

Válasz Dr. Biró Zsolt Professzor Úrnak

Tisztelt Professzor Úr!

Nagyon köszönöm Professzor Úrnak, hogy doktori értekezésemet részletesen áttanulmányozta, hálás vagyok elismerő szavaiért és segítő észrevételeiért. Megjegyzéseire, kérdéseire az alábbiakban szeretnék válaszolni:

1. A dolgozatban használt rövidítések magyarázatát betűrendben a 4-6. oldalon sorolja fel, itt hiányolom a BRCA1 (lásd 33. oldal 6. sor), és a VD = vaszkuláris denzitás, (50. oldal 3.sor) és az ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (50. oldal 4. sor) rövidítések magyarázatát.

A gének rövidítéseit – amennyiben magára a génre, és nem a fehérje termékre vonatkozik – (pl. 33. oldal 2. bekezdés: BAP1, EIF1AX, GNA11, GNAQ, SF3B1) az irodalomban dőlt betűkkel szokták írni.

Köszönöm a Bíráló észrevételét a gének rövidítésének formázásával kapcsolatban. Valóban, az irodalomban elterjedt konvenció szerint a génneveket dőlt betűvel szokás írni, míg a fehérjetermékek neve normál betűtípussal jelenik meg.

2. A „Bevezetés”-ben rövid anatómiai áttekintést ad a vizsgálni kívánt szövetekről (szaruhártya, retina, uvea) valamint a könnyfilm, szerkezetéről illetve működéséről. A szaruhártya esetében az újabban elfogadott Dua réteg (mint a Descemet előtti hártya) említését, illetve az endothel sejteknél található zonula occludensek mellet a zonula adherensek megemlítését hiányolom.

A Dua-réteget, más néven pre-Descemet-réteget vagy Dua-Fine-réteget, 2013-ban írta le Harminder S. Dua és munkacsoportja. A leírás szerint ez a réteg a Descemet-hártya (DM) előtt helyezkedik el, átlagos vastagsága 10 µm, amely 6 és 16 µm között változhat. Szerkezetét tekintve túlnyomórészt I-es típusú kollagénből áll, kisebb mennyiségben tartalmaz VI-os típusú kollagént, és a szaruhártya más rétegeihez képest jelentősen magasabb elasztintartalom jellemzi. Az eddigi vizsgálatok alapján a Dua-réteg magas szakítószilárdsággal rendelkezik, amely akár 700 Hgmm-ig is terjedhet. Légmentesen zárt réteggként írják le, amely szinte

teljesen sejtes elemek nélküli. Perifériás részein fenesztrációk találhatók, amelyek a trabeculáris hálózatba folytatódnak, így felvetődik a lehetséges szerepe a glaukóma patomechanizmusában is.

A Dua-réteg önálló corneális réteggént történő elismerését több tényező is indokolja. Sebészeti jelentősége kiemelkedő, különösen a mély elülső lamellaris keratoplasztika (DALK) technikájában, ahol a "big bubble" módszer alkalmazása során a réteg jelenléte pontosabb preparálást tesz lehetővé. A felismerése új sebészeti eljárások kifejlesztéséhez vezetett, mint például a pre-Descemet endotelialis keratoplasztika (PDEK), amely különösen fiatal donorok szöveteinek feldolgozását segíti elő. Klinikai alkalmazásai közé tartozik a Descemet-hártya leválás új osztályozása és annak kezelése, valamint a szaruhártya biomechanikai tulajdonságainak vizsgálata különböző betegségek, például keratoconus vagy glaucoma esetén. A réteg különleges elasztin- és kollagéntartalma miatt jelentős szerepet tulajdonítanak neki a szaruhártya merevségének és rugalmasságának fenntartásában.

A Dua-réteg önálló szaruhártya-réteggént való elismerését ugyanakkor több ellentmondás is övezi. Egyes kutatók szerint, amit Dua-réteggént írnak le, valójában a szaruhártya strómájának egy maradék része, amely a DALK műtétek során visszamaradhat, és így nem tekinthető valódi, anatómiailag elkülönülő rétegnek. Vita tárgya az is, hogy a réteg valóban teljesen sejtes elemek nélküli-e, mivel más vizsgálatokban keratocyták jelenlétét is leírták benne. Egyes szerzők arra is rámutattak, hogy hasonló struktúrát már korábban is megfigyeltek, például Fine és Marshall munkásságában, de ezek nem kerültek hivatalosan elnevezésre vagy elkülönítésre önálló réteggént. Az elnevezés – "Dua's layer" – szintén vitákat váltott ki a tudományos közösségben. Sokan úgy vélik, hogy az eponim elnevezés félrevezető és nem tükrözi megfelelően a réteg valóságos anatómiai jelentőségét. Emiatt számos alternatív elnevezés is született, mint például a pre-Descemet-réteg (PDL), Dua-Fine réteg vagy pre-posterior limiting lamina layer.

Összességében a Dua-réteg felfedezése jelentős előrelépést hozott a szaruhártya anatómiájának és sebészetének megértésében. Bár számos klinikai és sebészeti alkalmazása már most is kézzelfogható, az anatómiai, morfológiai és funkcionális kérdések továbbra is vita tárgyát képezik, különösen a réteg pontos határai és elnevezése tekintetében.

Referencia: Dua HS, Freitas R, Mohammed I, Ting DSJ, Said DG. The pre-Descemet's layer (Dua's layer, also known as the Dua-Fine layer and the pre-posterior limiting lamina layer):

Discovery, characterisation, clinical and surgical applications, and the controversy. Prog Retin Eye Res. 2023;97:101161.

3. Az RPE nem a külső retina része?

Természetesen a külső retina része az RPE, a megfogalmazás nem pontos. Az RPE (retinális pigmentepithelium) nem tekinthető szoros értelemben a külső retina részének, ha a retinát a klasszikus „9+1 réteg” rendszer szerint vizsgáljuk. Ebben a felosztásban a neuroretina kilenc, egymásra épülő sejtes és szinaptikus rétegből áll. Az RPE ezzel szemben különálló, tizedik réteggént szerepel, és anatómiailag nem része a neuroretinának.

4. A könny ozmolaritás napszakos változását mi magyarázza, és az milyen mértékű? A Schirmer és a BUT értékek is mutatnak ezek szerint napszakos ingadozást? Mikor javasolja ezeket mérni?

