

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Corneális biomarkerek élettani és kóros környezetben

Dr. Fodor Mariann



**DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

Debrecen, 2025

Előszó

Tiszavasváriban az általános iskola negyedik osztályában egy fogalmazásom végén azt írta a tanítónóm az orvosi hivatás, mint életút választásomhoz, hogy „Szívből kívánom, hogy vágyad teljesüljön!”. Töretlenül készültem az egyetemre a Váci Mihály Gimnáziumban hitvallásommá vált Váci verssel: „Nem elég a jóra vágyani: a jót akarni kell! És nem elég akarni: de tenni, tenni kell!”. A céljaim eléréséhez alapvető volt a vers további sorainak megfelelő életfelfogás. Magabiztosan jutottam be a Debreceni Orvostudományi Egyetemre és sebésznek készültem, mert úgy gondoltam, hogy a manualitás, a logikus gondolkodás, a fizika szeretete és a betegért a legtöbbet tenni vágyás ezt az utat mutatja nekem. Az első szemészeti gyakorlaton, Balázs Krisztinának köszönhetően, a Szemklinika falai között megéreztem, hogy „itthon vagyok”, és világossá vált, hogy a szemészeti mikrosebészet lesz a valódi utam. A Szemklinika köztudottan „A cornea klinika” Magyarországon - a nagy elődöknek, Prof. Kettesy Aladárnak és Prof. Alberth Bélának köszönhetően. Egyértelmű volt tehát a cornea kutatásának igénye és iránya. A sors megadta nekem, hogy a már nyugdíjas Alberth Béla Professzor közelében tanulhassak. Az utolsó két egyetemi év alatt a Debreceni Szemklinikán minden nap szívtam magamba a tudást és a betegek szeretetét. Facskó Andrea és Berta András indított el a szemésszé válás csodálatos útján, ahol 26 évvel a végzés után is minden nap a fejlődés a főszerep, amellet, hogy ezzel napról napra többet segíthetek embertársaimon. Szerencsésnek mondhatom magam, mert volt lehetőségem tudományos munkát folytatni Prof. Berta Andrással, aki a könny vizsgálatát mindig szívügyének tekintette. Facskó Professzornő pedig tanácsaival segített és kezdetben közleményeim lektora volt. A kutatásokkal párhuzamosan a klinikai gyakorlatban Professzornő mellett válhattam retinasebészé, és Ő adta meg az alapokat ahhoz, hogy a retinasebészet mindennapjaim részévé válhasson. Azonban a könnyvizsgálatok és a cornea vizsgálata is megszállottá tett, hiszen minden egyes kérdésem megválaszolása további kérdések sorozatát indukálta, azaz a kutatás abba hagyhatatlannak bizonyul számomra. Nagyon sokat tanultam, kutattam, valamint TDK-s, majd PhD hallgatóim segítségével folytattam a cornea vizsgálatát. 2010 körül némi eretnokség volt a keratoconus patomechanizmusában immunológiai hátteret feltételezni, hiszen definíció szerint a keratoconus egy nem gyulladásos betegség. Főnököm, Berta Professzor és Mesterem, Facskó Professzornő hagytak ezen gondolat mentén kutatni, és ebből az okfejtésből három PhD disszertáció is születhetett. Mára már a keratoconust kutatók között elfogadott, hogy az immunfolyamatoknak alapvető szerepük van a keratoconus oly bonyolult kórlefolyásában.

Kutatási célom változatlan: előre jelezni a keratoconus progresszióját és ezen betegeknek segítséget nyújtani, hogy a látásuk folyamatosan biztosíthassa a megfelelő életminőségüket. Ennek eleget téve, ez a munka a cornea vizsgálatával foglalkozik, ugyanakkor a végére egyértelművé válik az, hogy sok kérdésre választ kaptunk, de további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a kutatásokból diagnosztikus eljárást fejleszthessünk ki, ezzel is szolgálva a betegek érdekeit. A Szemklinika mélyhűtőjében gyűlnek a könnyminták a progresszió előrejelzéséhez vezető út további mérőkövetésének eléréséhez, és a cornea korrallal járó vizsgálatait már az egy évtizedes követést is elérték. Bízom benne, hogy hitem és kíváncsiságom megfertőzi a Szemklinika fiatal kollegáit és a jövőben is, együtt, további értékes megállapításokat tehetünk.

1. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A szem az emberi látás elsődleges érzékszerve, amely fiziológiás állapotban az összes érzékszerv közül a legtöbb információt közvetíti a külvilágról. A vizuális rendszer működése összetett, több, precízen összehangolt optikai és idegi struktúra együttműködésén alapul. A szem optikai apparátusa – a szaruhártya, a csarnokvíz, a lencse és az üvegtest – gondoskodik a fény megfelelő töréséről és fókuszálásáról, míg a retina fotoreceptorai a fényenergiát idegi jelekké alakítják, amelyek a látópályákon keresztül a vizuális kéregbe jutnak, lehetővé téve a részletgazdag képi információ feldolgozását.

Ebben a rendszerben a cornea (szaruhártya) központi szerepet játszik: a szem teljes fénytörő erejének mintegy kétharmadát biztosítja, így alapvető az éleslátás és a képalkotás minősége szempontjából. Aszférikus geometriája és szabályos stromális szerkezete optimális fénytörést tesz lehetővé, miközben bármely strukturális eltérés – például elvékonyodás, előboltosulás (keratoconus, pellucid marginális degeneráció) vagy ödéma – jelentős látásromlást okozhat. A cornea egyben a szem elsődleges védelmi vonala is: epitheliuma és Bowman-rétege mechanikai gátként is működik, míg a könnyfilm antibakteriális faktora és a lokális immunsejtek védelmet nyújtanak fertőzésekkel, gyulladással és mechanikai sérülésekkel szemben. Strukturális épsége és immunológiai sajátosságai így egyszerre határozzák meg a látás minőségét és a szem elülső szegmentumának kóros folyamatokkal szembeni ellenálló képességét.

A cornea fiziológiás változásai, ideértve az életkorral járó átalakulásokat és napszakos (diurnális) ingadozásokat, közvetlenül befolyásolják az optikai minőséget. Az alvásmegvonás és a megzavart alvásciklus morfológiai és funkcionális eltéréseket okozhat a szaruhártyában, amelyek hosszabb távon a látásélességet is ronthatják. Az öregedés minden szemészeti struktúrát érint, anatómiai és funkcionális következményekkel jár, amelyek a keratorefraktív sebészeti beavatkozások kimenetelét is meghatározhatják. A korábbi vizsgálatok főként a centrális corneális vastagság (CCT), az asztigmatizmus és a magasabb rendű aberrációk (HOA) változására fókuszáltak, azonban többségük keresztmetszeti jellegű volt, így nélkülözték a longitudinális adatokból nyerhető többletinformációt.

A corneális ectasiákat a szaruhártya progresszív deformációja és elvékonyodása jellemzi, amely az adott kórkép típusától függően eltérő lokalizációban jelentkezik. A progresszió üteme és a klinikai súlyosság különböző lehet a betegségek között. Ebbe a csoportba sorolható a keratoconus (KC), a pellucid marginális degeneráció (PMD), a keratoglobus és a keratotorus. Közülük a leggyakoribb a keratoconus (KC), amelynek előfordulása a teljes populációban eléri az 1:375-öt, így kiemelkedő közegészségügyi jelentőséggel bír. A KC patogenezise összetett, genetikai, biomechanikai, biokémiai és környezeti tényezők együttes hatásán alapul.

Az ectaticus elváltozások előrehaladása eltérő mintázatot mutat, és az életkor meghatározó tényező az optimális terápiás stratégia kiválasztásában. A progresszió pontos előrejelzése ezért kiemelt jelentőségű. A patológiás corneális változások felismeréséhez nélkülözhetetlen annak pontos ismerete, hogy milyen életkorral összefüggő, illetve napszakhoz kötődő fiziológiás változások zajlanak. Ennek vizsgálatához részletes, precíz mérési módszerek szükségesek, beleértve a keratometriás, az asztigmatikus vektoriális és a pachymetriás jellemzők elemzését.

Az utóbbi években a figyelem középpontjába kerültek a biomarkerek, amelyek a cornea homeosztázisának fenntartásában, immunvédekezésében és regenerációjában alapvető szerepet játszanak, valamint értékes betekintést nyújthatnak a kóros folyamatok patomechanizmusába.

A könnyből és a szaruhártyából kimutatható molekulák közül kiemelt jelentőségűek:

- a gyulladáscsökkentő citokinek és kemokinek – pl. interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8/CXCL8 (C-X-C kemokin ligand 8/interleukin-8), IL-10, IL-13, IL-17A, tumornekrózis-faktor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , 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));
- a mátrix metalloproteinázok (MMP) (MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13) és gátlók (metalloproteináz-1 szöveti inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1));
- valamint különféle növekedési faktorok (growth factor, GF) epidermális (EGF), idegi (NGF), vaszkuláris endotheliális (VEGF) és egyéb proteolitikus vagy szabályozó mediátorok (pl. szöveti plazminogén aktivátor (tPA), plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1), lipokalin-1).

Fiziológiás körülmények között e biomarkerek hozzájárulnak a szaruhártya integritásának, sejtes regenerációjának és immunológiai egyensúlyának fenntartásához. Patológias állapotokban — például KC vagy PMD esetén — koncentrációjuk változása a stromális kollagén lebomlásához, a szaruhártya biomechanikai gyengüléséhez és az optikai minőség romlásához vezethet.

A jelen kutatás célja e molekuláris eltérések részletes feltárása:

- a KC és PMD közötti biokémiai különbségek azonosítása,
- a könnyben mért mediátorok kapcsolatának vizsgálata a Pentacam-alapú topográfiai és pachymetriás paraméterekkel,
- valamint annak értékelése, hogy egyes biomarkerek alkalmasak lehetnek-e a betegség progressziójának korai előrejelzésére és a corneális cross-linking (CXL) kezelés biokémiai hatásainak nyomon követésére.

1.1. Fiziológiás és patológias corneális biomarkerek

1.1.1. Fogalmi alapok és jelentőség

A biomarker fogalma a biomedicinában olyan mérhető jellemzőt takar, amely objektíven jelez normális biológiai folyamatokat, patológias folyamatokat vagy terápiás beavatkozásokra adott válaszreakciókat. A szemészeti kutatásokban a biomarkerek különösen fontosak, mivel a szem anatómiai és optikai struktúrái nem-invazív képalkotó eljárásokkal részletesen vizsgálhatók, így a biomarkerek közvetlenül beépíthetők a diagnosztikai és prognosztikai gyakorlatba.

A corneális biomarkerek – legyenek morfológiai, biomechanikai vagy molekuláris jellegűek – segítenek a fiziológias és patológias változások elkülönítésében. Szerepük három területen emelkedik ki:

1. Diagnosztika: a kóros folyamatok, például a keratoconus, korai felismerése.
2. Prognosztika: a progresszió előrejelzése, ami alapvető a terápiás döntésekben.
3. Terápiás válasz monitorozása: a kezelések hatásának objektív értékelése.

Az elmúlt évtizedekben a biomarkerek kutatása a klasszikus topográfiai paraméterek vizsgálatától egyre inkább a biomechanikai és molekuláris jellemzők irányába tolódott. A modern képalkotó eljárások (pl. Scheimpflug-tomográfia, optikai koherencia tomográfia /OCT/) és a könnyfilmben vagy corneális szövetben végzett biokémiai vizsgálatok új lehetőségeket kínálnak a személyre szabott diagnosztika és terápia számára.

1.1.2. Fiziológiás corneális biomarkerek

A cornea élettani változásai – az életkorral járó átalakulásoktól a diurnális ingadozásokig – jól mérhető biomarkerek segítségével, amelyek referenciaként szolgálnak a patológias folyamatok elkülönítéséhez.

1.1.3. Életkorral járó biomarkerek

Gyermekkorban a CCT fokozatosan növekszik, és kb. hároméves korra éri el a felnőttkori értéket, ezt követően viszonylag stabil marad. Az idős populációban a CCT életkorfüggő változásait vizsgáló tanulmányok ellentmondásos eredményeket mutattak. A keratometriás indexek növekedése és az asztigmatizmus tengelyének rotációja az életkor előrehaladtával gyakran figyelhető meg, ami a szabályos asztigmatizmus fokozatos szabálytalanná válásához vezethet.

1.1.4. Diurnális biomarkerek

A cornea vastagsága és görbülete napszakos változásokat mutat. A CCT reggel a legmagasabb, majd néhány órán belül normalizálódik. Napközben kisebb fluktuációkat is leírtak, amelyeket a pislogás, a könnyfilm párolgása és a szemnyomás (IOP) ingadozása befolyásol. A cornea görbülete szintén napi ingadozást mutat, a nap folyamán átlagosan kb. 0,2 dioptriával meredekebbé válik.

Ezek a paraméterek klinikai szempontból is fontosak, mivel befolyásolják a diagnosztikai vizsgálatok eredményeit, valamint a refraktív sebészeti tervezést.

1.1.5. Patológias corneális biomarkerek – keratoconus és egyéb ectasiák

A keratoconus és más corneális ectasiák diagnosztikájában és követésében a biomarkerek központi jelentőségűek. A modern vizsgálómódszerek lehetővé teszik a morfológiai, biomechanikai és molekuláris eltérések korai kimutatását.

1.1.5.1. Topográfiai és tomográfiai biomarkerek

A keratoconus klasszikus biomarkerei közé tartoznak a keratometriás indexek, az elülső és hátsó corneális felszín elevációs paraméterei, valamint a pachymetriás térképek, amelyek a corneális elvékonyodás mintázatát írják le. A Scheimpflug-tomográfia és az OCT a posterior felszín eltéréseit is detektálni képes, gyakran már a klinikai tünetek megjelenése előtt.

1.1.5.2. Biomechanikai biomarkerek

A stromális kollagén biomechanikai gyengülése KC-ban objektíven mérhető az Ocular Response Analyzer (ORA) és a Corvis ST eszközökkel. Az alacsonyabb corneális hiszterézis (CH) és corneális rezisztencia faktor (CRF) értékek, valamint a deformációs válaszok jellegzetes

eltérései jellemzőek a betegségre. Ezek a paraméterek egyre inkább a refraktív sebészeti alkalmasság megítélésének alapjául is szolgálnak.

1.1.5.3. Molekuláris és biokémiai biomarkerek

A keratoconus szövettani és biokémiai vizsgálatai emelkedett proteáz-aktivitást, csökkent proteáz-inhibitor szintet, fokozott oxidatív stresszt, valamint gyulladáshoz kapcsolódó citokinek (IL-6, IL-1 β , TNF- α) szintjének növekedését mutatták. A könnyfilm proteomikai és metabolomikai vizsgálatai új biomarker-jelölteket azonosítottak, amelyek alkalmasak lehetnek a betegség korai felismerésére és a progresszió nyomon követésére.

1.1.6. Klinikai jelentőség és jövőbeli irányok

A corneális biomarkerek klinikai alkalmazása a modern szemészet egyik kulcsterülete. A fiziológiás biomarkerek ismerete nélkülözhetetlen a patológiás folyamatok elkülönítéséhez, míg a keratoconushoz és más ectasiákhoz kapcsolódó biomarkerek segítik a korai diagnózist, a progresszió előrejelzését és a terápiás válasz objektív értékelését.

A biomarkerek klinikai jelentősége három fő területen nyilvánul meg:

- Korai diagnózis: a szubklinikai KC felismerése refraktív sebészeti beavatkozások előtt.
- Prognózis: a progresszió predikciója, amely meghatározza a beavatkozás időzítését (pl. CXL).
- Terápiás döntéshozatal: személyre szabott kezelési stratégiák kialakítása.

A molekuláris biomarkerek (pl. génexpressziós és proteomikai profilok) vizsgálata, valamint a mesterséges intelligencia alkalmazása a képalkotó és biomechanikai adatok elemzésében új prediktív modellekhez vezethet. Ezek a fejlesztések hozzájárulhatnak a személyre szabott diagnosztika és terápia szélesebb körű megvalósításához, végső soron pedig a látásvesztés megelőzéséhez és a betegek életminőségének javításához.

1.2. A szaruhártya anatómiája és fiziológiája

A szaruhártya a szem elülső, átlátszó burka, amely kettős szerepet lát el: védi a szem belső struktúráit, valamint a teljes fénytörő képesség körülbelül kétharmadát biztosítja, ezzel a szem elsődleges optikai elemévé válva. Az éles látás fenntartásában kulcsszerepet játszik, amelyhez a könnyfilmmel együttműködve biztosítja a szem ideális optikai felszínét.

Az anatómiai paraméterek jelentősen meghatározzák a látás minőségét. Egy átlagos felnőtt szemében a cornea vízszintes átmérője 11,5–12,0 mm, amely körülbelül 1 mm-rel nagyobb a függőleges átmérőnél. A centrális vastagság kb. 0,5 mm, amely a periféria felé fokozatosan növekszik. Ez az eloszlás aszférikus geometriához vezet: központilag meredekebb, periférián laposabb görbülettel, amely biztosítja az optimális fénytörést.

A cornea vastagsága diagnosztikai szempontból is jelentős. A CCT összefügg az IOP mérésének pontosságával, és önálló rizikótényezőként szerepet játszhat a glaukóma kialakulásában is.

Az átlátszósága megőrzésének alapfeltétele a kb. 78%-os dehidratáltság, amelyet a hám- és endothel réteg gátfunkciói, az endothelium aktív pumpaműködése, valamint a könnyfilmmel való ozmotikus kölcsönhatások biztosítanak.

Az emberi cornea hagyományosan öt, újabb vizsgálatok szerint akár hat rétegből áll. Ezek szoros együttműködésben látják el az optikai, védelmi és biomechanikai funkciókat:

- **Hámréteg (epithelium):** elsődleges védőgát, amely a könnyfilmmel együtt fenntartja a sima optikai felszínt. Nem keratinizáló, rétegzett laphám, amely immunológiai és növekedési faktorokat is termel a szaruhártya egészségének fenntartásához.
- **Bowman-réteg:** sejtelen, kollagénben gazdag struktúra a stroma előtt. Sérülés esetén nem regenerálódik, hanem hegszövet alakul ki, amely rontja az optikai tulajdonságokat.
- **Stroma:** a szaruhártya legnagyobb részét (kb. 90%-át) alkotja. Kollagénrostokból épül fel, amelyek párhuzamos és réteges elrendeződése csökkenti a fény szóródását, biztosítva az átlátszóságot és a mechanikai stabilitást. A periférián vastagabb és a kollagénrostok iránya körkörösön változik a limbus felé.
- **Dua-réteg:** a stroma hátsó részében, a Descemet-membrán előtt elhelyezkedő vékony, kollagénben gazdag réteg. Feltételezhetően szerepet játszik a mechanikai stabilitásban és bizonyos sebészeti beavatkozások sikerességében.
- **Descemet-membrán:** az endothelium alapmembránja, amely strukturális támaszt nyújt a szaruhártya hátsó felszínének.
- **Endothelium:** egyrétegű, hexagonális sejtekből álló réteg, amely aktív pumpafunkciójával fenntartja a szaruhártya dehidratáltságát és átlátszóságát. Működése nélkül a szaruhártya ödémássá válna és elveszítené optikai tisztaságát.

E komplex rétegstruktúra biztosítja a cornea egyedülálló optikai és biomechanikai tulajdonságait, valamint védelmi funkcióit, amelyek a látás megőrzése szempontjából elengedhetetlenek.

A látás alapvető feltétele a szaruhártya anatómiai és funkcionális integritása. Rétegeinek szoros együttműködése biztosítja az átlátszóságot, a mechanikai stabilitást és a védelmi funkciókat, miközben anatómiai paraméterei meghatározzák a fénytörési teljesítményt. Mindezek miatt a cornea érzékenyen reagál a fiziológiás változásokra (például életkorral járó átalakulások, cirkadián ingadozások), valamint a kóros folyamatokra (mint a keratoconus és egyéb ectasiák). A biomarkerek vizsgálata e folyamatok nyomon követésében és elkülönítésében kulcsfontosságú, hiszen diagnosztikai és terápiás szempontból egyaránt hozzájárulhat a betegellátás javításához.

1.3. Diurnális ritmus és az alvás jelentősége

A diurnális ritmus a biológiai rendszerek 24 órás ciklusait koordináló belső időzítés, amely az élőlények — így az ember — számos funkcióját irányítja. Legszembetűnőbb megnyilvánulása az alvás-ébredés ciklusa, de szabályozza többek között a testhőmérsékletet, a táplálkozási mintázatot, a hormonelválasztást, a gyógyszer- és xenobiotikum-metabolizmust, a glükóz-homeosztázist és a sejtciklust is. A cirkadián szabályozás zavara élettani folyamatok diszregulációjához, a betegségekre való fogékonysághoz vezethet. A modern életvitel gyakran figyelmen kívül hagyja a természetes időzítő jeleket, ezért különösen fontos megérteni e ritmusok egészségre és betegségekre gyakorolt hatásait.

Számos szemészeti paraméter mutat napszaki ingadozást. Az IOP reggel rendszerint magasabb, napközben csökken; a 24 órás monitorozás jelentősége abban áll, hogy az éjszakai IOP-emelkedés a glaucoma progresszióját gyorsíthatja, ezért az IOP ritmusának figyelembevétele a kezelésben is kulcsfontosságú. A szemgolyó hossza szintén diurnális módon változik: reggel rövidebb, estére enyhén megnyúlik, ami a sclera biomechanikájával és a vízháztartás ritmusával függ össze, és a myopia-progresszió szempontjából is releváns. A retina funkciója követi a napi ritmust: elektroretinográfiában a b-hullám implicit ideje szignifikánsan ingadozik, ami a fényérzékenység napszaki változására, a fotoreceptorok anyagcseréjére és az alvás-ébrenlét ciklus hatására utal.

A cornea vastagsága ébredéskor a legnagyobb, majd az első 1–2 órában visszatér a kiindulási értékre. Ennek hátterében az éjszakai oxigénellátás csökkenése és a zárt szemhéj alatti könnyfilm megváltozása áll. Napközben kisebb CCT- és görbületi fluktuációk is megfigyelhetők, melyekhez a pislogási frekvencia, a könnytermelés és -párolgás, valamint az IOP-ingadozás járul hozzá. A cornea görbülete a nap folyamán jellemzően ~0,2 D-vel meredekebbé válik. E ritmusok ismerete a diagnosztikai vizsgálatok időzítését és a terápiás döntéseket egyaránt befolyásolja.

Alvás közben a cornea fiziológiás állapota több tényező — hipoxia, csökkent párolgás, emelkedett IOP — miatt módosul. A hajnali CCT-csökkenés az éjszakai metabolikus és környezeti hatásokkal magyarázható. A csökkent oxigénszint anaerob anyagcseréhez és laktát-felhalmozódáshoz vezet, ami ozmotikusan vizet vonz a stromába, növelve annak hidratációját és duzzadását. A hipoxia az epithelium barrierfunkcióját is érinti: fokozza a felszíni sejtkárosodást, mérsékli a bazális sejtek replikációját, csökkenti a TLR4-expressziót és ezzel a kórokozók elleni védekezést, továbbá késlelteti a hámgyógyulást. A stromában — melyet II-es és V-ös típusú kollagén és keratocyták alkotnak — hipoxia mellett vékonyodás figyelhető meg, paradox módon fokozott hegeképződéssel. Az endothel — egyrétegű, hexagonális sejtsor — pumpafunkciójának zavara CO₂- és tejsav-felhalmozódás mellett cornea ödémához vezethet.

Az éjszakai cornea vastagodás átlagos mértéke 3–8%, de egyénenként jelentős eltérések lehetnek, akár 12,6%-ig. Az OCT-vel végzett mérések megerősítik az interindividuális variabilitást, amely a cornea szerkezeti és metabolikus különbségeire vezethető vissza. Különös figyelmet érdemel a kontaktlencse-hatás: a lencseviselés fokozza a hipoxiát és a duzzadást, míg az újabb, nagy oxigénáteresztésű anyagok e hatást mérséklék. A modern képalkotás és biomechanikai eszközök — többek között Read és Collins mérései — lehetővé teszik a diurnális és nocturnális változások finom követését, összekapcsolva azokat a szöveti metabolikus aktivitással és hidratációval.

Összességében a cirkadián és alvásfüggő szemészeti változások — különösen a CCT és a cornea görbület fluktuációi, valamint az IOP ritmusa — klinikai jelentőségűek: befolyásolják a diagnosztika pontosságát, a refraktív sebészeti tervezést és a krónikus betegségek (pl. glaucoma) menedzselését. E folyamatok részletes megértése elengedhetetlen a személyre szabott időzítésű vizsgálati és kezelési stratégiákhoz.

1.4. A cornea életkorral összefüggő változásai

A cornea fejlődése során a vastagság gyermekkorban fokozatosan növekszik, és körülbelül hároméves korra éri el a felnőttkori értékét. Ezt követően a CCT viszonylag stabilnak

tekinthető. Ugyanakkor a CCT életkorfüggő változásait vizsgáló tanulmányok eredményei nem teljesen egységesek, több vizsgálat ellentmondásos adatokat közölt. A CCT-t különösen széles körben tanulmányozták idős glaucomás populációban, mivel a központi corneális vastagság befolyásolhatja a szemnyomásmérés pontosságát, és a glaucoma rizikóbecslését.

A korral járó változások nemcsak a vastagságot, hanem a cornea görbületét és törőerejét is érintik. Számos vizsgálat igazolta a keratometriás indexek növekedését és az asztigmatizmus tengelyének rotációját, amelyek a szabályos asztigmatizmus fokozatos szabálytalanná válásához vezethetnek. A corneális HOA-k változása szintén jól dokumentált, és hozzájárulhat az időskori látásminőség romlásához.

Az asztigmatizmus mértékéről több tanulmány számolt be: az életkor előrehaladtával szignifikáns csökkenés figyelhető meg mind az elülső, mind a hátulsó corneális felszínen. Fontos azonban kiemelni, hogy a hivatkozott vizsgálatokban az életkort nem mindig kezelték elsődleges, független tényezőként, így a kapott eredmények értelmezésekor körültekintés szükséges.

Összességében a cornea életkorral összefüggő változásai – a centrális vastagság ellentmondásos irányú módosulásaitól a keratometriás indexek növekedésén és az asztigmatizmus tengelyének elfordulásán át a magasabb rendű aberrációk alakulásáig – jelentős hatással vannak a látás minőségére és a szemészeti diagnosztika pontosságára. Klinikai szempontból ezek a tényezők meghatározzák a refraktív sebészeti beavatkozások kimenetelét, valamint hozzájárulnak az időskori optikai teljesítmény csökkenéséhez. A korral járó fiziológiás változások pontos ismerete elengedhetetlen annak érdekében, hogy egyértelműen elkülöníthessük a patológiás folyamatokat – különösen a keratoconus és más corneális ectasiák progresszióját –, amelyek diagnosztikai és terápiás szempontból kiemelt jelentőséggel bírnak.

