

## Válasz Prof. Dr. Csutak Adrienne bírálataira

Köszönöm, hogy Professzornő elvállalta MTA Doktori Értekezésem hivatalos bírálatát.

Mindenekelőtt köszönöm dicsérő szavait a dolgozat igényességét illetően és a csak elvétve előforduló gépelési hibák tekintetében.

Köszönöm a jogos észrevételt a rövidítések jegyzékével kapcsolatosan. Elnézést kérek, hogy bizonyos rövidítések nem a megfelelő nyelven kerültek feltüntetésre, ezek pontosítása elkerülte a figyelmemet. Ennek ellenére örülök neki, hogy a dolgozatot érthetően prezentáltak, logikusak és didaktikusnak találta a bíráló.

A következőkben összefoglalom a kérdésekre, megjegyzésekre adott válaszaimat.

*1. A disszertációban szépen ismerteti az irodalmi adatokra vonatkozóan, az elülső és hátsó lamelláris, valamint a perforáló keratoplasztika technikák fejlődésével az indikációk jelentős változását. Jelenleg intézményünkben, a COVID-19 előtti év vonatkozásában hogyan néztek ki ezek az adatok/ arányok?*

Köszönöm a kérdést. A dolgozat a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján 2017 végéig írja le a perforáló keratoplasztikák indikációinak változását, az elülső és hátsó lamelláris keratoplasztikák arányát nem vizsgálja. Ugyanakkor, 2020-ban a Szemészet hasábjain publikáltuk Pluzsik Milán kollégám elsőszerzőségével, 2008 és 2017 között a klinikánkon elvégzett lamelláris keratoplasztikák arányát. 2016-ban 2,6% volt az elülső és 15,7% a hátsó lamelláris keratoplasztikák aránya és 80,4%-ban került sor PKP-ra. Ugyanezek a számok 2017-ben 4,1%, 15,9% és 78,6% voltak. A 2018-2019-es években tudomásom szerint ezeket az adatokat még tudományos folyóiratban nem publikáltuk. A százalékos adatok a következőképpen alakultak: 2018-ban 0,8% volt az elülső és 10,4% a hátsó lamelláris keratoplasztikák aránya és 88,7%-ban került sor PKP-ra. 2019-ben pedig 0% volt az elülső és 7,6% a hátsó lamelláris keratoplasztikák aránya és 92,3%-ban került sor PKP-ra.

*2. Postoperatíván visszamaradt magas reziduális asztigmia esetén, milyen protokoll alapján dönt a kontaktlencse viselés, illetve a refraktív sebészeti műtét / annak típusának megválasztásában? Mely az a dioptria érték, ami esetén már javasolná a refraktív sebészeti*

*műtét elvégzését, amennyiben a beteg nem tud vagy nem kíván kontaktlencsét viselni? Mikor javasolna inkább rekeratoplasztikát páciense számára?*

Köszönöm a kérdést. A lehetőségeket minden esetben a beteggel részletesen, időt nem kímélve érdemes átbeszélni. Ne maradjon a beteg számára megválaszolatlan kérdés.

Ugyanakkor idősebb, rosszabb általános állapotú betegek sokszor kifejezetten elzárkóznak a kontaktlencse viseléstől és minden további beavatkozástól is.

Nincsen tudomásom olyan protokollról, amely szerint ilyen esetekben eljárhatunk, csupán az orvosi irodalomban található információkra támaszkodhatunk.