A Pena-Verdeal és munkatársai által 2023-ban publikált tanulmány szerint a könnyfilm ozmolaritása a nap folyamán jelentős napszakos változást mutat. Ez a változás elsősorban a szemfelszín fiziológiai környezetének napszaktól függő dinamikájára vezethető vissza. Feltételezések szerint a szemhéjak zárása hipozmotikus környezetet hoz létre, amelyet a könny párolgásának, termelődésének és elvezetésének csökkenése eredményez. Emellett korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az ébredést követően változik a könny párolgási sebessége, amely később valószínűleg a reflexkönnyek megjelenése, a könnyfilm stabilitása vagy a könny meniszkusz magassága miatt stabilizálódik. Fontos megjegyezni, hogy a könnytérfogat, a párolgás, a stabilitás és a könnyfilm ozmolaritása szoros összefüggést mutatnak egymással. Az ébredés után a szem kinyitásával reflexkönny termelődik, amely megnöveli a könny meniszkusz magasságát, ezáltal hígítja a könnyfilmet, és csökkenti az ozmolaritást. Ez az állapot azonban átmeneti, és az ébredés első órájában a könnyfilm gyorsan stabilizálódik, majd a nap folyamán a fokozódó párolgás hatására ismét növekedhet az ozmolaritás.

A tanulmány alapján az ozmolaritás reggel általában alacsonyabb értéken kezdődik, majd a nap folyamán, főként a délutáni órákra emelkedik. Ennek mértéke egyénenként eltérő, de a különbség elérheti akár a 10–15 mOsm/L-t is az ébredést követő és a délutáni értékek között. Egészséges alanyoknál az ozmolaritás stabilabb, míg szárazszem szindrómában vagy kontaktlencse viselés esetén a napi ingadozás mértéke kifejezettebb lehet.

A vizsgálat klinikai javaslata szerint a könnyfilm ozmolaritását nem javasolt közvetlenül ébredés után mérni, mivel az értékek ekkor még jelentős fluktuációt mutathatnak. Célszerű a mérést az ébredést követően legalább 40-60 perccel elvégezni, amikor a könnyfilm dinamikája már stabilabb. A mérések következetessége érdekében ajánlott a vizsgálatokat mindig azonos napszakban, lehetőleg délelőtt vagy kora délután végezni, hogy az eredmények összehasonlíthatósága biztosított legyen

Referencia: Pena-Verdeal H, Garcia-Resua C, Garcia-Queiruga J, Sabucedo-Villamarin B, Yebra-Pimentel E, Giraldez MJ. Diurnal variations of tear film osmolarity on the ocular surface. Clin Exp Optom. 2023 May;106(4):351-361.

A Schirmer-teszt és a könnyfilm felszakadási idő (BUT) értékei is mutathatnak napszakos ingadozást, bár ezek mértéke és klinikai jelentősége eltérhet az ozmolaritás napszakos változásaitól. A szakirodalmi adatok alapján a könnytermelés, a könnyfilm stabilitása, valamint a párolgási arányok napszaktól függően változhatnak, ami közvetlenül befolyásolja a Schirmer-teszt és a BUT eredményeit.

Általánosságban elmondható, hogy a Schirmer-értékek a reggeli órákban valamivel alacsonyabbak lehetnek. Ez az alvás alatti csökkent könnytermelésnek, a szemfelszín kiszáradásának és a könnyfilm fiziológiás regenerációjának tudható be. Ahogy a nap előrehalad, a pislogási aktivitás és a fokozott könnykeringés következtében a könnytermelés normalizálódik, és a Schirmer-értékek is javulhatnak, bár délután és estefelé, különösen vizuális terhelés esetén (például képernyőhasználat), ismét csökkenhetnek.

A BUT értékek szintén mutatnak napszakos eltéréseket. A nap elején, az ébredést követően a könnyfilm gyakran kevésbé stabil, ami rövidebb BUT értékekben nyilvánulhat meg. Az ébredés első óráiban a könnyfilm stabilitása fokozatosan javul, amit a reflex könnytermelés, a megnövekedett könnymeniscus és a lipidréteg vastagodása támogat. Azonban a nap vége felé, különösen hosszantartó koncentrációt igénylő feladatok után, a könnyfilm ismét instabillá válhat, ami a BUT értékek csökkenésében is tükröződik.

A pontos és összehasonlítható eredmények érdekében a Schirmer-teszt és a BUT vizsgálatok elvégzését is célszerű a délelőtti órákra időzíteni, lehetőség szerint 9 és 12 óra között. Ekkor a könnyfilm dinamikája már stabilizálódott, ugyanakkor a szemfelszín még nem terhelt annyira, mint a nap későbbi szakaszaiban. Fontos továbbá, hogy a vizsgálatokat következetesen azonos

napszakban végezzük el a betegek nyomon követése során, így elkerülhetők a napszakos ingadozásokból fakadó mérési eltérések. Ez különösen fontos szárazszem szindrómában szenvedő betegeknél, ahol a könnyfilm instabilitása miatt az adatok érzékenyebben reagálnak a napszakos fiziológiai változásokra.

5. A 40. oldalon a Schirmer I kóros értéke <10 mm/5 perc, míg a 41. oldalon <5mm/5 perc érték szerepel kórosként.

A két különböző határérték oka, hogy az irodalomban is többféle elfogadott cut-off értéket tartanak számon. A Dry Eye Workshop (DEWS) a Schirmer I-teszt 10 mm/5 perc határértékét javasolja a száraz szem betegség (DED) diagnosztikai kritériumai között (Wolffsohn).

A szakirodalomban azonban a száraz szem diagnosztikai határértéke változó:

- Schirmer eredeti jelentése szerint: 15 mm,
- DEWS és Jones szerint: 10 mm,
- Sjögren szerint: 5 mm.

A Schirmer I-teszt (érzéstelenítés nélkül) normál értékei a következők:

- Normál könnytermelés: ≥ 10 mm/5 perc
- Határérték (enyhe csökkent könnytermelés): 5-10 mm/5 perc
- Kóros (száraz szem gyanúja): ≤ 5 mm/5 perc

Az 5 mm alatti érték kórosan alacsony, és súlyos száraz szemre utal, míg a 15 mm feletti érték normálisnak tekinthető.

Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf. 2017;15(3):539-574.

6. A TearLab készülékkel mért ozmolaritást >316 mOsm/L értéknél tartja kórosnak (lásd 41. oldal), de az eredmények alapján nagy beteganyagban sem a nem-Sjögren szindrómás, sem a Sjögren szindrómás, sem a kontroll (normál) szemek esetében nem mértek ilyen kóros átlag értéket (lásd 62. oldal 2. táblázat).

A 62. oldalon található 2. táblázatban az átlag értékek alatt a 95% megbízhatósági tartomány szerepel, a minimum-maximum értékek nem kerültek feltüntetésre. Nem-Sjögren szindróma esetén az ozmolaritás $296,77 \pm 16,48$ mOsm/L volt átlagosan, a minimum mért érték 270, a maximum 338 mOsm/L. Ebben a csoportban 5 szem esetén (13%) figyeltünk meg >316 mOsm/L-nél magasabb ozmolaritás értéket. A Sjögren szindrómában szenvedő betegeknél átlagosan $303,36 \pm 17,22$ mOsm/L értéket mértünk (a minimum: 270 mOsm/L, a maximum: 337 mOsm/L), náluk 8 szem esetében (21%) volt >316 mOsm/L az ozmolaritás érték. A normál kontrollok között az átlag $303,52 \pm 12,92$ mOsm/L, a minimum érték 270 mOsm/L, a maximum pedig 328 mOsm/L és 6 esetben (14%) mértünk >316 mOsm/L ozmolaritás értéket.