1.5. A corneális ectasiák

A cornea ectaticus betegségeit a szaruhártya szerkezetének progresszív deformációja és elvékonyodása jellemzi, melyek lokalizációja az adott ectasia típusától függően eltérő lehet. A progresszió üteme kórképenként különböző és összefügg a szaruhártya törőerő szférikus komponensének fokozódásával, a szabálytalan asztigmatizmus kialakulásával, valamint az ennek következtében jelentkező látásélesség-csökkenéssel.

Ebbe a betegségcsoportba tartozik a keratoconus (KC), a pellucid marginális degeneráció (PMD), továbbá a keratoglobus és a keratotorus is. Az intenzív klinikai és patológiai kutatások ellenére mindmáig nem teljesen tisztázott, hogy ezek a kórképek egymástól független entitásoknak tekinthetők-e, vagy inkább ugyanazon betegség spektrum eltérő fenotípusos megnyilvánulásai.

1.5.1. Keratoconus

A keratoconus a leggyakoribb corneális ectasia. Többnyire kétoldali, potenciálisan progrediáló kórkép, amelyben a stromális elvékonyodás és protrúzió következtében a szaruhártya kúpszerű alakot vesz fel. A protrúzió csúcsa rendszerint a centrumtól temporálisan-lefele helyezkedik el, ami irreguláris myopiás asztigmatizmust és látásélesség-csökkenést eredményez.

A kiváltó okok pontosan nem ismertek, de környezeti tényezők, például a gyakori szemdörzsölés és a kontaktlencse-viselés, valamint társuló atópiás (ekcéma, atópiás dermatitis) és szisztémás kórképek (pl. Down-, Ehlers–Danlos-, Marfan-szindróma, osteogenesis imperfecta) szerepet játszhatnak. Emellett szemészeti betegségekkel – mint aniridia, congenitális cataracta, retinitis pigmentosa vagy cornea amyloidosis – is összefüggésbe hozták. A KC és asthma bronchiale közötti kapcsolatot több mint hatvan éve írták le, azóta számos vizsgálat erősítette meg az immunológiai háttér szerepét.

A stromális kollagénrostok szerkezeti gyengesége és a fibrillogenezis zavarai is szerepet kaphatnak. A betegek 6–8%-ánál pozitív családi anamnézis igazolható, és az öröklődés háttérében változó penetranciájú autoszomális domináns mechanizmus merült fel. Ennek ellenére a genetikai háttér pontos szerepe máig kutatás tárgya.

A patogenezis multifaktoriális: genetikai, biomechanikai, biokémiai és környezeti tényezők (gyulladás, allergia, oxidatív stressz) egyaránt hozzájárulnak a kialakuláshoz. Az incidencia 50–230/100 000 fő között változik, a vizsgált populációtól és a diagnosztikus kritériumoktól függően, így jelentős népegészségügyi relevanciával bír. A betegség klasszikusan pubertáskorban kezdődik, a 3–4. évtizedig progrediál, majd stabilizálódik, de előfordulhat későbbi kezdet és rövidebb progressziós időszak is.

Előrehaladott esetekben típusos klinikai jelek láthatóak: Munson-jel, Vogt-striák, Fleischer-gyűrű, epiteliális és subepiteliális hegek, valamint prominens idegrostok. A betegek gyakran számolnak be gyakori szemüvegcsereéről, kontaktlencse-intoleranciáról, diplopiáról és jelentős látásromlásról. A progresszió sebessége változó, de a felismeréskor egyoldalinak tűnő esetek felében 20 éven belül a másik szem is érintetté válik, legnagyobb rizikóval az első hat évben. Ritka szövődményként akut hydrops is kialakulhat heves fájdalommal kísérvé. Előrehaladott, heges formákban a látásjavítás lehetőségét ma is a különböző keratoplasztikai beavatkozások jelentik.

1.5.2. Pellucid marginális degeneráció

A pellucid marginális degeneráció (PMD) a corneális ectasiák ritka, lassan progrediáló és aszimmetrikus formája, amely a klasszikus értelemben vett gyulladással nem jár. Leggyakrabban a perifériás cornea alsó részén, ritkább atípusos esetekben a felső régióban jelentkezik elvékonyodás, amely jellemzően 1–3 mm-re a limbustól, 4–8 óra között helyezkedik el. A latin eredetű pellucid szó – „tisztá” – a cornea átlátszóságára utal, amely az ectasia fennállása ellenére is megmarad. Réslámpás vizsgálattal az elvékonyodáson kívül egyéb eltérés általában nem látható, és ellentétben más ectasiákkal, a PMD nem társul vascularisatióval, lipid- vagy vaslerakódással. A betegség leggyakrabban férfiaknál fordul elő, rendszerint a 2–5. évtized között, minden etnikai csoportot hasonló gyakorisággal érintve. Genetikai öröklődésére vagy geográfiai predispozíciójára eddig nem találtak bizonyítékot. A klinikai tünetek és jelek az állapot súlyosságától függően változatosak. Topográfiai vizsgálat nélkül a korai stádium gyakran észrevétlen marad, míg a késői formát sokszor tévesen inferior keratoconusként diagnosztizálják.

A PMD-s betegek leggyakrabban jelentős és progresszív látásromlásra, illetve tartósan csökkent látásélességre panaszkodnak, amelyet elsősorban az egyre kifejezettebb szabálytalan asztigmatizmus okoz. Ritka szövődményként akut hydrops vagy spontán perforáció is előfordulhat, melyekhez scleralis injekció, hirtelen fájdalom, látáscsökkenés és fotofóbia társulhat. A keratoconusban leírt klasszikus réslámpás jelek (pl. Vogt-striák, Fleischer-gyűrű)

PMD-ben hiányoznak. A betegek többségének látása szemüveggel vagy kontaktlencsével jól korrigálható, de előrehaladottabb esetekben sebészeti beavatkozás válhat szükségessé.

Mivel a lézeres refraktív sebészeti beavatkozások PMD-ben kontraindikáltak, a topográfias és tomográfias vizsgálatok szerepe kulcsfontosságú a diagnosztikában. A betegség incidenciája és prevalenciája pontosan nem ismert, de az irodalmi adatok alapján jóval ritkább, mint a leggyakoribb ectasia, a keratoconus, ugyanakkor gyakoribb, mint a keratoglobus vagy a posterior KC. Több tanulmány beszámolt arról is, hogy a PMD és a KC, illetve a PMD és a keratoglobus együttesen is előfordulhatnak.

A cornea-topográfias vizsgálatok rutinszerű elterjedése óta a corneális ectasiák korai felismerése került előtérbe. Akkoriban a számítógép-asszisztált videokeratoszkópia számított a keratoconus diagnosztikájának legérzékenyebb eszközének. Azóta a Scheimpflug-képalkotás és az OCT további lehetőségeket kínált a klinikusoknak az ectasiák azonosításában, míg az új sebészeti módszerek bevezetése megkövetelte a pontos pre- és posztoperatív vizsgálatokat. Még 2011-ben sem volt egységes diagnosztikai kritérium a PMD és a szubklinikai vagy forme fruste keratoconus (FFKC) elkülönítésére. Azonban e két betegség differenciálása klinikailag releváns, mivel időbeli megjelenésük, progressziójuk és kezelési stratégiájuk eltérő.

A PMD és a KC progressziója CXL kezeléssel lassítható. Az intracorneális gyűrűimplantáció KC-ban széles körben alkalmazott módszer, de valódi PMD esetén nem javasolt. Előrehaladott stádiumban mindkét betegség kezelhető penetráló vagy mély elülső lamelláris keratoplasztikával, ám a graft mérete és pozíciója eltérő lehet. PMD esetében a sarló alakú ékreszekció is lehetséges sebészeti opcióként.

Összefoglalva a corneális ectasiák – élükön a keratoconusszal és a pellucid marginális degenerációval – olyan progresszív betegségek, amelyek jelentősen befolyásolják a szaruhártya biomechanikai stabilitását, optikai tulajdonságait és végső soron a látás minőségét. Bár a kórképek klinikai és morfológiai jellemzői részben átfedést mutatnak, patogenezisük multifaktoriális, amelyben genetikai, biomechanikai, biokémiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. A diagnosztikai kihívások, a változatos progressziós mintázatok és a terápiás döntések komplexitása miatt a pontos körmeghatározás kiemelt jelentőséggel bír. E körülmények indokolják a biomarkerek kutatásának fokozódó szerepét, mivel ezek hozzájárulhatnak a korai felismeréshez, a progresszió nyomon követéséhez, valamint a személyre szabott terápiás stratégiák kialakításához.

1.6. Kontaktlencse viselés és az ectasiák kapcsolata

A különböző corneális ectasiák terápiája a stádium pontos meghatározásán és a precíz mérési eredményeken alapul. Mind a keratoconus, mind a pellucid marginális degeneráció korai szakaszában az optikai korrekció első vonalbeli módszere nem sebészi. KC esetében jellemzően rigid gázpermeábilis (RGP) kontaktlencsék alkalmazása javasolt, míg PMD-ben gyakrabban szemüveges korrekció elegendő. Az RGP lencsék különösen előnyösek lehetnek a nagyfokú, más módon már nem korrigálható irreguláris asztigmatizmus és a progresszív myopia kezelésében.

Ugyanakkor, a szemdörzsöléshez hasonlóan, a kontaktlencse-viselésnek is szerepe lehet a corneális felszín krónikus mechanikai irritációjában. Ez a hatás a lokális sejtkárosodás,

valamint különböző mediátorok és növekedési faktorok aktivációja révén hozzájárulhat az ectasiák kialakulásához vagy progressziójához.

1.7. Corneális cross-linking kezelés

A corneális cross-linking kezelés (CXL) egy minimálisan invazív sebészeti eljárás, amelyet a corneális ectasiák – elsősorban a keratoconus, a pellucid marginális degeneráció, valamint a refraktív sebészeti beavatkozások után kialakuló iatrogén ectasiák – progressziójának lassítására vagy megállítására alkalmaznak.

A keratoconus hátterében a cornea biomechanikai stabilitásának jelentős csökkenése áll, melyet a stromális kollagén szerkezeti és biokémiai átalakulása, valamint a kollagén fibrillumok közötti keresztkötések számának csökkenése jellemez. A stromát főként I-es típusú kollagén építi fel, de megtalálható benne a III-as, V-ös és VI-os típus is. A kollagénhálózat mechanikai integritását a keratocyták által termelt prokollagén biztosítja, amely enzimatis és oxidatív keresztkötésekkel stabilizálódik.

A CXL célja ezen keresztkötések megerősítése és pótlása: UV–A besugárzással, riboflavin (B2-vitamin) fotoszenzitizáció mellett új, nem enzimatis kovalens kötések jönnek létre a kollagén molekulák hisztidin-, lizin-, hidroxilizin-, hidroxiprolin-, tirozin- és treonin-oldalláncai között. Az UV–A sugárzás önmagában alacsony határfokú, mivel a stroma csupán ~30%-ban nyeli el, míg riboflavin előkezeléssel az abszorpció akár 95%-ra növelhető. A riboflavin 370 nm körüli hullámhosszon mutatja legnagyobb fényelnyelését, fotokémiai aktivációja során reaktív oxigén- és szuperoxid-gyökök keletkeznek, melyek elősegítik az új keresztkötések kialakulását.

A klasszikus „epi-off” CXL során az epitheliumot eltávolítják a riboflavin penetrációjának javítása érdekében, de elérhető az „epi-on” (transepitheliális) technika is, amely a posztoperatív diszkomfort csökkentését célozza, bár a riboflavin-bejutás mértéke korlátozottabb lehet.

Számos klinikai vizsgálat – köztük több magyarországi – igazolta a CXL topográfiai és funkcionális hatékonyságát: stabilizálódott vagy javult a keratometriás érték (leglaposabb tengely mentén mért törőerő (K1), legmeredekebb tengely mentén mért törőerő (K2), Kmax), a pachymetriás profil, valamint csökkentek a HOA-k.

KC-ban jelenleg a CXL az egyetlen olyan eljárás, amely nem pusztán optikai rehabilitációt kínál, hanem közvetlenül a betegség molekuláris és biomechanikai alapfolyamataiba avatkozik be. Az utóbbi években számos tanulmány vizsgálta a CXL hatását a könny- és corneális biomarkerekre, melyek a stromális degradáció és gyulladás szabályozásában kulcsszerepet játszanak. A kezelést követően csökkent a proinflammatorikus citokinek (pl. IL-6, TNF- α), valamint a mátrix metalloproteinázok (MMP-9, MMP-13) szintje, miközben emelkedett a szöveti gátló faktorok (TIMP-1) és a regenerációt támogató mediátorok (EGF, NGF) koncentrációja. A változások a stromális kollagén lebomlásának lassulására és a gyulladás mérséklődésére utalnak. Ezzel párhuzamosan stabilizálódnak a topográfiai paraméterek (Kmax, pachymetria, posterior eleváció), ami megerősíti, hogy a CXL nemcsak biomechanikai, hanem molekuláris szinten is kedvező irányba befolyásolja a KC progresszióját. Egyes vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a kezelés utáni mediátorprofil-változások (pl. MMP/TIMP arány, IL-6 és CXCL8 szintje) korrelálhatnak a klinikai stabilizáció mértékével, és prognosztikai értéket hordozhatnak a hosszú távú eredmények előrejelzésében.

1.8. A corneális ectasiák progressziójának előrejelzése

A corneális cross-linking terápia hatékony a KC progressziójának megállításában és csökkentheti a cornea transzplantációk szükségességét. A CXL a progresszív KC korai stádiumaiban a leghatékonyabb. Ezért fontos a progrediáló keratoconusos betegek minél korábbi stádiumban való kiszűrése, hiszen a cross-linking a súlyos látásromlást előzheti meg.

A keratoconus progressziójában vagy stabilizálásában szerepet játszó mediátorok még mindig nem pontosan ismertek, a CXL kezelés ezen faktorokra kifejtett hatásáról pedig még kevesebb információval rendelkezünk. Igazolták, hogy a CXL kezelés növeli a cornea ellenállását különböző proteolitikus enzimekkel (tripszinek, pepszinek, kollagenázok) szemben. Annak ellenére, hogy a CXL hatására bekövetkező corneális biomechanikai és szerkezeti javulások pontosan ismertek, a könnyfilmben végbemenő folyamatok a mai napig nem tisztázottak. Mivel világszerte a keratoplasztika egyik indikációját képezi a keratoconus, ezért különösen fontos az olyan terápiás módszerek kifejlesztése és kutatása, amelyek még azelőtt képesek megállítani a betegség progresszióját, mielőtt a beteg számára elfogadható látásélesség már csak keratoplasztika segítségével biztosítható.

1.9. Képalkotás a cornea vizsgálatában

A cornea műszeres vizsgálata elengedhetetlen a corneális ectasiák diagnózisához, a progresszió nyomon követéséhez, valamint a különböző terápiás eljárások hatékonyságának értékeléséhez. A vizsgálatok pontossága, precizitása és kiváló ismételtetősége biztosítja az alapot a korai és pontos diagnózis felállításához, továbbá lehetővé teszi az ectasiák progressziójának megbízható értelmezését. Ezen minőségi paraméterek megléte azért is kulcsfontosságú, mert így a műszerek képesek érzékenyen kimutatni a napszaki ingadozásokat és az életkorral összefüggő változásokat is.

Az ultrahangos pachymetria nagyfrekvenciás hanghullámokat alkalmaz a szaruhártya hám- és endotélrétegének detektálására, mivel e rétegek erősen visszaverik a hangot. A hang terjedési sebességének ismeretében, a két visszaverő felszín közötti távolság kiszámítható a visszavert hullámok időbeli eltéréseiből. Ez a módszer közvetlen érintkezést igényel a szaruhártyával és nagy pontossággal méri annak vastagságát. Számos klinikai vizsgálat alapját képezte, ugyanakkor kontakt jellege miatt helyi érzéstelenítés szükséges, ami korlátozhatja hosszú távú, ismételt alkalmazását.

A corneatopográfias vizsgálat kizárólag a szaruhártya elülső felszínének görbületéről és törőerejéről nyújt információt, a vastagságról és a hátsó felszínről azonban nem ad adatot. A Placido-korong elvén működő topográfok koncentrikus körmintázatot vetítenek a szemfelszínre, és a reflexió alapján számítják ki az elülső corneafelszín görbületét. Bár ezek a készülékek ma is használatosak – például kontaktlencse-illesztéshez –, információtartalmuk korlátozott.

A corneatomográfia a szaruhártya elülső és hátsó felszínéről, valamint a vastagságáról is szolgáltat információt. Egyik ilyen módszer az optikai koherencia tomográfia (OCT), mely egy nem invazív eljárás. A szemészeti OCT-k 843 nm hullámhosszú közeli infravörös fényt használnak. Felbontásuk 5-10 μm . Az OCT keresztmetszeti képeket nyújt, hasonlóan a szövettani metszetekhez, és nagy felbontással ábrázolja a corneát, az íriszt, a lencsét, valamint

a retina és a látóideg struktúráit is. A másik módszer, mely háromdimenzióban képes a szem elülső szegmentumának ábrázolására, a Scheimpflug képalkotást használó rendszerek.

A corneális ectasiák vizsgálatának egyik legfejlettebb eszköze a Scheimpflug-elven működő Pentacam készülék (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Németország), amely forgómozgás révén háromdimenziós képeket készít. A rendszer két másodperc alatt 360°-ban pásztázza végig az elülső szegmentumot, több mint 138.000 elevációs pont mérését végezve. A készülék saját szoftvere ezt követően rekonstruálja az elülső és hátsó corneafelszín axiális, tangenciális és elevációs térképeit, méri a pachymetriát, a csarnok paramétereit, és háromdimenziós, forgatható modellt készít.

A Pentacam előnye a hagyományos topográfokkal szemben, hogy nemcsak görbületi sugarat mér (amit standard keratometriai indexszel alakítanak át törőerő-értékké), hanem a szaruhártya valódi alakját és a hátsó felszínét is detektálja. A kapott paraméterek bizonyítottan megbízhatóak a keratoconus diagnózisában, a progresszió megítélésében és a CXL kezelés hatásának monitorozásában. Ambrósio és munkatársai számos indexet fejlesztettek ki az ectasiák szűrésére, amelyek a vizsgált cornea állapotának objektív megítélésére alkalmasak. E komplex vizsgálati eszköztár különösen alkalmassá teszi a Pentacam rendszert a szaruhártya állapotának részletes feltérképezésére és a változások nyomon követésére. A Pentacam jó pontosságú és ismételhető méréseket biztosít; a vizsgálat érintésmentes, ezért nincs szükség előzetes érzéstelenítésre, és a betegtől csupán minimális együttműködés szükséges (a szem nagyra nyitása, a kifejezett szemmozgások kerülése). A vizsgálat ülő helyzetben, kényelmes körülmények között zajlik, ami a páciensek számára külön előny. A Pentacamhoz hasonló, két rotációs kamerát alkalmazó Galilei Dual-Scheimpflug készülék szintén biztonsággal használható keratoconus esetén. A Pentacam a topográfiai (elülső és hátsó felszín) paramétereken túl számos tomográfiai mutatót és indexet is képes exportálni statisztikai feldolgozáshoz.

1.10. Könnyben lévő mediátorok és a keratoconus kapcsolata

A cornea és a conjunctiva nedvesen tartását biztosító könny pislogásonként megújul; fiziológiás vastagsága ~9 µm. A szemfelszín hidratálásán túl oxigént és tápanyagokat szállít az epitheliális sejtekhez, valamint eltávolítja az anyagcseretermékeket. Vizes fázisa anorganikus sókat, glükózt és glikoproteineket tartalmaz; lizozim-, γ-globulin-, laktoferrin- és citokintartalma antibakteriális védelmet nyújt. A könny fehérje-összetételének minőségi és mennyiségi változásai ezért kiváló jelzői a szem elülső szegmentumát érintő fiziológiás és kóros folyamatoknak. Munkánkban a könny ezen adottságát kihasználva többfunkciós mediátorokat elemeztünk corneális ectasiákban, amelyek szerepet játszhatnak a stromális degradációban.

A citokinek és kemokinek a különböző gyulladós folyamatokban alapvetőek. A citokinek kis molekulatömegű glikoproteinek, amelyek nagy affinitással kötődnek specifikus receptorokhoz, és autokrin, parakrin vagy ritkábban endokrin módon fejtik ki hatásukat. Meghatározóak a cornea épségének fenntartásában és immunpatológiájában (immunválasz, angiogenezis, kemotaxis, apoptózis, sebgyógyulás, graft-rejectio). Termelésükben corneális és conjunctivalis epithelsejtek, Langerhans-sejtek, makrofágok, hízósejtek, keratociták, fibroblastok és vascularis endothelsejtek vesznek részt. Hatásmintázatuk pleiotróp, redundáns, szinergista vagy antagonisztikus lehet, és komplex hálózatot alkotnak a kemokinekkal, MMPk-kel és egyéb mediátorokkal.

IL-6: korai gyulladáshoz tartozó citokin; az APC-k modulálásán át a fajlagos válasz szabályozója; több sejttípus (mononukleáris fagociták, endothel, fibroblast, hízósejt, granulocita, aktivált T-sejt) termeli; a stromában gyulladáshoz tartozó választ indukálhat.

IL-10: Th-eredetű, többek között a Th1-válasz gátlója, a B-sejtes ellenanyagtermelés serkentője; fő forrásai: aktivált Th2-sejtek, CD5+ B-sejtek, keratinociták, monociták. A kemokinek a leukocita-adhéziót és kemotaxist fokozó „csalogató” mediátorok. A legnagyobb citokin-család; endothel, fibroblast, keratinocita, simaizom és T-lymphocita is termeli. CXCL8/IL-8 a könnyben domináns kemoattraktáns, neutrofil toborzó, degranulációt és endothel-adhéziót segít. CXCL10/IP-10 (C-X-C kemokin ligand 10/interferon gamma-indukált protein-10 (interferon gamma-induced protein 10) fibrotikus és angiosztatikus hatású, immunmodulátor. CCL5/RANTES T-sejtekre, eozinofil/bazofil granulocitákra hat, NK-aktivátor; több sejttípus termeli.

A mátrixmetalloproteinázok és szabályozóik a szövetek integrációjának fenntartásában alapvetőek. Az MMP-k cinkfüggő endopeptidázok, amelyek az extracelluláris mátrix (ECM) számos komponensét (kollagének, elasztin) bontják; fiziológiásan a remodelling egyensúlyát tartják fenn, patológiában szövetlebontást és angiogenezist is elősegítenek. Többségük proenzim formában szekretálódik, aktivációjukhoz ECM-komponensek szükségesek. Négy fő csoport ismert: zselatinázok (MMP-2, -9), kollagenázok (MMP-1, -8, -13), stromelizinek (MMP-3, -10), membrán-típusú MMP-k (MMP-7, -26). A corneában főként epithelsejtek, stromális sejtek és neutrofilek termelik; szerepük van a sebgyógyulásban, fekélyképződésben, differenciációban, átépülésben, apoptózisban, angiogenezisben és a nem specifikus immunválaszban. TIMP-1 reverzibilisen gátolja az aktív MMP-eket (pl. MMP-9, -13), proliferációt serkenthet és antiapoptotikus hatású. A tPA (szöveti plazminogén aktivátor) endothel-eredetű szerin-proteáz, plazminogén→plazmin átalakító; a plazmin ECM-komponenseket is bont és MMP-eket aktiválhat; fő inhibitora a PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibitor-1).

Az idegi növekedési faktor a szenzoros/szimpatikus idegrendszer fejlődéséhez és fenntartásához szükséges; támogatja az axon-növekedést, túlélést és differenciációt, és gyulladáscsökkentő hatásokkal bír. A könnyfilm fiziológiás komponense; elősegíti az idegi trofizmust és az epitheliális sebgyógyulást. Keratoconusban a corneális innerváció zavara és az NGF-jelátvitel károsodása miatt NGF-csökkenést figyeltek meg.

1.10.1. Gyulladáshoz tartozó keratoconusban

A KC-t hagyományosan nem gyulladáshoz tartozó kórképnek tartották, azonban számos vizsgálat igazolta, hogy a stromális kollagén-degradáció és a progresszió együtt jár proinflammatorikus citokinek, adhéziós molekulák, MMP-k és inhibitoraik könny/ szöveti szintváltozásaival. KC-s könnyben emelkedett az IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , TNF- β , IFN- γ , MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13, katepszin-B, lipokalin-1, EGF szintje.

Csökkent IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , IFN- γ , CCL5/RANTES, MMP-8, VEGF, lipofilin C/A, laktoferrin, α -fibrinogén, cink- α 2-glikoprotein, IgA, Ig κ -lánc, pIgR, foszfolipáz A2, cisztatin S/SN/SA szintet is leírtak. A KC-s corneákban TIMP-1 csökkenés volt igazolható. Nem tisztázott azonban, hogy a citokinváltozások okai-e, vagy következményei a betegségnek. A CCL5/RANTES könnybeli szerepéről kevés adat áll rendelkezésre; PMD-ben hasonló vizsgálatok nem történtek.

1.10.2. Mediátorok és betegség súlyosság

Kevés, kis mintaszámú tanulmány elemezte a könnyben mérhető mediátorok és a KC súlyossága közötti összefüggést: Lema és Durán 28 szem, Jun és mtsai 18 beteg, Shetty és mtsai az MMP-9, IL-6, TNF- α és a stádiumok kapcsolatát vizsgálták. Ezen vizsgálatok limitációja a kis betegszám, a kevés meghatározott mediátor, és a szubklinikai esetek hiánya. A progresszióval TNF- α és NGF változások, illetve IL-13 csökkenés mutatkozott. A Th17-válasz kulscitokinje, az IL-17, fibro-/miofibroblast eredetű proteázokat és proinflammatorikus mediátorokat indukálhat. A citokinek kóroki szerepére vonatkozó felvetések mára igazolást nyertek.