Kb. 3 D astigmia felett javasolnék kontaktlencse viselést, vagy műtéti beavatkozást (természetesen a kisebb dioptriájú astigmia sem zárja ki az esetleges kontaktlencse viselést). Műtéti beavatkozások közül szóba jön a társadalombiztosítás által is finanszírozott limbusparallel keratotomia kompressziós varratokkal, amennyiben az astigmia értéke a 6-8 Dioptriát jelentősen nem haladja meg. Természetesen ebben a dioptria tartományban a szaruhártya refraktív célú lézeres kezelése is szóba jöhet, azonban ezt a beavatkozást nem finanszírozza a társadalombiztosítás. A beteg életkorától és a lencse állapotától függően „clear lens extraction” vagy szürkehályog műtét tórikus műlencse beültetésével is szóba jöhet az astigmia korrekciója céljából. Korábbi pseudophakiás status esetén, kizárólag jól megválogatott esetekben, kiegészítheti a lehetőségeket az ún. add-on tórikus műlencsék alkalmazása is, mely szintén a társadalombiztosítás által nem finanszírozott, igen ritkán végzett beavatkozás.

Rekeratoplasztikát (első rekeratoplasztikát!) jellemzően kisméretű recipiens/ donor trepanációs átmérő (legfeljebb 6,5 mm/ 7 mm) okozta irreguláris astigmia esetén javasolnék, illetve akkor, ha keratoplasztika után a posztoperatív astigmia eléri, vagy meghaladja a 10-12 Dioptriás értéket.

*3. A jelölt leírja, hogy az általuk vizsgált időszakot, csoportbontásban két időszakra vonatkozóan vizsgálták a változó gyors trendek miatt. Ez a magyarázta annak is, hogy a német és a magyar adatok időintervallummai eltérőek? A 15. oldalon az első szöveges bekezdésben az időintervallum pontatlanul került megjelenítésre („2011-2010”).*

Elnézést az elírásért. A változó gyors trendek miatt a vizsgált német és magyar adatokat két időintervallumra bontottuk, azokat hozzávetőlegesen elfeleztük, hogy az adott időszakon belüli változást könnyen értékelhetővé tegyük. Ugyanakkor, e mellett, mindkét ország adatait éves bontásban is feltüntettük, a könnyebb összehasonlíthatóság érdekében. Ezeket a rendelkezésre álló adatokat elemeztük a későbbiekben a Megbeszélés fejezetben.

*4. A varratszedések időpontjai igen eltérőek, kézi és excimer lézeres trepanáció során. Milyen varratszedési protokollt követ a jelölt?*

A műtéteket követően, excimer lézeres trepanáció után kb. 12 és 18 hónappal történt előbb részleges (első tova futó varratsor eltávolítása), majd teljes varratszedés. A betegek a varratszedés előtti kontrollra és időpontegyeztetés céljából 10 és 16 hónappal a PKP után érkeztek, a Saar-vidéki Egyetem Szemészeti Klinikájára. Közben a betegek havonta történő kontrollját az ún. „házi szemorvosok” végezték, területi ellátás keretein belül.

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján a dupla tova futó varratsort szinte minden esetben egy ülésben, kb. 18 hónappal a PKP után végeztem el. A varratszedést megelőző utolsó kontrollra kb. 16-17 hónappal a PKP után került sor. A varratszedés előtti kontroll, illetve a havonta elvégzett kontrollok minden esetben a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján történtek, az operatőr által. Ugyanakkor, kézi és excimer lézeres trepanációt összehasonlító vizsgálatunkban a kézi trepanációt követő vizsgálatok nem minden esetben 6-8 héttel a teljes varratszedést követően, hanem esetenként később kerültek sorra. Ebben már a COVID járvány is közrejátszott. Ez tükröződik az időpontokból is, és magyarázza a különbséget.

*5. Amennyiben keratoplasztikát követően lencseműtetre van szükség, hogyan végzi a lencse tervezést? Milyen formulát javasol használni a tervezéshez? Milyen tanácsai vannak annak érdekében, hogy a műtétet refraktív szempontból a legoptimálisabban lehessen kivitelezni?*

Köszönöm a rendkívül fontos kérdést. Annak érdekében, hogy a betegek a szürkehályog műtét után elégedettek legyenek, igen sok szempontra gondosan oda kell figyelniük. Elengedhetetlen ezekről a betegeket is egy tervezett műtét előtt részletesen tájékoztatnunk.