Jól gondolom, hogy a TearLab ozmométernek a klinikai gyakorlatban nincs jelentős szerepe (főleg gyakorlati előnye), hiszen ahogy a 64. oldalon írja is a szerző, „a könny ozmolaritás nem tudott különbséget tenni az egészséges és a száraz szem között”. A szerző szerint a mindennapi klinikai gyakorlatba hogyan illeszthető az ozmolaritás vizsgálata? Mennyibe kerül egy vizsgálat, milyen drága a műszer és mennyi ideig tart egy vizsgálat? A szerző javasolja rutinszerű alkalmazását, vagy csak olyanoknál, akiknél a Schirmer és a BUT teszt nem ad egyértelmű eredményt?

Való igaz, hogy az értekezés 64. oldalán említett megállapítás szerint „a könny ozmolaritás nem tudott különbséget tenni az egészséges és a száraz szem között”, azonban ez a konkrét vizsgálat egy adott betegpopulációra és mérési protokollra vonatkozott. Fontos hangsúlyozni, hogy az irodalmi adatok alapján a könnyfilm ozmolaritása, mint kvantitatív és objektív mérőszám, továbbra is az egyik legjobb biomarker a szárazszem betegség patofiziológiájának jellemzésében, amely a DEWS II jelentés szerint is központi szerepet játszik a diagnosztikában.

A TearLab Osmometer előnye, hogy gyors (egy mérés kevesebb mint egy percet vesz igénybe), minimálisan invazív és pontos adatokat szolgáltat a könnyfilm ozmolaritásáról. Ez különösen hasznos lehet komplex vagy nehezen diagnosztizálható esetekben, ahol a hagyományos vizsgálmódszerek (pl. Schirmer, BUT) nem adnak egyértelmű eredményt. Emellett lehetőséget biztosít a terápia hatékonyságának nyomon követésére, illetve a preklinikai állapotok korai azonosítására, amikor a panaszok még nem egyértelműek, de a könnyfilm homeosztázisa már megromlott.

A mindennapi magyar klinikai gyakorlatba az ozmolaritás vizsgálata szelektíven illeszthető be, elsősorban olyan betegeknel, akiknel a szárazszem diagnózis nem tisztázott, vagy a kezelésre adott válasz monitorozása szükséges. Rutin szűrésre az ára miatt nem javasolt, de magánpraxisban prémium szolgáltatásként, illetve kutatási célokra kiválóan alkalmazható.

A vizsgálat költségei a következők szerint alakulnak:

Egy egyszeri mérés ára az Egyesült Államokban a Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) alapján 22,48 USD szemenként, azaz körülbelül 17 000 Ft két szem vizsgálatára vonatkoztatva.

A rendszer működtetéséhez a többmillió forintba kerülő TearLab Osmometer berendezésen kívül egyszer használatos mérőhegyek szükségesek, amelyből egy 42 darabos csomag ára körülbelül 270 000 Ft, amelyet egy beteg két szemének 1 heti száraz szem diagnosztikájára javasolnak. (Számítások szerint a 42 db mérőhegy 1 beteg 2 szemének a napi háromszori 1 heti vizsgálatára elegendő). Egy alapszintű klinikai protokoll esetében 2–4 mérés is megfelelő lehet, így a költségek jelentősen csökkenthetők egy-egy páciens vizsgálatánál. Ez a magyar közegészségügyben, de valószínűleg a magánszolgáltatóknál prémium ellátásként is elképzelhetetlen.

Azért van szükség ismételt mérésekre, mert könnyfilm ozmolaritása rendkívül variábilis. A szárazszem diagnosztikában ez a variabilitás önmagában is diagnosztikai értékű lehet. Egyetlen mérés önmagában kevés információt adhat. A többszöri mérés alapján meghatározható:

- Átlagos ozmolaritás
- Variabilitás mértéke (különbség a mérések között)
- Különbség a két szem között

Magyarországon a használata elsősorban magánpraxisban, prémium szolgáltatásként vagy kutatási környezetben javasolt, míg állami finanszírozású rendszerben célzottan, meghatározott esetekben lenne indokolt, különösen:

- Diagnosztikailag bizonytalan esetekben
- Refrakter vagy súlyos szárazszem szindrómában
- Terápia nyomon követésében, illetve
- Kutatási célból, egységes protokollal rendelkező vizsgálatok esetén.

7. A táblázatoknál az egyes csoportokhoz szerencsés lett volna odairni az esetszámokat (Pl: 2. táblázat).

Köszönöm a Bíráló értékes észrevételét. Valóban, az egyes csoportok esetszámainak feltüntetése növelné a táblázatok információtartalmát és az adatok értelmezhetőségét.

8. A szisztémás szklerózis (SSc) betegcsoportban a 4. táblázatban összefoglalt vizsgálatnak nem látom értelmét. Számomra olyan, mintha diabeteszes betegeknél azt vizsgálnánk, hogy a jobb vagy bal szemben van több mikroaneurizma, vagy kemény, illetve puha exsudatum. Az SSc betegek és egészségesek összehasonlítása (lásd 5. táblázat) fontos, de a jobb és bal szem összehasonlításának sem klinikai relevanciája, de még tudományos hasznossága sincs. Végül a szerző is megállapítja (lásd 66. oldal) ahogy az várható volt, hogy „a jobb és bal szem között nem volt szignifikáns különbség a szaruhártya sejtsűrűségének egyik paraméterében sem”.

Az inter-eye difference, vagyis a két szem közötti különbség, immunológiai betegségek esetén is fontos diagnosztikai marker lehet, különösen a szaruhártya sejtsűrűségének és idegrost-morfológiájának vonatkozásában. Olyan autoimmun kórképekben, mint a Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis (RA), lupus erythematosus (SLE) és szisztémás szklerózis (SSc), az immunmediált gyulladás és neurodegeneráció eltérő mértékben érintheti a két szemet, ami az inter-eye különbségek megjelenéséhez vezethet.

A szaruhártya sejtsűrűsége immunológiai betegségekben gyakran csökken, mivel a krónikus gyulladás, az oxidatív stressz és az autoantitestek által kiváltott sejtkárosodás hatással van az epitelre és az endotel sejtrétegre. Sjögren-szindrómában a könnyfilm hiánya vagy károsodása miatt a bazális epitelsejtek sűrűsége aszimmetrikusan csökkenhet, különösen azokban az esetekben, ahol egy korábbi keratitis vagy szemfelszíni károsodás dominánsan az egyik szemre lokalizálódott.