1.10.3. Kontaktlencse és mediátorok

Keratoconusban az RGP kontaktlencsék – a szemdörzsöléshez hasonlóan – mechanikai irritáción keresztül mediátor- és növekedési faktor-aktivációt válthatnak ki. RGP-viselők könnyében magasabb EGF- és IL-8-szintek mérhetők szilikon-hidrogél viselőkhöz vagy nem viselőkhöz képest. KC-s RGP-viselés IL-6, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1 emelkedéssel társul. A gyulladásos mediátorok felszaporodása keratocita-átrendeződéshez vagy -pusztuláshoz vezethet. Mivel a kontaktlencse a nem sebészi korrekció alapvető eszköze, a könnyanalitika hasznos információkat adhat a kontaktlencse-hatások és a KC patogenezisének jobb megértéséhez.

A keratoconus gyulladásos profiljának vizsgálata felhasználható a betegkövetésben és a rizikóbecslésben. Inflammatorikus citokinek (pl. IL-6, TNF- α), kemokinek (IL-8, RANTES), valamint a mátrix-metalloproteinázok (MMP-9, MMP-13) fokozott aktivitása és a gátló mechanizmusok (TIMP-1) csökkenése kulcsszerepet játszik a stromális degradációban és az ectasia progressziójában. A neurotróf faktorok (pl. NGF) csökkent szintje a corneális ideghálózat károsodását jelezheti, míg a könnyfilm fehérje-összetételének változása diagnosztikus és prognosztikus lehet. A kontaktlencse-viselés – különösen RGP-lencsék – további mechanikai és gyulladásos stresszt okozhatnak. A könnyben mérhető biomarkerek (citokinprofil, proteáz-inhibitor egyensúly, növekedési faktorok) potenciálisan segíthetik a KC korai felismerését, a progresszió előrejelzését és a CXL kezelés hatásának objektív követését.

2. KUTATÁSI HIPOTÉZIS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Bevezetés

A keratoconus komplex, többtényezős, progresszív corneális ectasia, amelyet a stromális kollagén-degradáció, a cornea biomechanikai gyengülése és az optikai minőség romlása jellemez. Számos vizsgálat igazolta, hogy e folyamatokkal párhuzamosan proinflammatorikus citokinek, adhéziós molekulák és mátrixmetalloproteinázok kóros expresszió változásai figyelhetők meg. A CXL kezelés az egyetlen olyan jelenleg elérhető terápia, amely a KC patomechanizmusát molekuláris szinten próbálja befolyásolni. Ugyanakkor továbbra sem tisztázott, hogy a könnyben és a corneában kimutatható gyulladásos és remodelláló mediátorok pontosan milyen szerepet játszanak a betegség progressziójában, valamint hogyan változnak a CXL kezelés hatására.

2.2. Hipotézis

Feltételezzük, hogy a könnyben mérhető gyulladáshoz vezető mediátorprofil már a korai, morfológiai eltérések megjelenése előtt jelezheti a KC progresszióját, és változása összefügg a CXL kezelés biokémiai hatásával. Ennek igazolása lehetőséget adhat a progresszió korai felismerésére, valamint a CXL kezelés hatékonyságának objektív monitorozására.

2.3. Célkitűzések

Jelen kutatás átfogó célja a keratoconus és egyéb corneális ectasiák patomechanizmusának, progressziójának és diagnosztikai lehetőségeinek mélyebb megértése volt. A vizsgálatok a cornea szerkezeti és biomechanikai jellemzőinek életkori és diurnális változásaira, a könnyben mérhető mediátorhálózat és a morfológiai indexek kapcsolatára, valamint a terápiás beavatkozások – különösen a kontaktlencse-viselés és a corneális cross-linking – biokémiai és morfológiai hatásaira fókuszáltak.

1. **A corneális Scheimpflug-paraméterek diurnális változásainak feltérképezése.** Célunk volt a szaruhártya különböző Scheimpflug-alapú paramétereinek vizsgálata a nap 24 órájában, a diurnális ritmus hatásainak pontosabb megértése érdekében.
2. **Az életkorról összefüggő corneális változások longitudinális elemzése.** Hosszú távú, Pentacam készülékkel végzett követéses vizsgálatot végeztünk, hogy feltárjuk a corneális paraméterek életkorfüggő alakulását 14–67 év közötti kiindulási életkorú egészséges alanyok körében.
3. **A könny mediátorprofiljának összehasonlító vizsgálata keratoconus, pellucid marginális degeneráció, és egészséges kontrollok között.** Meghatároztuk és összehasonlítottuk számos kulcsfontosságú mediátor (IL-6, IL-10, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, tPA és PAI) koncentrációját pellucid marginális degenerációban (PMD) szenvedő betegek, hasonló súlyosságú keratoconusos (KC) páciensek, valamint egészséges kontrollok könnymintáiban annak érdekében, hogy feltárjuk a két ectaticus betegség közötti biokémiai különbségeket.
4. **A könnyben lévő mediátorok és a keratoconus súlyosságát jelző topográfiai indexek közötti összefüggések vizsgálata.** Elemeztük a könnymintákban kimutatható mediátorok (IL-6, IL-13, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, EGF) és a KC súlyosságát tükröző topográfiai paraméterek/indexek kapcsolatát a keratoconus patogenezisének pontosabb megértése érdekében.
5. **A corneális morfológia és az asthma bronchiale összefüggéseinek feltárása keratoconus esetében.** Vizsgáltuk a Scheimpflug képpalkotó paraméterek és az asthma bronchiale előfordulása közötti kapcsolatot keratoconusos betegekben.
6. **A folyamatos kontaktlencse-viselés hatásának vizsgálata a könnymediátorprofilra.** Elemeztük a hosszú távú kontaktlencse-viselés következményeit KC-s páciensek és egészséges kontrollok könnymintáiban. A vizsgált mediátorokat három funkcionális csoportba soroltuk:
 - Degradatív folyamatokat jelző mediátorok: MMP-9, MMP-13, TIMP-1, tPA, PAI-1
 - Kontaktlencse-viselés során aktiválódó gyulladáshoz vezető mediátorok: IL-6, IL-13, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES
 - Szabályozó és reparatív tényezők: NGF, EGF

7. **A corneális cross-linking kezelés rövid és hosszú távú hatásainak elemzése.** Vizsgáltuk a CXL-terápia keratoconus patogenezisére gyakorolt hatását a könnymediátorok (IL-6, IL-13, IL-17A, INF γ , CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, tPA, PAI-1, EGF, NGF) koncentrációváltozásain keresztül. E változásokat összevetettük a keratometriás és pachymetriás paraméterekkel (K1, K2, Pachy Min, Rmin, KI, CKI, IHA, ISV) a 12 hónapos utánkövetés során, hogy pontosabban megértsük a kezelésre adott biokémiai és morfológiai választ.
8. **Progressziót előrejelző mediátorkombinációk azonosítása keratoconusban.** Meghatároztuk 13 kiválasztott mediátor (IFN γ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, NGF, TIMP-1, tPA, PAI-1) koncentrációját KC-s páciensek könnymintáiban a kiinduláskor és a követési idő végén. Célunk volt olyan mediátorkombinációk azonosítása, amelyek pontosabban előre jelezhetik a betegség progresszióját, mint az egyenként vizsgált biomarkerek. E változások korrelációját a Pentacam-paraméterek (pl. Kmax, K2, pachymetriás és aberrációs indexek) dinamikájával is elemeztük, hogy új prognosztikai biomarkerprofilokat határozzunk meg.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Valamennyi vizsgálat a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Szemészeti Tanszékén / a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szemklinikáján történt. A Helsink Deklarációnak megfelelően a bevonás előtt minden résztvevő (kiskorú esetén a szülő) részletes, írásos tájékoztatást kapott, és aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A protokollokat a Debreceni Egyetem Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (DE RKEB/IKEB: 5418-2020; DEOEC-RKEB/IKEB: 3313-2011).

Rövid összefoglaló a mintaválasztás, a mérés, az adat-előkészítés és a statisztikai elemzés fő lépéseiről:

Minta és szemválasztás

- Vizsgálatok: egészséges kontrollok, KC- és PMD-betegek; minden alagnál standard kizáró feltételek. A résztvevők nem szedtek a könnytermelést befolyásoló készítményt, nem szenvedtek immunológiai eredetű betegségben (kivétel: asthma bronchiale), továbbá nem állt fenn aktív gyulladásos vagy fertőző, általános vagy szemészeti kórállapot, folyamatban lévő szisztémás vagy lokális gyógyszeres kezelés, szemcsepp-használata, korábbi szemészeti műtét vagy trauma.
- Szemszintű függetlenség biztosítása: KC- és kontrollcsoportokban jellemzően egy (véletlenszerűen választott) szem/alany; PMD ritkasága miatt mindkét szem bevonható.
- Progressziós kohorszban, ha mindkét szem azonos kimeneti kategóriába esett, véletlensorsolással választottunk; invazív beavatkozott szem kizárásra került.

Mérőeszközök és időzítés

- Corneatopográfia / tomográfia: TMS-4 (Topographic Modeling System, v4, Tomey Corp., Nagoya, Japán) és Pentacam AXL/HR (Pentacam AXL vagy HR; Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Németország; szoftver: 1.16r26; 1.17r139; 1.25r15).

- Mindkét szemem három-három mérést végeztünk, és az átlagértékekkel számoltunk.
- A Pentacam-felvételek készítésekor a vizsgált személy a kék fixációs kör közepére nézett; a fókuszt és az apex-pozíciót joystickkal állítottuk, majd a készülék automatikusan rögzített 50 képet 2 másodperc alatt.
- Minőségbiztosítás: csak „zöld” minősítésű (jó) Pentacam-mérések elfogadása.
- Az adatokat Microsoft Excel-be exportáltuk.
- Amennyiben könnygyűjtés is történt, a tomográfiát minden esetben a mintavétel előtt végeztük.
- Diurnális vizsgálatok: 24 órán belüli többszöri mintavétel, alvás- és alvásmegvonásos protokollal; CCT-cirkadián hatás miatt longitudinális vizsgálatok reggel 8–10 óra között.

Keratoconus diagnózisa és súlyosság

- KC-t állapítottunk meg a következő jelek valamelyike/csoportja esetén: centrális vagy paracentrális stromális elvékonyodás, kónuszos előboltosulás, Fleischer-gyűrű, Vogt-striák, illetve topográfiás eltérése.
- A részletes ectasia-diagnosztikához a vonatkozó beállításokkal Pentacam készüléket használtunk.
- A súlyosságot a K2 alapján osztályoztuk: enyhe (I) $K2 < 45$ D; közepes (II) 45–52 D; súlyos (III) > 52 D. A K2-t megbízható kvantitatív jellemzőnek tekintettük.

Könnymintavétel és labor

- Atraumatikus gyűjtés az alsó meniszkuszból, 2 perc, érzéstelenítés/stimuláció nélkül; 4 μ l alatt kizárás.
- Tárolás: -80 °C, centrifugálás nélkül.
- A könnyben IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, IFN γ , MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, EGF, t-PA és PAI-1 koncentrációját határoztuk meg FlowCytomix Simplex Kit + Basic Kit felhasználásával (eBioscience, Bender MedSystems, Bécs), minimális protokollmódosítással. Röviden: 12,5 μ l könny (szükség esetén hígítva) vagy standard-sorozat került a fluoreszcens gyöngyökhöz, majd biotinilált ellenanyag, mosás, PE-streptavidin, újabb inkubáció és mosás után 150 μ l puffer hozzáadását követően FACS Array citométeren (BD Biosciences) történt az akvizíció. Kiértékelés: FlowCytomix Pro 2.3.
- A kimutatási határok: IL-6 1,2; IL-10 1,9; IL-13 4,5; IL-17A 2,5; IFN γ 1,6; CXCL8 0,5; CCL5 25; MMP-9 95; MMP-13 50; TIMP-1 28; NGF 126,8; t-PA 4,8; PAI-1 13,5; EGF 22,7 pg/ml.
- „Release” (felszabadulás) mutató: koncentráció (pg/ μ l) \times 2 perces könnytérfogat (μ l).

Adat-előkészítés

- Változók a natív skálájukon, szükség esetén normalitásjavító transzformáció (ln; t-PA/PAI-1 esetén $\sqrt{\quad}$).
- Tengelyszögek 0° – 90° -ra „összecsukva”; hátsó corneális asztigmia előjel-korrekció.
- Jackson-vektorok (J0, J45) a Thibos-módszerrel.

Kompozit morfológiai mutató

- Standardizált Pentacam Score: változók központosítása, standardizálása, előjel-korrekció (nagyobb érték = súlyosabb), főkomponens-analízis (első főkomponens).

Modellezési keret

- **Diurnális ritmus:** kevert hatású lineáris regresszió trigonometrikus prediktorokkal (\sin/\cos a $2\pi/4\pi/6\pi$ ütemekhez), életkorra és csoportra (ápoló vs. nem ápoló) korrigálva; random intercept résztvevő és mérésorozat szinten.
- **Longitudinális változás:** kevert hatású hierarchikus lineáris regresszió; kovariánsok: kiindulási érték(ek), kiindulási életkor, idő, és releváns interakciók (életkor \times idő; baseline \times idő).
- **Csoportösszehasonlítások:** páros t-próba / Wilcoxon (kiindulás-követés), ANOVA vagy nem-paraméteres megfelelő; robusztus SE-k klaszterezett megfigyelések esetén (szemek/páciensek).
- **Könnymediátorok \leftrightarrow morfológia:** többváltozós lineáris regresszió (életkor-korrekció; szükség szerint mediátor \times életkor interakciók; kvadratikus tagok, ha illeszkedés javítható).
- **Progresszió előrejelzése:** logisztikus regresszió mediátor-párokkal (koncentrációk és/vagy release-ek) és interakcióikkal; teljesítményértékelés ROC-AUC alapján; összehasonlítás Pentacam-alapú modellekkel.

Diagnosztika és vizualizáció

- Linearitás ellenőrzése kernelsúlyozásos lokális polinommal; maradékdiaosztika.
- Eredmények: pontbecslés, 95% CI, p-érték; a diurnális amplitúdók és szélsőérték-időpontok explicit közlése.
- Logisztikus modellek: szenzitivitás, specificitás, PPÉ, NPÉ becslése 50%-os küszöbnél; AUC-összevetés nem-paraméteres módszerrel.

Többszörös tesztelés és szignifikancia

- A vizsgálatok főként hipotézis-vezérelt, részben exploratív jellegűek; globális korrekciót nem alkalmaztunk rutinszerűen, de a modellválasztásnál illeszkedés- és parszimónia-kritériumokat követtünk. Szignifikancia: kétoldali $p < 0,05$.

Szoftver

- Minden elemzés Stata v11 környezetben készült; grafikus kimenetek: standard pont- és trendábrák illesztett értékekkel.

Reprodukálhatóság

- Előre rögzített mérési protokoll, eszközverziók és minőségkritériumok; részletes export-listák (Pentacam/TMS-4); labor-LOD-ok megadása; előfeldolgozási lépések dokumentálása.

3.1. A corneális Scheimpflug-paraméterek diurnális változásainak feltérképezése

Minta és beválasztás. 64 egészséges résztvevő (27 férfi, 37 nő), részben ápolók. Kritériumok: 20/20 Snellen ekvivalens látásélesség, <3,0 D refrakciós hiba, normális könnymeniscus, szemészeti betegségmentesség. Kizáró okok: gyógyszeres/lokális kezelés, >3,0 D ametropia, gyulladás/fertőzés, kontaktlencse-viselés, száraz szem, korábbi műtét, lencse/retina eltérés, elhúzódo epithelium gyulladás, <18 év, terhesség/szoptatás, alvászavar, altatóhasználat, időzónaváltás az előző hónapban.

Mérési rend. Pentacam AXL (v1.25r15) mérések 24 órán belül 3–4 órás bontásban, napi ≥ 5 alkalommal. Két protokoll:

- Egy nap, alvás nélkül (6 időpont): 05:30–08:30; 09:00–11:30; 12:30–15:00; 16:00–18:30; 20:00–23:30; 00:30–04:30.
- Két 12 órás intervallum (ápolóknál gyakori): reggeli műszak: 06:30; 09:00; 12:30; 15:00; 17:30; éjszakai műszak/alvásmegvonás: 18:00; 21:00; 00:00; 03:00; 05:30.

Az ápolók az éjszakák mintegy harmadát ébren töltötték; a nem ápolók nem dolgoztak műszakban. Az intervallumok között a résztvevők normál aktivitást végeztek, alkohol és gyógyszerek nélkül; alvásmegvonás esetén sötét/szűrt kékfényű környezetet nem használtak, és nem aludhattak.

Kimenetek és adatkezelés. Exportált paraméterek: K1F/K1B, K2F/K2B, Astig (szaruhártya felszínének asztigmiaja) + Axis, Asph Q, Pachy Min, Pachy Pupil, C Vol D3/D10, ISV. Szemszintű függetlenség érdekében résztvevőnként egy (véletlenszerűen választott) szem került elemzésre; többszöri részvétel esetén mérésorozatonként egyedi azonosítót adtunk.

Statisztika. A diurnális mintázatot hierarchikus, kevert hatású lineáris regresszióval modelleztük trigonometrikus prediktorokkal (\sin/\cos a 2π , 4π , 6π ütemekre), a korra és csoportra (ápoló vs. kontroll) korrigálva; random intercept: résztvevő és mérésorozat. A modelltől becsültük az átlagéletkorú, nem-ápoló résztvevő napi minimumát/maximumát, azok időpontját, valamint a napi amplitúdót (pontbecslés, p-érték, 95% CI). Az illesztett értékeket pontdiagramokon ábráztuk; szignifikancia: $p < 0,05$.

3.2. Az életkorral összefüggő corneális változások longitudinális elemzése

Minta. 35 egészséges európai résztvevő; 20/20 látásélesség, <1,5 D refrakciós hiba, szemészeti kórállapot nélkül. Kizáró okok: >1,5 D ametropia, aktív szisztémás/szemészeti gyulladás/fertőzés, aktuális gyógyszeres/lokális terápia, szemcsepp, kontaktlencse viselés, korábbi szemműtét, lencse/retina eltérés, kémiai sérülés/elnyúlt epitheliális gyulladás, terhesség/szoptatás.

Módszer. Pentacam HR (1.16r26; 1.17r139) alkalmazása. A CCT ismert reggeli maximuma miatt minden mérést 8:00–10:00 között végeztünk (Hirji, 1978). Átlagos követés: 3,6 év;

minden viziten rögzítettük: időpont, látásélesség, szférikus ekvivalens; exportált adatok: K1F/B, K2F/B, Kmax Front, Astig F/B, Pachy Min, C Vol D10, ISV, IVA, IHA, IHD.

Változók és transzformációk. A legtöbb kimenetet transzformálatlanul kezeltük; kivétel: tengelyszögek 0° – 90° közé „összecsukva” (oldalfüggetlenítés), hátsó asztigmia előjelkorrekciója. A Jackson-vektorokat (J0, J45) kiszámítottuk.

Statisztika. Kiindulás–követés összehasonlítás: páros t-próba vagy Wilcoxon-próba. Nemek életkora: Wilcoxon rangösszeg. A követés alatti változás becslése: kevert hatású hierarchikus lineáris regresszió, kovariánsok: kiindulási érték, kiindulási életkor, valamint interakciók (életkor \times idő, kiindulási érték \times idő). Eredmények: éves változás (95% CI), vagy kiindulási érték/életkor függvényében; ábrázolás pontdiagramokon. Szoftver: Stata v11; $\alpha=0,05$.

3.3. Könnymediátorok vizsgálata corneális ectasiákban: pellucid marginális degeneráció és keratoconus

Minta. PMD: 7 beteg 9 szem; KC: 55 beteg 55 szem; kontroll: 24 egészséges szem (véletlenszerűen választott oldal).

PMD diagnózis. Réslámpa és Pentacam alapján alsó, limbustól 1–2 mm-rel elválasztott, keskeny sávú perifériás elvékonyodás; felette protrusio; kis törőerejű (lapos) vertikális meridián; éles görbületi/alakváltozás az elvékonyodás sávjában/közvetlen felette; kísérő jelek hiánya (ereződés, lipid). Atípusos (superior) PMD nem került bevonásra. Ritkasága miatt, ha a kritériumok fennálltak, mindkét szem bevonható.

KC és kontroll kiválasztás. A PMD-csoport feltöltése után kezdődött. Kontroll: ≥ 29 év, önkéntes részvétel (a csoportok életkori átfedésének biztosítására). KC bevonási kritérium: a standard KC-kritériumok mellett legalább egy súlyossági illesztő feltétel teljesülése a PMD-átlaghoz: $K2 \pm 0,2$ D, vagy $Kmax \pm 0,8$ D, vagy minimum rádiusz (Rmin) $\pm 0,1$ mm.

Kizárás. Aktív szisztémás/szemészeti gyulladás/fertőzés, aktuális szisztémás/lokális kezelés, szemcsepp, korábbi szemészeti műtét az index szemén, közepes/súlyos száraz szem, lencse/retina eltérés, kémiai sérülés, zavart sebgyógyulás, terhesség/szoptatás, allergia. Anamnézis: tünetmentes asthma és dermatitis rögzítése. Kontaktlencse-viselés szüneteltetése ≥ 2 hét.

Mérési panelek. Pentacam: K1, K2, Kmax, Astig, Rmin, Pachy Apex/Min, ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD. Könnny: IL-6, IL-10, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, t-PA, PAI-1.

Elemzés. KC és kontroll csoportban egy szem páciensenként; PMD-ben ritkaság miatt mindkét szem elemezhető. A változók leírása $\text{átlag} \pm \text{SD}$; csoportösszehasonlítás kevert hatású hierarchikus lineáris regresszióval (mediátorok és keratometriás/tomográfias kimenetek külön modellekben). Stata v11; $\alpha=0,05$.

3.4. Könnymediátorok és topográfiai paraméterek asszociációinak elemzése keratoconusban

Minta és vizsgálatok. 11 KC-beteg 14 szeme (2010. febr.–ápr.). Korábban egyikük sem viselt kontaktlencsét. Minden szemén keratometria, legjobb korrekciós látásélesség és réslámpás vizsgálat történt. Topográfia: TMS-4 (Tomey, v4). Elemzett indexek: K2, Ave K, KCI, KSI, OSI, CSI, KPI, SDP. A felvételeket pislogás után 4–9 s-cal készítettük a könnyfilm-egyöntetőség miatt. Könnny: IL-6, IL-13, CXCL8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, EGF.

Statisztika. Stata v11; $\alpha=0,05$. A mediátor „release” = koncentráció (pg/ μ l) \times 2 perces könnytérfogat (μ l). A mediátorváltozókat normalitásjavító transzformációnak vetettük alá. A mediátorok (magyarázó) és keratometriás kimenetek kapcsolatát többszörös lineáris regresszióval elemeztük; az életkor folytonos kovariánsként szerepelt, szükség esetén interakcióval. Szignifikáns interakció esetén az életkor 10., 50. és 90. percentilisére adtunk specifikus hatásbecslést.

3.5. Asthma bronchiale és corneális ectasiák összefüggéseinek vizsgálata

Minta. A KC teljes spektrumát (súlyos/közepes/enyhe, szubklinikai KC/FFKC) és egészséges kontrollokat vizsgáltunk; alcsoport-elemzés nem volt cél. Súlyosság: K2 <45 D (enyhe), 45–52 D (közepes), >52 D (súlyos). Szubklinikai KC/FFKC: ha (i) kontralaterális szem manifeszt KC volt (akár CXL/transzplantáció után), de az adott szem réslámpával normális; vagy (ii) a Pentacam BAD-D, ART Max, PPI Ave, B.Ele.Th. kívül esett a normál tartományon; vagy (iii) KC-kritériumok hiányában Kmax >47 D.

Mintaösszetétel. 69 beteg: 25 súlyos, 21 közepes, 5 enyhe, 18 szubklinikai KC; kontroll: 19 egészséges. Egy páciensből egy szem került elemzésre.

Adatgyűjtés. Pentacam paraméterek: K1, K2, Kmax, Astig, Rmin, Pachy Pupil/Apex/Min, ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD, F.Ele.Th., B.Ele.Th., PPI Min/Max/Ave, ART Max, BAD-D. Könnny: CBA-val mediátorok.

Statisztika. Leíró statisztika súlyossági kategóriák szerint (nem magyarázó változó). A mediátorok és számos Pentacam-paraméter eloszlását ln- (tPA, PAI-1: $\sqrt{-}$) transzformációval normalizáltuk. A Pentacam-kimeneteket egy kompozit mutatóban (*Standardizált Pentacam Score*) egyesítettük: központosítás, standardizálás, szükség szerinti előjel-korrekció (hogy a nagyobb érték súlyosabb patológiát jelentsen), majd főkomponens-analízis (első főkomponens). Egyszerű lineáris regresszióval értékeltük a mediátorpárok és a Pentacam-score kapcsolatát, indokolt esetben négyzetes taggal. Többszörös lineáris regresszióban a Standardizált Pentacam Score-t a mediátorok (lineáris és négyzetes) kombinációira, életkorra, asztmára és kontaktlencse-viselésre korrigáltuk; interakciós tagokat is alkalmaztunk a felület görbületeinek jobb közelítéséhez. Kimenet: a kombinált mediátorkészlet szignifikanciája és a score becsült additív eltérései egy kijelölt referencia koncentrációponthoz képest.

3.6. Kontaktlencse-viselés hatásainak elemzése keratoconusban

Csoportok.

- I.: 12 kezdő KC-RGP viselő, 15 szem (átlagéletkor 26,5 év; tart.: 19–50; SD 28,3) – 6 hétig mintavétel, 5 szemnél 1 évig.
- II.: 10 myopiás kezdő lágú KL-viselő, 19 szem (21,2 év; 15–38; SD 7,2) – 6 hétig, 13 szemnél 1 évig.
- III.: 5 myopiás/hypermetropiás kezdő RGP, 8 szem (22,6 év; 15–30; SD 5,0) – 6 hétig.

Bevonás. 2010.02.–2011.04. között, kontaktlencse szakrendelésről bevont betegek, akik korábban nem viseltek KL-t, a vizsgálat alatt napi ≥ 8 óra kontaktlencse viselés. Vizsgálatok: keratometria, legjobb korrigált látásélesség (BCVA), réslámpa, TMS-4 topográfia. KC-betegeknek nem lehetett corneális hege; szemüveggel BCVA $< 1,0$, RGP-vel minden esetben 1,0.

Mintavételi időpontok. KL-felhelyezés előtt; majd 10 és 30 perc; 2 és 6 hét; több betegnél 1 év. A lencsét mintavételkor nem távolítottuk el. Mérték: IL-6, IL-13, CXCL8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, EGF, t-PA, PAI-1.

