtés és analízis.....	20
4.3. Alkalmazott statisztikai módszerek.....	21
5. Eredmények.....	23
5.1. Corneális paraméterek életkorral összefüggő longitudinális változásainak vizsgálata egészségeseknél.....	23
5.2. Mediátorok koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban és Pentacam paraméterek változásaival való korreláltatása.....	30
5.2.1. <i>Demográfiai és Pentacam adatok a kiinduláskor és a követési periódus végén.....</i>	30
5.2.2. <i>Könnyben lévő mediátor szintek a két csoportban a vizsgálati periódus alatt.....</i>	32
5.2.3. <i>A könnymediátor szintek változásai és a Pentacam paraméterekben történt változások közötti korrelációk a követési periódus alatt.....</i>	33
5.2.4. <i>A könnyben lévő mediátor párok szignifikanciája a progresszivitás előrejelzésében KC esetén.....</i>	36
5.2.5. <i>Pentacam paraméter párok a keratoconus progresszivitásának előrejelzésében.....</i>	38
6. Megbeszélés.....	40
6.1. Corneális paraméterek életkorral összefüggő longitudinális változásainak vizsgálata egészségeseknél.....	40
6.2. Mediátorok koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban és Pentacam paraméterek változásaival való korreláltatása.....	45
7. Új eredmények összefoglalása.....	51
8. Summary of new results.....	52

9. Összefoglalás	53
10. Summary	55
11. Irodalomjegyzék	57
11.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke	57
11.2 Saját közlemények jegyzéke	65
12. Tárgyszavak /Key words	67
13. Köszönetnyilvánítás	67

Rövidítések jegyzéke

A disszertáció helyesírásánál az “Orvosi helyesírási szótár” (Fábián, 1992), a “Brenecsán Orvosi szótár” (Brenecsán, 2006), “A magyar helyesírás szabályai” (Magyar Tudományos Akadémia, 2015), és “A magyar orvosi nyelv tankönyve” (Bősze, 2009) szakkönyvek útmutatását és szabályait követtem.

Astig F: elülső felszínen mért asztigmatizmus

Astig B: hátsó felszínen mért asztigmatizmus

Axis F: elülső felszínen mért asztigmatizmus lapos tengelye

Axis B: hátsó felszínen mért asztigmatizmus lapos tengelye

CCL5/RANTES: kemokin (C-Cmotif) ligand 5/aktiváció által szabályozott normál T-sejt expresszált és szekretált citokin (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted)

CCT: Centrális cornea vastagság (Central corneal thickness)

CKI: centrális keratoconus index (central keratoconus index)

CXCL8/IL-8: C-X-C kemokin ligand 8/interleukin-8

CXL: cornealis cross-linking kezelés

C Vol D 10 mm: corneális térfogat az elülső corneális apextől mért 10 mm-es átmérőben

D: dioptria

D-index: Belin-Ambrósio deviációs index

ECM: extracelluláris mátrix

IFN: interferon

IHA: magassági aszimmetria index (index of height asymmetry)

IHD: magassági decentrációs index (index of height decentration)

IL: interleukin

ILC: innate limfoid sejt

ISV: felszíni variancia index (index of surface variance)

IVA: vertikális aszimmetria index (index of vertical asymmetry)

J45 vektor: Jackson keresztcilinder erővektor 45°-os komponense

K1F: leglaposabb tengely mentén mért törőerő az elülső felszínen

K1B: leglaposabb tengely mentén mért törőerő a hátulsó felszínen

K2F: legmeredekebb tengely mentén mért törőerő az elülső felszínen

K2B: legmeredekebb tengely mentén mért törőerő a hátulsó felszínen

KC: keratoconus

KI: keratoconus index

Kmax Front: maximális törőerő, maximális keratometria az elülső felszínen

MMP: mátrix-metalloproteináz (matrix metalloproteinase)

NGF: idegi növekedési faktor (nerve growth factor)

NLR: neutrofil-limfocita arány

NPV: negatív prediktív érték (negative predicted value)

Pachy Min: legvékonyabb cornea vastagság, a szaruhártya legvékonyabb pontja (legkisebb pachymetriás érték)

PAI: plazminogén aktivátor inhibitor

PPV: pozitív prediktív érték

NPV: negatív prediktív érték

ROS: reaktív oxigén szabadgyök/reactive oxygen species/

SD: standard deviáció, szórás

Th sejt: segítő (helper) T-sejt

TIMP-1: metalloproteináz-1 szöveti inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase 1)

t-PA: szöveti plazminogén aktivátor (tissue plasminogen activator)

1. Bevezetés

Az öregedés fiziológiás folyamat, és néha nehéz megkülönböztetni az idő okozta biológiai változásokat a környezeti ártalmak következményeitől (Faragher, 1997). Az életkorfüggő változások a szem minden struktúrájában kialakulnak különböző következményekkel (Salvi, 2006). Az életkor, mint egy fontos individuális változó, nagymértékben befolyásolhatja többek között a keratorefraktív sebészeti beavatkozások kimenetelét is (Rao, 2000).

A cornea öregedése intenzíven kutatott strukturális és funkcionális változásokat okoz. A cornea teljes, és pontos meghatározása magában foglalja a keratometriás, asztigmatikus vektoriális, és pachymetriás jellemzőinek leírását. Számos korábbi tanulmány vizsgálta a corneális paraméterek normál, életkorral összefüggő változásait (úgy mint: centrális corneális vastagság (CCT), asztigmatizmus, magasabb rendű aberrációk), ezek többsége azonban keresztmetszeti vizsgálat, nem pedig longitudinális volt (Aghaian, 2004; Asano, 2005; Hayashi, 1995; Ho, 2010; Nemesure, 2003; Nemeth, 2013; Nemeth, 2014; Orucoglu, 2015; Rieth., 2010; Shih, 2004).

Ahhoz, hogy meg tudjuk ítélni a cornea patológiás változásait, elengedhetetlen tudnunk, hogy melyek az életkorral bekövetkező fiziológiás változások. Számos klinikai szituáció esetén fontos különbséget tennünk a patológiás és a fiziológiás, életkorral bekövetkező változások között. A corneális ectasiák közé tartozó kórképeket a cornea struktúrájának progresszív deformációja és elvékonyodása jellemzi, a szaruhártya különböző pontjain, az ectasia típusától függően. A progressziós ráta és a klinikai súlyosság eltérő lehet a különféle megbetegedésekben (Krachmer, 1984; Rabinowitz, 1998). Ebbe a betegségcsoportba tartoznak a keratoconus (KC), a pellucid marginális degeneráció, a keratoglobus, és a keratotorus is (Süveges, 2015). A leggyakoribb corneális ectasia a KC, prevalenciája 1:375 a teljes populációt tekintve (Godefrooij, 2017), ami jól mutatja közegészségügyi jelentőségét. Az ektatikus corneális elváltozások progressziója életkortól függően határozza meg az optimális terápiát, mely tovább növeli a progresszió előjelzésének fontosságát.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A cornea öregedése

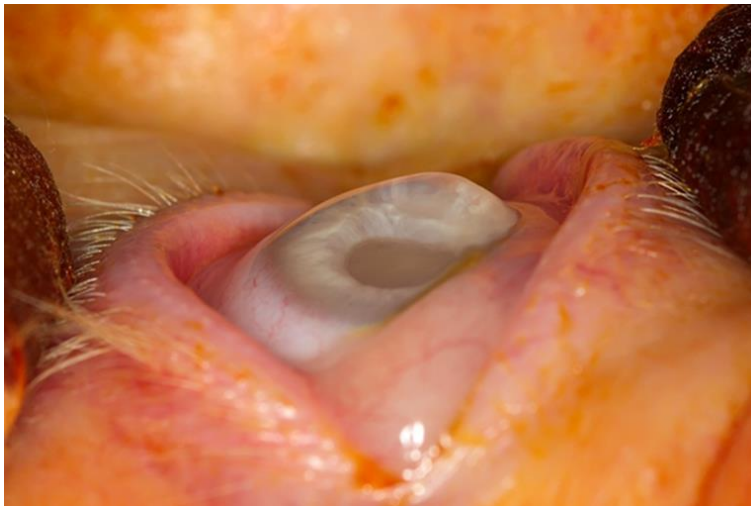
A cornea életkorral összefüggő elváltozásai közül ismert, hogy a cornea vastagsága folyamatosan csökken gyermekkorban: körülbelül hároméves korra éri el a felnőttkori vastagságát, és innentől kezdve a centrális corneális vastagság stabil marad (Muir, 2006). Azonban a cornea vastagságának életkorral összefüggő változásait vizsgáló tanulmányok eredményei ellentmondásosak (Aghaian, 2004; Brandt, 2008; Hashemi, 2016; Rieth, 2010; Viswanathan, 2013; Weizer, 2006). A CCT-t kiterjedten vizsgálták idős glaucomás betegeknél, mint a zöldhályog kezelést esetenként befolyásolható tényezőt (Aghaian, 2004; Shih, 2004; Weizer, 2006).

A keratometriás indexek növekedését és az asztigmatizmus tengely rotációját, melyek a szabályos asztigmatizmus szabálytalanná válását eredményezik számos vizsgálat igazolta (Asano, 2005; Faragher, 1997; Freitas, 2016; Gudmundsdottir, 2000; Hayashi, 1995; Ho, 2010; Nemeth, 2013; Nemeth 2014; Thibos, 1997). A cornea magasabb rendű aberrációinak változása szintén jól ismert (Nemeth, 2013). Az asztigmatizmus mértéke szignifikánsan csökken az életkor előrehaladtával mind az elülső, mind pedig a hátsó szaruhártya felszínén (Nemeth, 2013), azonban az életkort nem elsődleges tényezőként vették figyelembe a hivatkozott tanulmányban.

2.2. A corneális ectasiák

A keratoconus olyan jellemzően kétoldali betegség, mely esetében a szaruhártya jellegzetesen kúp alakot vesz fel. A kiboltosulás csúcspontja leggyakrabban a cornea temporalis alsó részén van (**1.ábra**) (Rabinowitz, 1998). A cornea elvékonyulása tipikusan fiatal korban kezdődik (Ambrósio, 2006; Belin, 2014). Ezen látásromláshoz vezető megbetegedés etiológiájának részletei jelenleg még nem teljesen világosak, de a legutóbbi tanulmányok azt sugallják, hogy pathogenezise összetett: genetikai, biomechanikai, biokémiai és környezeti rizikófaktorok (gyulladás, allergia, oxidatív stressz) együttes hatásának eredménye lehet (Balasubramanian, 2013; Galvis, 2015; Gordon-Shaag, 2015; Ionescu, 2016; Kenney, 2005; Lema, 2009; Lema, 2005; McKay, Hjortdal, Priyadarsini, 2017; McKay, Hjortdal, Sejersen, 2017;

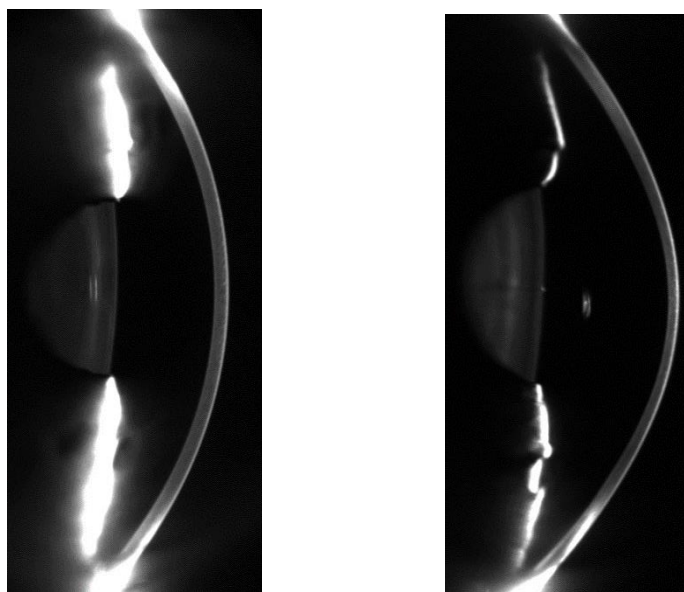
Shen, 2019; Wisse, 2015; Yenihayat, 2018; Yuksel, 2016). A corneális crosslinking terápia (CXL) hatékonynak bizonyult a KC progressziójának megállításában több korábbi tanulmány szerint is (Greenstein, 2012; Raiskup-Wolf, 2008; Vinciguerra, 2009; Wollensak, 2003) és nagymértékben csökkentheti a cornea transzplantációk szükségességét (Zarei-Ghanavati, 2017). A vizsgálatok eredményei szerint a CXL terápia a progresszív KC korai stádiumaiban a leghatékonyabb (Arora, 2013). Ez a lehetséges kezelés kiemelt fontosságúvá teszi a megfelelő páciensek minél korábbi meghatározását, mivel a cross-linking terápia alkalmazása rendkívüli jelentőséggel bír a súlyos látásromlás kialakulásának megelőzésében.



1.ábra Előrehaladott keratoconus laterális és frontális nézetből. Jól látható a natív fotón, illetve a réslámpás felvételen a kiboltosulás csúcsának lefelé és temporálisan elhelyezkedő lokalizációja.

2.3. Pentacam

Napjainkban a cornealis ectasiák vizsgálatának egyik legfejlettebb eszköze a Scheimpflug képalkotású Pentacam készülék (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Németország), mely rotációs mozgás által háromdimenziós képeket hoz létre (**2. ábra**). A vizsgálatnál a berendezés kék színű, 475 nm-es hullámhosszú, ultraibolya komponenst nem tartalmazó fényt alkalmaz. Ez a topográf speciális kamerát használ, mely a szem előtt függőleges kör mentén mozog, és másodpercenként 25 képet készít (2 másodperc alatt 50 felvételt), automata módban, a szem mozgását követve. Minden kép 500 pontot tartalmaz, azaz maximálisan 25000 mérési pontot tudunk értékelni egy-egy vizsgálat során. A készülék számítógéphez csatlakozik, s azon az eredmények megjeleníthetők. A Scheimpflug elven működő berendezések egyik első generációs formája 5 féle funkcióval rendelkezett, ezért kapta a készülék a Pentacam nevet. A Scheimpflug-alapú tomográfia előnye, hogy cornea vastagsági- és görbületi térképet biztosít, mind az elülső, mind pedig a hátulsó felszínről (az Orbscan készülékhez hasonlóan), ami megnöveli a KC felismerésének szenzitivitását és specificitását (Ambrósio, 2011; Belin, 2014; Freitas, 2016). Ezen kívül Ambrósio és munkatársai számos indexet is kifejlesztettek az ectasiák szűrésére (Ambrósio 2011, 2014).



2.ábra Normál (bal oldal) és keratoconusos (jobb oldal) corneáról készült Pentacam felvétel. Megfigyelhető a szaruhártya kiboltosulása és elvékonyulása, valamint az elülső csarnok mélységének növekedése.

Az előbbieken túlmenően a Pentacam a szaruhártya transzparenciájának (hegek és homályok), az elülső csarnok anatómiai eltéréseinek, és a szemlencse állapotának vizsgálatára is használható. A módszer másik előnye, hogy nem szükséges a szemet érinteni, így előzetes érzéstelenítésre sincs szükség. Előny továbbá az is, hogy a vizsgálat ülőhelyzetben történik, és a betegtől csak minimális kooperációt igényel (a szemet nagyra kell nyitnia, és az erős szemmozgásokat kerülnie kell) (Németh, 2011).

2.4. Könnyben vizsgált biomarkerek

Különböző citokinek, enzimek, szabályozó és növekedési faktorok, valamint gyulladásos markerek eltérő szintjét, valamint szöveti sérülés jeleit figyelték meg KC-s páciensek könnyében, illetve corneájában, mely rámutat az immunrendszer kiemelt jelentőségére a KC pathogenezisében (Fodor, 2013; Ionescu, 2016; Kolozsvári, 2014; McKay, Hjortdal, Priyadarsini, 2017; McKay, Hjortdal, Sejersen, 2017; Pásztor, 2016; Wisse, 2015; Yenihayat, 2018). Ezek magukban foglalják a proinflammatorikus citokineket (tumor nekrosis faktor, interleukin (IL)-1 β , és IL-6), gyulladásos kemokineket (C-X-C kemokin ligand 8 /CXCL8/=IL-8, kemokin (C-Cmotif) ligand 5 /CCL5/= aktiváció által szabályozott normál T-sejt expresszált és szekretált citokin/RANTES/), gyulladásos mediátorokat (IL-12, interferon /IFN/ γ , IL-17A), az IL-10 gyulladásgátló citokint, az allergiás reakcióért felelős citokineket (IL-4, IL-13), enzimeket, és azok szöveti remodellálódásért felelősek kofaktorait (mátrix metalloproteinázok /MMP-k/), metalloproteináz-1 szöveti inhibitor /TIMP-1/, cathepszin B). Szintén leírásra kerültek különböző növekedési faktorok, más enzimek, enzimgátlók, celluláris proteinek, melyek diagnosztikus markerként szolgálhatnak sejt és szöveti sérülések, illetve gyulladás kapcsán, úgymint az epidermális növekedési faktor, a vasculáris endotheliális növekedési faktor; az inzulin növekedési faktor, idegi növekedési faktor (NGF), lipokalinok, lipofilinek, foszfolipáz A2, cisztatinok, albumin, I-es és II-es típusú keratin, lactoferrin, α -fibrinogén, α 1-antitripszin; apolipoprotein A1, lyozym C, cink- α 2-glykoprotein, metabolikus enzimek (pl. gliceraldehid 3-foszfát dehidrogenáz), különböző immunglobulinok (IgA, IgG1, és az Ig könnyű láncának k-izotípusai) és a polimerikus immunglobulin transzport receptor (Acera, 2011; Balasubramanian, 2013; Balasubramanian, Mohan, 2012; Balasubramanian, Pye, 2012; Collier, 2001; Galvis, 2015; Ionescu, 2016; Jun, 2011; Kenney, 2005; Kolozsvári, 2014; Lema, 2009; Lema, 2010; Lema, 2005; Mackiewicz, 2006; Matthews, 2007; McKay,

Hjortdal, Priyadarsini, 2017; Nishtala, 2016; Pannebaker, 2010; Pásztor, 2016; Saghizadeh, 2001; Sakimoto, 2012; Sharif, 2018; Sharif, 2019; Shen, 2019; Shetty, 2015; Shetty, 2017; Sorkhabi, 2015; Yenihayat, 2018; Yuksel, 2016). Ezen molekuláris markerek betegség specifikus változásai diagnosztikus jelentőséggel bírhatnak KC esetében is (Nishtala., 2016).

Jelen tanulmányunkban olyan multifunkciós könny mediátor molekulákat választottunk ki, melyek ismert szerepet játszanak a KC-ban bekövetkező corneális degradációban:

Az **MMP-9** és az **MMP-13** különböző sejtek által szövet-újraképződés (sérülések és szöveti gyógyulás) során termelődött kollagenázok (Sakimoto, 2012). Funkcióik szabályozása direkt, vagy indirekt módon inhibitorok (pl. **TIMP-1**), vagy aktivátor proteázok, és azok megfelelő aktivátorai és inhibitorai (pl. szöveti plazminogén aktivátor **/t-PA/**, plazminogén aktivátor inhibitor **/PAI-1/**) által történik (Vassalli, 1991).

Az egyéb vizsgált mediátorok különböző típusú gyulladásos folyamatokkal hozhatók összefüggésbe, mint a Th1, vagy az egyes típusú veleszületett limfoid sejt (ILC1) által termelt mediátor, az **IFN- γ** , ami a klasszikus gyulladások makrofág aktivációjában játszik szerepet. **Proinflammatorikus citokinek és kemokinek** amelyek különböző veleszületett gyulladásos folyamatokban szerepet játszó sejtek által termelődnek: **IL-6, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES**. Citokinek, melyek a gyulladás megszüntetésében játszanak szerepet (**anti-inflammatorikus citokinek**): **IL-13, IL-10**, melyeket a Th2, vagy ILC2 sejtek termelnek. Az **IL-17A** egy olyan gyulladásos citokin, melyet a Th17, vagy az ILC3 sejtek termelnek a neutrofil granulociták által mediált gyulladások esetén és egyéb antimikrobiális védelmi folyamatok során az epitheliális szövetekben (Jun, 2011; Sorkhabi, 2015). Az **NGF** szabályozási és gyógyulási folyamatok során játszik szerepet (Lambiase, 2000; Lee, 2005).

Legjobb tudomásunk szerint eddig nem voltak olyan vizsgálatok, melyek ezen mediátorok könny szintjét vizsgálták annak érdekében, hogy a betegség progresszióját megjósolják. A progresszió korai felismerése KC esetén kiemelt jelentőséggel bír, mivel ez teszi lehetővé a korai kezelést, ami a súlyos látásromlás kialakulásának esélyét csökkentheti, vagy akár meg is előzheti. Amennyiben a könnybiomarker-profil hamarabb meg tudná jósolni a progressziót, mint a manapság használatos paraméterek, akkor ez egy ideális módszer lehetne a klinikai alkalmazásra is.

3. Célkitűzések

Tudományos munkánkban a célkitűzéseink a következők voltak:

- I. Corneális paraméterek életkorral összefüggő változásainak longitudinális vizsgálata Pentacam HR készülék segítségével, 14-67 év közötti (kiindulási életkorú) egészségeseknél.
- II. 13 mediátor (IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, NGF, TIMP-1, t-PA és PAI-1) koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban kiinduláskor és a követési idő elteltével.
- III. Olyan mediátor kombinációk meghatározása, melyek jobban előre jelzik a betegség progresszióját, mint az egyesével vizsgált mediátorok.
- IV. 13 mediátor (IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, NGF, TIMP-1, t-PA és PAI-1) változását olyan Pentacam paraméterek változásaival korreláltatni, melyek a KC progressziójának kimutatására szolgálnak.