A corneális idegrost-morfológia szintén fontos biomarker lehet az autoimmun neuropátiák és a krónikus gyulladásos folyamatok monitorozásában. Sjögren-szindrómában kimutatták, hogy a cornea szubbazális idegrosthálózata jelentősen csökken, ami összefüggésben áll az idegrostok gyulladásos degenerációjával. Ha a két szem között az idegrostok sűrűsége több mint 20%-os eltérést mutat, az arra utalhat, hogy az egyik oldalon súlyosabb szemfelszíni gyulladás vagy fokozott autoimmun folyamat zajlik. Rheumatoid arthritis és lupus esetén az idegrost-morfológia változásai hasonló módon befolyásolhatják a corneát, különösen azokban

az esetekben, amikor a betegség vasculitis vagy perifériás neuropátia formájában manifesztálódik. Szisztémás szklerózisban a neurodegeneráció mellett a cornea idegrostjainak kóros elvékonyodása és fragmentációja is megfigyelhető, amely egyértelmű összefüggést mutat a betegség érrendszeri és fibrotikus folyamataival. Az ilyen típusú eltérések in vivo konfokális mikroszkópiával pontosan nyomon követhetők, és az inter-eye különbségek segíthetnek a patomechanizmus jobb megértésében, valamint a terápiás válasz monitorozásában.

Összességében az inter-eye difference autoimmun betegségek esetén fontos diagnosztikai és prognosztikai szerepet tölthet be, mivel a szaruhártya sejtsűrűségének és idegrost-morfológiájának eltérései aszimmetrikusan jelentkezhetnek a betegség heterogén megjelenése miatt. Az olyan modern képalkotó technológiák, mint az in vivo konfokális mikroszkópia, lehetőséget biztosítanak ezen eltérések objektív vizsgálatára, segítve az autoimmun betegségek szemészeti követését és az egyénre szabott terápiás stratégiák kialakítását.

9. Milyen jelentőséget tulajdonít annak, hogy a vizsgált 33 SSc betegből egynél a bazális hámban spirálszerű, hiperreflektív, extracelluláris anyagot találtak?

Szisztémás szklerózisban kóros kollagén- és egyéb extracelluláris mátrix komponensek fokozott szintézise és lerakódása jellemző. Ez a kötőszövetekben, beleértve a szaruhártya stromáját és esetenként a hámot is, megfigyelhető. Az IVCN-en hiperreflektív képet adhat a felhalmozódott kollagén vagy glikoproteinek, különösen spirálszerű elrendeződésben, amely az ECM szerkezeti rendellenességeit tükrözi. Másrészt a szisztémás fibrotikus folyamatok a szaruhártyában is megjelenhetnek. A hámsejtek metaplázia-szerű átalakulása és sejtközüti anyagcseretermékek felhalmozódása eredményezhet spirálszerű, fényvisszaverő struktúrákat. A legjobb korrigált látóélesség a szisztémás szklerózisban (SSc) szenvedő betegünk esetében nem volt csökkent, ami arra utal, hogy ezek az ultrastrukturális elváltozások valószínűleg nem befolyásolják a látási teljesítményt. A szaruhártya átlátszóságát a stromában lévő kollagénrostok átmérője és egymástól való távolsága határozza meg. A keratocyta sejtmagjai jelentős fény-szóródási források lehetnek; azonban nyugalmi állapotban a törésmutatójuk hasonló a környező stromához. SSc-ben szenvedő betegeinknél alacsonyabb keratocita denzitást figyeltünk meg, ugyanakkor néhány esetben keratocita aktivációt észleltünk, amely eltérő törésmutatóval járhat. A fény-szóródás egy összetett folyamat, amely függ az optikai

közeg méretétől, alakjától és törésmutatójától a környező szerkezethez viszonyítva. Emellett összefügg az eltérő törésmutatójú struktúrák közötti távolsággal, valamint a szomszédos struktúrák törésmutatójának különbségével is.

10. A 71. oldal utolsó bekezdésében mit ért a szerző az alatt, hogy „A száraz szem lehetséges zavaró hatását kiszűrve...”,

A száraz szem zavaró hatását a vizsgálatok során többszörös lineáris regresszióval küszöböltük ki. Ez azt jelenti, hogy a statisztikai elemzés során figyelembe vettük a száraz szem betegség lehetséges torzító hatását a kapott eredményekre. Ennek célja, hogy a vizsgált szaruhártya-paraméterekben és egyéb szemészeti változóknál tapasztalt eltéréseket ne befolyásolják a könnyfilm állapotával kapcsolatos tényezők, például az OSDI (Ocular Surface Disease Index) vagy a NIBUT (Non-Invasive Break-Up Time) értékei. Az elemzés során egyik ilyen kovariáns sem mutatott szignifikáns hatást az eredményekre, tehát a száraz szem jelenléte nem befolyásolta érdemben a migrénes és a kontrollcsoport közötti különbségeket.

11. Mit ért az alatt, hogy „A betegek egyike sem számolt be szemészeti panaszokról, kivéve a már meglévő szemszárazság enyhe romlását” (72. oldal) Ezt a betegek hogyan élték meg? Többször kellett csepegtetniük, vagy nem használt a korábbi kezelés?

A bevont betegektől az anamnézis felvétel során gondosan kikérdeztük a korábbi szemészeti betegségeket, jelen panaszokat. Néhány esetben enyhe szemszárazság fennállását a COVID-19 betegség előtt már korábban is tapasztalták, 6 páciens számolt be a száraz szem panaszok rosszabbodásáról a fertőzés alatt, azaz idegentest érzésről és égő érzésről a szemfelszínen.

12. Mivel magyarázza azt, hogy a COVID-os és az egészséges csoport között átlagosan 13,93 héttel a diagnózis után szignifikánsan alacsonyabb volt a hátsó stromális keratociták sűrűsége a SARS fertőzésen átesett betegeknél, míg a corneális hámsejtek, az endothelsejtek és az elülső corneális keratociták sűrűségében nem volt szignifikáns különbség. Ez azért is érdekes, mert a szaruhártya alacsony anyagcseréjű (braditrop) szövet, és az is érdekes, hogy a sejtsűrűség változás csak egyetlen réteget érint, az előtte-mögötte lévő rétegek nem változtak szignifikánsan.

A hátsó stromában a keratocita denzitás szignifikánsan alacsonyabb volt a SARS-CoV-2 infekción átesett betegeknél ($p=0,0006$), amely a neuroinflammáció következménye lehet. A tanulmány kimutatta, hogy a SARS-CoV-2 fertőzést követően a központi cornea dendritikus sejtjeinek (DC) sűrűsége szignifikánsan emelkedett és morfológiai változások is észlelhetők voltak a szubbbázális idegrostokban.