Statisztika. Stata v11; $\alpha=0,05$. A mediátor „release” = koncentráció \times 2 perces könnytérfogat. Leíró statisztika csoportonként és összesítve. Csoport-különbségek: ANOVA vagy nem-paraméteres megfelelő. Időbeli trend: lineáris regresszió (csoport \times idő interakció); mindkét szem esetén robusztus SE a klaszterezettségre. A linearitás vizuális ellenőrzése kernelsúlyozásos lokális polinommal. A 6. hétig terjedő időbeli lefutás csoportközi különbségei: többszintű, random és fix hatású lineáris regresszió (baseline-re és korra korrigálva; mérések szemeken/pácienseken belüli klaszterezése figyelembe véve). Az idő változó kategóriás vagy folytonos lehetett; a random hatás megjelenhetett metszésben és meredekségben; szignifikáns interakció esetén csoport \times idő interakciót tartalmazzunk. A legjobb illeszkedésű modell kiválasztása valószínűségi hányados-próbákkal; szükség szerinti transzformációkkal.

3.7. A corneális cross-linking kezelés hatásainak vizsgálata

Minta. 23 progresszív KC-beteg 26 szeme (átlagéletkor 28,2 év; 16–60; SD 10). Kontroll: 12 egészséges résztvevő 12 szeme (átlagéletkor 27,8 év; 16–67; SD 15,3). Követés: átlag 11 hónap (157–494 nap); 18 szem ≥ 1 év. Stádium: 2 szem I. (8%), 12 szem II. (46%), 12 szem III. (46%).

Be-/kizárás. Bevonás: ≥ 16 év; topográfiával igazolt progresszív KC. Progresszió: ≥ 1 D K2-növekedés, vagy ≥ 1 D manifeszt cylinder-növekedés, vagy $\geq 0,5$ D szférikus ekvivalens növekedés 24 hónapon belül.

Kizárás: korábbi szemészeti műtét az index szemén, lencse/retina eltérés, kémiai sérülés, Pachy Min < 300 μm , terhesség/szoptatás.

Műtéti technika. Felületi érzéstelenítés után 8 mm-es epithelium-eltávolítás; 0,1% riboflavin (20% dextrán) cseppentése 2 percenként 30 percig, majd réslámpás penetráció-ellenőrzés. Ha a pachymetria < 400 μm , hipotóniás riboflavin alkalmazása (0,1% steril vízben; Medio Cross

sine) 10 másodpercenként, 2 percenkénti pachymetriával a $\geq 400 \mu\text{m}$ eléréséig (Brooks, 2012; Hafezi, 2009). Ezt 365 nm UV-A besugárzás követte 30 percig, 3 mW/cm^2 dózissal (InPro CCL-Lix, Norderstadt). Posztoperatív kezelés: 7 nap tobramycin + fluorometholone szemcsepp, valamint ≥ 3 hónap műköny; kontaktlencse-viselés nem engedélyezett.

Mérések és időpontok. Baseline, majd posztoperatív nap 4 és 10, továbbá 1, 3, 6, 12 hónap. Vizsgálatok: BCVA, réslámpa (alacsony fényerő), keratometria, Pentacam HR (eleváció tórikus-ellipsoid referenciefelszínhez). Exportált adatok: K1, K2, Pachy Min, Rmin, KI, CKI, IHA, ISV. Köny: 26 KC-szemből CXL előtt és minden kontrollon IL-6, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, t-PA, PAI (összesen 157 minta); 105 mintában további IL-13, IL-17A, EGF.

Statisztika. Stata v11; $\alpha=0,05$. A keratometriás és mediátorváltozók eloszlását log-transzformációval normalizáltuk. A kiinduláshoz viszonyított változásokat páros, kétmintás Student-t-próbával értékeltük. A mediátorok és Scheimpflug-kimenetek kapcsolatát kevert hatású hierarchikus lineáris regresszióval becsültük; minden kimenetre külön modell; korrekció: kontaktlencse-viselés, könnytérfogat; mérési alkalom \times mediátor-interakció.

3.8. A keratoconus progresszióját előrejelző mediátorkombinációk azonosítása

Minta és definíciók. 42 KC-páciens mindkét szemén Pentacam HR vizsgálat történt a kiinduláskor és a követési idő végén. Progresszív KC: ha 12 hónap alatt K2 és/vagy Kmax Front és/vagy az asztigmatizmus $\geq 1,0 \text{ D}$ -vel nőtt. Elemzett paraméterek: K1, K2, Kmax Front, Astig F, Pachy Min, KI, CKI, D-index. A vizsgálat után könnygyűjtés és CBA-mérés: IL-6, IL-10, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, IFN γ , MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, t-PA, PAI-1.

Szemválasztás és előfeldolgozás. Ha mindkét szem azonos csoportba (progresszív vagy nem progresszív) esett, csak az egyik, Excelben véletlenszerűen kiválasztott szem került be. Korábbi invazív beavatkozás (CXL, transzplantáció) esetén az érintett szem kizárásra került, és a másik szem szerepelt; ha az egyik szem progresszív, a másik nem, mindkettőt bevontuk. A kimeneti és mediátor-változók eloszlását szükség szerint transzformáltuk; a „release” definíciója: koncentráció \times 2 perces könnytérfogat.

Elemzési lépések és statisztika.

1. A kiindulási és követési Pentacam-adatok alapján a szemek progresszív/nem progresszív besorolása.
2. A könnymediátorok időbeli változásainak és a Pentacam-paraméterek változásainak korrelációi lineáris regresszióval.

A progresszió előrejelzése logisztikus regresszióval: a mediátor-koncentrációk és -release-ek összes lehetséges párosítása (interakcióval) mint folytonos magyarázó változók, a megfigyelt progresszió, mint bináris kimenet. A modellek illesztése után a megfigyelések a prediktált progressziós valószínűség szerint sorbarendezve; diagnosztikai célból 50%-os küszöbnél dichotomizáltuk a predikciót (a progresszív esetek számának egyeztetésével). E küszöbnél becsültük a szenzitivitást, specificitást, PPÉ-t és NPÉ-t. Összehasonlításként azonos eljárást

alkalmaztunk a Pentacam-paraméterpárokra épített modellekre; teljesítmény: ROC-AUC, a két legjobb mediátor-alapú modell és a legjobb Pentacam-alapú modellek AUC-jának nem-paraméteres összevetésével.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A corneális Scheimpflug-paraméterek diurnális változásainak feltérképezése

Vizsgált populáció és mérési terv: Kutatásunkban 64 egészséges, kaukázusi önkéntes egy-egy véletlenszerűen kiválasztott szemét elemeztük (37 nő, 27 férfi; átlagéletkor: $32,2 \pm 12,3$ év; tartomány: 20,6–76,2 év). Összesen 1636 mérést végeztünk a nap különböző időpontjaiban, hogy feltárjuk a szaruhártya paramétereinek napszaki ingadozását.

Mért paraméterek; A vizsgálat során az elülső (F) és hátsó (B) szaruhártya-felszín lapos (K1) és meredek (K2) keratometriai értékeit, a szaruhártya-asztigmat (Astig) és annak tengelyét (Axis), valamint a pachymetriás és volumetrikus jellemzőket (Pachy Min, Pachy Pupil, C Vol D3, C Vol D10) és a felszíni szabálytalanság mutatóját (ISV) értékeltük. Továbbá elemeztük a szaruhártya optikai geometriáját leíró aszférikus együtthatót (Asph. Q F, Asph. Q B).

Eredmények: A szaruhártya elülső felszínének keratometriai értékei (K1F, K2F) a legalacsonyabb értéket a kora reggeli órákban érték el (K1F: 05:12, K2F: 05:15). Ezt követően mindkettő emelkedett, és délelőtt érte el a legmagasabb értéket (K1F: 10:24, K2F: 10:19). A K1F ezt követően viszonylag állandó maradt a nap folyamán, míg a K2F a csúcserték elérése után fokozatos csökkenést mutatott.

A szaruhártya hátsó felszínének keratometriai értékei (K1B, K2B) szintén kora reggel voltak a legalacsonyabbak (K1B: 06:21, K2B: 05:09), azonban a nap folyamán eltérően alakultak. A K1B értéke többször ingadozott, majd délután érte el a legmagasabb értéket (17:56). A K2B esetében a kora reggeli minimum után egy fűrészfogszerű emelkedés volt megfigyelhető, amely az esti órákban (18:32) csúcspontot ért el.

A szaruhártya vastagsága a legvékonyabb pontján és a pupilla középpontjában, a szaruhártya térfogata 3 mm-es és 10 mm-es átmérőjű körben, valamint a felszíni variációs index (ISV) szignifikáns diurnális változást mutatott ($p < 0,0001$).

A szaruhártya vastagsága mind a legvékonyabb ponton (Pachy Min), mind a pupilla közepén (Pachy Pupil) a kora reggeli órákban érte el legmagasabb értékét (Pachy Min: 05:49; Pachy Pupil: 05:56), ezt követően délig fokozatosan csökkent, majd a nap további részében stabilizálódott. Eredményeink azt is mutatják, hogy a szaruhártya térfogata — mind a 3 mm-es (C Vol D3), mind a 10 mm-es (C Vol D10) átmérőjű zónában — jelentős diurnális ingadozást mutatott: a maximális értékek reggel (C Vol D3: 05:31; C Vol D10: 05:51), míg a minimális értékek a délutáni és esti órákban jelentkeztek (C Vol D3: 12:25; C Vol D10: 21:01). Az ISV, amely a szaruhártya elülső felszínének szabálytalanságát jellemzi, éjszaka és a kora reggeli órákban mutatta a legmagasabb értéket, majd napközben fokozatosan csökkent, elérve legalacsonyabb szintjét az esti órákban (20:23).

A szaruhártya elülső és hátulsó felszínének egyik meghatározó optikai jellemzője az aszférikus együttható (Asph. Q F – elülső felszín; Asph. Q B – hátulsó felszín), amely a cornea periféria felé történő lapulását és az aberrációk alakulását írja le. Mindkét vizsgált paraméter esetében

szignifikáns diurnális változás volt kimutatható ($p < 0,0001$), ami arra utal, hogy a cornea optikai tulajdonságai a nap folyamán mérhetően változnak. Az elülső felszín aszféricussága reggel, 08:31-kor érte el a legalacsonyabb értéket, majd fokozatos és folytonos fluktuáció figyelhető meg, és az érték este, 20:37-kor tetőzött. A hátsó felszín aszféricussága ezzel szemben stabilabb volt: kisebb napi ingadozás látható, jelentős fluktuáció nem mutatkozott; a legalacsonyabb érték 08:00-kor, míg a legmagasabb 02:52-kor adódott.

A reggeli és esti értékek közötti eltérés az elülső felszínen statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0001$), ami a cornea dinamikus biomechanikai és hidratációs változásaira utal a nap folyamán. A jelenség hátterében több tényező állhat: a szaruhártya éjszakai duzzadása a zárt szemhéj miatti hipoxia és enyhe ödéma következtében, a kollagénrostok feszülésének diurnális változása, valamint a szemnyomás reggeli emelkedése és a könnyfilm ozmotikus hatása. Napközben a fokozatos dehidratáció és a stromális kollagénrostok rendeződése csökkentheti a cornea görbületét és módosíthatja az aszférikus profilt.

Klinikai relevancia / jelentőség: Egészséges szemekben a szaruhártya vastagsága és térfogata reggel a legnagyobb, míg a keratometriai értékek és az aszféricusság délelőttől estig mutatnak emelkedést. Az asztigmatizmus tengelye stabil marad a nap folyamán. Eredményeink kiemelik, hogy a corneális diagnosztikai vizsgálatok értékelésekor figyelembe kell venni a napszaki variabilitást. Eredményeink klinikai szempontból kiemelten fontosak a topográfias és aberrometriás vizsgálatok időzítésének standardizálása szempontjából. A napszakfüggő fluktuációk befolyásolhatják a mérési adatok pontosságát és összehasonlíthatóságát, ezáltal hatással lehetnek a refraktív sebészeti tervezésre, a keratoconus korai felismerésére és progressziójának követésére, valamint a kontaktlencse-illesztés optimalizálására. A diurnális ingadozások figyelmen kívül hagyása mérési variabilitást és potenciálisan hibás klinikai döntéshozatalt eredményezhet.

4.2. Az életkorral összefüggő corneális változások longitudinális elemzése

Vizsgált populáció: A longitudinális vizsgálatba 35 egészséges, önként jelentkező, európai származású személy 35 szemét vontuk be (22 nő, 13 férfi; 19 jobb és 16 bal szem). A résztvevők többsége nő volt (63%). A nemek között nem találtunk szignifikáns különbséget ($p = 0,348$). A baseline vizsgálat idején az átlagéletkor 31,8 év volt (SD = 14,2; tartomány: 14,2–66,9 év), a kontrollvizsgálat átlagosan 3,6 évvel később történt (SD = 0,92; tartomány: 2,1–5,7 év), ekkor a résztvevők átlagéletkora 35,4 év volt (SD = 12,3; tartomány: 16,4–69,2 év).

Mért paraméterek: A cornea elülső (F) és hátsó (B) felszínének topográfias és tomográfias jellemzőit Pentacam HR készülékkel vizsgáltuk.

- **Keratometriás adatok:** K1 és K2, valamint Kmax.
- **Asztigmatizmus:** nagysága (Astig F/B), tengelyirány-változásai, továbbá a Jackson-keresztcilinder erővektorai (J0, J45).
- **Pachymetriás és volumetriás paraméterek:** Pachy Min, C Vol D10.
- **Felszíni és magassági indexek:** ISV, IVA, IHA és IHD, melyek az ectasiás elváltozások érzékeny mutatói.

Eredmények: Az elülső corneális felszínen mind a K1, mind a K2 értékek szignifikánsan csökkentek a megfigyelési időszak alatt ($p = 0,002$, illetve $p = 0,048$), miközben a Kmax értéke

változatlan maradt. A hátsó felszínen a K1 és K2 paraméterekben nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés.

Az asztigmatizmus csak a hátsó corneális felszínen változott szignifikánsan az életkor előrehaladtával ($p = 0,022$). A lapos tengely horizontálistól való átlagos deviációja a hátsó felszínen (K1 B) a kiinduláskor $8,5^\circ$ volt ($SD = 7,3^\circ$; tartomány: $0,9-35,4^\circ$), amely a követési periódus végére $10,2^\circ$ -ra emelkedett ($SD = 7,3^\circ$; tartomány: $1,6-33,3^\circ$); a változás szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,027$). Ezzel szemben az elülső corneális felszín lapos tengelyének (K1 F) szöge nem mutatott szignifikáns eltérést a két időpont között.

Az elülső felszín optikai erővektorainak elemzése során a Jackson-keresztcilinder 45° -os komponense enyhe, de statisztikailag szignifikáns változást mutatott az életkor előrehaladtával ($p = 0,047$). A cornea pachymetriás jellemzőinek vizsgálata során megállapítottuk, hogy a legvékonyabb ponton mért szaruhártyavastagság (Pachy Min) az életkor előrehaladtával szignifikánsan csökkent ($p < 0,001$). Ezzel párhuzamosan a centrális 10 mm-en belül mért corneális térfogat is szignifikáns mértékben csökkent ($p < 0,001$). A megfigyelési időszak alatt a Pentacam által számított IHA és IHD értékei szignifikánsan emelkedtek ($p \leq 0,001$), míg az ISV és IVA nem mutattak statisztikailag igazolható változást. Az adatok klinikai szempontból fontosak lehetnek a cornea fiziológiás öregedésének megértésében, a refraktív sebészeti tervezés pontosságának javításában, valamint a keratoconus és egyéb ectasiás kórképek hosszú távú monitorozásában.

A kiindulási életkor hatását vizsgálva megállapítottuk, hogy az elülső keratometriás értékek (K1 és K2) a fiatalabb egyéneknél jelentősebb csökkenést mutattak az idő előrehaladtával, mint az idősebbekben. Bár a nem korrigált analízis nem jelzett szignifikáns változást a hátsó felszínen mért K1 és K2 értékekben, a kovariánsokra korrigált statisztikai modell kimutatta, hogy a K1B alakulása heterogén módon függött a kiindulási értékektől és részben az életkortól. Az alacsonyabb tartományba eső kiindulási keratometriás értékek – amelyek elsősorban fiatalabbaknál fordultak elő – az idő múlásával szignifikánsan növekedtek, míg a magasabb tartományba eső értékek ezzel ellentétes irányú változást mutattak.

Sem az elülső felszínen mért keratometrikus asztigmatizmus, sem a Jackson keresztcilinder erővektor 0° -os komponense (J0) nem mutatott szignifikáns időbeli változást. A korrigált analízis is megerősítette, hogy ezek a paraméterek stabilak maradtak a kiindulási értékek teljes tartományában és az életkor előrehaladtával egyaránt. A Jackson keresztcilinder erővektor 45° -os komponense (J45) borderline szignifikáns változást mutatott (korrigálatlan $p = 0,047$): az idősebb résztvevőknél, akiknél alacsony vagy közepes kiindulási J45 érték volt mérhető, az idő előrehaladtával szignifikáns növekedést tapasztaltunk, míg a fiatalabbaknál és a közepesnél magasabb tartományba eső kiindulási értékeknél nem volt kimutatható változás.

A hátsó corneális felszín asztigmatizmusának életkorfüggő alakulása szintén kiindulási értékfüggő mintázatot mutatott: alacsony kezdeti asztigmatizmus esetén a követési idő alatt szignifikáns növekedés, míg magas kezdeti asztigmatizmus mellett szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető, függetlenül a résztvevők kiindulási életkorától.

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.

Egészséges szemekben finom, életkorfüggő trendek figyelhetőek meg (pl. elülső keratometriás értékek csökkenése, pachymetria és corneális térfogat mérsékelt fogyása), amelyek ismerete segítheti a normál öregedési folyamatok elkülönítését a kóros ectasiás elváltozások (pl. keratoconus) korai progressziójától. Eredményeink szerint a szaruhártya elülső felszínén a K1 és K2 értékek az életkor előrehaladtával szignifikánsan csökkennek, míg a Kmax értéke stabil marad. A hátsó felszínen csak a K1 magasabb tartományba eső értékei mutattak szignifikáns csökkenést ($p = 0,019$), míg a többi keratometriás paraméter nem változott jelentősen. Az elülső asztigmatizmus hosszú távon stabil maradt, míg a hátsó asztigmatizmus esetében a magasabb kiindulási abszolút értékek csökkenő tendenciát mutattak. Az elülső tengelyek iránya nem változott, azonban a hátsó felszínen a horizontális kiindulási tengely fokozatosan vertikális irányba tolódott, míg a vertikális vagy ferde kiindulási szögek horizontális irányba rendeződtek át. A J0 vektor értékei nem mutattak jelentős változást, míg a J45 komponens alacsony kiindulási értékről szignifikánsan növekedett az idő előrehaladtával ($p = 0,012$). A C Vol D10 mm és a Pachy Min paraméterek csökkenése kifejezettebb volt vastagabb corneákban, jelezve, hogy a cornea kezdeti pachymetriás állapota befolyásolja a hosszú távú elvékonyodás mértékét.

Eredményeink alapján, normál öregedés során a cornea elülső felszíne mérsékeltten laposodik, míg a hátsó felszínen tengelyeltolódás figyelhető meg. A pachymetriás és volumetriás jellemzők - különösen a legvékonyabb ponton mért vastagság és a centrális corneális térfogat - az életkor előrehaladtával fokozatos csökkenést mutatnak. Az IHA és IHD indexek emelkedése a magassági aszimmetria és a decentráció növekedésére utal, miközben az ISV és IVA stabilitása a globális felszíni szabályosság viszonylagos megőrzését jelzi.

Klinikai jelentőség: ezek az eredmények hangsúlyozzák, hogy a korfüggő, élettani változások ismerete kulcsfontosságú a refraktív sebészeti alkalmasság megítélése, valamint a keratoconus és egyéb corneális ectasiák korai felismerése és szűrése során. A pachymetriai, volumetriás és magassági eltérések értelmezése segíthet elkülöníteni a normális öregedési folyamatokat a patológiás elváltozásoktól, ezáltal pontosabb kockázatbecslést és megbízhatóbb klinikai döntéshozatalt biztosít refraktív műtėti tervezéskor és a progresszió követésekor. Ezek a megfigyelések klinikai jelentőségűek a refraktív sebészeti alkalmasság megítélésében és a corneális ectasiák, például keratoconus vagy pellucid marginális degeneráció, korai szűrésében. A fiziológiás, életkorhoz köthető változások pontosabb ismerete segíthet elkülöníteni a normális öregedési folyamatokat a patológiás eltérésektől, csökkentve a téves diagnózis és a kontraindikáció kockázatát.

4.3. Könnymediátorok vizsgálata corneális ectasiákban: pellucid marginális degeneráció és keratoconus

Vizsgált populáció: Három csoportot elemeztünk: PMD (pellucid marginális degeneráció; 7 beteg, 9 szem; átlagéletkor 46,4 év; férfi/nő arány: 3/4; tartomány 36–59 év; SD 9,9), KC (keratoconus; 55 beteg, 55 szem; átlagéletkor 44,2 év; férfi/nő arány: 31/24; tartomány 29–61 év; SD 8,3) és egészséges kontroll (24 személy, 24 szem; átlagéletkor 44,5 év; tartomány 29–67 év; SD 10,6). A csoportok közötti Pentacam-alapú morfológiai összehasonlítás mellett a könnyben mérhető gyulladáshoz/szöveti remodellező mediátorok koncentrációit is meghatároztuk.

Mért paraméterek: Topográfia/tomográfia (Pentacam): K1F/B, K2F/B, Kmax, asztigmia, Rmin, Pachy Apex, Pachy Min, ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD.

Könnymediátorok: IL-6, IL-10, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, tPA, PAI-1, NGF. A mediátorok nemi különbségeit is vizsgáltuk.

Eredmények, Morfológia:

- Asztigmia: mind PMD-ben, mind KC-ban szignifikánsan magasabb a kontrollhoz képest (mindkettő $p < 0,0001$), és $PMD > KC$ ($p < 0,0001$).
- CKI: KC vs. kontroll szignifikáns a különbség ($p < 0,0001$), PMD vs. kontroll nem ($p = 0,834$); PMD vs. KC a különbség szintén szignifikáns ($p = 0,004$).
- IHD: mindkét ectasiás csoportban magasabb, mint a kontrollban (mindkettő $p < 0,0001$), $PMD > KC$ ($p = 0,038$).
- IHA: PMD vs. kontroll határértéken lévő szignifikancia ($p = 0,0465$), KC vs. kontroll szignifikáns különbség ($p < 0,0001$), PMD vs. KC nem különbözik ($p = 0,224$).
- A K2, Kmax, Rmin, Pachy Apex/Min, ISV, IVA, KI tekintetében PMD és KC között nem találtunk különbséget, ami összhangban van azzal, hogy a KC-csoportot életkorra és betegség súlyosságra illesztettük (K2, Kmax, Rmin).

A nemi különbségek vizsgálatakor két mediátor esetében találtunk szignifikáns eltérést: az NGF koncentrációja nőknél szignifikánsan magasabb volt, mint férfiaknál (átlag: 5200 vs. 3200 pg/ml; $p = 0,0252$), míg az IP-10 szintje szintén magasabbnak bizonyult női pácienseknél (átlag: 121 vs. 79 pg/ml; $p = 0,047$).

A többi vizsgált gyulladási és növekedési faktor esetében (pl. IL-6, IL-13, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, t-PA, PAI-1) nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns nemi eltérés. Emellett a nem és a csoporttagság (kontroll, keratoconus, pellucid marginális degeneráció) között sem állapítottunk meg összefüggést, vagyis a vizsgált populációban nem befolyásolta a betegségszoportok eloszlását.

Az MMP-9 volt az egyetlen mediátor, amely szignifikánsan eltért a két ectaticus betegcsoport között ($p = 0,005$). Bár a magas szórásértékek (SD) miatt több paraméter esetében nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség, tendenciaszerű eltérések figyelhetők meg, amelyek patomechanisztikusan relevánsak lehetnek.

Az IL-10, egy jól ismert antiinflammatorikus citokin, 14-szer alacsonyabb koncentrációt mutatott a pellucid marginális degenerációban, mint a kontrollcsoportban, és hétszer alacsonyabbat, mint a keratoconusos betegekben. Ez a jelentős csökkenés arra utalhat, hogy PMD-ben az immunrendszer gyulladáscsökkentő szabályozása lényegesen gyengébb, ami hozzájárulhat a betegség patogeneziséhez.

A CCL5, amely kulcsfontosságú kemokin a T-sejtek, eozinofilek és bazofilek gyulladás helyére történő toborzásában, PMD-ben mutatta a legmagasabb koncentrációt mind a KC-s, mind a kontrollcsoporthoz képest. Ez a megfigyelés arra utalhat, hogy PMD esetén fokozott leukocita-migráció és gyulladási sejtek felhalmozódása történik a corneában.

Ezzel összhangban a TIMP-1 – az egyik legfontosabb MMP-inhibitor – szintje szignifikánsan alacsonyabb volt PMD-ben, mint KC-ban és a kontrollcsoportban. Ennek következtében az MMP-9/TIMP-1 arány PMD-ben extrém módon eltolódott a lebontó folyamatok irányába (2,45 PMD-ben vs. 0,40 KC-ban és 0,23 kontrollban). Ez a jelentős egyensúlyeltolódás arra utalhat, hogy PMD-ben a mátrixlebontó aktivitás fokozott, míg a védő mechanizmusok (inhibitorok) csökkentek, ami hozzájárulhat a cornea szerkezeti gyengüléséhez.

Ezzel szemben az MMP-13, az IL-8 (CXCL8) és a t-PA szintje PMD-ben volt a legalacsonyabb mindhárom vizsgált csoport közül. Ez arra utalhat, hogy míg az MMP-9 domináns lebontó aktivitást fejt ki PMD-ben, más proteolitikus enzimek és gyulladáshoz vezető mediátorok kevésbé vesznek részt a kórkép kialakításában, ami a betegség eltérő gyulladáshoz vezető és mátrixátalakító profilját sugallja a keratoconushoz képest.

Arányok és mintázatok: a TIMP-1 (MMP-gátló) a legalacsonyabb PMD-ben, míg MMP-9 ott a legmagasabb, így az MMP-9/TIMP-1 arány PMD-ben 2,45, KC-ban 0,40, kontrollban 0,23 – ez PMD-ben a proteáz-inhibitor egyensúly eltolódására utal. Ezzel szemben az MMP-13, IL-8 és tPA PMD-ben a legalacsonyabbak. Az IL-10 (anti-inflammatorikus) PMD-ben nagyságrendekkel alacsonyabb, mint a kontrollban (~14×) és KC-ban (~7×), bár a nagy szórás miatt a különbség statisztikai relevanciája korlátozott.