4. Betegek és módszerek

4.1. Betegcsoportok

Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Szemklinikáján végeztük. A Helsinki Deklarációnak megfelelően a vizsgálatba történő bevonást megelőzően minden résztvevővel, illetve kiskorú esetén azok szüleivel beleegyező nyilatkozatot írtunk alá. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága (DEOEC-RKEB/IKEB 3313-2011) engedélyezte. Minden résztvevőt, illetve páciens felvilágosítottunk a vizsgálat részleteiről, továbbá természetéről, valamint erről írásbeli tájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot is kaptak, illetve töltötték ki.

4.1.1. Corneális paraméterek életkorral összefüggő longitudinális változásainak vizsgálata egészségeseknél

Tanulmányunk első részébe 35 egészséges európaít vontunk be. Mindegyikük távoli látásélessége 20/20 Snellen ekvivalens volt, alacsony refrakciós hibával (<1,5 dioptria (D)), szemészeti rendellenesség nélkül. A kizárási kritériumok a következők voltak: >1,5D refrakciós

hiba (myopia és hypermetropia), aktív gyulladós vagy fertőző szisztémás illetve szemészeti betegség, jelenleg zajló szisztémás, vagy lokális gyógyszerkezelés, szemcseppek használata, kontaktlencse viselés, korábbi szemészeti műtéti beavatkozás, lencse vagy retinális abnormalitás réslámpás vizsgálat során, korábbi kémiai sérülés vagy késleltetett epitheliális sebgyógyulás, valamint terhesség és szoptatás.

4.1.2. Mediátorok koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban, és Pentacam paraméterek változásaival való korreláltatása

Tanulmányunk második részében egy megfigyeléses kohorsz vizsgálatot végeztünk, amelybe jól definiált KC-s pácienseket vontunk be. KC-t abban az esetben diagnosztizáltunk, ha az adott páciens esetén egy, vagy több klinikai jel állt fent a következők közül: a cornea centrális vagy paracentrális sztrómális elvékonyulása, conicus protrúzió, Fleischer gyűrű, illetve Vogt striák a réslámpás vizsgálat során, valamint topográfiai elváltozások (Rabinowitz, 1995). A vizsgálatból kizáró tényező volt a szisztémás vagy a szemet érintő aktív gyulladós vagy fertőző betegségek megléte (beleértve az atópiás dermatitist is), krónikus, abnormális szemdörzsölés az anamnézisben, illetve a folyamatban lévő helyi vagy szisztémás gyulladásgátló szerek használata. Korábbi szemsebészeti beavatkozásokon (CXL, corneatranszplantáció) vagy traumán átesett szemek, valamint terhes illetve szoptató páciensek szintén kizárásra kerültek a vizsgálatból.

Összesen 42 KC-s páciens (átlag (SD) életkor 36,4 (12,3), 15-68 év) került bele a vizsgálatba. Minden résztvevő mindkét szeme többszörös szemészeti vizsgálaton esett át, ami magában foglalta a kórtörténetet, automata kerato-refraktometriát (KR-8900; Topcon Co, Tokyo, Japan), korrigált- és korrigálatlan távoli látásélesség meghatározását, réslámpás biomikroszkópos vizsgálatot (kis fényerővel vizsgálva a reflexes könnyezés megelőzésére) és rotációs Scheimpflug tomográfiát (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Stimulálatlan könnymintát vettünk üvegkapilláris segítségével a kiinduláskor, illetve az egy éves megfigyelési periódus végén. Minden páciens esetén a vizsgálat kezdetekor csak az egyik szemet vontuk be a vizsgálatba (melyre teljesültek a bevonási kritériumok, s nem volt kizárási kritérium), kivéve, ha az egyik szemem progresszív, míg a másik szemem nem progresszív KC-t állapítottunk meg. Ilyen esetben az egyik szemet a progresszív, míg a másikat a nem progresszív csoportba válogattuk be. A KC-t enyhének definiáltuk, ha a K2, mint

legmeghatározóbb keratometriás tényező, kisebb volt, mint 45 dioptria, közepesnek, ha a K2 45 és 52 D közé esett, és súlyosnak, ha a K2 értéke nagyobb volt, mint 52 D (Jun, 2011).

4.2. Klinikai vizsgálatok

4.2.1. Műszeres mérés

A szemészeti vizsgálat előtt minden egészséges résztvevő random kiválasztott egy-egy szeméről, valamint minden KC-s beteg mindkét szeméről három felvételt készítettünk nagyfelbontású Pentacam készülékkel (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Németország, szoftver verzió: 1,16r26 és 1,17r139) 12 mm szélességben, Scheimpflug technikát használva. A készülék másodpercenként 25 képet készít, automata módban a szem mozgását követve. A kép torzulása esetén (pl. pislogásnál), illetve hiányos adatoknál a felvételt megismételtük. Az egy periódusban készített három felvétel adatainak átlagát használtuk vizsgálataink során.

A vizsgálat menete röviden összefoglalva: megkértük a pácienseket, hogy pislogás nélkül fixáljanak egy pontra, a kék fixációs kör közepére. Ezt követően a vizsgáló személy egy joystick segítségével fókuszált és beállította a corneális apex pozícióját, ekkor a készülék automatikusan készített 50 Scheimpflug felvételt egy körbeforgás (két másodperc) alatt. A felvételek minőségét ezután a minőségvizsgálati ablakban (QS) ellenőriztük és csak a jó minőségű felvételeket (QS OK) fogadtuk el. Amennyiben sárga vagy piros jelzést kaptunk a minőségvizsgálati ablakban, akkor megismételtük a vizsgálatot (Pásztor, 2016).

Mivel ismert, hogy a CCT csökken a nap folyamán (a legmagasabb értékei reggel mérhetőek (Hirji, 1978), így tanulmányunkban az összes vizsgálatot reggel 8 és 10 óra között végeztük, hogy a cornea vastagság napi változását kiküszöböljük.

A Pentacamból a következő adatokat exportáltuk Microsoft Excel (Microsoft Corp, Redmond, Washington, USA) táblázatba:

1. Dioptriában kifejezett keratometriás értékek:

- a leglaposabb tengely mentén mért Holladay ekvivalens keratometriás érték a cornea elülső (K1F) és hátulsó felszínén (K1B)

- a legmeredekebb tengely mentén mért Holladay ekvivalens keratometriás érték a cornea elülső (K2F) és hátulsó felszínén (K2B)

- maximális keratometria az elülső felszínen (Kmax Front)

- elülső és hátulsó felszínen mért asztigmatizmus (Astig F, Astig B)

2. A cornea vastagságát, térfogatát jellemző mért értékek:

- a szaruhártya legvékonyabb pontján mért vastagság (Pachy Min)

- corneális térfogat az elülső corneális apextől mért 10 mm-es átmérőben (C Vol D 10 mm)

3. Keratoconusra jellemző, a Pentacam által számított értékek:

- Keratoconus index (KI)

- Centrális Keratoconus Index (CKI)

- felszíni variancia index (ISV)

- vertikális aszimmetria index (IVA)

- magassági aszimmetria index (IHA)

- magassági decentrációs index (IHD) (Belin MW, 2012)

- Belin-Ambrósio deviációs index (D-index) (Ambrósio 2011, 2014)

A **K1** és **K2 F és B**, **Kmax Front**, **Astig F és B**, **Pachy Min**, valamint a **C Vol D 10 mm** az elnevezésükből következő jellemzőjét adják meg a vizsgált corneának.

Az **ISV** a corneális görbületi sugarak egyéni eltéréseit írja le az átlaghoz viszonyítva, így jól ábrázolható vele a szaruhártya felszíni szabálytalanságának nagysága. Értéke a cornea alaki torzulásával járó kórképekben változik meg. 37 felett kóros.

Az **IVA** a szaruhártya görbületi sugarainak szimmetriájának fokát adja meg a horizontális meridiánra alapozva. Asztigmatizmus esetén nő az értéke a ferde tengelyekben, valamint KC-ban is.

A **KI** a KC súlyosságának leírására alkalmazható index, melynek számításakor az aktuálisan mért keratometriás adatokat viszonyítjuk a normális értékekhez. 1,07 felett abnormális.

A **CKI** a KI-hez valamennyire hasonló index, de ennek kalkulálása során a cornea központi és széli területei képezik az arányosítás alapját. Fontosságát az adja, hogy alkalmasabb a centrális lokalizációjú KC súlyosságának jellemzésére, mint a KI. 1,03 felett kóros.

Az **IHA** az alsó és felső szaruhártyafél elevációjának aszimmetriája. A vízszintes meridián alapján alsó és felső részre választott cornearészeken mért görbületi sugarak közötti szimmetria mértékét jellemző, az adatok súlyozásával kalkulált paraméter. Értéke nő KC-ban, 19 felett már kóros.

Az **IHD**-t a magassági értékekből Fourier analízissel számítja a berendezés. Függőleges irányban megadja a decentráció fokát. KC-ban szenzitív paraméter (Belin, 2012).

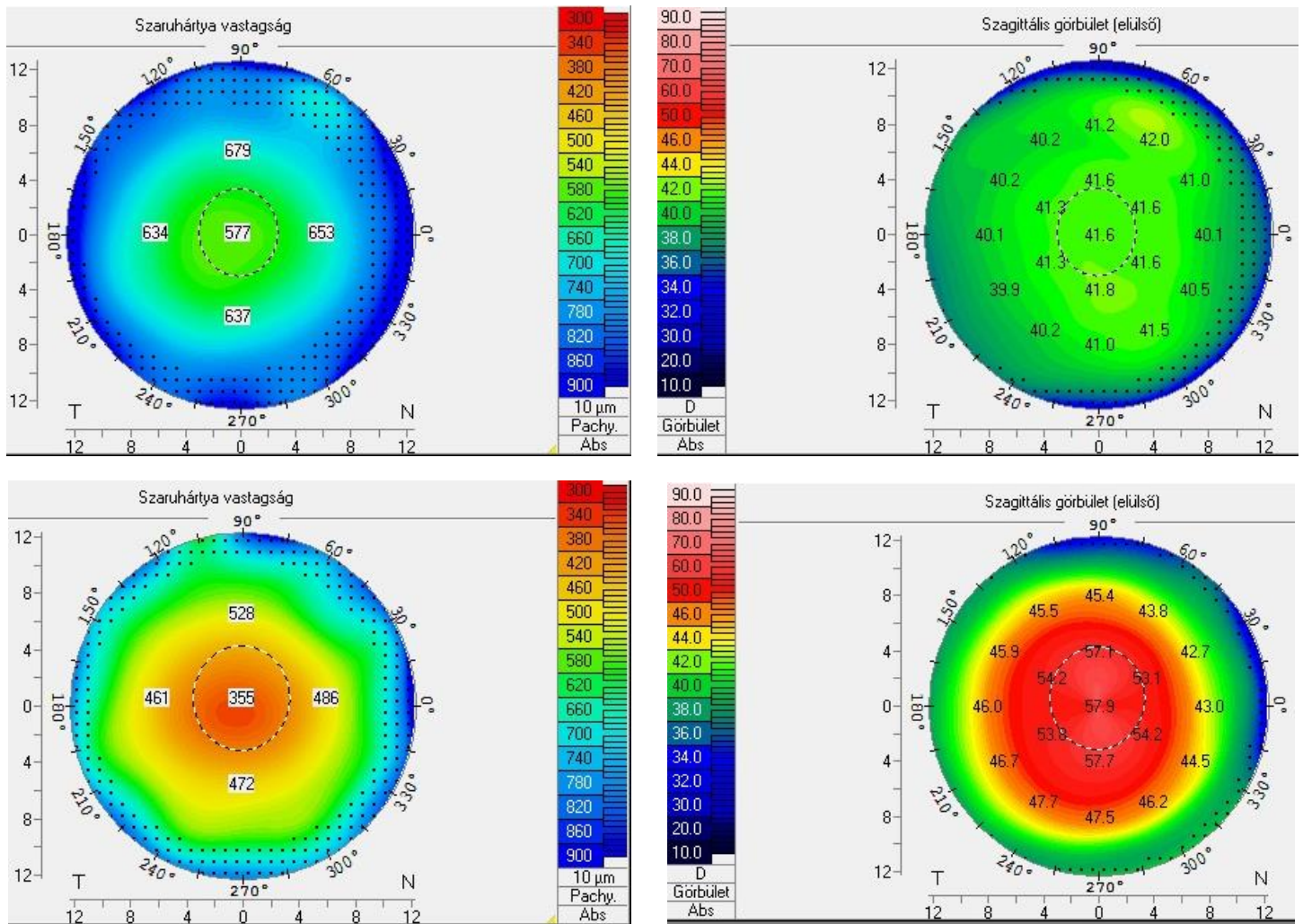
A **BAD-D**-t az úgynevezett „d” értékekből – melyek több paraméter (az anterior és posterior felszín, a pachymetriás progresszió, a pachy min, és ennek az apexhez viszonyított rendellenes elhelyezkedése) normálistól való eltérésére (SD) vonatkoznak - logaritmikus regresszió analízissel számítja ki a készülék. Minden paraméter, ha >1,6 SD az átlagtól való eltérése, gyanús, vagyis sárga színnel jelenik meg, és abnormális, vagyis piros, ha >2,6 SD-vel tér el az átlagtól. Az 1,6 SD-nél kevesebb átlagtól való eltérések fehér színnel ábrázolódnak, és ezek a normál tartományban helyezkednek el. A BAD-D tökéletesíti és megkönnyíti az egészségesek és a KC-s betegek elkülönítését. Szignifikánsan növeli az ectasiáknak és gyanújuknak diagnosztikai képességét, valamint gyanús esetek esetén növeli a specificitását az ectasia kizárásának (Ambrósio, 2011; Ambrósio, 2014).

4.2.1.1. Tanulmányunk első részében minden résztvevő ismételt szemészeti vizsgálatokon esett át az átlagban 3,6 éves követési időszak alatt. Az első, és az ezt követő vizsgálatok során minden szemről a következő paramétereket rögzítettük: vizsgálati időpont, látásélesség (Snellen), szférikus ekvivalens. A Pentacam-ból a következő adatokat exportáltuk táblázatba: K1 F, K1 B, K2 F, K2 B, Kmax Front, Astig F, Astig B, Pachy Min, C Vol D 10 mm, ISV, IVA, IHA, és IHD.

4.2.1.2. Vizsgálatunk második részében a bevont 42 KC-s páciens mindkét szemét megvizsgáltuk Pentacam HR készülékkel (**3. ábra**), mindenféle szemcsepp használata nélkül a kiinduláskor, illetve a vizsgálati időszak leteltével, hogy megállapítsuk a betegség

progresszivitását. A KC-t progresszívnak definiáltuk abban az esetben, ha a K2 és/vagy a Kmax Front és/vagy az asztigmatizmus minimum 1,0 dioptriával (D) növekedett az eltelt 12 hónap alatt (De Bernardo, 2015; Rabinowitz, 1995; Spadea, 2015; Waszczykowska, 2015).

A következő Pentacam paramétereket vettük figyelembe: K1, K2, Kmax Front, Astig F, Pachy Min, KI, CKI és D-index.



3.ábra Pentacam HR készülék segítségével készült szaruhártya térképek. A baloldali térképeken a szaruhártya vastagsága, míg a jobb oldaliakon a szaruhártya felületi görbülete látható. Jól megfigyelhető a felső térképeken az egészséges, míg az alsókon a keratoconusos szaruhártyák paramétereinek változása. Keratoconusban a vastagság csökken, míg a felületi görbület növekszik.

4.2.2. Könnygyűjtés és analízis

Vizsgálatunk második részében a Pentacam vizsgálatot követően atraumatikus könnygyűjtést végeztünk steril, vékony üveg kapilláris csövekkel az alsó meniscus tájékáról, érzéstelenítő cseppek illetve stimuláció nélkül. Ez minden esetben ugyanabban a napszakban, reggel 8 és 9:30 között történt mind a tanulmány kezdetekor, mind pedig az egy éves vizsgálati időszak elteltével. A könnygyűjtés 2 percig tartott, közvetlenül utána Eppendorf csőbe helyeztük a frissen gyűjtött könnymintát, majd 15 percen belül -80°C -ra fagyasztottuk centrifugálás nélkül. A minták tárolásra kerültek az analízis elvégzéséig. Minden esetben a teljes könnyminta mennyisége regisztrációra került. A könnymennyiség meghatározása a gyűjtőcsőben lévő könny hosszának meghatározásával történt mikrométer pontossággal.

A könnyminták analízise során meghatároztuk az IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, IFN γ , MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, t-PA és PAI-1 mediátorok koncentrációját multiplex mikrogöngy mátrix (Cytometric Bead Array) módszer segítségével. Kombinált FlowCytomix Simplex Kit-et használtunk a megfelelő FlowCytomix™ Basic Kit-tel a gyári használati utasításokhoz képest minimális változtatásokkal (eBioscience, Bender Med Systems GmbH, Bécs, Ausztria). A vizsgálat menete röviden: 12,5 μl könnymintát (hígítva, amennyiben szükséges volt), vagy kevert standard citokinek hígítási sorozatát adtuk egy 12,5- μl -es fluoreszcens citokines oldatcseppez „multiwell” szűrős mikrolemezeken. Minden egyes „well”-hez 12,5 mikroliter biotinnal konjugált anti-citokin antitestet adtunk, miután a lemezeket két órán át mikrolemez shakeren inkubáltuk. A „well”-eket kiürítettük és mostuk egy vákuumfiltrációs csővel. Fikoeritrin-konjugált streptavidint adtunk a lemez „well”-jeihez, amit egy újabb óra inkubációs időszak követett, majd újabb mosási fázis, az előzőekben leírtak szerint. Ezután 150 μl puffert adtunk a „well”-ekhez, majd multiparametrikus adatgyűjtést végeztünk áramlási citométer (FACS Array cytometer, BD Biosciences Immunocytometry Systems, San Jose, CA, USA) segítségével. A kapott adatokat a Flowcytomix Pro 2,3 szoftverrel (eBioscience) elemeztük. Ehhez a standard sorozathígításait adtuk még hozzá, hogy jobb szenzitivitást érjünk el, és az analízis során módosított standard görbéket generáltunk. A következő detektációs limiteket kaptuk: IL-6: 1,2 pg/ml; IL-10: 1,9 pg/ml; IL-13: 4,5 pg/ml; IL-17A: 2,5 pg/ml; IFN γ : 1,6 pg/ml; CXCL8 (IL8): 0,5 pg/ml; CCL5 (RANTES): 25 pg/ml; MMP-9: 95 pg/ml; MMP-13: 50 pg/ml; TIMP-1: 28 pg/ml; NGF: 126,8 pg/ml; t-PA: 4,8 pg/ml; és PAI-1: 13,5 pg/ml (Fodor, 2013).

4.3. Alkalmazott statisztikai módszerek

4.3.1. A Pentacam rendszerből kapott kimeneteli paraméterek többségét a saját mérési skálájukon értelmezett és mértékegységükkel mért transzformálatlan folytonos változóként kezeltük. A kivételek között voltak a corneális tengelyszögek, amelyeket a 0° -tól 90° -ig terjedő tartományba konszolidáltunk, így a tengelyállás oldalfüggetlen, a vízszintestől a függőlegesig futó terjedelmen belüli mutatószámát kaptuk meg, valamint a hátsó corneális asztigmatizmus számértékei, amelyek előjelét megváltoztattuk. A Jackson keresztcilinder erővektor komponenseit (J0 és J45) az elülső corneális felszínre (azaz a szimulált keratometrikus adatokra) vonatkoztatva kalkuláltuk a Thibos és munkatársai által leírt módszer szerint (Thibos, 1997). A követés utáni és a kiindulási mérések korrigálatlan összehasonlítását az eloszlás normalitási feltételének fennállása esetén páros t-próbával, ellenkező esetben Wilcoxon-féle páros előjeles rangpróbával végeztük. A férfi és a nőnemű résztvevőket életkor szempontjából Wilcoxon-féle rangösszegpróbával hasonlítottuk össze. Vegyes hatásmodalitású hierarchikus lineáris regressziót alkalmaztunk a kimeneteli paraméterek követés során beállt változásainak korrigált becslésére. A korrigálás tényezői a kimeneteli paraméter kiindulási értéke, a kiindulási életkor, valamint az életkor és a követési idő, illetve a paraméter kiindulási értéke és a követési idő közötti interakciós tényezők voltak (a nemre korrigálás indokolatlannak bizonyult). Az eredményeket az évenkénti változás becsült értéke és annak 95%-os konfidencia-intervalluma formájában fejeztük ki, vagy a kiindulási változó(k) függvényében (ha, volt szignifikáns interakció), vagy egyetlen átfogó mutatóval (szignifikáns interakciók hiányában), és olyan pontdiagramokon ábrázoltuk, amelyeken a függőleges tengelyen a kimeneteli paraméter kiindulási értéke, a vízszintesen a kiindulási életkor szerepelt, az adatpontok jelölési módja pedig utalt az időbeni változás irányára, szignifikanciájára és mértékére. A felhasznált statisztikai szoftver a Stata 11-es verziója volt. A szignifikancia kritériumaként az $\alpha = 0,05$ -öt alkalmaztuk.