A hátsó stromális keratociták sűrűségének csökkenését más szaruhártya- és szisztémás betegségekben is megfigyelték. Kalteniece és mtsai a diabétesz mellituszban szenvedő betegeknél kimutatták, hogy a hátsó stromális keratociták sűrűsége csökken, ami összefüggésbe hozható a corneális idegek károsodásával. Cukorbeteg felnőtteknél alacsonyabb hátsó stroma keratocita denzitást mutattak ki, mely corneális idegrost veszteséggel társult.

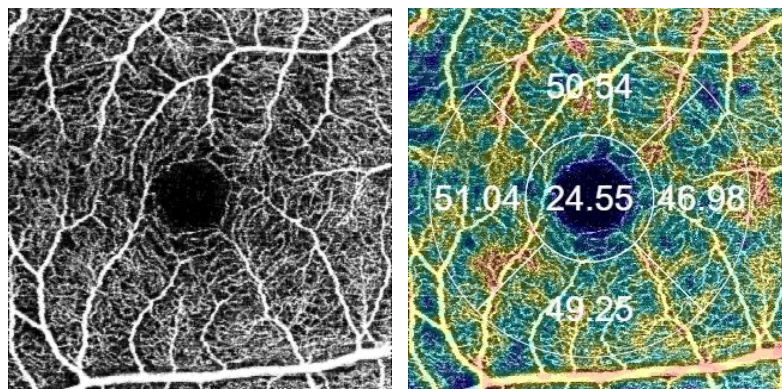
Az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) receptor, amelyet a SARS-CoV-2 célba vesz, exprimálódik a cornealis sejtekben, beleértve a dendritikus sejteket is, amelyek így a vírus célpontjává válhatnak. A fertőzés során a dendritikus sejtek aktiválódnak és immunválaszt generálnak, amely neuroinflammációt okozhat. Ez a folyamat károsíthatja a szaruhártya stromájának hátsó rétegében található keratocitákat és hosszú távon sejtszámcsökkenést eredményezhet.

Ezzel szemben a cornealis hámsejtek, az endothelsejtek és az elülső stromális keratociták sűrűségében nem volt szignifikáns különbség, ami arra utalhat, hogy a vírusfertőzés által kiváltott immunválasz elsősorban a mélyebb stromális rétegeket érinti, míg az epithlium és az endothelium jobban megőrzi az integritását.

Referencia: Kalteniece A, Ferdousi M, Azmi S, et al. Keratocyte Density Is Reduced and Related to Corneal Nerve Damage in Diabetic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:3584-3590.)

13. A COVID-19 betegségben végzett in vivo konfokális mikroszkópia során minden vizsgálatot a cornea centrumában végeztek? Volt-e különbség a vizsgált paraméterekben a cornea centruma és perifériája, esetleg a nazális-temporális, vagy az alsó-felső területe között? Ezt azért is kérdelem, mert a 79. oldal első sorában azt írja, hogy „Statisztikailag szignifikáns különbséget állapítottunk meg az idegrost szélesség (NFW) és a nazális vaszkuláris denzitás (VD) között a felszínes ...és mély kapilláris plexus esetében ...”

Minden IVCM vizsgálatot a cornea centrumában végeztük, a bevont személyeket arra kértük, hogy a fixációs pontra tekintsenek a teljes vizsgálati idő alatt. Az OCTA képalkotást 3 mm × 3 mm-es volumetrikus szkenelek segítségével végeztük, a fovea középpontjába centrálva. Az automatikus rétegszegmentációt az eszköz alapú szoftver (IMAGEnet 6, 1.26.16898 verzió; Topcon) segítségével hajtottuk végre a felszíni kapilláris plexus (SCP) és a mély kapilláris plexus (DCP) elkülönítésére. A érsűrűséget (VD) négy kvadránsban (temporalis, nazális, felső és alsó kvadráns) mérték az IMAGEnet szoftver segítségével (1. ábra). Ezek alapján tehát mind a konfokális, mind az OCTA vizsgálatokat egyenes előretekintéskor a szaruhártya, illetve a fovea középpontjába centrálva végeztük.

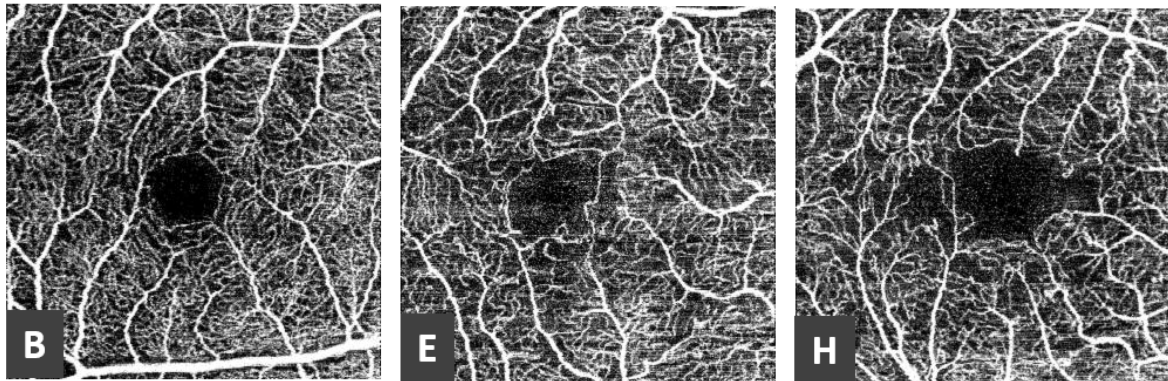


1. ábra. Optikai koherencia tomográfiás angiográfia a foveára centrálva, amely a foveális avaszkuláris zónát mutatja (balra). Az érsűrűség térképe a felszíni kapilláris plexusban négy kvadránsra bontva (jobbra).

14. Az, hogy 11,17 év átlagos diabétesz fennállási idő mellett a felszínes kapilláris plexusban a FAZ kiszélesedése csak határeset szignifikáns volt, azt jelentheti, hogy a betegek VC kontrollja nagyon jó kellett, hogy legyen (az átlag HbA1c 7,28 volt) – egyetért ezzel a megállapítással? Ennek tükrében viszont érdekes, hogy a HbA1c nem mutatott szignifikáns korrelációt egyik OCT angiográfiás paraméterrel sem.

Vizsgálatunkba többnyire jól beállított, retinopátiában sem szenvedő cukorbetegeket vontunk be, a HbA1c értékük átlaga $7,28\% \pm 1,33\%$ (5,5% és 13% között) volt. A foveális avaszkuláris zóna a foveát körülvevő terület, amely retinális kapillárisoktól mentes. A FAZ peremén lévő kis kapillárisok elvesztése vagy rossz perfúziója a zóna kiszélesedését eredményezi, amely mérhető és csökkent vizuális funkcióval jár együtt. Nemcsak a FAZ mérete, hanem

cirkularitása is fontos jelzője a károsodásnak, amelyet tanulmányunkban is megfigyeltünk és dokumentáltunk (28. ábra B, E és H), de statisztikai értékelésnek nem vetettük alá.