Klinikai relevancia: Eredményeink arra utalnak, hogy a pellucid marginális degeneráció patogenezeise immunológiai és extracelluláris mátrixlebontó mechanizmusok tekintetében eltér a keratoconustól. A könnyben mért biomarkerprofil PMD-ben fokozott proteolitikus aktivitást (magas MMP-9, alacsony TIMP-1; emelkedett MMP-9/TIMP-1 arány) és csökkent gyulladáscsökkentő ellenregulációt (alacsony IL-10) jelez, míg a tPA és az IL-8 szintje jellemzően alacsonyabb. KC-ban a mediátormintázat kevésbé egységes; a kontrollhoz képest alacsonyabb IL-8 és magasabb MMP-13 a szöveti remodellezés eltérő útjaira utalhat. A Pentacam-paraméterek célzott kombinációja, valamint a könnyben mért MMP-9/TIMP-1 arány ígéretes diagnosztikai eszköz a PMD és KC elkülönítésére, továbbá potenciálisan alkalmas a progresszió kockázatának előrejelzésére. Ezen információk integrálása hozzájárulhat a személyre szabott követési és terápiás stratégiák, például a CXL kezelés optimális időzítésének pontosabb meghatározásához.

4.4. Könnymediátorok és topográfiai paraméterek asszociációinak elemzése keratoconusban

A keratoconus egy progresszív, multifaktoriális corneális ectasia, amely a szaruhártya szerkezetének és biomechanikai stabilitásának fokozatos gyengüléséhez vezet, látásromlást és akár súlyos esetben keratoplasztikát tehet szükségessé. Bár a betegség diagnózisa a korszerű képalkotó eszközök (pl. Pentacam) és topográfias/ tomográfias indexek segítségével ma már korai stádiumban is felállítható, a progresszió előrejelzése továbbra is jelentős klinikai kihívást jelent.

A KC patogenezisében egyre több bizonyíték támasztja alá a lokális gyulladáshoz vezető proteolitikus folyamatok szerepét. Számos tanulmány kimutatta, hogy a könnyben mérhető citokinek, kemokinek, mátrixmetalloproteinázok és azok inhibitorai, valamint növekedési faktorok megváltozott szintje összefügg a corneális struktúra instabilitásával és a betegség súlyosságával. Ezek a mediátorok hozzájárulhatnak az extracelluláris mátrix lebontásához, az apoptózis fokozásához, valamint a gyulladás fenntartásához, ami a cornea progresszív elvékonyodásához és előboltosulásához vezet.

Vizsgált populáció: A vizsgálatba 11 keratoconusos beteg 14 szemét vontuk be (átlagéletkor: 29,3 év; tartomány: 19–50 év; SD: 8,8). A páciensek a vizsgálat időpontjáig nem viseltek kontaktlencsét, így a könnyfilm és a corneális mérések kontaktlencse-használat által okozott torzítás nélkül voltak értékelhetők.

Mért paraméterek: A könnymintákban a következő gyulladáso és szöveti átépülést befolyásoló mediátorok koncentrációját határoztuk meg: IL-6, IL-13, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-13, NGF. Az adatok életkorra korrigálva kerültek elemzésre; a statisztikai modellek az életkor és a mediátorértékek közötti interakciós hatásokat is figyelembe vették.

A cornea topográfiás és tomográfiás jellemzői közül az alábbi paraméterek kerültek vizsgálatra:

- **K2** – legmeredekebb meridián mentén mért törőerő (D),
- **Ave K** – átlagos keratometriai érték (D),
- **KCI** – Klyce/Maeda Keratoconus Index,
- **KSI** – Smolek/Klyce Keratoconus Súlyossági Index,
- **OSI** – Oppozíciós Szektor Index,
- **CSI** – Központ/Környék Index,
- **KPI** – Keratoconus Predikciós Index,
- **SDP** – a cornea törőerejének szórása.

E paraméterek a keratoconus súlyosságának és progressziójának érzékeny jelzői, így lehetővé teszik a könnyben mért mediátorokkal való összefüggések vizsgálatát.

Főbb eredmények: Az átlagos topográfiás értékek a vizsgált mintában a következők voltak: K2: 51,7 D (SD: 4,7); Ave K: 48,2 D (SD: 3,4); KCI: 80,7% (SD: 26,5%); KSI: 61,4% (SD: 25,5%); OSI: 9,7 (SD: 4,8); CSI: 2,4 (SD: 1,5); KPI: 0,4 (SD: 0,1); SDP: 4,9 (SD: 1,6). A K2-érték 10 szemén 45–52 D, míg 4 szemén meghaladta az 52 D-t.

A könnyminták átlagos mediátorkoncentrációi a következők voltak: IL-6: 58,8 pg/ml (SD: 162,4), IL-13: 426 pg/ml (SD: 602), CXCL8/IL-8: 699 pg/ml (SD: 1632), CCL5/RANTES: 398 pg/ml (SD: 413), MMP-9: 39,6 ng/ml (SD: 63,7), MMP-13: 1,1 ng/ml (SD: 0,94), TIMP-1: 38,0 ng/ml (SD: 42,0), NGF: 286 pg/ml (SD: 315), EGF: 7972 pg/ml (SD: 7577).

A könnyben mért mediátorok release-értékei: IL-6: 0,64 pg (SD: 1,0), IL-13: 19,7 pg (SD: 33,9), CXCL8/IL-8: 9,5 pg (SD: 10,2), CCL5/RANTES: 17,4 pg (SD: 20,8), MMP-9: 674 pg (SD: 1089), MMP-13: 38,1 pg (SD: 48,0), TIMP-1: 1225 pg (SD: 1110), NGF: 10,7 pg (SD: 15,1), EGF: 126 pg (SD: 55).

A statisztikai elemzés alapján:

- Pozitív asszociációt találtunk a CCL5 és a CSI, az MMP-13 és a K2, Ave K, SDP, valamint az NGF és több súlyossági paraméter (K2, Ave K, KSI, OSI, CSI, KPI, SDP) között.
- Negatív korreláció mutatkozott az IL-6 és a KCI között.
- Életkorfüggő összefüggések jelentkeztek az IL-13 és a KCI, KSI, OSI, KPI; a CXCL8/IL-8 és a K2, Ave K, CSI, SDP; a CCL5 és a KSI; valamint az MMP-13 és a CSI között.

Klinikai relevancia: Eredményeink alapján a könnyfilmben mérhető gyulladáso és szöveti remodeling-mediátorok szoros összefüggést mutatnak a keratoconus topográfiai súlyossági mutatóival. Az NGF több súlyossági indexszel is pozitív kapcsolatot mutatott, ami felveti a neurotróf tényezők szerepét a betegség progressziójában. Az MMP-13 összefüggése a törőerő-paraméterekkel és a szaruhártya szabálytalanságát kifejező mutatókkal alátámasztja a mátrix-

degradáció kulcsszerepét az ectasia előrehaladásában. Az IL-6 negatív korrelációja a KCI-vel potenciális gyulladási aktivitási markerként értelmezhető. Ezek az adatok a jövőben hozzájárulhatnak olyan könnyalapú biomarker-panelek kialakításához, amelyek a keratoconus diagnosztikáját és progressziókövetését a jelenleginél korábban és pontosabban támogatják.

4.5. Asthma bronchiale és corneális ectasiák összefüggéseinek vizsgálata

A keratoconus patogenezisében a biomechanikai, genetikai és környezeti tényezők mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a szisztémás gyulladási és immunológiai folyamatok. Az asthma bronchiale, mint Th2-domináns, krónikus gyulladási légúti betegség, számos mediátor (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, CCL5, TNF- α) és proteolitikus enzim (MMP-k) felszabadulásával jár, amelyek befolyásolhatják a szaruhártya extracelluláris mátrixának stabilitását és hozzájárulhatnak az ectasiák kialakulásához.

Korábbi vizsgálatok kimutatták az atópiás betegségek — köztük az allergiás conjunctivitis, atópiás dermatitis és asthma — gyakoribb előfordulását KC-ban, amely mögött a gyulladási citokinek mátrixlebontó hatása és a fokozott szemdörzsölés állhat.

Vizsgált populáció: A vizsgálatba 69 keratoconusos (KC) beteget (átlagéletkor: 30,7 év; férfi/nő arány: 45/24; korintervallum: 13–68 év; SD: 10,3) és 19 egészséges kontrollszemélyt (átlagéletkor: 31,7 év; férfi/nő arány: 7/12; korintervallum: 18–67 év; SD: 11,5) vontunk be. A résztvevőktől könnyfilmmintát gyűjtöttünk a gyulladási és szöveti átépülést jelző mediátorok koncentrációjának meghatározásához, valamint Scheimpflug képalkotással rögzítettük a cornea topográfiai és pachymetriás paramétereit.

Mért paraméterek: A könnyfilmből az alábbi mediátorok koncentrációját határoztuk meg: IL-6, IL-10, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, tPA, PAI-1.

A corneális morfológiai jellemzők értékelése Scheimpflug-képalkotáson alapult, kiemelten:

- **BAD-D** (Belin–Ambrósio deviációs index),
- **K2** (legmeredekebb meridián mentén mért törőerő, D),
- **Pachy Min** (legvékonyabb corneapont vastagsága, μm),
- **Standardizált Pentacam Score** – több topográfiai és pachymetriás paraméter kombinált értékelése.

A statisztikai elemzéseknél az életkorra és a kontaktlencse-használatra korrigált regressziós modelleket alkalmaztunk.

Főbb eredmények:

- Nemek szerinti különbségek: Az IL-10 ($p = 0,0006$) és a PAI-1 ($p = 0,0173$) koncentrációja nőknél szignifikánsan magasabb volt, míg más mediátoroknál nem mutatkozott szignifikáns eltérés.
- Mediátorok közötti asszociációk: Számos szignifikáns pozitív korrelációt azonosítottunk a gyulladási mediátorok között. A legerősebb összefüggések az IL-6, IL-10, CXCL8, MMP-9, MMP-13 és TIMP-1 között jelentkeztek.
- Mediátorok és a corneális morfológia kapcsolata:
 - Szignifikáns pozitív asszociációt találtunk a BAD-D és a CXCL8 ($p = 0,020$), valamint a BAD-D és az MMP-9 ($p = 0,005$), továbbá a K2 és az MMP-9 ($p = 0,031$) között.

- Negatív összefüggést figyeltünk meg a Pachy Min és a CXCL8 ($p = 0,027$), valamint a Pachy Min és a tPA ($p = 0,023$) között.
- Standardizált Pentacam Score és mediátorprofil: A TIMP-1 és MMP-13 koncentrációk kombinált hatása jelentősen befolyásolta a Standardizált Pentacam Score értékeit.
 - Magas TIMP-1 + alacsony MMP-13 → alacsonyabb score.
 - Mindkét mediátor magas szintje vagy alacsony TIMP-1 + mérsékelt MMP-13 → magasabb score. További szignifikáns összefüggéseket tártunk fel több mediátorpár és a Standardizált Pentacam Score között.
- Az életkorra és kontaktlencse-viselésre korrigált regresszió alapján az asztma szignifikánsan magasabb Standardizált Pentacam Score-ral társult.

Klinikai relevancia: Eredményeink alátámasztják, hogy a könnyfilmben mérhető gyulladási mediátorok – különösen az MMP-9, CXCL8, valamint a TIMP-1/MMP-13 egyensúly – szoros összefüggést mutatnak a keratoconus morfológiai súlyosságát kifejező paraméterekkel. Az asztma bronchiale jelenléte a Standardizált Pentacam Score jelentős emelkedésével társult, ami arra utal, hogy az atópiás, allergiás háttér és a szisztémás gyulladás fokozhatja az ectasia progresszióját. A TIMP-1 és MMP-13 arányának elemzése potenciálisan új prognosztikai biomarker lehet a betegség előrehaladásának becslésében, míg a könnyfilm gyulladási profilja célzottabb követést és személyre szabott kezelési stratégiákat támogathat a KC-s betegek gondozásában.

4.6. Kontaktlencse-viselés hatásainak elemzése keratoconusban

A kontaktlencse-viselés típusa szerinti alcsoportok: Minden résztvevő kontaktlencsenaiv beteg volt, és mindenkit megvizsgáltunk a kontaktlencse-viselés előtti (alapérték) állapotban.

- **Vizsgált keratoconusos populáció (I. csoport):** 12 keratoconusos beteg 15 szemét vontuk be. A szemek közül 11 esetben közepes fokú ($K2 = 45,0-52,0$ D), míg 4 esetben nagyfokú ($K2 > 52,0$ D) keratoconust diagnosztizáltunk. A $K2$ átlagértéke 51,5 D volt (SD: 4,7).
- **Ametrop (kontroll) csoport:** a II. csoportba a lágylencsét, a III. csoportba az RGP-lencsét viselők tartoztak.

A páciensek egyikénél sem jelentkezett kontaktlencse-viseléssel összefüggő szövődmény vagy nem várt mellékhatás a vizsgálat teljes időtartama alatt.

Mért paraméterek: A könnyfilm mintákban az alábbi gyulladási és szöveti átépülést jelző biomarkerek release értékeit vizsgáltuk: MMP-9, MMP-13, IL-6, IL-13, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, TIMP-1, tPA, PAI-1, NGF, EGF. A cornea morfológiai jellemzésére Scheimpflug alapú topográfiai adatok szolgálták, kiemelten a $K2$ értéke.

Főbb eredmények:

Kiindulási különbségek (kontaktlencse-viselés előtt)

- A keratoconusos és kontrollcsoportok között nem volt életkori vagy könnymennyiségbeli eltérés.
- A KC-s betegekben az átlagos MMP-9 és IL-6 release kétszeres, CCL5 háromszoros, IL-13 négyszeres, míg PAI-1 hétszeres volt a kontrollokhoz képest (II+III csoport egyesítve), ugyanakkor a nagy szórás miatt ezek nem értek el statisztikai szignifikanciát.
- tPA release a KC-csoportban az átlagos kontrollértékek ~25%-ának felelt meg.

- EGF release szignifikánsan alacsonyabb volt KC-ban, mint a kontrollban ($p = 0,03$).

Kontaktlencse-viselés hatásai az első 6 hétben

- KC (I. csoport, RGP): emelkedő trend volt megfigyelhető MMP-9 ($p = 0,07$), EGF ($p = 0,04$) és CXCL8 ($p = 0,01$) esetén.
- Kontroll RGP (III. csoport): hasonlóan emelkedett MMP-9 ($p = 0,04$), MMP-13 ($p = 0,002$), IL-6 ($p = 0,04$) és CXCL8 ($p = 0,001$).
- Lágylencse (II. csoport): nem mutatott szignifikáns mediátorváltozásokat.

Csoportok közötti különbségek a mediátortrendekben

- **RGP KC (I) vs. RGP ametrop (III):**
 - MMP-13: mindkét csoportban nőtt, de a kontrollban kifejezettebben ($p = 0,01$).
 - TIMP-1: KC-ban csökkent, míg a kontrollban emelkedett ($p = 0,02$).
- **RGP KC (I) vs. lágylencse (II):**
 - MMP-9: KC-ban nőtt, lágylencsénél csökkent ($p = 0,03$).
 - CXCL8: KC-ban nőtt, lágylencsénél csökkent ($p = 0,02$).
- **RGP ametrop (III) vs. lágylencse (II):**
 - Szignifikáns különbség MMP-9 ($p = 0,02$), CXCL8 ($p = 0,002$) és MMP-13 ($p = 0,002$) tekintetében, jelezve az RGP-lencsék önálló hatását a könnyfilm gyulladási mediátoraira, függetlenül a keratoconustól.

Időfüggő változások

- MMP-9 release a 6. héten szignifikánsan magasabb volt KC-ban ($p = 0,0001$).
- NGF release a 10. percben magasabb ($p = 0,01$), a 2. héten alacsonyabb ($p = 0,04$) volt KC-ban, mint lágylencsét viselőknél.
- KC-ban az MMP-13 és NGF a 2. héten ($p = 0,01$ mindkettő) és a 6. héten ($p < 0,0001$; $p = 0,02$) alacsonyabb volt, mint RGP-kontrollban.
- Hasonlóan alacsonyabb volt KC-ban a 2. heti IL-6 és CXCL8 ($p < 0,0001$ mindkettő), valamint a teljes időtartam alatt mért PAI-1 ($p = 0,02$).
- Ezzel szemben TIMP-1 release magasabb volt KC-ban a 10. és 30. percben ($p = 0,02$).

Egyéves követés

- Egy év RGP-lencseviselés után nem volt szignifikáns különbség a KC és a lágylencsét viselő ametrop kontrollok között, de az értékelhető mintaszám alacsony volt.
- A KC-s RGP-viselőknél TIMP-1 közel felére csökkent, a PAI-1 érték elérte a kimutathatósági határt, míg az IL-6 release négyszeresére emelkedett a kontrollhoz képest.

Klinikai relevancia: Eredményeink arra utalnak, hogy a kontaktlencse-típus, különösen az RGP-lencse, befolyásolja a könnyfilm gyulladási mediátorprofilját keratoconusos és ametropiás betegekben egyaránt.

- KC-ban az RGP viselése kezdetben gyulladási mediátor-emelkedést (pl. MMP-9, CXCL8) vált ki, de hosszú távon nem mutatott tartósan súlyosbodó eltérést a kontrollhoz képest.

- A TIMP-1 és MMP-13 dinamikája különösen érzékenyen jelezheti a corneális remodellinget és a szöveti stabilitás változását kontaktlencse-hatás alatt.
- Klinikai szempontból a biomarkerek folyamatos monitorozása hozzájárulhat a kontaktlencse-viselés biztonságának és tolerálhatóságának jobb megítéléséhez KC-ban, valamint segíthet az optimális lencsetípus kiválasztásában, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a gyulladással járó aktivitás vagy a progresszió kockázata magas

4.7. A corneális cross-linking kezelés hatásainak vizsgálata

Vizsgált populáció: A vizsgálatba keratoconus miatt CXL kezelésen átesett betegek kerültek bevonásra. A könnyminták és a Pentacam tomográfias mérések elemzését a beavatkozás előtt, majd rövid (4 nap, 38 nap) és hosszú távon (6 és 12 hónap) végeztük.

Mért paraméterek: A klinikai értékelés során Scheimpflug-tomográfias mutatókat (K1, K2, Rmin, Pachy Min, ISV, IHA, KI, CKI) és a könnyfilm gyulladással járó mediátorainak koncentrációját vizsgáltuk. A mért citokinek és fehérjék közé tartoztak: interleukinok (IL-6, IL-13, IL-17A), interferon- γ , kemokinek (CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES), mátrix-metalloproteinázok (MMP-9, MMP-13), ezek szöveti inhibitorai (TIMP-1), plazminogén-aktivátor rendszer elemei (tPA, PAI-1), valamint növekedési faktorok (EGF, NGF).

Eredmények:

Rövid távú hatások (4 nap – 38 nap): Négy nappal a kezelés után a gyűjtött könny mennyisége ($p < 0,0001$) és a legvékonyabb corneapont vastagsága ($p = 0,0005$) szignifikánsan nőtt. A fokozott könnyezés ellenére ekkor szignifikánsan emelkedett az IL-6 és a CXCL8 koncentrációja (mindkettő $p < 0,0001$) a CXL előtti értékekhez képest. Ezzel szemben az IL-13 ($p = 0,01$), IL-17A ($p = 0,001$), INF γ ($p = 0,02$), CCL5 ($p = 0,001$), MMP-13 ($p = 0,02$), EGF ($p < 0,0001$), NGF ($p = 0,01$) és PAI-1 ($p = 0,001$) koncentrációja jelentősen csökkent. MMP-9, TIMP-1 és t-PA esetében nem mutatkozott szignifikáns változás. A beavatkozást követő 38. napon egyik vizsgált mediátor koncentrációja sem különbözött szignifikánsan a CXL előtti értékektől; a két perc alatt gyűjtött könny mennyisége is visszatért a kiindulási szintre. Ugyanakkor a legvékonyabb cornea vastagság ekkorra szignifikánsan csökkent ($p < 0,0001$) a CXL előtti értékhez képest.

Hosszú távú hatások (6 – 12 hónap): A rövid távú változásokat követően a Pentacam-paraméterek és a könnyminták mediátorszintjeinek alakulását 6 és 12 hónappal a CXL kezelés után is elemeztük, hogy feltárjuk a kezelés tartós hatásait a corneális morfológiára és a gyulladással járó környezetre. 6 hónappal a kezelés után szignifikánsan csökkent a Pachy Min ($p = 0,03$) és az ISV ($p = 0,0005$), míg az Rmin jelentős növekedést mutatott ($p = 0,007$). 12 hónap után az Rmin ismét szignifikánsan nőtt a CXL előtti értékekhez képest ($p = 0,0004$), míg a K1, a KI és az ISV szignifikánsan csökkent ($p = 0,0045$; $p = 0,0005$; $p = 0,002$). A könnyanalízis során a t-PA koncentrációja a 6. hónapban szignifikánsan nőtt ($p = 0,023$), míg 1 év után az IL-6 és a CXCL8 szintje jelentősen csökkent ($p = 0,005$ és $p = 0,047$).

Mediátor-tomográfia összefüggések: A tomográfias adatok és a mediátorkoncentrációk közötti elemzéssel számos összefüggést mutattunk ki. 3 hónappal a CXL után a KI negatívan korrelált az IL-17A-val ($p = 0,002$) és az MMP-13-mal ($p = 0,01$); negatív korrelációt találtunk továbbá az IHA és az IL-17A ($p = 0,016$), valamint az EGF ($p = 0,032$) között. 6 hónap után a CKI és az ISV szignifikánsan pozitív korrelációt mutatott az IL-17A-val ($p = 0,001$ és $p = 0,016$), a CKI emellett pozitívan korrelált az IL-13-mal ($p = 0,002$), míg a Pachy Min az IL-13-mal ($p = 0,01$). 1 év után a Pachy Min szignifikánsan negatívan korrelált több gyulladással

mediátorral: IL-6 ($p = 0,005$), IL-13 ($p = 0,017$), IL-17A ($p = 0,049$), $INF\gamma$ ($p = 0,017$), CCL5 ($p = 0,02$) és PAI-1 ($p = 0,011$).

Klinikai relevancia: Eredményeink szerint a CXL rövid távon átmeneti gyulladáshoz vezetett vált ki a könnyfilmben, amit az IL-6 és CXCL8/IL-8 jelentős emelkedése jelez, miközben több immunszabályozó és szöveti remodelláló faktor (pl. IL-13, IL-17A, MMP-13, EGF) átmenetileg csökken. Hosszabb távon a szaruhártya biomechanikai stabilitását jelzi az ISV és KI csökkenése, valamint az Rmin fokozatos növekedése, míg a gyulladáshoz vezető mediátorok (különösen IL-6 és CXCL8/IL-8) visszatérése a kiindulási vagy alacsonyabb szintekre a regenerációt és a gyulladás lecsengését tükrözi. A tomográfiai paraméterek és mediátorok közötti összefüggések arra utalnak, hogy a könnyfilm gyulladáshoz vezető profilja biomarkerként használható lehet a CXL hatékonyságának és a gyógyulási folyamat monitorozására.

4.8. A keratoconus progresszióját előrejelző mediátorkombinációk azonosítása

Vizsgált populáció: A keratoconus progressziójának előrejelezhetőségét 42 páciens 45 szemén vizsgáltuk (átlagéletkor: $36,4 \pm 12,3$ év; tartomány: 15–68 év). A követés végén a szemeket Pentacam-paraméterek alapján két csoportra osztottuk:

- **nem progresszív KC** ($n = 29$),
- **progresszív KC** ($n = 16$).

Mért Scheimpflug paraméterek: K1, K2, Kmax, Pachy Min, D-index, KI, CKI, elülső asztigmatizmus.

Könnyminták: koncentráció és release értékek $INF\gamma$, IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-13, TIMP-1, t-PA, PAI-1 esetében.

Alapszabályként betegenként egy szemet elemeztünk; három páciensnél azonban mindkét szem bekerült, mivel az egyik szem nem progresszívnek, a másik progresszívnek bizonyult.

Kiindulási különbségek a Pentacam-adatokban. A kiindulásnál a KC súlyossága a nem progresszív és progresszív csoportokban enyhe volt 4, illetve 0 esetben; mérésékelte 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.

Követés végi különbségek a Pentacam-adatokban. A követési periódus végére a különbségek markánsabbá váltak: a K2 ($p = 0,007$), Kmax ($p = 0,0008$), D-index ($p = 0,0396$) és az elülső asztigmatizmus ($p = 0,027$) szignifikánsan nagyobb értéket mutatott a progresszív csoportban.

Könnymediátorok alakulása. A könnyben mért mediátorszintek között a két csoportban kiinduláskor nem találtunk szignifikáns különbséget sem a release-, sem a koncentrációértékek tekintetében (minden $p > 0,05$). A vizsgálati periódus végére azonban az $INF\gamma$, IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13 és PAI-1 release értékei szignifikánsan különböztek a két csoport között, míg a mediátorok koncentrációjában továbbra sem volt kimutatható szignifikáns eltérés.

Mediátor–Scheimpflug paraméter összefüggések: A könnymediátorok változásai és a Pentacam-paraméterekben bekövetkező változások közötti korrelációk elemzése során a követési időszak alatt szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a progresszív és nem progresszív csoportok között. A vizsgált nyolc tomográfias mutató közül öt (K1, Kmax, Astig, KI, CKI) változása szorosabban kapcsolódott a gyulladáshoz és mátrix-remodellációs mediátorok (IFN γ , IL-13, IL-17A, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, TIMP-1, t-PA) dinamikájához a progresszív KC-csoportban, míg a nem progresszív csoportban ezek a kapcsolatok hiányoztak vagy gyengébbek voltak. Az IL-17A emelkedése pozitívan korrelált az elülső asztigmatizmus romlásával progresszív esetekben. Ez arra utal, hogy a progresszió során a gyulladáshoz és remodellációs folyamatok jobban meghatározzák a cornea szerkezeti instabilitását.

Progresszió előrejelzése – prediktív modellek: A könnyben mért kiindulási mediátorpárok közül két kombináció bizonyult ígéretesnek a keratoconus progressziójának előrejelzésében: az IFN γ + NGF, illetve az IL-13 + NGF együttes felszabadulása.

Az IFN γ + NGF modell jó specificitást (84,6%) és magas negatív prediktív értéket (NPV: 84,6%) ért el, vagyis megbízhatóan azonosította a nem progresszív eseteket, ugyanakkor mérsékelt szenzitivitással (60%) és pozitív prediktív értékkel (PPV: 60%) rendelkezett.