A lencsetervezésben a Thomas Olsen által készített software segíthet (Phaco-Optics, Dánia). Emellett ingyenesen elérhető az „[iol.con.org/lpcm.php](http://iol.con.org/lpcm.php)” weboldalon (Lens power calculation

modul) a Steinbeis Zentrum által készített modul (Langenbacher Achim és Langenbacher Marcell munkája), melynek segítségével a műlencse nagy pontossággal megtervezhető.

A legfontosabb tanács az, hogy a keratoplasztikát követő lencsetervezésnél mind a szaruhártya elülső, mind a szaruhártya hátsó felszínének keratometriás értékeit figyelembe kell vennünk, az egyéb adatok mellett.

Kisfokú (0,5-3,0 D), reguláris astigmia esetén, véleményem szerint elegendő lehet az astigmatiát kompenzáló sebkészítés, illetve esetlegesen ennek „opposite clear corneal incision”-nel (OCCI) történő kiegészítése. Egyéb beavatkozásnak az átültetett szaruhártyát nem tenném ki.

Ha van keratoplasztikát követő astigmia, tórikus lencsét csak akkor használjunk, ha már nem nő a bulbus, megtörtént a teljes varratszedés, stabil a szaruhártya szerkezete és abban változás már nem várható (pl. keratoconus megjelenése a grafton), megfelelő a donor endothelsejtszáma és szaruhártya dekompenzáció későbbiekben a szürkehályog műtét után nem várható (amely miatt ismételt szaruhártya átültetésre lehet szükség), nem várható egyéb szaruhártya betegség visszatérte a grafton (pl. herpes keratitis), a corneális astigmia reguláris és stabil a tokzsák (pseudoexfoliatios syndroma kontraindikációt jelenthet). A látóélességet jelentősen rontó zöldhályog, illetve macula betegség szintén kontraindikációk. Természetesen elengedhetetlen annak ismerete és tekintetbe vétele is, hogy a szürkehályog sebész milyen fokú astigmatiával számol az elvégzett „rutin” szürkehályog műtétei után.

Emellett anisometropia kialakulását is el kell kerülnünk, ezt szintén figyelembe kell vennünk a tervezésnél.

*6. Asztigmia esetén milyen típusú kontaktlencsét szokott javasolni páciensei számára? Vannak-e fokozott veszélyek, összehasonlítva keratoplasztikán át nem esett páciensek kontaktlencse viseléséhez képest?*

Jómagam kontaktlencsét nem illesztek, tehát az ezzel foglalkozó szakrendelésre irányítom a betegeket. Többnyire kemény (PMMA), félkemény (RGP), illetve hybrid (közepe kemény, széle lágy) kontaktlencse illesztésére van szükség, hiszen a reguláris astigmia mellett irreguláris astigmia is jelen lehet. A szaruhártya alakjától függően különféle átmérőjű lencse lehet jól illeszhető. Egyes kontaktlencsék kombinálhatóak is, ún. „piggy back” lencse illesztés formájában (lágylencsére RGP lencse). Emellett scleralis kagyló segítségével is

javítható a látóélesség, melynek illesztésére csak elvétve kerül sor. Amennyiben az astigmia reguláris, tórikus lág kontaktlencse illesztése is szóba jöhet.

Az, hogy milyen fokozott veszélyek leselkednek a keratoplasztika után kontaktlencse viselőkre, nagyban meghatározza a szemészeti alapbetegség, amely miatt a műtétre sor került. Természetesen csak békés, gyulladásmentes szemészeti status esetén illeszthető kontaktlencse, panasz esetén pedig a betegnek azonnal jelentkeznie kell szakembernél (szemészetén). Bizonyos alapbetegségek (például a herpes keratitis) az átültetett graftban is visszatérhetnek, ilyenkor elengedhetetlen a megfelelő betegedukáció és a kontaktlencse illesztő és szaruhártya átültetést végző kolléga szoros együttműködése. Emellett természetesen, mint minden más kontaktlencse viselőnél, ilyenkor is elengedhetetlen a higiénés szabályok megfelelő betartása. Kontaktlencsét csak olyan betegek viselhetnek, akik a higiénés szabályok betartását valóban vállalni tudják.