28. ábra (disszertáció alapján). B: Egészséges személy foveális avaszkuláris zónája. E: Károsodott cirkularitású FAZ egy 40 éve 1-es típusú diabétesz mellituszban szenvedő, retinopátia nélküli (HbA1c: 7,67%), 44 éves betegnél. H: Kiszélesedett FAZ egy 10 éve 2-es típusú diabétesz mellituszban szenvedő, retinopátia nélküli, 49 éves betegnél (HbA1c: 9,11%).

Ugyanakkor az, hogy a HbA1c szint nem mutatott szignifikáns korrelációt egyik OCT angiográfias paraméterrel sem, több tényezővel is magyarázható. Egyrészt a HbA1c egy pillanatnyi, az előző 2-3 hónapot tükröző mutató, míg a retina mikrokeringési elváltozások hosszabb távú, kumulatív károsodások eredményeként alakulnak ki. A retina kapilláris hálózatának károsodása sokszor a betegség tartama alatt fennálló glikémiás ingadozások, a hiperglikémiás epizódok gyakorisága, illetve egyéb tényezők (például vérnyomáskontroll, lipidanyagcsere-zavar, gyulladásos állapotok) következménye, amelyekről az aktuális HbA1c érték önmagában nem ad teljes körű információt.

Továbbá az egyéni érzékenység is szerepet játszhat; vannak olyan betegek, akik jó anyagcserekontroll ellenére is mutathatnak korai mikrovaszkuláris elváltozásokat, míg mások hosszabb ideig védettebbek ezekkel szemben. Emellett az OCTA paraméterek mérési érzékenysége és a vizsgálat módszertani sajátosságai (például szignálerősség, képrögzítés minősége) is befolyásolhatják a korrelációs eredményeket.

Összefoglalva tehát egyet lehet érteni azzal a megállapítással, hogy a jó glikémiás kontrollnak szerepe lehet abban, hogy a FAZ csak határérték szignifikáns mértékben szélesedett ki DM-ben, ugyanakkor a HbA1c-érték és az OCTA paraméterek közötti korreláció hiánya komplex, többtényezős folyamat következménye.

15. 95. oldal 7. sorban: *A tumor átlagos térfogata mm³-ben van megadva: „a tumor átlagos térfogatát 913 mm³ ± 865mm³-nek mértük” - ez alapján a tumorok átlagos mérete kb. 10 x 10 x 9 mm lenne, ami elég nagy méretnek számít. Valóban ilyen nagy volt az átlagos tumorméret? Azért is érdekes a kérdés, mert a 122. oldalon a 36. ábra magyarázatában azt írja, hogy „Az átlagos primer tumort 350 mm³ térfogatnál diagnosztizálják, 9,5-38 évvel a tumor kialakulása után.”*

A tumorok térfogatát a vizsgálat során félellipszoid alakot feltételezve becsültük meg:

$$A \text{ tumor térfogata} = \pi/6 \times T \times LBD^2$$

ahol t a tumor vastagsága és az LBD a legnagyobb bazális átmérő.

Ezzel az egyenlettel a tumorok átlagos térfogatát 913 mm³ ± 865mm³-nek kalkuláltuk.

Eredményeink alapján a teljes kohorszban az átlagos tumor prominencia: 7,2 ± 4,0 mm, az átlagos legnagyobb tumor alap: 13,8 ± 4,8 mm. A Bírálóval egyetértve valóban nagy méretű daganatokról van szó, ami azzal magyarázható, hogy a vizsgálatba enukleált szemeket vontunk be, amelyek méreten felüli és szemgolyó megtartó kezelésre nem alkalmas uvea melanómát tartalmaztak.

Másik vizsgálatunk alapján az átlagos primer tumort 350 mm³ térfogatnál diagnosztizálják, amely a diagnosztikai eszköztárunk fejlődésének és a kis méretű uvea melanómák klinikai módszerekkel történő jobb detektálhatóságának köszönhető.

16. A „Megbeszélés” (99. oldal) 1.1 pont első két mondata így hangzik: *„A könny ozmolaritás mérését a száraz szem diagnózis arany standardjának tekintik, Újabban a könny ozmolaritását tartják a száraz szem szindróma legjobb egyedi előrejelzőjének.”*

A későbbiekben írtak ezt nem hogy nem támasztják alá, de részben ellentétben is állnak ezekkel az állításokkal.

Pl. a következő mondat: „feltételezhetően jelentős szerepe van...” „A Sjögren szindrómásoknál szignifikánsan magasabb volt az ozmolaritás, mint a nem Sjögren szindrómában, de az egészséges és száraz szemű alanyok között nem állapítottak meg szignifikáns különbséget”. Versura és mtsai szerint „az ozmolaritás, mint egyetlen teszt a normál és száraz szem megkülönböztetésében rosszul teljesített” A szerző Messmer és mtsai-hoz hasonlóan arról számol be, hogy „a könny ozmolaritás nem tudott különbséget tenni a száraz és egészséges

szemek között”. A szerző ezt azzal magyarázza, hogy minden betegnél csak az egyik szemén vizsgálták a könny ozmolaritást, holott jelentős szemek közti variabilitás lehet - amit így figyelmen kívül hagytak. A szerző itt két cikkre hivatkozik (180., és 181., mindkettő 2010-ben íródott), melyekben nem találtam arra utalást, hogy a szemek között jelentős variabilitás lehet, ami szerintem is furcsa lenne, mintha azt állítanánk, hogy például a hipertóniás vagy diabeteszes angiopátia vagy retinopátia a két szemet jelentősen különböző mértékben érinti. Ha viszont ez igazoltan így van, akkor a vizsgálatba minden beteg mindkét szemét be kellett volna vonni. Messmer azt is írja, hogy „a teszt 200 beteg vizsgálata során nem tudott különbséget tenni a száraz szemű betegek és a kontroll csoport között”, és „bár a TearLab rendszer egyszerűbb a korábban alkalmazott ozmolaritást vizsgáló eljárásokhoz képest, további vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy a klinikai vizsgálatokba a diagnózishoz be lehessen vonni”.

Végül azt is írja a szerző (100 - 101. oldal), hogy „a kontroll és száraz szemű betegek könny ozmolaritási értékei között jelentős átfedést figyeltek meg, illetve, hogy a TearLab rendszer valóban a könnymeniszkusz ozmolaritási viszonyairól ad tájékozódást, és a könnyfilm valódi ozmolaritására csak következtetni lehet. Ezért a készülék mérései önmagukban nem, csak a száraz szem hagyományos diagnosztikus tesztjeivel együtt értékelhetők”. Ezen mondatokat olvasva újból felmerül a kérdés, hogy akkor miért is arany standard ez a vizsgáló módszer?