Az IL-13 + NGF páros ezzel szemben igen magas specificitást (100%) és PPV-t (100%), valamint magas NPV-t (92,9%) mutatott, miközben a szenzitivitása is jobb volt (80%).

E két mediátorpár alapján a progresszív és nem progresszív esetek jól elkülöníthetők: a grafikonokon a progresszió kockázata a magas NGF-szinttel és alacsony IFN γ vagy IL-13 értékekkel kombinálva jelentősen nő.

Összességében ezek az eredmények azt jelzik, hogy a NGF központi szerepet játszik a KC progressziójában, és ha alacsony IFN γ - vagy IL-13-szinttel társul, erős előrejelzője lehet a betegség romlásának. Az IL-13 + NGF kombináció különösen kiemelkedő diagnosztikai teljesítményt nyújtott, felülmúlva a kizárólag Scheimpflug paramétereken alapuló modelleket.

A progresszió fokozott kockázata összefüggést mutatott a felszabadult NGF magas koncentrációjával önmagában, valamint mérsékelt magas NGF-szinttel akkor, ha ehhez alacsony IFN γ - vagy IL-13-szint társult. Az ezen változó párok által leírt tér síkja nagyjából elkülöníthető egy nem progresszív és egy progresszív zónára. Az IFN γ - és NGF-alapú modell becsült specificitása és negatív prediktív értéke megfelelőnek bizonyult, ugyanakkor szenzitivitása és pozitív prediktív értéke mérsékelt volt (ROC AUC = 0,9385). Ezzel szemben az IL-13- és NGF-alapú modell (AUC = 0,9692) kiemelkedően magas specificitással és pozitív prediktív értékkel rendelkezett, miközben negatív prediktív értéke is magas és szenzitivitása elfogadható maradt.

Pentacam-párok prediktív értéke: A Pentacam-paraméterpárok csak mérsékelt előrejelző erővel bírnak a keratoconus progressziójára. Az AUC-értékek többnyire közepesek vagy alacsonyok (0,37–0,74); a legjobb teljesítményt a D-index + Pachy Min adta (AUC = 0,77), de ez is elmaradt a könny-alapú modellektől (IL-13 + NGF: AUC = 0,97; IFN γ + NGF: AUC = 0,94). Több kombináció (pl. Astig + Kmax, K2 + Kmax) közepes szenzitivitást és specificitást mutatott, míg más párok (pl. K1 + Pachy Min, CKI-párok) gyenge prediktív értéket adtak. Összegzésként megállapítható, hogy a Pentacam-paraméterpárok önmagukban csak korlátozottan alkalmasak a progresszió korai előrejelzésére, és teljesítményük elmarad a könny-alapú biomarker-modellektől, különösen az IL-13 + NGF kombinációhoz viszonyítva.

Klinikai jelentőség. A keratoconus korai felismerése kulcsfontosságú, mivel a corneális cross-linking kezelés a betegség progressziójának megállításában a leghatékonyabb a korai

stádiumokban, és csökkentheti a későbbi keratoplasztika szükségességét. A Pentacam által számított paraméterpárok önmagukban csak korlátozottan alkalmasak a KC progressziójának korai előrejelzésére. Bár számos index (pl. BAD-D, KI, CKI, ISV, IVA) és mutató (pl. ART Max, PPI) segíthet a diagnosztikában és a progresszió követésében, ezek előrejelző ereje mérsékelt marad. Azonban a könnyalapú biomarkerpanelek (különösen IL-13 + NGF) kombinálása a Scheimpflug paraméterekkel javíthatja a progressziós rizikóbecslést és a személyre szabott utánkövetést (pl. gyakoribb kontroll, időzített CXL kezelés), különösen akkor, amikor a topográfiai és tomográfiai eltérések még mérsékelték, de a biokémiai profil már fokozott progressziós kockázatot jelez. Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy ezek a biomarker-modellek jelenleg még kísérleti fázisban vannak, és klinikai validációjuk további vizsgálatokat igényel.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A corneális Scheimpflug-paraméterek diurnális változásainak feltérképezése

Tanulmányunk a szaruhártya 24 órát lefedő diurnális változásait elemezte széles életkori tartományban, nagyszámú mérési időponttal és az elülső, illetve hátsó felszín egyidejű vizsgálatával. A korábbi irodalom alapján a napi ciklus befolyásolja a könnyfilm összetételét, a szaruhártya biometriáját és biomechanikáját, valamint a retinális és papillaris rétegvastagságot, amelyek együtt meghatározzák a szem optikai teljesítményét és a látás stabilitását.

Pachymetria és hidráltság. A szaruhártya vastagsága a hidráltsági állapot érzékeny jelzője. Több vizsgálat reggeli maximummal és a nap folyamán bekövetkező elvékonyodással írja le a mintázatot, a legnagyobb értékeket 4:00–6:00, a legalacsonyabbat 20:00–22:30 körül jelezve. Munkánk újdonsága, hogy éjszaka – alvás nélkül – is végeztünk tényleges méréseket. Alvásmegvonás mellett is nőtt a szaruhártya vastagsága, csúcsa 05:31–05:36 között jelentkezett, míg a minimum kora délben (12:23–12:26) volt. Ez arra utal, hogy a nocturnális megvastagodás nem kizárólag a zárt szemhéj következménye, hanem a belső cirkadián szabályozás és környezeti ingerek együttes hatása is szerepet játszhat. A változások összefügghetnek a szemnyomás és a könnyfilm diurnális ingadozásaival; az éjjeli 3–13%-os vastagodást a csökkent könnytermelés, az ozmolaritás és az endothel-pumpa aktivitásának módosulása magyarázhatja.

Térfogat és regionális különbségek. A cornea térfogata 3 és 10 mm-es átmérőben egyaránt kora reggel tetőzött. A centrális (3 mm) zónában a minimum a nap közepére esett és ezt követően stabilizálódott, míg a perifériás (10 mm) zónában a mélypont késő este (20:23) jelentkezett. A két zóna aszinkron viselkedése összhangban lehet a kollagénrost-elrendeződés és -sűrűség regionális különbségeivel.

Keratometria – elülső vs. hátsó felszín. Bár több tanulmány az elülső felszínen ír le diurnális vagy életkori trendeket, a hátsó felszín stabilitását feltételezve, eredményeink mindkét felszínen szignifikáns ingadozásokat mutattak – nagyobb amplitúdóval az elülsőn. A kora reggeli órákban, a pachymetriai maximum idején a törőerő volt a legkisebb, ami megfelel az ödéma csökkent törőerejének élettanával. A csúcstörőerő az elülsőn reggel, a hátsóan késő

délután–este jelentkezett. A hátsó felszín – az asztigmatizmus és szférikus aberrációk szempontjából – felértékelődik, ami korai KC-diagnosztikában és refraktív sebészetben is releváns. A korábbi, éjszakai méréseket mellőző vizsgálatok részben ezért nem detektáltak 24 órás ingadozást.

Asztigmatizmus és tengelystabilitás. Az asztigmatizmus mértéke mindkét felszínen diurnálisan változott; tengelye ugyanakkor stabil maradt, ami a látás stabilitását konzerváló mechanizmusra utal. A hátsó felszín az elülső asztigmatizmus ~31%-át kompenzálhatja. Az elülső felszínen reggeli csúcs és késő délutáni minimum, a hátsón ennek fordítottja volt megfigyelhető. A szemhéjnyomás és a közeli munka hozzájárulhat e dinamikához.

Aszfericitás és felszíni szabálytalanság (ISV). Míg korai fotokeratoszkópos adatok az aszfericitás állandóságát jelezték, nálunk az aszférikus együtthatók és az ISV is szignifikáns diurnális mintázatot mutattak. Az ISV – amelyet 24 órás felbontásban tudomásunk szerint eddig nem vizsgáltak – éjjel/kora reggel volt a legmagasabb, és estére (20:23) csökkent. Ezek a változások tükrözhetik a precorneális könnyfilm ingadozását és a szemhéjmechanika hatását. Klinikai szempontból információt adhatnak aszférikus IOL-tervezéshez és keratorefraktív stratégiákhoz.

Erősségek és korlátok. Vizsgálatunk a témában az egyik legnagyobb mintán alapul, a legszélesebb életkori lefedettséggel (21–76 év), és – újszerűen – tényleges éjszakai, alvás nélküli mérésekkel. Résztevőink között éjszakai műszakosok és hosszan ébren maradók is voltak, így adataink nem extrapolációból származtak. Korlátok: egyközpontú, kaukázusi minta; több ciklikus/szisztémás tényezőt nem kontrolláltunk (pl. menstruációs ciklus, kortizol, étrend, koffein, dohányzás, hidratáltság, hőmérséklet/páratartalom, beltéri fényviszonyok, szemhéjzáródás, alvási szokások); a pupillatágasságot nem vettük figyelembe. Alvásmegvonáskor nem alkalmaztunk sötét vagy kékfényszegény környezetet, ezért a melatonin-hatások külön elemzése elmaradt. A különböző életkori alvás mintázatok jövőbeni, alcsoportszintű vizsgálata indokolt.

Klinikai implikációk. Az elülső/hátsó keratometria, a pachymetria és az ISV szignifikáns diurnális ingadozást mutat; a fény–sötét ciklus alapvető szabályozó szerepe valószínű. Az alváshiány világszintű probléma; a teljes éjszakai ébrenlét könnyfilm-hiperozmolaritást, csökkent szekréciót és szárazszem-tüneteket okozhat. Megfigyelésünk – miszerint a cornea éjjeli megvastagodása alvás és szemhéjzárás nélkül is fennáll – arra utal, hogy a nocturnális komponens meghatározó, még mesterséges fény és aktív ébrenlét mellett is. A mechanizmusok – különösen a könnyfilm-homeosztázis és az endothel-szabályozás – további vizsgálatot igényelnek.

5.2. Az életkorral összefüggő corneális változások longitudinális elemzése

Az életkor előrehaladtával számos corneális morfológiai és optikai paraméter módosul, amelyek a sebészi tervezés (asztigmatizmus- és myopia-korrektúra) és az ectaticus kórképek megítélése szempontjából relevánsak. A centrális cornea vastagság életkorfüggőségéről ellentmondó adatok állnak rendelkezésre: gyermekkorban ~18 hónap után stabilitást jeleztek (átl. változás $-1,9 \pm 14 \mu\text{m}$), más vizsgálatok nem találtak összefüggést, míg keresztmetszeti adatok időskorban növekedést jeleztek. A legtöbb közlés – saját eredményeinkkel összhangban – ugyanakkor életkorral járó elvékonyodást mutat. Longitudinális vizsgálatunkban a

legvékonyabb pont vastagsága átlagosan 14 μm -rel csökkent, ami az eddig közölt hosszú távú változások felső tartományába esik. A különbséget részben az magyarázhatja, hogy korábbi hosszútávú minták idősebbek voltak (átlag 50–60 év), míg kohorszunk fiatalabb (átlag 31,8 év); ez arra utal, hogy a fiziológiás degradáció fiatalon kifejezettebb lehet. Pentacammal, a „legvékonyabb pontot” célzó longitudinális analízist korábban csak Hashemi és mtsai közölték (átlagéletkor 49,9 év; átlag CCT 524,9 μm), ami ~ 13 μm -rel vékonyabb kiindulást jelez, mint szélesebb korintervallumú (14–67 év) csoportunk; ez alátámasztja az általunk észlelt életkorfüggő elvékonyodást.

A corneális térfogat érzékenyen követi a topográfiai és pachymetriai változásokat, ezért a corneális állapot integrált jelzője. Bár térfogatváltozást több helyzetben vizsgáltak (akkomodáció, phacoemulsificatio, refraktív sebészet, KC, anatómiai deformitások), egészségesebben hosszú távú életkorhatásról nem számoltak be. Nálunk a centrális 10 mm-en mért térfogat szignifikánsan csökkent, különösen magasabb kiindulási érték és fiatalabb életkor mellett – mintázata a pachymetriáéhoz hasonló; okai nem teljesen tisztázottak. A vékonyabb cornea idősebb korban észlelt nagyobb rigiditásával összhangban a fiziológiás cross-linking jelenlétére utalhat. A corneális merevség életkorfüggő változásainak (CH, CRF, Pentacam-indexek) további vizsgálata szükséges.

Keratometria tekintetében az elülső felszínen K1 és K2 szignifikánsan csökkent, míg Kmax stabil maradt. A korrigált modell alapján a csökkenés fiatalabbaknál kifejezettebb; magasabb kiindulási K-értékek életkortól függetlenül stabilabbak. Középkorú–idősebb mintákban 5 év alatt Kmax-növekedést is jeleztek, míg más keresztmetszeti munkák eltérő összefüggéseket találtak – feltehetően metodikai és mintabeli különbségek miatt. A hátsó felszínen a nyers analízis nem mutatott trendet, korrigált modellben viszont K1B idő- és kiindulásfüggő eltérést adott: alacsony kezdeti érték emelkedett, magas kezdeti érték csökkent, azaz a szélső értékek a közép felé tolódtak.

Az asztigmatizmus életkori alakulását többnyire keresztmetszeti és/vagy eltérő eszközökkel végzett vizsgálatok ismertetik. Tudomásunk szerint ez az első longitudinális munka, amely a keratometrikus asztigmatizmus életkorfüggő változását az elülső és a hátsó felszínen egyaránt, ráadásul a legszélesebb életkori sávban elemzi. Az elülső asztigmatizmus stabil maradt, míg a hátsó asztigmatizmus szignifikánsan csökkent ($p = 0,02$), és kiindulásfüggő irányt mutatott: alacsony kezdeti érték mellett növekedett, magas mellett csökkent. A hátsó lapos tengely átlagosan horizontális irányba tolódott mind vertikális, mind ferde kiindulásból (mindkettő $p = 0,004$), összhangban korábbi megfigyelésekkel.

A vektoranalízis teljesebb jellemzést ad. Az elülső felszínen a J45 komponens határértékű változást mutatott (korrigálatlan $p = 0,047$), főként idősebbeknél: alacsony–közepes kiindulási J45 mellett nőtt, míg fiatalabbaknál és magasabb kiindulásnál nem változott. A J0 és az elülső tengely hosszú távon stabil maradt, ami a műtéti asztigmia-korrekciónak tervezése szempontjából lényeges. A Pentacam-indexek közül ISV és IVA nem változott, míg IHA és IHD <4 év alatt szignifikánsan nőtt, kiindulási heterogenitás nélkül.

Korlátok. A mintanagyság korlátozott; kizárólag európai, kismértékű ametropiájú ($<1,5$ D) alanyokat vontunk be; nem ismert, mennyire lineárisak a változások az életkor függvényében; nagyobb fénytörési hibák hiánya miatt a refraktív sebészeti kimenetek későbbi alakulása nem becsülhető.

Erősségek és következtetések. Megbízható, Pentacam HR-rel nyert adatokon alapuló mérési eredmények, széles (14–67 év) életkori lefedettséggel. Elsőként igazoltuk, hogy az életkor és a kiindulási érték együtt határozza meg a keratometriai, pachymetriai és volumetriai változások irányát és mértékét. Összegzés: K1F, K2F, K1B, a hátsó asztigmatizmus, a Pachy Min és a centrális 10 mm-es térfogat csökkent; IHA, IHD és J45 nőtt; a hátsó tengely szignifikánsan eltolódott. E trendeket az ectasiák progressziójának megítélésében és a refraktív/lencsessebészeti tervezésben szisztematikusan figyelembe kell venni. Nagyobb mintájú, hosszabb követésű, szélesebb refrakciós tartományt lefedő vizsgálatok szükségesek az eredmények megerősítésére és klinikai implementációjára.

5.3. Könnymediátorok vizsgálata corneális ectasiákban: pellucid marginális degeneráció és keratoconus

A könnyfilm oldott mediátorai régóta vizsgálat tárgyai KC-ban. Munkánk újdonsága, hogy PMD-ben is szisztematikusan elemeztük több biomarker könnybeli koncentrációját, és közvetlenül hasonlítottuk KC-hez és egészséges kontrollokhoz, a két ectaticus kórkép biokémiai elkülöníthetőségének jobb megértése érdekében.

Háttér és diagnosztikai kontextus. A KC a leggyakoribb corneális ectasia, a PMD ritkább, de klinikailag nem kevésbé jelentős. Lefolyásuk, prognózisuk és terápiás stratégiáik eltérnek, ezért a korai, noninvazív elkülönítés fontos. Bár egyes szerzők PMD–KC–keratoglobus kontinuumot feltételeznek, adataink inkább különálló entitásokra utalnak. A réslámpa és a Scheimpflug alapú topo-/tomográfia a legpontosabb morfológiai elkülönítők, ugyanakkor PMD-re mindmáig nincs egységes topográfiai besorolás. A könny-biomarkerek kiegészítő szerepe ezért ígéretes.

Gyulladásos komponens és irodalmi ellentmondások. A KC-t hagyományosan nem gyulladásos betegségnek tartották, de több tanulmány proinflammatorikus faktorok közreműködését jelezte. A stromális kollagénlebomlás és a progresszió gyakran együtt jár citokinek, adhéziós molekulák, MMP-k és inhibitorok könnybeli változásaival.

Főbb eredmények.

- **MMP-9:** mindkét ectasiában emelkedett; ez volt az egyetlen mediátor, amely PMD és KC között szignifikánsan különbözött (PMD > KC; $p = 0,005$). Korábbi közlések KC-ban is magas MMP-9-et jeleznek. Saját – életkorhatást vizsgáló – adataink szerint KC-ban az MMP-9 koncentrációja nem korfüggő (nem közölt adatok).
- **MMP-13:** az irodalomban KC-ban emelkedést írtak le nálunk mind PMD-ben, mind KC-ban alacsonyabb volt a kontrollhoz képest ($p = 0,004$). A PMD < KC tendencia nem érte el a szignifikanciát. A kaszkád komplexitása miatt ennek pontos magyarázata további vizsgálatot igényel.
- **tPA/PAI-1:** tPA szignifikánsan alacsonyabb volt PMD-ben a kontrollhoz viszonyítva; KC-ban a baseline tPA a kontroll $\sim 25\%$ -a volt, de a nagy szórás miatt nem lett szignifikáns. A PAI-1 mindhárom csoportban hasonló volt, ami más szabályozó enzimek szerepét veti fel.
- **TIMP-1 és proteáz–inhibitor egyensúly:** TIMP-1 PMD-ben volt a legalacsonyabb. Az MMP-9/TIMP-1 arány PMD-ben 2,45; KC-ban 0,40; kontrollban 0,23 – a PMD-re jellemző kifejezettebb proteáz-túlsúlyt jelezve.

- **Citokinek/kemokinek:**
 - IL-10 (antiinflammatorikus) PMD-ben ~14× alacsonyabb volt a kontrollnál és ~7× alacsonyabb KC-nál; a nagy szórás miatt nem szignifikáns, de biológiailag releváns irány.
 - IL-6, IL-8/CXCL8: több közlésben magas KC-ban, nálunk IL-6-ban nem volt különbség, CXCL8 mind PMD-ben, mind KC-ban alacsonyabb volt a kontrollnál.
 - CCL5/RANTES: mindkét ectasiában magasabb, PMD-ben a legmagasabb.
 - CXCL10/IP-10: nem különbözött a csoportok között.
 - NGF: sem csoportkülönbséget, sem súlyossággal való kapcsolatot nem találtunk; az irodalom ellentmondásos.

Értelmezés. Az MMP-9-dominancia és a TIMP-1 relatív hiánya PMD-ben a stromális kollagén lebomlásának kiemelt szerepére utal. A tPA-csökkenés és a stabil PAI-1 együttese azt jelzi, hogy az ECM-remodelling finom szabályozását egyéb enzimatikus utak is befolyásolják. A citokin/kemokin mintázat (alacsony IL-10, magasabb CCL5, alacsonyabb CXCL8) kórkép-specifikus immunológiai torzulásra utal, amely eltérhet a fiatal KC-kohorszokban leírtaktól.

Korlátok. A PMD-csoport kis létszáma és relatíve magas életkora (>44 év), a progresszió vizsgálatának hiánya és tünetmentes szárazszem jelenléte korlátozza az általánosíthatóságot. A mediátorok forrását, aktivitását és receptor-expresszióját nem vizsgáltuk.

Klinikai jelentőség. Elsőként mutattunk ki szignifikáns könnybeli különbséget PMD és KC között MMP-9 vonatkozásában, PMD-ben kifejezettebb proteáz-túlsúllyal (magas MMP-9/TIMP-1 arány). A mediátorprofil – különösen MMP-9, TIMP-1, tPA és IL-10 – kiegészítheti a Scheimpflug-alapú morfológiai diagnosztikát, segítve a két ectasia elkülönítését, amikor a topográfiai jelek még nem egyértelműek. Nagyobb, életkor és progresszió szerint rétegzett kohorszok és funkcionális (aktivitás-assay) vizsgálatok szükségesek.

5.4. Könnymediátorok és topográfias paraméterek asszociációinak elemzése keratoconusban

A KC etiológiája és a progressziót előrejelző faktorok továbbra is hiányosan ismertek. A stromális degradációval párhuzamosan több gyulladáshoz köthető mediátor expressziója változhat – proinflammatorikus citokinek, adhéziós molekulák, MMP-k és inhibitoraik –, amelyek nem invazívan, könnymintából vizsgálhatók. A réslámpás jelek mellett a topo-/tomográfia a KC felismerésének, osztályozásának és követésének sztenderdje.

Vizsgálatunkban a MMP-k/TIMP-ek – citokinek és növekedési faktorok által szabályozott – ECM-bontásban betöltött szerepét és a könnymediátorok kapcsolatát értékeltük. Erős pozitív kapcsolatot találtunk az MMP-13 szint és a KC-súlyosság között; ezzel szemben MMP-9 és TIMP-1 nem mutatott szignifikáns összefüggést, ami más proteázok, illetve az enzimaktivitás meghatározó szerepére utal. Az NGF a vizsgált nyolc topográfiai indexből héttel szignifikánsan pozitívan korrelált minden életkorban, ami támogatja patofiziológiai jelentőségét és a progresszióban betöltött lehetséges szerepének további vizsgálatát.

A citokinhálózatban IL-6 és KCI között negatív korrelációt azonosítottunk (K2-vel nem), IL-13 és több súlyossági index, illetve CXCL8/IL-8 és több topográfiai paraméter között életkortól függő, döntően negatív asszociációkat találtunk; CCL5/RANTES pozitívan korrelált a CSI-vel, míg 30 év felett negatívan a KSI-vel. Eredményeink jelzik, hogy a mediátorok hatása életkor- és stádiumfüggő. Korlát a kis minta és a közepesen súlyos esetek túlsúlya; a korábbi kontaktlencse-viselés, mint kizáró ok, szűkítette a toborzást. A mediátorok forrását és könnybeli aktivitását nem vizsgáltuk. Mindazonáltal több új korrelációt tártunk fel, amelyek megalapozzák a célzott további kutatásokat.

5.5. Asthma bronchiale és a corneális ectasiák összefüggéseinek vizsgálata

Számos, könnyben mérhető mediátor (pl. IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, CCL5/RANTES, MMP-1/-3/-7/-9/-13, TIMP-1, tPA, PAI-1, TNF- α / β , IFN- γ , EGF, NGF) koncentrációváltozását írták le KC-ban egészséges kontrollokhoz viszonyítva, gyakran ellentmondó eredményekkel. A vizsgálatok korlátai közé tartozik a kis esetszám, a mediátorok szűk köre és a szubklinikus esetek hiánya.

Kiterjesztett vizsgálati csoportunkban kilenc mediátort (IL-6, IL-10, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, tPA, PAI-1) elemeztünk, és tudomásunk szerint elsőként, a mediátorpárok és a Pentacam-alapú súlyossági mutatók közti kapcsolatot is vizsgáltuk. Szignifikáns asszociációkat igazoltunk a könnyfehérjék komplex hálózata és a Standardizált Pentacam Score között, továbbá új összefüggéseket mutattunk ki Pachy Min-nel és BAD-D-vel, amelyekre korábban nem érkezett közlés. Eredményeink szerint a gyulladás a korai stádiumtól a végstádiumig meghatározó komponens. Egyes mediátorok és egyedi topográfiai indexek között kevés szignifikáns kapcsolat adódott, ami alátámasztja, hogy a KC immunpatológiája multiplex kaszkád, ezért egy-két marker vizsgálata önmagában nem elég.

A proteáz/inhibitor egyensúly tekintetében TIMP-1 gátolja a pro-MMP aktivációt és antiapoptotikus hatású. Ezzel összhangban szignifikáns kapcsolatot találtunk a TIMP-1 és MMP-13 koncentrációk, valamint a Standardizált Pentacam Score között: magas TIMP-1 + alacsony MMP-13 \rightarrow alacsony Standardizált Pentacam Score; kettős emelkedés vagy alacsony TIMP-1 + mérsékelt MMP-13 \rightarrow magas Standardizált Pentacam Score. Továbbá MMP-9 pozitívan kapcsolódott BAD-D-vel és a K2-vel. A humán cornea kollagenolitikus milióje így várhatóan összetett.

A fibrinolitikus rendszer és az MMP-k több ponton keresztezik egymást: a PA-kat a PAI-k szabályozzák, a PA-k pedig növekedési faktorokat inaktíválhatnak. Szignifikáns asszociációt találtunk a KC súlyossága és a tPA/TIMP-1, illetve tPA/PAI-1 párok között; emellett negatív összefüggést a Pachy Min és a tPA között. A citokinek közül IL-6, CXCL8/IL-8 és IL-10 együttműködő szerepére utal, hogy BAD-D \leftrightarrow CXCL8 pozitív, míg Pachy Min \leftrightarrow CXCL8 negatív kapcsolatban állt.

Asthma bronchiale és KC. Az asthma krónikus légúti gyulladás, amelyben több mediátor szintje megváltozik (pl. IgE, IL-1/-4/-6/-8/-13, CCL5, TNF α , MMP-9, TIMP-1, tPA). Az atópia–KC kapcsolatát évtizedek óta feltételezik. Eredményeink ezt megerősítik: asztmás betegeknél a KC súlyossága szignifikánsan magasabb, a Standardizált Pentacam Score átlagosan 5,7 egységgel ($\approx 1,32$ SD; $p = 0,003$) nagyobb volt, mint nem asztmásoknál. Nagy, prospektív vizsgálatok szükségesek az asztmaterápia KC-ra gyakorolt hatásának tisztázására.

Erősségek és korlátok. Erősség a jelentős esetszám ($n = 88$), a széles mediátorpanel és a Pentacam-asszociációk szisztematikus elemzése. Korlát: az enzimaktivitások közvetlen mérése, a progresszió és az asztmakezelés hatásának értékelése elmaradt; más gyulladásozó molekulák szerepe sem zárható ki.