4.3.2. Amennyiben egy páciens mindkét szeme ugyanabban a csoportban szerepelt, azaz a nem progresszív, vagy a progresszív csoportban, akkor csak az egyik, random módon kiválasztott szemet vettük be a vizsgálatba. A szem kiválasztása során random értékeket generáltunk Microsoft Excel segítségével úgy, hogy az érintett beteg jobb vagy bal szeme azonos valószínűséggel kerüljön kiválasztásra. Amennyiben a páciensnek az egyik KC-s szemén korábban invazív beavatkozást végeztek (CXL, transzplantáció), ez a szem automatikusan

kizáródott a vizsgálatból –ilyen esetben mindig a másik szemet vontuk be a vizsgálatba. Abban az esetben, ha az egyik szem progresszív, míg a másik nem progresszív volt, akkor mindkettőt bevettük a vizsgálatba.

A mediátor koncentrációk és a Pentacam paraméter változók eloszlásának alakját megvizsgáltuk, és indokolt esetben transzformációt végeztünk a normális eloszláshoz közelítés érdekében. A könnymintákban mért mediátorfelszabadulást (release-t) a koncentrációból (pg/ μ l) és a két perc alatt gyűjtött könny mennyiségéből (μ l) kalkuláltuk.

Először a kiindulási és a követési periódus végén kapott Pentacam adatokat analizáltuk, hogy meghatározhassuk a betegség progresszióját, és így a vizsgálatban résztvevő 42 páciens szemeit besorolhassuk a két – nem progresszív, illetve progresszív – betegcsoportba.

Ezután lineáris regresszió segítségével meghatároztuk a vizsgálati periódus alatt a könnymediátorok szintjében bekövetkezett változások, valamint a Pentacam paraméterekben történt változások közötti statisztikai korrelációkat.

Harmadik lépésként logisztikus regressziót alkalmaztunk a könnymediátorok prediktív szerepének meghatározására. Vettük a mediátorok koncentrációjára vonatkozó változók, illetve hasonlóképpen a release változók összes lehetséges párosítását, és rendre folytonos magyarázó változókként használtuk őket – a köztük levő interakciós tényezővel együtt – a ténylegesen megfigyelt progressziót bináris kimenetelként kezelő logisztikus regressziós modellekben. Minden modell illesztése után a megfigyeléseket a progresszió prediktált valószínűsége alapján sorba rendeztük, és vizuális modelldiagnosztikai célból olyan küszöbértékkel dichotomizáltuk őket, hogy a progresszív esetek prediktált és megfigyelt száma azonos legyen. A legalább 50%-os prediktált progressziós valószínűségű megfigyeléseket vettük prediktált pozitívnak a modellek szenzitivitásának, specificitásának, valamint pozitív és negatív prediktív értékének (PPÉ és NPÉ) számszerű becslése során. Az összehasonlítás érdekében egy hasonló modellsorozatot a Pentacam paraméterekből képzett lehetséges párokat magyarázó változókként használva is elkészítettünk. Az összehasonlítás alapja az egyes Pentacam alapú modellek osztályozási teljesítménygörbéje (ROC) alatti területnek (AUC) és a két legjobb mediátorfelszabadulás alapú modell ugyanezen mutatójának nemparaméteres eljárással végzett összevetése volt. Ezen modellek esetében nem a magyarázó változók mérési skáláján határoztuk meg az osztályozási küszöbértéket, hanem a

modell által legalább 50%-osnak prediktált valószínűségeket tekintettük a progresszív betegséglefolyás pozitív predikciójának.

5. Eredmények

5.1. Corneális paraméterek életkorral összefüggő longitudinális változásainak vizsgálata egészségeseknél

Vizsgálatunk első részébe 35 egészséges, önként jelentkező európai random kiválasztott 35 szemét vontuk be (22 nő, és 13 férfi; 19 jobb és 16 bal szem). A résztvevők többsége nő volt (63%). A nemek között nem volt statisztikailag szignifikáns korkülönbség ($p=0,348$). Az első vizsgálatkor az átlagéletkor 31,8 év volt (standard deviáció (SD): 14,2, korintervallum: 14,2-66,9 év). A vizsgálatok között átlagosan 3,6 év telt el (SD: 0,92, korintervallum: 2,1-5,7 év). A kontroll időpontjában a résztvevők átlagéletkora 35,4 év volt (SD: 12,3, korintervallum: 16,4-69,2 év).

A cornea elülső és hátulsó felszínének részletes keratometriás eredményei, valamint a két vizsgálat közötti különbségek az **1. táblázat**ban láthatók. Mind a K1, mind a K2 értékek az elülső corneális felszínen szignifikáns csökkenést mutattak a megfigyelési időszak alatt ($p=0,002$ és $0,048$), melyeket nem kísért a Kmax változása. A hátulsó felszínen nem volt szignifikáns változás a K1 és a K2 értékek tekintetében. Az asztigmatizmus csak a hátsó corneális felszínen változott szignifikánsan az életkorral ($p=0,022$). A lapos tengely szögének horizontálistól való átlagos deviációja a hátsó felszínen (K1 B) $8,5^\circ$ volt (SD= $7,3^\circ$, intervallum: $0,9-35,4^\circ$) a kiinduláskor és $10,2^\circ$ (SD= $7,3^\circ$, intervallum: $1,6-33,3^\circ$) volt a követési periódus végére. A különbség szignifikáns volt ($p=0,027$). A kiinduláskori és a követési időszak végén mért lapos tengely szög az elülső corneális felszínen (K1 F) nem mutatott szignifikáns különbséget. Az elülső felszín erővektorait tekintve a Jackson keresztcilinder erővektor 45° -os komponense gyenge változást mutatott a kor előrehaladtával ($p=0,047$).

	Kiindulási átlag (SD)	Követési idő utáni átlag (SD)	P
K1 F (D)	43,53 (1,28)	43,42 (1,29)	0,002*
K2 F (D)	44,39 (1,48)	44,33 (1,49)	0,048*
K max (D)	44,91 (1,58)	44,91 (1,65)	0,944
K1 B (D)	-6,20 (0,22)	-6,21 (0,21)	0,741
K2 B (D)	-6,52 (0,28)	-6,50 (0,26)	0,061
Asztigmatizmus F (D)	0,86 (0,53)	0,90 (0,55)	0,284
Asztigmatizmus B (D)	-0,32 (0,13)	-0,29 (0,11)	0,022*
J0	0,36 (0,30)	0,37 (0,33)	0,821
J45	0,024 (0,18)	0,048 (0,18)	0,047*

1. táblázat: Keratometriás és vektorparaméterek vizsgálata egészségesegekben (N=35)

Pentacam HR készülékkel a kiindulási időpontban és átlagosan 3,6 év elteltével.

K1= leglaposabb tengely mentén mért törőerő az elülső (F) és hátulsó (B) corneális felszínen dioptriában (D) mérve; K2= legmeredekebb tengely mentén mért törőerő az elülső (F) és hátulsó (B) corneális felszínen dioptriában (D) mérve; Kmax= maximális szimulált keratometria érték dioptriában (D) mérve; J0= Jackson keresztcilinder erővektor 0°-os komponense az elülső corneális felszínen; J45= Jackson keresztcilinder erővektor 45°-os komponense az elülső corneális felszínen; SD= standard deviáció; ; p= a követési idő utáni és a kiindulási értéket összehasonlító páros próba p-értéke. ***Szignifikáns**

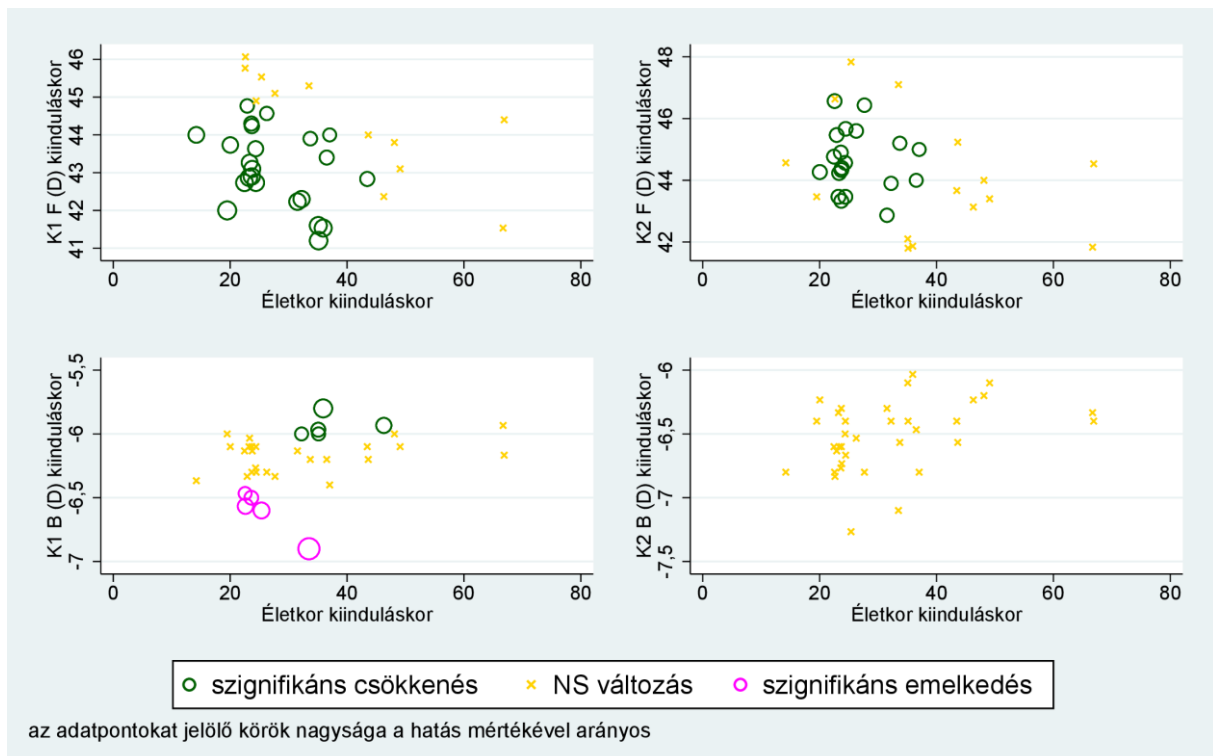
különbség

A cornea pachymetriás jellemzőinek vizsgálata során megállapítottuk, hogy a legvékonyabb ponton mért cornea vastagság (Pachy Min) szignifikáns csökkenést mutatott az életkorral ($p < 0,001$) (**2. táblázat**). Ezzel összhangban a corneális térfogat a centrális 10 mm-ben mérve szintén szignifikáns csökkenést mutatott a kor előrehaladtával ($p = 0,001$). A vizsgálati periódus alatt az IHA és IHD Pentacam indexek szignifikáns növekedést mutattak ($p \leq 0,001$), míg az ISV és IVA nem változott (**2. táblázat**).

	Kiindulási átlag (SD)	Követési idő utáni átlag (SD)	P
Pachy min (μm)	548 (31,5)	534 (29,6)	<0,001*
C Vol D 10 mm	61,1 (3,7)	60,0 (3,4)	<0,001*
IHA	4,5 (3,7)	6,4 (4,5)	0,001*
IHD	0,008 (0,005)	0,012 (0,007)	<0,001*
ISV	17,0 (5,7)	16,7 (6,2)	0,123
IVA	0,123 (0,057)	0,128 (0,059)	0,567

2. táblázat: Pachymetriás és volumetrikus corneális paraméterek és indexek egészségesekben (N=35) Pentacam HR készülékkel a kiindulási időpontban és átlagosan 3,6 év elteltével. Pachy min = legvékonyabb cornea vastagság (μm); C Vol D 10 mm= corneális térfogat az elülső corneális apextől mért 10 mm-es átmérőben; IHA=magassági aszimmetria index; IHD= magassági decentrációs index; ISV= felszíni variancia index; IVA=vertikális aszimmetria index; SD=standard deviáció; p=a követési idő utáni és a kiindulási értéket összehasonlító páros próba p-értéke. ***Szignifikáns különbség**

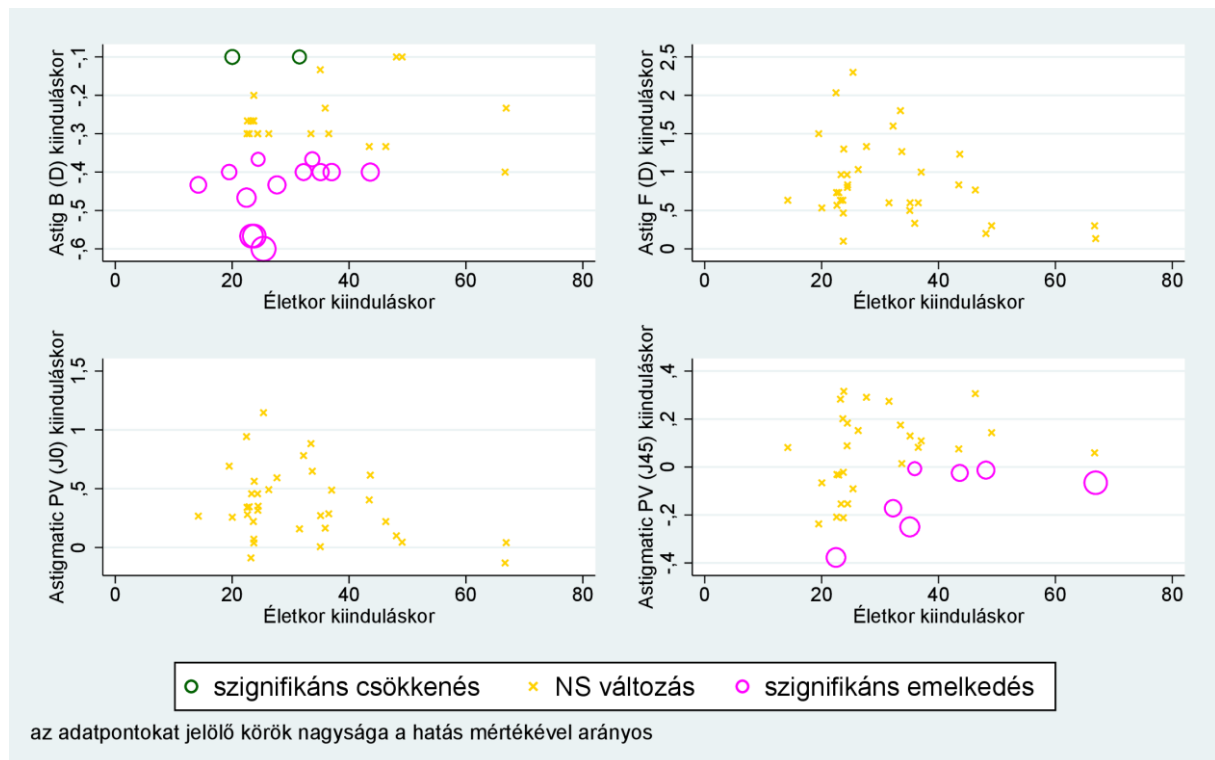
A kiindulási életkort tekintve, az elülső keratometriás értékek (K1 és K2) jelentősebb mértékű csökkenést mutattak fiatalabb, mint idősebb egyéneknél, mint ez az **4. ábrán** is látható. Bár a nem korrigált analízis nem mutatott szignifikáns különbséget a K1 és K2 értékekben a cornea hátsó felszínén, a korrigált statisztikai modell azt mutatta, hogy a K1B heterogén módon változik az alapérték, és bizonyos mértékig az életkor függvényében. Az alacsonyabb tartományba eső keratometriás értékek, amelyek fiatalabbaknál figyelhetők meg, szignifikáns növekedést mutattak az idő elteltével, míg a magasabb tartományba eső értékek ezzel ellentétesen változtak (**4. ábra**).



4.ábra: Az elülső és hátulsó K1 és K2 paraméterek pontdiagramjai normál egészséges corneákon az életkor függvényében, a követés során regressziós modell szerint várható változásuk feltüntetésével. K1=leglaposabb tengely mentén mért törőerő dioptriában (D) az elülső (F) és hátulsó (B) corneális felszínen; K2= legmeredekebb tengely mentén mért törőerő dioptriában (D) az elülső (F) és hátulsó (B) corneális felszínen; NS= nem szignifikáns.

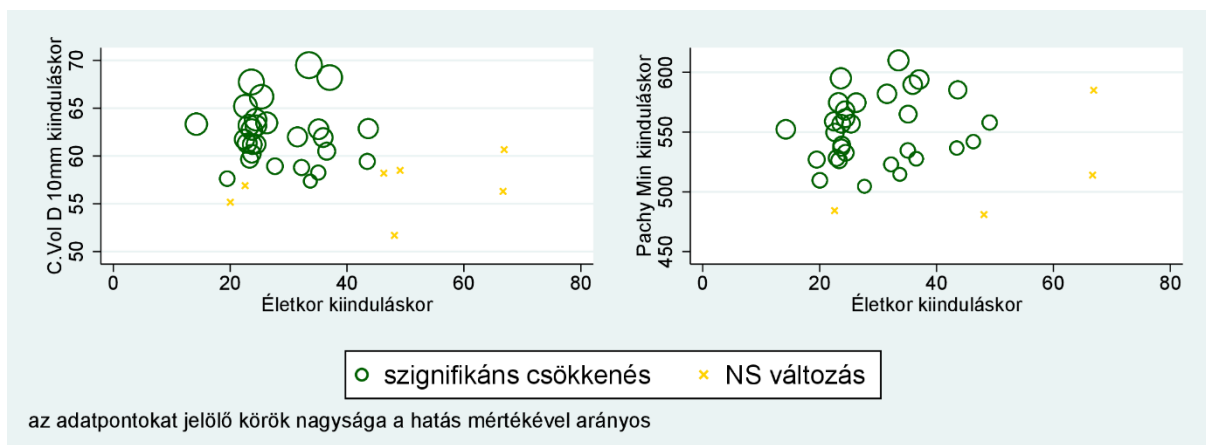
Sem az elülső felszínen mért keratometrikus asztigmatizmus, sem pedig a J0 vektor nem mutatott szignifikáns változást az idő előrehaladtával. Ez a két változó a korrigált analízis során is stabilitást mutatott a kiindulási értékek teljes tartományában, valamint az életkor előrehaladtával is a követési idő során (**5. ábra**). A Jackson keresztcilinder erővektor 45°-os komponense borderline szignifikáns változást mutatott (korrigálatlan $p=0,047$), melynek magyarázata az idősebbeknél szignifikánsan megnövekedett - alacsonytól a középtartományig terjedő - kiindulási J45 értékek; fiatalabbaknál és középepestől a magas tartományba eső kiindulási értékekkel rendelkezőknél az idő előrehaladtával nem tapasztaltunk változást (**5. ábra**). A hátsó corneális felszín asztigmatizmusának életkorfüggő progresszióját vizsgálva kiindulási érték függő tendenciát láttunk: amennyiben a kiindulási asztigmatizmus alacsony volt, akkor szignifikáns növekedés, míg ha magas volt, akkor szignifikáns csökkenés volt

megfigyelhető a követési idő alatt; ez minden kiindulási korú résztvevőre igaznak bizonyult (5. ábra).



5.ábra: Az elülső és hátsó asztigmatizmus, valamint a J0 és J45 erővektorok pontdiagramja normál egészséges corneákon az életkor függvényében, a követés során regressziós modell szerint várható változásuk feltüntetésével. Astig F (D) = elülső felszínen mért asztigmatizmus dioptriában; Astig B (D)= hátsó felszínen mért asztigmatizmus dioptriában; J0 = Jackson keresztcilinder erővektor 0°-os komponense a cornea elülső felszínén; J45= Jackson keresztcilinder erővektor 45°-os komponense a cornea elülső felszínén; NS = nem szignifikáns.

A korrigált analízis azt mutatta, hogy mind a centrális 10 mm átmérőjű cornea térfogat, mind pedig a Pachy Min szignifikánsan csökken, különösen magasabb kiindulási értékeknél és bizonyos mértékben a kiindulási életkortól függően. Az alacsonyabb kiindulási értékű, illetve idősebb páciensek esetén kisebb a változás mértéke (6. ábra).



6.ábra: A C Vol D 10 mm és a Pachy Min értékek pontdiagramja normál egészséges corneákon az életkor függvényében, a követés során regressziós modell szerint várható változásuk feltüntetésével. C Vol D 10 mm= corneális térfogat az elülső corneális apextől mért 10 mm-es átmérőben; Pachy min = legvékonyabb ponton mért cornea vastagság (μm); NS= nem szignifikáns.

Vizsgálatunk alapján, a Pentacam paraméterek becsült éves változását normál, egészséges szemekben a **3. táblázat** mutatja be. Azt találtuk, hogy a szaruhártya elülső felszínén a K1 és K2 értékek szignifikánsan csökkennek (bár a Kmax érték stabilan marad); a hátsó felszínen azonban csak a K1 magasabb tartományba eső értékei csökkennek szignifikánsan az idő előre haladtával ($p=0,019$). Az elülső asztigmatizmus stabil marad az öregedéssel, míg a hátsó asztigmatizmus magasabb kiindulási abszolút értékei csökkenő tendenciát mutatnak. Az asztigmatizmus elülső tengelyei nem változnak az idővel; a kezdeti horizontális hátsó tengely szignifikánsan eltolódik vertikál felé, a vertikális, valamint ferde kiindulási szögek pedig horizontál felé mozdulnak. Míg a J0 stabil, a J45 szignifikánsan növekszik egy alacsony kiindulási értékről ($p=0,012$). A C Vol D 10 mm és a Pachy Min értékek vastagabb corneákban erősebben csökkennek.

kimeneti paraméter	kiindulási paraméter	becsült éves változás	95% CI	p
K1 F (D)	minta átlag	-0,027	-0,043; -0,012	0,001*
K2 F (D)	minta átlag	-0,022	-0,035; -0,009	0,001*
K1 B (D)	-6,4	0,005	-0,001; 0,011	0,10
	-6,1	-0,003	-0,008; 0,002	0,20
	-6,0	-0,008	-0,014; -0,002	0,019*
K2 B (D)	minta átlag	0,003	-0,002; 0,008	0,26
K max (D)	minta átlag	-0,002	-0,025; 0,021	0,87

Asztigmatizmus F (D)	minta átlag	0,005	-0,013; 0,022	0,61
Axis F (flat)(°)	minta átlag	0,282	-0,47; 1,034	0,46
J0	minta átlag	-0,001	-0,010; 0,008	0,87
J45	-0,15	0,013	0,003; 0,024	0,012*
	0,01	0,006	-0,001; 0,013	0,10
	0,18	-0,001	-0,010; 0,007	0,76
Asztigmatizmus B (D)	-0,40	0,012	0,005; 0,018	0,001*
	-0,30	0,004	-0,002; 0,009	0,19
	-0,23	-0,002	-0,008; 0,005	0,61
Axis B (lapos) (°)	0	1,342	0,507; 2,177	0,0016*
	45	-3,6	-6,225; -0,975	0,0072*
	90	-8,542	-14,340; -2,743	0,0039*
Pachy min	524	-2,480	-3,541; -1,419	<0,001*
	550	-3,279	-4,182; -2,377	<0,001*
	581	-4,228	-5,538; -2,918	<0,001*
C Vol D 10 mm	58	-0,168	-0,264; -0,072	<0,001*
	61	-0,268	-0,347; -0,189	<0,001*
	63	-0,341	-0,438; -0,244	<0,001*
IHA	minta átlag	0,569	0,298; 0,840	<0,001*
IHD	minta átlag; 22 év	0,001	0,001; 0,002	<0,001*
	minta átlag; 35 év	0,001	0,001; 0,001	<0,001*
	minta átlag; 50 év	0,000	-0,000; 0,001	0,41
ISV	minta átlag	-0,079	-0,257; 0,098	0,38
IVA	minta átlag	0,002	-0,001; 0,004	0,26

3. táblázat: Pentacam paraméterek kiindulási értéktől való becült éves eltérései egészségeseekben (N=35). K1= leglaposabb tengely mentén mért törőerő az elülső (F) és hátulsó (B) corneális felszínen dioptriában (D) mérve; K2= legmeredekebb tengely mentén mért törőerő az elülső (F) és hátulsó (B) corneális felszínen dioptriában (D) mérve; Kmax= maximális keratometria érték az elülső felszínen mérve; J0= Jackson keresztcilinder erővektor 0°-os komponense; J45= Jackson keresztcilinder erővektor 45°-os komponense; Pachy min = legvékonyabb cornea vastagság (µm); C Vol D 10 mm= corneális térfogat az elülső corneális apextől mért 10 mm-es átmérőben; IHA=magassági aszimmetria index; IHD= magassági decentrációs index; ISV= felszíni variancia index; IVA=vertikális aszimmetria index; SD=standard deviáció; 95% CI=95%-os konfidencia intervallum, p=a becült változások p-értéke. ***Szignifikáns különbség**

5.2. Mediátorok koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban és Pentacam paraméterek változásaival való korreláltatása

5.2.1. Demográfiai és Pentacam adatok a kiinduláskor és a követési periódus végén

42 páciens 45 szemét (átlag (SD) életkor 36,4 (12,3), 15-68 év) vettük be a vizsgálatba. A megfigyelési periódus végén két csoportba: nem progresszív KC (29 szem) és progresszív KC (16 szem) soroltuk a szemeket Pentacam paramétereik alapján. Általánosságban minden páciensnek csak az egyik szemét vettük be a tanulmányba, kivéve három páciens, akiknél az egyik szemük a nem progresszív, míg a másik szemük a progresszív csoportba került.

A kiindulásnál a KC súlyossága a nem progresszív és progresszív csoportokban enyhe volt 4, illetve 0 esetben; mérésékel 18, illetve 8 esetben; valamint súlyos 7, illetve 8 szemnél. Ugyanezen értékek egy év elteltével 5, illetve 0; 17, illetve 8; valamint 7, illetve 8 voltak.

Az **4. és az 5. táblázatban** láthatóak a nem progresszív és a progresszív csoport pácienseinek kiindulási és követési periódus utáni demográfiai és Pentacam adatai. A kiinduláskor szignifikáns különbségek mutatkoztak a K2 ($p=0,035$), Kmax ($p=0,014$), a D-index ($p=0,016$) értékekben, de más Pentacam értékekben nem, ide értve az asztigmatizmust is ($p>0,05$). A követési periódus végén szignifikáns különbségek voltak a K2 ($p=0,007$), a Kmax ($p=0,0008$), a D-index ($p=0,0396$), valamint az elülső felszín corneális asztigmatizmusában is ($p=0,027$).

	Nem progresszív keratoconus (N = 29 szem)	Progresszív keratoconus (N = 16 szem)	p
Életkor (év)	37,3 (11,3)	33,5 (13,4)	0,386 ^{a,c}
Nem (nő/férfi)	11 (37%)/18 (63%)	4 (25%)/12 (75%)	0,728 ^c
Követési idő (nap)	419 (352-1004)	418 (378-555)	0,610 ^b
K1	44,9 (40,9-59,5)	46,6 (39,4-57,9)	0,302 ^b
K2	48,9 (43,6-64,1)	51,7 (45,7-60,1)	0,035^b
Kmax	52,9 (44,4-86,8)	59,4 (48,9-75,4)	0,014^b
D-index	7,55 (4,17)	10,79 (4,14)	0,016^a
Astig	3,57 (0,3-6,6)	4,65 (1,8-10,87)	0,055 ^b
Pachy Min	453 (288,3-534)	443,5 (332,7-560)	0,569 ^b
KI	1,22 (0,15)	1,31 (0,14)	0,077 ^a
CKI	1,03 (0,99-1,18)	1,08 (0,97-1,18)	0,117 ^b

4. táblázat: A vizsgálatban résztvevők demográfiai és Pentacam adatai a kiinduláskor.

A szignifikáns különbségek félkövérrel jelölve láthatók, ^a t-próba, a feltüntetett értékek átlag (SD); ^b Wilcoxon-féle rangösszeg-próba, az értékek: medián (minimum-maximum); ^c a próbában nem szerepel az a három beteg, akinek mindkét csoportban volt egy-egy szeme

Pentacam értékek: K1 és K2= szimulált keratometria 1 és 2 az elülső felszínen (dioptriában); Kmax= maximális keratometria az elülső felszínen; Astig= corneális asztigmatizmus az elülső felszínen; Pachy Min= legvékonyabb corneális vastagság; KI= keratoconus index; CKI= centrális keratoconus index.

	Nem progresszív keratoconus (N = 29 szem)	Progresszív keratoconus (N = 16 szem)	p
K2	48,6 (43,6-61,9)	52,3 (46,2-61,2)	0,007^b
Kmax	53,9 (6,1)	61,2 (7,2)	0,0008^a
D-index	8,18 (4,81)	11,27 (4,44)	0,0396^a
Astig	3,2 (0,6-5,9)	4,7 (0,5-12,3)	0,027^b
Pachy Min	453,7 (281-535,3)	441,3 (349-538,3)	0,538 ^b
KI	1,23 (0,15)	1,31 (0,15)	0,109 ^a

5. táblázat: A vizsgálatban résztvevők Pentacam adatai a követési periódus végén.

A szignifikáns különbségek félkövérrel jelölve láthatók, ^a t-próba, a feltüntetett értékek átlag (szórás); ^b Wilcoxon-féle rangösszeg-próba, az értékek: medián (minimum-maximum)

Pentacam értékek: K2= szimulált keratometria 2 az elülső felszínen (dioptriában); Kmax= maximális keratometria az elülső felszínen; Astig= corneális asztigmatizmus az elülső felszínen; Pachy Min= legvékonyabb corneális vastagság; KI= keratoconus index.

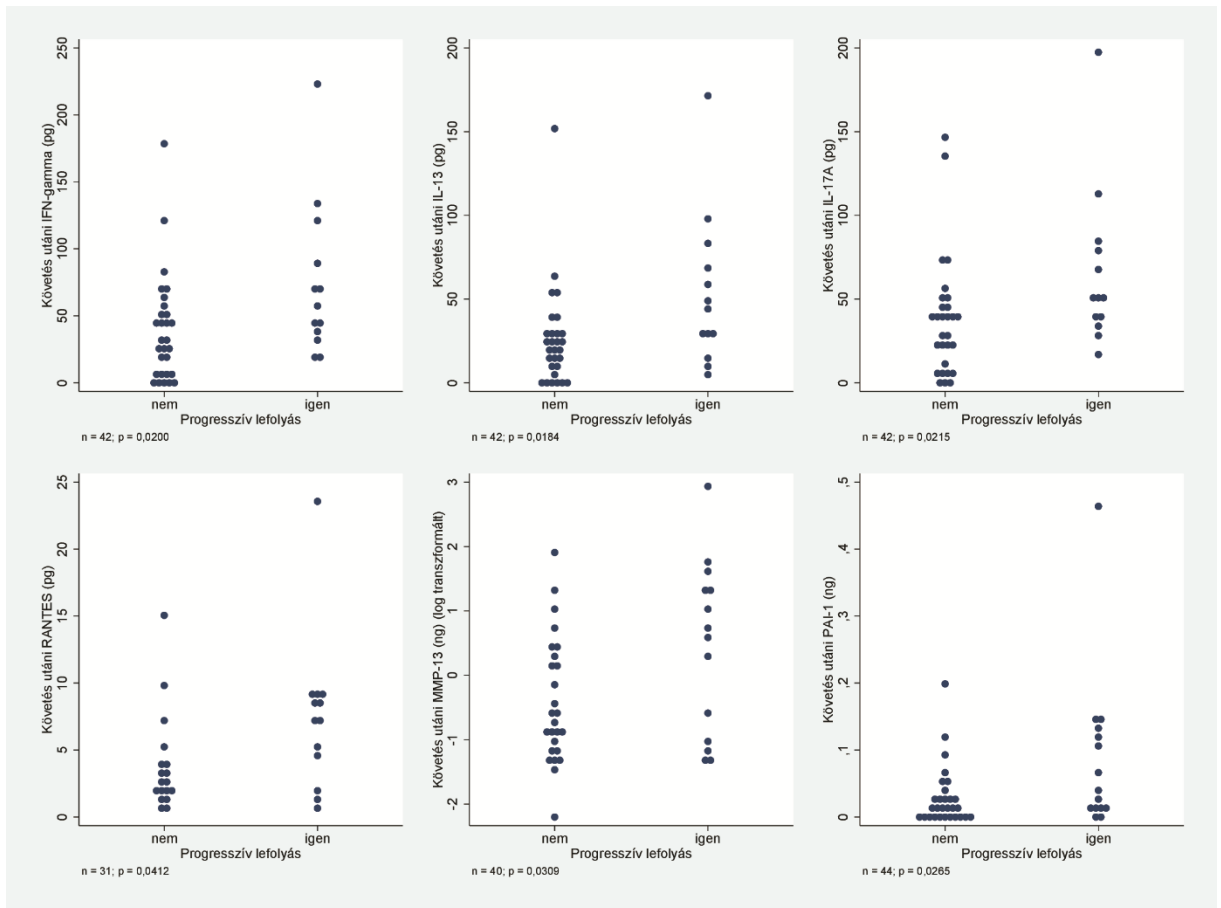
5.2.2. Könnyben lévő mediátor szintek a két csoportban a vizsgálati periódus alatt

Kiinduláskor nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, sem a release-ben, sem a mediátorok koncentrációjában (minden p érték $>0,05$). A vizsgálati periódus végére szignifikáns különbségek voltak az IFN γ , IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13 és PAI-1 release-ben a két csoport között (6. táblázat, 7. ábra); azonban nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a két csoport mediátor koncentrációjában.

	Nem progresszív keratoconus csoport (N = 29 szem)	Progresszív keratoconus csoport (N = 16 szem)	p
IFN γ	34,3 (0-179,9) (29)	60,6 (18,2-223,1) (13)	0,020 ^b
IL-13	21,0 (0-152,5) (29)	43,7 (6,1-171,3) (13)	0,018 ^b
IL-17A	36,9 (0,2-145,3) (29)	51,4 (15,3-197,8) (13)	0,022 ^b
CCL5/RANTES	2,71 (0,55-15,14) (18)	7,38 (0,94-23,62) (13)	0,041 ^b
MMP-13 (logaritmikus transzformáció)	-0,40 (0,97) (26)	0,42 (1,33) (14)	0,031 ^a
PAI-1	0,010 (0-0,200) (29)	0,043 (0,003-0,463) (15)	0,027 ^b

6. táblázat: A követési periódus végén a két betegcsoport között tapasztalt szignifikáns (p érték $<0,05$) különbségek a mediátorok release-ében (pg). ^at-próba, átlag (szórás) szemek száma (n); ^bWilcoxon féle rangösszeg-próba, medián (minimum-maximum), szemek száma (n)

IFN γ = gamma interferon; IL= interleukin; CCL5= kemokin (C-C motif) ligand 5 vagy RANTES (aktiváció által szabályozott normál T-sejt expresszált és szekretált citokin); MMP-13= mátrix metalloproteináz-13; PAI-1= plazminogén aktivátor inhibitor-1.



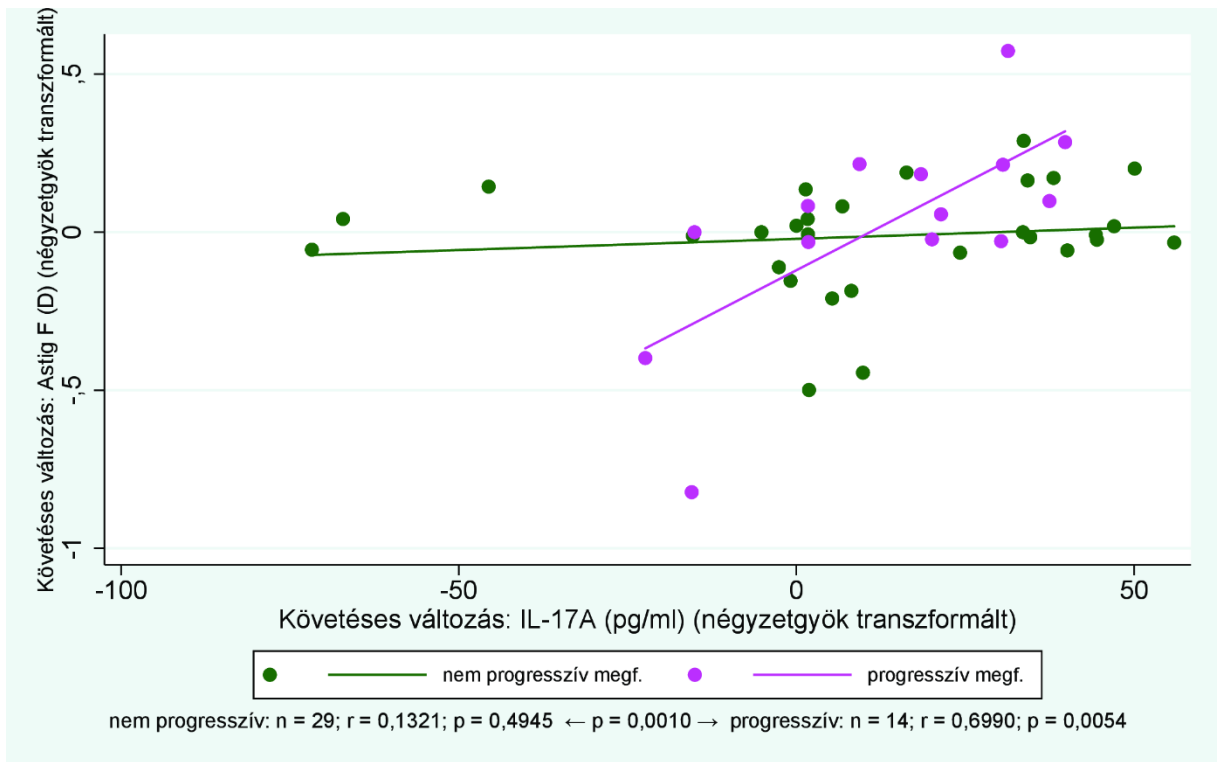
7. ábra: A követési periódus végén a két betegcsoport között tapasztalt szignifikáns (p érték $<0,05$) különbségek a mediátorok release-ében (pg). A szemek száma n-ként feltüntetve. IFN γ = gamma interferon; IL=interleukin; CCL5=kemokin (C-C motif) ligand 5 vagy RANTES (aktiváció által szabályozott normál T-sejt expresszált és szekretált citokin); MMP-13= mátrix metalloproteináz-13; PAI-1= plazminogén aktivátor inhibitor-1.

5.2.3. A könnymediátor szintek változásai és a Pentacam paraméterekben történt változások közötti korrelációk a követési periódus alatt

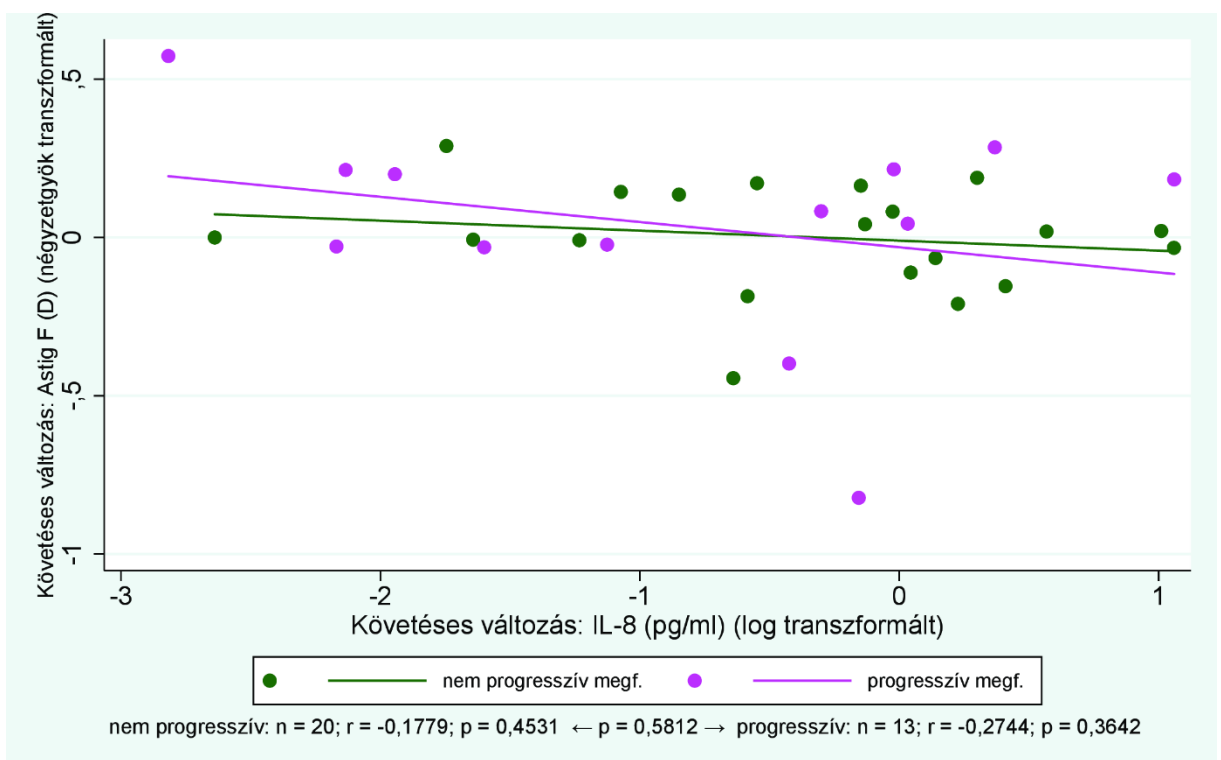
Szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a progresszív és a nem progresszív csoportok között, hogyha a különböző könnymediátorok szintjét a Pentacam paraméterek változásaival korreláltattuk, ahogyan az a **7. táblázatban**, illetve az **8. és 9. ábrán** látható. A vizsgált nyolc Pentacam paraméterből öt változása mutatott pozitív korrelációt az IFN γ , IL-13, IL17A, CXCL8, CCL5, TIMP-1 és t-PA szintek változásaival

	IFN γ (pg/ml)		IL-13 (pg/ml)		IL-17A (pg/ml)		CXCL8/IL-8 (pg/ml)		CCL5/RANTES (pg/ml)		TIMP-1 (ng)		t-PA (pg/ml)	
	nem prog.	prog	nem prog	prog	nem prog	prog	nem prog	prog	nem prog	prog	nem prog	prog	nem prog	prog
K1											r= 0,16 p= 0,47	r= 0,58 p= 0,05		
	*											p=0,034		
Kmax							r= -0,25 p= 0,28	r= 0,55 p= 0,05						
	*							p=0,013						
Astig		r= 0,20 p= 0,30	r= 0,57 p= 0,03	r= 0,27 p= 0,16	r= 0,57 p= 0,03	r= 0,13 p= 0,50	r= 0,70 p= 0,005							
	*	p=0,017		p=0,018		p=0,001								
KI							r= -0,08 p= 0,73	r= 0,68 p= 0,01	r= -0,04 p= 0,89	r= 0,64 p= 0,07			r= -0,30 p= 0,23	r= 0,54 p= 0,07
	*							p= 0,015		p= 0,035				p= 0,020
CKI											r= 0,23 p= 0,30	r= 0,63 p= 0,03		
	*											p=0,021		

7. táblázat: Szignifikáns, csoportonként heterogén korrelációk a kiindulási és a követési periódus végi különböző könnymediátor szintekben és a Pentacam-paraméter változásokban. *Szignifikáns különbségek a nem progresszív (n=29 szem) és a progresszív (n=16 szem) csoportban. **Könnymediátorok (koncentráció, pg/ml):** IFN γ = gamma interferon; IL= Interleukin; CXCL8= chemokine (C-X-C motif) ligand 8 vagy IL-8; chemokine (C-C motif) ligand 5 vagy RANTES (aktiváció által szabályozott normál T-sejt expresszált és szekretált citokin); t-PA= szöveti plazminogén aktivátor; **könnymediátor (release, ng):** TIMP-1, szöveti metalloproteináz inhibitor-1. **Pentacam értékek:** K1= szimulált keratometria 1 az elülső felszínen; Kmax= maximális keratometria az elülső felszínen; Astig= corneális asztigmatizmus az elülső felszínen; KI= keratoconus index; CKI= centrális keratoconus index.



8. ábra: Heterogén módon szignifikáns korrelációk az interleukin (IL)-17A koncentráció (pg/ml) és a Pentacammal az elülső corneális felszínen mért asztigmatizmus (Astig F) követés során beállt változásai között a nem progresszív (n=29 szem) és a progresszív (n=14 szem) csoportokban (a 7. táblázatban feltüntetett szignifikáns korrelációk egy reprezentatív példája).

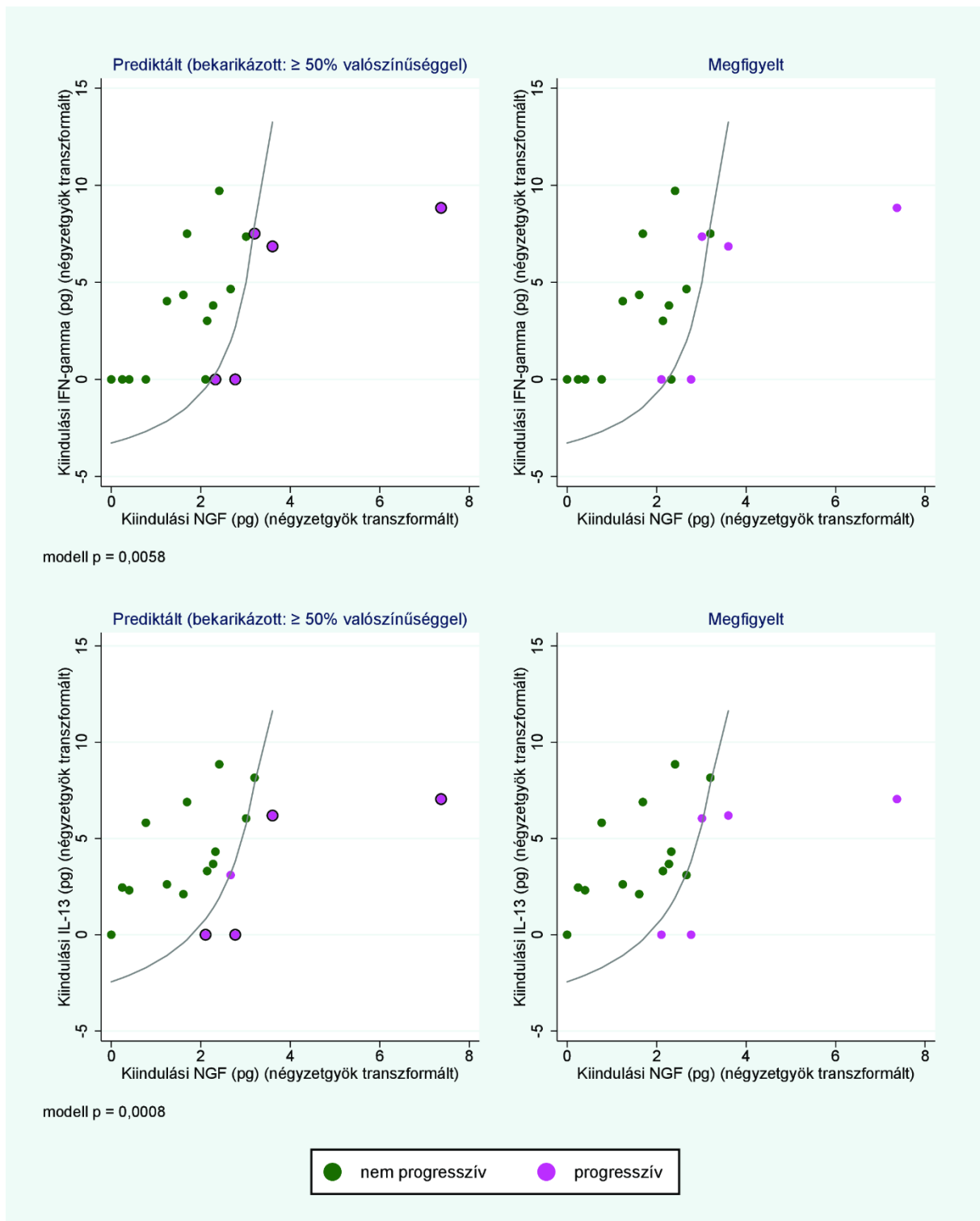


9. ábra: Nem-szignifikáns korrelációk az interleukin (IL)-8 koncentráció (pg/ml) és a Pentacammal az elülső corneális felszínen mért asztigmatizmus (Astig F) követés során beállt változásai között a non-progresszív (n=20 szem) és a progresszív (n=13 szem) csoportokban (a 7. táblázatban feltüntetett nem-szignifikáns korrelációk egy reprezentatív példája).

5.2.4. A könnyben lévő mediátor párok szignifikanciája a progresszivitás előrejelzésében KC esetén

Az összes lehetséges kiindulási mediátor párosítások közül azok esetén mutatkozott jelentős KC progresszivitás előrejelzési potenciál, amelyekben IFN γ és NGF, valamint IL-13 és NGF együttesen fordult elő.

A progresszió fokozott esélye összefüggést mutatott a felszabadult NGF nagy mennyiségével önmagában, valamint mérsékelt nagy mennyiségével akkor, ha az alacsony IFN γ vagy IL-13 mennyiséggel párosult. Az ezen változópárok által meghatározott sík nagyjából felosztható egy nem progresszív és egy progresszív területre (**10. ábra**). Az IFN γ és az NGF felszabadult mennyiségére épülő modellnek elfogadható becült specificitása és NP értéke, de mérsékelt szenzitivitása és PP értéke volt (ROC AUC = 0,9385), míg a felszabadult IL-13-ra és NGF-re épülő változatot (AUC = 0,9692) igen magas specificitás és PP érték jellemezte magas NP érték és elfogadható szenzitivitás mellett (**8. táblázat**).



10. ábra: Logisztikus regressziós modell által jósolt, valamint ténylegesen megfigyelt keratoconus-progresszió könnybéli mediátorpárok (IFN γ +NGF, IL-13+NGF) kiinduláskor mért release mennyiségei függvényében. A görbék azt a modelltől származtatott valószínűségi küszöbértéket reprezentálják, amely fölött ugyanannyi modell által jósolt progresszív eset van, mint ténylegesen megfigyelt.

IFNy= gamma interferon; IL-13= interleukin-13; NGF= idegi növekedési faktor.

	Szenzitivitás	Specifititás	PPV (%)	NPV (%)	a modell
	95%CI	95%CI	95%CI	95%CI	p értéke
IFNy és NGF	60 % (14,7-94,7)	84,6 % (54,6-98,1)	60 % (14,7-94,7)	84,6 % (54,6-98,1)	0,0058
IL-13 és NGF	80 % (28,4-99,5)	100 % (75,3-100)	100 % (39,8-100)	92,9 % (66,1-99,8)	0,0008

8. táblázat: Könnybéli mediátorpárok kiinduláskor mért release mennyiségeinek diagnosztikus teljesítménymutatói a keratoconus progressziójának előrejelzésére.

Könny mediátorok (release (pg), négyzetgyök transzformáció): IFNy= gamma interferon; IL-13 = interleukin-13; NGF= idegi növekedési faktor; PPV= pozitív prediktív érték; NPV= negatív prediktív érték.

5.2.5. Pentacam paraméter párok a keratoconus progresszivitásának előrejelzésében

A Pentacam paraméterpárok előrejelzési potenciálja hasonlóan vagy gyengébbnek mutatkozott (különösen az IL-13 és NGF viszonylatában), mint a könnymediátor párok hasonló potenciáljai (9. táblázat) AUC értékek szempontjából – melyek 0,3692-től 0,7385-ig terjedtek – az 56 Pentacam viszonylatból 40 szignifikánsan gyengébbnek mutatkozott a mediátorfelszabadulásra alapuló két modellnél.

	Szenzitivitás	Specifititás	PPV (%)	NPV (%)	a modell
	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	p értéke
Astig és CKI	38 % (15-65)	86 % (68-96)	60 % (26-88)	71 % (54-85)	0,003
Astig és D-index	38 % (15-65)	90 % (73-98)	67 % (30-93)	72 % (55-86)	0,002
Astig és K1	38 % (15-65)	86 % (68-96)	60 % (26-88)	71 % (54-85)	0,007
Astig és K2	44 % (20-70)	83 % (64-94)	58 % (28-85)	73 % (55-87)	0,024

Astig és K1	44 % (20-70)	90 % (73-98)	70 % (35-93)	74 % (57-88)	0,011
Astig és Kmax	50 % (25-75)	86 % (68-96)	67 % (35-90)	76 % (58-89)	0,005
Astig és Pachy Min	19 % (4-46)	93 % (77-99)	60 % (15-95)	68 % (51-81)	0,014
CKI és D-index	25 % (7-52)	86 % (68-96)	50 % (16-84)	68 % (50-82)	0,113
CKI és K1	31 % (11-59)	90 % (73-98)	63 % (25-92)	70 % (53-84)	0,237
CKI és K2	31 % (11-59)	86 % (68-96)	56 % (21-86)	69 % (52-84)	0,298
CKI és KI	31 % (11-59)	93 % (77-99)	71 % (29-96)	71 % (54-85)	0,259
CKI és Kmax	44 % (20-70)	90 % (73-98)	70 % (35-93)	74 % (57-88)	0,089
CKI és Pachy Min	38 % (15-65)	90 % (73-98)	67 % (30-93)	72 % (55-86)	0,126
D-index és K1	31 % (11-59)	86 % (68-96)	56 % (21-86)	69 % (52-84)	0,077
D-index és K2	63 % (35-85)	83 % (64-94)	67 % (38-88)	80 % (61-92)	0,063
D-index és KI	25 % (7-52)	83 % (64-94)	44 % (14-79)	67 % (49-81)	0,098
D-index és Kmax	44 % (20-70)	86 % (68-96)	64 % (31-89)	74 % (56-87)	0,089
D-index és Pachy Min	56 % (30-80)	83 % (64-94)	64 % (35-87)	77 % (59-90)	0,001
K1 és K2	38 % (15-65)	86 % (68-96)	60 % (26-88)	71 % (54-85)	0,068
K1 és KI	25 % (7-52)	93 % (77-99)	67 % (22-96)	69 % (52-83)	0,355
K1 és Kmax	44 % (20-70)	83 % (64-94)	58 % (28-85)	73 % (55-87)	0,030
K1 és Pachy Min	6 % (0-30)	100 % (88-100)	100 % (3-100)	66 % (50-80)	0,745
K2 és KI	44 % (20-70)	90 % (73-98)	70 % (35-93)	74 % (57-88)	0,190
K2 és Kmax	69 % (41-89)	76 % (57-90)	61 % (36-83)	82 % (62-94)	0,037
K2 és Pachy Min	44 % (20-70)	83 % (64-94)	58 % (28-85)	73 % (55-87)	0,040
KI és Kmax	25 % (7-52)	93 % (77-99)	67 % (22-96)	69 % (52-83)	0,164
KI és Pachy Min	25 % (7-52)	86 % (68-96)	50 % (16-84)	68 % (50-82)	0,175
Kmax és Pachy Min	56 % (30-80)	83 % (64-94)	64 % (35-87)	77 % (59-90)	0,002

9. táblázat: Diagnosztikus teljesítmény indikátor párok, melyek a kiindulási Pentacam adatok alapján előrevetítik a keratoconus progresszióját. PPV= pozitív prediktív érték; NPV= negatív prediktív érték. **Pentacam értékek:** K1 és K2= szimulált keratometria 1 és 2 az elülső felszínen; Kmax= maximális keratometria az elülső felszínen; Astig= corneális asztigmatizmus az elülső felszínen; KI= keratoconus index; CKI= centrális keratoconus index; Pachy Min= legvékonyabb corneális vastagság.

6. Megbeszélés

6.1. Corneális paraméterek életkorral összefüggő longitudinális változásainak vizsgálata egészségeseknél

Az öregedő corneában változások széles skálája figyelhető meg. Ezek némelyike klinikailag releváns lehet a sebészi eljárások, pl. az asztigmatizmus és a myopia korrekációjának tervezésében, valamint a cornea ektikus rendellenességeinek kezelési tervében is. A cornea vastagságának életkorral összefüggő változásainak vizsgálati eredményei azonban ellentmondásosak. A CCT gyerekek esetében másfél éves kor után stabilnak tűnik (a CCT átlagos változása $-1,9 \pm 14 \mu\text{m}$ volt) (Muir, 2006), míg más tanulmányok nem találtak szignifikáns összefüggést a corneavastagság és az életkor között (Siu, 1993; Viswanathan, 2013). Ezzel szemben Rieth és munkatársai keresztmetszeti vizsgálatuk során szignifikáns szaruhártya-vastagság növekedést találtak idősebb korban (Rieth, 2010). Az általunk végzett vizsgálatokkal összhangban, a korábbi tanulmányok túlnyomó többsége is statisztikailag szignifikáns fordított arányosságot mutat az életkor és a cornea vastagsága között (Aghaian, 2004; Brandt, 2008; Hashemi, 2016; Nemesure, 2003; Orucoglu, 2015; Weizer, 2006). Jelen vizsgálatunkban $14 \mu\text{m}$ átlagos vastagságcsökkenést tapasztaltunk a cornea legvékonyabb pontján mérve, ami az eddigi longitudinális vizsgálatokat tekintve a legerőteljesebb csökkenésnek tekinthető ($5-14 \mu\text{m}$ 8,2 év alatt, $3,5 \mu\text{m}$ 3,8 év alatt, valamint $2,6 \mu\text{m}$ 5 év alatt Weizer, Brandt, valamint Hashemi kutatócsoportjának vizsgálatai szerint (Brandt, 2008; Hashemi, 2016; Weizer, 2006)). A longitudinális vizsgálatok indulásakor a résztvevők átlagos életkora 50-től 60 éves korig terjedt (Brandt, 2008; Hashemi, 2016; Weizer, 2006), ami magyarázhatja, hogy miért mutatott az általunk vizsgált fiatalabb betegcsoport (átlagéletkor 31,8 év) kifejezettebb corneális elvékonyodást. Ez a megfigyelés azt látszik igazolni, hogy a

corneális szövet degradációja erőteljesebb lehet fiatalabb életkorokban. Csupán egyetlen olyan tanulmány van, ami Pentacam segítségével analizálja a cornea legvékonyabb pontjának vastagságváltozását (Hashemi, 2016). Ezen vizsgálat indulásakor a résztvevők életkora 41 és 64 év között volt (49,9 éves átlagéletkor), átlagos szaruhártya-vastagságuk 524,9 μm (SD 32) volt, ami 13 μm -rel vékonyabb, mint az általunk vizsgált 14-67 éves (31,8 éves átlagéletkor) pácienseké. A két különböző életkorú betegcsoport közötti corneavastagság különbség igazolja a longitudinális vizsgálatunk során megfigyelt életkor-függő cornea elvékonyodást.

A korábbi vizsgálatok során nem fordítottak túl sok figyelmet a cornea térfogatára, pedig érzékenyen követi annak topográfiai és pachymetriai változásait, és ezáltal igen fontos indikátora lehet a corneális egészségnek (Orucoglu, 2015; Sedaghat, 2012). Újabb tanulmányok ezen paraméter változását vizsgálták akkomodáció során phacoemulzifikációval, refraktív sebészettel, KC-val, és anatómiai deformációkkal összefüggésben (Cui, 2016; Lipecz, 2017; Ozsoy, 2016). A cornea térfogatának életkorral összefüggő változásait tekintve eddig még nem végeztek longitudinális vizsgálatokat egészségesekkel. Jelen tanulmányunkban életkorral összefüggő corneatérfogat csökkenést találtunk a centrális 10 mm-ben mérve. Érdekes módon ezen változás erőteljesebbnek mutatkozott magasabb kiindulási értékeknél és fiatalabb páciensek esetén. Ez a változás nagyon hasonló a corneális vastagság változásához, azonban az okuk még meglehetősen homályos (Orucoglu, 2015). A vékonyabb cornea az idősebbeknél megfigyelhető nagyobb fokú rigiditással összhangban jelzi a fiziológiás cross linking folyamat jelenlétét magasabb életkorban. A cornea rigiditás életkorfüggő, hosszútávú változásának vizsgálata - ide értve a corneális hiszterézis, a corneális rezisztencia faktor, valamint a Pentacam paraméterek vizsgálatát - sokat segíthet a cornea fiziológiájának, valamint a háttérben zajló folyamatok megismerésében is. Mindazonáltal néhány kutató egy évtized alatt sem tudott szignifikáns változást kimutatni a CCT-ben (Aghaian, 2004; Hashemi, 2016). Megemlítendő, hogy a centrális és a minimális corneális vastagságértékek a klinikailag relevánsak. Az elsőnek a precíz intraokuláris nyomásértékekre van hatása főleg felnőttek esetén, míg a minimális cornea vastagságnak a cornea ektatikus elváltozásainak pontos meghatározásában van nagy jelentősége. Ezért ezen paraméterek fiziológiás, életkorfüggő csökkenését figyelembe kell vennünk a cornea ektatikus betegségeinek progressziójának megítélése során. Fontos, hogy célul tűzzük ki a progresszió megbízható előrejelzését, és a

cross-linking terápia hatékonyságának monitorozását a corneális ectasiákban, a cornea fiziológiás, életkorhoz köthető változásainak figyelembevételével.

Azt találtuk, hogy mindkét keratometriás mutató (K1 és K2) értéke szignifikáns csökkenést mutatott a cornea elülső felszínén a vizsgálati időszak alatt, míg a K max értéke stabil maradt. Adataink korrigált statisztikai analízise felfedte, hogy az elülső felszín keratometriás értékei kifejezettebb csökkenést mutatnak fiatalabb pácienseink esetében, mint idősebbeknél. Másrészt a magasabb K értékek sokkal stabilabbnak igazolódtak az idő múlásával életkortól függetlenül. Egy középkorúakkal és annál idősebbekkel végzett longitudinális vizsgálat során a K max növekedése 0,38 Dioptria ($p < 0,001$) volt 5 év alatt (Hashemi, 2015). Ezen eredményekkel ellentétben Orucoglu és munkatársai szignifikánsan pozitív korrelációt találtak az elülső K1 és az életkor között, míg semmilyen összefüggést sem leltek a K2 és az életkor között (Orucoglu, 2015). Egy másik keresztmetszeti vizsgálat nem talált szignifikáns összefüggést az elülső keratometria és az életkor között (Nemeth, 2014). Ezek az egymásnak ellentmondó eredmények a tanulmányok felépítésének eltérő körülményeivel, a minták méretének (esetszám) eltéréseivel, valamint a résztvevők különböző életkorával magyarázhatók. Korábbi tanulmányokban szignifikánsan negatív korrelációt mutattak ki a hátsó K1 és az életkor (Orucoglu, 2015), és szignifikánsan pozitív korrelációt a hátsó K2 és az életkor között (Nemeth, 2014). Jelen vizsgálatunkban a korrigálatlan analízis nem mutatott szignifikáns változást a hátsó felszín K1 és K2 értékeiben. Azonban a korrigált statisztikai modell felfedte, hogy a hátsó cornea felszín keratometriás értékeinek lapos tengelyen (K1B) mért rátája lehet, hogy változik a kiindulási érték és az idő függvényében. Az alacsonyabb keratometriás értékek szignifikánsan növekednek az idő múlásával, míg a magasabb értékek ellenkezőleg változnak, azt sugallva ezzel, hogy a kapott értékek az szélsőséges elosztástól távolodnak.

Fontos, hogy a corneális asztigmatizmust olyan pontosan ismételhető és reprodukálható módszerekkel vizsgáljuk, - mint például a Scheimpflug képalkotás – amik megbízható adatokkal szolgálnak az asztigmatizmus életkorral bekövetkező változásairól, hogy ezáltal javíthassuk az intraokuláris lencsebeültetés és a refraktív sebészet hosszú távú eredményeit (Aramberri, 2012; Lackner, 2005; McAlinden, 2011). Az asztigmatizmus életkorral bekövetkező változásait vizsgáló korábbi tanulmányok mind keresztmetszeti vizsgálatok voltak (Ho, 2010; Nemeth, 2013; Nemeth 2014; Orucoglu, 2015), és/vagy más

eszközök használatával történtek (Asano, 2005; Gudmundsdottir, 2000; Gudmundsdottir, 2005). A teljes refraktív asztigmatizmus szabályostól szabálytalanig terjedő változását mutatták ki az életkor előrehaladtával a korábbi vizsgálatokban (Asano, 2005; Gudmundsdottir, 2005; Hashemi, 2015; Hayashi, 1995; Orucoglu, 2015). Ho és Nemeth kutatócsoportja szerint, akik egyaránt Pentacamot használtak vizsgálataik során (Ho, 2010; Nemeth, 2014), életkorral járó változást figyeltek meg a szabálytalan és a szabályos asztigmatizmus felé az elülső, illetve a hátsó corneális felszíneken. Legjobb tudomásunk szerint, jelen vizsgálatunk az első olyan longitudinális vizsgálat, ami a keratometriás asztigmatizmus életkorral bekövetkező változásait vizsgálja a cornea elülső és hátsó felszínén. Ezen felül az eddigi vizsgálatok közül a miénk az, amely a populáció legszélesebb életkori sávját öleli fel. Egy keresztmetszeti és egy longitudinális vizsgálatban egyaránt azt tapasztalták, hogy az asztigmatizmus prevalenciája a kor előrehaladtával növekszik (Asano, 2005; Gudmundsdottir, 2000), míg más keresztmetszeti vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a keratometriás asztigmatizmus szignifikánsan csökken az életkorral mind a cornea elülső, mind pedig a hátsó felszínén (Nemeth, 2013; Orucoglu, 2015). Az általunk kapott eredmények igen hasonlatosak ezekhez, bár tanulmányunkban a keratometrikus asztigmatizmus szignifikáns csökkenése ($p=0,02$) csak a hátsó corneális felszínen volt szignifikáns, míg az asztigmatizmus stabil maradt az elülső felszínen. Ezen felül a hátsó asztigmatizmus a kiindulási értéktől függő szignifikáns növekedést mutatott alacsony kiindulási értékek esetén, míg szignifikáns csökkenést magas kiindulási értékek esetén. Eredményeink ellentétesnek bizonyultak a Nemeth és munkatársai által levont következtetésekkel, miszerint a cornea hátsó felszíne sokkal stabilabb az életkor előrehaladtával, mint az elülső felszín, annak ellenére, hogy a két tanulmány etnikai összetételében és vizsgálati módszereiben nem volt különbség (Nemeth, 2014). Az idő elteltével a hátsó keratometriás lapos tengely átlagértéke vertikális, ($p=0,004$) vagy ferde ($p=0,004$) kiindulási síkból horizontális irányba mozdult, ami korábbi vizsgálatok eredményeivel is összecseng, bizonyítva, hogy az elülső corneális topográfias asztigmatizmus a szabályostól a szabálytalan asztigmatizmus irányába változott idősebb páciensek esetében (Asano, 2005; Gudmundsdottir, 2000; Hayashi, 1995; Ho, 2010; Orucoglu, 2015).

A vektoranalízis lehetővé teszi az asztigmatizmus karakterisztikájának teljes leírását (Freitas, 2016). Az elülső felszín erővektorainak kiértékelése során a Jackson féle keresztcilinder erővektor 45°-os komponense szignifikáns változást mutatott az életkor

előrehaladtával (korrigálatlan $p=0,047$), aminek a magyarázata az idősebb páciensek esetén az alacsonytól közepes tartományba eső kiindulási J45 érték alapvető növekedése; fiatalabb páciensek és középestől magasabb tartományba eső kiindulási értékek esetén nem volt változás az életkor előrehaladtával. Eredményeink azonosak azokkal a korábbi eredményekkel, miszerint nemcsak az elülső asztigmatizmus, hanem a J0 vektor is stabilnak mutatkozik az öregedéssel. Vizsgálataink alapján egy átlagosan négy éves megfigyelési periódus alatt az elülső asztigmatizmus tengelye nem változott szignifikánsan. Megfigyeléseink alátámasztják a feltevésünket, és klinikai relevanciával bírnak, mert a cornea elülső és hátulsó felszínének életkorral bekövetkező változásait figyelembe kell vennünk az asztigmatizmus műtéti korrekciójának tervezése során. Azonban további longitudinális vizsgálatok szükségesek a teljes mechanizmus és hatásainak felderítésére.

A Pentacam mérések során kapott indexek életkorspecifikus változásait eddig még nem vizsgálták. Bár ezek csak kiegészítő információt adnak a corneáról, figyelemre méltó, hogy az ISV és az IVA értékei nem mutattak változást a megfigyelési időszak alatt, míg az IHA és az IHD szignifikánsan növekedtek. Ezen indexek változása kevesebb, mint négy év alatt következett be, a kiindulási értékek heterogenitására való bizonyítékok nélkül.

Vizsgálatunk limitációja a szerény mintaszám, ami eleve kizárja a messzemenő következtetések levonását, valamint a tény, hogy csak olyan európai alanyokat vontunk be, akiknek kismértékű refrakciós hibája volt ($<1,5$ D). Jelenleg nem tudjuk megmondani, hogy az általunk megfigyelt változások lineárisak-e az életkorral. Továbbá, mivel a nagyobb refrakciós hibával rendelkező páciensek nem vettek részt a vizsgálatban, így nem lehet megbecsülni a refraktív sebészet eredményének hatékonyságát a későbbi évtizedekre. Ezen limitációk ellenére nagyon fontos kiemelni, hogy eredményeink rávilágítanak arra a tényre, hogy a K1 F, K2 F, K1 B, Astig B, Pachy Min, és a corneális térfogat szignifikánsan csökkentek; az IHA, IHD, és a J45 vektor szignifikánsan növekedett, míg az Axis B átlaga szignifikáns változást mutatott az életkorral.

Longitudinális vizsgálatunk erőssége, hogy megbízható, ismételhető adatokat szolgáltat a Pentacam HR készülék által (Aramberri, 2012; Lackner, 2005; McAlinden, 2011). Ezentúl, a vizsgálati csoportban 14-67 éves életkorú alanyok szerepeltek, ami egy igen széles kortartományt jelent az életkorfüggő változások megbecsüléséhez és a különböző kiindulási életkorral való asszociáltatásához. Elsőként figyeltük meg, hogy az életkor és a corneális

paraméterek kiindulási értékei hatással vannak az életkorral bekövetkező corneális változásokra. Legjobb tudomásunk szerint, ez az első olyan prospektív hosszú követési idejű longitudinális vizsgálat, mely feltárja az egészséges cornea több paraméterének életkorral bekövetkező változásának klinikailag releváns következményeit Pentacam készülékkel vizsgálva. Nevezetesen ez az első longitudinális analízis, amely kimutatja, hogy a corneális vastagság és térfogat csökken az életkor előrehaladtával, mégpedig a kiindulási vastagságtól, és életkortól függően. Összefoglalva, vizsgálatunk eredményei összhangban vannak a már ismert adatokkal a cornea elülső, és hátulsó felszínének életkorral összefüggő változásait illetően. A szakirodalomban először mutattuk ki, hogy az életkor, és a kiindulási értékek meghatározzák a keratometriás változások irányát, és mértékét. Eredményeink alapot szolgáltathatnak későbbi, a cornea hosszú távú fiziológiás változásainak dinamikáját vizsgáló kutatásokhoz is. További longitudinális Pentacam vizsgálatok szükségesek magasabb mintaszámmal, nagyobb refrakciós hibákat is figyelembe véve, valamint hosszabb követési idővel, hogy megerősítsük eredményeinket; valamint, hogy igazoljuk a különböző corneális paraméterek változásának jelentőségét a refraktív sebészet, az intraokuláris lencse implantációk, valamint a cornea ektatikus elváltozásainak progressziója során.

6.2. Mediátorok koncentrációjának meghatározása KC-s páciensek könnymintáiban és Pentacam paraméterek változásaival való korreláltatása

Számos korábbi tanulmány rámutatott arra, hogy a gyulladós faktorok kulcsszerepet játszanak a KC pathomechanizmusában, és számos összefüggést kimutattak a gyulladásban szerepet játszó mediátorok szintje és a betegség súlyossága között (Galvis, 2015; Kolozsvári, 2014; Sorkhabi, 2015). A könnymediátor profil, mint a KC noninvazív biomarkere, prognosztikus jelentőséggel bírhat és elősegítheti ezen heterogén betegség megfelelő időben történő kezelését is (Ionescu, 2016; Nishtala, 2016; Sharif, 2018; Wei, 2013). Jelen ismereteink szerint eddig nem végeztek olyan longitudinális vizsgálatot, amely a könnymediátorok szerepét vizsgálná a KC valós progressziójának előrejelzése érdekében.

Vizsgálatunk célja olyan könnymediátorok meghatározása volt, amelyek érzékenyen jelzik a KC progresszióját. A kiválasztott multifunkciós könnymediátorok, olyan molekulák voltak, melyek szerepet játszhatnak a KC-ban bekövetkező corneális degradációban. Vizsgálataink klinikai jelentőségét az adja, hogy a jelenlegi mediátorszintekből előre

megmondható az, hogy a későbbiekben várható-e a KC progressziója. Ez egy olyan megközelítést jelent, ahol a kiindulási szintekből közvetlenül megjósolható a betegség kimenetele, a vizsgálati periódus végének mediátorszintjeinek ismerete nélkül is, ezáltal a KC progressziója bináris kimenetellé válik. Egy másik érdekes aspektus a különböző mediátorok közötti kölcsönhatás lehetősége: előfordulhat, hogy egyetlen mediátornak önmagában nincs prediktív jelentősége, míg egy bizonyos mediátor kombinációnak - pl. egyiknek a magas koncentrációja egy másik alacsony koncentrációjával együtt - érzékeny prediktív hordereje lehet. Eredményeink azt mutatják, hogy egyes mediátorok előre jelezhetik a KC progresszióját, valamint fontos szerepet játszanak a betegség pathomechanizmusában is. Későbbi vizsgálatok célja lehet ezen gyulladáshoz vezető faktorok célpontként használata a KC gyógyításában, hogy helyreállíthassuk a KC pathogenezisében szerepet játszó szabályozatlan gyulladáshoz vezető mechanizmusokat. Ez megnyithatja bizonyos gyulladáshoz vezető stratégiák felfedezésének lehetőségét, ami elvezethet a KC progressziójának megállításához, vagy lassításához.

Jelen tanulmányunkban első lépésként meghatároztuk a kiindulási mediátorkoncentrációkat, valamint release-eket a két betegcsoportban (stabil KC és progresszív KC), és nem találtunk különbséget. A könny nagyon egyszerűen hozzáférhető és igen jól jelzi a szem felszínének állapotát; ugyanakkor a különböző mediátorszintek dinamikus változása a könnymirigyek funkciójával is összefüggést mutat. Tapasztalataink alapján az azonos betegségben szenvedő szemek is produkálhatnak eltérő könny mennyiséget adott gyűjtési periódus alatt a betegség eltérő stádiumaiban tapasztalható egyéni érzékenység és variabilitás miatt, ami eltérő hígulási hatást eredményezhet. Figyelembe kell venni a különböző áramlási rátát, és emiatt a gyűjtött könny mennyiségek közötti eltéréseket is. Így nemcsak a mediátorok koncentrációját vizsgáltuk, hanem kiszámoltuk a mediátorok release-ének rátáját is a két perc alatt gyűjtött könny mintákban.

Másodsorban a különbségeket egy év elteltével analizáltuk, amikor azt találtuk, hogy szignifikáns különbségek voltak az IFN γ , IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13, és PAI-1 esetén a két csoport között a release-ben, viszont a mediátorkoncentrációkban nem. Ez azt jelenti, hogy nemcsak a koncentráció, hanem a könny szekréció mennyisége is változhat az idő elteltével, ami szintén hatással lehet a mediátorok szintjére. Későbbi vizsgálatok feladata lesz annak vizsgálata, hogy a betegség progressziójából fakadó gyulladás okozza-e a könny szekréció

növekedését, vagy maga a KC egy gyulladós állapot, amelynek progressziója okozza a különböző mediátorok mennyiségének és release-ének növekedését.

Harmadszor, pozitív korrelációt találtunk molekuláris profilok és a KC progressziója között a két vizsgálati időpontot figyelembe véve a mediátorszintek (IFNy, IL-13, IL-17A, CXCL8, CCL5, TIMP-1 és t-PA), valamint öt Pentacam parameter (K1, Kmax, Astig, KI, CKI) tekintetében. Az asztigmatizmus és KI változása korrelált leginkább a mediátorokkal, mégpedig az IFNy, IL-13, IL-17A, CXCL8, CCL5 és t-PA változásaival. A K2, Kmax és D-index mellett az asztigmatizmus volt az a paraméter, ami szignifikáns változást mutatott a két betegcsoport között a kiindulási időpont és a vizsgálat befejezése közötti időszakban. Érdekes módon az asztigmatizmus növekedése a vizsgálati időszak alatt pozitív korrelációt mutatott három citokin szintjének növekedésével (IFNy, IL-13, IL-17A).

Negyedszer, tanulmányunkban feltártuk a könnyben lévő mediátorpárok szignifikáns szerepét a KC progresszivitásának előrejelzésében. Legjobb tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely könnymediátorokat használ a KC progresszivitásának megjósolására. Tanulmányunkban az IFNy és az NGF, valamint az IL-13 és az NGF release együtt mutatott jelentős prediktív erőt a KC progressziójának megítélésében: magas és mérsékelten magas NGF alacsony IFNy vagy IL-13 szinttel együtt a KC progressziójával társult. A modellek alapján úgy tűnik, hogy az előrejelzés az IL-13 és NGF release figyelembevételével a leghatékonyabb: 100% specificitást és PPV-t mutatott, 93%-os NPV mellett, és még elfogadható szenzitivitással (80%) (5. táblázat). Martínez-Abad és munkatársai a KC progresszió megjósolására egy refraktív, topográfiai, valamint aberrometriás változásokra alapozó prediktív modellt terveztek (Martínez-Abad, 2018). Eredményeink azt sugallják, hogy a Pentacam paraméterekhez viszonyítva a mediátor release szintek meghatározása legalább azonos, de potenciálisan erősebb lehet a KC progressziójának előrejelzésében. Ezt természetesen további vizsgálatoknak kell megerősítenie, melyek ezen kérdés meghatározására összpontosítanak.

Karaca és kollégái a szérumban neutrofil-limfocita arányát (NLR) használták a KC progressziójának előrejelzésére, ezen ráción különböző betegségek által okozott szisztémás gyulladások esetén való prediktív képességére alapozva (Karaca, 2014). Bár az NLR egyszerű és olcsó, de a KC progressziójának előrejelzésében csak 71%-os szenzitivitással és 81%-os specificitással rendelkezik (Karaca, 2014). Véleményünk szerint a könnyminták gyűjtése egy

atraumatikus és non-invazív eljárás, ami jól reflektálhatja a lokális patológiás elváltozásokat, például a KC-t.

Tanulmányunk eredményeire alapozva úgy tűnik, hogy az IFN γ , IL13, IL-17A, CXCL8, CCL5, MMP-13, TIMP-1, t-PA, PAI-1 és NGF mediátorok kulcsszerepet játszanak a KC progressziójában; a predikcióban az IL-13 és az NGF szerepe a legfontosabb. Szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a KC-s páciensek könnymintáiban a CCL5, MMP-13 és NGF szintek és számos topográfiai adat között; valamint kimutattuk, hogy az IL-13, CXCL8, CCL5 és MMP-13 mediátoroknak az életkortól függően különböző a hatásuk a betegség súlyosságára (Kolozsvári, 2014). Az életkor befolyásolja az immunválaszt, valamint a KC progresszivitásának természetét is. Szignifikáns különbségeket találtunk az IL-13, CCL5, MMP-13, valamint az IFN γ , IL-17A és PAI-1 release-ben a két csoport között, ami ezen mediátorszintek döntő jelentőségét mutatja, nemcsak a KC patomechanizmusában, hanem a progressziójában is. A Th1 sejtek által termelt IFN γ összefüggésbe hozható az autoinflammatorikus és autoimmun betegségekkel. Emelkedett IL-13 és IFN γ koncentrációt találtak a KC-s páciensek könnymintáiban (Shetty, 2015; Sorkhabi, 2015). KC-s pácienseknél szignifikánsan emelkedett IFN γ (átlag: 33,3 (SD: 7,6) pg/ml) szintet találtak a kontrol csoporthoz viszonyítva (átlag: 23,0 (SD: 4,7) pg/ml) ($p=0,0001$) a könny áramlási rátájával nem korrigálva, ami összhangban van az általunk mért koncentráció szinttel (átlag: 38,7 (SD: 23,9) pg/ml a nem progresszív csoportban, és 43,6 (SD: 4,8) pg/ml a progresszív csoportban a követési idő végére) (Sorkhabi, 2015). Jun és kollégái (Jun, 2011) kimutatták, hogy KC esetén szignifikánsan magasabb volt a könny IL-17 szintje, míg az IL-13 és CCL5 szintje alacsonyabb volt a normál kontrolhoz viszonyítva. Az IL-17 a legfőbb, T helper 17 sejtek által termelt proinflammatorikus citokin, amely összefüggésben van több, krónikus gyulladásos állapottal (Wisse, 2015). Vizsgálataink alapján az IFN γ és az NGF, valamint az IL-13 és az NGF együttes jelenléte prediktív indikátorai a KC progressziójának. Az IFN γ sokféle biológiai funkcióval bír, ugyanúgy, mint a Th2 sejtek által termelt IL-13, valamint az IL-10 is. Az IL-13 kulcs szerepet játszik a Th2 válasz felerősítésében, ami KC-ban elfojtott. Ezzel ellentétben jelen van allergiás conjunctivitisben, valamint vernalis és atópiás keratoconjunctivitisben is. Balasubramanian és kutatócsoportja KC-s páciensek esetén megnövekedett IL-10 és IL-6 szinteket észleltek, és így a betegséget a gyulladásos elváltozások közé sorolták (Balasubramanian, Mohan, 2012). Érdekes módon mi nem tapasztaltunk különbséget az IL-6 vagy az IL-10 könny szintjeiben a progresszív- és a nem progresszív KC-s betegcsoportjainkban,

míg Lema és munkatársai (Lema, 2009; Lema, 2005) megnövekedett IL-6, Sorkhabi kutatócsoportja (Sorkhabi, 2015) pedig alacsonyabb IL-10 szinteket mért KC-s könnymintákban. Az IL-6 fokozza a kemokin aktivációt, mint pl. a CXCL8-ét (ami a vizsgálatunkban magasabb volt a progresszív csoportban), az IL-10 pedig gátolja az IL-6-ot. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a citokin interakciók szerepet játszhatnak a pathomechanizmusban, de kevesebbnek lehet szignifikáns jelentősége a betegség progressziójában, és csak néhány lehet alkalmas a progresszió predikciójára. Vizsgálatunk célja a KC progressziójának előrejelzésében jelentős biomarkerek azonosítása, ezáltal a progresszió minél korábbi felismerése ebben a látást gyengítő betegségben. Az NGF magasabb könnykoncentrációja a progresszív KC-ban szenvedő pácienseknél összhangban van ennek a neuromediátornak a jól ismert neuroszenzitizáló hatásával (Lee, 2005). Kolozsvári és kutatótársai nem csak betegség specifikus mediátorokat mutattak ki a könnyből, de még a könnymediátorok, például NGF és a KC súlyossága között is asszociációkat találtak (Kolozsvári, 2014). Az NGF köztudottan a könnymirigyekben termelődik, innen szabadul fel, vagyis felel az NGF-ért, ami a könnyfilm normál összetevője (Nguyen, 1997). Az NGF könny szintje és a cornea károsodásának mértéke közötti korreláció jól ismert a szemszárazságban szenvedő páciensek esetén (Lambiase, 2011), ezentúl az is ismert, hogy az NGF szerepet játszik a cornea gyógyulásában mind fiziológiás, mind pedig patológiás körülmények között, valamint a cornea sérülései maguk is indukálják a lokális NGF termelődést, valamint az NGF receptorokat, hogy stimulálják az epitheliális sebgyógyulást (Lambiase, 2000). Ezek a megfigyelések azt sugallják, hogy az NGF szerepet játszhat a lokális szövetkárosodásban. A proinflammatorikus citokinek, proteolitikus enzimek, proteáz inhibitorok, gyulladáscsökkentő modulátorok és antioxidánsok közötti kiegyensúlyozatlan viszonyok a metalloproteinázok megnövekedett aktivitásához vezet (Galvis, 2015). Számos tanulmány vizsgálta a proteolitikus enzimek, mint pl. az MMP-k szerepét KC-ban. Az MMP-k szerepet játszanak az extracelluláris mátrix (ECM) degradációjában, valamint a celluláris apoptózis aktiválásában. KC-ban a cornea megnövekedett MMP-13 szintet mutat, és a könny MMP-1, -3, -7, valamint -13 mennyisége is emelkedett (Balasubramanian, Mohan, 2012; Mackiewicz, 2006; Sorkhabi, 2015). Az MMP-k enzimaktivitása a TIMP mennyiségétől függ, ami az MMP-k egyik lehetséges inhibitora. Pouliquen és munkatársai azt találták, hogy egyes citokinek, köztük a CXCL8, szabályozzák a proteáz kaskád - ide értve a plazmin rendszert, a t-PA-t és PAI-t is, valamint az MMP-ket, ami KC-ban az ECM változásaihoz vezethet (Pouliquen, 1996).

Tanulmányunk második részében a könny immunmediátor szintek és a Pentacam paraméterek meghatározása a kiinduláskor, ill. az egy éves megfigyelési periódus elteltével történt meg. Azt céloztuk meg, hogy olyan mediátor kombinációkat találjunk, amelyek változása pontosabban meghatározza a betegség progresszióját, mint az egyes mediátorok külön-külön. Vizsgálatunk igazi értéke és klinikai jelentősége abban nyilvánulhat meg, hogy már a kiindulási mediátorszintek alapján meghatározható lehet, hogy az adott páciens esetén a KC progresszióra hajlamos-e, vagy sem. Ennek eredményeként a rizikópáciensek esetén korábbi kezelésre, ezáltal jobb minőségű látásélesség megőrzésre lenne lehetőség. Legjobb tudomásunk szerint, ez az első olyan longitudinális vizsgálat, mely olyan mediátorokat vizsgál, amelyek előre jelzik a KC progresszióját. Mivel a KC progressziója súlyos, visszafordíthatatlan látásromlást okozhat, ezért nagyon fontos lehet azoknak a mediátoroknak a meghatározása, amelyek időben és érzékenyen előrejelzik a betegség lehetséges jövőbeni progresszivitását azért, hogy a progrediáló betegek időben CXL kezelésben részesülhessenek (Martínez-Abad, 2018).

Vizsgálatunk limitációja, hogy az nem kizárható, hogy egyéb, nem vizsgált mediátorok is részt vesznek a KC progressziójában, valamint a mediátorok forrásának és aktivitásának a meghatározása sem történt meg. A könnyminták nélkülözhetetlen tényezői a progresszió molekuláris mechanizmusainak megértéséhez és a multiplex platform pedig ideális eszköz a könnymintákból származó biomarkerek meghatározásához. Ideális esetben mivel a betegség progressziója meg fog állni egy ponton, amit a mediátorszintek megváltozása kísérhet, pl. az NGF és IL-13 csökkenése, hasznos lenne a progresszív KC-sek szemét monitorozni kezelés nélkül hosszabb ideig; azonban tanulmányunkban a progresszív KC-s szemek CXL terápiát igényeltek és kaptak, ezáltal a hosszú távú megfigyelést lehetetlenné téve. Ezen limitációk ellenére is fontos kiemelni, hogy vizsgálatunk rámutatott arra a tényre, hogy nagyszámú mediátor játszik szerepet a KC progressziójának összetett mechanizmusában. További vizsgálatok lennének szükségesek arra vonatkozóan, hogy az általunk vizsgáltak közül, vagy esetleg más mediátorok lennének-e a legalkalmasabbak a KC progressziójának előrejelzésében.

Következtetésképpen megállapítható, hogy tanulmányunk eredményei megerősítik azt, hogy a könnyben megtalálható különböző mediátorok előrejelezhetik a KC progresszivitását. Eredményeink alátámasztják az NGF és IL-13 fontos szerepét, melyek együttesen hasznosnak

látszanak a KC progressziójának előrejelzésében 100%-os specificitással és PPV-vel, 93%-os NPV-vel, valamint 80% szenzitivitással. A lokálisan felszabaduló mediátorok kiegészítő bizonyítékot adnak a CXL kezelések indikálásához a KC progressziójának megakadályozásában. Következő lépésként ezen mediátorok kritikus szintjének, valamint a prediktív biomarkerek pontos szerepének egy nagyobb betegcsoporton történő meghatározása szükséges. Ezek a vizsgálatok azt is lehetővé tennék, hogy ezeket az anyagokat már ne csak diagnosztikus biomarkerként, hanem terápiás lehetőségként is felhasználhassuk a jövőben. A biomarkerek potenciális szerepe, hogy a valódi életben részesei legyenek a KC progressziót előrejelző rendszernek egyéb Pentacam paraméterekkel, az életkorral, s további elérhető adatokkal együtt.

7. Új eredmények összefoglalása

- I. Egészségesekben számos összefüggést találtunk a corneális Scheimpflug-paraméterek életkorral változó prospektív analízise során az életkor és a cornea szerkezetének változás között. Elsőként figyeltük meg, hogy az életkor és a corneális paraméterek kiindulási értékei hatással vannak az életkorral bekövetkező corneális változásokra.
- II. Meghatároztuk 13 különböző immun mediátor (IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, NGF, TIMP-1, t-PA és PAI-1) koncentrációját KC-s betegek könnymintáiból, és a vizsgálati periódus végére szignifikáns különbségeket találtunk az IFN γ , IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13 és PAI-1 release-ben a progresszív és nem progresszív csoportok között.
- III. Vizsgáltunk során öt Pentacam paraméter változása mutatott pozitív korrelációt az IFN γ , IL-13, IL17A, CXCL8, CCL5, TIMP-1 és t-PA szintek változásaival.
- IV. Az összes lehetséges kiindulási mediátor párosítások közül azok esetén mutatkozott jelentős KC progresszivitás előrejelzési potenciál, amelyekben IFN γ és NGF, valamint IL-13 és NGF együttesen fordult elő. Magas és mérsékelten magas NGF alacsony IFN γ vagy IL-13 szinttel együtt a KC progressziójával társult. A modellek alapján úgy tűnik, hogy az előrejelzés az IL-13 és NGF release figyelembevételével a leghatékonyabb: 100% specificitást és PPV-t mutatott, 93%-os NPV mellett, és még elfogadható szenzitivitással (80%).

8. Summary of new results

- I. We prospectively analyzed the age-related changes of corneal Scheimpflug parameters in healthy subjects and we found several associations between age and changes of corneal structure. We explored for the first time that age and baseline value of corneal parameters have an effect on age-dependent corneal changes.
- II. We determined the concentrations of 13 different immune mediators (IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, NGF, TIMP-1, t-PA és PAI-1) in tear samples of patients with KC and at the end of follow-up, there were significant differences in the release of IFN γ , IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13, and PAI-1 between KC w/wo progression.
- III. In our study, changes in five Pentacam parameters correlated positively with changes in tear IFN γ , IL-13, IL-17A, CXCL8, CCL5, TIMP-1 and t-PA.
- IV. In this study IFN γ with NGF and IL-13 with NGF released quantities showed reasonable predictive power for keratoconus progression: high levels of NGF, and moderately high levels of NGF coupled with low IFN γ or IL-13 were associated with keratoconus progression. Based on the models, prediction based on released IL-13 and NGF seems to be useful with 100 % specificity and PPV with 93 % NPV and reasonable (80 %) sensitivity.

9. Összefoglalás

Az öregedés fiziológias folyamat, és néha nehéz megkülönböztetni az idő okozta biológiai változásokat a környezeti ártalmak következményeitől. Az életkorfüggő változások a szem minden struktúrájában kialakulnak, eltérő következményekkel. Számos korábbi tanulmány vizsgálta a corneális paraméterek normál, életkorral összefüggő változásait, ezek többsége keresztmetszeti vizsgálat volt, nem pedig longitudinális.

A KC a cornea progresszív, ectatikus megbetegedése heterogén klinikai súlyossággal és változatos progresszióval. A legutóbbi tanulmányok azt sugallják, hogy pathogenezise összetett, genetikai, biomechanikai, biokémiai és környezeti rizikófaktorok /gyulladás, allergia, oxidatív stressz/ hatásának eredménye lehet.

Célul tűztük ki a corneális Scheimpflug-paraméterek életkorral változó prospektív analízisét egészségesekben, valamint olyan immunmediátor kombinációk meghatározását, amelyek érzékenyen kimutathatják a KC progresszióját.

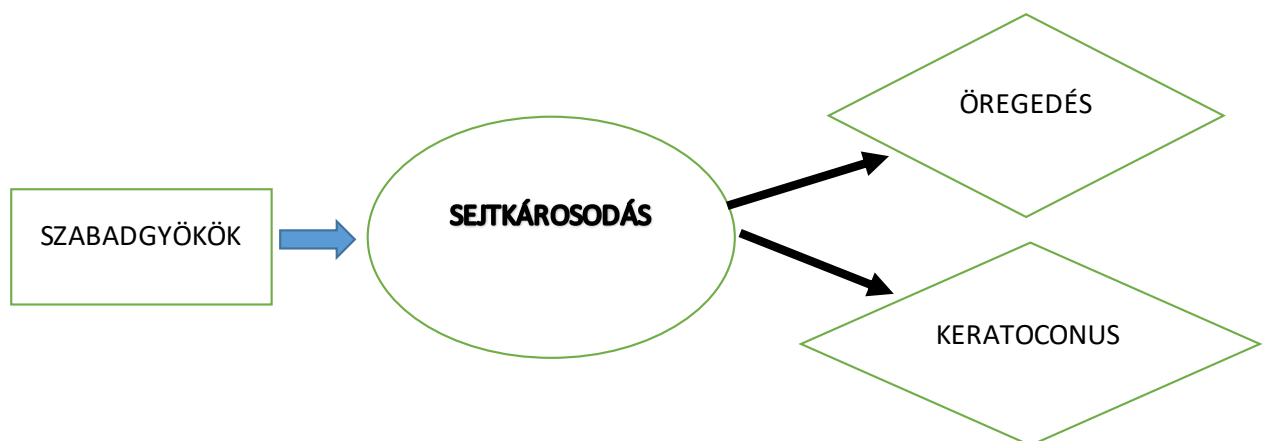
Vizsgálatunk első részébe 35 önként jelentkező (14-67 év) egy-egy szemét vontuk be egy átlagosan 3,6 éves időintervallum alatt. Corneális paraméterek és indexek változását vizsgáltuk. A K1F és K2F szignifikáns csökkenést mutatott a megfigyelési időszak alatt, fiataloknál jelentősebb mértékben, mint időseknél. A magasabb értékek nagyobb stabilitást mutattak. A K1B értéke szignifikánsan csökkent az eltelt idő alatt. A csökkenés mértéke a kiindulási értéktől, illetve a vizsgált egyén korától függött: fiatalok esetében az alacsony értékek növekedtek, míg a magas értékek csökkentek. Az AstigB szignifikánsan csökkent, és egy kiindulási értékektől függő szignifikáns növekedést mutatott az alacsonyabb, valamint szignifikáns csökkenést mutatott a magasabb kezdeti értékek esetén. Az átlagos AxisB érték szignifikáns változást mutatott az eltelt idő alatt. A Pachy Min és CV értékek szignifikánsan csökkentek az életkor előrehaladtával, különösen a magasabb kiindulási értékű fiatal páciensek esetén. Az IHA és az IHD szignifikánsan növekedett.

Tanulmányunk második részében 42 KC-s páciensről gyűjtöttünk könnymintákat a kiindulási vizsgálatkor, valamint az egy éves kontroll során. 13 mediátor koncentrációját vizsgáltuk CBA (cytometric bead array) segítségével. A Pentacam HR vizsgálat eredményei alapján a vizsgálatban részt vevő szemeket két csoportba: a non-progresszív, illetve a progresszív csoportba osztottuk. A megfigyelési periódus végén szignifikáns változásokat

figyelhettünk meg az INFy, IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13, valamint a PAI-1 felszabadulásban a két csoport között. A változások öt Pentacam paraméterben pozitív korrelációt mutattak az INFy, IL-13, IL-17A, CXCL8, CCL5, TIMP-1 és t-PA változásaival. Azt találtuk, hogy a könny IL-13 és NGF koncentrációjának együttes vizsgálata a KC progresszióját 100%-os specificitással, és 80%-os szenzitivitással képes megjósolni.

Első longitudinális tanulmányunk eredményei azt sugallják, hogy mindkét corneális felszín változik az életkorral. Eredményeink az elsők, melyek bemutatják, hogy az életkor, illetve a kiindulási értékek befolyásolják az életkorfüggő corneális változásokat. Második longitudinális vizsgálatunk eredményei hangsúlyozhatják a könny NGF és az IL-13 szint fontosságának szerepét a KC progressziójában.

A jövőben, a fejlődés érdekében új megközelítésekre van szükség a cornea öregedéssel járó, illetve pathológiás elváltozásainak megértéséhez. Az öregedéssel járó elváltozások magyarázatára az egyik alapvető teória, a szabadgyök teória. Ennek alapján a szabadgyökök -reaktív oxigén gyökök (ROS) -az öregedés okai, az általuk okozott oxidatív sejtkárosító hatás által. Másrészt az oxidatív stressz indukálta sejtkárosodás alapvető szerepet játszik a keratoconus pathomechanizmusában is. Ezen megfigyelések alapján, további könnyvizsgálatok szükségesek annak érdekében, hogy megérthessük a szabadgyökök szerepét a fiziológiás öregedési folyamatok, illetve a cornea ektatikus elváltozásainak progressziója során (**11. ábra**).



11. ábra: Szabadgyökök hatása az öregedésre és a keratoconusra.

10. Summary

Aging is a physiological process and occasionally it is hard to differentiate between time dependent biological changes and damages from environmental insults. Age-related changes occur in all structures of the eye with various consequences. Several studies examined normal age-related changes of corneal parameters, most of what were cross sectional and not longitudinal in nature.

KC is a progressive ectatic corneal disorder with heterogeneous clinical severity and varying progression. Recent studies suggest that the pathogenesis is related to a combination of genetic, biomechanical, biochemical and environmental risk factors including inflammation, oxidative stress and allergy.

Our purposes were to prospectively analyze the age-related changes of corneal Scheimpflug parameters in healthy subjects and to find immunomediator combinations which could sensitively indicate KC progression.

In the first part of our study thirty-five eyes of 35 volunteers (age 14–67 years) were investigated with an average interval of 3.6 years. Changes of corneal parameters and indices were analyzed. K1F and K2F decreased significantly during observation and showed stronger decrease in younger than in older individuals. Higher values proved to be more stable. K1B decreased significantly and the degree of decrease was dependent on its baseline value and age: in young subjects low values increased, high values decreased. AstigB decreased significantly and showed a baseline-dependent significant increase from lower and a significant decrease from higher initial values. Over time, the mean AxisB shifted significantly. PachyMin and CV decreased significantly with age, especially from higher baseline values in younger subjects. IHA and IHD increased significantly.

In the second part of our study tear samples of 42 patients with KC were collected at baseline and at the end of the one-year follow-up. The concentrations of 13 mediators were measured by CBA (cytometric bead array). Based on Pentacam HR examination eyes were divided into a non-progressive and a progressive group. At the end of the follow-up significant differences were observed in the release of IFN γ , IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13 and PAI-1 between the two groups. Changes in five Pentacam parameters correlated positively with changes in IFN γ , IL-13, IL-17A, CXCL8, CCL5, TIMP-1 and t-PA. We found that tear level of IL-13

in combination with NGF can predict the progression of KC with 100% specificity and 80% sensitivity.

The results of our first longitudinal study suggest that both corneal surfaces change significantly with age. We demonstrate for the first time that age and baseline values influence the age-related changes of corneal parameters. The findings of our second longitudinal study may underscore the importance of NGF and IL-13 tear levels in the prediction of keratoconus progression.

To create the future's progress new approaches are needed to complete the complex mechanism of normal aging of the cornea and also it's pathological conditions. One of the fundamental theories of aging is the free-radical theory. Based on this, free radicals — reactive oxygen species (ROS) — are the main origin of aging by causing oxidative cellular injuries. On the other hand, oxidative stress induced cell damages play a crucial role in the pathomechanism of keratoconus. According to these observations further studies based on tear examinations are needed to understand the role of free radicals in the aging process and also in the progression of corneal ectatic disorders (**Fig.12**).

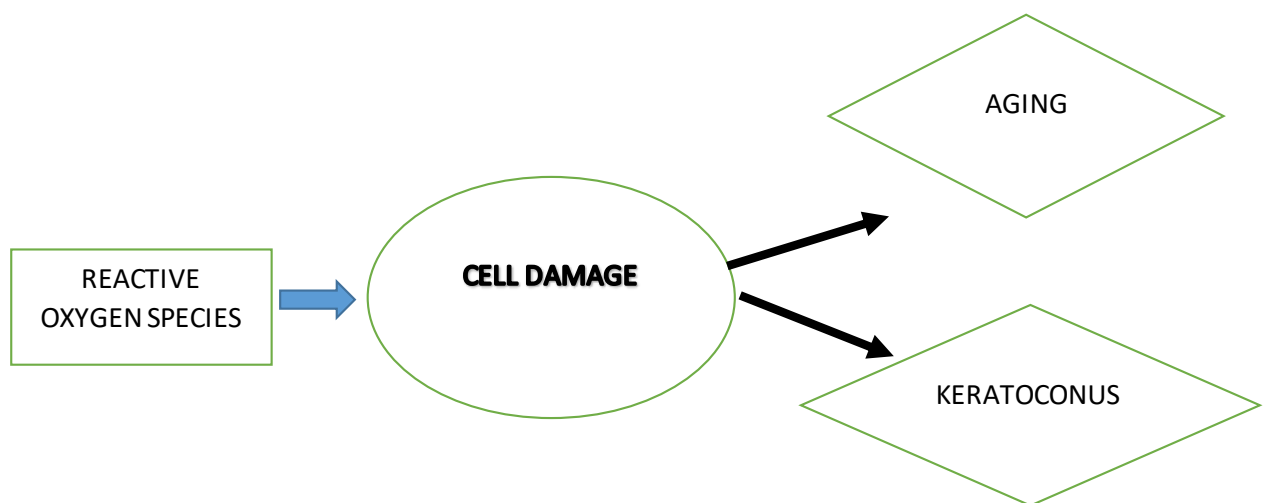


Figure 12. Effect of reactive oxygen species on aging and keratoconus.

11. Irodalomjegyzék

11.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

- Acera, A., Suárez, T., Rodríguez-Agirretxe, I., Vecino, E., & Durán, J. A. (2011). Changes in tear protein profile in patients with conjunctivochalasis. *Cornea*, *30*(1), 42–49.
- Aghaian, E., Choe, J. E., Lin, S., & Stamper, R. L. (2004). Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*, *111*(12), 2211–2219.
- Ambrósio, R., Alonso, R. S., Luz, A., & Coca Velarde, L. G. (2006). Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *Journal of cataract and refractive surgery*, *32*(11), 1851–1859.
- Ambrósio, R., Caiado, A. L. C., Guerra, F. P., Louzada, R., Roy, A. S., Luz, A., Dupps, W. J., & Belin, M. W. (2011). Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, *27*(10), 753–758.
- Ambrósio, R., Ramos, I., Lopes, B., Canedo, A. L. C., Correa, R., Guerra, F., Luz, A., Price, F. W., Price, M. O., Schallhor, S., & Belin, M. W. (2014). Assessing ectasia susceptibility prior to LASIK: The role of age and residual stromal bed (RSB) in conjunction to Belin-Ambrósio deviation index (BAD-D). *Revista Brasileira de Oftalmologia*, *73*(2), 75–80.
- Ambrósio, R., Valbon, B. F., Faria-Correia, F., Ramos, I., & Luz, A. (2013). Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. *Current opinion in ophthalmology*, *24*(4), 310–320.
- Aramberri, J., Araiz, L., Garcia, A., Illarramendi, I., Olmos, J., Oyanarte, I., Romay, A., & Vigar, I. (2012). Dual versus single Scheimpflug camera for anterior segment analysis: Precision and agreement. *Journal of cataract and refractive surgery*, *38*(11), 1934–1949.
- Arora, R., Jain, P., Goyal, J. L., & Gupta, D. (2013). Comparative Analysis of Refractive and Topographic Changes in Early and Advanced Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Collagen Crosslinking. *Cornea*, *32*(10), 1359–1364.
- Asano, K., Nomura, H., Iwano, M., Ando, F., Niino, N., Shimokata, H., & Miyake, Y. (2005). Relationship between astigmatism and aging in middle-aged and elderly Japanese. *Japanese journal of ophthalmology*, *49*(2), 127–133.
- Balasubramanian, Sivaraman A, Wasinger, V. C., Pye, D. C., & Willcox, M. D. P. (2013). Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. *Molecular vision*, *19*, 2124–2134.
- Balasubramanian, Sivaraman Arumugam, Mohan, S., Pye, D. C., & Willcox, M. D. P. (2012). Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta ophthalmologica*, *90*(4), e303-9.
- Balasubramanian, Sivaraman Arumugam, Pye, D. C., & Willcox, M. D. P. (2012). Levels of

- lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Experimental eye research*, 96(1), 132–137.
- Belin, M. W., Villavicencio, O. F., & Ambrósio, R. R. (2014). Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. *Eye & contact lens*, 40(6), 326–330.
- Belin MW, K. S. A. R. J. (2012). *Elevation Based Corneal Tomography* (Belin MW (szerk.); 2nd ed.). Highlights Medical Publishers.
- Bősze Péter. (2009). *A magyar orvosi nyelv tankönyve | Orvostörténeti sorozat | Medicina Könyvkiadó Webshop*.
- Brandt, J. D., Gordon, M. O., Beiser, J. A., Lin, S. C., Alexander, M. Y., Kass, M. A., & Ocular Hypertension Treatment Study Group. (2008). Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*, 115(9), 1550–1556, 1556.e1.
- Brencsán János., & Benjámin Katalin. (2006). *Orvosi szótár*. Medicina.
- Collier, S. A. (2001). Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clinical & experimental ophthalmology*, 29(6), 340–344.
- Cui, J., Zhang, X., Hu, Q., Zhou, W.-Y., & Yang, F. (2016). Evaluation of Corneal Thickness and Volume Parameters of Subclinical Keratoconus Using a Pentacam Scheimflug System. *Current eye research*, 41(7), 923–926.
- De Bernardo, M., Capasso, L., Lanza, M., Tortori, A., Iaccarino, S., Cennamo, M., Borrelli, M., & Rosa, N. (2015). Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Journal of optometry*, 8(3), 180–186.
- Fábián, P., Magasi, P., Donáth, T., & Alföldi. (1992). *Orvosi helyesírási szótár*. Akadémiai.
- Faragher, R. G., Mulholland, B., Tuft, S. J., Sandeman, S., & Khaw, P. T. (1997). Aging and the cornea. *The British journal of ophthalmology*, 81(10), 814–817.
- Fodor, M., Kolozsvári, B. L., Petrovski, G., Kettesy, B. A., Gogolák, P., Rajnavölgyi, É., Ujhelyi, B., Módis, L., Petrovski, B. É., Szima, G. Z., Berta, A., & Facskó, A. (2013). Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus. *Eye & contact lens*, 39(2), 147–152.
- Freitas, G. de O., Ambrósio, R., Ramos, I., Lopes, B., Valbon, B. de F., Botteon, C., & Alve, M. R. (2016). Astigmatic Vector Analysis of Posterior Corneal Surface: A Comparison Among Healthy, Forme Fruste, and Overt Keratoconic Corneas. *American journal of ophthalmology*, 167, 65–71.
- Galvis, V., Sherwin, T., Tello, A., Merayo, J., Barrera, R., & Acera, A. (2015). Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (London, England)*, 29(7), 843–859.

- Godefrooij, D. A., de Wit, G. A., Uiterwaal, C. S., Imhof, S. M., & Wisse, R. P. L. (2017). Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *American journal of ophthalmology*, *175*, 169–172.
- Gordon-Shaag, A., Millodot, M., Shneor, E., & Liu, Y. (2015). The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed research international*, *2015*, 795738.
- Greenstein, S. A., Fry, K. L., Hersh, M. J., & Hersh, P. S. (2012). Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *Journal of cataract and refractive surgery*, *38*(2), 292–302.
- Gudmundsdottir, E., Arnarsson, A., & Jonasson, F. (2005). Five-year refractive changes in an adult population: Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*, *112*(4), 672–677.
- Gudmundsdottir, E., Jonasson, F., Jonsson, V., Stefánsson, E., Sasaki, H., & Sasaki, K. (2000). "With the rule" astigmatism is not the rule in the elderly. Reykjavik Eye Study: a population based study of refraction and visual acuity in citizens of Reykjavik 50 years and older. Iceland-Japan Co-Working Study Groups. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, *78*(6), 642–646.
- Hashemi, H., Asgari, S., Emamian, M. H., Mehravaran, S., & Fotouhi, A. (2015). Age-Related Changes in Corneal Curvature and Shape: The Shahroud Eye Cohort Study. *Cornea*, *34*(11), 1456–1458.
- Hashemi, H., Asgari, S., Emamian, M. H., Mehravaran, S., & Fotouhi, A. (2016). Five year changes in central and peripheral corneal thickness: The Shahroud Eye Cohort Study. *Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association*, *39*(5), 331–335.
- Hashemi, M., Falavarjani, K., Aghai, G. H., Aghdam, K. A., & Gordiz, A. (2013). Anterior segment study with the Pentacam Scheimpflug camera in refractive surgery candidates. *Middle East African journal of ophthalmology*, *20*(3), 212–216.
- Hayashi, K., Hayashi, H., & Hayashi, F. (1995). Topographic analysis of the changes in corneal shape due to aging. *Cornea*, *14*(5), 527–532.
- Hirji, N. K., & Larke, J. R. (1978). Thickness of human cornea measured by topographic pachometry. *American journal of optometry and physiological optics*, *55*(2), 97–100.
- Ho, J.-D., Liou, S.-W., Tsai, R. J.-F., & Tsai, C.-Y. (2010). Effects of Aging on Anterior and Posterior Corneal Astigmatism. *Cornea*, *29*(6), 632–637.
- Ionescu, C., Corbu, C. G., Tanase, C., Ionescu-Cuypers, C., Nicula, C., Dascalescu, D., Cristea, M., & Voinea, L. M. (2016). Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. In *Disease Markers*. Hindawi Limited.
- Jun, A. S., Cope, L., Speck, C., Feng, X., Lee, S., Meng, H., Hamad, A., & Chakravarti, S. (2011).

- Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS one*, 6(1), e16437.
- Karaca, E. E., Özmen, M. C., Ekici, F., Yüksel, E., & Türkoğlu, Z. (2014). Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*, 33(11), 1168–1173.
- Kenney, M. C., Chwa, M., Atilano, S. R., Tran, A., Carballo, M., Saghizadeh, M., Vasiliou, V., Adachi, W., & Brown, D. J. (2005). 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. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(3), 823.
- Kolozsvári, B. L., Petrovski, G., Gogolák, P., Rajnavölgyi, É., Tóth, F., Berta, A., & Fodor, M. (2014). Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic research*, 51(1), 46–51.
- Krachmer, J. H., Feder, R. S., & Belin, M. W. (1984). Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of ophthalmology*, 28(4), 293–322.
- Lackner, B., Schmidinger, G., Pieh, S., Funovics, M. A., & Skorpik, C. (2005). Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 82(10), 892–899.
- Lambiase, A., Manni, L., Bonini, S., Rama, P., Micera, A., & Aloe, L. (2000). Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41(5), 1063–1069.
- Lambiase, A., Micera, A., Sacchetti, M., Cortes, M., Mantelli, F., & Bonini, S. (2011). Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 129(8), 981–986.
- Lee, H. K., Lee, K. S., Kim, H. C., Lee, S. H., & Kim, E. K. (2005). Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis. *American journal of ophthalmology*, 139(6), 965–971.
- Lema, I., Sobrino, T., Durán, J. A., Brea, D., & Díez-Feijoo, E. (2009). Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *The British journal of ophthalmology*, 93(6), 820–824.
- Lema, Isabel, Brea, D., Rodríguez-González, R., Díez-Feijoo, E., & Sobrino, T. (2010). Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus. *Molecular vision*, 16, 2055–2061.
- Lema, Isabel, & Durán, J. A. (2005). Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*, 112(4), 654–659.
- Lipecz, A., Tsorbatzoglou, A., Hassan, Z., Berta, A., Modis, L., & Nemeth, G. (2017). Scheimpflug

- image-based changes in anterior segment parameters during accommodation induced by short-term reading. *European journal of ophthalmology*, 27(3), 301–307.
- Mackiewicz, Z., Määttä, M., Stenman, M., Konttinen, L., Tervo, T., & Konttinen, Y. T. (2006). Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*, 25(5), 603–610.
- Magyar Tudományos Akadémia. (é. n.). *A magyar helyesírás szabályai*.
- Martínez-Abad, A., Piñero, D. P., Chorro, E., Bataille, L., & Alió, J. L. (2018). Development of a Reference Model for Keratoconus Progression Prediction Based on Characterization of the Course of Nonsurgically Treated Cases. *Cornea*, 37(12), 1497–1505.
- Matthews, F. J., Cook, S. D., Majid, M. A., Dick, A. D., & Smith, V. A. (2007). Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Experimental eye research*, 84(6), 1125–1134.
- McAlinden, C., Khadka, J., & Pesudovs, K. (2011). A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(10), 7731–7737.
- McKay, T. B., Hjortdal, J., Priyadarsini, S., & Karamichos, D. (2017). Acute hypoxia influences collagen and matrix metalloproteinase expression by human keratoconus cells in vitro. *PloS one*, 12(4), e0176017.
- McKay, T. B., Hjortdal, J., Sejersen, H., & Karamichos, D. (2017). Differential Effects of Hormones on Cellular Metabolism in Keratoconus In Vitro. *Scientific reports*, 7(1), 42896.
- Muir, K. W., Duncan, L., Enyedi, L. B., Stinnett, S. S., & Freedman, S. F. (2006). Central corneal thickness in children: stability over time. *American journal of ophthalmology*, 141(5), 955–957.
- Nemesure, B., Wu, S.-Y., Hennis, A., Leske, M. C., & Barbados Eye Study Group. (2003). Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 121(2), 240–244.
- Nemeth, G., Berta, A., Lipecz, A., Hassan, Z., Szalai, E., & Modis, L. (2014). Evaluation of posterior astigmatism measured with Scheimpflug imaging. *Cornea*, 33(11), 1214–1218. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000238>
- Nemeth, G., Hassan, Z., Szalai, E., Berta, A., & Modis, L. (2013). Analysis of age-dependence of the anterior and posterior cornea with scheimpflug imaging. *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 29(5), 326–331.
- Németh, J. (2011). *Szemészeti diagnosztikus képkalkoló eljárások*. (J. Németh (szerk.)). Semmelweis.
- Nguyen, D. H., Beuerman, R. W., Thompson, H. W., & DiLoreto, D. A. (1997). Growth factor

- and neurotrophic factor mRNA in human lacrimal gland. *Cornea*, 16(2), 192–199.
- Nishtala, K., Pahuja, N., Shetty, R., Nuijts, R. M. M. A., & Ghosh, A. (2016). Tear biomarkers for keratoconus. *Eye and vision (London, England)*, 3(1), 19.
- Orucoglu, F., Akman, M., & Onal, S. (2015). Analysis of age, refractive error and gender related changes of the cornea and the anterior segment of the eye with Scheimpflug imaging. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 38(5), 345–350.
- Ozsoy, E., Gunduz, A., Demirel, E. E., & Cumurcu, T. (2016). Evaluation of Anterior Segment's Structures in Tilted Disc Syndrome. *Journal of ophthalmology*, 2016, 5185207.
- Pannebaker, C., Chandler, H. L., & Nichols, J. J. (2010). Tear proteomics in keratoconus. *Molecular vision*, 16, 1949–1957.
- Pásztor, D., Kolozsvári, B. L., Csutak, A., Berta, A., Hassan, Z., Kettesy, B. A., Gogolák, P., & Fodor, M. (2016). Scheimpflug Imaging Parameters Associated with Tear Mediators and Bronchial Asthma in Keratoconus. *Journal of ophthalmology*, 2016, 9392640.
- Pouliquen, Y., Bureau, J., Mirshahi, M., Mirshahi, S. S., Assouline, M., & Lorens, G. (1996). [Keratoconus and inflammatory processes]. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie*, 262, 25–28.
- Rabinowitz, Y. S. (1995). Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *Journal of refractive surgery*, 11(5), 371–379.
- Rabinowitz, Y. S. (1998). Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*, 42(4), 297–319.
- Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E., & Pillunat, L. E. (2008). Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of cataract and refractive surgery*, 34(5), 796–801.
- Rao, S. N., Chuck, R. S., Chang, A. H., LaBree, L., & McDonnell, P. J. (2000). Effect of age on the refractive outcome of myopic photorefractive keratectomy. *Journal of cataract and refractive surgery*, 26(4), 543–546.
- Rieth, S., Engel, F., Bühner, E., Uhlmann, S., Wiedemann, P., & Foja, C. (2010). Comparison of data from the rostock cornea module of the heidelberg retina tomograph, the oculus pentacam, and the endothelial cell microscope. *Cornea*, 29(3), 314–320.
- Saghizadeh, M., Chwa, M., Aoki, A., Lin, B., Pirouzmanesh, A., Brown, D. J., Ljubimov, A. V., & Kenney, M. C. (2001). Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Experimental eye research*, 73(2), 179–189.
- Sakimoto, T., & Sawa, M. (2012). Metalloproteinases in corneal diseases: degradation and processing. *Cornea*, 31 Suppl 1, S50-6.

- Salvi, S. M., Akhtar, S., & Currie, Z. (2006). Ageing changes in the eye. *Postgraduate medical journal*, 82(971), 581–587.
- Sedaghat, M. R., Sharepoor, M., Hassanzadeh, S., & Abrishami, M. (2012). The corneal volume and biomechanical corneal factors: Is there any correlation? *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(1), 32–39.
- Sharif, R., Bak-Nielsen, S., Hjortdal, J., & Karamichos, D. (2018). Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. In *Progress in Retinal and Eye Research* (Köt. 67, o. 150–167). Elsevier Ltd.
- Sharif, R., Bak-Nielsen, S., Sejersen, H., Ding, K., Hjortdal, J., & Karamichos, D. (2019). Prolactin-Induced Protein is a novel biomarker for Keratoconus. *Experimental Eye Research*, 179, 55–63.
- Shen, Y., Han, T., Jhanji, V., Shang, J., Zhao, J., Li, M., & Zhou, X. (2019). Correlation between corneal topographic, densitometry, and biomechanical parameters in keratoconus eyes. *Translational Vision Science and Technology*, 8(3).
- Shetty, R., Deshmukh, R., Ghosh, A., Sethu, S., & Jayadev, C. (2017). Altered tear inflammatory profile in Indian keratoconus patients - The 2015 Col Rangachari Award paper. *Indian journal of ophthalmology*, 65(11), 1105–1108.
- Shetty, R., Ghosh, A., Lim, R. R., Subramani, M., Mihir, K., Reshma, A. R., Ranganath, A., Nagaraj, S., Nuijts, R. M. M. A., Beuerman, R., Shetty, R., Das, D., Chaurasia, S. S., Sinha-Roy, A., & Ghosh, A. (2015). Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(2), 738–750.
- Shih, C. Y., Graff Zivin, J. S., Trokel, S. L., & Tsai, J. C. (2004). Clinical significance of central corneal thickness in the management of glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 122(9), 1270–1275.
- Siu, A., & Herse, P. (1993). The effect of age on human corneal thickness. Statistical implications of power analysis. *Acta ophthalmologica*, 71(1), 51–56.
- Sorkhabi, R., Ghorbanihaghjo, A., Taheri, N., & Ahoor, M. H. (2015). Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *International ophthalmology*, 35(4), 467–472.
- Spadea, L., Salvatore, S., Verboschi, F., & Vingolo, E. M. (2015). Corneal collagen cross-linking followed by phacoemulsification with IOL implantation for progressive keratoconus associated with high myopia and cataract. *International ophthalmology*, 35(5), 727–731.
- Süveges, I. (2015). *Szemészet* (S. Ildikó (szerk.)). Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Thibos, L. N., Wheeler, W., & Horner, D. (1997). Power vectors: an application of Fourier analysis to the description and statistical analysis of refractive error. *Optometry and*

- vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 74(6), 367–375.
- Vassalli, J. D., Sappino, A. P., & Belin, D. (1991). The plasminogen activator/plasmin system. *Journal of Clinical Investigation*, 88(4), 1067–1072.
- Vinciguerra, P., Albè, E., Trazza, S., Seiler, T., & Epstein, D. (2009). Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 127(10), 1258–1265.
- Viswanathan, D., Goldberg, I., & Graham, S. L. (2013). Longitudinal effect of topical antiglaucoma medications on central corneal thickness. *Clinical & experimental ophthalmology*, 41(4), 348–354.
- Waszczykowska, A., & Jurowski, P. (2015). Two-year accelerated corneal cross-linking outcome in patients with progressive keratoconus. *BioMed research international*, 2015, 325157.
- Wei, Y., Gadaria-Rathod, N., Epstein, S., & Asbell, P. (2013). Tear cytokine profile as a noninvasive biomarker of inflammation for ocular surface diseases: standard operating procedures. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(13), 8327–8336.
- Weizer, J. S., Stinnett, S. S., & Herndon, L. W. (2006). Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. *The British journal of ophthalmology*, 90(6), 732–736.
- Wisse, R. P. L., Kuiper, J. J. W., Gans, R., Imhof, S., Radstake, T. R. D. J., & Van der Lelij, A. (2015). Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *The ocular surface*, 13(4), 272–283.
- Wollensak, G., Spoerl, E., & Seiler, T. (2003). Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American journal of ophthalmology*, 135(5), 620–627.
- Yenihayat, F., Altıntaş, Ö., Kasap, M., Akpınar, G., Güzel, N., & Çelik, O. S. (2018). Comparative proteome analysis of the tear samples in patients with low-grade keratoconus. *International ophthalmology*, 38(5), 1895–1905.
- Yuksel, E., Yalinbas, D., Aydin, B., & Bilgihan, K. (2016). Keratoconus progression induced by in vitro fertilization treatment. *Journal of Refractive Surgery*, 32(1), 60–63.
- Zarei-Ghanavati, S., Khakshour, H., Vejdani, M., Ghooshkhanei, H., & Vejdani, A. (2017). Evaluation of Changes in Visual Acuity, Contrast Sensitivity and Aberrations in Patients with Keratoconus after Corneal Collagen Cross-linking. *Journal of ophthalmic & vision research*, 12(3), 260–264.

11.2 Saját közlemények jegyzéke



**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/290/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Vitályos Géza

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Fodor, M., **Vitályos, G.**, Losonczy, G., Hassan, Z., Pásztor, D., Gogolák, P., Kolozsvári, B. L.: Tear Mediators NGF along with IL-13 Predict Keratoconus Progression. *Ocul. Immunol. Inflamm.* [Epub ahead of print], 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2020.1716024>
IF: 2.112 (2019)
2. **Vitályos, G.**, Kolozsvári, B. L., Németh, G., Losonczy, G., Hassan, Z., Pásztor, D., Fodor, M.: Effects of aging on corneal parameters measured with Pentacam in healthy subjects. *Sci Rep.* 9 (1), 3419, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39234-x>
IF: 3.998

További közlemények

3. Pintér, Z., Rill, L., **Vitályos, G.**, Borbásné Farkas, K., Kolarovszki, B., Frank, D.: A Moyers-féle vegyes fogazati analízis alkalmazhatóságának vizsgálata a magyarországi lakosság körében. *Orv. hetil.* 160 (50), 1984-1989, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2019.31571>
IF: 0.497
4. **Vitályos, G.**, Takács, A., Borbásné Farkas, K., Faragó-Ládi, E., Kolarovszki, B., Bártfai, D., Frank, D.: Comparison of the effect of premolar extraction and non-extraction on the position and developmental changes of the lower third molars. *Int. Orthod.* 16 (3), 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ortho.2018.06.007>
5. Bakó, J., Kelemen, M., Szalóki, M., **Vitályos, G.**, Radics, T., Hegedűs, C.: Fogsor alaplmezéből kioldódó allergének kötődésének vizsgálata Fourier-Transzformációs Felületi Plazmon Rezonancia (FT-SPR) módszerrel. *Fogorv. Szle.* 108 (1), 13-18, 2015.





6. Szepesi, M., Radics, T., **Vitályos, G.**, Hegedűs, C.: Fogászati anyagokkal szemben kialakuló allergiás megbetegedések és ellátásuk hatékonyságának vizsgálata az észak-alföldi régióban.
Fogorv. Szle. 107 (4), 135-139, 2014.
7. **Vitályos, G.**, Török, J., Márton, I., Szepesi, M., Radics, T., Hegedűs, C.: Allergiás betegek fogszabályozó kezelésének lehetőségei: esetismertetés.
Fogorv. Szle. 100 (2), 71-76, 2007.
8. **Vitályos, G.**, Török, J., Hegedűs, C.: A preprotetikai ortodoncia jelentősége a felső kismetszők hiányának interdiszciplináris terápiájában: esetismertetés.
Fogorv. Szle. 98 (6), 223-228, 2005.
9. Hegedűs, C., Lampé, I., **Vitályos, G.**, Daróczy, L., Beke, D. L.: A titán es alkalmazhatóságának sajátosságai fémallergiás betegek fogpótlásának készítésénél.
Fogorv. Szle. 97 (6), 239-246, 2004.
10. Madlén, M., **Vitályos, G.**, Marton, S., Nagy, G.: Effect of chlorhexidine varnish on bacterial levels in plaque and saliva during orthodontic treatment.
J. Clin. Dent. 11 (2), 42-46, 2000.
11. Szentkirályi, P., **Vitályos, G.**, Szilágyi, A., Marton, S., Keszthelyi, G., Madlén, M.: Turner-szindrómás betegek kefalometriai analízise.
Fogorv. Szle. 93 (12), 355-364, 2000.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,607

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,11**

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, 2020.10.15.



12. Tárgyszavak /Key words

betegség progresszió/disease progression

öregedés/aging

keratoconus/keratoconus

könny/tear

mediátorok/mediators

Scheimpflug paraméterek/Scheimpflug parameters

Pentacam/Pentacam

longitudinális vizsgálat/longitudinal study

topográfias és tomográfias indexek/topographic and tomographic indices

13. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni és végtelen hálámat kifejezni témavezetőmnek, Dr. Fodor Mariannak, a DEKK Szemklinika igazgatónőjének áldozatos segítségnyújtását, ezen a hosszú úton adott bátorítását, magas szintű szakmai irányítását és értékes tanácsait, melyek nélkülözhetetlenek voltak számomra munkám elkészítése során. Köszönöm Dr. Polyák-Pásztor Dorottyanak, a DEKK Szemklinika orvosának, hogy PhD értekezésem elkészítése során mindig segítséget nyújtott és megosztotta velem tapasztalatait, valahányszor szükségem volt rá. Köszönettel tartozom minden szerzőtársamnak, különösen Dr. Kolozsvári Bence barátomnak, a DEKK Szemklinika adjunktusának, hogy végig biztatott munkám során és szakmai tapasztalatait hasznosíthattam. Köszönöm Dr. Hassan Ziadnak, és az Orbident Kft. asszisztensnőinek, hogy lehetővé tették számomra a Pentacam használatát. Köszönöm a DEKK Szemklinika asszisztenseinek a könnyminták gyűjtése során nyújtott segítségét. Köszönet Dr. Kardos Lászlónak, a nélküle, számomra bizonyára kivitelezhetetlen statisztikai számítások rendszeres és igényes formában történő elvégzéséért. Szeretném megköszönni a DEKK Fogorvostudományi Kar dékánjának, Dr. Bágyi Kingának, hogy lehetővé tette számomra munkám elvégzését és befejezését. Köszönöm a DEKK FOK Fogszabályozási Tanszéken dolgozó közvetlen munkatársaimnak a türelmet. Végül, de nem utolsó sorban, hálásan köszönöm az összes kutatásban résztvevőnek a részvételt, valamint feleségemnek, Dr. Cserhádi Andreának, kislányomnak Dálának, barátaimnak és családom többi tagjának a sokrétű és nagyon türelmes támogatását és szeretetét.

14. Fűggelék