A szárazszem betegség kivizsgálásában a könnyfilm ozmolaritásának mérése a jelenlegi szakirodalom és a Lemp és munkatársai által közölt vizsgálat szerint is az egyik legfontosabb, legmegbízhatóbb diagnosztikai eszköz, amelyet gyakran „gold standard”-ként említenek. Ennek több, egymással összefüggő oka van, amelyek az alábbiakban részletesen kifejtésre kerülnek. Fontos azonban megjegyeznünk, hogy jelen disszertációban szereplő vizsgálatunkat más szerzőkhöz képest relatíve korán elvégeztük és publikáltuk. Eredményeink óta a mérési protokollok (hány mérés szükséges, cut-off értékek) változásokat mutatnak az egyre növekvő mennyiségű kutatási adatok és evidenciák tükrében. A berendezés gyártói ajánlása szerint a száraz szem betegség jelenlegi határértéke:

- Normál: átlagosan $309,9 \pm 11,0$ mOsm/L (288–331 mOsm/L; 90% KI 288–331)
- Száraz szem betegség: átlagosan $324,3 \pm 20,1$ mOsm/L (291–382 mOsm/L; 90% KI 284–392)

Forrás: https://trukera.com/wp-content/uploads/2022/08/TearLab_Osmolarity_System_User_Manual_-_English.pdf

Korábban az általunk alkalmazott értékek:

- < 308 mOsm/L: Normál tartomány (általában nincs szárazszem)
- 308–316 mOsm/L: Emelkedett ozmolaritás, valószínű szárazszem, enyhe vagy közepes forma
- 316 mOsm/L: Jelentősen emelkedett ozmolaritás, gyakran súlyos szárazszem betegségre utal

Az ozmolaritás szerepe a szárazszem patofiziológiájában

A szárazszem betegség patomechanizmusának központi eleme a könnyfilm hiperozmolaritása, amely a könnyfilm és az szemfelszíni gyulladás mellett a betegség progressziójának kulcsfolyamata. A könnyfilm hiperozmolaritása az, amely közvetlenül károsítja a szaruhártya és a kötőhártya hámsejtjeit, serkenti a gyulladásos citokinek és mediátorok felszabadulását és elindítja az apoptotikus folyamatokat, ezzel krónikus gyulladást és strukturális károsodást okozva a szemfelszínen.

Miért tekinthető az ozmolaritás mérése gold standard módszernek?

Magas érzékenység és specifitás

A Lemp és munkatársai által végzett multicentrikus vizsgálat szerint a könnyfilm ozmolaritása 312 mOsm/L-es küszöbértéknél 73%-os érzékenységet és 92%-os specifitást mutatott a szárazszem betegség kimutatásában. Ez jóval meghaladja más hagyományos tesztek, például a Schirmer-teszt, a könnyfilm felszakadási idő vagy a cornea/conjunctiva festődés diagnosztikai teljesítményét.

Legmagasabb diagnosztikai pontosság

Az ozmolaritás mérése az ROC görbe alatti terület (AUC) értékét tekintve is kiemelkedő volt: 0,89-es AUC-t mutatott, amely a vizsgált tesztek közül a legmagasabb diagnosztikai értéket jelentette.

Reprodukálhatóság és objektivitás

Az ozmolaritásmérés egy kvantitatív és objektív teszt, amely kevésbé függ a vizsgáló szubjektív értékelésétől, mint például a festődéses vizsgálatok vagy a BUT. Az újabb

generációs készülékek, mint a TearLab osmometer, mindössze 50 nanoliter könny felhasználásával képesek gyors és pontos eredményt adni, minimális beavatkozással, így csökkentve a reflexkönny képződés esélyét és a mintavételből adódó hibákat.

Betegség súlyosságának és progressziójának követése

Az ozmolaritás értékei összefüggést mutattak a betegség súlyosságával: normál állapotban az értékek 300 mOsm/L körüliek, míg súlyos szárazs szem betegség esetén elérhetik vagy meghaladhatják a 336 mOsm/L-t is. Emellett a két szem közötti ozmolaritás-különbség is fokozódik a betegség súlyosságának előrehaladtával, ami további diagnosztikai támpontot jelent.

A DED patofiziológiájának központi eleme

A szárazszem betegség bármely formája, legyen az vízhiányos vagy evaporatív eredetű, közös végpontként a könnyfilm ozmolaritásának emelkedéséhez vezet. Ezáltal az ozmolaritás a legátfogóbb biomarker, amely független az etiológiai altípustól és a betegség közös mechanizmusát ragadja meg.

Az inter-eye variabilitás, mint diagnosztikai marker

Az egyik szemben mért magasabb ozmolaritás-érték a súlyosabb betegségállapot indikátora lehet, hiszen az aszimmetrikus terhelés és a kompenzációs mechanizmusok miatt a két szem között eltérés alakulhat ki. Ez az inter-eye variabilitás normál esetben csekély (kb. 7 mOsm/L), míg szárazs szem szindróma esetén akár 27 mOsm/L különbség is mérhető lehet.

Összegzés

A könnyfilm ozmolaritás mérése a szárazszem betegség diagnosztikájában azért tekinthető gold standard módszernek, mert az egyik legpontosabb, legobjektívebb és legrelevánsabb paraméter, amely tükrözi a betegség alapmechanizmusát és összefügg a klinikai súlyossággal. Segítségével nemcsak a diagnózis állítható fel megbízhatóan, hanem a betegség progressziója és a kezelésre adott válasz is nyomon követhető. Az ozmolaritásmérés helyét és jelentőségét a diagnosztikai palettán az is megerősíti, hogy a DEWS II ajánlások is a központi diagnosztikai eszközök közé sorolják.

Referencia: Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, Foulks GN, Pepose JS, Sullivan BD. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol. 2011;151(5):792-798.e1.

Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):366-403.

17. A 111. oldal első mondata alapján nem egyértelmű, hogy melyik kvadránsban is csökkent a retinális érsűrűség?

Vizsgálatunkban a felszínes kapilláris plexusban a retinális érsűrűség szignifikánsan csökkent cukorbetegknél a felső ($p < 0,0001$), a temporális ($p = 0,001$) és a nazális kvadránsban ($p = 0,003$). A felszínes kapilláris plexus alsó kvadránsában nem volt szignifikáns a különbség a vaszkuláris denzitásban az egészségesek és cukorbetegek között ($p = 0,138$).

18. 104. oldal: Véleménye szerint mi az ok-okozati összefüggés a dendritikus sejtek (DC) sűrűsége és a migrén között?

A dendritikus sejtek túlnyomórészt a cornea bazális hámjában vagy a szubbazális rétegben helyezkednek el. Számuk a perifériától a centrum felé haladva csökken. A szaruhártya perifériáján az inferior régióban a legmagasabb a DC-k sűrűsége, ezt követi a felső, majd a nazális régió, míg számuk a temporális régióban a legalacsonyabb. Szoros, kétirányú kapcsolatot alakítanak ki a szubbazális plexus idegrostjaival, amelyek befolyásolhatják aktivációjukat és migrációjukat. A dendritikus sejtek által kibocsátott molekulák pedig az idegi működést modulálják. Az egészséges kontrollokhoz képest a DC sűrűség a migrénes betegeknek több mint háromszorosára nőtt. Korábban leírásra került a dendritikus sejtek aggregációja a szaruhártya szubbazális idegeinek közvetlen közelében 10 migrénes betegnél (Shen et al.). Tanulmányunk megerősítette ezt az eredményt nagyobb esetszám mellett. Ezen felül a DC-terület szignifikáns növekedését találtunk, amely a dendritikus sejtek aktiválódására utal. Ezek a változások a perifériás trigeminális rendszer területén zajló gyulladásos folyamatok általános aktiválódását jelzik a fejfájás oldaliságától függetlenül. Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a dendritikus sejtek a T-sejtekre gyakorolt hatásukon keresztül részt vesznek a nocicepció és a fájdalom modulációjában. A trigeminális idegrostok dendritikus sejtek által közvetített gyulladása szerepet játszhat a nocicepció és a gyulladás pozitív visszacsatolási ciklusában migrénben. Mivel a dendritikus sejtek területe korrelált a havi rohamgyakorisággal, érdemes lenne a betegeket longitudinálisan követni, vagy akár egy bizonyos terápia alatt a neuroinflammáció változásait a szaruhártyában is nyomon követni. A

CGRP-gátló gyógyszereket széles körben alkalmazzák a migrén megelőzésére. Kimutatták, hogy a CGRP szintje emelkedett migrénes betegek könnyfilmjében interiktálisan is az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Tudva, hogy a dendritikus sejtek CGRP-t exprimálnak (Hosoi et. al.), nagyobb sűrűségük és aktivált állapotuk jól korrelál a könnyfilmben korábban leírt emelkedett CGRP-szintekkel (Luo et al.). A szaruhártya dendritikus sejtjei és a trigeminális ideg rostjai szoros kapcsolatban állnak egymással. A dendritikus sejtek aktiválhatják az idegrostokat, hogy egy védőreflexeket váltsanak ki, az idegrostok pedig modulálhatják a dendritikus sejtek aktivitását. Összefoglalva, eredményeink arra utalnak, hogy a migrénes betegek szaruhártyájában a neuroinflammáció jelenléte érinti a perifériás trigeminális rendszert. A szubbazális plexust körülvevő dendritikus sejtek részt vehetnek a fájdalom kiváltásában és modulációjában migrénben.

Referencia: Shen F, Dong X, Zhou X, et al. Corneal subbasal nerve plexus changes in patients with episodic migraine: An in vivo confocal microscopy study. J Pain Res. 2019;12:1489–95.

Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. Nature. 1993;363.

Luo J, Feng J, Liu S, et al. Molecular and cellular mechanisms that initiate pain and itch. Cell Mol Life Sci. 2015;72.

19. 106. oldal: Mi magyarázza a szignifikánsan magasabb dendritikus sejt sűrűséget enyhe COVID -19 fertőzés után az egészséges önkéntesekhez viszonyítva?

Az éretlen dendritikus sejtek jelen vannak a felszíni barrier szövetekben, beleértve a nyálkahártya felszíneket, a bőrt és a corneát. Az antigén felismerését követően a dendritikus sejtek érési folyamaton mennek keresztül és az antigénnel való találkozás helyszínéről a limfoid szervekbe vándorolnak, ahol T limfocitákat stimulálnak. A dendritikus sejtek számos útvonalon részt vehetnek a SARS-CoV-2 elleni immunválaszban. Vizsgálatunk során szignifikánsan magasabb centrális corneális dendritikus sejt sűrűséget és területet találtunk az enyhe COVID-19 betegségen átesetteknél egészséges kontrollokkal összehasonlítva. A legújabb tanulmányok igazolták, hogy a dendritikus sejtek denzitása jelentősen megemelkedik a corneában különböző megbetegedések esetén, mint például a száraz szem szindróma, a corneális graft kilökődés, a „graft-versus-host” betegség, az infektív eredetű keratitis és a szisztémás autoimmun megbetegedések. Az emelkedett centrális dendritikus sejt sűrűség a szemfelszín gyulladását és immunológiai aktivációját jelzi.

20. A 112. oldalon a 3.1 bekezdés első két mondata után hiányolom a hivatkozást.

A hivatkozás saját publikáció, amely felhasználásra került az értekezés megírásához: Szalai E, Wells JR, Grossniklaus HE. Mechanisms of Optic Nerve Invasion in Primary Choroidal Melanoma. Ocul Oncol Pathol. 2017;3(4):267-275.

21. A 127. oldal első mondata ellentmondást tartalmaz, amennyiben „hospitalizációt nem igénylő, enyhe vagy tünetmentes SARS -CoV-2 infekción átesett...” betegeket említ, ugyanakkor a SARS-CoV-2 definíciója = „Súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus – 2” (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus – 2) lásd 6. oldal

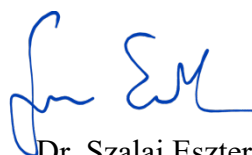
Valóban, a SARS-CoV-2 vírus teljes neve „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”, amely elnevezés a vírus elsőként leírt, súlyos kimenetelű légúti tüneteket okozó potenciáljára utal. Ugyanakkor a SARS-CoV-2 kifejezés a kórokozót, azaz a vírust jelöli, míg az általa okozott betegség klinikai spektruma rendkívül változatos lehet: a tünetmentes fertőzéstől az enyhe légúti panaszokon át a súlyos, akár hospitalizációt igénylő, respiratórikus szövődményekig.

Az értekezésben használt „SARS-CoV-2 infekción átesett” kifejezéssel a fertőzés meglétére, és nem a súlyos betegségre szerettem volna utalni. A definícióban szereplő „súlyos” jelző a vírus elnevezéséből ered, de nem minden esetben okoz súlyos klinikai állapotot.

Megfogadva a Bíráló észrevételét, a pontosabb megfogalmazás érdekében szerencsésebb lett volna a következő kifejezés: „hospitalizációt nem igénylő, enyhe vagy tünetmentes COVID-19 betegséget okozó SARS-CoV-2 fertőzésen átesett betegek”.

Végezetül még egyszer nagyon köszönöm Professzor Úr munkáját, elismerő véleményét és támogatását, továbbá tisztelettel szeretném kérni válaszaim szíves elfogadását.

Pécs, 2025. március 17.


Dr. Szalai Eszter
egyetemi docens