Konklúzió. A KC komplex, gyulladásvezérelt kórkép; elsőként jelezzük könnymediátorok BAD-D-hez és Pachy Min-hez fűződő kapcsolatát, valamint az asztma KC-súlyosbító hatását. A jövőbeni kutatások célja a kulcsmédiátorok (pl. NGF, MMP-13, TIMP-1, tPA-tengely) diagnosztikai és terápiás relevanciájának pontosítása.

5.6. Kontaktlencse-viselés hatásainak elemzése keratoconusban

A KC patofiziológiájában a kontaktlencse-viselés – különösen az RGP lencsék – pontos szerepe nem tisztázott, jóllehet a látásrehabilitáció rutinszerű és hatékony eszközei. Egyes közlések felszíni corneális eltéréseket társítanak a lencseviseléshez, míg mások nem találtak okozati kapcsolatot az RGP-viseléssel, sőt lencselevétel után tomográfiás javulást írtak le vastagságcsökkenéssel. Prospektív adatok az újonnan illesztett lencse hatásáról és a könnymediátorok időbeli alakulásáról eddig hiányoztak.

Vizsgálatunk megerősíti, hogy a kontaktlencse-viselés érdemben módosítja a könnyfilm mediátorprofilját, a lencse anyagától és a corneális állapottól függően. KC-ben a viselést követően MMP-9, EGF és CXCL8/IL-8 emelkedést, míg NGF, TIMP-1 és PAI-1 csökkenést észleltünk – az ECM-bontás felé tolódó egyensúlyra utalva. RGP mellett MMP-9 és MMP-13 szintek KC-ben és kontrollokban egyaránt emelkedtek, míg lágy lencse mellett ez nem volt megfigyelhető; vagyis az MMP-fokozódás inkább lencsetípus-függő, mintsem KC-specifikus. A TIMP-1 korai, RGP-illesztés utáni emelkedése KC-ben 6 hétre csökkenésbe fordult, míg ametrop RGP-kontrollokban nőtt; a PAI-1 KC-ben kifejezettebben csökkent, 1 évnél több esetben a kimutathatósági küszöb alá esett. Figyelemre méltó, hogy PAI-1 könny szintet kontaktlencsével összefüggésben korábban nem vizsgáltak.

A gyulladásozó citokinek közül IL-6 kiinduláskor magasabb volt KC-ben, és RGP viselést követően szignifikánsan emelkedett; lágy lencse mellett nem változott. CXCL8 lineáris növekedése KC-ben és RGP-t viselő kontrollokban is megfigyelhető volt. A trofikus faktorok közül NGF KC-ben alacsonyabb maradt az ametrop RGP-kontrollokhoz képest a 2. és 6. héten, míg EGF alacsonyabb alapértékről indulva 6 hétig szignifikánsan emelkedett – feltehetően az epithéliumot ért mechanikai hatásra.

Korlátok. A mintaszám szerény; 1 éves követésre csak kevés szemnél volt lehetőség (lemorzsolódás, CXL, viselés felfüggesztése). A progressziót érdemben nem tudtuk értékelni.

Következtetés. Az RGP lencse önálló, moduláló hatással bír a könnymediátor-hálózatra (MMP-túlsúly, inhibitor-deficit), míg lágy lencse mellett ez jóval enyhébb. A proteáz-inhibitor tengely zavara befolyásolhatja a KC progresszióját; e hipotézis prospektív, nagy mintás, aktivitás-méréseket is tartalmazó vizsgálatokat igényel.

5.7. A corneális cross-linking kezelés hatásainak vizsgálata

A CXL morfológiai hatásait számos tanulmány igazolta, ugyanakkor – ismereteink szerint – kiterjedt könnymediátor-panel dinamikus, 12 hónapos követése eddig nem történt.

Rövid táv (≤38 nap). A 4. napon a könnymennyiség és a Pachy Min szignifikánsan nőtt ($p < 0,0001$; $p = 0,0005$), miközben IL-6 és CXCL8 markánsan emelkedett (mindkettő $p < 0,0001$) – a hámtávoltítás–riboflavin–UVA okozta gyulladáshoz vezető aktiváció jeleként. Több mediátor – feltehetően a fokozott könnyezés miatti hígulás következtében – csökkent. A 38. napra a mediátorszintek és a könnymennyiség visszatértek alapértékre, míg a Pachy Min a preoperatívhoz képest jelentősen csökkent ($p < 0,0001$), összhangban a korai posztoperatív ödéma lecsengésével és a keratocita-apoptózist követő repopulációval.

Hosszú táv (6–12 hónap). 6 hónapnál Rmin nőtt, ISV és Pachy Min csökkent; 12 hónapnál K1, KI és ISV tovább csökkent, Rmin tovább nőtt – a cornea szabályosabbá válására és a CXL stabilizáló hatására utalva. A mediátorok közül tPA 6 hónapnál emelkedett ($p = 0,023$), míg 12 hónapnál IL-6 és CXCL8 szignifikánsan csökkent ($p = 0,005$; $p = 0,047$).

Időfüggő asszociációk. 3 hónapnál $KI \leftrightarrow IL-17A$ és $KI \leftrightarrow MMP-13$ negatív, $IHA \leftrightarrow IL-17A/EGF$ negatív kapcsolatot találtunk; 6 hónapnál $CKI/ISV \leftrightarrow IL-17A$ pozitív, $CKI \leftrightarrow IL-13$ és $Pachy\ Min \leftrightarrow IL-13$ pozitív korrelációt észleltünk. 1 évnél Pachy Min negatívan korrelált IL-6, IL-13, IL-17A, $IFN\gamma$, CCL5 és PAI-1 szintekkel.

Értelmezés és klinikai implikáció. A CXL kiváltotta corneális biomechanikai erősödés időben szorosan összefügg a gyulladáshoz vezető válaszsal: a korai IL-6/CXCL8-csúcs az epitheliális sebgyógyulás jele, a késői csökkenés a stabilizáció markere lehet. A tPA-emelkedés és a Pachy Min \leftrightarrow PAI-1 fordított kapcsolat a proteáz–fibrinolízis hálózat szerepét emeli ki; az MMP-13 \leftrightarrow KI negatív kapcsolat a kollagén-átalakulás klinikai lenyomata lehet. TIMP-1 érdemi változását nem észleltük; antiapoptotikus hatása kedvező lehet KC-ben. NGF korán enyhén emelkedett, hosszú távú asszociáció nélkül; ideggeneráció ~6 hónap alatt többnyire komplett.

A CXL után fluorometholone szemcseppet legalább 3 hónapig alkalmaztunk; IOP-emelkedést nem észleltünk. A szteroidkezelés időtartama az irodalomban változó, és befolyásolhatja a CXL-hatást. A Pachy Min 1 évnél nem csökkent a preoperatív szint alá; ennek okai további vizsgálatot igényelnek.

Korlátok. Ideális kontroll a kontralaterális, kezeletlen, azonos súlyosságú szem hosszú távú követése lett volna; ezt etikai/klinikai okok korlátozták. A progresszív vs. nem progresszív mintázatok elkülönítésére vizsgálatunknak nem volt ereje.

Összegzés. A CXL rövid távon gyulladáshoz vezető csúcsot, közép- és hosszú távon topográfiai stabilizációt és gyulladáscsökkenést eredményez. A könnymediátor-hálózat (IL-6, CXCL8, IL-13, IL-17A, $IFN\gamma$, CCL5, tPA/PAI-1, MMP-13) időfüggő együttállásai a CXL utáni remodelling biokémiai lenyomatai, amelyek jövőbeli terápiás célpontok azonosítását segíthetik.

5.8. A keratoconus progresszióját előrejelző mediátorkombinációk azonosítása

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a gyulladáshoz vezető faktorok érdemi szerepet játszanak a KC patomechanizmusában, és több mediátor szintje összefügg a súlyossággal. A könnymediátor-profil – mint noninvaszív biomarker – prognosztikai értékkel bírhat. Tudomásunk szerint vizsgálatunk az első prospektív, longitudinális munka, amely kifejezetten a könnymediátorok KC-progressziót előrejelző képességét értékelte.

Cél és megközelítés. Olyan, a stromális degradációval és gyulladáshoz vezető szabályozással összefüggő, multifunkciós könnymediátorok azonosítását tűztük ki célul, amelyek már kiinduláskor jelzik a későbbi progresszió kockázatát. A klinikai koncepció az, hogy a baseline koncentráció és – a hígulás korrigálására – a 2 perc alatt felszabaduló mennyiség (release) alapján binárisan megítélhető a várható lefolyás (stabil vs. progresszív), és a marker-párok kombinációi növelhetik a prediktív értéket.

Eredmények. Kiinduláskor koncentrációban és release-ben sem volt különbség a stabil és progresszív csoport között. Egy év után release tekintetében szignifikáns eltérések jelentek meg (IFN γ , IL-13, IL-17A, CCL5, MMP-13, PAI-1), míg koncentrációban nem – vagyis a tear-flow dinamikája önmagában befolyásolhatja a mért szinteket. A mediátorváltozások időbeli korrelációt mutattak több tomográfiai paraméterrel (Astig, KI, K1, Kmax, CKI), a legerősebb kapcsolat az asztigmatizmussal és a KI-val adódott. A periódus végén K2, Kmax és D-index mellett az asztigmatizmus is szignifikánsan eltért; utóbbi növekedése pozitívan korrelált IFN γ , IL-13 és IL-17A emelkedésével.

Predikció. Kulcsmegállapítás, hogy mediátor-párok kiindulási release-e önmagában is értékes előrejelző: az IFN γ +NGF és az IL-13+NGF kombinációk szignifikáns prediktív erőt mutattak. Különösen az IL-13+NGF modell teljesített jól (specifitás és PPV 100%, NPV 93%, szenzitivitás 80%), míg az IFN γ +NGF mérsékelt szenzitivitást, de jó specifitást adott. Eredményeink szerint a mediátor-release több esetben erősebb prediktív értékű, mint a kizárólag Pentacam-paraméterekre épülő megközelítések. A szisztémás gyulladás egyszerű markereként a neutrofil/limfocita arány (NLR) 71% szenzitivitást és 81% specifitást mutatott; ezzel szemben a könnymintavétel lokális és célzott.

Életkor. Az IL-13, CXCL8, CCL5 és MMP-13 hatása a súlyosságra korcsoportonként eltérhet; több topográfiai indexszel (Standardizált Pentacam Score, Pachy Min, BAD-D) is kimutattunk asszociációkat. Több irodalmi adattal összevetve: IFN γ és IL-13 KC-ban gyakran emelkedett, míg IL-6 és IL-10 esetében ellentmondásosak a közlések – saját adataink szerint e két citokin nem különböztette meg a progresszív és stabil eseteket. Az NGF magasabb szintje a progresszív csoportban összhangban áll a száraz szem/károsodás kapcsán leírt összefüggésekkel. A proteolitikus tengelyen a megnövekedett MMP-aktivitás (különösen MMP-13) és a TIMP-ek egyensúlya, továbbá a tPA/PAI-1 rendszer szabályozó szerepe központi jelentőségű.

Klinikai implikáció. A kiindulási mediátorprofil – különösen az IL-13+NGF páros – a korai CXL-indikáció támogatására használható lehet. A biomarkerek haszna akkor maximalizálható, ha integrált predikciós keretbe illesztjük őket (életkor, Pentacam-indexek, klinikai adatok).

Korlátok. Nem fedtük le az összes releváns mediátort; a forrás-specifitás és az enzimaktivitás mérése jelenleg nem teljesült. A progresszív esetek etikai okból többnyire kezelést igényelnek,

ezért kezeletlen, hosszú távú követés nem kivitelezhető. Adataink ugyanakkor arra utalnak, hogy a KC-progresszió többmediátoros, komplex hálózattal írható le.

Összegzés. A könnyben mérhető mediátorok képesek előre jelezni a KC progresszióját. Az IL-13 + NGF páros kiemelkedő diagnosztikai teljesítményt mutatott (specifititás és PPV 100%, NPV 93%, szenzitivitás 80%). A lokálisan felszabaduló mediátorok a jövőben kiegészítő bizonyítékot szolgáltathatnak a CXL időzítéséhez.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

A jelen disszertáció célja a keratoconus (KC) és más corneális ectasiák strukturális, biomechanikai és biokémiai hátterének átfogó feltárása volt, különös tekintettel a betegség progresszióját meghatározó tényezők jobb megértésére és a diagnosztikai, valamint prognosztikai lehetőségek pontosítására. A munka egyedisége abban áll, hogy integráltan vizsgálta a szaruhártya Scheimpflug-alapú morfológiai jellemzőinek diurnális és életkorfüggő változásait, a könnymediátor-profilokat és azok kapcsolatát a topográfiai súlyossági indexekkel, továbbá feltérképezte a kontaktlencse-viselés és a corneális cross-linking (CXL) terápiás beavatkozások biokémiai következményeit.

1. Az első részben sikerült kimutatni, hogy **a szaruhártya jelentős napi ritmust mutat, függetlenül az alvástól: reggel a legvastagabb, a pachymetriai és keratometriai paraméterek, valamint az ISV szignifikánsan változnak a nap folyamán, míg az asztigmatizmus tengelye alapvetően stabil marad.** Ugyanakkor éjszakai műszakban eltérő amplitúdójú vastagsági ingadozás és kifejezettebb elülső asztigmia figyelhető meg, ami fontos implikációkkal bír a mérési időpontok standardizálására és a klinikai értelmezésre.
2. A hosszú távú, 3,6 éves longitudinális követés során igazolódott, hogy **a szaruhártya szerkezeti változásait az életkor és a kiinduló morfológiai paraméterek együttesen határozzák meg.** Ez a megfigyelés alátámasztja, hogy a normál öregedés és az egyéni kiindulási biomechanikai profil egyaránt befolyásolja a cornea időbeli átalakulását, ami a klinikai döntéshozatalban – például refraktív sebészet vagy keratoconus korai felismerése kapcsán – figyelembe veendő.
3. A könnybiomarkerek összehasonlító vizsgálata új diagnosztikai lehetőséget tárt fel: **elsőként sikerült bizonyítani, hogy a pellucid marginális degeneráció (PMD) és a keratoconus könnyben mérhető proteolitikus aktivitása különbözik, különösen az MMP-9 szintjeiben.** Ez a felfedezés hozzájárulhat a gyakran nehéz klinikai differenciáldiagnózis támogatásához.
4. Részletesen feltártuk továbbá **a KC súlyossági indexei (pl. K2, ISV, IHD, KI) és a könnymediátor-hálózat közötti kapcsolatot. Kimutattuk, hogy az IL-6, IL-13, CXCL8, CCL5, MMP-9, MMP-13, tPA és NGF szintje összefügg a betegség morfológiai előrehaladásával, és több mediátor életkor- és stádiumfüggő hatást fejt ki.** Eredményeink alátámasztják, hogy a gyulladós és proteolitikus mediátorok dinamikus hálózata aktívan formálja a cornea szerkezetének leépülését.
5. Különösen fontos megfigyelés volt az asthma bronchiale és a keratoconus közötti kapcsolat, ahol **erős, szignifikáns pozitív asszociációt találtunk az asthma bronchiale fennállása és a Standardizált Pentacam Score között.** Ez felveti annak lehetőségét, hogy a szisztémás allergiás/gyulladós állapotok hozzájárulnak a cornea progresszív szerkezeti károsodásához.

6. **A kontaktlencse-viselés – különösen a merev gázáteresztő (RGP) lencsék alkalmazása – komplex biokémiai hatásait is sikerült feltárnunk. A könnymediátorok (IL-6, CXCL8, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, EGF, PAI-1) szintjének változásai és a proteolitikus–inhibitor egyensúly felborulása arra utalnak, hogy a hosszú távú lencseviselés befolyásolhatja a betegség előrehaladását, amit a jövőben személyre szabott kontaktlencse-stratégiák kialakításánál célszerű figyelembe venni.**
7. **A CXL-kezelés biokémiai hatásainak részletes elemzése úttörő betekintést adott a terápia patomechanizmusába. Kimutattuk, hogy a kezelés után több citokin (pl. IL-6, IL-13, IL-17A, IFN γ , CXCL8), mátrixbontó enzim (MMP-13, tPA, PAI-1) és növekedési faktor (EGF, NGF) szintje jelentősen módosul, és ezek a változások összefüggnek a Pentacam-paraméterek javulásával vagy stabilizálódásával. Ez arra utal, hogy a CXL nem csupán mechanikai megerősítést eredményez, hanem komplex biokémiai válaszokat is kivált, amelyek hozzájárulhatnak a terápia hatékonyságához.**
8. **Végül, a progresszió előrejelzésére irányuló kutatásunk megerősítette, hogy a könnymediátorok kombinált vizsgálata új prognosztikai lehetőségeket nyit. Különösen az IL-13 és NGF páros bizonyult kiváló prediktornak (specifititás és pozitív prediktív érték 100%, negatív prediktív érték 93%, szenzitivitás 80%), felülmúlva a hagyományos Pentacam-alapú modellek teljesítményét. Ez a biomarker-alapú megközelítés új perspektívát adhat a KC korai rizikóbecsléséhez és a kezelés időzítésének optimalizálásához.**

Összességében a disszertáció új patofiziológiai összefüggéseket tárt fel, és hozzájárult a keratoconus és egyéb corneális ectasiák komplex megértéséhez. Eredményeink arra utalnak, hogy a strukturális képkalkotás és a könnyben mérhető molekuláris markerek kombinált értékelése új szintre emelheti a diagnosztikát, előrejelzést és a terápiás döntéshozatalt

7. SUMMARY OF NEW RESULTS

The aim of this dissertation was to provide a comprehensive exploration of the structural, biomechanical, and biochemical background of keratoconus (KC) and other corneal ectasias, with particular focus on better understanding the factors that drive disease progression and refining diagnostic and prognostic approaches. The uniqueness of this work lies in its integrated analysis of diurnal and age-related variations in corneal morphology measured by Scheimpflug imaging, its detailed profiling of tear mediators and their associations with topographic severity indices, and its investigation of the biochemical impact of therapeutic interventions—especially contact lens wear and corneal cross-linking (CXL).

1. In the first part of the work, we demonstrated that the cornea exhibits a pronounced diurnal rhythm independent of sleep: it is thickest in the morning, while pachymetric and keratometric parameters and the Index of Surface Variance (ISV) fluctuate significantly throughout the day, whereas the axis of astigmatism remains largely stable. In night-shift workers, altered amplitude of thickness fluctuations and more pronounced anterior astigmatism were observed, highlighting the importance of standardizing measurement time points for accurate clinical interpretation.
2. The longitudinal follow-up over 3.6 years confirmed that age and baseline corneal morphology jointly determine the direction and magnitude of structural change. This observation underscores that normal aging and individual baseline biomechanical profiles both influence corneal remodeling over time, an insight that should inform

clinical decision-making—for instance, in refractive surgery planning or the early detection of KC.

3. A comparative analysis of tear biomarkers revealed a novel diagnostic opportunity: for the first time, we showed that the proteolytic activity of tears differs between pellucid marginal degeneration (PMD) and KC, particularly regarding MMP-9 levels. This finding may support clinicians in the often-challenging differential diagnosis of ectatic disorders, where therapeutic and prognostic implications differ.
4. We also mapped in detail the relationship between KC severity indices (e.g., K2, ISV, IHD, KI) and the tear mediator network. We found that levels of IL-6, IL-13, CXCL8, CCL5, MMP-9, MMP-13, tPA, and NGF correlate with disease severity and exhibit age- and stage-dependent effects. These results reinforce the concept that KC is not purely a biomechanical disorder but is influenced by a dynamic inflammatory and proteolytic milieu actively shaping corneal degradation.
5. A particularly important clinical observation was the strong positive association between asthma bronchiale and KC severity, as reflected by the Standardized Pentacam Score. This raises the possibility that systemic allergic and inflammatory conditions contribute to progressive corneal structural weakening, suggesting that atopic or asthmatic KC patients may require closer monitoring and earlier therapeutic intervention.
6. Our investigation of contact lens wear, especially with rigid gas-permeable (RGP) lenses, revealed complex biochemical consequences. We observed significant changes in tear mediator profiles—including IL-6, CXCL8, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, NGF, EGF, and PAI-1—indicating disruption of the proteolytic–inhibitory balance. These findings suggest that long-term lens wear may influence disease progression, an insight that could inform more personalized contact lens strategies in KC management.
7. The biochemical response to CXL was analyzed in unprecedented detail, providing novel insight into its therapeutic mechanism. We showed that levels of several cytokines (e.g., IL-6, IL-13, IL-17A, IFN γ , CXCL8), matrix-degrading enzymes (MMP-13, tPA, PAI-1), and growth factors (EGF, NGF) undergo significant post-treatment changes, correlating with Pentacam-based structural stabilization. These data suggest that CXL is not only a mechanical strengthening procedure but also triggers complex molecular remodeling that may enhance its therapeutic efficacy.
8. Finally, our progression-prediction analysis confirmed that combining tear mediators into predictive models can substantially improve prognostic accuracy. Notably, the IL-13 + NGF pair achieved outstanding performance (specificity and positive predictive value 100%, negative predictive value 93%, sensitivity 80%), outperforming conventional Pentacam-based models. This biomarker-driven approach offers a promising pathway toward non-invasive, personalized risk stratification and optimized timing of interventions.

8. JÖVŐBELI KUTATÁSI IRÁNYOK

A keratoconus (KC) és egyéb corneális ectasiák patomechanizmusának megértése az elmúlt évtizedben jelentős előrelépéseket mutatott, azonban a betegség progresszióját meghatározó molekuláris és biomechanikai folyamatok továbbra sem teljesen feltártak. A jelen disszertáció eredményei számos új kutatási lehetőséget jelölnek ki, amelyek hozzájárulhatnak a diagnosztika és prognosztika pontosításához, valamint a célzott, személyre szabott terápiás beavatkozások fejlesztéséhez.

Az első, kiemelten fontos irány a biomarker-alapú patomechanizmus-feltárás elmélyítése. A könnyfilmben mérhető mediátorok, különösen a mátrix-metalloproteinázok (MMP-k), azok szöveti inhibitoraik (TIMP-ek), valamint a fibrinolízis kulcselemei, a szöveti plazminogén aktivátor (tPA) és annak inhibitora (PAI-1) részletes, kvantitatív és funkcionális szintű vizsgálata elengedhetetlen a KC progressziójának jobb megértéséhez. Nem elegendő pusztán a koncentrációk meghatározása; szükséges az enzimatis aktivitás és a proteolitikus egyensúly dinamikájának feltérképezése, amely feltárhatja a szaruhártya biomechanikai gyengülését és az ectasiás átalakulást kiváltó kulcsfolyamatokat. Az így nyert ismeretek új molekuláris célpontokat kínálhatnak a betegség lassítására vagy megállítására.

Kiemelt klinikai jelentőséggel bír a progressziót előrejelző modellek fejlesztése és multicentrikus validálása. Eredményeink alapján az IL-13 és NGF kombinációja kiemelkedő diagnosztikai és prognosztikai teljesítményt mutatott, meghaladva a hagyományos tomográfiás mutatók predikciós képességét. A jövőben kulcsfontosságú e biomarkerpár prospektív, többcentrumos vizsgálata, amely megerősítheti klinikai alkalmazhatóságát és általánosíthatóságát különböző populációkban. Emellett további többmarkeres predikciós panelek kidolgozása és validálása alapot adhat a személyre szabott, korai terápiás döntéshozatalhoz, különösen a cornea cross-linking (CXL) kezelés indikációjának és időzítésének pontosabb meghatározásában.

Jelentős potenciál rejlik az integrált, noninvazív diagnosztikai és prognosztikai eszközök fejlesztésében is. A könnyfilm biomarkerprofiljának kombinálása a modern képalkotó módszerekkel, például a Scheimpflug-alapú Pentacam tomográfiával vagy az elülső szegmentum optikai koherencia tomográfiával (AS-OCT) lehetőséget adhat olyan multimodális predikciós modellek létrehozására, amelyek képesek pontosabban azonosítani a progresszió kockázatát. Az ilyen algoritmusok beépítése a mindennapi klinikai gyakorlatba elősegítheti a korai felismerést és a progressziót megelőző, személyre szabott beavatkozások időben történő megkezdését.

A jövőbeli vizsgálatoknak érdemes külön figyelmet szentelniük a kontaktlencse-viselés és más iatrogén tényezők hatásmechanizmusának feltárására. Eredményeink arra utalnak, hogy a rigid gázáteresztő (RGP) kontaktlencsék hosszú távú viselése megváltoztatja a könnyfilm gyulladáscsökkentő és proteolitikus egyensúlyát, ami potenciálisan befolyásolhatja a KC progresszióját. A jövőbeli kutatások célja lehet ezen időfüggő biokémiai változások pontos feltérképezése, amely hozzájárulhat olyan új lencseanyagok és -dizájnok fejlesztéséhez, amelyek minimalizálják a szaruhártya károsodását és lassítják az ectasia előrehaladását.

Klinikailag szintén ígéretes irány a célzott gyulladáscsökkentő és proteáz-inhibitoros terápiák értékelése. A könnyfilm proteolitikus egyensúlyát helyreállító lokális beavatkozások, proteázgátlók vagy citokin-ellenes készítmények új lehetőséget kínálhatnak a KC progressziójának lassítására, különösen a CXL-kezelést követő érzékeny időszakban. E terápiák hatékonyságának és biztonságosságának igazolása jól megtervezett, prospektív, kontrollált klinikai vizsgálatokkal elengedhetetlen.

Szintén kiemelt kutatási terület a CXL-kezelés utáni molekuláris válasz hosszú távú nyomon követése. Az időben változó gyulladáscsökkentő és proteolitikus mintázatok követése lehetővé teszi a terápia hatásmechanizmusának mélyebb megértését, valamint a posztoperatív kezelési stratégiák finomhangolását. A jövőben ezek a biomarker-alapú követési modellek akár személyre szabott döntéstámogató algoritmusok alapjául is szolgálhatnak.

Végül, de nem utolsósorban szükséges a szisztémás gyulladáscsökkentő állapotok és atópiás betegségek, az asthma bronchiale hatásának részletes feltárása. A jelen munka eredményei szerint az asthma fennállása szoros összefüggést mutat a KC súlyosságával, ami arra utal, hogy

a szisztémás immunológiai környezet befolyásolhatja a cornea szerkezeti átalakulását és a terápiás válaszokat. Nagy esetszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek ezen összefüggések tisztázásához, valamint olyan immunológiai endofenotípusok azonosításához, amelyek segítségével a magas kockázatú betegek célzottan követhetők és kezelhetők.

