

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Az összejtterápia jelenlegi és a közeljövőben várható lehetőségei a szemészetben
Korrigáló tórikus műlencse-kalkulátorral kapott elméleti eredmények
Óriás conjunctiva naevus gyermekkorban
Oculobiometrikus paraméterek szemfenéki vénás törzselzáródásban
Műtéti eredményesség epimacularis membránok eltávolítását követően
Hurler-Scheie-szindróma
Posztrefraktív művi keratektázia kezelése
A negatív diszfotopszia áttekintése

Impresszum

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Biró Zsolt

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:**Cataracta és refractív sebészet:**

Dr. Vámosi Péter

Cornea: Dr. Módis László**Glaukóma:** Dr. Holló Gábor**Gyermekszemészet:**

Dr. Récsán Zsuzsanna

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Milibák Tibor**Továbbképzés:** Dr. Kerényi Ágnes**Szerkesztőbizottsági tagok:**Dr. Berta András, Dr. Biró Zsolt,
Dr. Facskó Andrea, Dr. Hammer Helga,
Dr. Kolozsvári Lajos, Dr. Kovács Bálint,
Dr. Rácz Péter, Dr. Salacz György,
Dr. Süveges Ildikó**Angol nyelvi lektorok:**

Dr. Petrovski Goran, Dr. Szabó Áron

Szerkesztőség elérhetősége:office.opht@med.u-szeged.hu vagy
sziklaipal@gmail.com**Kiadja a Promenade Publishing House Kft.**1125 Budapest, Tusnádi u. 19.
Postacím: 1535 Budapest, Pf. 804**Felelős vezető:** a PPH Kft. ügyvezetője**Lapigazgató:** Veress Pálma**Lapmenedzser:** Gyarmati EdinaE-mail: gyarmati.edina@promenade.hu
Tel.: 06-70 427-5086**Marketing asszisztens:** Magyar DóraE-mail: magyar.dora@promenade.hu
Tel.: 06-30 327-4143**Online menedzser:** Barkó ZsoltE-mail: barko.zsolt@promenade.hu
Tel.: 06-70 616-9929**Előfizetési ügyek:** Bakos Attila,E-mail: bakos.attila@promenade.hu
Tel.: 06-30 933-0434**Tördelőszerkesztő:** Kónya Erika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

Nyomdai előállítás: ReálPress Kft.

Felelős vezető: Szlabik Ottó

A kiadvány az MSZT tagjai számára ingyenes,
orvosok számára megrendelhető és előfizethető
a Promenade Publishing House Kft.-nél

Szemészet, © 2017. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent, valamenyny eredeti írásos és képi
anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársaságot illeti. A meg-
jelent anyagoknak, vagy egy részüknek bármely formában való má-
solásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a
Magyar Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

Tartalomjegyzék

Az őssejtterápia jelenlegi és a közeljövőben várható lehetőségei a szemészetben

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

61

Present and future prospects in stem cell therapy in ophthalmology

ALBERT RÉKA, SZABÓ DÓRA, VERÉB ZOLTÁN, PETROVSKI GORAN

A hátsó cornealis felszín hatásával is korrigáló tórikus műlencse-kalkulátorral kapott elméleti eredmények*Theoretical results obtained with a toric intraocular lens calculator considering even the effect of the posterior corneal surface*

NÉMETH GÁBOR, MÓDIS LÁSZLÓ

82

Óriás conjunctiva naevus gyermekkorban. Esetismertetés*Giant conjunctival nevus in childhood — Case report*

TÓTH-MOLNÁR EDIT, VIZVÁRI ESZTER, SKRIBEK ÁKOS, VÖRÖS ANDRÁS

87

Oculobiometrikus paraméterek szemfenéki vénás törzselzáródásban*Oculobiometric parameters in central retinal vein occlusion*SZIGETI ANDREA, ECSEDY MÓNIKA, SCHNEIDER MIKLÓS,
HORVÁTH HAJNALKA, LESCH BALÁZS, NAGY ZOLTÁN ZSOLT,
RÉCSÁN ZSUZSANNA

91

Műteti eredményesség a különböző morfológiai csoportba sorolt epimacularis membránok eltávolítását követően*Surgical outcomes after removal of epiretinal membranes classified by OCT into different morphological groups*HÁRI-KOVÁCS ANDRÁS, SOÓS JUDIT, GYETVAI TAMÁS, VERÉB ZOLTÁN,
VÉGH MIHÁLY, FACSKÓ ANDREA

97

Hurler-Scheie-szindróma. Esetismertetés*Hurler-Scheie syndrome — Case report*

KÖLKEDI ZSÓFIA, BIRÓ ZSOLT

102

Posztrefraktív művi keratektázia kezelése cross-linking eljárással és lamellaris keratoplasztikával. Esetismertetés*Treatment of iatrogenic keratectasia with corneal collagen cross-linking and anterior lamellar keratoplasty — case report*KISS HUBA J., POPPER-SACHETTI ANDREA, KRÁNITZ KINGA,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT

106

A negatív diszfotopszia áttekintése*Summary of negative dysphotopsia*

RUPNIK ZSÓFIA, ARGAY AMANDA, VÁMOSI PÉTER

111

Dr. Hagyaróssy Gizella (1946–2017)

115

Az őssejtterápia jelenlegi és a közeljövőben várható lehetőségei a szemészetben

ALBERT RÉKA DR.¹, SZABÓ DÓRA DR.¹, VERÉB ZOLTÁN DR.¹, PETROVSKI GORAN DR.^{1,2}

¹Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea, egyetemi tanár)

²Centre of Eye Research, Department of Ophthalmology, Oslo University Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway (Igazgató: Prof. Dr. Goran Petrovski, egyetemi tanár)

A szem az egyik legfontosabb érzékszervünk, a látás pedig az életminőséget jelentősen befolyásoló tényező. A WHO 2012-es adatai szerint a világon 285 millió látáskárosult ember él, amelyből 39 millióan vakok. Minden igyekezetünk ellenére számos látáskárosodáshoz vezető betegségnek egyelőre nincs definitív terápiája. Ezek a betegségek jelentős terheket jelentenek mind az egyén mind a társadalom számára. Az utóbbi évtizedekben az őssejtekkel kapcsolatos kutatások száma robbanásszerűen megemelkedett és ennek eredményeképpen nem várt távlatok nyíltak meg az orvostudomány számára.

Jelen összefoglaló célja betekintést nyújtani az őssejtek szemészeti felhasználhatóságába, a terápiás célpontok, folyamatban lévő klinikai vizsgálatok bemutatása természetesen az alapfogalmaktól indulva.

Present and future prospects in stem cell therapy in ophthalmology

The eye is one of the most important sensory-organs and vision significantly affects the quality of life. According to the World Health Organization's database, there were 285 million visually impaired people worldwide in 2012, out of which 246 million had low vision and 39 million were blind. Despite many attempts, most of the diseases leading to blindness have no definitive treatment yet. These diseases give significant burdens for both individuals and society. Due to the explosive increase of stem cell research in the last decades, numerous unexpected prospects for medicines have been revealed.

The aim of this article is to summarise the possibilities of stem cell therapy related to ophthalmology, highlight the therapeutic possibilities and discuss ongoing clinical trials from basic definitions and beyond.

KULCSSZAVAK

embrionális őssejtek, indukált pluripotens őssejtek, cornea, retina, RPE, trabeculum, őssejtek, sejttérápia

KEYWORDS

embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, cornea, retina, RPE, trabeculum, stem cells, cell therapy

ŐSSEJTEK

Az őssejtek olyan differenciálatlan sejtek, amelyek képesek önmaguk változatlan formában való fenntartására (önmegújítás) valamint differenciációval speciális sejtek/szövetek létrehozására (differenciációs potenciál). Az őssejteket a nemzetközi szakirodalom „stem” azaz „törzs” sejtnek nevezi, amely a fa-

törzsre, illetve családfa szavakra utal.

Differenciációs potenciál mértéke szerint a sejteket több csoportba sorolhatjuk: a legnagyobb differenciációs potenciállal rendelkeznek (azaz gyakorlatilag bármivé tudnak differenciálódni, akár extraembriónális akár embrionális szöveté) a totipotens sejtek. A totipotens sej-

tekhez képest egyre „elkötelezettebbek” és egyre kisebb differenciációs potenciállal rendelkeznek a pluripotens, multipotens, unipotens sejtek, a sor végén pedig a (terminálisan) differenciált sejtek állnak.

A totipotens sejtek az egész szervezet, mi több extraembriónális szövetek létrehozására is képesek, pl.

megtermékenyített petesejt. Az embrionális őssejtek, amelyek mindhárom csíralemez kialakítására képesek, pluripotensek. A multipotens őssejtek már valamivel differenciáltabbak a pluripotens sejteknél: sok, de nem mindenféle testi sejt létrehozására képesek, pl. hematopoetikus őssejtek, amelyből a vér alakos elemei képződnek. Az unipotens sejtek pedig csak egy speciális sejt típus létrehozására képesek, pl. limbális őssejtek, amelyből a cornea epithelsejtjei képződnek (1). Az őssejteket három csoportba sorolhatjuk: embrionális őssejtek, felnőtt szöveti őssejtek, illetve indukált pluripotens őssejtek (1. ábra).

Embrionális őssejtek (embryonic stem cells, ESC)

A humán ESC-eket az in vitro fertilizáció során beültetésre nem kerülő megtermékenyített petesejtekből hozzák létre, a donor írásos beleegyezését követően. Blasztociszta állapotban a belső sejtöregből izolált sejtek sejt kultúrában való tenyésztésével nyerhetők ESC-kolonciák, amelyek megfelelő körülmények között végtelen számú osztódásra képesek, illetve mindhárom csíralemez sejtjeivé képesek differenciálódni (azaz pluripotensek!). 1981-ben sikerült először korai egér embriókból ESC-eket izolálni, majd 1998-ban *James Thomson* izolált először emberi ESC-eket (2). Kezdetben az embrionális sejtek megtapadását és táplálását elősegítő egér fibroblaszt – ún. „etető”

azaz feeder – sejtrétegen tenyésztették az ESC-eket, azonban ma már feeder sejtek nélkül is lehetséges mindez, kiküszöbölve ezzel vírusok és más makromolekulák ESC-be való átjutását (3, 4).

Számos jogi és etikai vita miatt azonban több országban törvény tiltja az embriókkal és embrionális őssejtekkel való kísérletezést.

Felnőtt szöveti őssejtek vagy progenitor sejtek (progenitor cells, PC)

A szöveti őssejtek egy adott szöveten/szerven belüli differenciálatlan sejtek, amelyek képesek önmegújításra, valamint differenciálódni az adott szövetre/szervre jellemző egy vagy többféle specifikus sejté (multi- vagy unipotensek!). Számos szervben/szövetben fedeztek fel PC-t, köztük a csontvelőben, bőrben, fogban, béltraktusban, de az agyban és a szemben is.

Általánosan elfogadott észrevétel, hogy a PC-k az adott szöveten belül kismennyiségben, egy speciális mikro környezetben ún. niche-ben találhatóak, és ott akár hosszú időn át nem osztódnak (quiescent-csendes sejt) míg szükség nincs a szövet fenntartásához (betegség vagy sérülés kapcsán) további sejtekre. Van azonban olyan szövetek (pl. bél, bőr, limbus) ahol a PC-k folyamatosan osztódva biztosítják a szöveti regenerációt az egyed teljes élete során.

In vitro körülmények között a PC-k csak korlátozott mértékben szapo-

ríthatók, ennek oka részben a programozott élethossz (telomer hossz), illetve a speciális mikro környezet hiánya.

Napjainkban az őssejt-terápia túlnyomórészt PC-eket használ, a leginkább elterjedt a mezenchimális őssejtek (mesenchymal stem cells, MSC) használata.

Definíció szerint a MSC-k olyan őssejtek, amelyek képesek csont, zsír és porc létrehozására, képesek műanyag tenyésztőedényhez kitapadni és bizonyos sejt felszíni fehérjéket kifejeznek (CD73, CD90, CD105), másokat pedig nem (CD45, CD14, CD19) (5). Számos szervben megtalálhatóak, pl. csontvelő, köldökzsinórvér, zsírszövet, így izolálásuk relatíve könnyű.

A MSC-k regeneratív és immun-suppresszív hatásuknak köszönhetően allogén transzplantációra is alkalmasak (6). Az MSC-k képesek migrálni és beépülni a sérült szövetekbe (7), neurotrofikus faktorok kibocsátásának köszönhetően neuroprotektóra is alkalmasak (8).

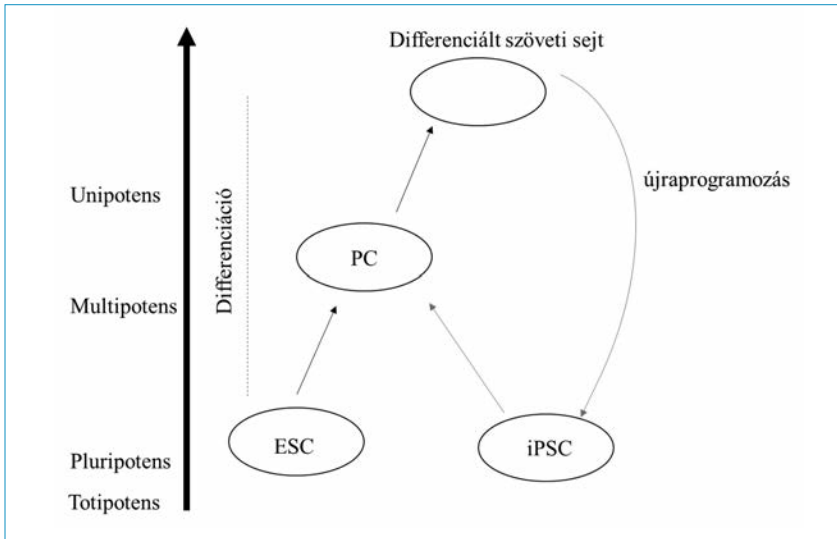
Indukált pluripotens őssejtek (induced pluripotent stem cells, iPSC)

Az embriogenezis és az ESC-k tanulmányozása során felfedezett kulcsfontosságú transzkripciós faktorok és gének alapján 2006-ban *Yamanaka és munkatársai* négy transzkripciós faktor fehérje (Oct4, SOX2, a Klf4 és a c-Myc) túlexpresszáltatása révén először egér, majd pedig humán fibroblaszt sej-

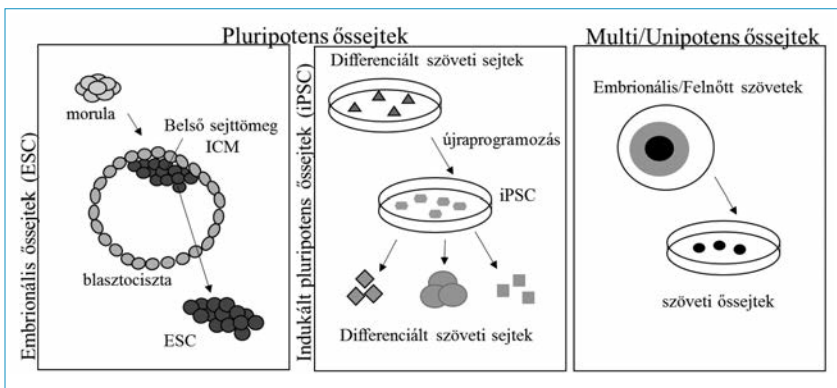
Rövidítésjegyzék:

AMD: age-related macular degeneration (időskori macula degeneráció); BMP-4: bone morphogenetic protein 4; CD105: endoglin; CD 14: cluster of differentiation 14; CD19: B-lymphocyte antigen; CD45: Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C; CD73: 5'-nucleotidase; CD90: thymocyte differentiation antigen 1; CHX10: ceh-10 homeo domain containing homolog; CK (CK3, CK5, CK8, CK12, CK14, CK18): citokeratin; C-MYC: v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog; CNTF: ciliary neurotrophic factor (sugártest eredetű neurotrófikus faktor); CSPC: cornea stromal progenitor cells (cornea stroma progenitor sejtek); CTGF: kötőszöveti növekedési faktor (connective tissue growth factor); ECM: extracelluláris mátrix; ESC: embryonic stem cells (embrionális őssejtek); FGF fibroblast growth factor; FOXC1: forkhead box transcription factor; HAM: human amnion membrane (humán amnion membrán); IOP: intraocular pressure (szemnyomás); iPSC: induced pluripotent stem cells (indukált pluripotens őssejt); KLF4: kruppel-like factor 4; LMAF: neural retina leucine zipper; LMX1B: LIM homeobox transcription factor 1-beta; LSC: limbal stem cells (limbális őssejtek); LSCD: limbal stem cell deficiency (limbális őssejt-ádeficiencia); MITF: microphthalmia-associated transcription factor; mRNS: messenger ribonucleic acid (hírvívó ribonukleinsav); MSC: mesenchymal stem cells (mezenchimális őssejtek); OCT4: POU class 5 homeobox 1; PAX (PAX2, PAX6): paired box; PC: progenitor cells (felnőtt szöveti őssejt vagy progenitor sejtek); PITX2: paired-like homeodomain 2; PNN: pinin, desmosome associated protein; RGC: retinal ganglion cells (retinális ganglionsejtek); RNS: ribonukleinsav; RP: retinitis pigmentosa; RPE: retinal pigment epithelium (retina pigment epithel); SGTD: Stargardt's disease (Stargardt-macula-disztrófia); SHH: sonic hedgehog; SOX2: sex determining region y-box 2; TGFβ: transforming growth factor β; TM: trabecular meshwork (trabekuláris hálózat)

1. ábra (A): Differenciáció és újraprogramozás. A legkevésbé differenciált sejtek a totipotens sejtek, differenciáltabbak a pluripotens, multipotens, unipotens sejtek, a sor végén végül a differenciált sejt áll. A differenciált szöveti sejtek megfelelő gének túlexpresszáztatásával pluripotens őssejt programozhatók (forrás: Wislet-Gendebien és munkatársai, DOI: 10.1155/2012/601560)



1. ábra (B): Az őssejteket három csoportja. ESC: embrionális őssejtek, iPSC: indukált pluripotens őssejtek, amelyek differenciációs potenciáljukat tekintve pluripotensek. PC: progenitor sejtek vagy felnőtt szöveti őssejtek, amelyek multipotens vagy unipotens tulajdonsággal bírnak. (forrás: Quante és munkatársai, DOI: 10.1038/nrgastro.2009.19)



tekből állítottak elő sikeresen az ESC-kel megegyező tulajdonságú sejteket (9), amelyeket iPSC-nek nevezünk.

A biztonságosabb és hatékonyabb iPSC-képzés érdekében számos új technika került kifejlesztésre, köztük a nem integrálódó rekombináns vírusok (10), protein (11), mRNS (12) és kémiai anyagok általi indukció.

Az iPSC-kel kapcsolatos elvárások nagyok, hisz lehetőség nyílik a „klasszikus” ESC-k (és a velük kapcsolatos etikai kérdések) kikerülésére. A módszerrel in vitro körülmények között végtelen mennyiségben szaporítható betegspecifikus (ős)sejteket állíthatunk elő, amelyet akár transzplantációs céllal, akár in vitro kísérletekhez is fel-

használhatunk pl. gyógyszerhatás vizsgálatokhoz vagy betegségmodellhez. A távoli elképzelés pedig, hogy a beteg- és betegség-specifikus iPSC-ket génterápiával módosítva egészséges, differenciált, autológ sejteket transzplantáljunk. Az iPSC-k humán felhasználását limitálja a félelem azok tumorképző potenciáljától, illetve a visszaprogramozás egyelőre kiszámíthatatlan eredményességétől (epigenetikus memória).

ŐSSEJTEK A SZEMBEN?

Az állatvilágban számos példa van szöveti regenerációra, még a szem kapcsán is, pl. az axolotl (vízi kutyta, amely a farkos kétéltűek rendjébe tartozik) a teljes szemlencsét képes visszánöveszteni annak művi eltávolítását követően (13); csibék a kikelést követő 1. hónapban képesek retinális sejtek képzésére a retina periferián, illetve a sugártest-retina határterületén, amelyet cilio-marginális zónának nevezünk (14). A humán szemben is bizonyított őssejtek, pontosabban felnőtt szöveti őssejtek (PC) jelenléte: a cornea epithel, a conjunctiva epithel, a cornea stroma és endothel, a trabekuláris hálózat, a lencse és a retina is tartalmaz kevésbé differenciált előalakokat.

A fejlődéstanból megismert gének és fehérjék nyújtanak segítséget az előalakok keresésében.

Ahogy már eddig is utaltunk rá, a sejt-differenciáció összetett folyamat és a folyamat során a sejtek változásokon esnek át, amelyek különböző gének és fehérjék expressziójával, illetve azok változásával írható le. Egyes markerek megléte, illetve eltűnése egy adott differenciáltsági állapotot jellemez. A PC-k tehát az adott szövetre jellemző differenciációs markereket, valamint őssejtmarkereket egyaránt expresszálnak, így tudjuk őket azonosítani, elkülöníteni az érett/differenciált alakoktól.

A szem és látópálya kialakulása komplex folyamat, amely részletei-

1. táblázat: A szemgolyó egyes részeinek fejlődéstani eredete

Neuronális ektoderma	Retina
	Iris és corpus ciliare epithel sejtrétege
	Nervus opticus
	Corpus vitreum
Felszíni ektoderma	Lencse
	Cornea epithelium
Velőcső és mezoderma mezenchima	Sclera
	Cornea stroma és endothelium
	Az orbita csontos falai, peribulbáris kötőszövet és zsírszövet
Mezoderma	Extraoculáris izmok
	ÉR endothelsejtek

ben még nem teljesen tisztázott. Fejlődéstaniilag a szem felépítésében a felszíni és neuronális ektoderma, a velőcső és a mezoderma is részt vesz (1. táblázat).

A szemgolyó fejlődése a 4 hetes embrióban kezdődik: az előagyhólyagon (ektodermából kialakuló velőcső kiboltosulása) kétoldalt kitüremkedések jelennek meg, amelyeket szemhólyagnak nevezünk. A szemhólyagok a felszíni ektodermával érintkezve annak betüremkedését okozzák. A betüremkedő sejtek mintegy visszahatva a szemhólyagra, annak beöblösödését indukálják, amiből így dupla falú szemserleg alakul ki. A befűződés a szemserlegnyélre is ráterjed és kialakítja rajta a fissura chorioideát (ezen keresztül fog az arteria hyaloidea belépni a szem belsejébe). A szemserleg külső sejtjei egyöntetűen pigmentsejteké differenciálódnak (retinal pigment epithelium, RPE). A belső réteg mintegy 4/5-e a neuroretina sejtjeivé (csapok, pálcák, amakrin, horizontális, ganglionsejt, Müller-gliasejt) másik 1/5-ből pedig a corpus ciliare és az iris hátsó felszíne alakul ki. A szemserlegnyélbe nőnek bele a retina ganglionsejtjeinek axonjai létrehozva a nervus opticut. Eközben a felszíni ektoderma azon sejtjei, amelyek érintkezésbe kerültek a szemhólyaggal leválnak, és a mélybe süllyednek kialakítva lencseplacodot. A mélybe süllyedt szemlencse feletti ektodermából a cornea hámja ala-

kul ki. A mezoderma és velőcső eredetű mezenchimális sejtek az elülső felszín és lencseplacod közötti térbe vándorolnak, ezekből az iris stroma és felszíni pigmenthám, a cornea stroma és endothelsejt-réteg alakul ki. A fissura chorioideán keresztül a szemkezdemény üregébe a velőcső mezenchima sejtjei nyomulnak a lencse és a retina közé, ahol finom rostok hálózatát hozzák létre, majd a közttes teret áttetsző kocsonyás anyag tölti ki, létrehozva az üvegtestet (15).

A szem fejlődésében résztvevő szabályozó molekulák közül az egyik legfontosabb a PAX6, amely a szemmező sejtjei által kifejezett legelső gének egyike. Az előagyhólyagban egy félkörív alakú sávban PAX6 expresszálódik (szemmező), majd SHH-gén expresszió hatására a szemmező a középvonalban kettéválk, illetve megindul azok előboltosulása (szemhólyagok). Az SHH hatására a középvonalban a PAX2-expresszió fokozódik, a PAX6-é csökken és megindul a látóideg kialakulása. A PAX6 továbbra is kifejeződik a szemserlegben és a fölötté lévő felszíni ektodermában, mi több részt vesz a lencse kialakulásában más transzkripciós faktor közreműködésével (BMP-4, SOX2, LMAF). A szemserleg kialakulását FGF, TGF β , valamint MITF és CHX10 szabályozza. A FGF-et a felszíni ektoderma sejtjei termelik és az aneuroretina kialakulásában játszik fontos szerepet, míg a TGF β -t a

környező mezenchima termeli és a RPE-réteg kialakulását segíti.

A cornea kialakulásában ugyan számos gén (PAX6, PITX2, FOXC1, LMX1B, KLF4, PNN) és jelátviteli útvonal ismert (TGF β és Wnt/b-catenin), a pontos folyamat még nem tisztázott (15).

ÖSSEJTEK A SZEMÉSZETI GYAKORLATBAN

A szemészetben a regeneratív medicina (károsodott/elpusztult sejtek pótlása őssejttel, illetve őssejtből származó differenciált sejtrel) egyre nagyobb teret nyer, mivel relatíve kis szerv révén relatíve kis mennyiségű sejt szükséges a transzplantációhoz, sebészetileg könnyen hozzáférhető szerv, valamint egyszerű a transzplantátumok posztoperatív nyomomkövetése és vizualizálása is. A vizsgálatokban az egyik szem kontrollja lehet a másik, transzplantáción átesett szemnek, mivel a legtöbb betegség mindkét szemet egyaránt érinti. A szemben immunprivilegizált szerv révén allogén transzplantációkor is (relatíve) kismértékű immunreakció alakul ki (16).

Jelenleg az őssejtterápia leginkább a multipotens/unipotens szöveti őssejteket használja, de pluripotens eredetű sejtekkel is folynak klinikai vizsgálatok. A szemészetben az őssejtterápia felhasználásnak főbb célpontjai: a szemfelszín, trabekuláris hálózat rekonstrukció, retinális ganglionsejtek, RPE, fotoreceptor-pótlás, de az őssejtek használható parakrin faktorok, illetve ún. gyógyító molekulák termelésére is.

Szemfelszín-rekonstrukció

A szemfelszín a kötő- és szaruhártyahám együttese alkotja. Sérülések, betegségek mindkét felszíni hám károsodásával járhatnak, sőt bizonyos esetekben akár a cornea teljes vastagsága is érintett lehet.

SZARUHÁRTYA

Régóta ismert, hogy a cornea három sejt rétegét (epithel, stroma,

endothel) 2 bazálmembrán választja el egymástól (Bowman- és Descemet-membrán). *Dua és munkatársainak* 2013-as publikációja alapján a stromában a Descemet-membránhoz közel ún. buboréktechnikával egy 6. réteg is elkülöníthető, amelyet leírója után Dua-, vagy pre-Descemet rétegnek nevezünk (17).

Cornea epithel regeneráció és pótlás

A cornea többrétegű el nem szarusodó felszíni hámja folyamatosan pótlódik a corneosceralis határ – azaz limbus – mélyében lévő ún. Vogt-paliszádokban lévő bazális sejtekből, amelyet limbális őssejteknek nevezünk (limbal stem cells, LSC) (18, 19). Az LSC-k osztódásával létrejövő tranziensen amplifikálódó sejtek tovább osztódnak és leánysejtjeik terminálisan differenciált sejtekké érnek, miközben a periféria felől centripetálisan és egyre inkább a felső rétegekbe vándorolnak, majd végül leválnak a szemfelszínről (20).

A limbális régió, illetve az LSC-k jellemzésére/kimutatására bizonyos morfológiai tulajdonságok, illetve specifikus fehérje és génexpressziós mintázat együttese használatos, egyetlen marker meglétének, illetve hiányának vizsgálata nem elegendő (21, 22).

A limbális őssejt-deficiencia (limbal stem cell deficiency, LSCD) olyan betegségcsoport ahol a LSC-k hiányoznak vagy károsodtak valamilyen öröklött (aniridia, dyskeratosis congenita) vagy szerzett (sav-lúg okozta sérülések, égés, fertőzés, kontaktlencse-viselés) vagy ismeretlen (idiopátiás) okból kifolyólag. LSCD lehet egy vagy kétoldali, lehet parciális vagy teljes. LSCD-ben a limbus barrier funkciója is károsodott, amelynek következtében a szaruhártyahám helyét kötőhártyahám veszi át (conjunctivizáció), a szaruhártyába erek törnek be, és a cornea transzparenciája csökken. A súlyos LSCD fájdalommal, illetve vaksággal is járhat.

A LSCD definitív terápiaja a hiányzó/károsodott LSC-k egészséges

sejtekkel való pótlása. A pótlás lehet autológ (saját), allogén (élő rokon, kadáver) eredetű, lehet magát a limbális szövetet vagy a szövetből izolált, in vitro körülmények között tenyésztett sejteket transzplantálni. Jelenleg a mindennapi gyakorlatban az LSCD kezelésére humán amnion membrán (human amnion membrane, HAM) transzplantációt, illetve perforáló keratoplasztikát végeznek. A HAM önmagában, de akár hordozóként is használható, mivel gátolja a kötőhártya epithel terjeszkedését, továbbá olyan növekedési, anti-angiogenikus és antiinflammatorikus faktorokat tartalmaz, amely megelőzi, illetve csökkenti a gyógyuló szövet hegesedését; hátránya, hogy nem teljesen transzparens (23).

1989-ben *Kenyon és Tseng* voltak az elsők, akik egyoldali totális LSCD-ben szenvedő beteg sérült szemét az egészséges szeméből izolált (autológ) limbális szövet (graft) transzplantációjával gyógyították (24). 1997-ben *Pellegrini és munkatársai* voltak az elsők, akik in vitro körülmények között tenyésztett LSC-k sikeres transzplantálásáról számoltak be (20). Többéves kitartó kutatómunkájuknak eredményeképpen született meg a Holoclar, amely az első – nemrégiben hivatalosan is az Európai Gyógyszerügynökség és Európai Bizottság által elfogadott és regisztrált – klinikumban alkalmazható, kereskedelmi forgalomban lévő őssejttartalmú gyógyászati készítmény (<https://www.drugs.com/uk/holoclar.html>). Az eljárás során egészen kisméretű autológ limbális graft izolálását követően in vitro körülmények között növesztenek cornea epithel sejtréteget, amelyet visszatranszplantálnak a szemfelszínre. A transzplantátum leginkább egy kontaktlencsére hasonlít, amely alkalmas a mély stromális károsodás nélküli esetek kezelésére. Az eljárás hosszú távú hatékonysága egyénenként eltérő és a kétoldali súlyos esetekben nem kivitelezhető (donorhiány).

Számos klinikai vizsgálatban használnak autológ LSC-eket, ezek egy ré-

szében hatékonyabb izolálási technikát (pl. kollagenázos emésztés) keresnek, vagy az LSC-eket különböző biológiai hordozókra növesztve (pl. amnion) a transzplantáció módját változtatják (2. táblázat).

Kétoldali LSCD esetében alternatívaként allogén transzplantáció jöhet szóba, azaz élő rokon vagy kadáver limbális szövet, illetve ex vivo tenyésztett LSC-k transzplantációja. Habár több klinikai vizsgálat folyik/indul az allogén LSC-transzplantáció hatékonyságának vizsgálatára, egy nemrégiben zárult tanulmány szerint a transzplantátumok hosszútávon nem maradnak meg: kétoldali nagy kiterjedésű LSCD-ben szenvedő, aniridiás/*Stevens-Johnson-szindrómás* betegek in vitro tenyésztett allogén LSC-transzplantációját követően a felszíni integritás és a látásélesség javulást mutatott az első 12 hónapban, de 3 éves időtartam után jelentős visszaesést tapasztaltak (25).

Számos alternatív sejtforrás is kipróbálásra került a szemfelszíni hám helyreállítása céljából. Az elmúlt években a regeneratív medicina érdeklődésének középpontjában az MSC-k álltak, amelyek mind csontvelőből, mind zsírszövetből izolálhatók. Az MSC-k cornealis sebgyógyulást segítő hatása in vitro körülmények között már bizonyított (26). Nemrégiben zárult le egy kettős vak randomizált klinikai vizsgálat, amelyben allogén csontvelői eredetű MSC-k és LSC-k szemfelszín rekonstrukciós képességét hasonlították össze (NCT01562002). Egy most induló klinikai vizsgálatban a cornea vegyi és égési sérüléseinek kezelésére csontvelői eredetű MSC-eket terveznek használni (NCT02325843), illetve egy másik vizsgálatban zsír eredetű MSC-k intrastromális transzplantációját tervezik (NCT02932852). Egyéb alternatív források közül a legsikeresebbnek a száj- (27, 28) és ornyálkahártya-sejtekkel (9) való szemfelszíni rekonstrukciós eljárások bizonyultak. Folyamatban lévő klinikai vizsgálatok is használnak autológ/allogén in vitro tenyésztett orális mu-

cosa epithelsejteket szemfelszín rekonstrukciós cellal (NCT02415218, NCT02739113). Hordozóként többnyire humán amnion membránt használnak, de a több sejtsoros tenyészetet önmagában is lehet transzplantálni, amennyiben a sejt-sejt közötti adhéziókat és a sejtek által képzett bazálmembránt megőrzik (30).

Ricardo és munkatársai sikeresen transzplantáltak autológ kötőhártya epithelsejtekből transzdifferentiált cornea epithelsejteket totális LSCD-s betegbe (31).

Az alternatív források közül az embrionális fogpulpa, köldökzsín, hajfolliculus eredetű őssejtek különböző állatmodellekben sikeresen alkalmazhatóak voltak, humán felhasználásuk egyelőre nem ismert.

A kétoldali totális limbális destrukcióval járó esetekben, valamint a donorszövetek elégtelen mennyiségének problémájára az ESC és iPSC eredetű cornea epithelsejtek megoldást nyújthatnának. A differentiació sikerességének megítéléséhez azonban ismerni kell, illetve tudni kell jellemezni a kiinduló és a differentiált sejtet egyaránt. A limbális differentiacióban több kulcsfontosságú gént azonosítottak már (32, 33). Előzőleg leírtuk, hogy a cornea epithel ektodermális eredetű (ektodermális markerek pl. CK8 és CK18) és kialakulásában a PAX6 fontos szerepet játszik. Az epitheliális irányú elköteleződést a P63 vezényli, amelyet CK8/18-CK5/14 irányú expressziós változás kísér. Cornea specifikus epithel markerek a CK3 és a CK12. A felsorolt markereket, illetve expressziójuk változását követve tudjuk a differentiaciót nyomon követni.

Egyelőre nem ismert iPSC vagy ESC eredetű LSC/cornea epithelsejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálat. Többféle differentiació protokollt használva különböző hatékonysággal sikerült eddig humán iPSC-ből, illetve ESC-ből cornea epithelsejteket előállítani.

Ahmad és munkatársai sikeresen differentiáltak cornea epithel-szerű sejteket humán ESC-ből in vitro

körülmények között a limbális niche replikációjával: a tenyésztő-edényeket IV. típusú kollagénnel vonták be, ami az LSC mikrokörnyezetének fő alkotóeleme, valamint a tenyésztés a sejttenyésztés/differentiació során limbális fibroblasztok kondicionált médiumát (a sejttenyésztéről gyűjtött tápfolyadék) adták a sejtekhez (34). A módszernek köszönhetően a sejtek 60%-a expresszált CK3-t.

Shalom–Feuerstein-haj folliculus és bőreredetű humán iPSC-ből differentiáltatott sikeresen cornea epithelsejteket, cornealis fibroblaszt kondicionált médiummal és hozzáadott BMP4 (amely a cornea fejlődésben fontos szerepet játszó transzkripciós faktor, lásd feljebb) segítségével (35–37).

Cornea stroma és endothelsejt pótlása

A cornea stroma a szaruhártya teljes vastagságának kb. 90%-át teszi ki, amely glükózamino-glikánokból, speciálisan rendezett kollagén rostokból és azok termeléséért felelős nyugvó (mitotikusan inaktív) mezenchimális eredetű sejtekből, ún. keratocitákból épül fel.

A cornea stroma átlátszatlaná válna és hegesedései jelentős látásromlást okozhatnak.

A keratociták előalakjai, azaz cornea stroma PC-k (CSPC), a limbális stromában a Vogt-paliszádok bazálmembránja alatt találhatóak (38). A limbus 3D elektronmikroszkópos vizsgálata során az epitheliális bazálmembrán fenestráltsága igazolódott, amely közvetlen sejt-sejt kontaktust tesz lehetővé a bazális epithelsejtek (LSC) és stroma sejtek között (39). A CSPC-k az LSC-ek körülvéző speciális niche fontos alkotói, amelyben közvetlen, illetve közvetett (parakrin) módon hatnak az LSC-ekre. A CSPC-k korai cornea differentiació markereket expresszálnak valamint MSC tulajdonságokkal rendelkeznek (40, 41).

Veréb és munkatársai centrális cornea stromából izoláltak MSC-tulajdonsággal bíró sejteket (42). A CSPC-eket többféleképpen is felhasználhat-

juk a szemfelszíni betegségek gyógyításában: fokozzák az LSC-k in vitro tenyésztésének hatékonyságát (43, 44), segítségével biológiai építményeket hozhatunk létre cornea stroma, illetve teljes vastagságú szaruhártyapótlás céljából (45).

A cornea stromát a szaruhártya legbelső rétege, az endothelsejt-réteg aktív pumpa segítségével folyamatosan dehidrált állapotban tartja, ezáltal megelőzve annak vízenyűsülését és következményes transzparencia csökkenését. Általános elfogadott, hogy a cornea endothelsejtek születést követően mitotikusan inaktívak és nem képesek sérülés után regenerálódni (46), mi több, számuk az életkor előre haladtával fokozatosan csökken (évente kb. 0,6%) (47). A fiziológiás sejtvesztés mellett a cornea sérülései, betegségei és a bulbus megnyitó műtétek további endothelsejtpusztulással járnak, ilyenkor az elpusztult sejtek helyét a szomszédos megnagyobbodott sejtek foglalják el. Ha a sejtűrűség egy kritikus szint alá csökken, (kb. 500 sejt/mm²) a cornea dekompenzálódik, az duzzadtá és borússá válik. Ezekben az esetekben jelenleg a teljes vastagságú, illetve részleges szaruhártya-átültetés jelenti a megoldást.

Több vizsgálat igazolta, hogy a cornea periférián több kisméretű endothelsejt található (48), amelyek izolálást követően in vitro körülmények között egyrétegű, aktív pumpafunkcióval bíró sejtréteget képesek létrehozni, azaz cornea endothelsejtek PC-inek tekinthetők (49). Cornea endothel PC-k izolálásával és in vitro tenyésztésével, differentiálásával lehetőség nyílik az endothelsejt-vesztéssel járó körképek kezelésére.

A cornea mindhárom sejt rétegének PC-inek izolálásával a mesterséges cornea építmények létrehozása is egyre megvalósíthatóbbá válik (lásd kitekintés).

KÖTŐHÁRTYA KEHELYSEJT-JEINEK PÓTLÁSA

A szemfelszín integritásához elengedhetetlen a megfelelő minőségű

könnyfilm, amelyben a kötőhártya kehelysejtjei által termelt mucin is jelentős szerepet játszik. A conjunctiva felszíni hámja (conjunctivális epithel- és kehelysejtek egyaránt) a corneához hasonló módon folyamatosan megújul, forrása a mediális canthus és az alsó fornix területében lévő PC-k (50). A kehelysejtek pótlása szükséges lehet szárazszem-betegségben, illetve a kötőhártyát is érintő égési vagy maró anyag okozta sérülés esetén.

Kiterjedt sérülések/károsodás esetén, ahol az autológ conjunctiva epithel transzplantáció nem jöhet szóba, a kötőhártyafelszínnel nagy hasonlóságot mutató szájnyalkehártya-hámmal lehet a pótlást végezni (51).

Trabekuláris hálózat rekonstrukció

A sugártest epithelsejtjei által termelt csarnokvíz két egymástól független rendszeren keresztül jut el a szemkörüli vénás rendszerbe: a trabekuláris és az uveosclerális rendszereken át. A trabecularis útvonalnál a csarnokvíz a lencse és a szivárványhártya közötti hátsó csarnokból a pupillán át az elülső csarnok perifériájára, azaz a csarnokzug felé áramlik, ott a trabekuláris hálózaton (trabecular meshwork, TM) át, a juxtacanalicularis szöveten (juxtacanalicular tissue, JCT) és a Schlemm-csatorna epithelsejtjein át jut a Schlemm-csatorna (Schlemm's canal, SC) lumenébe. A SC egy körkörös (limbusparallel) elhelyezkedő kapilláris, amely radier gyűjtőcsatornákon át az episclerális vénákkal áll kapcsolatban. Az uveosclerális útvonalnál a csarnokvíz a sugártest interstíciumán át diffúzióval jut a sugártestben lévő kapillárisokba, a supraciliaris és suprachorioidealis térbe, onnan szedődik össze a szemgolyó vénás elvezető rendszerébe.

Fiziológiás körülmények között csak a trabekuláris útvonalban jelentkezik az áramlással szemben ellenállás, amelyet valószínűleg a JCT extracelluláris mátrix (ECM)

komponensei és a Schlemm-csatorna falának endothelsejtjei együttesen adják. A csarnokvíz TM-en való áthaladásához a szem belsejében lévő nyomásnak (intraocular pressure, IOP) meg kell haladnia az ellenállást, azaz a trabekuláris útvonalnál a csarnokvíz-áramlás a nyomásgrádiens függvénye, szemben az uveosclerális elvezetéssel, ami az IOP-tól független. Egyensúlyi állapotban az elvezetett csarnokvíz mennyisége megegyezik a megtermelt mennyiséggel. A kor előrehaladtával a TM-sejtek száma csökken, valamint a trabecularis útvonal ellenállása emelkedik, mivel azonban a csarnokvíz-szekréción is csökken, az IOP nem változik. Primer nyílt zugú zöldhályogban (primary open angle glaucoma, POAG) az azonos korú egészségesekéhez képest emelkedett a trabecularis útvonal ellenállása (52), valamint csökkent a TM-sejtjeinek száma (53). *Tamm és munkatársai* szerint az ellenállás emelkedésének hátterében a JCT és az SC-sejtjeinek merevebbé válása áll (aktin citoszkeleton és ECM rosttartalom-emelkedés), ami a TGF- β /CTGF átalakulás következtében alakul ki (54).

A glaukóma a vakság egyik vezető oka, ahol a látásvesztés hátterében axonkárosodás, illetve a retinális ganglionsejtek (retinal ganglion cells, RGC) pusztulása áll. A humán RGC-k posztmitotikus állapotban lévő idegsejtek, amelyek nem képesek regenerálódni, tehát a pusztulásuk következményeként kialakult látáskárosodás végleges. Glaukómában az egyetlen terápiásan befolyásolható tényező jelenleg az IOP és bár vannak szerek amelyek a csarnokvíz-kiáramlást fokozzák, a gyógyszerek többsége a csarnokvíz-termelés gátlását célozza.

Az őssejtterápia fejlődésével a glaukóma kezelésében is várhatók változások. Régóta feltételezik őssejtek jelenlétét a TM-ben: nemrégiben sikeresen izoláltak és tenyésztettek humán trabekuláris hálózatból MSC-tulajdonságú sejteket (55, 56). Az izolált sejtek képesek voltak fagocitáló trabekuláris sejtekké dif-

ferenciálódni in vitro és egérbe transzplantálva is.

Abu-Hassan humán iPSC-ből trabekuláris sejteket hozott létre TM ECM és kondicionált médium segítségével (57).

A trabekuláris sejtek pótlását célzó klinikai vizsgálat egyelőre nem ismert.

Retinális sejtek pótlása

A kifejlett humán retina 10 rétegből épül fel, amelynek belső 9 rétegét együttesen neuroretinának nevezik, a legkülső 10. réteg a pigment epithelsejtréteg (RPE).

Arra már fentebb is utaltunk, hogy a retina sejtjeinek kialakulása egy dinamikus változó és komplex mikrokozmoszban az abban létrejövő sejt-sejt interakciók hatására, több egymás követő elköteleződési lépésnek köszönhetően meghatározott sorrendben történik. A szemserleg külső rétege pigmenthámmá alakul, azaz a retina, a sugártest és az iris pigmentsejtjei is innen származnak. A szemserleg belső rétegében lévő retinális PC-kból képződnek a neuroretina sejtjei: először az RGC-k alakulnak ki, majd a horizontális sejtek, csapok, amakrin sejtek, bipoláris sejtek, pálcikák és végül a Müller-gliasejtek. A retina kialakulásának és regenerációjának tanulmányozására használt állatmodellekből kiindulva a humán retina PC-k felkutatására is számos kísérlet zajlott/zajlik: a közös fejlődéstani eredet miatt az iris és sugártest pigment epithelsejtjei, valamint a retinális Müller-gliasejtek a legalkalmasabb jelöltek.

Az ESC és iPSC-ből kiinduló retinális differenciáció, annak összetettsége miatt, számos külső faktor hozzáadását teszi szükségessé, egyéges differenciációs protokoll egyelőre nincs.

RETINÁLIS GANGLIONSEJTEK PÓTLÁSA

RGC-k, illetve axonjaik károsodása/pusztulása látásvesztéshez vezet. In vitro körülmények között és állatmodellek segítségével az RGC funkciójának megőrzése és túlélése

szempontjából fontos több jelátviteli útvonalat és neuroprotektív anyagot sikerült eddig azonosítani (58–60), azonban azok egyike sem került be eddig a humán klinikai gyakorlatba.

Az RGC-k „előállítás” nem is, de transzplantációjuk nagyobb kihívással jár, mint a fotoreceptorok vagy RPE sejteké, mivel a beültetésre kerülő RGC-k axonjainak hosszú utat kell megtenniük ahhoz, hogy eljussanak a corpus geniculatum laterale-hoz, illetve ott egy másik neuronnal szinapszist kell tudjanak képezni (61). Az RGC-transzplantáció kapcsán a tumorgenezis esélye alacsony, mivel az RGC-k posztmitotikus (nem osztódó) sejtek, azonban a látókéreg nem megfelelő „huzalozása” zavarokat okozhat az agyban.

Bízható eredményeket értek el egériben, ahol látóideg-károsodást követően sikerült regenerálni a teljes útvonalat az agyig úgy, hogy minimális látásfunkciót is visszaállítottak (62). A sejteknek azonban csak kis százaléka érte el a végső célt, és a nyert vizuális funkció egyelőre nem közelíti meg a mindennapi gyakorlatban elegendő látás szintjét.

Klinikai vizsgálatok RGC-vel egyelőre nem ismertek. Feltételezik, hogy az RGC-transzplantáció kombinálása neuroprotektív szerekkel és gyulladáscsökkentőkkel javíthatja a sejtek túlélését (28, 58). Mesterséges „állványok” beültetése segíthetné az RGC-k axonjainak terelését agyi célpontjaik eléréséhez (63).

Weiss és munkatársai nemrégiben publikáltak egy esetet a NCT01920867 klinikai vizsgálat kapcsán, amelyben a páciens autológ csontvelői-MSK-ot kapott vitrectomiát követően a jobb látóidegbe, majd a bal szembe intravitrealisan, subtenon és retrobulbarisan is. A kezelést követő 15 hónappal a páciens látásélessége mindkét szemben javult (64). A teljességhez azonban hozzátartozik, hogy a hatásmechanizmus, amellyel ezt az eredményt elérték egyelőre nem ismert, mi több reprodukálni sem sikerült azóta.

RPE, FOTORECEPTOR-PÓTLÁS

A retina legkülső rétegét alkotó hexagonális, polarizált RPE-k fő feladata a fotoreceptorok védelme és táplálása, növekedési faktorok kibocsátása, a fotoreceptor külső szegmentumok fagocitálása. Az RPE-sejtek károsodása tehát fotoreceptor-diszfunkcióhoz is vezet. Számos retinabetegség, amelyek elsősorban az RPE és fotoreceptor-réteget érintik, egyelőre gyógyíthatatlan, pl. az időskori maculadegeneráció (age-related macular degeneration, AMD), amely a nyugati világban az 50 felettiak körében a vakság vezető oka; a Stargardt-betegség a leggyakrabban előforduló örökölhető makula-disztrófia (Stargardt's disease, SGTD), a fiatalkori maculadegeneráció hátterében álló leggyakoribb elváltozás; a retinitis pigmentosa (RP), amely a retina progresszív degeneratív károsodásával járó igen heterogén betegségecsoport.

A napjainkban zajló őssejtkutatások jelentős része a RPE és/vagy fotoreceptor-károsodással járó körképek kezelésére irányul, itt is a károsodott sejtek pótlása és/vagy a még meglévő, ép sejtek túlélésének támogatása a cél. Pótlás esetén a kimenetel szempontjából nem mindegy, hogy a betegség melyik stádiumában kerül sor a beavatkozásra: a túl korai transzplantáció esetén fennáll annak a veszélye, hogy a sejtek nem tudnak beilleszkedni, mivel a recipiens RPE-sejtjei még a helyükön vannak; túl késői transzplantációkor pedig a kiterjedt RPE-veszteség miatt a fotoreceptorok száma is túlságosan alacsony lehet. Az RPE-sejtek pótlását célzó vizsgálatok az őssejtkutatás egyik legelőrehaladottabb területe. Szupporatív terápia során a cél az, hogy a beültetett sejtekkel olyan közeget hozzanak létre, amely a többi (még) jelen lévő sejt túléléséhez optimális feltételeket biztosít. Ezt a hatást a beültetett sejtek feltehetőleg neuroprotektív faktorok kibocsátásával érik el. Természetesen ez esetben is a siker kulcsa, hogy elegendő számú fotoreceptor álljon rendelkezésre a

recipiens retinában, valamint a betegség olyan stádiumban legyen, amikor már „elég hely van” a beültetendő RPE-sejteknek. Stargardt-betegség kezelésében inkább a helyettesítő módszert, RP esetén a szupporatív terápiát alkalmazzák, míg AMD-ben mindkét formának van létjogosultsága. A transzplantáció sejtuszuppenzió formájában vagy valamilyen hordozóra való tenyésztést követően a hordozóval együtt szubretinálisan injektálva történhet.

Az elpusztult centrális RPE-sejtek pótlására a legkézenfekvőbb megoldásnak tűnik a páciens saját perifériás retina területein lévő RPE-k használata, azonban a módszer hatékonysága még nem egységes: a transzlokáció kivitelezése és a posztoperatív szövödmények (CNV-képződés) tekintetében nagy a szóráss (65). Primer RPE-sejtkultúrák (azaz in vitro tenyésztett humán RPE) felhasználhatóságát limitálja, hogy osztódási kapacitásuk véges. Az iris és sugártest pigmentsejtjeivel való közös fejlődéstani eredet miatt több vizsgálatot is végeztek retinális PC-k keresésére a retina periférián és a szomszédos sugártestben és irisben, több-kevesebb sikerrel (66). Felmerült a Müller-gliasejtek retina regenerációban való felhasználhatósága is, mivel azonban primer sejtkultúrák nyérése meglehetősen nehéz, a vizsgálatok lassan haladnak.

Hatékonyak bizonyul azonban a retinális sejtek visszaprogramozásával nyert iPSC-k felszaporításával majd retinális irányú differenciálásával nyert RPE, illetve fotoreceptorok „előállítás” ESC-ből és iPSC-ből spontán módon (67, 69), de a tenyésztés során hozzáadott specifikus anyagokkal, azaz irányított differenciálással (69) is nyerhető funkcionáló RPE-sejtek. A differenciációs protokollok optimalizálása folyamatos, egyelőre nincs meghatározott standard vagy szabály az RPE-k létrehozására. ESC és iPSC eredetű RPE-sejtek egyaránt hasonlítanak morfológiailag és funkcionálisan is a natív RPE-

sejtekre: egyrétegű pigmentet tartalmazó hexagonális sejtréteget hoznak létre, megfelelő apiko-bazális polaritással, mikrovillusokkal, fagocitáló képességgel és növekedési faktorokat is szekretálnak.

Az eddig elért sikerek ellenére továbbra is kihívást jelent a tenyészetek inhomogén differenciáltsága, illetve az iPSC-nél a visszaprogramozás ellenére megmaradhatnak a kiinduló sejt eredetére jellemző epigenetikai markerek (70). Utóbbinál a páciens retinájából vett biopszia, vagy az RPE-sejtekhez fejlődéstaniilag közelebb álló kiinduló sejt (iris vagy sugártest pigment epithelsejtjei), illetve magzati retinasejtek használata jelenthet megoldást.

Az ESC-eredetű RPE (ESC-RPE) sejtek transzplantációjának biztonságosságára irányuló klinikai vizsgálatok közül nemrégiben zárult egy (NCT01344993), amelyben száraz típusú AMD-ben szenvedő betegekbe szubretinálisan injektálták a sejtuszpenziót. Sem hiperproliferációra sem immunreakcióra utaló eltérést nem tapasztaltak a vizsgálat ideje alatt.

Schwartz és munkatársai, valamint egy koreai munkacsoport (NCT01674829) sikeresen transzplantált ESC-RPE sejteket AMD-s és Stargardt-makuladisztrófiás betegek szemébe úgy, hogy a transzplantációt követően nem volt kilökődési reakció, tumorképződés, vagy hiperproliferáció (71, 72). NCT02590692 klinikai vizsgálat során ultravékony polimer parilén-C-re, NCT01691261 klinikai vizsgálatban poliészter membránra növesztett ESC-RPE sejteket transzplantálnak szubretinálisan (2. táblázat).

iPSC-RPE-sejtek alkalmazása autológ és allogén transzplantációt is lehetővé tesz. Ezidáig egyetlen klinikai vizsgálatban használtak iPSC-RPE-sejteket: a japán RIKEN-intézetben egy nedves típusú AMD-ben szenvedő betegbe autológ iPSC-RPE-sejtréteget transzplantáltak. Az egyéves utánkövetés során a visus stabilizálódása mellett tumorigenezisre utaló eltérést nem tapasztaltak.

A japán törvények módosítása és a sejtekben tapasztalt genom szintű változások miatt a vizsgálatot majd egy évre felfüggesztették. Nemrégiben a klinikai vizsgálatot újra engedélyezték, de már valószínűleg iPSC-bankból származó allogén iPSC-RPE-vel fogják kivitelezni azt.

A retinális PC-k, ESC-k és iPSC-k felhasználásának limitáló tényezői (izolálási nehézség, differenciálási hatékonyság, etikai kérdések, tumorigenezis, epigenetikus memória) miatt egyéb források, úgymint csontvelői, zsír és köldökzsinórvér eredetű MSC-k is intenzív kutatások tárgyává váltak. Alkalmazásuk történhet szubretinális, intravitrealis injekció vagy szisztémás (perifériás érbe adva) módon. Fő hatásuk neutrotrófikus, túlélést serkentő faktorok termelése és immun-suppresszió útján érvényesül.

Jelenleg két klinikai vizsgálat áll tőborzás alatt (NCT03011541, NCT02330978), amelyben csontvelői eredetű MSC-k intravitrealis adásával kívánják a súlyos retina, illetve látóideg károsodott betegek javulását előidézni (2. táblázat).

NCT02320812 klinikai vizsgálatban RP-betegek egy dózisban intravitrealisan kapnak magzati eredetű retina PC-eket (fetal retina progenitor cell, fRPC). Eddig semmilyen biztonsági aggály nem merült fel. A preklinikai vizsgálatok alapján az injektált prekursor sejtek integrálódása és in vivo érett retinális sejtekké való differenciálódása várható. Az NCT02464436 vizsgálatban 15 RP-beteg kap szubretinálisan fRPC-t. A vizsgálat célja a fRPC-k biztonságosságának megítélése, illetve a látásélesség változásának detektálása. NCT01632527 és NCT02137915 már lezárult klinikai vizsgálat, amelyben AMD talaján kialakult geografikus atrófiában szenvedő betegek magzati központi idegrendszeri PC-eket kaptak (2. táblázat). Az eredményeket eddig nem tették közzé. A magzati PC-ekkel kapcsolatos etikai kérdések áthidalhatók iPSC-ből létrehozott PC-ekkel.

Funkcionáló fotoreceptorok in vitro

előállítása napjainkban is nagy kihívást jelent. *Osaka* humán ESC-ből (73), *Seko és munkatársai* humán iris és dermális fibroblaszt eredetű iPSC-ből állított elő sikeresen fényre reagáló fotoreceptorokat (74, 75). Előállításuk azonban időigényes és egyelőre nem elég hatékony. *Seko* eredményei azt mutatják, hogy az iris-sejtekből hatékonyabb a fotoreceptor „előállítás” mint a bőrsejtekből, valószínűleg a közös fejlődéstani eredet, illetve epigenetikus memória miatt. A bőrsejtek előnye azonban, hogy a mintagyűjtés egyszerű. Ugyan a fibroblasztokból kis mennyiségben/ kis hatékonysággal differenciálhatók fotoreceptorok, azokban az esetekben, amikor nincs szükség nagy mennyiségű sejtre, pl. gyógyszerhatástan-vizsgálatok vagy betegségmodellezés, kiváló kiinduló anyagnak bizonyulnak.

KITEKINTÉS

A napjainkban zajló őssejtkutatások középpontjában az iPSC-k állnak, a bennük rejlő (egyelőre kevésbé kiaknázott) potenciál miatt. iPSC-k bármilyen sejtől kiindulva létrehozhatók megfelelő körülmények között. A klasszikus virális indukción kívül ma már kis molekulákkal, nem integrálódó vírusokkal is történhet az újraprogramozás. iPSC-k kiapadhatatlan sejtforrást jelentenek, mi több megfelelő körülmények között bármilyen sejté differenciálhatók. Az iPSC eredetű differenciált sejt genetikai állománya megegyezik a kiinduló sejtével, azaz a donor genetikai állományával. Ma már az iPSC-k fenntartása, szaporítása és differenciálása is lehetséges állati eredetű anyagok és szérum használata nélkül, ami a biztonságosabb transzplantációs körülményeket segíti elő. Az iPSC-ből differenciált sejtek alkalmasnak bizonyulnak betegségek patomechanizmusának tanulmányozására, továbbá lehetőséget adnak gyógyszerhatás és toxicitás vizsgálatokra is.

A retina-disztrófiák a retinabetegségek azon csoportja, amelyben a mutációs gén csak a retinában fejeződik

2. táblázat: Össejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>).

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT01377311	The Application of Cultured Cornea Stem Cells in Patients Suffering From Corneal Stem Cell Insufficiency	Megszűntetett	Tenyésztett cornea összejt használata cornealis összejt-elégtelenségben szenvedő betegekben	Taiwan
NCT01489501	Multicenter Study of CAOMIECS Transplantation to Patients With Total Limbal Stem Cell Deficiency	Visszavont	Multicentrikus vizsgálat: autológ szájnyalkahártya-sejtekből tenyésztett szövet transzplantációjának értékelésére teljes limbalis őssejt deficienciában szenvedő betegekben.	Németország
NCT02318485	Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation: a Phase II Multicenter Trial (MLEC)	Toborzás alatt	LESC-transzplantáció II. Fázisú multicentrikus vizsgálata	Belgium
NCT02932852	Autologous Adipose-Derived Adult Stem Cell Transplantation for Corneal Diseases (A-ADAS-CT-0D)	Toborzás alatt	Autológ zsírszövet eredetű felnőtt: összejt-transzplantáció cornea betegségekben	Libanon
NCT01562002	Safety Study of Stem Cell Transplant to Treat Limbus Insufficiency Syndrome	Befejezett	Össejtátültetés biztonságosságának vizsgálata limbalis összejt-elégtelenség szindróma kezelésében	Spanyolország
NCT02148016	Corneal Epithelium Repair and Therapy Using Autologous Limbal Stem Cell Transplantation	Ismeretlen	Cornea epithelium helyreállítása és kezelése autológ limbalis összejt felhasználásával	Kína
NCT02579993	ABCBS as a Prognostic Marker in Survival of Cultivated Limbal Stem Cell Transplantation	Toborzás alatt	ABCBS, mint prognosztikus marker a tenyésztett limbalis összejt túlélésében	Mexikó
NCT02202642	The Improvement of Limbal Epithelial Culture Technique by Using Collagenase to Isolate Limbal Stem Cells	Ismeretlen	Limbalis összejtek izolálásához használt kollagenáz hatása a limbalis epithelialis sejtenyésztési eljárás javulására	Taiwan
NCT02325843	The Treatment of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Ocular Corneal Burn	Toborzás még nem kezdődött el	Humán csontvelői MSC-kezelés hatása a cornea vegyi sérüléseire	Kína
NCT02415218	Transplantation of Autologous Oral Mucosal Epithelial Sheets for Limbal Stem-cell Deficiency	Toborzás alatt	Autológ szájnyalkahártya-szövet transzplantációja LSCD-ben	Japán
NCT02739113	Cultivated Autologous Oral Mucosal Epithelial Transplantation for the Treatment of Ocular Surface Diseases	Aktív, toborzás befejeződött	Tenyésztett, autológ szájnyalkahártya-szövet transzplantációja szemfelszíni betegségek kezelésében	Taiwan
NCT00845117	Cultivated Stem Cell Transplantation for the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency (LECT)	Ismeretlen	Tenyésztett összejt-transzplantáció a LSCD kezelésében	Belgium
NCT01756365	Autologous Cultured Corneal Epithelium (CECA) for the Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency (CECA)		Tenyésztett, autológ cornea epithelium a LSCD kezelésében	Kanada
NCT02592330	Safety and Feasibility of CALEC for LSCD (CALEC)	Toborzás alatt	Tenyésztett, autológ limbalis epithelialis sejt transzplantáció biztonságosságának és megvalósíthatóságának értékelése LSCD-ben szenvedő betegekben	USA

2. táblázat: Őssejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>. (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT00491959	The Application of Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets Cultivated on Amnion Membrane in Patients Suffering From Corneal Stem Cell Insufficiency or Symblepharon	Befejezett	Amnion membránon tenyésztett, szájnyalvák-hártya-szövet felhasználása LSCD és symblepharon terápiájában	Taiwan
NCT02948023	Stem Cells Therapy for Corneal Blindness (ExCell)	Toborzás alatt	Cornea eredetű vakság kezelése őssejtekkel	India
NCT01257750	Treatment of Corneal Neovascularization With Topical Pazopanib	Befejezett	Cornea neovaszkularizáció kezelése topikalís Pazopanib alkalmazásával	USA
NCT02746848	Utilization of Amniotic Membrane Extract Eye Drop (AMVED) on Human Corneal Healing	Befejezett	Amnion membrán eredetű szemcsepp használata humán cornea gyógyulására	Irán
NCT02896387	Ability of a Molecule (Prima) to Restore Physiological Differentiation in Epithelium Expressing Gene p63 (PRIMAculture)	Toborzás még nem indult el	Egy molekula (Prima) fiziológiai differenciálódást helyreállító képessége p63-gént expresszáló epitheliumban	Franciaország
NCT02886611	Limbal Stem Cell Deficiency of Genetic Origin: Genotype-phenotype Correlation (SILOG)	Toborzás alatt	Genotípus-fenotípus összefüggés genetikai eredetű LSCD-ben	Franciaország
NCT02500134	Using AS-OCT to Assess the Role of Age and Region in the Morphology and Epithelial Thickness of Limbus	Folyamatban, toborzás befejeződött	Anterior-OCT használata a kor és limbus régió limbus morfológiában és epithelium vastagságban játszott szerepének megállapításában	Taiwan
NCT02903576	Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelium Implantation in Patients With Outer Retinal Degenerations: Phase I/II Clinical Trial	Toborzás	Őssejt eredetű RPE beültetése a külső retinát érintő degenerációs betegségekben: I./II. fázisú klinikai vizsgálat	Brazília
NCT03046407	Treatment of Dry Age Related Macular Degeneration Disease With Retinal Pigment Epithelium Derived From Clinical-grade Human Embryonic Stem Cells	Toborzás	Száraz AMD kezelése klinikai minőségű hESC-RPE-vel	Kína
NCT02320812	A Prospective, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of the Safety and Tolerability of a Single, Intravitreal Injection of Human Retinal Progenitor Cells (iCell) in Adult Subjects With Retinitis Pigmentosa (RP)	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	Prospektív, multicentrikus, nyílt, egyágú vizsgálat, egyszeri intravitrealis hRPC (iCell) injekció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére RP-ben szenvedő felnőttekben	USA
NCT01920867	Bone Marrow Derived Stem Cell Ophthalmology Treatment Study	Toborzás	Csontvelői őssejt szemészeti, kezelési tanulmány	USA, UAE
NCT02755428	Safety and Efficacy of Subretinal Transplantation of Clinical Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epitheliums in Treatment of Age-related Macular Degeneration Diseases	Toborzás	Klinikai minőségű hESC-RPE subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatékonyságának értékelése AMD kezelésében.	Kína

2. táblázat: Összejtékkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>). (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02749734	Clinical Study of Subretinal Transplantation of Human Embryo Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium in Treatment of Macular Degeneration Diseases	Toborzás	Klinikai vizsgálat makuladegeneráció hESC-RPE subretinális transzplantációjával való kezelésére	Kína
NCT02122159	A Phase I/II, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Myopic Macular Degeneration	Toborzás előtt visszavont	I./II. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére myopiás makuladegeneráció miatti szekunder geografikus atrófiában szenvedő betegekben	USA
NCT02464436	First-in-human Phase I/II, Open-Label, Prospective Study of the Safety and Tolerability of Subretinally Transplanted Human Retinal Pigment Cells (hRPC) in Patients With Retinitis Pigmentosa (RP)	Toborzás	Emberen először alkalmazott I/IIa fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hRPC transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére RP-ben szenvedő betegekben	USA
NCT02330978	Intravitreal Autologous Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Advanced Glaucoma. Phase I: Safety Study	Toborzás	Autológ csontvelői MSC intravitreális transzplantációja előrehaladott glaukómában szenvedő betegeknél I. fázisú; biztonságosság vizsgálat	Brazília
NCT02162953	Development of Induced Pluripotent Stem Cells From Patients With Best Disease and Other Inherited Retinal Degenerative Diseases	Toborzás	iPSC létrehozása Best-féle macula disztrófiában, illetve más örökítő, degeneratív retinabetegségben szenvedő betegekből	USA
NCT02590692	A Phase I/IIa Safety Study of Subretinal Implantation of CPCB-RPE1 (Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Seeded on a Polymeric Substrate) in Subjects With Advanced, Dry Age-Related Macular Degeneration (AMD)	Toborzás	Előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegek subretinális CPCB-RPE1 (polimer-szubstráton tenyésztett hESC-RPE) implantációjának I/IIa fázisú biztonságosság vizsgálat	USA
NCT02941991	Follow-up to 5 Years of a Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív, 5 éves utánkövetési vizsgálat hESC-RPE subretinális transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-macula-disztrófiában szenvedő betegekben	UK
NCT01344993	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry AMD	Befejezett	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére száraz AMD-ben szenvedő betegekben	USA

2. táblázat: Őssejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>). (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT01345006	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Befejezett	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MA09-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	USA
NCT01469832	A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (hESC-RPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Befejezett	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE-transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben.	UK
NCT02463344	Long Term Follow up to A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age Related Macular Degeneration (AMD)	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	I./II. fázisú, nyílt, multicentrikus, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MA09-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére meghatározására előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT03071541	Bone Marrow Derived Stem Cell Ophthalmology Treatment Study II	Toborzás	Csontvelői őssejt: szemészeti kezelési tanulmány II	USA/UAE
NCT01674829	A Phase I/IIa, Open-Label, Single-Center, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age-related Macular Degeneration (AMD)	Ismeretlen	I./IIa fázisú, nyílt, egyközpontú, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MA09-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	Korea
NCT01560715	Phase 2 Study Of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells Transplantation For Retinitis Pigmentosa	Befejezett	II. fázisú vizsgálat autológ csontvelői őssejt-transzplantáció értékelésére RP-ben szenvedő betegekben	Brazília
NCT02467634	A Phase II Proof-of-Concept Study of the Safety and Efficacy of HUCNS-SC Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Befejezett	II. fázisú koncepcióhatékony vizsgálat HUCNS-B33SC subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatásosságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01691261	Phase 1, Open-Label, Safety And Feasibility Study Of Implantation Of PF-05206388 (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Living Tissue Equivalent) In Subjects With Acute Wet Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline	Felfüggesztett toborzás	I. fázisú, nyílt, biztonságossági és megvalósíthatósági tanulmány akut nedves AMD-ben és újképződő, rapidan progresszív látásromlásban szenvedő betegek PF-05206388 (lévő szövetekkel egyenértékű hESC-RPE) implantációjáról	UK
NCT01518842	Effect of Intravitreal Bone Marrow Stem Cells on Ischemic Retinopathy	Ismeretlen	Intravitrealisan adott csontvelői őssejt hatása iszkémiás retinopathiára	Brazília

2. táblázat: Összejellekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>). (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02193724	Feasibility, Validation and Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Produced From Patients With Heritable Retinoblastoma	Toborzás	Örökletes retinoblastomában szenvedő betegekben származó iPSC megvalósíthatósági, validálási és differenciációs vizsgálata	USA
NCT02286089	Phase I/IIa Dose Escalation Safety and Efficacy Study of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Transplanted Subretinally in Patients With Advanced Dry-Form Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy)	Toborzás	I./II. fázisú dózisznövelő vizsgálat: subretinális hESC-RPE transzplantáció értékelésére, előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	izrael
NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Ismeretlen	I. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	Korea
NCT02467634	A Phase II Proof-of-Concept Study of the Safety and Efficacy of HUCNS-SC Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Befejezett	II. fázisú koncepcióhatekőnségi vizsgálat HUCNS-B33SC subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatásosságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01691261	Phase 1, Open-Label, Safety And Feasibility Study Of Implantation Of PF-05206388 (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Living, Tissue Equivalent) In Subjects With Acute Wet Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline	Felfüggesztett toborzás	I. fázisú, nyílt, biztonságossági és megvalósíthatósági tanulmány akut nedves AMD-ben és új keletű, rapidan progresszív látásromlásban szenvedő betegek PF-05206388 (elő szövetrel egyenértékű hESC-RPE) implantációjáról	UK
NCT01518842	Effect of Intravitreal Bone Marrow Stem Cells on Ischemic Retinopathy	Ismeretlen	Intravitrealisan adott csontvelői őssejt hatása iszkémiás retinopathiára	Brazília
NCT02193724	Feasibility, Validation and Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Produced From Patients With Heritable Retinoblastoma	Toborzás	Örökletes retinoblastomában szenvedő betegekben származó iPSC megvalósíthatósági, validálási és differenciációs vizsgálata	USA
NCT02286089	Phase I/IIa Dose Escalation Safety and Efficacy Study of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Transplanted Subretinally in Patients With Advanced Dry-Form Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy)	Toborzás	I./II. fázisú dózisznövelő vizsgálat: subretinális hESC-RPE transzplantáció értékelésére, előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	izrael
NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy (SMD)	Ismeretlen	I. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	Korea

2. táblázat: Őssejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>. (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02467634	A Phase II Proof-of-Concept Study of the Safety and Efficacy of HUCNS-SC Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Befejezett	II. fázisú koncepcióhatékonysági vizsgálat. HUCNS-B33SC subretinális transzplantáció biztonságosságának és hatásosságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01691261	Phase 1, Open-Label, Safety And Feasibility Study Of Implantation Of PF-05206388 (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE) Living Tissue Equivalent) In Subjects With Acute Wet Age Related Macular Degeneration And Recent Rapid Vision Decline	Felfüggesztett: toborzás	I. fázisú, nyílt, biztonságossági és megvalósíthatósági tanulmány akut, nedves AMD-ben és új, keletű, rapidan progresszív látásromlásban szenvedő betegek PF-05206388 (elő szövetrel egyenértékű hESC-RPE) implantációjáról	UK
NCT01518842	Effect of Intravitreal Bone Marrow Stem Cells on Ischemic Retinopathy	Ismeretlen	Intravitreális adott, csontvelői őssejt hatása iszkémiás retinopathiára	Brazília
NCT02193724	Feasibility, Validation and Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells Produced From Patients With Heritable Retinoblastoma	Toborzás	Örökletes retinoblastomában szenvedő betegekől származó iPSC megvalósíthatósági, validálási és differenciációs vizsgálata	USA
NCT02286089	Phase I/IIa Dose Escalation Safety and Efficacy Study of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Cells Transplanted Subretinally in Patients With Advanced Dry-Form Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy)	Toborzás	I./II. fázisú dózisonövelő vizsgálat subretinális hESC-RPE transzplantáció értékelésére, előrehaladott, száraz AMD-ben szenvedő betegekben	Ízrael
NCT01625559	A Phase I, Open-Label, Prospective Study to Determine the Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigmented Epithelial (MAO9-hRPE) Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy(SMD)	Ismeretlen	I. fázisú, nyílt, prospektív vizsgálat subretinális hESC-RPE (MAO9-hRPE) transzplantáció biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelésére Stargardt-maculadisztrófiában szenvedő betegekben	Korea
NCT01914913	An Open Labeled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow Derived Mono Nuclear Stem Cell (BMVNCs) in Retinitis Pigmentosa. It is Self Funded (Patients' Own Funding) Clinical Trial	Ismeretlen	Nyílt, klinikai vizsgálat, autológ csontvelői eredetű mononukleáris őssejt biztonságosságának és hatásosságának értékelésére RPE-ben szenvedő betegekben	India
NCT02137915	Long-Term Follow-up Study of the Phase I/II Safety and Preliminary Efficacy of Human Central Nervous System Stem Cells (HUCNS-SC) Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Megszűnt	I./II. fázisú vizsgálat: subretinális HUCNS-SC transzplantáció hosszú távú biztonságosságának és hozzavatölhető hatásosságának értékelésére geografikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT01068561	Phase 1 Study Of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cells Transplantation For Retinitis Pigmentosa	Befejezett	I. fázisú vizsgálat: autológ csontvelői őssejtek transzplantációjának értékelésére RPE-ben szenvedő betegekben	Brazília
NCT02464956	Feasibility of Production of Induced Pluripotent Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Fulfilling Regulatory Requirements for Human Transplantation in Dry Age-related Macular Degeneration	Még nincs toborzás	Humán transzplantációs szabályozási követelményeknek megfelelő iPSC-RPE előállítás megvalósíthatóságának vizsgálata	UK

2. táblázat: Össejtekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatok a szemészetben (forrás: <https://clinicaltrials.gov/>. (folyt.)

Azonosító	Vizsgálat címe	Státusz	Rövid leírás	Helyszín
NCT02280135	Phase I Clinical Trial of Intravitreal Injection of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Patients With Retinitis Pigmentosa	Toborzás	I. fázisú klinikai vizsgálat; intravitreális autológ csontvelői össejt; injekciós értékelése RP-ben szenvedő betegekben	Spanyolország
NCT01632527	Phase I/II Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Human Central Nervous System Stem Cells (hCNS-SC) Subretinal Transplantation in Subjects With Geographic Atrophy of Age-Related Macular Degeneration	Befejezett	I./II. fázisú vizsgálat; subretinális hCNS-SC transzplantáció biztonságosságának és hozzátétleges hatásosságának értékelése geográfikus atrófiás AMD-ben szenvedő betegekben	USA
NCT02016508	Intravitreal Injection of Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell in Patients With Dry Age-related Macular Degeneration (AMD)	Ismeretlen	Humán BM-MSC intravitreális injekciós száraza AMD-ben szenvedő betegekben	Egyiptom
NCT01518127	Intravitreal Bone Marrow-Derived Stem Cells in Patients With Macular Degeneration	Ismeretlen	Intravitreális csontvelői eredetű össejtek maculadegenerációban szenvedő betegekben	Brazília
NCT02024269	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Autologous Adipose-Derived Stromal Cells Injected Intravitreal in Dry Macular Degeneration	Visszavonva toborzás előtt	Nyílt, nem randomizált, multicentrikus vizsgálat autológ zsírszövet eredetű stromasejtek intravitreális injekciós száraza AMD-ben	USA
NCT02249676	Autologous Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Progressive and Refractory Neovascular Optic Spectrum Disorders: an Open-label Phase 2a Proof-of-concept Study	Ismeretlen	Nyílt, IIa fázisú koncepcióhatékonyági vizsgálat autológ MSC progresszív és refrakter neuromyelitis optica spektrum zavarok kezelésének értékelésére	Kína
NCT02709876	Autologous Bone Marrow-Derived CD34+, CD133+, and CD271+ Stem Cell Transplantation for Retinitis Pigmentosa	Folyamatban, jelenleg nincs toborzás	Autológ CD34+, CD133+ és CD271+ csontvelői össejtek transzplantációja RP-ben	Jordánia
NCT01531348	Feasibility and Safety of Adult Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Intravitreal Injection in Patients With Retinitis Pigmentosa	Ismeretlen	Intravitreális felnőtt humán BM-MSC injekció megvalósíthatóságának és biztonságosságának értékelése RP-ben szenvedő betegekben	Thaiföld
NCT02144103	Effectiveness and Safety of Subretinal Administration of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells for Treatment of Glaucomatous Neurodegeneration	Toborzás csak meghívásra	Subretren bejuttatott autológ, zsírszövet eredetű regeneratív sejtek hatásosságának és biztonságosságának értékelése glaukóma okozta neurodegeneráció kezelésében	Oroszország

ki, vagy az valamilyen speciális funkciót lát el a retinán belül. RP-ben számos különböző génmutációt azonosítottak már. *Skottman és munkatársai* egy fiatal, autoszomális recesszív öröklődésmentet mutató RP-beteg bőréből izolált fibroblasztból hoztak létre iPSC-t majd differenciálták RPE-é, lehetővé téve a betegség genetikai hátterének tanulmányozását és a lehetséges terápiás megoldások hatékonyságának vizsgálatát (76). Ez lehet az út az egyénre szabott terápiás megoldások kidolgozása felé.

A jövőben sejtterápia mellett az őssejtekből szöveteket, sőt talán egész szerveket is létre lehet hozni (tissue engineering), ennek megvalósítására természetesen számos kísérlet zajlik.

Az őssejtek segítségével a szem fejlődését is jobban tanulmányozhatjuk, pl. organoidokkal, amik olyan 3D sejt kultúrák, amelyeket pluripotens, illetve szöveti őssejtekből hoznak létre. Az organoidok kiválthatják a használatban lévő állat és 2D modelleket. Az eljárás új dimenziókat nyit az embriogenezis, valamint a szöveti szerveződés és funkció megismerésében, továbbá betegségmodellek tanulmányozására is alkalmassá válhat (77).

Cornea és retinális organoidokat is létrehozta, azonban klinikai fel-

használásuk egyelőre nem ismert. *Canto-Soler és munkatársai* humán iPSC-ből rétegesen rendezett minden sejtípust (RGC, amacrin, horizontális, bipoláris sejteket, három féle csapot és pálcikát és Müller-gliasejteket is) magába foglaló 3D-retinát tudtak létrehozni, mi több a fotoreceptorok külső szegmentummal is rendelkeztek (78). *Foster és munkatársai* humán iPSC-ből teljes vastagságú corneát tudott létrehozni a centrumban rendezett kollagénrostokkal, pozitív epithel-, stro-ma és endothelsejt markerekkel.

A sejtek által kibocsátott szolubilis anyagok, növekedési faktorok, citokinek, mediátorok hatással lehetnek a környezetükben lévő többi sejtre, ezt hívjuk parakrin hatásnak. Az őssejtek, illetve a belőlük differenciált sejtek transzplantálásakor, pusztán jelenlétükkel is érhetnek el pozitív hatásokat.

Az NCT00447954 már lezárult és NCT01530659 még folyamatban lévő vizsgálatokban az AMD-s, illetve RP és Usher-szindrómás betegekbe a fotoreceptorok védelme céljából, intraocularis implantátumba „csomagolt” (encapsulated) neurotrófikus faktort (ciliary neurotrophic factor, CNTF) szekretáló RPE-sejteket transzplantáltak. Az implantátumok eddig több mint 2 éven át biztosították a CNTF-fel-

szabadulást. Ismert, hogy az őssejtek tulajdonságainak megtartásában a sejtek mikrokönyezete nagy szerepet játszik: a mikrokönyezet alkotói parakrin szekrécióval, illetve sejt-sejt és ECM-sejt interakciókkal hatnak az őssejtekre. Nagy elvárásokat támasztanak a jövőben az exoszómák felhasználásával kapcsolatban. Az exoszómák olyan 30-150 nm átmérőjű endoszomális eredetű szekretált mikrovezikulák, amelyek a sejt-sejt kommunikációban játszanak fontos szerepet, képesek citoplazmatikus enzimeket, fehérjéket, de akár funkcionáló RNS-t, mRNS-t jutatni a célsejtbe. Feltételezik, hogy LSC vagy cornea epithel eredetű exoszómával a cornea regeneráció, illetve sebgyógyulás vagy akár cornea epithel irányú transzdzifferenciáció is elősegíthető lenne. Exoszómák használatával az őssejtekkel/őssejtek használatával kapcsolatos kockázatok, illetve korlátok is áthidalhatók lennének. A legtöbb kórház ugyanis nem rendelkezik megfelelő infrastruktúrával, sem személyzetrel (nem rendelkezik elegendő pénzzel és technikai jártassággal) ahhoz, hogy az előírásoknak megfelelő körülmények között a betegek számára transzplantálható sejteket hozzon létre illetve fenntartson.

IRODALOM

1. Szabó G. Sejtsorsok és differenciálódás, in *Sejtbiológia*, G. Szabó, Editor: 2009, Medicina Budapest: Könyvkiadó; p. 557–572.
2. Thomson JA, et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science* 1998; 282(5391): 1145–1147.
3. Vallier L. Serum-free and feeder-free culture conditions for human embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* 2011; 690: 57–66.
4. Braam SR, et al. Feeder-free culture of human embryonic stem cells in conditioned medium for efficient genetic modification. *Nat. Protocols* 2008; 3(9): 1435–1443.
5. Dominici M, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315–317.
6. Krampers M, et al. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells. *Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6(4): 435–441.
7. Cornelissen AS, et al. Organ-specific migration of mesenchymal stromal cells: Who, when, where and why? *Immunology Letters* 2015; 168(2): 159–169.
8. Razavi S, et al. Comparing brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor secretion of induced neurotrophic factor secreting cells from human adipose and bone marrow-derived stem cells. *Dev Growth Differ* 2013; 55(6): 648–655.
9. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 2006; 126(4): 663–676.
10. Loh YH, et al. Excision of a Viral Reprogramming Cassette by Delivery of Synthetic Cre mRNA, in *Current Protocols in Stem Cell Biology*. John Wiley & Sons, Inc.; 2007.
11. Kim D, et al. Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cells by Direct Delivery of Reprogramming Proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4(6): 472–476.
12. Warren L, et al. Highly Efficient Reprogramming to Pluripotency and Directed Differentiation of Human Cells with Synthetic Modified mRNA. *Cell Stem Cell* 2010; 7(5): 618–630.

13. Suetsugu-Maki R, et al. Lens regeneration in axolotl: new evidence of developmental plasticity. *BMC Biology* 2012; 10: 103–103.
14. Fischer AJ, Reh TA. Identification of a Proliferating Marginal Zone of Retinal Progenitors in Postnatal Chickens. *Developmental Biology* 2000; 220(2): 197–210.
15. Sadler TW, Langman J. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. 2012, United States: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2012.
16. Trounson A, McDonald C. *Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges*. *Cell Stem Cell* 17(1): 11–22.
17. Dua HS, et al. Human Corneal Anatomy Redefined. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1778–1785.
18. Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. *Nature* 1971; 229(5286): 560–1.
19. Dua HS, et al. Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stemcell niche. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(5): 529–32.
20. Pellegrini G, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 1999; 145(4): 769–782.
21. Takács L, et al. Stem cells of the adult cornea: From cytometric markers to therapeutic applications. *Cytometry Part A* 2009; 75A(1): 54–66.
22. Veréb Z, et al. Comparison of upstream regulators in human ex vivo cultured cornea limbal epithelial stem cells and differentiated corneal epithelial cells. *BMC Genomics* 2013; 14: 900–900.
23. Gheorghe A, et al. New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease. *Journal of Medicine and Life* 2016; 9(2): 177–179.
24. Kenyon KR, Tseng SCG. Limbal Autograft Transplantation for Ocular Surface Disorders. *Ophthalmology* 1989; 96(5): 709–723.
25. Pellegrini G, et al. Concise Review: Hurdles in a Successful Example of Limbal Stem Cell-based Regenerative Medicine. *STEM CELLS* 2014; 32(1): 26–34.
26. Nieto-Miguel T, et al. In Vitro Simulation of Corneal Epithelium Micro-environment Induces a Corneal Epithelial-like Cell Phenotype from Human Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells. *Current Eye Research* 2013; 38(9): 933–944.
27. Kolli S, et al. Successful application of ex vivo expanded human autologous oral mucosal epithelium for the treatment of total bilateral limbal stem cell deficiency. *Stem Cells* 2014; 32(8): 2135–46.
28. Sotozono C, et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmologica* 2014; 92(6): e447–e453.
29. Kim JH, et al. Ocular Surface Reconstruction With Autologous Nasal Mucosa in Cicatricial Ocular Surface Disease. *American Journal of Ophthalmology* 2010; 149(1): 45–53.
30. Burillon C, et al. Cultured Autologous Oral Mucosal Epithelial Cell Sheet (CAOMECS) Transplantation for the Treatment of Corneal Limbal Epithelial Stem Cell Deficiency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(3): 1325–1331.
31. Ricardo JRS, et al. Transplantation of Conjunctival Epithelial Cells Cultivated Ex Vivo in Patients With Total Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea* 2013; 32(3): 221–228.
32. Ouyang H, et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis. *Nature* 2014; 511(7509): 358–361.
33. Ksander BR, et al. ABCB5 is a limbal stem cell gene required for corneal development and repair. *Nature* 2014; 511(7509): 353–357.
34. Yao M, et al. Differentiation of human amniotic epithelial cells into corneal epithelial-like cells in vitro. *International Journal of Ophthalmology* 2013; 6(5): 564–572.
35. Shalom-Feuerstein, R., et al., Pluripotent stem cell model reveals essential roles for miR-450b-5p and miR-184 in embryonic corneal lineage specification. *Stem Cells* 2012; 30(5): 898–909.
36. Petit I, et al. Induced pluripotent stem cells from hair follicles as a cellular model for neurodevelopmental disorders. *Stem Cell Research* 2012; 8(1): 134–140.
37. Aberdam D, et al. Key role of p63 in BMP-4-induced epidermal commitment of embryonic stem cells. *Cell Cycle* 2007; 6(3): 291–294.
38. Polisetty N, et al. Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye. *Molecular Vision* 2008; 14: 431–442.
39. Dziasko MA, et al. Localisation of Epithelial Cells Capable of Holoclone Formation In Vitro and Direct Interaction with Stromal Cells in the Native Human Limbal Crypt. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e94283.
40. Branch MJ, et al. Mesenchymal Stem Cells in the Human Corneal Limbal StromaMSCs in Human Corneal Limbal Stroma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(9): 5109–5116.
41. Garfias Y, et al. Stem cells isolated from the human stromal limbus possess immunosuppressant properties. *Molecular Vision* 2012; 18: 2087–2095.
42. Veréb Z, et al. Role of Human Corneal Stroma-Derived Mesenchymal-Like Stem Cells in Corneal Immunity and Wound Healing. *Scientific Reports* 2016; 6: 26227.
43. Xie HT, et al. Isolation and Expansion of Human Limbal Stromal Niche Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(1): 279–286.
44. Kureshi AK, et al. Human corneal stromal stem cells support limbal epithelial cells cultured on RAFT tissue equivalents. *Scientific Reports* 2015; 5: 16186.
45. Ghezzi CE, et al. 3D Functional Corneal Stromal Tissue Equivalent Based on Corneal Stromal Stem Cells and Multi-Layered Silk Film Architecture. *PLOS ONE* 2017; 12(1): e0169504.
46. Mishima S. Clinical Investigations on the Corneal Endothelium. *Ophthalmology* 1982; 89(6): 525–530.
47. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1997; 38(3): 779–782.
48. Amann J, et al. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(5): 584–590.
49. Amano S, et al. Corneal stromal and endothelial cell precursors. *Cornea* 2006; 25: S73–77.
50. Stewart RMK, et al. Human Conjunctival Stem Cells are Predominantly Located in the Medial Canthal and Inferior Forniceal Areas Human Conjunctival Stem Cell Location. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015; 56(3): 2021–2030.
51. Yoshizawa M, et al. Ex vivo produced human conjunctiva and oral mucosa equivalents grown in a serum-free culture system. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004; 62(8): 980–988.
52. Johnson M. What controls aqueous humour outflow resistance? *Experimental eye research* 2006; 82(4): 545–557.
53. Gottanka J, et al. Histologic Findings in Pigment Dispersion Syndrome and Pigmentary Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2006; 15(2): 142–151.
54. Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R. Chapter Eighteen – Intraocular Pressure and the Mechanisms Involved in Resistance of the Aqueous Humor Flow in the Trabecular Meshwork Outflow Pathways, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Hejtmanic JF, John MN, Editors. Academic Press; 2015. p. 301–314.
55. Tay CY, et al. Identification and characterization of mesenchymal stem cells derived from the trabecular meshwork of the human eye. *Stem Cells Dev* 2012; 21(9): 1381–1390.
56. Du Y, et al. Multipotent Stem Cells from Trabecular Meshwork Become

- Phagocytic TM Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(3): 1566–1575.
57. Abu-Hassan DW, et al. Induced Pluripotent Stem Cells Restore Function in a Human Cell Loss Model of Open-Angle Glaucoma. *Stem Cells* (Dayton, Ohio) 2015. 33(3): 751–761.
 58. Welsbie DS, et al. Functional genomic screening identifies dual leucine zipper kinase as a key mediator of retinal ganglion cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110(10): 4045–4050.
 59. Ma J, et al. Transplantation of Human Neural Progenitor Cells Expressing IGF-1 Enhances Retinal Ganglion Cell Survival. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0125695.
 60. Mead B, et al. Paracrine-Mediated Neuroprotection and Neurogenesis of Axotomised Retinal Ganglion Cells by Human Dental Pulp Stem Cells: Comparison with Human Bone Marrow and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *PLoS ONE* 2014; 9(10): e109305.
 61. Chamling X, Sluch VM, Zack DJ. The Potential of Human Stem Cells for the Study and Treatment of Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57(5): ORSF1-ORSF6.
 62. de Lima S, et al. Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109(23): 9149–9154.
 63. Kador KE, et al. Retinal Ganglion Cell Polarization Using Immobilized Guidance Cues on a Tissue-Engineered Scaffold. *Acta biomaterialia* 2014; 10(12): 4939–4946.
 64. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases: a case report of improvement in relapsing auto-immune optic neuropathy. *Neural Regeneration Research* 2015; 10(9): 1507–1515.
 65. Heussen FMA, et al. Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection. *Eye* 2007; 22(6): 799–807.
 66. Frøen R, et al. Does the Adult Human Ciliary Body Epithelium Contain “True” Retinal Stem Cells? *BioMed Research International* 2013; 2013: 531579.
 67. Meyer JS, et al. Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106(39): 16698–16703.
 68. Lane A, et al. Engineering Efficient Retinal Pigment Epithelium Differentiation From Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Translational Medicine* 2014; 3(11): 1295–1304.
 69. Buchholz DE, et al. Rapid and Efficient Directed Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells Into Retinal Pigmented Epithelium. *Stem Cells Translational Medicine* 2013; 2(5): 384–393.
 70. Hu Q, et al. Memory in induced pluripotent stem cells: reprogrammed human retinal-pigmented epithelial cells show tendency for spontaneous redifferentiation. *Stem Cells* 2010; 28(11): 1981–1991.
 71. Schwartz SD, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet* 2012; 379(9817): 713–720.
 72. Schwartz SD, et al. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 YearshESC-RPE Transplantation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2016; 57(5): ORSFc1-ORSFc9.
 73. Osakada F, et al. Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nat Biotech*, 2008. 26(2): p. 215–224.
 74. Seko Y, et al. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Genes to Cells* 2014; 19(3): 198–208.
 75. Seko Y, et al. Derivation of Human Differential Photoreceptor-like Cells from the Iris by Defined Combinations of CRX, RX and NEUROD. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e35611.
 76. Lukovic D, et al. Human iPSC derived disease model of MERTK-associated retinitis pigmentosa. *Scientific Reports* 2015; 5: 12910.
 77. Foster JW, et al. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells. *Scientific Reports* 2017; 7: 41286.
 78. Zhong X, et al. Generation of three dimensional retinal tissue with functional photoreceptors from human iPSCs. *Nature communications* 2014; 5: 4047–4047.

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „használata” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív részvételükhöz fontos tudnivalókat.

Lapunk minden számában megjelenik egy továbbképző cikk. Ezek a cikkek egy – az Oftex által akkreditált, pontszerző, továbbképző – távoktatási program részei. Minden továbbképző cikket kérdésekből álló teszt is követ. Ha a cikket figyelmesen elolvassák, a kérdéseket biztosan meg fogják tudni válaszolni. Ez fontos is, mert a teszt kitöltésével és a Promenade Kiadó címére (1535 Budapest, Pf. 804) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket. Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell. A tesztek beküldési határideje a SZEMÉSZET c. lap aktuális számának megjelenését követő hónap utolsó napja. Nem adtuk fel azt a tervet, hogy a későbbiekben elektronikus úton is elérhetőek és kitölthetőek legyenek a tesztek, értesítést küldünk majd, ha ezen a téren változás történik.

A távoktatási program féléves „tanfolyamokból” áll. Mindegyik félévben két folyóiratszám jelenik meg, mindegyikben egy továbbképző cikkel. Egy félév „tanfolyamát” az aktuális félévben megjelenő mindkét folyóiratszám mindkét továbbképző cikkéhez tartozó teszt kitöltésével abszolválhatják. Ha egy félévben a lehetséges kettő helyett csak az egyik tesztet töltik ki és küldik be, akkor abban a félévben a távoktatási tanfolyam nem tekinthető elvégzettnek. Tudni kell azt is, hogy a „tesztvizsga” csak akkor sikeres, ha legalább 70% a helyes válaszok aránya.

A „tanfolyamon” való részvétel díját a Magyar Szemorvostársaság tagsági díja tartalmazza. Ne felejtsek el az éves tagdíjat befizetni (OTP 11708001-20567259)!

Reméljük, hogy továbbra is sokan élnek majd ezzel a távoktatási lehetőséggel.

Jó munkát, eredményes tanulást, kényelmes pontszerzést kívánunk!

Kerényi Ágnes
rovatvezető

(A kérdésekre csak egy válasz fogadható el.)

1. Az összeitek 3 fő tulajdonsága:

A: Differenciálatlan, önfenntartó, differenciációra képes.

B: Csak embrionális korban nyervek, in vitro végtelenül szaporíthatók, mindennapi orvoslásban használhatók.

C: Könnyen izolálható bármely szövetből, különböző sejtfel-színi markerekkel jól jellemezhetők, alkalmas allogén transzplantációra.

2. Differenciációs potenciál szerint csökkenő sorrendben a sejtek:

A: Totipotens, unipotens, multipotens, pluripotens, differenciált sejt.

B: Totipotens, pluripotens, multipotens, unipotens, differenciált sejt.

C: Differenciált sejt, unipotens, pluripotens, totipotens, multipotens.

3. Milyen összejttípusokat különböztetünk meg?

A: ESC, iPSC, MSC.

B: ESC, iPSC, PC.

C: ECM, IOP, RPE.

4. Az MSC-kre igaz, kivéve:

A: Pluripotens sejtek.

B: Csont, porc és zsírszövetből is izolálhatók.

C: Immunszuppresszív hatásúak.

5. Az iPSC-kre igaz:

- A:** Bármilyen sejtte differenciálható.
- B:** Használatuk számos etikai kérdést felvet, ezért több országban törvény tiltja előállításukat.
- C:** Csak korlátozott mértékben szaporítható in vitro körülmények között.

6. Mi a Holoclar?

- A:** LSCD kezelésére alkalmatlan.
- B:** Allogén transzplantátum.
- C:** Limbusból biopsziával vett LSC-kből in vitro körülmények

között növesztett cornea epithelsejtréteg, amely a szemfelszínre transzplantálható LSCD.

7. LSCD esetén alternatív sejtforrásokként szolgálhatnak a corneahám pótlására

- A:** Szájnyálkahártya-hám.
- B:** Zsír eredetű MSC.
- C:** Mindkettő.

8. Hol található a conjunctiva hám őssejtjei?

- A:** Bulbaris conjunctiva.
- B:** Fornix.
- C:** Tarsalis conjunctiva.

9. RPE-sejtek pótlására alkalmas:

- A:** iPSC/ESC-ből in vitro differenciált RPE.
- B:** Bőrhámsejt.
- C:** ESC-ből in vitro differenciált zsírsejt.

10. Mik az organoidok?

- A:** Növények.
- B:** Mesterséges intelligenciával bíró élőlények.
- C:** 3D sejt kultúrák, amelyeket pluripotens, illetve szöveti őssejtekből hoznak létre.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2017. 2. szám**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Név:

Cím:

Aláírás:

Orvosi pecsétszám*:

Orvosi pecsét helye:

*A PONTSZÁMOK NYILVÁNTARTÁSA A WWW.OFTEX.HU INTERNETES PORTÁLON A PECSÉTSZÁM ALAPJÁN KERÜL AZONOSÍTÁSRA. EZÉRT ENNEK MEGADÁSA ELMARADHATATLAN FELTÉTEL A MEGSZERZETT PONTSZÁMOK IGAZOLÁSÁHOZ!

A hátsó cornealis felszín hatásával is korrigáló tórikus műlencse-kalkulátorral kapott elméleti eredmények

NÉMETH GÁBOR DR.¹, MÓDIS LÁSZLÓ DR.²

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc (Osztályvezető: Dr. Németh Gábor főorvos)

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Tanszék (Igazgató: Prof. Dr. Berta András egyetemi tanár)

Célkitűzés: Elméleti számítással meghatározni egy hátsó cornealis astigmia szempontjából is ismert, nagyfokú astigmias adatbázison, hogy mennyit javít a posztoperatív maradék astigmia tekintetében a Barrett-algoritmust alkalmazó tórikus műlencse-kalkulátor a hagyományos számításához képest.

Módszerek: A beválogatás feltétele a minimum 1,5 D-ás elülső cornealis astigmia volt, egyéb szempontból egészséges szemeken. Pentacam HR-készülék által mért szimulált (elülső) és hátsó cornealis astigmia-értékekkel számoltunk. A tórikus műlencse-számítást két kalkulátorral végeztük: a hagyományossal, és a hátsó cornealis astigmatiát figyelembe vevő Barrett-algoritmust használóval. Feljegyeztük mindkét kalkulátor számítása alapján a beültetendő műlencse cilinderértékét, illetve a két kalkulátor által számított műlencse cilinderértékek különbségeit. Meghatároztuk azon esetek arányát mindkét kalkulátor esetén, ahol azok elméletben jól működnek a hátsó cornealis astigmia figyelembe vételével.

Eredmények: 105 esetet vizsgáltunk (életkor $53,6 \pm 20,9$ év). Az elülső felszínen mért astigmia direkt irányú volt 73,3%-ban, indirekt pedig 14,3%-ban. A hátsó cornealis astigmia mértéke átlagosan 0,54 D volt (tartomány: 0,0–1,5 D). A hátsó cornealis astigmia direkt irányú volt 82,8%-ban és indirekt volt 6,6%-ban. 60%-ban a hátsó cornealis astigmia mértéke nagyobb volt, mint 0,4 D, emellett mind az elülső, mind a hátsó astigmia direkt irányú volt. A két kalkulátor által számított műlencse cilinderértékek különbsége (hagyományos mínusz új) $0,41 \pm 0,62$ D (tartomány: $-0,75$ D – 1,5 D) volt. A hagyományos kalkulátor „jó” eredményt adott 28,6%-ban és „nem jót” 71,4%-ban. A Barrett-algoritmust használó, új kalkulátor „jó” eredményt adott a betegek 61,9%-ában és „nem jót” 38,1%-ban.

Következtetés: A hátsó cornealis felszín hatásával is számoló tórikus kalkulátor az elméleti számítás szerint a jelentős maradék astigmia nélküli páciensek számát megkétszerezte, azonban még így is a páciensek 38%-ában hibás eredményt adott.

Theoretical results obtained with a toric intraocular lens calculator considering even the effect of the posterior corneal surface

Purpose: To theoretically determine the amount of improvement regarding residual astigmatism in a high-astigmatism patient database with known posterior corneal data, using a toric intraocular lens calculator combined with the Barrett algorithm compared to the regular calculator.

Methods: The inclusion criterion was corneal astigmatism of more than 1.5 dioptre in otherwise normal eyes. The calculations were performed with simulated (anterior) and posterior corneal astigmatism data obtained by Pentacam HR. The dioptre of the toric intraocular lens was calculated with two types of calculator: firstly, with the regular one; secondly, with the calculator using posterior corneal correction with the Barrett algorithm. The cylinder values of the intraocular lenses obtained with both calculators and the differences between these two cylindrical values were recorded. Apart from this, the ratio of the cases was determined in cases of the two calculators, where those theoretically worked well in taking into consideration the effect of the posterior cornea.

Results: In total, 105 cases were examined (age of the patients was 53.6 ± 20.9 years). The meridian of the anterior corneal astigmatism was with-the-rule in 73.3%, and against-the-rule in 14.3%. The mean level of the posterior corneal astigmatism was 0.54 D (range: 0.0–1.5 D). The meridian of the posterior corneal astigmatism was with-the-rule in 82.8% and against-the-rule in 6.6%. It was more than 0.4 D and with-the-rule oriented in 60%. The difference between the cylindrical value of the calculated intraocular lens (regular minus new calculator) was 0.41 ± 0.62 D (range: -0.75 D – 1.5 D). The regular calculator gives „good” results in 28.6% and it was „not good” in 71.4%. The new calculator using the Barrett algorithm gave „good” results in 61.9% and it was „not good” in 38.1%.

Conclusions: The number of the patients with no significant residual astigmatism was doubled by a theoretical calculation using the effect of the posterior corneal surface; however, in 38%, it still gave erroneous results.

KULCSSZAVAK astigmia, Barrett-algoritmus, hátsó cornealis felszín, tórikus kalkulátor

KEYWORDS astigmatism, Barrett-algorithm, posterior corneal surface, toric calculator

BEVEZETÉS

A szaruhártya a szem teljes törőerejének mintegy kétharmadáért felel. A cornealis törőerő döntő hányadát annak elülső felszíne adja, azonban a hátsó felszín is részt vesz a kialakításában. Ennek az aránytalanságnak az az oka, hogy a refraktív index jelentősen nagyobb a levegő és a cornea elülső felszíne között, mint a cornea hátsó felszíne és a csarnokvíz között.

A szemészeti gyakorlatban a keratometria során az elülső cornealis felszín görbületi sugarát mérjük, és egy megszokott, állandó, standardizált refraktív indexszel (Európában általánosan 1,3375), pusztán tapasztalati úton korrigáljuk a mért értéket azért, hogy a teljes cornealis görbületi értékre vonatkoztassunk. A keratométerek matematikai képletei így a fentiek értelmében végső soron hibásan határozzák meg a teljes cornealis törőerőt. A hiba forrása az, hogy fix arányt tételeznek fel az elülső és a hátsó cornealis felszín görbületi értékei között, a hátsó cornealis felszín hatását a teljes cornealis törőerőre vonatkoztató becslése céljából. Azonban a cornea egészét figyelembe véve, ezzel a keratometriás indexszel túlbecsülik a teljes cornealis astigmatiát abban az esetben, ha direkt irányú a mért astigmia, és alulbecsülik azt indirekt astigmia esetében (12, 17, 21). Ez a mérési, illetve számítási anomália az utóbbi években vált számottevő problémává a katarakta sebészetben, a tórikus műlencsék implantálásának fokozódó elterjedésével. A tórikus műlencsék beültetése után az irodalmi adatok jelentős arányban, akár a betegek harmadánál igazolnak klinikailag is jelentős mértékű maradék refraktív astigmatiát (13, 15, 19, 24), amely a betegelégedetlenség egyik fő oka lehet. Ezen műlencsék költsége ráadásul az ellátóhelyek többségénél az operált beteg által fizetendő. Tórikus műlencse beültetése után a maradék astigmia hátterében a tökéletes műtéti technikát és műlencse-implantációt feltételezve a preoperatív biometria hibája, a műlenc-

cse posztoperatív rotációja, tiltje, a sebészileg indukált astigmia kiszámíthatatlansága és a hátsó cornealis astigmia figyelmen kívül hagyása feltételezhető; azonban nem tisztázott, hogy ezek a hibaforrások milyen arányban vesznek részt a maradék astigmia kialakításában.

Az utóbbi időben a hátsó cornealis felszín törőerejének szerepe annyira elfogadottá vált, hogy a tórikus műlencse-kalkulátorok, nomogramok, illetve algoritmusok már képesek e hatással korrigálni a beültetendő tórikus műlencse cilinderértékét (1, 2, 3, 9). Az egyik ilyen korrekciós lehetőség a Barrett-algoritmus használata. Ezen algoritmus célja is a reziduális astigmia csökkentése a hátsó cornealis astigmia elméleti korrekciójával. A Barrett-algoritmus az irodalmi átlag szerinti, direkt irányú hátsó cornealis astigmatiával számol. A kalkulátor működése rendkívül egyszerű: a műlencse cilinderértékét direkt elülső cornealis (vagyis keratometriás) astigmia esetében alulkorrigálja, indirekt astigmia esetében pedig felülkorrigálja egy matematikai képlet alapján. A Barrett-algoritmus hibája így abból ered, hogy nem a mért hátsó cornealis astigmia értékkel számol, miközben ismert, hogy a hátsó cornealis astigmia mértéke és meridiánja igen nagy szórású (17, 18, 20, 22, 26).

Célunk az volt, hogy elméleti számítással meghatározzuk egy hátsó cornealis astigmia szempontjából is ismert valós adatbázison, hogy mennyire működik jól, illetve mennyit javít a posztoperatív maradék astigmia tekintetében a Barrett-algoritmust alkalmazó kalkulátor a hagyományos számításhoz képest, tórikus műlencse tervezése esetén.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A jelen vizsgálatba beválogatás feltétele volt a minimum 1,5 D-ás, szabályos elülső cornealis astigmia megléte. Kizáró tényezők voltak bármilyen elülső szegmentumot

érintő megbetegedés, illetve korábbi szemészeti műtét. Kontaktlencseviseelő nem volt a vizsgált esetek között.

A Scheimpflug-képalkotást alkalmazó Pentacam nagyfelbontású verziójával (Pentacam HR) minden vizsgált szem elülső szegmentumáról egy felvételt készítettünk, mivel a hátsó cornealis astigmia meghatározása esetén is megbízhatóak ezek a mérések (4). A Pentacam HR-készülék 25 kép/2 másodperc beállítás mellett használtuk, a felvételek hibátlan centrálás mellett, automata módon készültek. Amennyiben a képalkotás során bármilyen, a műszer által is jelzett hiba jelentkezett (pl. pislogás, adathiány), a felvételt megismételtük. A 3,0 mm-es átmérőre vonatkozó szimulált keratometriás értékkel és a hátsó cornealis keratometriás értékekkel számoltunk tovább.

Az astigmatiát annak meridiánja alapján a következőképpen csoportosítottuk: A 0–29 és a 150–179 fokos tengelyek közti legmeredekebb keratometriás adatok esetén indirektként, a 30–59 és a 120–149 fokos tengelyek közt ferdeként, a 60–119 fokos tengelyek közt direkt astigmatiáként definiáltuk a cornealis astigmia meridiánját, az elülső cornealis felszín, illetve a szimulált keratometriás értékek esetén. A konkáv hátsó cornealis felszín esetén az irodalomban megszokott definíció szerint direkt irányú az astigmia, ha a függőleges tengelyben kisebb, vagyis negatívabb a keratometriás érték dioptriában kifejezve.

Elméleti számítást végeztünk ezen a valós adatbázison. A tórikus műlencse tervezését két különböző, interneten elérhető kalkulátorral végeztük: a hagyományos, régivel, amely a hátsó cornealis astigmatiát nem veszi figyelembe, és a szimulált keratometriás értékekkel számol (<http://www.acrysoftoriccalculator.com/aspheric/Calculator.aspx>). A másik a Barrett-kalkulátort használó, új verzió volt (<https://www.myalcon-toriccalc.com/#/calculator>), amely a Barrett Universal II formula effektív műlencse pozícióját hasz-

nálja a műlencse szférikus értékének meghatározásához, a cylinderérték megállapításához pedig a Barrett-algoritmust.

A kalkulátorok a cornealis seb helyzetét is kéri beviteli adatként. Minden esetben a meredek cornealis tengelyt jelöltük meg, a sebészileg indukált astigmatiát pedig direkt astigmatia esetén egységesen 0,5 D-ának, ferde esetén 0,4 D-ának, indirekt esetben pedig 0,3 D-ának állítottuk be.

A kalkulátorok a számítás végén több lehetséges elméleti posztoperatív maradék astigmatia eredményét írják ki. Azt a műlencsét választottuk minden esetben, ahol a nullához közeli, lehető legkisebb várható maradék astigmatia alakulna ki; emellett a két kalkulátor által számolt reziduális astigmatia különbséget a legkisebbre állítottuk (az abszolút érték átlaga 0,16 D – tartomány: 0,01–0,48 D) volt.

Feljegyeztük mindkét kalkulátor számítása alapján a beültetendő műlencse cylinderértékét, illetve a két kalkulátor által számított műlencse cylinderértékek különbségeit is. A hagyományos és a Barrett-algoritmust alkalmazó kalkulátorok logikai megfontolás alapján „jó”, illetve „nem jó” eredményt adhatnak (1. táblázat). A táblázat logikája alapján kiszámítottuk azt mindkét kalkulátor esetén a „jó” és a „nem jó” eredményt kapó szemek százalékos értékét.

EREDMÉNYEK

105, a kizáró kritériumokon kívül válogatás nélküli esetben >1,5 D elülső astigmatiát mértünk (tartomány: 1,5–6,2 D). A vizsgált páciensek életkora $53,6 \pm 20,9$ év volt. Az elülső felszínen mért astigmatia direkt irányú volt 77 esetben (73,3%), indirekt pedig 15 esetben (14,3%).

A hátsó cornealis astigmatia mértéke a 105 vizsgált esetben átlagosan 0,54 D volt (tartomány: 0,0–1,5 D). A hátsó astigmatia direkt irányú, vagyis negatív volt 87 esetben (82,8%) és indirekt volt 7 esetben (6,6%). 63 esetben (60%) a hátsó cornealis astigmatia mértéke nagyobb volt, mint 0,4 D, emellett mind az elülső, mind a hátsó astigmatia direkt irányú is volt.

A hagyományos kalkulátor számítása alapján a beültetendő műlencse cylinderértéke $2,55 \pm 1,46$ D (tartomány: 1,0–6,0 D), az új kalkulátorral pedig $2,13 \pm 1,46$ D (tartomány: 1,0–6,0 D) volt. A két kalkulátor által számított műlencse cylinderértékek különbsége (hagyományos-új) $0,41 \pm 0,62$ D (tartomány: -0,75 D – 1,5 D) volt.

A 105 esetünkre vonatkoztatva, a hagyományos kalkulátor „jó” eredményt adott 28,6%-ban és „nem jót” 71,4%-ban. A Barrett-algoritmust használó, új kalkulátor „jó” eredményt adott a betegek 61,9%-ában és „nem jót” 38,1%-ban.

MEGBESZÉLÉS

A kataraktaműtét utáni maradék refraktív astigmatia negatívan befolyásolja a látóélességet (29). Szürkehályog-műtét során az egyik cél a preoperatív astigmatia mértékének megőrzése, illetve leginkább csökkentése. A populációban jelentős arányban van jelen a kataraktaműtét során is korrigálandó mértékű preoperatív cornealis astigmatia (16, 23). A nagyobb fokú astigmatia legkiszámíthatóbb korrekciós módja a tórikus műlencse implantációja, amely során a beteg és az operatőr részéről is fokozottan elvárt a tervezett, többnyire nullához közeli refraktív cylinderérték minél pontosabb megközelítése.

A jelenlegi technika és műlencsekínálat mellett tórikus műlencse beültetése esetén a maradék astigmatia mértéke az operált páciensek nagy részénél meghaladja a tervezett/kalkulált szintet és az akár klinikailag is jelentős mértékű, vagyis nagyobb, mint 0,5 D lehet (13, 15, 19, 24).

A maradék astigmatia kialakulásának egyik lényeges oka a hátsó cornea nem számított szerepe. Korábban úgy gondolták, hogy a hátsó cornealis astigmatia klinikailag elhanyagolható mértékű, mivel a cornea és a csarnokvíz refraktív indexe közti különbség meglehetősen kicsi (1,376 vs. 1,336). Ráadásul e paraméter mérése sokáig közvetlenül nem is volt technikailag lehetséges,

1. táblázat: A hagyományos és a Barrett-algoritmust használó tórikus műlencse-kalkulátorokkal kapható elméleti eredmények az elülső és hátsó cornealis astigmatia mértékének és irányának vonatkozásában. A táblázatban azon esetek vannak feltüntetve, ahol az adott kalkulátor „jó” eredményt ad. D: dioptria

		A hagyományos tórikus kalkulátor „jó” eredményt ad	Barrett-algoritmust használó tórikus kalkulátor „jó” eredményt ad
Az elülső felszín astigmatia direkt	A hátsó felszín astigmatia direkt	Ha a hátsó astigmatia mértéke minimális	Ha a hátsó astigmatia mértéke átlagos, vagy nagy
	A hátsó felszín astigmatia indirekt	Ha közel azonos az elülső és hátsó astigmatia D-értéke	Ha nagy a D különbség az elülső és hátsó astigmatia között
Az elülső felszín astigmatia indirekt	A hátsó felszín astigmatia direkt	Ha közel azonos az elülső és hátsó astigmatia D-értéke	Ha nagy a D különbség az elülső és hátsó astigmatia között
	A hátsó felszín astigmatia indirekt	Ha a hátsó astigmatia mértéke minimális	Ha a hátsó astigmatia mértéke átlagos, vagy nagy

ezért matematikai módszerekkel, tehát nem mért, valós adatokkal próbálták ezt a problémát kiküszöbölni. A hátsó cornealis astigmia mérésre számos eszköz képes ma már. Az első ilyen eszköz a slit-scanning technikát alkalmazó Orb-scan volt (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA). Az újabbak a Scheimpflug-képalkotást felhasználó Galilei Dual Scheimpflug Analyzer (Zeimer Group, Port, Svájc), a Pentacam és a Sirius (Costuzione Strumenti Oftalmici, Firenze, Olaszország) készülékek, amely utóbbi a Scheimpflug-képalkotást Placido-topográfiával kombinálva alkalmazza. Egy másik készülék, a Cassini-topográf (i-Optics, Hága, Hollandia) pedig színes LED-fényforrás segítségével végez teljes cornealis topográfiát. Az RT-Vue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) pedig nagyfelbontású OCT-technika segítségével, a hátsó cornealis felszín figyelembe vételével számolja a teljes cornealis törőerőt. A hátsó cornealis astigmia átlagos mértéke irodalmi adatok szerint, különböző műszerekkel mérve 0,3 D és 0,78 D közötti (20, 22). Döntően vertikális irányú (17, 18, 22, 26), emellett pedig 5,8%-ban (28), 9%-ban (17), 12,56%-ban (22), illetve 55%-ban (25) haladja meg a klinikailag is jelentősnek tekinthető 0,5 D-ás mértéket. Jelen vizsgálatban az átlagos hátsó cornealis astigmia 0,54 D volt, ami igazolja, hogy magasabb elülső cornealis érték esetén általában nagyobb a hátsó felszín astigmiaja is. A populáció egészét tekintve, az elülső cornealis astigmia meridiánja fiatalabb korban általában direkt irányú, idősebb korban pedig az ismert indirekt irányú átalakulás jellemzi (22, 26), míg a cornea hátsó felszín astigmiajának meridiánja viszonylag stabil marad az életkor előrehaladtával (22, 26). A jelen adatbázisban is látható, hogy a vizsgált szemek nagy százalékánál direkt elülső cornealis astigmia és definíció szerint direkt irányú (negatív) hátsó astigmia volt mérhető. Azonban az elülső astigmia mértékéből és

irányából nem lehet a hátsó cornealis felszín hasonló adataira következtetni (18, 22), tehát sok esetben a matematikai számítás biztosan téved. Ezen betegeknél, amennyiben tórikus műlencse-implantációt tervezünk, biztosan számolni kell maradék astigmiaival egy hagyományos, hátsó felszín figyelembe nem vevő keratometriát alkalmazó biometria és tervezés esetén. Ráadásul minél nagyobb a tórikus műlencse cilinderértéke, annál nagyobb mértékű a túllkorrekció is (6).

A jelen számításban tapasztalt jelentős javulás a Barrett-algoritmus használata esetén logikus, ha figyelembe vesszük az elülső és a hátsó cornealis astigmia populációs megoszlását. Emellett már van friss irodalmi, klinikai adat is arról, hogy a Barrett-kalkulátorral lehet kapni a legkisebb hibát maradék astigmia tekintetében, posztoperatív eredmények alapján (1, 3, 9).

Azonban az így is nagyszámú „hibás” eset újra felhívja a figyelmet arra, hogy a biológiai minták esetén igen nagy szórásértékek és változatok vannak jelen. Ezen eseteket a tórikus műlencse cilinderérték meghatározása esetén csak a hátsó cornealis astigmia műtét előtti közvetlen mérésével lehet (ne) kiszűrni; az eredmények igazolják is ennek jótékony hatását (27). Amíg azonban ez nem lesz része a megszokott klinikai gyakorlatnak, javasolt legalább ezen tapasztalati kalkulátorok használata a posztoperatív eredmények jelentős javítása érdekében.

A jelen vizsgálat korlátozó tényezőjeként szükséges említeni, hogy elméleti számítást végeztünk, amely a hátsó cornea hatásán kívül nem veszi figyelembe a műlencse posztoperatív rotációjából, a tokzsugorodás okozta decentrációból, a műlencse tiltból, a cornea és a műlencse közti, nem mindig „elvárt” távolság kialakulásából és egyéb tényezőkből eredő további maradék astigmia kiváltó hatásokat. Azonban látható, hogy az összes ilyen egyéb hiba nélkül, önmagában a

hátsó corneafelszín figyelmen kívül hagyása is jelentős tervezési hibát hozhat létre tórikus műlencse beültetése után, amelyet klinikai adatok is megerősítenek (11). Emellett a vizsgálat jellegéből fakadóan nincsenek posztoperatív eredmények sem.

A Magyarországon 2017 tavaszán kereskedelmi forgalomban elérhető tórikus műlencsék kalkulátorai közül ABC sorrendben az Alcon, az AMO, a Bausch&Lomb és a Medcontur internetes felülete is felajánlja a lehetőséget a hátsó cornealis astigmia ismert hatásának valamilyen formájú korrigálására, akár multifokális műlencsék tórikus változatainak tervezése során is.

Egyelőre úgy tűnik tehát, hogy a tórikus műlencse-beültetések után jelentős arányban tapasztalható klinikailag is jelentős mértékű maradék astigmia. További megoldások és a jelentős maradék astigmia kiküszöbölésének egyik módja lehet az intraoperatív aberrometria, amelyről pozitív (10), és negatív, nem meggyőző (14) eredmények is születnek. Ez a technika a hátsó cornealis astigmia nyilvánvaló hatásával is számol, mivel a szem teljes refrakciós állapotát méri kataraktaműtét közben, aphakiás állapotban. Talán a másik, járhatóbb és költséghatékonyabb út lehet a műlencsék által létrehozott képminőség maradék astigmiaival szemben mutatott toleranciájának jelentős növelése. Erre egy jó példa az AMO Symphony műlencse optikai viselkedése: a versenytársakét akár háromszorosan is meghaladó mértékben, 0,75–1,0 D-ás maradék refraktív astigmia esetén sem kell számolni klinikailag jelentős látóélesség-csökkenéssel (5, 7, 8).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva, a hátsó cornealis felszín hatását is figyelembe vevő tórikus műlencse-kalkulátor az elméleti számítás szerint a jelentős maradék astigmia nélküli páciensek számát megkétszerezi. Egy olyan adatbázison, ahol az elülső és

hátsó astigmia populációs mértékei és arányai követik a tankönyvi számokat, a Barrett-algoritmust alkalmazó kalkulátor igen jól működik, azonban még így is, – saját

adataink szerint – a páciensek 38%-ában hibás eredményeket ad. Amíg tórikus műlencse tervezett implantációja esetén a legcélravezetőbb út, a mért hátsó cornealis

astigmia értékekkel való számolás nem válik általánossá, javasolt ezen új kalkulátorok használata a beteg- és orvoselégedettség növelése céljából.

IRODALOM

- Abulafia A, Hill WE, Franchina M, Barrett GD. Comparison of methods to predict residual astigmatism after intraocular lens implantation. *J Refract Surg* 2015; 31: 699–707.
- Abulafia A, Barrett GD, Kleinmann G, Ofir S, Levy A, Marcovich AL, Michaeli A, Koch DD, Wang L, Assia EI. Prediction of refractive outcome with toric intraocular lens implants. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 936–944.
- Alpins N, Barrett GD, Hansen MS, Berdahl JP, Hardten DR, Holladay JT. Innovative toric IOL calculators and how to use them: Barrett Toric Calculator. *Cataract Refract Surg Today Europe*. May 2015; supplement.
- Aramberri J, Araiz L, Garcia A, Illarramendi I, Olmos J, Oyanarte I, Romay A, Vígara I. Dual versus single Scheimpflug camera for anterior segment analysis: Precision and agreement. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1934–1949.
- Beiko G. Treatment of Corneal Astigmatism at the Time of Cataract Surgery, What Can Be Promised. *European Ophthalmic Review* 2015; 9: 102–103.
- Berdahl JP, Hardten DR, Kramer BA, Potvin R. The Effect of Lens Sphere and Cylinder Power on Residual Astigmatism and Its Resolution After Toric Intraocular Lens Implantation. *J Refract Surg* 2017; 33: 157–162.
- Carones F. Residual Astigmatism Threshold and Patient Satisfaction with Bifocal, Trifocal and Extended Range of Vision Intraocular Lenses (IOLs). *Open Journal of Ophthalmology* 2017; 7: 1–7.
- Cochener B. Tecnis Symphony Intraocular Lens with a "Sweet Spot" for Tolerance to Postoperative Residual Refractive Errors. *Open J Ophthalmol* 2017; 7: 14–20.
- Ferreira TB, Ribeiro P, Ribeiro FJ, O'Neill JG. Comparison of astigmatic prediction errors associated with new calculation methods for toric intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 340–347.
- Hatch KM, Woodcock EC, Talamo JH. Intraocular lens power selection and positioning with and without intraoperative aberrometry. *J Refract Surg* 2015; 31: 237–42.
- Ho JD, Tsai CY, Liou SW. Accuracy of corneal astigmatism estimation by neglecting the posterior corneal surface measurement. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 788–795.
- Ho JD, Liou SW, Tsai RJ, Tsai CY. Effects of aging on anterior and posterior corneal astigmatism. *Cornea* 2010; 29: 632–637.
- Holland E, Lane S, Horn JD, Ernest P, Arleo R, Miller KM. The AcrySof Toric intraocular lens in subjects with cataracts and corneal astigmatism: a randomized, subject-masked, parallel-group, 1-year study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2104–2011.
- Huelle JO, Druchkiv V, Habib NE, Richard G, Katz T, Linke SJ. Intraoperative aberrometry-based aphakia refraction in patients with cataract: status and options. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 97–102.
- Jeon HM, Lee KH. Analysis of Mis-correction after Implantation of the Toric Intraocular Lens. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014; 55: 636–1641.
- Khan MI, Muhtaseb M. Prevalence of corneal astigmatism in patients having routine cataract surgery at a teaching hospital in the United Kingdom. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1751–1755.
- Koch DD, Ali SF, Weikert MP, Shirayama M, Jenkins R, Wang L. Contribution of posterior corneal astigmatism to total corneal astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 38: 2080–2087.
- Miyake T, Shimizu K, Kamiya K. Distribution of Posterior Corneal Astigmatism According to Axis Orientation of Anterior Corneal Astigmatism. *PLoS ONE* 2015; 10: e0117194.
- Miyake T, Kamiya K, Amano R, Iida Y, Tsunehiro S, Shimizu K. Long-term clinical outcomes of toric intraocular lens implantation in cataract cases with preexisting astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 1654–1660.
- Módis L Jr, Langenbacher A, Seitz B. Evaluation of normal corneas using the scanning-slit topography/pachymetry system. *Cornea* 2004; 23: 689–694.
- Mohammadi M, Naderan M, Pahlevani R, Jahanrad A. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2016; 36: 807–817.
- Nemeth G, Berta A, Lipecz A, Hassan Z, Szalai E, Modis L Jr. Evaluation of posterior astigmatism measured with Scheimpflug imaging. *Cornea* 2014; 33: 1214–1218.
- Nemeth G, Szalai E, Berta A, Modis L Jr. Astigmatism prevalence and biometric analysis in normal population. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 779–783.
- Pesztenlehrer N, Szemán A. Astigmatism and implantation of toric IOLs in our practice in 2013. Budapest: Femtocongress; 2014. absztrakt.
- Savini G, Versaci F, Vestri G, Ducoli P, Næser K. Influence of posterior corneal astigmatism on total corneal astigmatism in eyes with moderate to high astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 1645–1653.
- Tonn B, Klaproth OK, Kohlen T. Anterior surface-based keratometry compared with Scheimpflug tomography-based total corneal astigmatism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 56: 291–298.
- Zhang B, Ma JX, Liu DY, Guo CR, Du YH, Guo XJ, Cui YX. Effects of posterior corneal astigmatism on the accuracy of AcrySof toric intraocular lens astigmatism correction. *Int J Ophthalmol* 2016; 9: 1276–1282.
- Zheng T, Chen Z, Lu Y. Influence factors of estimation errors for total corneal astigmatism using keratometric astigmatism in patients before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 84–94.
- Wolffsohn JS, Bhogal G, Shah S. Effect of uncorrected astigmatism on vision. *J Cataract and Refract Surg* 2011; 37: 454–460.

Óriás conjunctiva naevus gyermekkorban. Esetismertetés

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.¹, VIZVÁRI ESZTER DR.¹, SKRIBEK ÁKOS DR.¹,
VÖRÖS ANDRÁS DR.²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Szemészeti Klinika (Igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea egyetemi tanár), ²Pathológiai Intézet (Igazgató: Prof. Dr. Iványi Béla egyetemi tanár)

Közleményünkben egy 12 éves leánygyermek bizarr kliniko-morfológiai megjelenésű óriás conjunctiva naevusának esetét ismertetjük. A bulbáris conjunctiván található elváltozást a szülők először a gyermek 3 éves korában észlelték, elmondásuk szerint „rózsaszín folt”-ként. A hozzátartozók beszámolója szerint a lézió változatlan maradt az észlelésünket megelőző kb. 6 hónapig, majd pigmentálódni és növekedni kezdett. Réslámpával nagy kiterjedésű conjunctiva-léziót észleltünk változó pigmentációval és bizonytalan határokkal a bal szem bulbáris conjunctivájának supero-nazális részén. Az anterior szegment optikai koherencia tomográfia vizsgálat során intralézionális cisztákat és vaszkularizációt találtunk. Excíziót és a sclera ágy krioterápiáját követően amnion membrán graft segítségével történt a szemfelszín integritásának helyreállítása. A hisztopatológiai vizsgálat az eltávolított léziót compound-típusú conjunctiva naevusként írta le és a malignitást egyértelműen kizárta. Az óriás conjunctiva naevus rendkívül ritka, azonban a pontos diagnózis felállítását és a megfelelő kezelés fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni tekintettel arra, hogy az eltérés könnyen összekeverhető malignus melanomával.

Giant conjunctival nevus in childhood – Case report

We describe a case of a giant conjunctival nevus presented in a 12-year-old girl with bizarre clinico-morphological appearance. The lesion was noticed by the parents at the age of 3 years as a “fleshy spot” on the bulbar conjunctiva. The lesion remained unchanged until approx. 6 months before recent admission. On slit-lamp examination, a large conjunctival lesion with variegate pigmentation and indistinct margins was detected on the supero-nasal part of the bulbar conjunctiva of the left eye. Intralésional cysts and vessels were detected with anterior segment optical coherence tomography. Wide excision and cryotherapy to the scleral bed were performed and amniotic membrane graft was used to restore the integrity of the ocular surface. Histopathological examination revealed compound-type conjunctival nevus and disclosed any sign of malignancy. Although giant conjunctival nevus is a rare entity, precise diagnosis and adequate management are very important as it can be confused with malignant melanoma.

KULCSSZAVAK conjunctiva, naevus, optikai koherencia tomográfia

KEYWORDS conjunctiva, nevus, optical coherence tomography

BEVEZETÉS

A naevusok a leggyakrabban előforduló primer benignus melanocitás kötőhártya-elváltozások. Kliniko-morfológiai megjelenésük változatossága gyakran okoz diagnosztikai, illetve differenciáldiag-

nosztikai nehézségeket, mivel mind méretüket, mind pigmentáltóságukat tekintve igen változatos formában jelenhetnek meg. A ritkán előforduló nagyméretű, bizarr megjelenésű, úgynevezett óriás kötőhártya naevusok diagnózisa kü-

lönösen nehéz, hiszen conjunctiva-melanomától vagy – amelanotikus esetekben – lymphangiomától kell megkülönböztetni ezeket az elváltozásokat (3, 8). Az óriás conjunctiva naevus ritka, az összes kötőhártya naevus mindössze kb. 5%-

ot kitevő elváltozás. Shields és munkatársai több mint 600 conjunctiva naevus retrospektív analízise során 32 olyan elváltozást találtak, amelynek bazális átmérője 10 mm feletti (5). Vizsgálataik során megállapították, hogy ezek az elváltozások mind kliniko-morfológiájukat (nem éles a lézió határa, gyakori a noduláris jellegű pigmentáltság), mint kliniko-patológiájukat tekintve (enyhe morfológiai eltérés fordulhat elő a melanociták egy részében) önálló csoportot képviselnek a kötőhártya naevusokon belül, így jelölésükre a munkacsoport javasolta először a megkülönböztető óriás („giant”) conjunctiva naevus elnevezés használatát. Esetleírásunkban egy 12 éves leánygyermek bulbáris kötőhártyáján diagnosztizált, bizarr klinikai megjelenésű óriás kötőhártya naevus esetét ismertetjük.

ESETISMERTETÉS

2014 májusában egy megyei kórház szemészeti járóbeteg-rendeléséről irányították klinikánkra a 12 éves leánygyermeket malignus melanoma gyanús pigmentált conjunctiva eltérés miatt. A bulbáris conjunctiván található elváltozást a szülők először a gyermek 3 éves korában észlelték, elmondásuk szerint „rózsaszín folt”ként. A szülők úgy észlelték, hogy a lézió a felfedezésétől az észlelésünket megelőző kb. 6 hónapig változatlan maradt, majd egyes részei pigmentálttá váltak, a növekedés okozta előemelkedés pedig idegentest-érzést okozott. Az észlelt változások miatt a szülők orvoshoz fordultak.

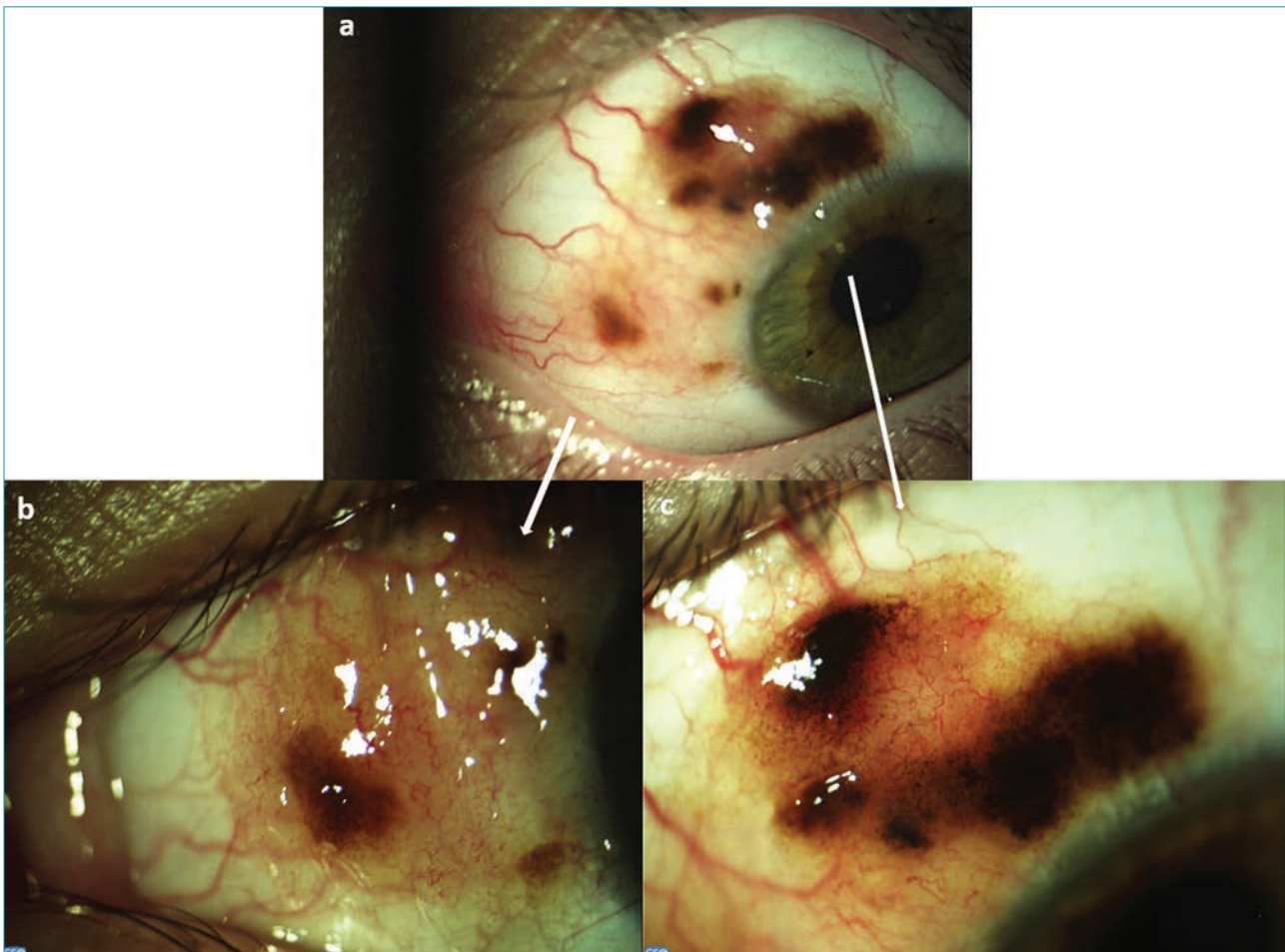
Intézetünkben részletes szemészeti vizsgálat történt, amelynek során korrekció nélküli teljes vízús igazolódt mindkét szemben. Az intraocularis nyomás a jobb oldalon 12 Hgmm,

a bal oldalon 13 Hgmm volt. Részlámppal nagy kiterjedésű conjunctiva-léziót észleltünk változó pigmentációval és bizonytalan határokkal a bal szem bulbáris conjunctivájának supero-nazális részén (1. ábra). A lézióhoz vastkos tápláló erek futottak. A jobb oldali szemfelszín, valamint mindkét szem törőközegei és fundusa eltérés nélkülinek bizonyult.

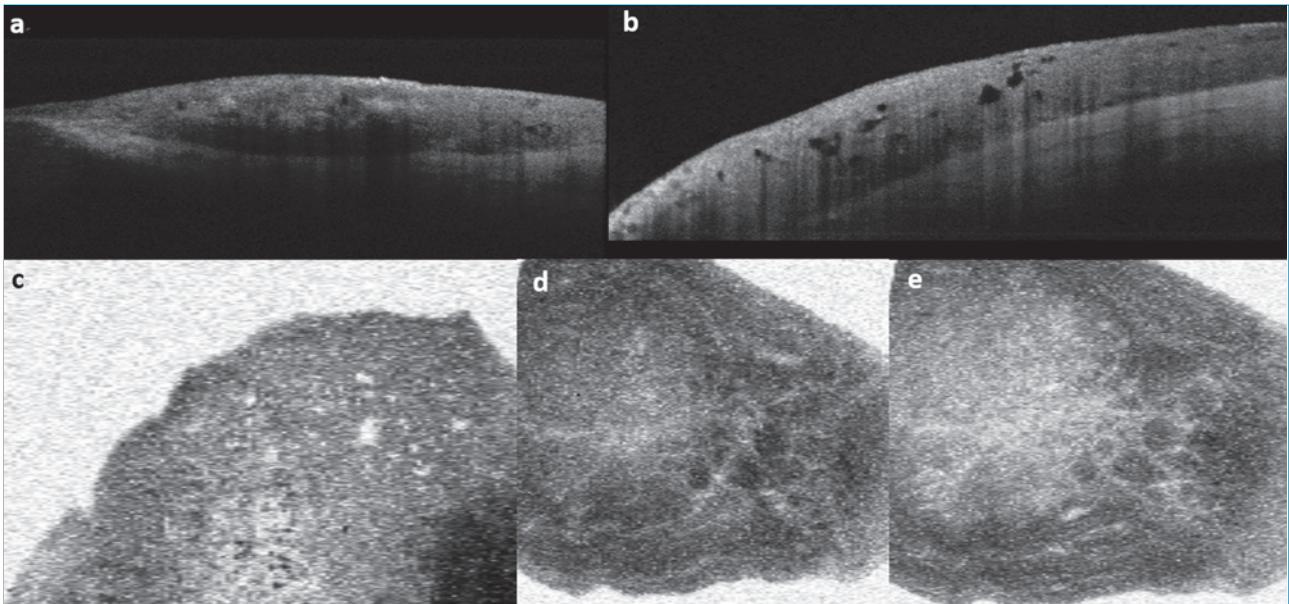
Anterior szegment optikai koherencia tomográfiás (AS-OCT) vizsgálatot végeztünk Topcon 3D 2000 OCT készülékkel 3 dimenziós (3D) „volume scan” eljárást alkalmazva. A B-scaneken változó intenzitású hátsó árnyékolás, valamint számos intralézionális ciszta volt látható. A C-scan felvételek intralézionális ciszták és intratumorális vaszkularitás jelenlétét igazolták (2. ábra).

A szülők írásos beleegyezését követően 2014 júniusában sebészeti beavatkozást végeztünk, amelynek során az el-

1. ábra: Óriás conjunctiva naevus kliniko-morfológiai képe (a). A lézió nazális (b) és supero-nazális (c) része



2. ábra: A conjunctiva naevus anterior szegment optikai koherencia tomográfiai felvételei. A B-scaneken (a, b) a lézió különböző részeinek definitív hátsó határa, változó mértékű hátsó árnyékolás és számos intralézionális ciszta látható, míg a C-scan felvételeken (c-e) intralézionális ciszták és intralézionális erek vizualizálhatóak

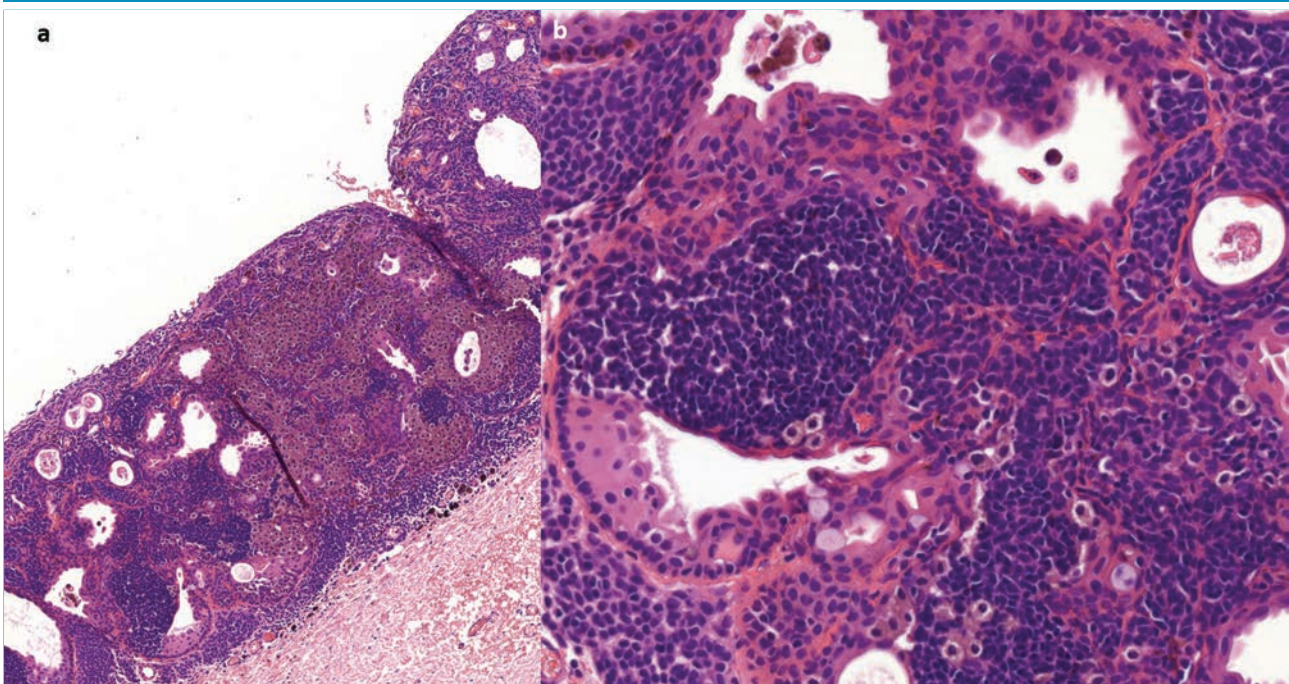


változás kimetszése, majd a sclera ágykrioterápiája történt helyi érzéstelenítésben. A szemfelszín integritásának helyreállítását amnion membrán fedéssel végeztük. Az eltávolított szövet hisztopatológiai feldolgozásra került.

A szövettani vizsgálat az epithelium-stroma határon naevus sejtfészkeket talált vertikális érési tendenciával, junkcionális aktivitással és intralézionális cisztákkal. A hám alatti rétegben enyhe morfológiai eltérés a mela-

nociták részéről megfigyelhető volt ugyan, azonban sem pagetoid terjedés, sem mitotikus aktivitás nem volt detektálható. A hisztopatológiai vizsgálat compound-típusú conjunctiva naevust véleményezett és a malignitást ki-

3. ábra: A hisztopatológiai vizsgálat az epithelium-stroma határon naevus sejtfészkeket talált vertikális érési tendenciával és junkcionális aktivitással, cisztákkal és vaszkuláris elemekkel (a: 10x, b: 20x nagyítás)



zárta (3. ábra). A műtét óta eltelt 3 év alatt további patológias kötőhártya-el-térést, recidívát nem észleltünk.

MEGBESZÉLÉS

Az óriás naevusok a conjunctiva melanocitás eltéréseinek egy ritka alcsoportját alkotják. Ezek a léziók komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthetnek, tekintettel arra, hogy jelentős kiterjedésük és többnyire bizarr kliniko-morfológiai megjelenésük miatt conjunctiva melanomával téveszthetők össze. Bár a conjunctiva naevusok malignus transzformációjának valószínűsége kicsi (kevesebb, mint 1%), az óriás conjunctiva naevusok diagnózisa, kezelése és követése fokozott körültekintést igényel (2).

Esetünkben egy nagy kiterjedésű, bizonytalan határú, változatos pigmentációjú conjunctiva naevus volt megfigyelhető 12 éves lánybetegünk bulbáris kötőhártyáján. A szülők a lézió növekedése és fokozódó pigmentációja miatt fordultak szemorvoshoz. Az észlelt morfológiai változásokat a pubertás idején hirtelen megnövekvő hormonális aktivitás okozhatta, amely jelenség a conjunctiva melanocitás eltéréseinek estében jól ismert (8). Felmerült a malignus transzformáció gyanúja is, mivel:

- a szülők gyors növekedést észleltek;
 - az eltérés bizonytalan határokkal és változatos pigmentációval rendelkezett;
 - jelentős méretű, a léziót ellátó vaszkularizáció volt észlelhető (6).
- Bár az elváltozás kliniko-morfológiai megjelenése felvetette malignitás gyanúját, a páciens kora (a conjunctiva-melanomák extrém ritkák az élet első két évtizedében) és az AS-OCT B-és C-scan analízissel a lézióban detektálható ciszták inkább a benignus jelleget valószínűsítették. A preoperatív vizsgálatokkal megegyezően a hisztopatológiai eredmények compound-típusú conjunctiva naevust igazoltak és egyértelműen kizárták a malignitást. Az epithelsejtek által alkotott ciszták az epithelialis eredet „memóriájának” tekinthetők, ilyen módon krónikus folyamat jeleként értelmezhetők és az eltérés benignus jellegére utalnak (2, 3). Intralézionális ciszták ritkán láthatók conjunctiva-melanomában, bár megjegyzendő, hogy cisztikus naevusból kiinduló melanoma esetében ez a jelenség sem kizárható (1). Az AS-OCT vizsgálat ezért rendkívül hasznos és informatív eszköz a conjunctiva naevusok diagnosztikájában (4). A 3D-felvételeket a „klasszikus” módon, keresztmetszeti (B-scan) képként, vagy a vizu-

ális axisra merőlegesen (C-scan vagy „en face”) analízissel értékelhetjük (7). A B-scan módszerrel detektálhatók az intralézionális ciszták, míg a C-scan módszerrel az intralézionális vaszkulátúra tehető láthatóvá és klinikailag követhetővé. Ez utóbbi lehetőség rendkívül fontos eszközt ad a vizsgáló orvos kezébe, hiszen az intralézionális morfológia megismerése a naevus fejlődésének részletesebb megértéséhez vezethet. A követéses vizsgálatok során láthatóvá tehető a vaszkuláris hálózat változásai és összevethetők a különböző szegmentációs szintek. A ciszták vagy a vaszkularizáció morfológiájában bekövetkező bármilyen változás nagy pontossággal detektálható.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az óriás conjunctiva naevus a conjunctiva primer melanocitás eltéréseinek egy rendkívül ritka alcsoportját képezi. Az AS-OCT kiválóan alkalmas a lézió belüli ciszták és vaszkuláris elemek detektálására, ilyen módon feltétlenül javasolt minden conjunctiva naevus vizsgálatára és követésére. Bármilyen gyanús jel esetében sebészi kimetszés és az eltávolított elváltozás hisztológiai vizsgálata szükséges a malignitás biztos kizárására.

IRODALOM

1. Esposito E, Zoroquiain P, Mastromonaco C, Morales MC, Belfort NR, Burnier M Jr. Epithelial inclusion cyst in conjunctival melanoma. Epithelial inclusion cyst in conjunctival melanoma. *Int J Surg Pathol* 2016; 24(6): 562–7.
2. Folberg R, Jacobiek FA, Bernardino VB, Iwamoto T. Benign conjunctival melanocytic lesions. Clinicopathologic features. *Ophthalmology* 1989; 96: 436–461.
3. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 167–75.
4. Shields CL, Belinsky I, Romanelli-Gobbi M et al. Anterior segment optical coherence tomography of conjunctival nevus. *Ophthalmology* 2011; 118: 915–19.
5. Shields CL, Regillo AC, Mellen PL, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Giant conjunctival nevus. Clinical features and natural course in 32 cases. *JAMA Ophthalmol* 2013; 13: 857–861.
6. Shields CL, Sioufi K, Alset AE, et al. Clinical features differentiating benign from malignant conjunctival tumors in children. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(3): 215–224.
7. Tahiri Joutei Hassani R, Liang H, El Sanharawi M, et al. En-face optical coherence tomography as a novel tool for exploring the ocular surface: a pilot comparative study to conventional B-scans and in vivo confocal microscopy. *Ocul Surf* 2014; 12: 285–306.
8. Zembowicz A, Mandal RV, Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1785–1792.

Oculobiometrikus paraméterek szemfenéki vénás törzselzáródásban

SZIGETI ANDREA DR., ECSEDY MÓNIKA DR., SCHNEIDER MIKLÓS DR.,
HORVÁTH HAJNALKA DR., LESCH BALÁZS DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.,
RÉCSÁN ZSUZSANNA DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Célkitűzés: Elülső és hátsó szegmens paraméterek: centrális corneavastagság (CCT), elülső csarnokmélység (ACD), lencsevastagság (LT), bulbushossz (AL), hátsó szegmenthossz (PSL), valamint a látóidegfő területének (DA) vizsgálata centrális vénás törzssokklúzió (CRVO) betegségben.

Betegek és módszerek: 37 unilaterális CRVO-s beteg (átlagéletkor $66,6 \pm 15,0$ év, 19 férfi) mindkét szemét és 40 nemben és korban illesztett önkéntes kontroll ($61,7 \pm 15,4$ év, 16 férfi) random választott egyik szemét vontuk a vizsgálatba. Optikai módszerrel (optical low coherence reflectometer; LenStar LS 900, Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland, software version: V1.3.0) végeztünk biometriát és spectral domain OCT (SD-OCT, RTVue-100 SD-OCT, Optovue Inc., Fremont, USA, software version 6.9.0.27) készülék segítségével mértük a DA-t. A PSL-t a tengelyhosszból az ACD és LT kivonásával kaptuk. A Benett-féle kalkulációs formulát használtuk a korrigált DA kiszámítására.

Statisztika: A CRVO-s szemek átlagos refrakcióját (SER), keratometriás értékeit, CCT, ACD, LT, AL, PSL, DA, $DA_{\text{korrigált}}$ értékeit hasonlítottuk össze az ellenoldali szem és a kontrollszemek értékeivel páros és kétmintás t-próbával. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értékeket tekintettük.

Eredmények: A CRVO-s szemek SER, átlagos keratometriás értéke, CCT, ACD, LT és mért DA értékei nem különböztek szignifikánsan az ellenoldali társszemek és a kontrollszemek értékeitől. A CRVO-s szemek átlagos bulbushossza ($22,91 \pm 0,91$ mm) és hátsó szegmenthossza ($15,49 \pm 0,92$ mm) rövidebb volt, mint a kontroll ($AL = 23,48 \pm 0,62$ mm, $p = 0,002$; $PSL = 16,11 \pm 0,63$ mm $p = 0,002$) és társszemeké ($AL = 23,33 \pm 0,87$ mm, $p < 0,001$; $PSL = 15,85 \pm 0,85$ mm, $p < 0,001$). A CRVO-s szemek $DA_{\text{korrigált}}$ értéke szignifikánsan kisebb volt a társszemekéhez képest ($1,61 \pm 0,28$ vs. $1,72 \pm 0,22$ mm², $p = 0,017$).

Következtetés: A rövidebb bulbushossz és hátsó szegmenthossz valamint a kisebb látóidegfő-terület anatómiai predisponáló faktor lehet centrális vénás törzssokklúzió betegségben.

Oculobiometric parameters in central retinal vein occlusion

Aim: To evaluate the association between, central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), axial length (AL), posterior segment length (PSL), optic disc area (DA) and central retinal vein occlusion (CRVO).

Methods: Both eyes of 37 patients with unilateral CRVO (mean age: 66.6 ± 15.0 years, 19 male) were enrolled in this study. The control group consisted of randomly selected single eyes of 40 age and gender matched volunteers without the presence or history of RVO (mean age: 61.7 ± 15.4 years, 16 male). Optical biometry was performed by OLCR biometer (optical low coherence reflectometer; LenStar LS 900, Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland, software version: V1.3.0). Optic disc area was measured by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT, RTVue-100 SD-OCT, Optovue Inc., Fremont, USA, software version 6.9.0.27). PSL was defined as AL minus ACD and LT. $DA_{\text{corrected}}$ was calculated according to Benett's formula.

Statistics: Manifest refraction in spherical equivalent (SER), average keratometry readings, CCT, ACD, LT, AL, PSL, DA, $DA_{\text{corrected}}$ of eyes with RVO were compared with those of fellow eyes using paired t-tests and with those of control eyes using independent t-tests. P value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Mean SER, CCT, ACD, LT, average keratometry readings, DA of affected CRVO eyes, unaffected fellow eyes and control eyes were not statistically different in either groups. In eyes with CRVO mean AL (22.91 ± 0.91 mm) and PSL of affected eyes (15.49 ± 0.92 mm) were significantly shorter than those of control eyes ($AL = 23.48 \pm 0.62$ mm, $p = 0.002$; $PSL = 16.11 \pm 0.63$ mm $p = 0.002$) and unaffected fellow eyes ($AL = 23.33 \pm 0.87$ mm, $p < 0.001$; $PSL = 15.85 \pm 0.85$ mm, $p < 0.001$). $DA_{\text{corrected}}$ of affected CRVO eyes was significantly smaller than those of unaffected fellow eyes (1.61 ± 0.28 vs. 1.72 ± 0.22 mm²; $p = 0.017$).

Conclusion: Shorter axial length, posterior segment length and smaller disc area might be a potential anatomical predisposing factor for the development of CRVO.

KULCSSZAVAK

centrális vénás törzssokklúzió, bulbushossz, hátsó szegmenthossz, alacsony koherenciájú reflektometria, spektral domain optikai koherencia-tomográfia

KEYWORDS

central retinal vein occlusion, axial length, posterior segment length, optical low coherence reflectometry, spectral domain optical coherence tomography

BEVEZETÉS

Az ideghártya vénás keringészavarai a diabéteszes retinopathia után a második leggyakoribb vaszkuláris eredetű súlyos látáskárosodással járó kórképeket jelentik (7). A Beaver Dam Eye Study eredményei alapján a vena centralis retinae elzáródás (CRVO) 5 éves kumulatív incidenciája 0,1-0,2% körüli (22). A CRVO-betegség kialakulása szempontjából számos szisztémás betegség, úgymint hipertónia, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, hyperlipidaemia, hiperviszkozitással járó kórképek kockázati szerepe ismert (7, 13, 22, 23, 32, 33). Az ocularis tényezők közül a primer nyitott zugú glaukóma fokozott kockázatot jelent retinalis vénás elzáródás kialakulására nézve (incidencia a glaukómás betegpopulációban: 17,3/1000) (15, 31).

A rövidebb bulbushossz (AL) szerepe vitatott CRVO-betegségben. Számos szerző rövidebb tengelyhosszt írt le ultrahang (UH) A-scan segítségével történt mérések kapcsán (3, 6, 8, 25, 34). Az UH A-scan a cornea epithelium és a vitreoretinalis határfelület (ILM) közötti távolságot méri, ami a maculaödémával járó szemeknél tévesen rövidebb AL-t eredményezhet az optikai módszerrel szemben. Ez utóbbi referenciapontoknak a cornea epitheliumot és a retina pigment epitheliumot (RPE) tekinti (29, 35). Az alacsony koherenciájú reflektometria (OLCR) elvén működő optikai biométer a tengelyhossz-mérés mellett alkalmas keratometriára, centrális corneavastagság (CCT), elülső csarnokmélység (ACD) és a lencsevastagság (LT) meghatározására is egyaránt. Ezen adatok segítségével a hátsó szegment hosszúsága (PSL) kiszámítható.

A kisebb látóidegfő (disc area, DA) szerepe szintén vitatott szemfenéki vénás keringészavarokban. A kisebb látóidegfő kockázati szerepe ismert más vazookkluzív betegségben, úgymint nem arteritises eredetű elülső iszkémiás opticus neuropathiában (EION) („disc at risk”) (30). CRVO-betegségben korábbi tanul-

mányok felvetették a kisebb látóidegfő, szűkebb scleracsatorna kóros szerepét, amely megnövekedett intraneuralis szöveti nyomással predisponálhat vénás okklúzió kialakulására (9).

Célkitűzésünk a centrális vénás törzselzáródás-betegségben az érintett és társszemek oculobiometrikus paramétereinek, illetve a látóidegfő területének vizsgálata, valamint ezen paraméterek összehasonlítása volt nemben és korban illesztett önkéntes kontrollok véletlenszerűen választott szemeinek adataival.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatba 2013. december és 2014. április között a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján centrális vénás törzselzáródás miatt gondozáson megjelent beteget válogattuk be. A tanulmányt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Etikai Bizottsága engedélyezte (ETT TUKEB szám: 255/2014), a kutatás az Orvosok Világszövetsége Helsinki Deklarációjában foglaltaknak megfelelően történt. A vizsgálat a bevont betegek és kontrollok tájékozott írásos beleegyezése mellett történt.

A vizsgálatba 37 egyoldali CRVO-s beteg (átlagéletkor $66,6 \pm 15,0$ év, 19 férfi/18 nő) mindkét szemét, és 40 nemben, korban illesztett önkéntes kontroll ($61,7 \pm 15,4$ év, 16 férfi/24 nő) véletlenszerűen választott egyik szemét vontuk. A CRVO fennállása átlagosan 15,6 hónap (12-30 hónap) volt a vizsgálat idején.

Kizárási kritérium volt mindkét csoportban, ha az anamnézisben korábbi intraocularis beavatkozás vagy gyulladás, szemsérülés, gyulladásos és vaszkuláris látóideg-betegségek (pl. EION, papillitis), a retina egyéb vaszkuláris betegségei (pl. diabéteszes retinopathia) szerepelt. Nem kerültek a tanulmányba azok a szemek sem, amelyekben az optikai centrum nagyfokú, az optikai mérések kivitelezését lehetetlenné tevő homályt (pl. masszív katarak-

ta) találtunk. A vizsgálatból kizártuk azon betegeket, akik anamnézisében glaukóma szerepelt, vagy ha glaukómás papillakárosodásra volt gyanú bármelyik szemén, vagy, ha az $IOP > 21$ Hgmm.

A tanulmányba bevont betegeken rutin szemészeti vizsgálatot végeztünk, amelynek során az anamnézis felvételét követően meghatároztuk a betegek legjobban korrigált látóélességét (BCVA) ETDRS-tábla segítségével és a manifeszt refrakciót szférikus ekvivalensben (SER) (szférikus dioptria + $\frac{1}{2}$ cilindrikus dioptria), réslámpás vizsgálatot, applanációs tonometriával szemnyomásmérést, pupillatágítást követően szemfenékvizsgálatot végeztünk. A szemek különböző részeinek hosszúságmérését alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai (OLCR) biométerrel végeztük (LenStar LS 900® Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland, software version: V1.3.0). Szemenként 5 mérés átlagát vettük, minden mérésnél a készülék 16 egymás utáni leképezés átlagát számította. A készülékből a leglaposabb és legmeredekebb keratometriás (K) értékek, CCT, optikai ACD (cornea epithel és lencse elülső felszíne közötti távolság), LT-, AL-értékek automatikusan kinyerhetőek voltak. Az átlagos keratometriát ($K_{\text{át}}$) a leglaposabb és legmeredekebb K-értékek átlagaként számítottuk. A hátsó szegmenthosszt (PSL) a tengelyhosszból az optikai ACD és LT kivonásával származtattuk.

A látóidegfő területét (disc area, DA) spectral domain OCT (SD-OCT, RTVue-100 SD-OCT, Optovue Inc., Fremont, USA, software version 6.9.0.27) készülék ONH scan protokollja segítségével mértük pupillatágítást követően. A készülék 840 ± 10 nm hullámhosszú diódalézerrel használ, mely $5 \mu\text{m}$ axiális és $15 \mu\text{m}$ transzverzális felbontást tesz lehetővé. Az ONH scan protokoll 12 db $3,4$ mm hosszúságú radiális és 6 db koncentrikus ($2,5-4,0$ mm átmérőjű) scant készíti, amelynek centrumában a látóidegfő van. A szoftver a DA-t a re-

tina pigment epithelium (RPE) és Bruch-membrán széléhez helyezett 24 referencia-határpont segítségével méri. A szoftver által automatikusan behelyezett pontokat minden esetben ellenőriztük, és ha szükséges volt, akkor manuálisan korrigáltuk a készülék papilla analízise előtt a mérési pontosság növelése céljából korábbi ajánlásoknak megfelelően (10, 17). Csak a megfelelő jelerősségű képeket analizáltuk (Signal strength index >35). Mivel korábbi tanulmányok (5, 24) leírták a látóidegfő mérése során a szem, mint optikai rendszer SD-OCT-készülék által mért DA-értékeire gyakorolt befolyásoló hatását, ezért a különböző hosszúságú szemeken mért DA-értékek összehasonlítását a Bennett-féle formula segítségével korrigálva ($DA_{korrigált}$) is elvégeztük. A Bennett-féle kalkulációs formula SD-OCT-készülékekre: (5, 24).

$$DA_{korrigált} (mm^2) = (3,382^2) \times (0,01306^2) \times (AL - 1,82)^2 \times DA$$

A műszeres méréseket ugyanazon személy végezte, aki előtt rejtve maradt, hogy a vizsgált szem milyen csoportba tartozott.

A statisztikai elemzéseket SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) segítségével végeztük. Az adatok normalitásának ellenőrzését Shapiro–Wilk- és Kolmogorov–Smornov-teszttel végeztük el. A $p < 0,05$ értéke esetén tekintettük az eredmények közötti különbséget statisztikailag szignifikánsnak.

Khi-négyzet tesztet alkalmaztunk a nemek arányának, a diabetes mellitus és hipertóniabetegség előfordulásának összehasonlítására a két csoport (CRVO vs. kontrollcsoport) között.

A CRVO-s betegcsoport szemei és a kontrollszemek közötti különbséget a SER, $K_{\text{átl}}$, CCT, ACD, LT, AL, PSL, DA, $DA_{korrigált}$ tekintetében kétmintás független t-próbával hasonlítottuk össze. A CRVO-s betegcsoport érintett és társszemei közötti összehasonlításokat páros t-próba segítségével végeztük.

EREDMÉNYEK

A CRVO-s beteg- és kontrollcsoport nem különbözött egymástól átlagéletkorban, a nemek arányában, valamint a magasvérnyomás-betegség, illetve cukorbetegség előfordulásának arányában ($p > 0,05$) (1. táblázat).

A CRVO-csoportban a legjobban korrigált látóélesség átlaga az érintett szemeken $+0,70 \pm 0,63$ logMAR, a társszemeken $+0,11 \pm 0,36$ logMAR, a kontrollszemekeken $+0,11 \pm 0,22$ logMAR volt.

A CRVO-s szemek refrakciója, átlagos keratometriás értéke, CCT, ACD, LT értékei nem különböztek szignifikánsan a társszem és kontrollszemek értékeitől ($p > 0,05$). A CRVO-s szemek tengelyhossza és hátsó szegment hossza szignifikánsan kisebb volt a kontroll ($p = 0,002$, $p = 0,002$) és a betegség által nem érintett társszemekhez ($p < 0,001$, $p < 0,001$) képest. A látóidegfő mért nagyságában (DA) nem volt különbség a CRVO-s betegek érintett és társszeme valamint a kontrollszemek között ($p > 0,05$). A Bennett-féle kalkulációs formula segítségével számított $DA_{korrigált}$ értékek összehasonlításakor szignifikánsan különböztek a CRVO-s szemek a társszemektől ($p = 0,017$), míg a kontrollszemekhez képest nem volt szignifikáns eltérés ($p = 0,058$) (2. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Jelen munkánk során szemfenéki vénás törzselzáródás miatt gondozott betegek oculobiometrikus paramétereit vizsgáltuk, a szem kü-

lönböző szegmenseinek hosszúságát alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai biométerrel, a látóidegfő területét SD-OCT-készülék segítségével mértük.

A korábban CRVO-s szemek tengelyhosszával foglalkozó tanulmányokat a 3. táblázatban foglaltuk össze (3, 4, 6, 8, 12, 21, 25–27, 34). A korábbi tanulmányokban (egy kivételével) UH A-scan segítségével történtek a tengelyhosszmérések. Az OLCR-biométernek számos előnye van a hagyományos UH A-scan-nel szemben: jobb a felbontása, nagyobb pontosságú, nem kontakt, nem okoz cornea indentációt, az AL mérésénél referenciapontoknak a cornea epitheliumot és a retina pigment epitheliumot használja (29, 35). Ueda és munkatársai maculaödémás betegek tengelyhosszát vizsgálták UH A-scan és parciális lézerkoherencia interferometria (PCLI, partial coherence laser interferometry) elvén működő optikai biométerrel. Pozitív korrelációt találtak a két módszerrel mért tengelyhosszértékek különbsége és a retina vastagsága között 200 mikrométernél vastagabb maculák esetén. Ez az eredmény a két készülék működési elvéből fakad, hiszen az UH A-scan a cornea epithelium és a lamina limitans interna közötti távolságot méri, ami a maculaödémával járó szemeknél tévesen rövidebb tengelyhosszt eredményezhet az optikai módszerrel szemben (35). Mindezek alapján felmerülhet az, hogy a korábbi CRVO-s beteget vizsgáló UH-os tanulmányok-

1. táblázat: CRVO-s és kontrollbetegek demografikus jellemzői, azok összehasonlítása (*Khi-négyzet teszt, **független t-teszt)

	CRVO-s betegek	Kontroll	p-érték
Esetszám,	37	40	
Nem (férfi/nő)	19:18	16:24	0,441 [†]
Kor (átlag±SD, év)	66,6±15,0 (40–92)	61,7±15,4 (37–92)	0,160 ^{**}
Hipertóniások száma (n, %)	24 (64,9%)	24 (60,0%)	0,838 [†]
Diabetes mellitus száma (n, %)	5 (13,5%)	6 (15,0%)	1,000 [†]

2. táblázat: SER, K_{atl} , CCT, ACD, LT, PSL, DA és $DA_{\text{korrigált}}$ értékek (átlag \pm SD) CRVO-s betegek érintett és társszemén és a kontrollszemekben, azok összehasonlítása (*kétmintás független t-teszt, **páros t-teszt, * $p < 0,05$ szignifikáns értékek)

	Kontrollszemek (n=40)	CRVO-s betegek (n=37)		P-értékek		
		Érintett szem	Társszem	Érintett vs. kontrollszem†	Társszem vs. kontrollszem†	Érintett szem vs. társszem††
SER (D)	0,62 \pm 2,04	0,45 \pm 1,81	0,46 \pm 2,36	0,707	0,751	0,974
K_{atl} (D)	43,24 \pm 1,46	43,63 \pm 1,43	43,65 \pm 1,41	0,892	0,190	0,686
CCT (μ m)	550,93 \pm 47,11	553,49 \pm 29,29	552,62 \pm 29,75	0,774	0,850	0,702
ACD (mm)	3,14 \pm 0,33	3,04 \pm 0,43	3,05 \pm 0,36	0,249	0,263	0,693
LT (mm)	4,23 \pm 0,35	4,38 \pm 0,40	4,43 \pm 0,35	0,182	0,061	0,432
AL (mm)	23,48 \pm 0,62	22,91 \pm 0,91	23,33 \pm 0,87	0,002 *	0,394	0,000 *
PSL (mm)	16,11 \pm 0,63	15,49 \pm 0,92	15,85 \pm 0,85	0,002 *	0,114	0,000 *
DA (mm ²)	1,88 \pm 0,22	1,86 \pm 0,31	1,89 \pm 0,25	0,711	0,861	0,435
$DA_{\text{korrigált}}$ (mm ²)	1,72 \pm 0,22	1,61 \pm 0,28	1,70 \pm 0,25	0,058	0,754	0,017 *

3. táblázat: A korábban CRVO-s szemek tengelyhosszával foglalkozó tanulmányok összefoglalása (rövidítések: PCLI=parciális lézerkoherencia interferometria elvén működő optikai biométer, Δ AL= az összehasonlított két szem közötti AL különbség mm-ben) (3, 4, 6, 8, 12, 21, 25–27, 34)

Szerző (publikálás éve)	AL mérési mód	N beteg/kontroll	CRVO-s szem AL \pm SD (mm)	Társszem AL \pm SD (mm)	Kontroll szem AL \pm SD (mm)	Érintett vs. társszem Δ AL (mm) p-érték	Érintett vs. kontroll Δ AL (mm) p-érték
Brown (1990) (6)	UH A-scan	24/44	22,81 (20,16–24,43)	22,78 (19,62–24,28)	23,48 (21,09–27,87)	0,03 $p > 0,05$	0,67 $p = 0,03$
Ariturk (1996) (3)	UH A-scan	17/66	22,25 \pm 0,19	22,61 \pm 0,13	23,22 \pm 0,09	0,36 $p < 0,05$	0,97 $p < 0,001$
Kir (1998) (21)	UH A-scan	39/45	23,20 \pm 1,16	23,13 \pm 1,40	23,10 \pm 0,63	0,07 $p > 0,05$	0,10 $p > 0,05$
Bandello (1998) (4)	UH A-scan	58/50	22,91 \pm 1,45	–	23,18 \pm 1,37	–	0,27 $p > 0,05$
Cekic (1999) (8)	UH A-scan	19/25	22,36 \pm 0,87	22,98 \pm 0,96	23,31 \pm 0,73	0,62 $p < 0,01$	0,95 $p < 0,01$
Tsai (2003) (34)	UH A-scan	40/67	23,22 \pm 1,14	23,48 \pm 1,01	23,98 \pm 0,84	0,26 $p = 0,05$	0,76 $p < 0,05$
Mehdizadeh (2005) (25)	UH A-scan	18/18	22,71 \pm 0,85	23,23 \pm 0,71	23,77 \pm 1,02	0,52 $p = 0,007$	1,06 $p = 0,0018$
Mirshahi (2005) (26)	UH A-scan	30/29	22,88 \pm 1,02	22,90 \pm 1,06	23,11 \pm 0,86	0,02 $p = 0,97$	0,23 $p = 0,35$
Moghimi (2007) (27)	PCLI	29	23,26 \pm 0,33	23,33 \pm 0,83	–	0,07 $p = 0,69$	–
Gupta (2010) (12)	UH A-scan	25/25	21,73 \pm 0,74	22,56 \pm 1,0	23,49 \pm 0,426	0,83 $p < 0,05$	–

ban mért rövidebb tengelyhossz valóban valós-e.

Másokhoz hasonlóan (3, 8, 25, 34) mi is rövidebb bulbuszhosszt mérünk CRVO-s szemeken nemben, korban illesztett kontrollszemekhez és az ellenoldali, a betegség által nem érintett társszemekhez képest (3, 8, 12, 25).

Moghimí és munkatársai (27) 29 unilaterális CRVO-s beteget vizsgált PCLI optikai biométerrel. Bár nem talált bulbuszhosszban különbséget az érintett és társszemek között, azonban az érintett szemek AL-ACD módon kalkulált hátsó szegmenthosszúsága szignifikánsan rövidebb volt. A munkacsoport kontrollcsoportot nem vont a vizsgálatba, és a PCLI biométer lencsevastagságot nem tud mérni (27). Mivel méréseinket OLCR-biométerrel végeztük, lehetőségünk volt a szemek különböző szegmenseinek hosszúságmérésére és összehasonlítására. Azt találtuk, hogy a CRVO-s szemek rövidebb bulbuszhossza a rövidebb hátulsó szegmentből (PSL, szemlencse hátulsó felszíne és az RPE közötti távolság) eredt, mivel a többi szegmentben (CCT, ACD és LT), a refrakcióban és az átlagos keratometriás értékekben nem volt különbség a szemek között.

CRVO-betegségben a papillamérettel foglalkozó tanulmányok eredményei szintén ellentmondásosak. A Beijing Eye Study egy 4439 kínai egyén vizsgálatát magába foglaló kohorsz tanulmány, amelyben 58 fő 60 szemén találtak retinalis vénás keringészavart. A látóidegről készített színes fotó alapján mérték a látóidegfő nagyságát, és nem találtak statisztikai összefüggést a látóidegfő mérete és a vénás keringészavar előfordulása között (36).

Hayreh és munkatársai (14) színes sztereofotók alapján értékelte 1222 retinalis vénás keringészavaron átesett beteg (768 CRVO, 183 hemi-CRVO, 271 BRVO) ellenoldali, nem érintett társszémét cup/disc hányados (CDR) szempontjából. Három csoportot állított fel CDR alapján:

- 1. csoportban nem volt cup,

- 2. csoportban $CDR < 0,5$,
- a 3. csoportban $CDR \geq 0,5$.

A CRVO és hemi-CRVO-csoportban a $CDR \geq 0,5$ előfordulása szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloknál. A munkacsoport csak a CDR-t értékelte, a papilla nagyságát nem. Ezen tanulmányok nagy hátránya, hogy a látóidegfő paramétereiről szemfenéki fotók alapján nyertek információt és a vizsgált betegcsoportok heterogének voltak.

Citirik és munkatársai kisebb látóidegfő-területet mértek vénás ágelzáródásos szemeken az ellenoldali társszem és kontrollszemekhez képest 30 beteg 35 szemének vizsgálatkor Heidelberg retina tomográfia segítségével (9). *Actis és munkacsoportja* 48 retinalis vénás keringészavaron átesett beteget vizsgált Heidelberg-retina tomográfiával. Az ellenoldali társszem paramétereit hasonlították össze kontrollszemekkel. Retinalis vénás keringészavarban a társszemben szignifikánsan kisebb peremterületet találtak, a DA-ban nem volt különbség a két csoport között (1). A fent említett vizsgálatok mindegyikében a statisztikai analízisek a bulbuszhosszt figyelmen kívül hagyták.

Jelen keresztmetszeti tanulmányunkban elsőként vizsgáltuk CRVO-betegségben a látóidegfő nagyságát SD-OCT-készülék segítségével. A látóidegfő mért nagyságában (DA) nem találtunk különbséget a CRVO-s betegek érintett és társszeme valamint a korban és nemben illesztett kontrollcsoport szemei között.

Korábbi humán tanulmányokban pozitív korrelációt írtak le a tengelyhossz és a papillaméret között, 1 mm-nyi AL-növekedés a DA 0,095 mm²-rel való növekedését jelentette (24, 28). Mivel korábbi vizsgálatok (5, 24) leírták a látóidegfő mérése során a szem, mint optikai rendszer SD-OCT-készülék által mért DA-értékeire gyakorolt befolyásoló hatását, ezért a különböző hosszúságú szemeken mért DA-értékek összehasonlítását a Bennett-féle formula segítségével korrigálva

($DA_{\text{korrigált}}$) is elvégeztük. Az így számított $DA_{\text{korrigált}}$ értékek összehasonlításakor szignifikánsan kisebb méretűek voltak a CRVO-s szemek a társszemeknél, míg a kontrollszemekhez képest szignifikánsan közeli eltérést találtunk.

Korábbi szövettani vizsgálatokból tudjuk (11), hogy CRVO-betegségben a thrombus a lamina cribrosa szintjében vagy ahhoz közel alakul ki. A lamina cribrosa szitaszerű, rétegesen felépülő lemezekből áll, extracelluláris állományát astrocyták termelik. Kollagénrost tartalma felelős a nyomással szembeni ellenállásért, az elasztikus rostok és a nagy mennyiségű vizet megkötő hialuronsav és proteoglikán-tartalom teszi rugalmassá a lamina cribrosát. Az életkor előrehaladtával a lamina cribrosa glikozaminoglikán és hialuronsav mennyisége csökken, a kollagénösszetétel és az elasztikus rostok szerkezete megváltozik, csökken a kollagének oldékonysága, nő a keresztmetszések száma (2, 16). Mindezen folyamatok következtében a lamina cribrosa az életkor növekedésével merevebbé válik, rugalmassága csökken, a rajta áthaladó erek expanziója még inkább akadályozott lesz, amely fokozhatja az erekben a turbulenciát és hajlamossá teheti a következményes endothel-sejt-károsodásra és így centrális véna trombózis kialakulására.

Mind majmokon végzett mérések, mind humán szemek vizsgálati során negatív korrelációt találtak a bulbuszhossz és a lamina cribrosa vastagsága között, valamint a lamina cribrosa vastagsága pozitívan korrelált a peripapillaris sclera vastagságával (18–20). Mindezek alapján CRVO-betegségben a rövidebb bulbuszhossz, a kisebb hátulsó szegment, a kisebb látóidegfő-nagyság társulhatnak olyan hajlamossító anatómia tényezőkkel (pl. vastagabb lamina cribrosa és peripapillaris sclera), amelyeknek együttesen predisponáló szerepe lehet centrális véna trombózis kialakulásában (8, 12, 21).

Jelen munkánk során elsőként vizsgáltuk unilaterális szemfenéki vé-

nás törzselzáródásos szemek különböző szegmenseinek hosszúságát alacsony koherenciájú reflektometria elvén működő optikai biometériával és a látóidegfő nagyságát SD-OCT-készülékkel. A CRVO-s szemek tengelyhosszát és hátulsó szegmenthosszát szignifikánsan rövidebbnek mértük a korban és nemből illesztett kontrollcsoport

és a CRVO-s betegcsoport egészséges társzemeihez képest. A CRVO-s szemek Benett-féle kalkulációs formula segítségével számított $DA_{korrigált}$ értéke szignifikánsan kisebb volt a társzemekhez képest. Mindezek alapján a rövidebb hátulsó szegmenthosszból eredő rövidebb bulbuszhossz és a kisebb látóidegfő-terület anatómiai predisponáló fak-

tor lehet centrális vénás törzssokk-lúzió betegségben.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton köszönik Ancsin Zoltánné Gizellának és Varga Lászlóné Évának a betegek vizsgálatával kapcsolatos adminisztratív munkájukat.

IRODALOM

- Actis AG, Belli L, Dall'orto L, Penna R, Brogliatti B, Rolle T. Morphology of Optic Disc Through Heidelberg Retina Tomograph in Retinal Vein Occlusions Alone or in Combination with Primary Open Angle Glaucoma. *The Open Ophthalmology Journal* 2013; 7: 34–41.
- Albon J, Karwatowski WS, Avery N, Easty DL, Duance VC. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(4): 368–375.
- Ariturk N, Oge Y, Erkan D, et al. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 633–636.
- Bandello F, Tavola A, Pierro L, et al. Axial length and refraction in retinal vein occlusions. *Ophthalmologica* 1998; 212: 133–135.
- Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 361–367.
- Brown MM, Brown GC, Menduke H. Central retinal vein obstruction and axial length. *Ophthalmic Surg* 1990; 21: 623–624.
- Browning DJ. *Retinal Vein Occlusion: Evidence-based management*. New York: Springer Science Business Media 2012; 1–157.
- Cekic O, Totan Y, Aydin E, et al. The role of axial length in central and branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 523–527.
- Citirik M, Sonmez K, Simsek T, Unal M. Optic disc analysis with heidelberg retina tomography in patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32(5): 985–989.
- Garas A, Vargha P, Holló G. Automatic, operator-adjusted, and manual disc-definition for optic nerve head and retinal nerve fiber layer measurements with the RTVue-100 optical coherence tomograph. *J Glaucoma* 2011; 20(2): 80–86.
- Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981; 1: 27–55.
- Gupta RC, Mengi RK. To study the relationship between the axial length of the eye ball and the retinal vein occlusion. *J K Science* 2010; 12: 180–183.
- Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 61–77.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky PA. Retinal vein occlusion and the optic disc. *Retina* 2012; 32(10): 2108–2118.
- Hirota A, Mishima HK, Kiuchi Y. Incidence of retinal vein occlusion at the Glaucoma Clinic of Hiroshima University. *Ophthalmologica* 1997; 211(5): 288–291.
- Holló G. *Glaucoma: kórtan és klinikum*. Inthera, Budapest. 1997; 1/5 fejezet: p. 45–48.
- Iverson SM, Sehi M. The comparison of manual vs automated disc margin delineation using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye* 2013; 27(10): 1180–1187.
- Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(8): 2660–2665.
- Jonas JB, Jonas RA, Jonas SB, Panda-Jonas S. Lamina cribrosa thickness correlated with peripapillary sclera thickness. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(3): e248–50.
- Jonas JB, Kutscher JN, Panda-Jonas S, Hayreh SS. Lamina cribrosa thickness correlated with posterior scleral thickness and axial length in monkeys. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(8): e693–e696.
- Kir E, Tülin Berk A, Osman Saatci A, et al. Axial length and hyperopia in eyes with retinal vein occlusions. *Int Ophthalmol* 1997–1998; 21: 209–211.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 513–518.
- Kolar P. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Published Clinical Data. *Journal of Ophthalmology* 2014, Article ID 724780, 5 pages.
- Leung CK, Cheng AC, Chong KK, et al. Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3178–3183.
- Mehdizadeh M, Ghassemifar V, Ashraf H, et al. Relationship between retinal vein occlusion and axial length of the eye. *Asian J Ophthalmol* 2005; 7: 146–148.
- Mirshahi A, Moghimi S, Rajai MT. Central retinal vein occlusion: role of axial length. *Asian Journal of Ophthalmology* 2005; 7: 149–151.
- Moghimi S, Mirshahi A, Lasheie A, et al. Biometric indices evaluation in central retinal vein occlusion using partial coherence laser interferometry. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 383–387.
- Oliveira C, Harizman N, Girkin CA, Xie A, Tello C, Liebmann JM, et al. Axial length and optic disc size in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 37–39.
- Sahin A, Hamrah P. Clinically relevant biometry. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 47–53.
- Saito H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M, Wakakura M. Optic disc and peripapillary morphology in unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and age- and refraction-matched normals. *Ophthalmology* 2008; 115(9): 1585–1590.
- Sherpa D, Shakya S, Shrestha JK. Association of primary glaucomas with retinal vein occlusion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2008; 6(1): 49–54.
- The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 286–296.
- The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 545–554.
- Tsai SC, Chen HY, Chen CY. Relationship between retinal vein occlusion and axial length. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19: 453–457.
- Ueda T, Nawa Y, Hara Y. Relationship between the retinal thickness of the macula and the difference in axial length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 498–501.
- Xu L, You QS, Jonas JB. Central corneal thickness and retinal vein occlusions: The Beijing eye study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(5): 759–760.

Műtéti eredményesség a különböző morfológiai csoportba sorolt epimacularis membránok eltávolítását követően

HÁRI-KOVÁCS ANDRÁS DR., SOÓS JUDIT DR., GYETVAI TAMÁS DR.,
VERÉB ZOLTÁN DR., VÉGH MIHÁLY DR., FACSKÓ ANDREA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika,
Szeged (igazgató: Prof. Dr. Facskó Andrea egyetemi tanár)

Bevezetés: Munkacsoportunk a *Hwang és munkatársai* által javasolt klasszifikációt átvéve (3) és módosítva kívánta megvizsgálni egyes epiretinalis membránok (ERM) műtéti prognózisát.

Módszerek: Retrospektív esetsorozat tanulmányunkban primer idiopátiás ERM miatt ugyanazon operatőr által végzett 23 G-s pars plana vitrectomia történt, szignifikáns katarakta esetén egyidejű phacoemulsificatióval, membránfestéssel és ILM (internal limiting membrane) eltávolítással. Az eseteket 3 típusba soroltuk az OCT B-scan alapján: a foveán tapadó membránok aszerint, hogy a retina megvastagodása elsősorban a belső (B-csoport) vagy a külső rétegekben (K-csoport) volt észlelhető, a foveát megkímélő membránok a P-csoportba kerültek.

Eredmények: A vizsgálatba 49 beteget vontunk be (46–81 év, 22 férfi/27 nő), 21, 16, illetve 12 került a K-, B-, illetve P-csoportba. A preoperatív BCVA 0,37, 0,33, illetve 0,39, a CRT 489 μ , 474 μ , illetve 280 μ volt a K-, B-, illetve P-csoportokban. Szignifikáns különbség nem mutatkozott a BCVA tekintetében. A követési idő (átlagosan 9,8 hó) végén az értékek a következőképp alakultak: 0,66, 0,49, 0,73, illetve 417 μ , 374 μ , 231 μ . BCVA tekintetében szignifikánsan csak a B- és P-csoport, CRT szerint K- és P- valamint a B- és P-csoport különbözött. Kombinált műtétet 29 esetben (63%) végeztünk.

Következtetések: Az ERM-ek fent ismertetett elkülönítése segítséget jelenthet a műtéti prognózis meghatározásában. A belső retinarétegek érintettségével járó eseteknél valószínűsíthető a legkevésbé kedvező kimenetel. Nagyobb esetszámú tanulmány megerősítheti az eddigi különbségeket, illetve továbbiakat vethet fel.

Surgical outcomes after removal of epiretinal membranes classified by OCT into different morphological groups

Aim: To investigate the anatomical and functional outcomes after removal of epiretinal membranes classified by OCT according to Hwang and coworkers into different morphological groups.

Methods: Retrospective study of patients who underwent 23 G pars plana vitrectomy with ERM and ILM staining and removal by the same surgeon. In cases of significant cataract, phacoemulsification was performed at the same time. Based on preoperative spectral domain OCT B-scans, patients were divided into 3 groups as follows: in P-group the ERM did not attach to the fovea leading to pseudohole formation, while ERMs not sparing the fovea were divided to B-, and K-groups according to whether the inner or outer retinal layers were predominantly involved by the thickening.

Results: Forty-nine patients were enrolled to the investigation (46–81 years, 22 male/27 female), 21, 16 and 12 into the K-, B- and P-groups. Preoperative BCVA was 0.37, 0.33 and 0.39; CRT 489 μ , 474 μ and 280 μ in the K-, B- and P-groups, respectively. The groups did not differ significantly in BCVA. By the end of the follow-up (mean 9.8 months) the parameters have changed as follows: 0.66, 0.49, 0.73 and 417 μ , 374 μ , 231 μ . Postoperatively, B- és P-groups were different in BCVA while K- and P- groups as well as B-and P-groups differed in CRT. Vitrectomy combined with phacoemulsification was performed in 29 cases (63%).

Conclusion: The proposed OCT-based morphological ERM classification may have an important role in the prediction of the surgical outcome of ERM peeling. Less favourable results can be expected in cases with inner layers thickening (B-group). Further investigations with greater sample size are warranted to confirm the findings of this study.

KULCSSZAVAK epimacularis membrán, optikai koherencia tomográfia, műtéti eredményesség

KEYWORDS epimacular membrane, optical coherence tomography, surgical outcome

BEVEZETÉS

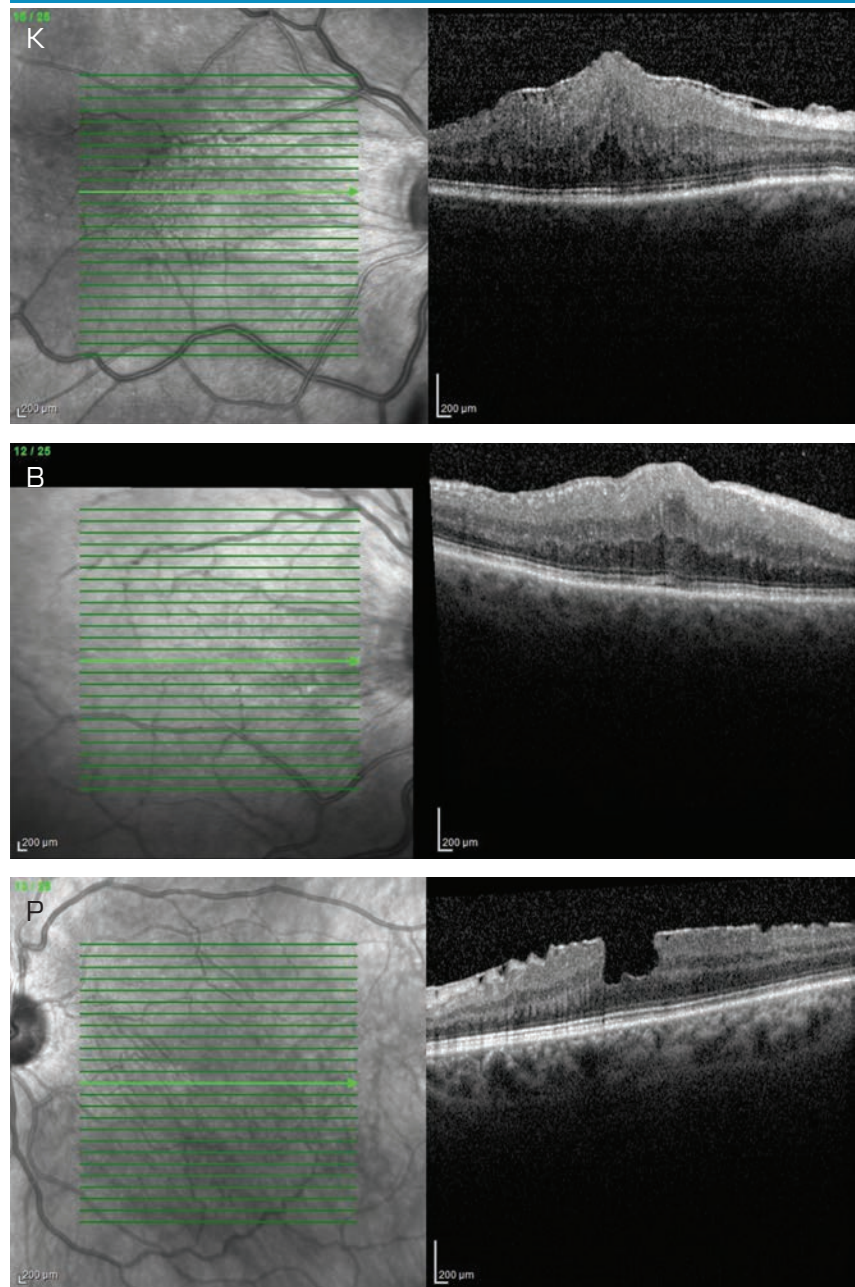
Az epiretinalis membránok etiológiáját és patogenezisét illetően többféle elképzelés látott napvilágot, azonban egyik sem tekinthető általános érvényűnek, mindenki által elfogadottnak. Az eltérő teóriáknak megfelelően a betegség klaszifikációja sem vált egységessé, holott a technikai háttér rohamos fejlődésének eredményeképp az egyre terjedő maculasebészetnek erre égetően szüksége lenne. A vitreo-macularis határfelszín eltéréseinek vizsgálata, leírása az optikai koherencia-tomográfia (OCT) térnyerésével, sokkal pontosabbá, részletesebbé vált a korábban erre a célra alkalmazott réslámpás biomikroszkópiával összehasonlítva. Az első átfogó, OCT-képeken alapuló, tisztán anatómiai klasszifikációt 2013-ban publikálta az International Vitreomacular Traction Study Group (1). A tanulmány a kóros vitreoretinalis kapcsolatból (VMA) és az eredményeképp jelentkező anomális hátsó üvegtesti leválásból (PVD) eredeztet kilenc kórképet, többek között, az epiretinalis membránokat, a maculalyukak különböző típusait és az ún. vitreomacularis trakciós szindrómát (VMT). A következő évben *Konidaris és munkacsoportja* szintén OCT alapú felosztást propagál, és 9 féle ERM-t különböztet meg aszerint, hogy PVD esetén a membránban fellép-e kontrakció vagy sem; PVD hiányában pedig van-e VMT vagy nincs (4). A kérdés, hogy a felosztásnak lesz-e klinikai relevanciája, hogy a morfológia változása tükrözi-e a funkció változását a közleményben nyitva marad. Ezzel szemben *Hwang és munkatársai* műtét előtt álló betegekben az idiopátiás ERM-ok OCT-kép alapján felállított 5 altípusának különbözőségét objektív functionális vizsgálatokkal is igazolták (3). Az ERM-okat két alcsoportba sorolták annak alapján, hogy a membrán tapad-e a foveán. A foveához tapadó alcsoport három altípust tartalmaz aszerint, hogy a macula megvastagodásában elsősorban a külső- vagy a belső retina-

rétegek vesznek részt, vagy mindkettő közel azonos mértékben. A foveát nem érintő, ott folytonossághiányt mutató ERM-oknál (pseudoforamen) két altípust különböztettek meg a retinarétegek kifejezett schisis-szerű szétválásának megléte vagy hiánya alapján. A macula funkcióját, a visuson kívül, multifokális elektroretinográfia (mfERG) segítségével vizsgálták: az öt altípus mind a legjobb korrigált látóélesség tekintetében mind

mfERG P1 válaszáinak amplitúdója és amplitúdó-denzitása szerint szignifikánsan különbözött egymástól.

Célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy ERM miatt általunk operált betegeknek a fentiekhez hasonlóan, de kis módosítással kialakított csoportjai is különböznek-e egymástól a visus és maculavastagság tekintetében, és ez a különbség megmarad-e posztoperatív is, hogyan alakul a követési idő végén:

1. ábra: A csoportokba sorolás alapját képező, egy-egy csoportra jellemző B-scan felvételek. Külső (K), belső (B), pseudoforamen (P)



tehát a különböző csoportok befolyásolhatják-e a műtét prognózisát?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Retrospektív tanulmányunk az SZTE Szemészeti Klinikán 2013–2015 közötti, ugyanazon operatőr (HKA) által végzett, szövődésmenymentes, idiopátiás ERM-műtétet vizsgálta. Kizáró oknak tekintettük a diabéteszes proliferatív vitreoretinopathiát a korábbi műtétet a kérdéses szemén, (megfelelő minőségű) OCT-felvétel hiányát, szilikonolaj endotamponád használatát, illetve, ha a beteg nem jelent meg követéses vizsgálatokon. Valamennyi betegnél 23 G-s pars plana vitrectomia történt (Constellation Vision System), szignifikáns katarakta esetén egyidejű phacoemulsificációval és hátsó csarnoki műlencse-beültetéssel. A membrán festéséhez 0,05% brilliant blue-t (Ocublue Plus, Aurolab Madurai, India) használtunk, és minden esetben ILM-eltávolítást is végeztünk.

A legjobb korrigált látásélességet Kettesy decimális táblával, a centrális retinavastagságot (CRT) OCT (Topcon 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Tokyo, Japan; Heidelberg Spectralis OCT, Heidelberg, Germany) vizsgálattal határoztuk meg.

Az eseteket, a Hwang és munkatársai által használt csoportosítást leegyszerűsítve, 3 csoportba soroltuk az OCT B-scan felvételek alapján: a foveolán is áthaladó, azon tapadó membránok aszerint, hogy a retina megvastagodása elsősorban a belső (B-csoport) vagy a külső rétegeket érintette (K-csoport) kerültek külön csoportba. Ha a membrán a fovea centrumában nem volt folytonos (pseudoforamen), tehát a foveolán nem tapadt, akkor a beteg a P-csoportba került (1 ábra). A belső nukleáris és a külső plexiform réteg közötti határvonalat tekintettük választóvonalnak a B- és K-csoport megkülönböztetésénél. A csoportok összehasonlítása Student t-próbával történt (Statsoft Statistica v. 7.0).

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba bevont 49 beteg demográfiai és preoperatív adatait az 1. táblázat foglalja össze. A P-csoport átlagéletkora a legalacsonyabb, de a különbség nem szignifikáns, viszont a nemek aránya lényegesen különbözik a másik két csoporttól. Látóélesség tekintetében nem mutatkozott különbség a betegek között a műtétet megelőzően (0,37; 0,33, illetve 0,39; $p > 0,05$). A CRT – a centrum megkíméltsége miatt – lényegesen alacsonyabb volt a P-csoportban, míg a K- és B-csoportok nem különböztek egymástól maculavastagság tekintetében. A változók alakulását a követési időszak végére a 2. táblázatban fog-

laltuk össze. Az átlagos követési idő csaknem elérte a 10 hónapot. Maculavastagság tekintetében a P-csoport, akár csak preoperatív, szignifikánsan különbözött a másik két csoporttól; a legjobb korrigált látóélességben viszont csak a B-csoporttól tért el. A K- és B-csoportok egyik változó tekintetében sem különböztek szignifikánsan, bár posztoperatíve a K-csoportban a látóélesség átlaga lényegesen magasabb volt, mint a B-csoportban (0,49 vs. 0,66). A phacoemulsificációval kombinált műtétek aránya a P-csoportban volt a legalacsonyabb!

A műtét hatását a vizsgált paraméterekre a 2. ábra szemlélteti. A legjobb korrigált látóélesség mindhárom csoportban szignifikánsan javult, míg a

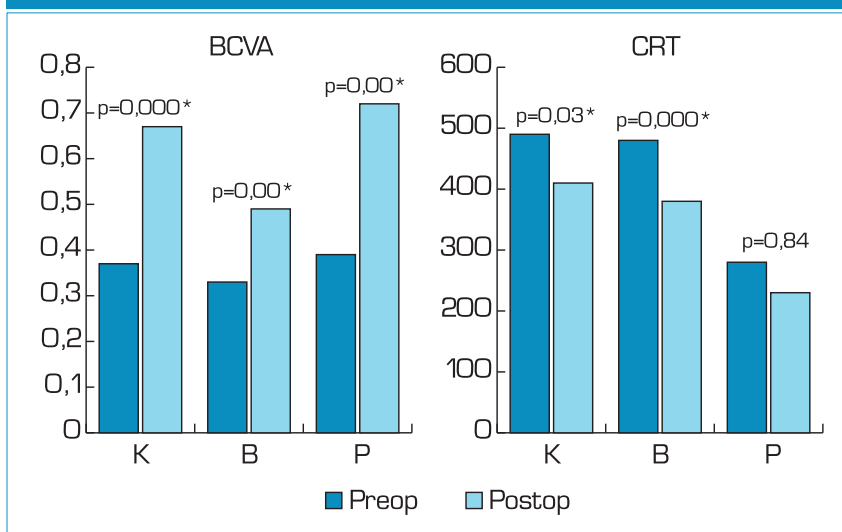
1. táblázat: A csoportok demográfiai adatai és a vizsgált paraméterek átlagai (\pm standard deviáció), *szignifikáns eltérés: $p < 0,05$

	Össz	K	B	P
Esetszám	49	21	16	12
Kor (év) \pm SD	69,7 \pm 7,9 (46-81)	71,0 \pm 8,4	69,9 \pm 7,3	67 \pm 7,8
Nem (férfi/nő)	22/27	10/11	8/8	4/8
BCVA	0,36 \pm 0,17 (0,08-0,8)	0,37 \pm 0,16	0,33 \pm 0,17	0,39 \pm 0,18
p		K-B=0,53	B-P=0,41	P-K=0,73
CRT [mikron] \pm SD	433 \pm 175 (10-830)	489 \pm 127	474 \pm 109	280 \pm 233
p		K-B=0,72	B-P=0,01*	P-K=0,01*

2. táblázat: A vizsgált változók műtét utáni átlagértékei (\pm standard deviáció), *szignifikáns eltérés: $p < 0,05$

	Össz	K	B	P
Esetszám	49	21	16	12
BCVA	0,62 \pm 0,29 (0,04-1,0)	0,66 \pm 0,31	0,49 \pm 0,27	0,73 \pm 0,20
p		K-B=0,07	B-P=0,01*	P-K=0,31
CRT [mikron] \pm SD	360 \pm 107 (160-530)	417 \pm 80	374 \pm 84	231 \pm 67
p		K-B=0,15	B-P=0,02*	P-K=0,01*
Követési idő [hó]	9,8	7,9	8,7	12,9
p		K-B=0,93	B-P=0,33	P-K=0,26
Phaco+PCL	29 (63%)	16 (76%)	11 (68%)	5 (42%)

2. ábra: A BCVA (Kettesy decimális érték) és a CRT (mikron) átlagos pre- és posztoperatív értékeit szemléltető oszlopdiagram



CRT csak a K- és B-csoportban csökkent, a P-csoportban nem. Ha az egyes csoportokban esetenként bekövetkezett változások átlagát hasonlítjuk össze, akkor a legjelentősebb visus javulás a P-csoportban, a legkisebb a B-csoportban jelentkezett, a különbség is csak a fenti két csoport között szignifikáns. CRT-csökkenés szempontjából a csoportok között nem mutatkozott szignifikáns eltérés (3. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Munkánkban a foveát is érintő eseteket csak két csoportba osztottuk aszerint, hogy a megvastagodás elsősorban a külső vagy a belső rétegekben volt megfigyelhető, a harmadik, a külső és belső rétegeket egyaránt érintő alcsoport elkülönítését túlzottan szubjektívnek éreztük. Mivel funkcionálisan csak a látóélességet vizsgáltuk (elektrofizio-

lógia nélkül) a foveát megkímélő membrán-formáknál irrelevánsnak tartottuk azt, hogy a perifoveoláris területen megjelennek-e schisiszerű eltérések vagy sem: ezért mi nem képeztünk további két alcsoportot.

A legalacsonyabb látóélesség a műtétet megelőzően a B-csoportban volt, de csoportjaink – *Hwang és munkatársai* közleményétől eltérően – preoperatívum nem különböztek egymástól szignifikánsan. Ennek oka talán az alacsonyabb esetszámban, illetve abban keresendő, hogy az általunk használt Kettesy-tábla kevésbé érzékeny, mint az említett tanulmányban használt ETDRS-tábla. Lehetséges magyarázatok között szerepelhet a véletlen is, hiszen sem a hivatkozott sem az általunk végzett tanulmány nem vizsgálta a betegség fennállásának időtartamát (ami, természetesen, szinte kivitelezhetetlen feladat lenne), így az is

előfordulhat, hogy bizonyos, a funkciót alapvetően jobban érintő morfológiai csoportban az átlagos fennállási idő rövidebb volt, illetve fordítva, így csökkentve a csoportok közötti különbséget.

Tanulmányunk célja szempontjából, nevezetesen, hogy az ERM-altípusok műtéti prognózisát vizsgálja, a csoportok műtét előtti hasonlósága még kedvező is, hisz így a műtétet követő változás mértéke könnyebben viszonyítható.

Mindent egybevetve a legjobb prognózisú eseteket a P-csoport foglalta magában, mivel a többi csoporttal megegyező preoperatív látóélesség mellett itt volt a legmagasabb az átlagos posztoperatív visus és így az átlagos visusjavulás is.

Az esetek több mint a felében egy ülésben phacoemulsificatio is történt, ami természetesen hozzájárulhat a visus javulásához, azonban a kombinált műtétek aránya éppen a P-csoportban volt a legalacsonyabb, ami az ebben a csoportban végzett ERM-műtétek kedvező prognózisát csak aláhúzza.

Hwang és munkatársai munkájában a P1-válasz amplitúdója és amplitúdó-sűrűsége folyamatosan csökken, ahogy a belső rétegek érintettsége fokozódik. Ez nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy a P-válasz generálásában a Müller-sejtek mellett elsősorban a belső nuclearis réteget alkotó bipolaris sejtek vesznek részt. A foveát megkímélő ERM-ok esetén az értékek a külső rétegek megvastagodásával járó formakéhez hasonlóak vagy még azoknál is jobbak voltak. Ha morfológiailag tüzetesebben megvizsgáljuk ezeket a pseudoforamennel járó eseteket, dominánsan itt is a külső rétegek megvastagodásával találkozunk.

Érdekes kérdés, hogy miért épp a B-csoportban vannak a legkedvezőtlenebb látóélesség-értékek mind pre- mind posztoperatívum, hisz a látásfolyamat első, és alapvető fontosságú elemei, a receptorok a külső rétegek közvetlen környezetében helyezkednek el. Lehetséges, hogy a külső és belső rétegek megvastagodása teljesen más mechanizmussal

3. táblázat: A BCVA és a CRT változásának átlaga (\pm standard deviáció) az egyes csoportokban, * szignifikáns eltérés: $p < 0,05$

	K	B	P
Δ BCVA	0,3 \pm 0,32	0,16 \pm 0,15	0,33 \pm 0,23
p	K-B=0,08	B-P=0,03*	P-K=0,7
Δ CRT	-73,3	-112,4	-49,1
p	K-B=0,36	B-P=0,45	P-K=0,78

történik, előbbinél elképzelhető, hogy az abnormális üvegtesti leválás során fellépő vitreoschisis nyomán hátramaradó, transzformálódó hyalocytákat tartalmazó membrán (I. típusú ERM) inkább mechanikai úton hat a retinára (6), és a trakcióra a külső rétegek diffúz ödémával válaszolnak és a fovea sátor-szerű előemelkedése jelentkezik.

A belső rétegek reflektív megvastagodásával járó formák talán az ERM képződési teóriák közül arra reflektálnak, amikor feltételezhetően a hátsó üvegtesti leválás kis repedéseket, szakadásokat okoz a membrana limitans internán, ami egyrészt a Müller-sejtek mikrotraumáját okozza, másrészt ezeken az ILM defek-

tusokon keresztül retinalis glia és pigmentepithel-sejtek juthatnak a retina felszínére, ahol tovább proliferálva döntő szerepet játszanak az ERM-ek keletkezésében (8, 2). A belső rétegek megvastagodásával járó formákban kifejezettebb szöveti reakciót, interstitialis gliosist valószínűsíthet az a megfigyelésünk is, hogy az ERM eltávolítása után, akár igen hosszú idővel is, a jellegzetesen convex maculakontúr (1. ábra) megmarad, a foveális depresszió nem jelenik meg újra.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva, az eseteknek az ERM-ok okozta retinamegvastago-

dás által predominantán érintett rétegek szerinti elkülönítése – a már ismert faktorok, mint preoperatív visus, ellipszoid réteg integritása, ERM fennállásának ideje (7, 5) mellett, segítséget jelenthet a műtéti prognózis meghatározásában, finomításában. A vizsgált esetszám mellett a dominánsan a belső retinarétegeket érintő ERM-ek esetén valószínűsíthető a legkevésbé kedvező műtéti kimenetel, bár a különbség csak a legkedvezőbb prognózisú P-csoporttal való összevetésben volt szignifikáns. Nagyobb esetszámmal végzett tanulmány további különbségeket erősíthet meg vagy hozhat felszínre.

IRODALOM

1. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, Smet MD, Gaudric A, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120: 2611–2619.
2. Foos RY. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 416–22.
3. Hwang J, Sohn J, Moon BG, Joe SG, Lee JZ, Kim JG, Yoon YH. Assessment of Macular Function for Idiopathic Epiretinal Membranes Classified by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3562–3569.
4. Konidaris V, Androudi S, Alexandridis A, Dastiridou A, Brazitikos P. Optical coherence tomography-guided classification of epiretinal membranes. *IntOphthalmol* 2015; 35: 495–501
5. Saxena S, Srivastav K, Cheung CM, Nq JY, Lai TY. Photoreceptor inner segment ellipsoid band integrity on spectral domain optical coherence tomography. *ClinOphthalmol* 2014; 8: 2507–2522.
6. Steel DHW, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eye* 2013; 27: 1–21.
7. Suh MH, Seo JM, Park KH, Yu HG. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 473–480.
8. Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schoenberg Lecture. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 347–9.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Hári-Kovács András,
6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail cím: harikovacs@gmail.com



Hurler–Scheie-szindróma. Esetismertetés

KÖLKEDI ZSÓFIA DR., BIRÓ ZSOLT DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szemészeti Klinika, Pécs
(Igazgató: Prof. Dr. Biró Zsolt egyetemi tanár)

A Hurler–Scheie-szindróma a mukopoliszacharidózis (MPS) I-es típusához tartozik. MPS I esetén az α -L-iduronidáz liszosomális enzim csökkent működése glükózaminoglikánok (GAG) lerakódásához vezet az intra-, és extracelluláris térben. A GAG a szem szöveteiben is felhalmozódik, gyakori szövődmény a cornea-borúság, a retinopathia, a másodlagos zöldhályog, valamint a látóidegfő ödémája, majd atrófiája.

A PTE KK Szemészeti Klinikán egy 25 éves nőbeteget gondozunk *Hurler–Scheie-szindróma* szemészeti szövődményei miatt. Kifejezett kétoldali szaruhártyahomály miatt jobb szemén penetráló keratoplasztika (PKP) műtét történt. A kimetszett lebenyt szövettani feldolgozásra küldtük és speciális festések során fénymikroszkóppal, valamint elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A műtét után a beteg látóélessége jelentősen javult, szemnyomása helyi kezelés mellett normál tartományban van. Ismertetjük a PKP-val és a glaukóma ellenes kezeléssel kapcsolatos tapasztalatainkat, valamint az elektrofiziológiai és szövettani vizsgálatok eredményeit. Esetünket ritkasága miatt tartottuk közlésre érdemesnek.

Hurler-Scheie syndrome – Case report

Hurler-Scheie syndrome is a type of mucopolysaccharidosis I (MPS). In case of MPS I the decreased activity of α -L-iduronidase lysosomal enzyme leads to glycosaminoglycan (GAG) accumulation in the intra-, and extracellular matrix. GAGs also accumulate in the tissues of the eye, causing corneal opacification, retinopathy, glaucoma, optic nerve head swelling and optic nerve atrophy. The case of 25 years old woman is reported. Due to significant bilateral corneal opacification penetrating keratoplasty (PKP) was performed on her right eye. The excised corneal button was sent to histology and it was examined with light microscopy after special stainings and with electron microscope.

After the surgery the patient's visual acuity improved remarkably, and her intraocular pressures were in normal range with topical therapy. We report the challenge of PKP and anti-glaucoma treatment and review the results of the electrophysiological and histological examinations. MPS is a rare condition, worthwhile to discuss.

KULCSSZAVAK mukopoliszacharidózis, penetráló keratoplasztika, Hurler–Scheie-szindróma

KEYWORDS mucopolysaccharidosis, penetrating keratoplasty, Hurler-Scheie syndrome

BEVEZETÉS

A *Hurler–Scheie-szindróma* ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő tárolási betegség, a mukopoliszacharidózis (MPS) I-es típusához tartozik. A MPS I három fenotípusra osztható. A *Hurler-szindróma* a legsúlyosabb, a *Scheie-szindróma* a legenyhébb, a *Hurler–*

Scheie-szindróma egy átmeneti, közepesen súlyos forma. A *Hurler–Scheie-szindrómában* szenvedő betegeket átlagos intelligenciahányados, enyhe arcdeformitások, csontrendszeri, valamint szív- és légzőrendszeri megbetegedések jellemzik (1). A 4-es kromoszóma rövid karján található génhiba az α -L-

iduronidáz liszosomális enzim csökkent működését eredményezi. Ez az enzim felelős a mukopoliszacharidok (glükózaminoglikánok=GAG) lebontásáért. Az enzim csökkent működése számos sejtípusban liszosomális glükózaminoglikánok (dermatán-szulfát és heparán-szulfát) felhalmozódásához

vezet (2). A mukopoliszacharidok lerakódnak szisztémásan és a szem szöveteiben is. A leggyakoribb szemészeti eltérések között szerepel a nagyfokú hypermetropia, a szaruhártyahomály, a másodlagos zöldhályog, a retinopathia és a látóideg károsodása (1, 3, 4).

ESETISMERTETÉS

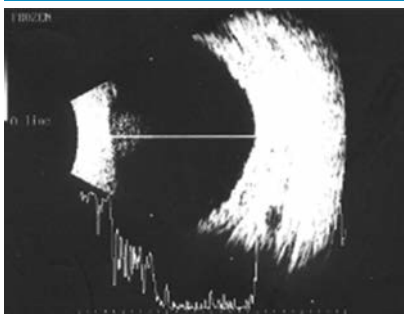
A PTE KK Szemészeti Klinikán gondozás alatt áll egy 25 éves *Hurler-Scheie-szindrómával* kezelt nőbeteg, aki 17 éves kora óta heti egy alkalommal intravénás laronidáz (Aldurazyme) enzimpótló kezelésben részesül.

Az első vizsgálat során a jobb szem látóélessége +6,0 D-val 0,07, a bal szemem +6,5 D-val 0,15 volt. Részlámás vizsgálatnál mindkét szem szaruhártyájában diffúz, szürkés-fehér lerakódást találtunk (1. ábra). A szemfenék a cornea-homály miatt nem volt érdemben megítélhető. Ultrahangvizsgálattal megvastagodott sclerán kívül egyéb kóros elterést nem találtunk (2. ábra).

1. ábra: Diffúz szaruhártyahomály a beteg jobb szemén



2. ábra: Az ultrahangképen megvastagodott sclera látható



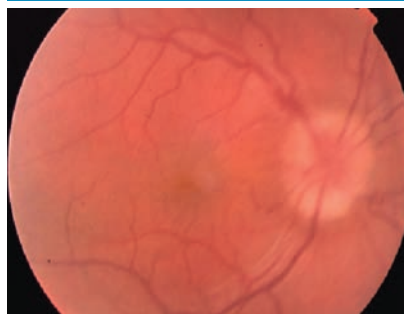
3. ábra: Szaruhártya-átültetés utáni állapot a műtétet követő 3. héten



Applanációs tonometerrel mindkét szemem 30,0 Hgmm-es szemnyomást mértünk. A szaruhártya állapota miatt a látóidegfő morfológiai paramétereit nem tudtuk meghatározni, látótér-vizsgálat nem volt kivitelezhető, nem tudtuk egyértelműen megállapítani, hogy az átlagosnál jóval vastagabb cornea-centrum miatt torzított szemnyomásérték okoz-e, okozott-e glaukómás károsodást, ezért biztonsági okokból antiglaukómás csepp terápiát indítottunk. A szaruhártyahomály miatt a beteg felkerült a keratoplasztikás várólistára, majd a jobb szemem penetráló keratoplasztikát végeztünk intubációs narkózisban. Az altatás során fokozott odafigyelést igényelt az intubáció az arcdeformitások miatt. A vastag, rigid cornea a trepanálásnál, valamint a csomós varratok behelyezésénél és elbuktatásánál okozott nehézséget, a műtét összességében zavartalanul zajlott (3. ábra).

A műtét után az operált szemem elvégezhető volt a szemfenék vizsgálá-

4. ábra: Szemfenéki fotó a szaruhártya-átültetést követően



lata. Mosott határú, enyhe prominciát mutató papillát, valamint a papillo-macularis köteget és a macula területét érintő finom redőzöttséget találtunk (4. ábra). Goldmann-látótér vizsgálaton megnagyobbodott vakfoltot láttunk. Ezüstsál elektródával végzett ERG-vizsgálat során a tisztább corneájú jobb szemem is igen alacsony válaszokat detektáltunk. A bal oldali még alacsonyabb válaszok a cornea borússágát is jelezték.

A keratoplasztikát követő 42 hónapos nyomon követés után a jobb szemem a beültetett lebeny tiszta, itt a látóélesség +4,0 D-val 0,6, a szemnyomás helyi terápia mellett normál tartományban van.

Szövettani feldolgozás

A keratoplasztika során kimetszett szaruhártyalebeny szerkezetét fénymikroszkóppal és elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

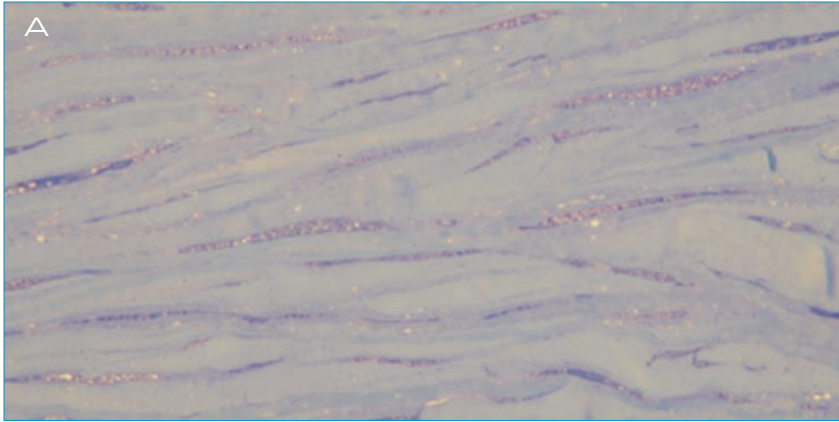
A toluidin-kékkel festett félvékony metszetekről készült fénymikroszkópos képeken főként a cornea epithelium basalis sejtjeiben és a keratocytákban láthatók fibrogranuláris anyagot tartalmazó vacuolumok (5. A és B ábra).

Az elektronmikroszkópos felvételeken látható, hogy főként a szaruhártya külső része károsodott szerkezetű, a belső rétegek struktúrája megtartott. Az cornea epithelium basalis sejtjeinek többségében vacuolumok találhatóak, amelyekből a feldolgozás során kimosódott a GAG (6. A ábra).

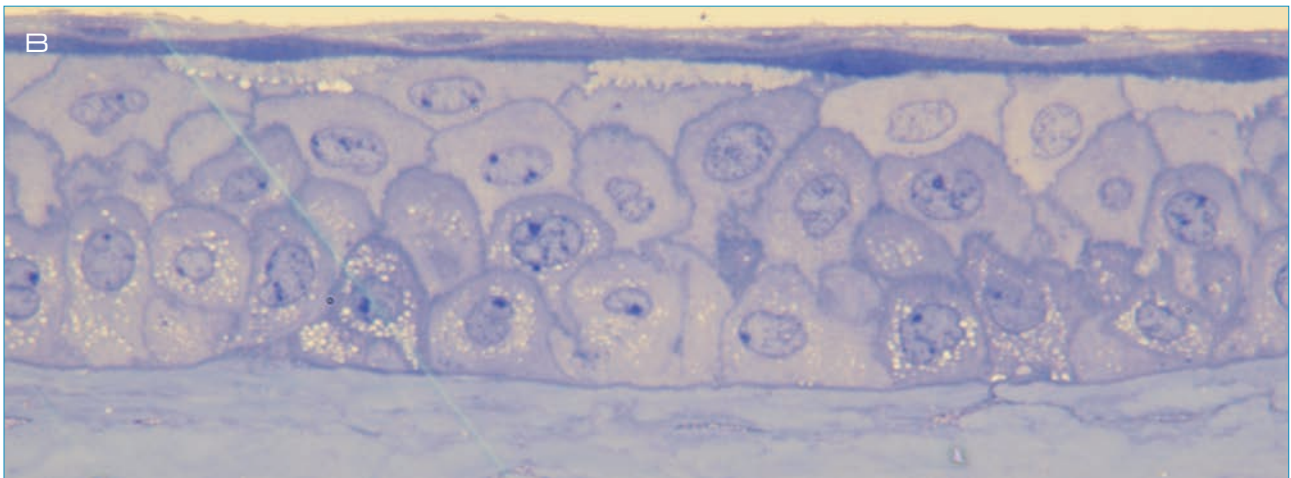
A keratocyták a stroma teljes szélességében számos vacuolumot tartalmaznak (6. B ábra). A kollagénrostok a stroma külső felében nem párhuzamosak, egymásba futnak, kereszteződnek. A rostok átmérője inhomogén, vannak vastagságbeli különbségek (6. C ábra).

MEGBESZÉLÉS

Hurler-Scheie-szindrómás betegek szemészeti kezelése komplex feladat. A leggyakoribb szemészeti elváltozás a szaruhártyahomály. A GAG lerakódik a cornea minden ré-



5. ábra: Fénymikroszkóppal készült képek.
A: Toluidin késsel festett cornea félvékony metszetén a stromában nagyszámú habos citoplasmájú keratocyták látható.
B: A szaruhártya epithelium rétegében, főleg a basalis sejtekben számos vacuolum látható



tegében, az epithelium sejtjeiben, a keratocytákban, a stromában és az endothelsejtekben is. A felhalmozódott GAG megváltoztatja a keratocyták méretét, megbontja a kollagénrostok szabályos hálózatát a stromában, így csökkenti a cornea átlátszóságát (1, 3, 4, 5).

A legjellemzőbb szövettani elváltozás a cornea epithelium sejtjeiben és a keratocytákban jelen lévő fibrogranuláris anyagot tartalmazó vacuolumok jelenléte (6). A sejtek citoplasmájában található vacuolumok a lizoszómákban felhalmozódott GAG következtében alakulnak ki. A szaruhártya transzparenciájának csökkenéséért a vacuolumok miatt kialakuló sejtméret-növekedés és a kollagénrostok rendezetlensége a felelős (7).

A szaruhártyahomály által okozott látóélesség csökkenésre megoldást jelenthet a penetráló vagy a mély lamelláris keratoplasztika elvégzése. A szaruhártya-átültetés eredményességét, a posztoperatív látóéles-

séget befolyásolhatja glaukóma, retinopathia, papilla és látóideg-károsodás jelenléte (1, 5). A műtét tervezésekor figyelembe kell venni az altással járó speciális kockázatokat.

A trabekuláris hálózatban lerakódó GAG csarnokvíz elfolyási akadályt képezve emelkedett szemnyomást eredményezhet (8). A rigid cornea miatt tévesen magasabb szemnyomást mérhetünk, a szaruhártya állapota miatt a csarnokzug képletei és a papilla nem, vagy csak korlátozott mértékben megítélhetők, ennek következtében a zöldhályog diagnosztikája és kezelése kihívásokkal teli feladat. Papillaödémát és másodlagos látóideg-atrófiát okoz a GAG-lerakódás miatt megvastagodott dura és sclera által okozott kompresszió (4). A ganglionsejtek közé lerakódó GAG is elősegíti a látóideg sorvadását. A retinalis pigmentepithel sejtekben és a fotoreceptor sejtek között lerakódó GAG progresszív fotoreceptor sejt pusztulást okozva vezet a látás-

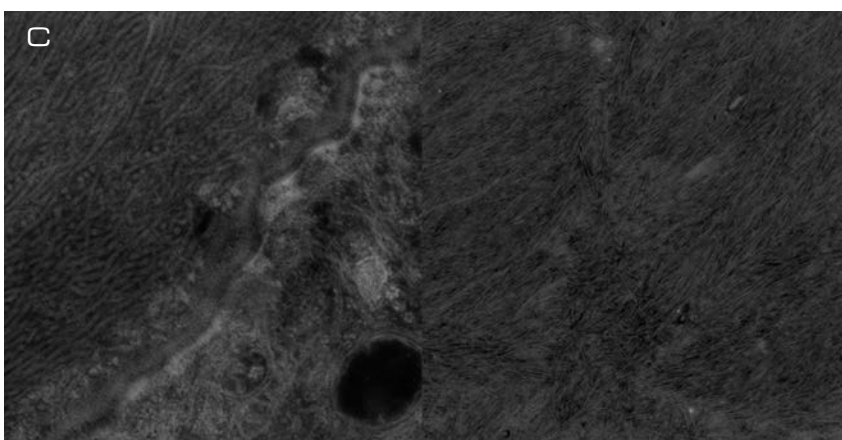
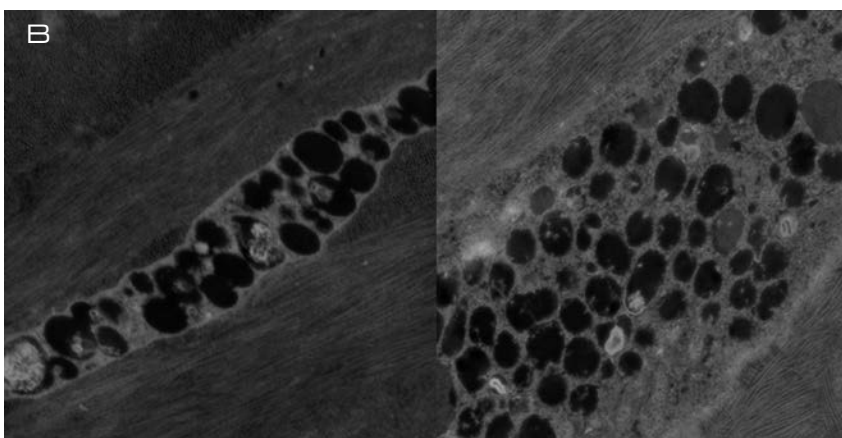
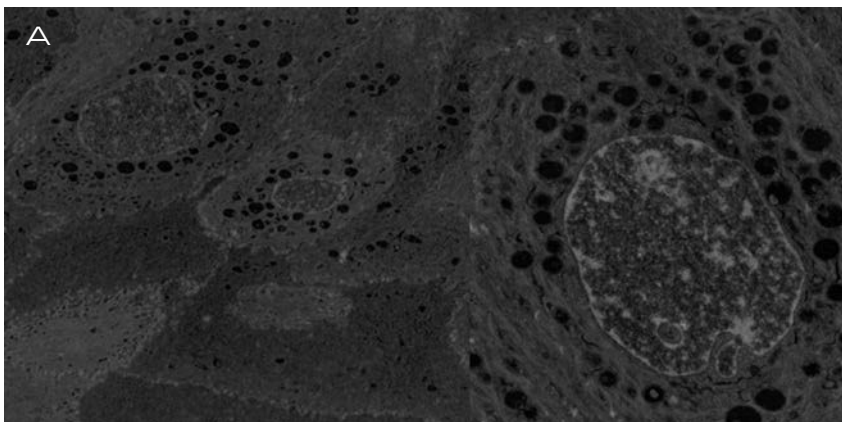
funkció romlásához (4, 8). A retinalis működészavart elektroretinográfiás vizsgálattal mutathatjuk ki (3, 4).

A GAG-felhalmozódás miatt rigid, vastag cornea és sclera a szaruhártya görbületének ellapulásához és a tengelyhossz csökkenéséhez vezet, amely a szem törőerejét hypermetropia irányába változtatja meg (4, 8).

Az MPS kezelésében alkalmazott csontvelő-átültetés és a szisztémás enzimpótló kezelések a betegek számára hosszabb és jobb életminőséget biztosítanak. MPS I esetében rendelkezésre áll az α -L-iduronidáz enzimet pótló laronidáz kezelés, amely bizonyítottan javítja a légzőrendszeri és az ízületi panaszokat, azonban a szemészeti szövődményekre gyakorolt hatásáról a szakirodalomban ellentmondásos adatokat találtunk (1, 4, 5).

A nehézségek ellenére a szaruhártya-átültetés sikeres, hosszú távon jó eredménnyel jár.

6. ábra: Elektronmikroszkóppal készült képek. A: Vacuolumokat tartalmazó cornea epithelium sejtek. B: Vacuolumokat tartalmazó keratocytta a szaruhártya stromájában. C: Kereszteződő kollagén rostok a szaruhártya stromájában



Köszönetnyilvánítás

A fény- és elektronmikroszkópos felvételekért köszönettel tartozunk prof. dr.

Seress Lászlónak, a Pécsi Tudományegyetem Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium emeritus professzorának.

IRODALOM

1. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 1–17.
2. Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes www.socialstyrelsen.se/rarediseases
3. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye* 2006; 20: 553–563.
4. Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, Olsson M, Törnquist AL, Lindahl P, Summers CG. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 595–602.
5. Bothun ED, Decanini A, Summers CG, Orchard PJ, Tolar J. Outcome of penetrating keratoplasty for mucopolysaccharidoses. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 138–144.
6. Aragona P, Wylegala E, Wroblewska-Czajka E, Smedowski A, Nowinska A, Roszkowska AM, Pisani A, Micali A, Puzzolo D. Clinical, confocal, and morphological investigations on the cornea in human mucopolysaccharidosis IH-S. *Cornea* 2014; 33: 35–42.
7. Huang Y, Bron AJ, Meek KM, Vellodi A, McDonald D. Ultrastructural study of the cornea in a bone marrow-transplanted Hurler syndrome patient. *Exp. Eye Res.* 1996; 62: 377–387.
8. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 34–40.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Kölkedi Zsófia,
7624 Pécs, Nyár utca 8.
E-mail: kolkedi.zsofia@pte.hu

Posztrefraktív művi keratektázia kezelése cross-linking eljárással és lamellaris keratoplasztikával. Esetismertetés

KISS HUBA J. DR.¹, POPPER-SACHETTI ANDREA DR.^{1,2}, KRÁNITZ KINGA DR.¹, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészei Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, egyetemi tanár)

²Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, Szemészeti Osztály, Gyula (Osztályvezető főorvos: dr. Horóczy Zoltán)

Bevezetés: A művi keratektázia a fotorefraktív beavatkozásokat követő igen ritka, de súlyos szövődmény. A fotorefraktív műtéteket követő szekunder keratektázia 96%-ban lebenyes és mindössze 4%-ban felszíni kezelése után alakul ki. Megelőzésében a körültekintő és precíz betegvizsgálat kiemelkedően fontos.

Esetismertetés: A 60 éves férfi beteget kétoldali szekunder keratektázia miatt utalták Klinikánkra, amely évekkel a mindkét oldali LASIK-műtétét követően jelentkezett. Bal szemén első jelentkezése idejében, jobb szemén az akkor még lassú progresszió miatt két évvel később cross-linking kezelést végeztünk. A második szem kezelése után a LASIK-lebeny progresszív elvékonyodását és a centrumot érintő szignifikáns hámbekúszást észleltünk. Maximális konzervatív terápia és a lebeny aláöblítése ellenére stabil helyzetet nem tudtunk elérni, ezért a korábbi LASIK-lebenyt eltávolítottuk, és elülső lamellaris keratoplasztikát végeztünk. A fenti kezelésekkal mindkét szemén kis-közepes szemüveges korrekcióval megfelelő közeli és távoli látóélességet tudtunk biztosítani a páciens számára, a betegség progressziója pedig megállt.

Megbeszélés: Precíz elővizsgálattal és a mai technikai háttér mellett a szekunder keratektázia prediszponáló tényezői (forme fruste vagy manifest keratoconus, pellucid marginális degeneráció, vékony szaruhártya-vastagság) felismerhetők. Amennyiben a szekunder keratektázia mégis kialakul, a progresszió megállítására a cross-linking kezelés és az elülső lamellaris keratoplasztika is biztonsággal alkalmazható.

Treatment of iatrogenic keratectasia with corneal collagen cross-linking and anterior lamellar keratoplasty – case report

Introduction: Secondary keratectasia is a rare but severe late onset complication of corneal refractive surgeries. 96% of secondary keratectasias following photorefractive keratectomies occurs after LASIK and only in 4% following surface ablations. Careful and precise patient examination is crucial in the prevention of this complication.

Case report: A 60 years old male patient was referred to our department with bilateral iatrogenic keratectasia occurring 7 years after LASIK-surgery. Corneal collagen cross-linking was performed on the left eye, at the first visit. On the right eye due to the slow progression corneal collagen cross-linking was performed two years later. After the surgery of the second eye, the progressive thinning of the LASIK-flap occurred with a significant epithelisation in the interface level that reached the optical zone. Despite the maximal conservative therapy and the rinsing of the interface level, stabilization of the flap was not achievable so the LASIK-flap was removed, and anterior lamellar keratoplasty performed. Following surgeries on both eyes a low-mild spectacle correction satisfying BCVA developed, and the progression of the disease stopped.

Conclusion: With precise examination by the help of the current technical background the predisposing factors (forme fruste or manifest keratoconus, pellucid marginal degeneration and insufficient corneal thickness) are easy to diagnose. If iatrogenic keratectasia occurs, corneal collagen cross-linking and anterior lamellar keratoplasty are adequate therapies to stop progression.

KULCSSZAVAK szekunder keratektázia, keratoconus, LASIK, szövődmény, CXL

KEYWORDS secondary keratectasia, keratoconus, LASIK, complication, CXL

BEVEZETÉS

A cornea fotorefraktív célú műtéteit világszerte magas számban, nagy betegelégedettséggel (>95%) végzik (10, 21). Hazánkban az elmúlt öt év adatai alapján évente átlagosan 8-10 000 szem kezelése történik ezzel a módszerrel (13).

A műtét szövődésményei ritkák, alapos elővizsgálatokkal, a páciens igényeinek körültekintő felméréssel minimálisra csökkenthető (11, 12, 14, 21).

A refraktív sebészeti műtétek után szövődésményként kialakuló szekunder progresszív cornealis ektázia, vagy művi keratoconus kezelése, illetve a progresszió megelőzése jelentős kihívást jelent a kezelőorvos számára. A szekunder keratektázia, amely a keratoconushoz hasonlóan a cornea progresszív elvékonyodását és torzulását jelenti, irreguláris astigmia kialakulásához vezet. A PRK-műtéteket követően ritkán alakul ki ez a rettegett szövődésmény. LASIK-műtétek során amennyiben nem ellenőrzik szigorúan az alkalmassági kritériumokat, előfordulási gyakorisága jóval magasabb. A fotorefraktív műtéteket követő szekunder keratektázia 96%-ban lebenyes és mindössze 4%-ban felszíni kezelése után alakult ki (16). A SMILE-technikával lényegesen kisebb tapasztalat és a követés, azonban már ezen módszer alkalmazása mellett is leírták a művi ektázia megjelenését (18).

Lézeres látásjavító műtétek elővizsgálata során a cornea felszíni törőerő, pachymetriás és hátsó elevációs térképe kiemelten megfigyelendő, precíz vizsgálatokkal a predisponáló eltérések (forme fruste vagy manifeszt keratoconus, pellucid marginális degeneráció, vékony szaruhártya-vastagság) felfedezhető.

A művi ektázia kezelésére több módszer áll rendelkezésre:

- a kontaktlencse-viselés a keratoconushoz hasonlóan késleltetheti a műtéti kezelés szükségességét (17). A páncornealis rigid, gáz permeábilis kontaktlencsét a nem páncornealis változatnál a prog-

ressziót hatékonyabban csökkenthetik (15).

- A cross-linking kezeléssel (CXL) a cornea állományában a kereszt-kötések száma növelhető. A beavatkozás során a hám alatti szaruhártya-réteget 0,1%-os riboflavin oldattal itatjuk át, majd 370 nm-es hullámhosszú UVA-fény expozíciónak tesszük ki a corneát (17). Az eljárással a cornea ektáziák további progressziója megelőzhető, gyakran a korrigált látóélesség is javul.
- Az intrastromális cornealis gyűrűk (ICSR) beültetésével az ektáziák progressziója sikeresen megállítható, és a korrigált látóélességet is javíthatja enyhe és mérsékelt esetekben, azonban a CXL-kezelésnél vastagabb szaruhártya szükséges hozzá (22). A beavatkozás során femtoszekundum lézerrel intrastromális „zsebeket” hozunk létre, amelyekbe a műanyag megfeszítő eszköz bevezethető. Az eljárás CXL-lel is kombinálható (5).
- Előrehaladott esetekben elülső lamelláris, illetve teljes vastagságú szaruhártya-átültetés is szóba jöhet (17).

Jelen esetismertetésben egy olyan páciensről számolunk be, akinél az egyik szemén a cross-linking eljárás, a másik szemén a lamelláris keratoplasztika elvégzése eredmé-

nyezett tartós megoldást, amelyekkel korábbi foglalkozását és életmódját folytathatta.

ESETISMERTETÉS

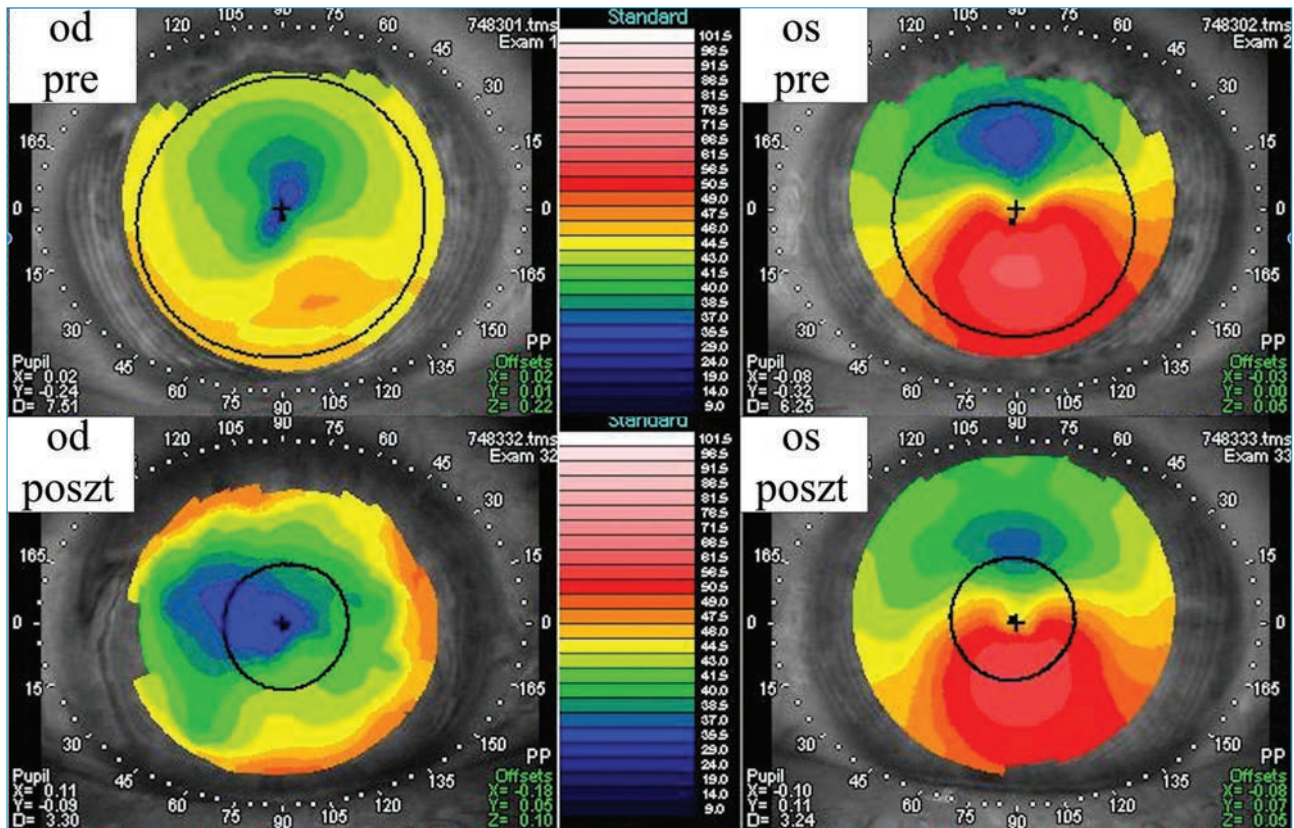
A 60 éves férfi beteg mindkét szemén más intézményben 13 évvel ezelőtt LASIK-műtétet végeztek $-5,0$ D-ás myopiája miatt. A közvetlen posztoperatív időszakban távoli látóélessége javult, panasza nem volt. A műtét után 7 éven keresztül, csak közeli korrekcióra volt szüksége, távoli látása jó volt. A követési idő során, 7 évvel a LASIK-műtétet követően romlani kezdett mindkét szemén mind a korrigálatlan, mind a legjobb korrigált látóélessége. A felírt korrekcióit gyakran kellett változtatni, előfordult, hogy a felírás és a szemüveg elkészülése között eltelt időben is változott refrakciója, az elkészült korrekciót már nem tudta hordani. Ekkor utalták klinikánk Cornea Ambulanciájára.

Az elvégzett vizsgálatok eredményei alapján (1. táblázat) művi ektáziát diagnosztizáltunk, a bal szemén CXL-eljárást, a jobb szemén szoros obszervációt javasoltunk. A beteg korábban kontaktlencsét próbált használni, azonban viselését nem tudta megszokni, és szennyezett munkakörnyezete miatt hosszú távon arra alkalmasnak nem is bizonyult volna.

1. táblázat: A páciens vizsgálati eredményei első megjelenésekor klinikánkon. Autorefraktometria; látóélesség vizsgálata; cornea topográfia és conusindexeinek számítása; Scheimpflug-kamerás felvétel (CCT – centrális szaruhártya-vastagság, THC – legvékonyabb szaruhártya-vastagság, EB – hátsó eleváció)

		Jobb szem	Bal szem
Autorefraktometria		$-0,75$ Dsph– $3,25$ Dcyl 064°	$-10,00$ Dsph– $2,75$ Dcyl 089°
Vízus	Nyers	0,5	0,1
	Korrekció	$-0,50$ Dsph– $3,00$ Dcyl 070°=	$-2,00$ Dsph– $5,00$ Dcyl 090°=
	Korrigált	1,0	0,25
Topográfia (KCI, KSI)		0,0% és 0,0%	95,0 és 62,4%
Scheimpflug-kamera	CCT	489 μ m	430 μ m
	THC	423 μ m	401 μ m
	EB	+15 μ m	+50 μ m

1. ábra: Cornea-topográfias felvételek. Az ábra felső részén „pre” rövidítéssel láthatók a páciens első megjelenésekor készült topográfias felvételek a jobb („od”) valamint a bal („os”) szemről. Megjelenésekor a bal szem volt előrehaladottabb állapotban, a keratektázia a jobb szemben a követési időszak alatt progrediált. Az ábra alsó részén a posztoperatív felvételek láthatók („poszt”). A jobb szemben („od”) fél évvel a lamelláris keratoplasztika utáni állapot, a bal szemben 3 évvel a CXL-kezelést követő állapot ábrázolódik.



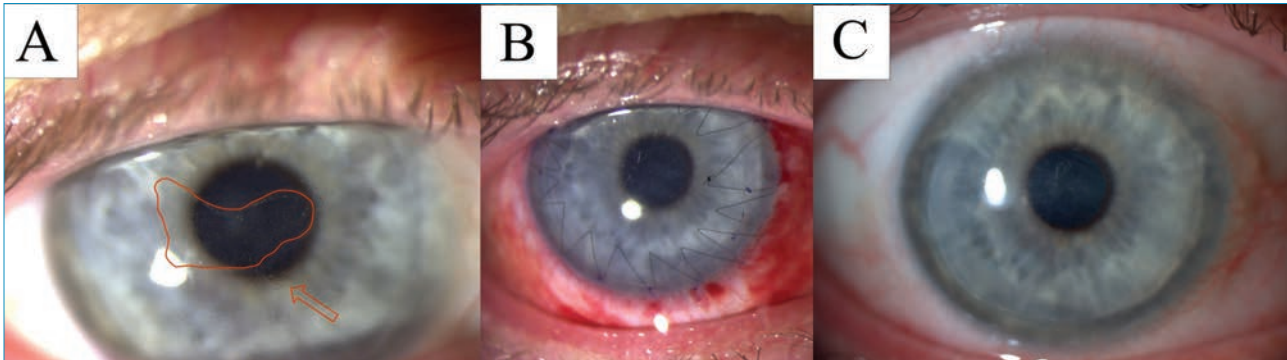
A bal szemben az elvégzett CXL-kezelés után a beteg visusa és cornealis törőerő térképe stabilizálódott (1. ábra), a hátsó eleváció nem mutatott további növekedést, a bal szemben a jelenleg 3 éves követés során a legjobb korrigált látóélesség fokozatosan javult, most 0,8–3,0 Dsph –2,5 Dcyl 20° korrekcióval.

A jobb szemben a folyamatos megfigyelése mellett progressziót észleltünk: korrigált látása 0,8-re csökkent, hátsó elevációja fokozódott, ezért két évvel a bal szem CXL-kezelése után a jobb szem hasonló kezelése mellett döntöttünk. Az eljárás során a korábbi LASIK-lebenty szélé megsérült, a lebenty szélé meggyűrődött, látszott, hogy a lebenty vékonyabb a szokásos 130 µm-nél. Azonnali repozíciót végeztünk a sérült terület alöblítésével. A sérült területen a műtét után két hónappal szignifikáns hámbekü-

szás jelentkezett az interfész szintjében, az optikai zónát elérve olyan fényszóródási panaszokat okozott, hogy a lebenty megemelve gondos átöblítést végeztünk. A lebenty megemlésekor észlelhető volt a lebenty további jelentős elvékonyodása. Annak ellenére, hogy a lebenty szélé sérült és az repozícióra került, a centrumban nem gyógyuló hámbeküszás és ismételt kifejezett hámbeküszás jelentkezett, amely a maximális konzervatív terápia (antibiotikum, műkönyv, saját savó valamint szteroid gyulladáscsökkentő) ellenére nem mutatott javulást, a legjobb korrigált látóélesség 2-3 méter ujjolvasásra csökkent, a lebenty vastagsága pedig a maximális hámbeküszási zóna felett tovább csökkent. A pácienssel együtt úgy döntöttünk, hogy lamelláris keratoplasztikát végzünk a sérült LASIK-lebenty pótlása céljából (2. ábra). A

Moria mikrokeratom (Moria S.A., Versailles, Franciaország) segítségével egy 250 µm vastag és 8,5 mm átmérőjű lebentyt készítettünk a donor corneából. A saját LASIK-lebentyt tompa spatulával leválasztottuk, majd a mikrokeratommal elkészített lamelláris lebentyt, az eltávolított lebenty alakjához igazítottuk mikrosebészeti cornea ollóval. A lebentyt 10/0-ás tovaftató nylon varrattal rögzítettük alapjához, majd 5× tobramycin és dexametazon tartalmú szemcseppet, és 5× tartósítószermentes műkönyvet rendeltünk. A posztoperatív időszakban, 5 hónappal a keratoplasztika elvégzését követően a tovaftató varratot eltávolítottuk. A páciens látása rövid idő alatt stabilizálódott. A látóélesség fél év alatt a 2-3 méteres ujjolvasásról bal szeméhez hasonlóan 0,8-ra korrigálható –0,25 Dsph–2,0 Dcyl 020° korrekcióval.

2. ábra: A páciens jobb szeméről készült réslámpás felvételek. Az A-képen látható a centrálisan elvékonyodott lebeny (vonallal körül rajzolva), alatta a páfránylevél-szerű mintázat jeleníti meg a hámbekúszást (nyíl). A B-kép a műtét utáni első napon készült, a jól tartó varratot és a nívóban lévő lamellált korongot mutatja be. A C-kép a varratszedés után, fél évvel a műtétet követően készült



Jelenleg munkaképes és korábbi életformáját (foglalkozás, autózás, sport, hobbi stb.) korlátozás nélkül tudja folytatni, távoli korrigált látóélessége mindkét szemén 0,8, közelre pedig Csapody VI. A progresszió mindkét oldalon megállt (3. ábra).

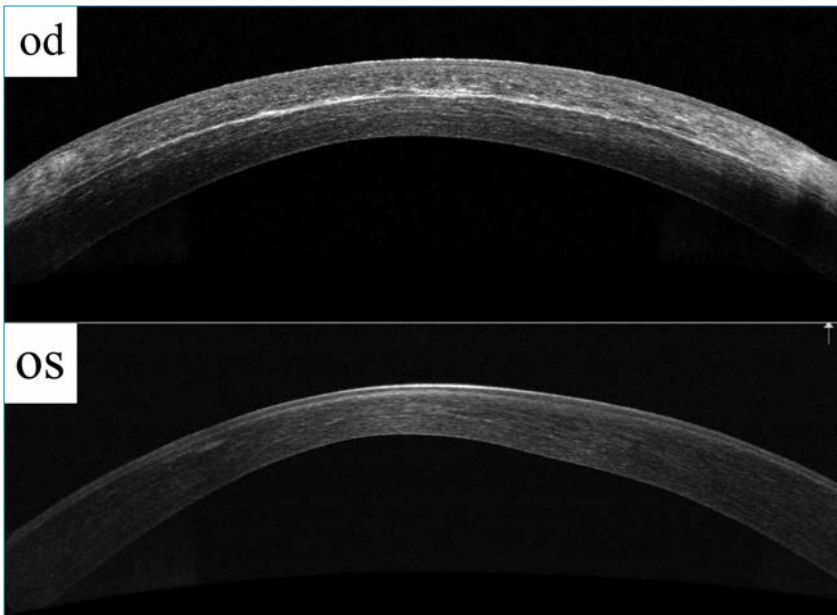
MEGBESZÉLÉS

Az irodalomban először Seiler számolt be a LASIK-műtétet potenciálisan követő művi ektáziáról, egy forme fruste keratoconusos páciens esete kapcsán (20). Ezután megállapításra került, hogy legalább 250

μm érintetlen stroma vastagságot kell hagyni LASIK-műtétet során a refraktív kezelést is beleszámolva (19). Minél nagyobb a LASIK metszés átmérője, annál inkább károsodhatnak a strukturális biomechanikai stabilitást is meghatározó széli, körkörös kollagén rostok. Vagyis a LASIK-műtétet dioptria határa alacsonyabbá vált, ma $-8,0\text{ D}$ felett meggondolandó a LASIK-műtét elvégzése, feltétele az átlagosnál vastagabb szaruhártya-vastagság ($600\ \mu\text{m}$ körül), az egyenletes törőerő térkép és a cornea kis mértékű hátsó elevációja (8, 9).

A cornea fotorefraktív kezelésének preoperatív vizsgálata során egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a művi ektázia predisponáló tényezőinek (forme fruste vagy manifeszt keratoconus, pellucid marginális degeneráció, vékony szaruhártya-vastagság) kizárása céljából végzett vizsgálatok, amelyekre Scheimpflug-kamerás felvételek és az elülső szegmens OCT-technika alkalmazása precíz eszközt nyújt. Klinikánk munkacsoportja korábban beszámolt, hogy amennyiben a hátsó eleváció a keratoconus csúcsának megfelelően meghaladja a $15\ \mu\text{m}$ -t a keratoconus kialakulásának valószínűsége magas (9), a páciens követni kell és a műtétet halasztani, vagy ellenjavallni szükséges. Amennyiben kockázatbecslő algoritmusokat használunk (16), érdemes többet is figyelembe venni, hi-

3. ábra: Elülső szegmens OCT-felvételek. Az ábra felső részén a jobb szemén („od”) a lamelláris keratoplasztikát követő állapot látható, jól illeszkedő donor lamellált koronggal. A corneavastagság jelenleg a centrumban $600\ \mu\text{m}$, amelyből az epithelium $50\ \mu\text{m}$, a donor korong $250\ \mu\text{m}$, a recipiens terület $300\ \mu\text{m}$ vastag. A hátsó eleváció csökkent, a hátsó felszín egyenletessé vált. A bal szemről („os”) készült felvételen látható a keratektáziára és keratoconusra jellemző egyenetlenség a hátsó felszínen. A CXL-kezelés hatására azonban az állapot stabil



szen ezek alkalmazásával sok fals negatív eredményt kaphatunk, így olyan motivált pácienseket is eltanácsolva a műtéttől, akik arra alkalmasak lennének (4). Munkacsoporthunk gondos betegbeválogatás mellett és a személyre szabottan kiválasztott megfelelő műtéti technika segítségével a PRK és a femto-LASIK ektáziát indukáló hatása között különbséget nem talált (6).

Amennyiben már fellépett a művi ektázia, a cross-linking kezelés jó megoldás lehet a progresszió megállítására. A műtét során nagyon kell vigyázni a lebenysérülés veszélyére, előtte tanácsos az elülső szegment vizsgálatára alkalmas OCT-vel a lebenyvastagságot és annak egyenletességét megvizsgálni. Kifejezetten atraumatikus technika szükséges a hámréteg eltávolításához, hogy ne sérüljön vagy mozduljon el a

LASIK-lebeny széle. Sérülés esetén magas a hámbekúszás valószínűsége, illetve hámbiány, súlyosabb esetekben szaruhártyafekély, vagy lebenybeolvadás/elhalás alakulhat ki szövődményként.

Esetünkben a lebeny extrém elvékonyodása, egyenetlenné válása és a centrumot érintő recidiváló hámbekúszás miatt döntöttünk a lamelláris keratoplasztika elvégzése mellett. A műtét megoldotta a lebenybeolvadás veszélyét és a páciens látásromlását is. Ebben az esetben az eredeti látóélesség visszaállítható volt.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy kiemelten fontos a refraktív sebészeti műtét típusnak meghatározásakor a preoperatív kivizsgálás, vékonyabb corneák és magasabb dioptriaérték esetén csak a fel-

színes refraktív műtétetek (PRK, LASEK) végezhetőek. A LASIK-műtétetek függetlenül annak technikájától (mikrokeratom, vagy femtolézeres) fiatalabb pácienseknél, vastagabb corneák és alacsonyabb stabil refrakciójú betegeknél ajánlható biztonsággal (23). A 40 év vagy afelatti korosztálynál ezenkívül a szárazszem-szindróma tüneteit is ki kell zárni, hiszen a lebenyes technikák után a száraz szem előfordulása kifejezettebb és gyakoribb (2).

A művi ektázia megoldására mind a cross-linking eljárás, mind a nagyobb műtéti felkészültséget és hátteret igénylő keratoplasztika alkalmas. Az immunológiai válaszreakció, a rejekció magasabb kockázata (1, 7) és a glaukóma gyakoribb előfordulása (3) miatt inkább a lamelláris keratoplasztika végzendő az említett szövődmény kezelése esetében.

IRODALOM

- Akanda ZZ, Naeem A, Russell E, Belrose J, Si FF, Hodge WG. Graft rejection rate and graft failure rate of penetrating keratoplasty (PKP) vs lamellar procedures: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119934.
- Albietz JM, McLennan SG, Lenton LM. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003; 19(6): 636–644.
- Borderie VM, Loriaut P, Bouheraoua N, Nordmann JP. Incidence of Intraocular Pressure Elevation and Glaucoma after Lamellar versus Full-Thickness Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 2016; 123(7): 1428–1434.
- Duffey RJ, Hardten DR, Lindstrom RL, Probst LE, Schanzlin DJ, Tate GW, et al. Ectasia after refractive surgery. *Ophthalmology* 2008; 115(10): 1849; autor reply 1849–1850.
- Giacomin NT, Mello GR, Medeiros CS, Kiliç A, Serpe CC, Almeida HG, et al. Intracorneal Ring Segments Implantation for Corneal Ectasia. *J Refract Surg* 2016; 32(12): 829–839.
- Juhász É, Sándor GL, Kránitz K, Filkorn T, Nagy ZZ. Multifunkcionális femtolézerrel végzett LASIK-műtétek. *Szemészet* 2015; 152(3): 7.
- Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(7): CD009700.
- Kovács I, Miháltz K, Kránitz K, Juhász É, Takács Á, Dienes L, et al. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(2): 275–283.
- Kránitz K, Kovács I, Miháltz K, Sándor GL, Knorz MC, Németh J, et al. Corneal changes in progressive keratoconus after cross-linking assessed by Scheimpflug camera. *J Refract Surg* 2012; 28(9): 645–649.
- Manche EE, Haw WW. Wavefront-guided laser in situ keratomileusis (Lasik) versus wavefront-guided photorefractive keratectomy (Prk): a prospective randomized eye-to-eye comparison (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2011; 109: 201–220.
- Nagy ZZ. A szaruhártya excimer lézeres kezelése. Budapest: DTP Kiadó; 2002.
- Nagy ZZ, Filkorn T, Kiss HJ. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a szaruhártya fotorefraktív és fototerápiás célú excimer lézer kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2017; 66(3): 30.
- Nagy ZZ, Kiss HJ. Katarakta és refraktív regiszter 2016. SHIOL; Siófok 2017.
- Panel ARMIP. *Refractive Errors & Refractive Surgery PPP* 2013.
- Ramdas WD, Vervaet CJ. Progression of keratoconus in patients wearing pancorneal mtoric edge rigid gas-permeable contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye* 2014; 37(4): 251–256.
- Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology* 2008; 115(1): 37–50.
- Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33(4): 157–166; quiz 205.
- Sachdev G, Sachdev MS, Sachdev R, Gupta H. Unilateral corneal ectasia following small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(9): 2014–2018.
- Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14(3): 312–317.
- Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24(7): 1007–1009.
- Solomon KD, Fernández de Castro LE, Sandoval HR, Biber JM, Groat B, Neff KD, et al. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 691–701.
- Stival LR, Nassaralla BR, Figueiredo MN, Bicalho F, Nassaralla Junior JJ. Intrastromal corneal ring segment implantation for ectasia after refractive surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2015; 78(4): 212–215.
- Torricelli AA, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. *Cornea* 2014; 33(10): 1051–1055.

A negatív diszfotopszia áttekintése

RUPNIK ZSÓFIA DR., ARGAY AMANDA DR., VÁMOSI PÉTER DR.

Péterfy Sándor Utcai Kórház, Rendelőintézet és Baleseti Központ, Budapest
(Osztályvezető főorvos: Dr. Vámosi Péter)

A pseudophakiás diszfotopsziák relatíve ritka, mégis kellemetlen szövődményei az eseménytelen szürkehályogműtétnek. Pozitív diszfotopszia esetén a retinára valamilyen fénylő optikai műtermék vetül. Negatív diszfotopszia (ND) esetén a betegek temporális, sarló alakú árnyékról számolnak be. Az ND kiváltó oka a mai napig nem tisztázott teljes mértékben. A predisponáló tényezők között szerepel többek között a szűk pupilla, nagy törőerejű biconvex műlencse, magas kappa-szög, a műlencse elülső felszíne előtt elhelyezkedő elülső tok, a műlencse éles hátsó éle, valamint a műlencse és az iris közötti távolság. Hatásos terápiás módszer lehet az anterior Nd:YAG capsulotomia, sulcus-fixált műlencse, reverse optic capture, valamint a szekunder piggyback műlencse. Az ND a standard szürkehályogműtét után ritkán jelentkezik, mégis igen kellemetlen a beteg számára, ezért fontosnak tartjuk felhívni rá a figyelmet a megfelelő beteg tájékoztatás és felelősségteljes terápiás döntés érdekében.

Summary of negative dysphotopsia

Pseudophakic dysphotopsias are relatively rare but unwelcome complications of uneventful phacoemulsification. Positive dysphotopsia are bright artifacts on the retina. Negative dysphotopsia (ND) is described as a dark, crescent-shaped shadow in the temporal visual field. The etiology of negative dysphotopsia is still unclear. Predisposing factors are constricted pupil, high refractive power of biconvex intraocular lens, high angle kappa, anterior capsule overlying anterior intraocular lens, sharp posterior edge of the intraocular lens, and distance between iris and intraocular lens. Nd:YAG capsulotomy, sulcus fixated intraocular lens, reverse optic capture, and secondary piggyback lens are possible therapeutic solutions. Although negative dysphotopsia is rare after standard phacoemulsification, it is still quite a bothersome issue for the patients. We find it important to draw attention to ND in the interest of adequate patient information and responsible therapeutic decisions.

KULCSSZAVAK diszfotopszia, műlencse, phacoemulsificatio

KEYWORDS dysphotopsia, intraocular lens, phacoemulsification

A pseudophakiás diszfotopsziák olyan, intraocularis műlencsével összefüggésbe hozható fényjelenségek, amelyek hátrányosan befolyásolják a műlencsés beteg látásteljesítményét (15). Két fő csoportjuk a negatív diszfotopsziák és a pozitív diszfotopsziák.

Pozitív diszfotopszia (PD) esetén a retinára valamilyen fénylő optikai műtermék vetül: ívek (arcs), csíkok (streaks), gyűrűk (rings). Előfordulhat fényudvar fényforrás körül (halo, starburst), vagy káprázás

(glare) (15). Ezek többnyire a retina középperifériáját vagy perifériáját érintik, soha nem az extrém perifériát (9).

A negatív diszfotopsziát (ND) először Davison írta le 17 évvel ezelőtt (5), kialakulásának folyamata és a terápiás lehetőségek azóta is több tudományos kutatás alapját képezik. ND esetén a retinára sötét árnyéket adó műtermék vetül. Az érintett betegek többnyire a temporális látótérben jelentkező sarló alakú árnyékról számolnak be,

amelynek a szélessége összefügg a tekintés irányával. Nasalis irányba tekintéskor az árnyék kiszélesedik és centrálisabbá válik, míg temporális irányba tekintéskor csaknem teljesen eltűnik. Oldalról való árnyékolás szinte teljesen megszűnteti a panaszokat, ez a temporális irányból érkező fény szerepét igazolja (9, 14, 18). Az árnyék folyamatosan jelen van, de a panaszok fotópiás körülmények között, szűk pupilla mellett kifejezettebbek (8, 15, 17). A panaszmentes műlenc-

csés páciensekkel ellentétben az ND-ről beszámoló betegek látótere is enyhén beszűkülhet (12).

Az ND enyhe formája néhány százalék, súlyos formája pedig néhány ezrelék gyakorisággal jelentkezik szövődménymentes szürkehályogműtét után (14, 18). A tünetek idővel javulhatnak (7, 14), de a betegek kb. 5%-ának tartós panaszai maradnak (7).

A KIALAKULÁS OKA

Az ND kialakulásának pontos oka a mai napig tisztázatlan. Két fő teória próbálja magyarázni a jelenséget. *Holladay és munkatársai* szerint a perifériás retinán kialakuló képet két külön optikai úton haladó fénysugár hozza létre:

1. azok a fénysugarak, amik a műlencse (PCL) optikáján megtörnek, és azon keresztül jutnak a retinára,
2. azok a fénysugarak, amelyek kihagyják a PCL optikáját.

Ha eközött a két retinalis kép között „rés” van, az árnyékként érzékelődik, ha viszont a két kép fedi egymást, nem keletkezik árnyék. Amennyiben a kétfajta fénysugár közti „rés” kicsi, az ND egy vertikális vonalként jelentkezik, ha viszont nagyobb, akkor a tipikus sarló alakú árnyék jelenik meg (8). A másik fő teóriát *Masket és munkacsoportja* dolgozta ki. Eszerint az elülső capsulorhexis és a PCL interakciója különböző fényességű íveket idéz elő a nasalis perifériás retinán. Ebből következik a szerzők szerint az ND terápiája is: valamilyen módon el kell érni, hogy a különböző fényességű sávok között ne legyen nagy intenzitásbeli különbség (10).

PREDISZPONÁLÓ TÉNYEZŐK

Az elsődleges tényezők a temporális látótérfélben jelentkező árnyék kialakulása mögött a plano-konvex és equi-bikonvex műlencsék esetében a nagyobb lencse törőerő, a szűk (fotópiás) pupilla, az átlagosnál nagyobb pozitív kappa-szög, a műlencse és az iris közötti távolság,

a műlencse optika-haptika találkozásának nem horizontális iránya, valamint a műlencse nasalis elülső felszíne előtt levő és a műlencse optikájával interferáló elülső lencsetok lehetnek (8, 12).

Bikonvex lencsék nagyobb törőereje

Bikonvex műlencsék esetén a lencse magasabb törőereje is hajlamosíthat negatív diszfotopsziára (8, 12), azonban ez esetben a magasabb törőerő rövidebb bulbusshoz, és ezért az átlagosnál magasabb kapa-szöghöz és kisebb pupillaméret-höz társul, amely tényezők önmagukban is az ND prediszponáló tényezői (8). Általánosságban elmondható, hogy hyperop szemeken gyakoribbak a cornealis szférikus aberrációk (11), amelyek egy nagy törőerejű convex műlencsével társulva hozzájárulhatnak az ND kialakulásához (12). *Holladay és munkatársai* vizsgálata alapján az equibikonvex lencsék esetében alakul ki a legnagyobb „rés” a PCL-en áthaladó és az azt kihagyó sugarak között, ezért ezeknél a lencséknel a legnagyobb a kockázat az ND kialakulására (8).

Szűk pupilla

A pupilla beszűkülése úgy teszi a temporális árnyékot kontrasztosabbá, hogy csökkenti az extrém perifériáról érkező fénysugárnyalábok beesési szögét, ezáltal a perifériáról, nagy szögben beeső fényt a PCL nem tudja megfelelően fókuszálni a retinára (8, 9). Temporál felől történő árnyékolás esetén vagy scotopiás körülmények (sötét temporális periféria) között az árnyék nem látható (9, 14, 18). Ez phakiás szemeken nem fordul elő, mert a saját lencse anterior vertexe előrébb van, mint a PCL-é, illetve a saját lencse átmérője nagyobb (1, 8, 16). Szűk pupilla esetében leginkább a kappa-szög és az iris-PCL axiális távolság határozza meg a műlencse optikáján áthaladó, és az azt kihagyó fénysugarak mennyiségét, mivel maga a pupilla limitálja a PCL optikáját kihagyó sugarakat (8).

Kappa-szög

Az átlagos kappa-szög $3,0^\circ \pm 0,13^\circ$ (SD). Ez a szám hypermetropiában magasabb, myopiában alacsonyabb (2). Azok a betegek, akiknek a kapa-szöge $3,26^\circ$ feletti (abnormálisan magas), nagyobb eséllyel fognak ND-ről beszámolni. A nasalis iris-PCL távolság a pupilla nasalis de-centrálódásával arányosan is nő. *Holladay* szerint a kappa-szög növekedése nélkül valószínűleg önmagában a lencse távolsága az iristól nem befolyásolná az ND-t (8).

Iris-PCL távolság

Osher vizsgálatában az iris-PCL távolság 0,46-0,62 mm volt azoknál a betegeknél, akiknél az ND-s panaszok több mint egy évig fennálltak (14).

Vámosi és munkatársai ezzel ellentétben nem találtak szignifikáns különbséget az iris-PCL távolságban ND-s és panaszmentes betegek között (18). Több szerző viszont a PCL sulcus lencsére való cseréje után, amikor az iris-PCL távolság csökkent, az ND-s panaszok megszűnését tapasztalta (3, 18). *Holladay* szerint, ha az iris-PCL távolság 0-nál nagyobb, akkor mindig lesznek olyan fénysugarak, amelyek kihagyják a lencse optikáját (8).

A műlencse optika-haptika találkozásának iránya

Holladay és munkatársai vizsgálata alapján egytestű műlencsék esetében, ha az optika-haptika találkozási pontok 3 és 9 óránál helyezkednek el, az optikát kihagyó fénysugár a haptikán halad keresztül, ami a haptika refrakciójától és a fénysugár beesési szögétől függően csökkentheti az ND-t (8).

A műlencse optikájával interferáló elülső lencsetok

Több szerző beszámolt a műlencse optikájának nasalis része előtt levő elülső lencsetok esetleges kóroki szerepéről (4, 6, 8–10, 13). Az egyik lehetséges magyarázat, hogy az opacifikálódó elülső tok diffúzorként mű-

ködik, ezáltal csökkentve a „rést” a PCL optikáján áthaladó és az azt kihagyó sugarak között (8, 9). Ugyanakkor egyes szerzők azt találták, hogy az elülső tok Nd:YAG lézer capsulotomiája után az ND-re utaló panaszok javultak (4, 6, 13).

A másodlagos tényezők a műlencse éles hátsó éle, a műlencse anyaga, átmérője, a tilt/decentáció, valamint a negatív aszfericitás lehetnek (8). *Osher* szerint a temporális clear cornea seb bizonyos esetekben szintén okozhat múlt ND-t, mivel átmenetileg szemitranszparenssé teszi a szaruhártyát és ez interferál a távoli periféria felé haladó ferde fénysugarakkal (14). *Holladay és munkatársai* szerint a műlencse anyaga, aszfericitása, a hátsó él éles vagy lekerekített volta csak a műlencsén áthaladó fénysugarak maximális mennyiségét befolyásolják, nincsenek hatással a műlencse optikáját kihagyó sugarakra. A műlencseátmérő, a decentráció/tilt, és az él vastagsága csak kismértékben befolyásolják a műlencsén áthaladó, és az optikát kihagyó fénysugarakat, ezért a negatív diszfotopszia kialakulásában is elenyésző szerepük van (8).

MEGELŐZÉS, KEZELÉS

A sikeres kezelés érdekében csökkenteni kell a rést a PCL optikáján áthaladó és az azt kihagyó sugarak között, vagy a funkcionális retina határán túlra kell elmozdítani a letkezett árnyékot. Egytestű PCL-t

használva, az optika-haptika találkozást horizontálisan beállítva, csökkenthető az ND rizikója (8).

Az ND megelőzésében új távlatokat nyithat a *S. Masket* által kifejlesztett 90S lencse (Morcher GmbH), amelynek kipróbálásában és gyártmányfejlesztésében vesz részt a Péterfy Sándor Utcai Kórház kutatócsoportja egy kétoldalú amerikai-magyar együttműködés keretében. A 90S műlencse legfontosabb sajátossága az optika ekvátorán körbefutó bevágás, amelybe be kell gombolni az elülső capsulorhexist. Ezáltal nincs éles lencseszél, az optika egy része a sulcusba kerül, ilyen módon csökken az iris-lencse távolság is.

A régóta fennálló ND az esetek egy részében olyan kínzó panaszt okoz a betegnek, hogy nem kerülhető el egy újabb műteti beavatkozás. A terápia több lépésből áll. Első, biztonságos lépésként elvégezhető a nasalis elülső tok Nd:YAG lézer capsulotomiája, amely több szerző szerint nagymértékben csökkentheti az ND tüneteit (4, 6, 8, 13).

Felmerül megoldásként a reverse optic capture, szekunder piggyback műlencse-implantáció, vagy a tokzsákban levő lencse sulcus fixált lencsére való cseréje (3, 8, 18). *Holladay* szerint a reverse optic capture miatt a műlencse előrébb kerül, ezáltal az árnyék perifériásabb lesz, vagy megszűnik. *Masket* nagyszámú betegen sikerrel végezte el ezt a beavatkozást, és saját tapasztalataink is kedvezőek (10). A

következő terápiás próbálkozás a szekunder piggyback műlencse-beültetés lehet. Ezáltal a műlencse közelebb kerül az iris hátsó felszínéhez, az árnyék elmozdul a periféria felé, és megteremtjük az esélyét annak, hogy már nem fog a funkcionális retinára vetülni (8). Ha a fenti próbálkozások sikertelenek voltak, a tokba ültetett műlencse sulcus lencsére való cserélése jelenthet megoldást. Saját tapasztalatunk szerint ez a beavatkozás minden esetben sikeres volt és véglegesen megszüntette az ND-s panaszokat, bár kétségtelenül a fentieknél invazívabb eljárás (17, 18). Méréseink szerint ebben az esetben az iris-PCL távolság minden betegen 0,0 mm-re csökkent (18).

KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az ND a standard szürkehályogműtét után ritkán jelentkezik, mégis érdemes tudni róla a megfelelő beteg tájékoztatás és a felelősségteljes terápiás döntés érdekében. Mivel az etiológia a mai napig vita tárgya, nem lehet előre tudni, hogy melyik betegnél fogunk ezzel a szövődéssel találkozni, ez pedig a megelőzést is nehezíti. Az első vizsgálatok szerint a 90S műlencse a második szemén sikerrel akadályozza meg az ND kialakulását. Az ND terápiaja több lépésből áll, ahol a legkevésbé invazív kezeléssel kell indulni és szükség szerint haladni a rizikósabb eljárások felé.

IRODALOM

1. Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, Pope JM, Smith G, Swann PG. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis* 2008; 8(4): 29.
2. Basmak H, Sahin A, Yildirim N, Papakostas TD, Kanellopoulos AJ. Measurement of angle kappa with synoptophore and Orbscan II in a normal population. *J Refract Surg* 2007; 23(5): 456–60.
3. Burke TR, Benjamin L. Sulcus-fixated intraocular lens implantation for the management; negative dysphotopsia. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(9): 1469–72.
4. Cooke DL, Kasko S, Platt LO. Resolution of negative dysphotopsia after laser anterior capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(7): 1107–9.
5. Davison JA. Positive and negative dysphotopsia in patients with acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26(9): 1346–55.
6. Folden DV. Neodymium:YAG laser anterior capsulotomy: Surgical option in the management of negative dysphotopsia. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(7): 1110–5.
7. Henderson BA, Yi DH, Constantine JB, Geneva, II. New preventative approach for negative dysphotopsia. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(10): 1449–55.
8. Holladay JT, Simpson MJ. Negative dysphotopsia: Causes and

- rationale for prevention and treatment. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43(2): 263–75.
9. Holladay JT, Zhao H, Reisin CR. Negative dysphotopsia: the enigmatic penumbra. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(7): 1251–65.
 10. Hong X, Liu Y, Karakelle M, Masket S, Fram NR. Ray-tracing optical modeling of negative dysphotopsia. *J Biomed Opt* 2011; 16(12): 125001.
 11. Llorente L, Barbero S, Cano D, Dorronsoro C, Marcos S. Myopic versus hyperopic eyes: axial length, corneal shape and optical aberrations. *J Vis* 2004; 4(4): 288–98.
 12. Makhotkina NY, Berendschot TT, Nuijts RM. Objective evaluation of negative dysphotopsia with Goldmann kinetic perimetry. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(11): 1626–33.
 13. Michelson MA, Holladay JT. The Intersection of Optics and Neuro-Ophthalmology: The Enigma of Pseudophakic Dysphotopsia. *J Neuroophthalmol* 2015; 35(2): 109–11.
 14. Osher RH. Negative dysphotopsia: long-term study and possible explanation for transient symptoms. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(10): 1699–707.
 15. Schwiegerling J. Recent developments in pseudophakic dysphotopsia. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17(1): 27–30.
 16. Simpson MJ. Vignetting and negative dysphotopsia with intraocular lenses in peripheral. *J Opt Soc Am A* 2015; 32(9): 1672–7.
 17. Vámosi P. A negatív dysphotopsiáról. *Szemészet* 2008; 145: 10–4.
 18. Vámosi P, Csákány B, Németh J. Intraocular lens exchange in patients with negative dysphotopsia symptoms. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(3): 418–24.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Rupnik Zsófia, Péterfy Sándor Utcai Kórház, Szemészet
1076 Bp., Péterfy S. u. 8–20. E-mail: zsofia.rupnik@gmail.com

Magyar Szemorvostársaság Retina Szekció 2017. évi kongresszusa

Kongresszus időpontja: 2017. 11. 24–2017. 11. 25
Regisztrációs határidő: 2017. 06. 14–2017. 11. 23
Absztrakt beküldési határidő: 2017. 06. 14–2017. 09. 24

Kedves Kollégák!

A Magyar Szemorvostársaság Retina Szekciója 2017. november 24-25-én, pénteken, szombaton Egerben a Park szállóban tartja idei kongresszusát.

Az elmúlt évek során a farmakológia és a diagnosztika ugrásszerű fejlődésén túl, a műszeripar is számos újdonsággal jelentkezett.

A kongresszuson a felkért és szabad előadásokon, céges szimpóziumokon kívül kerekasztal megbeszélések keretében lehetőséget biztosítunk mindennapi problémák megbeszélésére is.

Eredményes tanácskozást és kellemes időtöltést késő ősszel Egerben.

Dr. Milibák Tibor
a Retina Szekció elnöke

Dr. Papp András
a Retina Szekció titkára



Látogasson el
a Magyar Szemorvostársaság
online oldalára, ahol a printben
megjelent cikkek mellett bővebb
tartalmat talál!

- Friss, aktuális társasági hírek
- Szakmai újdonságok
- Videóinterjúk hazai és külföldi szaktekinetelyekkel
- Beszámolók hazai és nemzetközi kongresszusokról
- Tudományos cikkek
- Továbbképzések
- A folyóiratban megjelent cikkek bővített, interaktív tartalmakkal

REGISZTRÁCIÓT KÖVETŐEN RENDSZERES
ONLINE HÍRLEVÉLBEK ÉRTESSÜLHET A FRISS TARTALMAKRÓL.

www.szemorvostarsasag.hu

Dr. Hagyárossy Gizella (1946–2017)



Az orvosi hivatást édesanyja példajaként választotta, aki a Tabán körzeti orvosa volt.

A szemészet tudományát *Horay professzor* utolsó tanítványaitól a Péterfy kórházban sajátította el. Itt nemcsak a szakmával ismerkedett, de itt lett társa *dr. Papp László Tivadar*, akivel egész életét leélte.

A klasszikus szemészetet érezte magáénak, kiegészítve azzal, hogy

a betegnek nemcsak a szemét látta, vizsgálta, hanem az egész embert.

Gyermekei születését követően a MÁV Kórház-Rendelőintézet szemészetén dolgozott.

1989-ben váltott és megtanulta a kontaktológiát és egy multi cégnél dolgozott 25 évig, ami nem kis feladat volt. Türelme, nyugodt bölcsessége sok problémán átsegítette. Munkahelyén mindenki jó szívvvel és barátsággal gondolt rá, akivel sohasem volt konfliktus. Munkabírása és lelkiismeretessége példás volt, betegek követték, ha cégen belül más és más helyre helyezték.

Férjét messzemenően támogatta operatőri és tudományos munkájában, nyugodt hátteret biztosítva. Nyitott volt az újdonságokra, mindig együtt vettek részt a hazai és külföldi kongresszusokon.

Három gyermeküknek sok mindent biztosítottak, minimum két idegen nyelvet megtanulni, egyetemet végezni, biciklizni, úszni, vitorlázni, síelni. Ha kellett éjszakákon át szótáraztak, segítettek, vitték őket koncertekre, operába – évekig ugyanazt a páholyt tudták magukénak. Hangversenyek értő és szerető látogatói voltak.

A karácsony náluk mindig nagyon fontos baráti és családi ünnep volt, ami kezdődött 23-án a négy méteres fenyőfa, évente más és más műremeknek ható feldíszítésével. Nem

beszélve az általa korábban mindenkinek külön-külön kitalált, megvett és személyesen csomagolt ajándékokról, beleértve saját munkahelyén kívül, a Péterfy Szemészeti Osztály és Szakrendelő összes dolgozóját is.

Nagy szerelem a Balaton volt, ahol ápolta a kert virágait, még a kettéhasadt barackfát is rögzítősínbe tette férjével és meggyógyította. Barátaikat itt látták vendégül, legendásak voltak a villásreggelik és a délutáni bográcsozások, a tartalmas beszélgetések.

Arra vágyott, hogyha majd végleg nyugdíjba megy, leköltözik a Balatonra, ahol reggel a teraszon issza kávéját, nézegeti virágait és a rozsdafarkú madarakat.

21 éve kezdődött a betegsége, amit csak szűk barátai tudtak. A kezeléseket után aznap elment dolgozni, csinált mindent úgy, hogy a kívülállók semmit sem vettek észre.

Mindig csinos, elegáns volt, olyan egyenes tartással – kívül és belül – amivel csak születni lehet. Nagyon erős és nagyon, nagyon jó ember volt, nem panaszkodott, inkább másnak segített, ápolta anyósát és barátnőjét.

Kíváncsian és kissé aggódva ült a Balaton partján és mindig nagyon várta fiait a kékszalag versenyről vissza. Voltak ismétlődő kérdései: Milyen volt az út? Hányadikak lettek? Elég volt a fasírt?

Másfél éve egy véletlen folytán derült ki, hogy újra baj van. Szembenézett a betegséggel, panaszkodni senki sem hallotta, csak az itt maradókat féltette. Végsőkig vigyázott unokáira.

Jó humora volt, mondását gyakran emlegetjük: „Saját károdra sohasem sértődjél meg”.

De most ezt teszem, mert elmentél.

A barátság örök.

dr. Véssey Márta

a Magyar Kontaktológiai Társaság alapító- és vezetőségi tagja

Rövidített, módosított tájékoztatás a szerzőknek

A Szemészet folyóiratba elsősorban szembetegségekkel, szemézzel kapcsolatos klinikai vonatkozású eredeti munkákat várunk közlésre. Emellett szívesen adunk helyet alapkutatói és kísérletes munkáknak, klinikopatológiai tanulmányoknak, esetismertetéseknek, új műtéti technikát, műszert, újítást bemutató közléseknek, határterületekkel foglalkozó írásoknak. A História Ophthalmologica rovatban szakmatörténeti írásokat közlünk. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény vagy oktatási anyagok megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

A szakpolitikai rovat célkitűzése, hogy lehetőséget adjon a szemézzel, látással kapcsolatos szakpolitikai cikkek, szakmai állásfoglalások, statisztikai és egyéb felmérések, módszertani levelek közlésére. A cél az olvasók, a magyar szemészek tájékoztatása, tájékozódásának könnyítése. Ezek a közlések – módszertani levelek kivételével – a tudományos cikkek szokásos formai szabályait követik, és elfogadás előtt lektorálás alá kerülnek. Levelezési rovatunkba várunk új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó kérdéseket, válaszokat, kritikai írásokat, észrevételeket, javaslatokat, társasági híradásokat, tervezett rendezvények előrejelzéseit, kongresszusi beszámolókat. A könyv- és folyóiratreferátum-rovatban magyar és idegen nyelvű könyvek és idegen nyelvű tudományos közlemények ismertetését és kommentárját adjuk közre.

A közlemények magyar, német és angol nyelvűek lehetnek, minden esetben magyar és angol nyelvű összefoglalóval.

A kéziratot elektronikus formában vagy a Szemészet Szerkesztőbizottság címére (office.opht@med.u-szeged.hu) vagy a főszerkesztő címére (sziklaipal@gmail.com) küldje el.

A KÉZIRAT

A kéziratot A/4 nagyságú lap egyik oldalára kettes sorközrel írjuk, minden oldalon legalább 2,5 cm-es margóval. Betű: Times New Roman 12 pont.

Az első oldal tartalmazza a fejléct, amelyben fel kell tüntetni

1. a közlemény címét és a szerzők teljes nevét, tudományos vagy szakmai címek nélkül,
2. a szerző(k) munkahelyét, zárójelben az intézet (osztály) vezetője nevét és beosztását.

Kéziratot csak a munkahelyi vezető ellenjegyzésével fogad el a szerkesztőség.

A magyar nyelvű összefoglalás nem haladhatja meg a 250 szót. Az összefoglalás – kivéve a kauzisztikát – a következő alcímek alapján tagozódjon: célkitűzés, módszer(ek), eredmények, következtetések. A kulcsszavak utaljanak a közlemény lényegére, számuk legfeljebb 5 legyen.

A második oldal tartalmazza angol nyelven a közlemény címét, az összefoglalást és a kulcsszavakat. (Angol vagy német nyelvű közlemény esetén magyar nyelvű összefoglalót is kérünk.)

A harmadik oldaltól következik a szöveg, az alábbi alcímek szerinti tagolásban: bevezetés, beteg(ek) (vagy anyag) és módszerek, eredmények,

megbeszélés. Az eredeti közlemény szövege (összefoglaló, táblázatok és irodalom nélkül) legfeljebb 10 gépelt oldal, az esetismertetés és rövid közlemény 5 oldal lehet.

Köszönetnyilvánítás a közlemény szövege után következik.

Irodalom: a kézirat végén; a dolgozatban hivatkozott munkák száma 25 lehet. A hivatkozások az irodalomjegyzékben arab számokkal, külön sorban kezdve, névsor szerint kerülnek listára. A hivatkozás módja a szövegben: zárójelben a hivatkozott közlemény jegyzékben szereplő száma.

Idézett közlemény (a Medline/ Pubmed) szerint: szerző(k) neve (vezetéknév, keresztnév kezdőbetűje, vessző, utolsó név után pont), a közlemény teljes címe, pont, folyóirat címe (nemzetközi rövidítés szerint), megjelenés éve, pontosvessző, a kötet száma, kettőspont, az első és utolsó oldal száma, pont. Pl.: Hammer H, Németh J, Andriška M. Idézett cikk címe. Szemészet 1989; 126: 7–9.

Idézett könyv: szerző(k) neve, utolsó szerző után pont, fejezet címe, pont, szerkesztő(k) neve, (ed. vagy szerk.): a könyv címe, kötetszám, a kiadó neve, a kiadás helye, kiadás éve, pontosvessző, a hivatkozott oldalszámok, pont. Pl.: Miller NR. Sparing of the macula. In: Miller NR (ed.): Walsh and Hoyt's Clinical Neuroophthalmology. 4th ed. Vol. 4. Williams & Wilkins, Baltimore 1991; 145–147.

A kézirat végén az első szerző teljes neve, levelezési és e-mail címe közzendő.

Táblázatok: az irodalom után arab számokkal jelölve, mindegyik táblázat külön lapon készüljön. A táblázat legyen könnyen áttekinthető és a szöveg részét pótolja. A táblázat címét és a megértéséhez szükséges magyarázatot a táblázat fölé, a táblázat sorszámát után gépeljük (Pl.: 1. táblázat). A saruhártya-átültetések száma évenként).

Ábrák szövege: a kézirat végén, külön lapon szerepel. Az ábra címe és leírása rövid és kifejező legyen. Az ábrák számozása arab számmal történik.

FORMAI KÖVETELMÉNYEK

- A szövegszerkesztés egyféle betűtípussal történjen. Szimbólumok, speciális karakterek: megkötés nincs.
- Táblázatok formája: MS Wordben készített.
- Grafikonok formája: JPG formátum.
- Képek formája: 300 dpi/inch felbontásban készült JPG formátum.

Az ábrák és táblázatok pontos elhelyezését kérjük a kéziratban megjelölni.

ETIKAI ELVÁRÁSOK

Emberen végzett kísérletek leírásában jelezni kell, hogy a kísérletek megfelelnek a felelős bizottságok etikai normáinak (regionális vagy intézeti), az 1975-ös Helsinki Deklarációnak, illetve 1983-as revíziójának. Ennek megfelelően a bemutatott beteg nevét, nevének kezdőbetűit, kórházi ismertető jeleit nem szabad a közleményben felhasználni, különösen a képanyagban nem. Ha állatkísérletek bemutatásáról van szó, jelezni kell, hogy a kísérletek lebonyolítása, az ál-

latok tartása megfelelt a helyi, nemzeti, illetve nemzetközi előírásoknak.

ISMÉTELT KÖZLÉS

A Szemészet, mint a legtöbb tudományos újság nem szívesen fogadja közlésre az olyan közleményt, amely már közlésre került, vagy más tudományos újságban közlésre nyújtották be, vagy közlésre elfogadták. Ilyen esetben a szerző(k)nek nyilatkoznia kell, hogy a közlemény előzőleg már megjelent, vagy egyidejűleg közlésre be lett nyújtva, így a munka már megjelent vagy ismételt közleményként megjelenés alatt áll más folyóiratban. A közlemény összes, a fentiekre vonatkozó bizonylatát be kell nyújtani a folyóirathoz, hogy a szerkesztő (szerkesztőbizottság) döntését segítse a szóban forgó közlemény közlésére vonatkozóan. A kéziratához mellékelni kell a már közölt anyagok (pl. ábrák, képek, szöveg) újraközléséhez beszerzett engedélyeket, valamint olyan ábrák közléséhez az engedélyeket, amelyek az ábrázolt személyek felismerhetők.

Ismételt közlés megengedhető az alábbi feltételekkel:

1. mindkét érintett folyóirat szerkesztőségét értesítették a kettős közlésről;
2. az első folyóiratban levő közlés prioritása biztosított;
3. a második közlés adatai és következtetései kis eltéréssel egyeznek;
4. a második közlésben lábjegyzetként kijelenti(k) a szerző(k): „Ez a közlemény a folyóiratban (teljes hivatkozás) megjelent cikk adatain alapul”.

LEKTORÁLÁS

Minden cikket két lektor bírál el; statisztikai elemzés esetén statisztikus lektor véleményét is kikéri a szerkesztőség.

A lektori vélemények alapján átjavított kéziratokat ismételtelen be kell nyújtani, mellékelve egy részletes listát, amely a lektorok véleménye szerinti sorrendben válaszol a lektorok által felvetett kérdésekre, és tételesen közli a kéziratban tett változtatásokat.

Kefelennyomatot javítás céljára az első szerzőnek küldünk. A javítás helyessége a szerző felelőssége. A javítás az eredeti szöveg legkisebb változtatásával történjen. A kefelennyomatot a javítások, változtatások felsorolásával és a változtatás helyének megjelölésével kell visszaküldeni. A kéziratból eltérő változtatások nyomdai költsége a szerzőt terheli.

Az első szerzőnek a megjelent lapból három példányt térítésmentesen küldünk. A kéziratok elkészítésének és benyújtásának követelményei összhangban vannak az orvosi folyóiratokhoz benyújtandó kéziratok iránt támasztott egységes nemzetközi követelményekkel (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE. Fifth edition. British Medical Journal Publishing Group [1997.] Greenhalgh T.: How to read a paper: The basics of evidence based medicine. British Medical Journal Publishing Group 1997).

A Szemészet szerkesztőbizottsága