*7. A 35. oldalon érdekes megállapítást láthatunk, mely szerint a necrotisalo és ulcerativ keratitis százalékos aránya szignifikánsan nőtt és a leggyakoribb PKP indikáció lett a vizsgált második időszakra. A jelölt szerint mi állhat mindennek a hátterében?*

Köszönöm a kérdést. A szignifikáns növekedést három hatással magyaráztuk. Az éghajlati változásokkal (globális felmelegedés esetleges hatása), az ebben az időszakban Németország irányába történő fokozódó migrációval, illetve azzal, hogy a Saar-vidéki Egyetem Szemklinikájának hírneve szaruhártya centrumként fokozatosan nőtt az évek múlásával. Míg 2006 előtt évente átlagosan 50-nél kevesebb szaruhártya átültetés történt az Intézetben, addig 2021-ben már több mint 600 keratoplasztikára került sor egy év alatt. Azt, hogy az egyes hatások milyen mértékben befolyásolhatták a számokat, egy új vizsgálat tárhatja fel, ennek pontos elemzésével jelen munkánkban nem foglalkoztunk.

*8. Keratoplasztikát követően a 16. táblázatában látható, hogy ECCE műtétek történtek. Minden esetben ezt a műtéti technikát helyezték előnybe?*

A 16. táblázatban szereplő, elliptikus excimer lézeres perforáló keratoplasztikákat követő szürkehályog műtéteket az 1990-es években Naumann Professzor Úr végezte, aki elsősorban extracapsularis technikával dolgozott. Természetesen phacoemulsificatio is végezhető szaruhártya átültetést követően.

9. A 64. oldalon említi, hogy bullosus keratopathia esetében végzett PKP indikációk csökkenése azzal magyarázható Németországban, hogy szinte kizárólag csak szakvizsgával rendelkező szakorvosok végzik a műtétet. Nem inkább arról van szó, hogy ekkor már Németországban az operációkat a “learning curve” - on túl levő operatőrök végezték? Természetesen ismerve a német rendszer működését, a két megfogalmazás ugyanazt is takarhatja.

Igen, a két megfogalmazás véleményem szerint is szinte ugyanazt takarja. Természetesen egy kezdő operatőr szakvizsga után is a műtéttechnikai tanulógörbe elején van. Ugyanakkor, a szigorú német rendszer bármely műtéti szövődmény elkerülése érdekében csak óvatosan, lépésenként vezeti be a szakorvosokat a szürkehályog műtét kivitelezésébe. Túl nagy a „verseny”, az esetlegesen hibákat ejtő magánpraxisok túl sok potenciális beteget veszítenének el. Talán ez is hozzájárulhat a bullosus keratopathia ritkább előfordulásához Németországban.

10. A 66. oldalon említi, hogy a fejlődő országokban a keratoconus miatt végzett PKP indikáció igen ritka. Ismer-e irodalmi adatot arra vonatkozóan, hogy mi lehet ennek az oka?

Ezzel kapcsolatosan Matthaeci publikációjára hivatkozom. Mivel a fejlődő országokban a fertőző keratitis miatt rendkívül gyakran van szükség szaruhártya átültetésre (a szem megmentésére), arányaiban a keratoconus miatt végzett PKP relatíve ritka.

Matthaeci M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM (2017) Changing indications in penetrating keratoplasty: a systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation* 2017; 101: 1387-1399

11. A 71. oldalon említi, hogy Fuchs dystrophia miatt a PKP-ra kerülő betegek százalékos aránya nem változott meg jelentősen az Egyetemükön a vizsgált időszakban, melyet elsősorban annak tulajdonít, hogy meglehetősen későn, már heges stádiumban kerültek a betegek az intézménybe. Véleménye szerint milyen módon lehetne jobbá tenni rendszer szinten a működést annak érdekében, hogy ezen betegcsoport időben felismerésre kerüljön és a kevésbé invazív (pl. DMEK) műtéti technikára is alkalmas maradjon?

Köszönöm a kérdést, melyre a Bíró Professzor Úr által feltett kérdéshez hasonlóan válaszolok. Véleményem szerint a betegek gyakori hanyagsága, a vizsgáló orvosok

késlekedése és a nem megfelelő számú rendelkezésre álló donor együttesen okozzák a nehézségeket, illetve ezek a faktorok egymása is hatással vannak. '

A szaruhártya transzplantációk finanszírozásának megváltoztatása már jelentősen orvosolhatná a problémát. A jelenlegi, műtétenkénti finanszírozás az ellátó intézet számára nem elegendő a megfelelő donorok beszerzéséhez és teljes processzálásához, és így nehéz nagy volumenű, megfelelő minőségű cornea banki tevékenység ellátása. Nyugat-Európában a szaruhártya bankok mintegy 2000 Euróért szereznek be teljes vastagságú donor szövetet, illetve 3000 Euróért előre preparált Descemet membránt.

*12. A 73. oldalon említi, hogy lézeres trepanáció esetén talán a graft 0,2-0,3 mm-es túlméretezése kedvezőbb refraktív eredményhez vezethetne. Van erre esetleg publikált adat a disszertáció benyújtása óta?*

A donor megfelelő méretének tisztázására kutatómunkát kezdtünk a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Tartószerkezetek Mechanikája Tanszékével. Ún. végeselemes modellezés segítségével igyekszünk tisztázni, hogy a donor méretbeli különbsége és a szaruhártya szövetének tulajdonságai, különféle szaruhártya betegségek esetén, milyen hatással rendelkeznek a szaruhártya átültetés refraktív eredményének tekintetében. A témában első közleményünk már elbírálás alatt van.

*13. Ismer-e irodalmi adatot arra vonatkozóan, hogy a crosslinking kezelés bevezetése hogyan változtatta meg a keratoconus miatt PKP-ra kerülő páciensek arányát?*

Ezzel kapcsolatosan a Wisse által vezetett holland munkacsoportot fontos megemlíteni, akik crosslinking kezelés bevezetését követően a keratoplasztikák éves számának 25%-os csökkenését írták le keratoconusos betegeknél (egy 3 éves időszak elemzését követően), az azt megelőző időszakhoz képest.

Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. Acta Ophthalmol. 2016 Nov;94(7):675-678.

*14. A disszertáció 76. oldalán leírja, hogy a BCVA szignifikánsan jobb volt az excimer lézerrel operált szemek esetében, mint motoros trepan használatát követően, még bent lévő varratok esetén, majd ez az előny tovább nőtt az excimer lézerrel trepanált szemek javára,*

*ugyanakkor az utolsó vizsgálati időpontban már nem tudtak szignifikáns különbséget igazolni. A 78. bekezdés utolsó mondatában azt írja, hogy tanulmányuk megerősíti, hogy a szaruhártya átültetés eredménye jobb excimer lézeres trepanációt követően, mint motoros trepán használata után. Kérem, oldja fel ezt a látszólagos ellentmondást.*

Köszönöm a kérdést. Az excimer lézeres trepanációt követően az előny mérséklődését azzal magyaráztuk, hogy az excimer lézeres csoportban nagyobb számban volt cataracta secundaria és kisebb számban történt szürkehályog műtét a szaruhártya átültetést követően, a követési idő végéig.

Végezetül még egyszer köszönöm, hogy Csutak Professzornő MTA Doktori Értekezésem bírálatát elvállalta és kérném, hogy válaszaimat elfogadni szíveskedjék.

Budapest, 2022. augusztus 15.



Dr. Szentmáry Nóra

klinikai kutatóprofesszor