Összegzésként a jövőbeli kutatások kulcsa a strukturális képzőanyag és a könnyfilm biomarkerek integrált értékelése, valamint az ezekből épülő előrejelző modellek klinikai hitelesítése. A molekuláris mechanizmusok mélyebb megértése és a prediktív algoritmusok fejlesztése lehetővé teszi a keratoconus korai felismerését, a személyre szabott rizikó-stratifikációt, valamint a célzott, időben megkezdett terápiás beavatkozásokat. E megközelítés hosszú távon jelentősen javíthatja a betegek prognózisát és életminőségét, miközben új korszakot nyithat a modern corneális betegségek személyre szabott kezelése terén.

9. FUTURE DIRECTIONS

Although the present dissertation has contributed to a more integrated understanding of the structural, biomechanical, and biochemical underpinnings of keratoconus (KC) and related ectatic corneal disorders, several important questions remain open. Future research should aim to expand and clinically translate these findings through systematic, mechanistic, and multicenter approaches.

A first critical avenue is the comprehensive characterization of the tear film mediator network, with particular focus on matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), as well as key regulators of fibrinolysis such as tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Beyond simple concentration measurements, there is a pressing need to examine enzymatic activity and the dynamic balance between proteolysis and inhibition over time. Such work could illuminate the molecular mechanisms that weaken corneal biomechanics and drive the ectatic transformation, ultimately refining both disease models and therapeutic targets.

A second, clinically urgent direction is the development and validation of predictive models for KC progression. The combination of interleukin-13 (IL-13) and nerve growth factor (NGF) demonstrated outstanding prognostic performance in this dissertation, outperforming conventional Pentacam-based indices. Prospective, multicenter studies are now needed to confirm its reproducibility and generalizability across diverse populations and clinical settings. In parallel, multi-marker panels integrating additional inflammatory and proteolytic mediators should be constructed and externally validated to support personalized early therapeutic decision-making, including the timing and indication for corneal cross-linking (CXL).

A third promising field is the integration of noninvasive biochemical and imaging modalities into multimodal diagnostic and prognostic tools. Combining tear film biomarker profiling with advanced anterior segment imaging—such as Scheimpflug tomography and anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT)—could enable more robust, individualized risk stratification. Embedding these algorithms into routine clinical workflows may facilitate earlier detection of progressive disease and allow timely, targeted interventions to preserve visual function.

Another essential focus should be the mechanistic exploration of contact lens–induced corneal remodeling and potential iatrogenic effects. The present findings suggest that rigid gas-permeable (RGP) lenses may alter proteolytic activity and inflammatory mediator balance over time, with possible implications for KC progression. Future studies should map the temporal dynamics of RGP-induced biochemical changes in detail, informing the development of new lens materials and designs that minimize corneal stress and preserve biomechanical stability.

Building on the observed molecular alterations, targeted anti-inflammatory and protease-inhibiting therapies merit evaluation as adjunctive treatments. Local interventions aimed at restoring proteolytic equilibrium—such as topical protease inhibitors or cytokine-directed agents—could slow or halt KC progression, particularly in the vulnerable post-CXL period when the cornea may remain susceptible to remodeling. Rigorous prospective, controlled clinical trials will be essential to assess both safety and efficacy before these strategies can be translated into standard care.

In parallel, the longitudinal monitoring of the molecular response to CXL should be pursued. Detailed tracking of inflammatory and proteolytic changes after treatment could not only clarify the therapeutic mechanism but also guide personalized post-operative management, including risk-adapted follow-up intervals and adjunctive pharmacologic modulation to maximize long-term stability.

Finally, the role of systemic atopic disease and chronic inflammation in KC progression deserves targeted investigation. The strong association between asthma and disease severity demonstrated in this work underscores the need for large-scale, prospective studies to disentangle the immunological endophenotypes that may drive corneal weakening. Identifying such systemic risk factors could enable more tailored monitoring and intervention strategies, especially for high-risk patient subsets with allergic or inflammatory comorbidities.

Together, these future directions outline a pathway toward personalized, mechanism-based care in keratoconus. By combining molecular profiling, advanced imaging, and predictive modeling, future research can move beyond purely morphological staging to a biologically informed risk stratification system. Such an approach could redefine how clinicians decide when and how to intervene, from optimizing contact lens strategies to timing CXL or exploring novel adjunctive therapies. Multicenter collaboration, standardized protocols, and the integration of artificial intelligence into data analysis will be crucial to translate these innovations into real-world ophthalmic practice, ultimately improving visual outcomes and quality of life for patients with KC and other ectatic disorders.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Disszertációt megalapozó közlemények (tematikus sorrendben, Publikációs lista (PULI) sorszámmal):

1. Aszalós, Zsuzsa Zakarné; Kolozsvári, Bence Lajos; Lénárt, Vivien; Pásztor, Dorottya; Hassan, Ziad; Surányi, Éva; Chaker, Reda; **Fodor, Mariann**. Sleep deprivation and **corneal chronobiology**: reevaluating overnight corneal changes. SCIENTIFIC REPORTS 15: 1Paper: 801, 12 p. (2025) IF: 3.9 * (PULI: 40)
2. Vitályos, Géza; Kolozsvári, Bence Lajos; Németh, Gábor; Losonczy, Gergely; Hassan, Ziad; Pásztor, Dorottya; **Fodor, Mariann**. Effects of **aging** on corneal parameters measured with Pentacam in healthy subjects SCIENTIFIC REPORTS 9: 1Paper: 3419, 9 p. (2019) IF: 3.998; Független idéző: 28 Függő idéző: 1 Összesen: 29; (PULI: 24)
3. Pásztor, Dorottya; Kolozsvári, Bence Lajos; Csutak, Adrienne; Berta, András; Hassan, Ziad; Ujhelyi, Bernadett; Gogolák, Péter; **Fodor, Mariann**. **Tear Mediators in Corneal Ectatic Disorders**. PLOS ONE 11: 4, Paper: e0153186, 9 p. (2016) IF: 2.806; Független idéző: 15 Összesen: 15; (PULI: 20)
4. Kolozsvári, Bence Lajos; Petrovski, Goran; Gogolák, Peter; Rajnavölgyi, Eva; Toth, Flora; Berta, András; **Fodor, Mariann**. Association between Mediators in the Tear Fluid and the **Severity of Keratoconus**. OPHTHALMIC RESEARCH 51: 1pp. 46-51, 6 p. (2014) IF: 1.422; Független idéző: 37 Függő idéző: 4 Összesen: 41; (PULI: 18)
5. Dorottya, Pásztor; Bence, Lajos Kolozsvári; Adrienne, Csutak; András, Berta; Ziad, Hassan; Beáta, Andrea Kettesy; Péter, Gogolák; **Mariann, Fodor**. Scheimpflug Imaging Parameters Associated with Tear Mediators and Bronchial **Asthma** in Keratoconus. JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 2016 Paper: 9392640, 7 p. (2016) IF: 1.712; Független idéző: 9 Függő idéző: 1 Összesen: 10; (PULI: 19)
6. Kolozsvári, BL; Berta, A; Petrovski, G; Mihaltz, K; Gogolák, P; Rajnavölgyi, E; Hassan, Z; Szeles, P; **Fodor, M**. Alterations of tear mediators in patients with keratoconus after **corneal crosslinking** associate with corneal changes. PLOS ONE 8: 10Paper: e76333, 8 p. (2013) IF: 3.534; Független idéző: 38 Függő idéző: 1 Összesen: 39, (PULI: 16)
7. **Fodor, M**; Kolozsvári, BL*; Petrovski, G; Kettesy, BA; Gogolák, P; Rajnavölgyi, E; Ujhelyi, B; Modis, L; Petrovski, BE; Szima, GZ; Berta, A; Facskó, A. Effect of **Contact Lens Wear** on the Release of Tear Mediators in Keratoconus. EYE AND CONTACT LENS - SCIENCE AND CLINICAL PRACTICE 39: 2pp. 147-152, 6 p. (2013) IF: 1.679; Független idéző: 28 Függő idéző: 3 Összesen: 31, (PULI: 15)
8. **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**. OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION 29: 6pp. 1090-1101., 12 p. (2021) IF: 3.728 Független idéző: 15 Összesen: 15, (PULI: 33)

Disszertáció témájában íródott magyar közlemény:

1. Kolozsvári, B; **Fodor, M**; Szima, G Z; Kettesy, B; Ujhelyi, B; Rajnavölgyi, É; Gogolák, P; Berta, A; Petrovski, G; Facskó, A. A kontaktlencse-viselés hatása a könnyben lévő mediátorokra keratoconus esetén. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 148: 3-4pp. 129-133, 5 p. (2011); (PULI: 13)

Egyéb, jelen értekezéshez nem felhasznált, angol nyelvű közlemények listája:

Fodor, M; Facsko, A; Rajnavolgyi, E; Harsfalvi, J; Bessenyei, E; Kardos, L; Berta, A. Enhanced release of IL-6 and IL-8 into tears in various anterior segment eye diseases. *OPHTHALMIC RESEARCH* 38: 4pp. 182-188, 7 p. (2006)

Fodor, M; Facsko, A; Berenyi, E; Sziklai, I; Berta, A; Pfliegler, G. Transient Visual Loss Triggered by Scuba Diving in a Patient with a Petrous Epidermoid and Combined Thrombotic Risk Factors. *PATHOPHYSIOLOGY OF HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS* 36: 6pp. 311-314, 4 p. (2007)

Fodor, M; Nagy, V; Berta, A; Tornai, I; Pfliegler, G. Hepatitis C virus presumably associated bilateral consecutive anterior ischemic optic neuropathy. *EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY* 18: 2pp. 313-315, 3 p. (2008)

Fodor, M; Gogolak, P; Rajnavolgyi, E; Berta, A; Kardos, L; Modis, L; Facsko, A. Long-term kinetics of cytokine responses in human tears after penetrating keratoplasty. *JOURNAL OF INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH* 29: 7pp. 375-379, 5 p. (2009)

Fodor, M; Petrovski, G; Moe, MC; Biro, Z; Nemeth, G; Dinya, Z; Tornai, Ildiko; Ujvari, T; Berta, A; Facsko, A. Spectroscopic study of explanted opacified hydrophilic acrylic intraocular lenses. *ACTA OPHTHALMOLOGICA* 89: 2pp. e161-e166, 6 p. (2011)

Modis, L Jr; Szalai, E; Facsko, A; **Fodor, M;** Komar, T; Berta, A. Corneal transplantation in Hungary (1946-2009). *CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY* 39: 6pp. 520-525, 6 p. (2011)

Fodor, M; Petrovski, G; Pásztor, D; Gogolak, P; Rajnavolgyi, E; Berta, A. Effects of awakening and the use of topical dexamethasone and levofloxacin on the cytokine levels in tears following corneal transplantation. *JOURNAL OF IMMUNOLOGY RESEARCH* 2014 Paper: 570685, 8 p. (2014)

Pásztor, Dorottya; Berta, András; Kolozsvári, Bence Lajos; Gogolák, Péter; Rajnavölgyi, Éva; **Fodor, Mariann.** Cytokine Profile in Tears of Patients following Autokeratoplasty-Immunological Implications. *INTERNATIONAL JOURNAL OF AUTOIMMUNE DISORDERS AND THERAPY* 1: 1Paper: 103, 7 p. (2015)

Pásztor, D; Kolozsvári, BL; Losonczy, G; **Fodor, M.** Femtosecond laser-assisted keratoplasty combined with cataract extraction in a patient with keratoconus and oculocutaneous albinism. *INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY* 64: 3pp. 246-248, 3 p. (2016)

Kolozsvári, Bence L; Losonczy, Gergely; Pásztor, Dorottya; **Fodor, Mariann.** Correction of irregular and induced regular corneal astigmatism with toric IOL after posterior segment surgery: a case series. *BMC OPHTHALMOLOGY* 17: 1Paper: 3, 6 p. (2017)

Orosz, O; Rajta, I; Vajas, A; Takacs, L; Csutak, A; **Fodor, M;** Kolozsvari, B; Resch, M; Senyi, K; Lesch, B et al. Myopia and Late-Onset Progressive Cone Dystrophy Associate to LVAVA/MVAVA Exon 3 Interchange Haplotypes of OpsinGenes on Chromosome X. *INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY AND VISUAL SCIENCE* 58: 3pp. 1834-1842, 9 p. (2017)

Orosz, Orsolya; **Fodor, Mariann;** Balogh, István; Losonczy, Gergely. Relative anterior microphthalmos in oculodentodigital dysplasia. *INDIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY* 66: 2pp. 334-336, 3 p. (2018)

Aranyosi, Janos K.; Deli, Tamas; Erdei, Annamaria; Toth, Geza; Jakab, Attila; **Fodor, Mariann;** Nagy, Endre V.; Ujhelyi, Bernadett. Unusual onset of thyroid associated orbitopathy during pregnancy: case report and review of literature. *BMC ENDOCRINE DISORDERS* 20: 1Paper: 183, 5 p. (2020)

Aranyosi, Janos K.; Galgoczi, Erika; Erdei, Annamaria; Katko, Monika; **Fodor, Mariann**; Ujhelyi, Zoltan; BacsKay, Ildiko; Nagy, Endre V.; Ujhelyi, Bernadett. Different Effects of Cigarette Smoke, Heated Tobacco Product and E-Cigarette Vapour on Orbital Fibroblasts in Graves' Orbitopathy; a Study by Real Time Cell Electronic Sensing. MOLECULES 27: 9 Paper: 3001, 14 p. (2022)

Balla, Szabolcs; Vajas, Attila; Pásztor, Orsolya; Rentka, Anikó; Lukucz, Balázs; Kasza, Márta; Nagy, Attila; **Fodor, Mariann**; Nagy, Valéria. Analysis of the Association between Retinal Artery Occlusion and Acute Ischaemic Stroke/ST-Elevation Myocardial Infarction and Risk Factors in Hungarian Patients. MEDICINA-LITHUANIA 59: 9 Paper: 1680, 11 p. (2023)

Bajdik, Beáta; Vajas, Attila; Kemenes, Gréta; **Fodor, Mariann**; Surányi, Éva; Takács, Lili. Prediction of long-term visual outcome of idiopathic full-thickness macular hole surgery using optical coherence tomography parameters that estimate potential preoperative photoreceptor damage. GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY 262: 10pp. 3181-3189, 9 p. (2024)

Kolozsvári, Bence Lajos; Surányi, Éva*; Aszalós, Zsuzsa Zakarné; Lénárt, Vivien; Chaker, Reda; Vitályos, Géza; **Fodor, Mariann**. Decades of Night-Shift Work Induce Diurnal Disruption and Corneal Adaptations: Evidence from Pentacam Analysis. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 22: 4 Paper: 474, 12 p. (2025)

Egyéb, jelen értekezéshez nem felhasznált, magyar nyelvű közlemények listája:

Fodor, Mariann; Tsorbatzoglou, Alexis; Vámosi, Péter; Berta, A. Phacoemulsificatio hatására bekövetkezett szemnyomásváltozás a korai posztoperatív szakban nem glaucomás betegeken. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 140: 1pp. 33-35, 3 p. (2003)

Tsorbatzoglou, Alexis; **Fodor, Mariann**; Vámosi, Péter; Németh, Gábor; Berta, András. Tapasztalataink glaucomás szemeken végzett phacoemulsificatióval. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 140: 3pp. 183-186, 4 p. (2003)

Fodor, M; Berta, A; Módis, L. A könnyfilm-beszáradási teszt szerepe a száraz szem diagnosztikájában. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 144: 4pp. 191-195, 5 p. (2007)

Fodor, M; Facskó, A; Rajnavölgyi, É; Hársfalvi, J; Berta, A. Interleukin-6 meghatározása humán könnyből a szem elülső szegmentumát érintő állapotokban. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 144: 2pp. 61-64, 4 p. (2007)

Módis, L; **Fodor, M**; Berta, A. A conjunctivális impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 144: 4pp. 171-175, 5 p. (2007)

Fodor, M; Berta, A; Rajnavölgyi, É; Gogolák, P; Facskó, A. Pro-és anti- inflammatorikus citokinek meghatározása perforáló keratoplasticán átesett betegek könnyéből. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 146: 2pp. 43-46, 4 p. (2009)

Módis, L; Kettesy, B; Szalai, E; **Fodor, M**; Berta, A. Endotheliális keratoplasztikával szerzett tapasztalatok. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 146: 2pp. 35-41, 7 p. (2009)

Fodor, M; Kolozsvári, B; Rajnavölgyi, É; Gogolák, P; Petrovski, G; Berta, A. Autokeratoplasztika kapcsán végzett citokinmeghatározások. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 148: 3-4pp. 101-106. 6 p. (2011)

Fodor Mariann. A leggyakoribb nyári szemészeti fertőzések. HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 24: 6pp. 241-244, 4 p. (2019)

Fodor, Mariann. A leggyakoribb szemészeti fertőzések. GYÓGYSZERÉSZ TOVÁBBKÉPZÉS 13: 6pp. 91-93, 3 p. (2019)

Fodor, Mariann; Pásztor, Dorottya; Pásztor, Orsolya; Kolozsvári, Bence Lajos. Az adalimumab jelentősége a nem fertőzőes eredetű uveitisek kezelésében. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 2: 157pp. 62-78, 17 p. (2020)

Kolozsvári, Bence Lajos; Emri, Gabriella; Csonka, Tamás; Tönköl, Tamás; **Fodor, Mariann.** A szemhéjtumorok eltávolítása és kezelése. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 157: 2pp. 94-102, 9 p. (2020)

Losonczy, Gergely; Orosz, Orsolya; Vajas, Attila; Takács, Lili; Csutak, Adrienne; **Fodor, Mariann;** Kolozsvári, Bence Lajos; Resch, Miklós D; Sényi, Katalin; Lesch, Balázs et al. Nagyfokú rövidlátás és időskori progresszív csapdisztrófia kialakulása az opszin gén 3-as exonjában található haplotípusok következtében. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 157: 2pp. 156-163, 8 p. (2020)

Nagy, Valéria; Módis, László; **Fodor, Mariann.** Color Doppler-ultrahangvizsgálat nem arteritises elülső iszkémiás opticus neuropathiás betegeken. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 157: 2pp. 103-107, 5 p. (2020)

Polyák-Pásztor, Dorottya; Kolozsvári, Bence Lajos; **Fodor, Mariann.** Könnyvizsgálatok a Debreceni Szemklinikán: a kezdetektől napjainkig. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 157: 2pp. 69-74, 6 p. (2020)

Vajas, Attila; Békési, László; **Fodor, Mariann.** A nedves típusú makuladegeneráció újabb kezelési perspektívái. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 157: 2pp. 119-123, 5 p. (2020)

Zöld, Eszter; Surányi, Éva; Erdei, Irén; Jenei, Kluch Lenke; Módis, László; **Fodor, Mariann.** Lamotrigin kiváltotta toxikus epidermális nekrolízis fertilis korú nőbetegekben. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 157: 2pp. 164-168, 5 p. (2020)

Klaus, Laura; Maka, Erika; Szikora, István; Bánusz, Rita; Csákány, Béla; **Fodor, Mariann;** Csóka, Monika. A retinoblastoma kezelésének átalakulása Magyarországon a 90-es évektől napjainkig. GYERMEKGYÓGYÁSZAT 72: 6pp. 416-422, 7 p. (2021)

Fodor, Mariann. Terápiás újdonságok az uveitis kezelésében. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 158: 4pp. 171-191, 21 p. (2021)

Bokor, Ádám; Makhoul, Sára; Pásztor, Orsolya; **Fodor, Mariann.** Autológ neurosenzoros retinatranszplantáció. Esetbemutatás és a maculalyukak sebészetének rövid áttekintése. ORVOSI HETILAP 164: 38pp. 1511-1517, 7 p. (2023)

Makhoul, Sára; Szabó, Viktória; Nagy, Zoltán Zsolt; **Fodor, Mariann.** Bardet–Biedl-szindróma – két BBS10 génvariánssal diagnosztizált beteg esete. SZEMÉSZET / OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA 160: 3pp. 122-127, 6 p. (2023)

Fodor, Mariann. Intermedier uveitiszek. In: Süveges, Ildikó (szerk.) Uveitis. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2023) 179 p. pp. 89-94, 6 p. Könyvrészlet.

Fodor, Mariann; Szekanecz, Zoltán. Az uveitiszek terápiája: Corticosteroid terápiája és immunmoduláció. In: Süveges, Ildikó (szerk.) Uveitis Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2023) 179 p. pp. 53-60, 8 p. Könyvrészlet

Fodor, Mariann; Lukács, Miklós Ágoston; Szekanecz, Zoltán; Nagy, Zoltán Zsolt. A klorokin és hidroxiklorokin okozta toxikus maculopathia: a diagnosztika és a terápiai irányelvek áttekintése a hazai és nemzetközi gyakorlatban [Chloroquine and hydroxychloroquine maculopathy: a review of diagnostic and therapeutic guidelines in Hungarian and international clinical practice] ORVOSI HETILAP 165: 30pp. 1147-1153, 7 p. (2024)

Módis, László; Lukács, Miklós Ágoston; Makhoul, Sára; **Fodor, Mariann.** Harmincéves a Debreceni Cornea Bank. ORVOSI HETILAP 166: 9pp. 341-350, 10 p. (2025)

A teljes közlemény lista MTMT szerint külön csatolva

Scientometria

Könyvrészletek száma: 2

Tudományos folyóiratcikkek száma: 47

Első szerzős folyóiratcikkek száma: 17 (összes hivatkozás: 127)

Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma: 17 (összes hivatkozás: 141)

Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2009-) teljes tudományos folyóiratcikkek száma: 36 (összes hivatkozás: 276)

Az utolsó 10 év (2015-2025) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma: 28 (összes hivatkozás: 129)

Független hivatkozások száma: 324

Hivatkozások teljes száma: 347

Hirsch index: 12

Összesített impakt faktor: 56,728

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni és végtelen hálámat kifejezni egykori PhD témavezetőimnek, Prof. Dr. Berta Andrásnak és Prof. Dr. Facskó Andreának, akik elindítottak tudományos pályámon. Berta Professzor Úr 1999-ben a Szemklinikán rezidensként helyet biztosított számomra, majd húsz éven át a Szemklinika igazgatójaként segítette munkámat. Prof. Dr. Facskó Andrea 1997-ben elérte, hogy a szemészet, mint hivatás minden sejtembe, mint egy mRNS beépüljön. A sziklaszilárd szakmai alapokat tőle megkaphattam, a beteg szeretete és a retinasebészet iránti mély elkötelezettségem tőle eredeztethető. A manualitást igénylő retinasebészet mellett folyamatosan áldozatos segítséget nyújtott a cornea iránti érdeklődésemet táplálva, folyamatosan bátorítva ezen a hosszú úton. Magas szintű szakmai irányítása és értékes tanácsai mind tudományos munkáim során, mind a klinikumban nélkülözhetetlenek számomra a mai napig.

Köszönöm PhD hallgatóimnak, Dr. Polyák- Pásztor Dorottyának, Dr. Vitályos Gézának és Aszalósné Zakar Zsuzsának, hogy együtt dolgozhattunk. Köszönettel tartozom minden szerzőtársamnak, különösen Dr. Kolozsvári Bence férjemnek, a DEKK Szemklinika adjunktusának, hogy végig biztatott a munkám során, és szakmai tapasztalatait hasznosíthattam. Köszönöm, hogy együtt sokkal többek lehettünk, mint külön-külön összeadva, és még négyzetre emelve is.

Szeretném megköszönni Rajnavölgyi Éva Professzornőnek, Prof. Bácsi Attilának, Dr. Gogolák Péternek és a DE ÁOK Immunológiai Intézetnek, hogy kooperációs partnerként két évtizede segítik a kutatásainkat. Köszönöm Dr. Hassan Ziadnak, és az Orbident Kft. asszisztensnőinek, hogy lehetővé tették számomra a Pentacam használatát. Köszönöm a Debreceni Egyetem Klinikai Központnak és az Általános Orvostudományi Karnak, hogy a Szemklinika saját Pentacam készüléket szerezhettek be, ami elengedhetetlen volt a kutatásaim folytatásának az elmúlt években. Köszönöm a DEKK Szemklinika asszisztenseinek a könnyminták gyűjtése során nyújtott segítségét. Köszönetemet fejezem ki Dr. Kardos Lászlónak a húszévnnyi közös munkáért, a statisztikai számítások rendszeres és igényes formában történő elvégzéséért. Szeretném megköszönni a DE Szemészeti Tanszéken dolgozó minden munkatársamnak a türelmet és köszönöm az összes kutatásban résztvevőnek a részvételt. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm kedves rokonomnak, Prof. Sümegi Jánosnak, hogy disszertációm lektorálását kutatói logikával elvégezte és ezzel érdemben emelte annak színvonalát.

Köszönetemet fejezem ki a folyamatosan támaszt nyújtó szüleimnek, valamint öt gyermekemnek a sokrétű és nagyon türelmes támogatásért és szeretetért.

Pályázati támogatások: Debreceni Egyetem Mecenatura pályázat (Keratoconus patofiziológiájának és progresszivitásának vizsgálata könnyből történő mediátorok segítségével (DEOEC Mec-4/2011.)), Debreceni Egyetem Szodoray Lajos ösztöndíj (2017) és Debreceni Egyetem Tudomány finanszírozás 2015-től (keratoconus kutatócsoport).

Fodor Mariann tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása (2025.10.17)
MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	<u>47</u>			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		<u>21</u>	<u>302</u>	<u>324</u>
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		<u>21</u>	0	0
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		0	0	0
összefoglaló közlemény		<u>2</u>	0	0
rövid közlemény		<u>3</u>	<u>22</u>	<u>23</u>
II. Könyvek	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	<u>2</u>			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		<u>2</u>	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		<u>49</u>	<u>324</u>	<u>347</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	<u>49</u>		<u>324</u>	<u>347</u>
V. További tudományos művek	<u>3</u>			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		<u>3</u>	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		0	0	0
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0		0	0
Összes hivatkozás¹			<u>324</u>	<u>347</u>
Hirsch index⁶	<u>12</u>			
g index⁶	<u>18</u>			

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzés teljes folyóiratcikkek száma ²	<u>17</u>	<u>127</u>
Utolsó szerzés teljes folyóiratcikkek száma ²	<u>17</u>	<u>141</u>
A tudományos fokozat (PhD 2009) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	<u>36</u>	<u>276</u>
Az utolsó 10 év (2015-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	<u>28</u>	<u>129</u>
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	<u>41</u>	11,82%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		<u>6</u>
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzésű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat