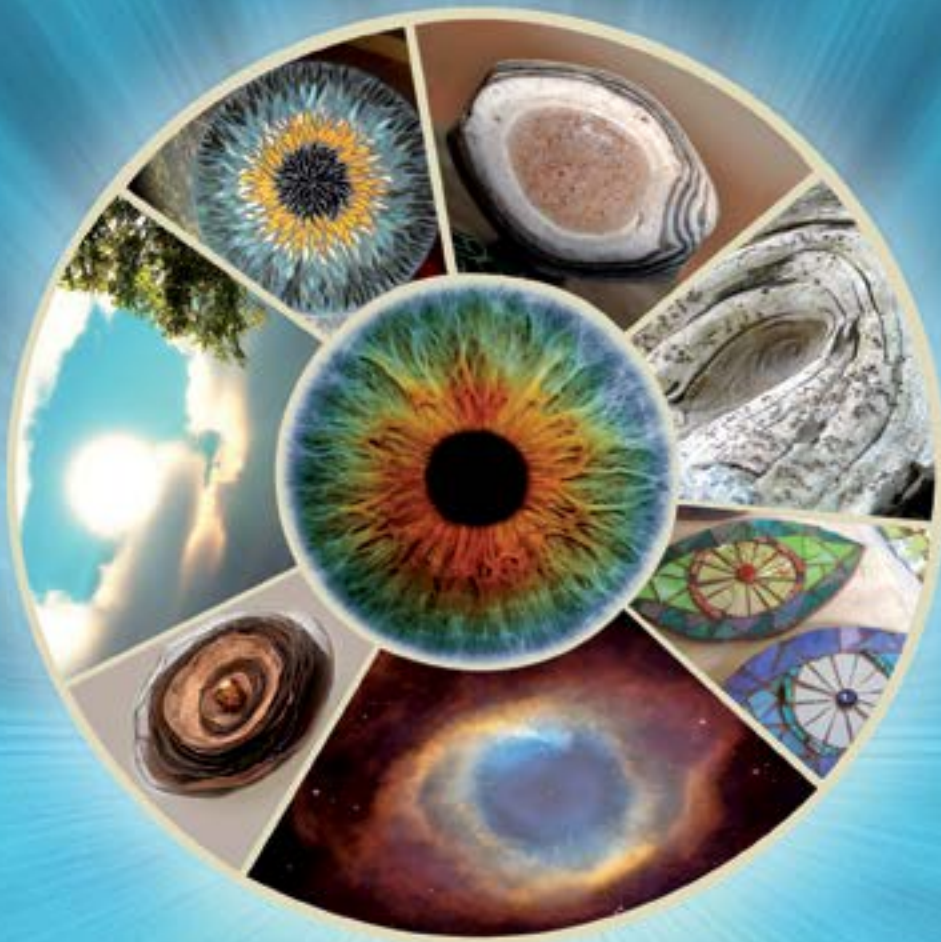


# SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



## A szaruhártya immunológiai betegségei

Vér alapú topikális terápiás lehetőségek a szemfelszín patológiás folyamatainak kezelésében

## Az amnionmembrán szemsészeti célú felhasználásának lehetőségei

## Cross-linking kezelést követő cornealis denzitometria keratoconusos betegekben

## A hydrops corneae és modern sebészi kezelése egy eset kapcsán

A carotis-szűkület hatása a retina érhalózatának sűrűségére OCT-angioigráfias vizsgálatok során

Kétoldali COVID-19-asszociált papillitis esetének bemutatása

Evulsio nervi optici, egy saját eset bemutatása, történeti áttekintés és nevezéktani ajánlás

## IMPRESSZUM

**Szerkesztőbizottság elnöke:**

Dr. Facskó Andrea

**Főszerkesztő:**

Dr. Sziklai Pál

**Főszerkesztő helyettes:**

Dr. Dégi Rózsa

**Rovatvezetők:****Cataracta és refractív sebészet:**

Dr. Németh Gábor

**Cornea:** Dr. Imre László**Glaukóma:** Dr. Kóthy Péter**Gyermekszemészet:**

Dr. Maka Erika

**Kontaktológia és plasztika:**

Dr. Végh Mihály

**Neuro-ophthalmologia:**

Dr. Knézy Krisztina

**Retina:** Dr. Papp András**Továbbképzés:** Dr. Kerényi Ágnes**Szerkesztőbizottsági tagok:**

Dr. Berta András, Dr. Csutak Adrienne,

Dr. Fodor Mariann, Dr. Hammer Helga,

Dr. Holló Gábor, Dr. Kolozsvári Lajos,

Dr. Kovács Bálint, Dr. Nagy Zoltán Zsolt,

Dr. Németh János, Dr. Salacz György,

Dr. Süveges Ildikó, Dr. Tóth-Molnár Edit

**Angol nyelvi lektorok:**

Dr. Szabó Áron, Dr. Szalai Irén,

Dr. Szalay László

**Szerkesztőség elérhetősége:**

office.ooph@med.u-szeged.hu vagy

sziklaipal@gmail.com

**Kiadja a Promenade Publishing House Kft.**

1037 Budapest, Montevideo u. 7.

Postacím: 1300 Budapest, Pf. 176

**Felelős vezető:** a PPH Kft. ügyvezetője**Lapigazgató:** Veress Pálma**Menedzser:** Erdei Viktória

E-mail: erdeviktoria@promenade.hu

Tel.: 06-70 386-8167

**Előfizetési ügyek:** Bakos Attila

E-mail: bakos.attila@promenade.hu

Tel.: 06-30 386-6463

**Tördelőszerkesztő:** Kónya Erika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

**Nyomdai előállítás:** Conint-Print Kft.

Felelős vezető: Váradi Attila

ISSN 0039-8101

<http://szemorstarsasag.hu>

Open access folyóirat

<http://szemeszet.ophtalmol.hungarica.eu>

ISSN 2786-3832

## TARTALOMJEGYZÉK

**A szaruhártya immunológiai betegségei**

Pontszerző, referáló közlemény, tesztkérdésekkel

SZENTMÁRY NÓRA DR., MÓDIS LÁSZLÓ DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

140

*Immunological diseases of the cornea***Vér alapú topikális terápiás lehetőségek a szemfelszín patológiás folyamatainak kezelésében**

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., SKRIBEK ÁKOS DR.

148

*Blood-derived topical therapies in the treatment of ocular surface disorders***Az amnionmembrán szemészeti célú felhasználásának lehetőségei**

SKRIBEK ÁKOS DR., TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

154

*Potential use of amniotic membrane in ophthalmology. Review***Cross-linking kezelést követő cornealis denzitometria keratoconusos betegekben**

CSORBA ANITA DR., KRÁNITZ KINGA DR., DORMÁN PÉTER DR., KISS HUBA DR.,

NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

163

*Corneal densitometry in keratoconus after cross-linking therapy***A hydrops corneae és modern sebészi kezelése egy eset kapcsán**

ELEKES ÁGNES DR., RUPNIK ZSÓFIA DR., VÁMOSI PÉTER DR.

168

*Corneal hydrops and its modern surgical management. Case report***A carotis-szűkület hatása a retina érhálózatának sűrűségére OCT-angiográfias vizsgálatok során**

ISTVÁN LILLA DR., CZAKÓ CECILIA DR., GYENES ANDREA DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.,

KOVÁCS ILLÉS DR.

174

*The effect of carotid artery stenosis on retinal microcirculation with optical coherence tomography angiography***Kétoldali COVID-19-asszociált papillitis esetének bemutatása**

KNÉZY KRISZTINA DR., TAKÁCS ÁGNES DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

178

*Bilateral COVID-19-associated papillitis. Case report***Evulsio nervi optici, egy saját eset bemutatása, történeti áttekintés és nevezéktani ajánlás**

UJVÁRY LÁSZLÓ DR., RESCH MIKLÓS DR., MAGYAR MÁRTON DR., ZOLTAI BEÁTA DR.,

BARTA ANDREA DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

183

*Case report of an optic nerve evulsion, historical review and unified terminology recommendation***A Magyar Szemorstársaság Hírei**

188

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

Szemészet © 2022. Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Szemorstársaságot illeti. A megjelent anyagnak, vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a Magyar Szemorstársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

# A szaruhártya immunológiai betegségei

(Pontszerző, referáló közlemény, tesztkérdésekkel)

SZENTMÁRY NÓRA DR.<sup>1, 2</sup>, MÓDIS LÁSZLÓ DR.<sup>3</sup>, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

<sup>2</sup>Dr. Rolf M. Schwiete Zenter für Limbusstammzellforschung und kongenitale Aniridie, Homburg/Saar, Deutschland

(Igazgató: Prof. Dr. Szentmáry Nóra)

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Szemészeti Klinika, Debrecen (Igazgató: Dr. Fodor Mariann egyetemi docens)

Összefoglaló közleményünk célja a szaruhártya leggyakrabban előforduló immunológiai kórképeinek bemutatása, tüneteinek, diagnosztikájának és lehetséges kezelési módjainak összefoglalása. A szaruhártya-betegség ilyenkor egy immunológiai betegség megjelenési formája, tehát a megfelelő kivizsgáláshoz és kezelés beállításához immunológus szakorvossal történő együttműködés elengedhetetlen, de szükség esetén allergológussal, reumatológussal, hematológussal is konzultálhatunk.

## Immunological diseases of the cornea

Our purpose is to summarize immunological diseases of the cornea, including their symptoms, diagnostics and potential treatment methods. In such cases, the corneal disease is a symptom of the systemic immunological disease, therefore, in order to perform the necessary examinations and to adjust the appropriate treatment, collaboration with an immunologist is indispensable. However, in some cases consultation with allergologist, rheumatologists and hematologist is also necessary.

### KULCSSZAVAK

vernal keratoconjunctivitis, keratoconjunctivitis atopica, ocularis cicatrizáló pemphigoid, ulcus Mooren, perifériás ulceratív keratitis

### KEYWORDS

vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis ocular cicatricial pemphigoid, ulcus Mooren, peripheral ulcerative keratitis

## Bevezetés

A cornea immunológiai kórképei háttérében különböző sejtes elemek játszanak szerepet és speciális celluláris folyamatok zajlanak. A szaruhártya centrumában éretlenebb, perifériáján érettebb leukocyták találhatóak. Emellett a limbus mellett a cornea perifériás területein makrofágokat is találhatunk (1–5). Ugyanakkor a cornea és a szemfel-

szín számos olyan anatómiai és fiziológiai komponenssel is rendelkezik, amelyek segítenek az immunválasz, a káros gyulladásos folyamatok kontrollálásában. Ezekben a reakciókban a veszélytett és az adaptív immunitás egyaránt szerepet játszik, amelyet a cornealis dendritikus sejtek hangolnak össze (1–6). Az immunrendszer működésének megváltozása a szaruhártya immu-

nológiai működését is befolyásolja, és szaruhártya-betegség jelentkezhet. A cornealis kórképek ilyenkor egy immunológiai betegség megjelenési formái, tehát a megfelelő kivizsgáláshoz és a kezelés beállításához immunológussal történő együttműködés elengedhetetlen. Sokszor más szakmákkal (allergológus, reumatológus, gasztroenterológus) történő konzultáció is szükséges lehet.

Az összefoglaló közleményben a következő betegségekről lesz szó:

- Vernalis keratoconjunctivitis (I. típusú hiperszenzitivitás).
- Keratoconjunctivitis atopica (I. típusú hiperszenzitivitás).
- Ocularis cicatrisalo pemphigoid (II. típusú hiperszenzitivitás).
- Ulcus Mooren (III. típusú hiperszenzitivitás).
- Perifériás ulceratív keratitis (PUK) (RA, SLE, Wegener-granulomatosis, progresszív szisztémás sclerosis, polychondritis).
- Graft versus Host Disease (GvHD) (IV. típusú hiperszenzitivitás).

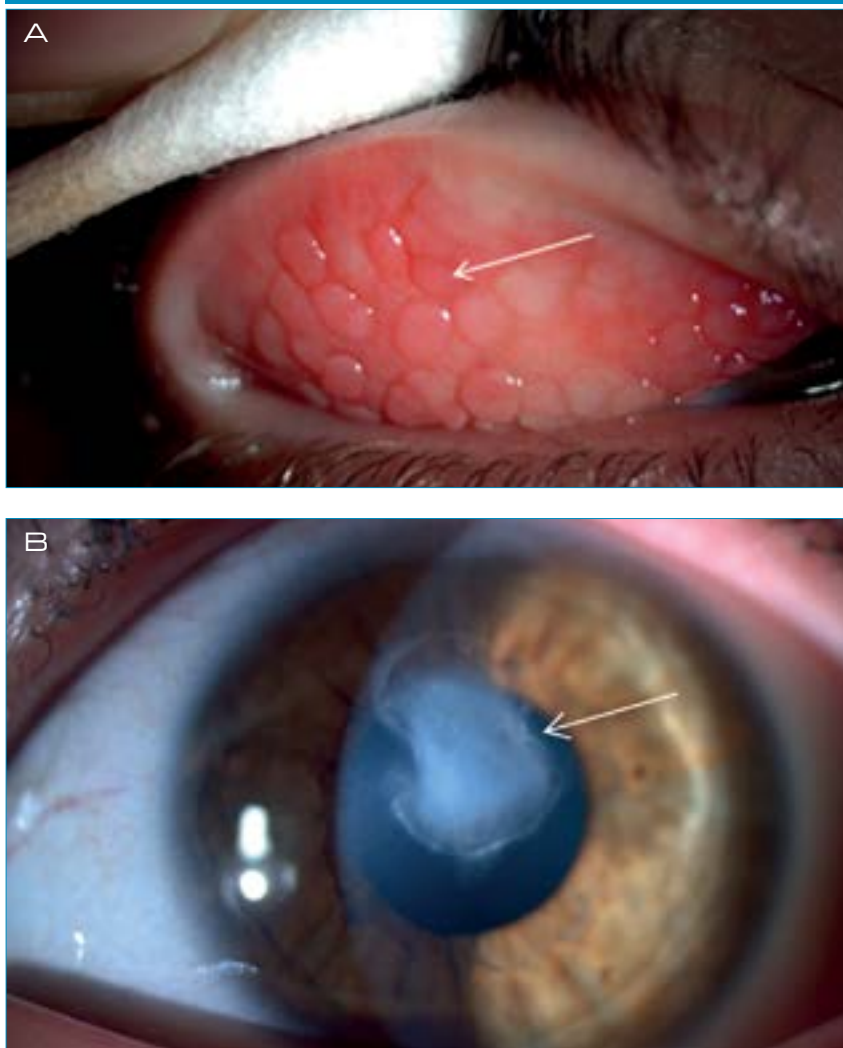
A különféle hiperszenzitivitás típusokban megváltozik az immunrendszer működése. I. típusú hiperszenzitivitásban a B-sejtek stimulációja következik be, amelynek következtében egy antigénre specifikus IgE termelődik. II. típusú hiperszenzitivitásban IgG és IgM termelődik a sejtantigének ellen, a klasszikus komplement kaszkád aktiválódása után. A III. típusú hiperszenzitivitás immunkomplexek felhalmozódásának következménye, ilyenkor leukocyták aktiválódnak. A IV. típusú hiperszenzitivitás egy késői típusú hiperszenzitivitás.

### Vernalis keratoconjunctivitis

A vernalis keratoconjunctivitisben fiúk gyakrabban érintettek, de jellemzően kinövik a betegséget. A betegek vizsgálatakor papillaris hipertrófiát (óriás papillaris) látunk (1. ábra), emellett jellemző az 1899-ben Trantas által először leírásra került ún. Trantas-csomók megjelenése a limbusban. A szaruhártya immunológiai működésének megváltozásával, illetve a papillaris hipertrófia mechanikus hatásával függ össze az úgynevezett Shield-fekély (szaruhártyafekély) (1. ábra) kialakulása (7–9).

A vernalis keratoconjunctivitis kezelése antihisztamin-tartalmú, mastocytastabilizáló, szteroidos (rövid távon dexamethason vagy prednisolon-acetát tartalmú cseppeket adunk), illetve ciclosporin cseppek-

1. ábra: Vernalis keratoconjunctivitis papillaris hipertrófiával (óriás papillák) (A) és gyógyult Shield-fekellyel (B) (Dr. Maneschg Ottó gyűjteményéből, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika)



kel (hosszú távú kezelés) történik. A betegeket érdemes szisztémás antihisztamin-kezeléssel is ellátni. Emellett subconjunctivalis vagy intratarsalis szteroidterápia és a szemhéjak krioterápiája is szóba jön (7–12).

### Keratoconjunctivitis atopica

A keratoconjunctivitis atopica jellemzően atopias dermatitist kísérő, krónikus szemfelszíni gyulladás. A keratoconjunctivitis mellett gyakran allergiás rhinitis is megfigyelhető. Kialakulásában genetikai és környezeti tényezőknek van szerepe. Jellemzően a panaszok kétol-

daliak, a conjunctiva chemotikussá válhat, folyamatos a könnyezés, az irritáció. Kezelését lokális antihisztamin-tartalmú, szteroidos (rövid távon) és ciclosporin (hosszú távon) cseppek használatával végezzük. Emellett szintén érdemes szisztémás antihisztamin-tartalmú szerekkel ellátni a beteget (11, 12).

### Ocularis cicatrizáló pemphigoid

Az ocularis cicatrizáló pemphigoid (OCT) egy ritka betegség, amelynek incidenciája 1:12 000–60 000-hez. A betegség a „mucous membrane pemphigoid” (MMP) egyik altípusa. Jellemzően a betegeknél

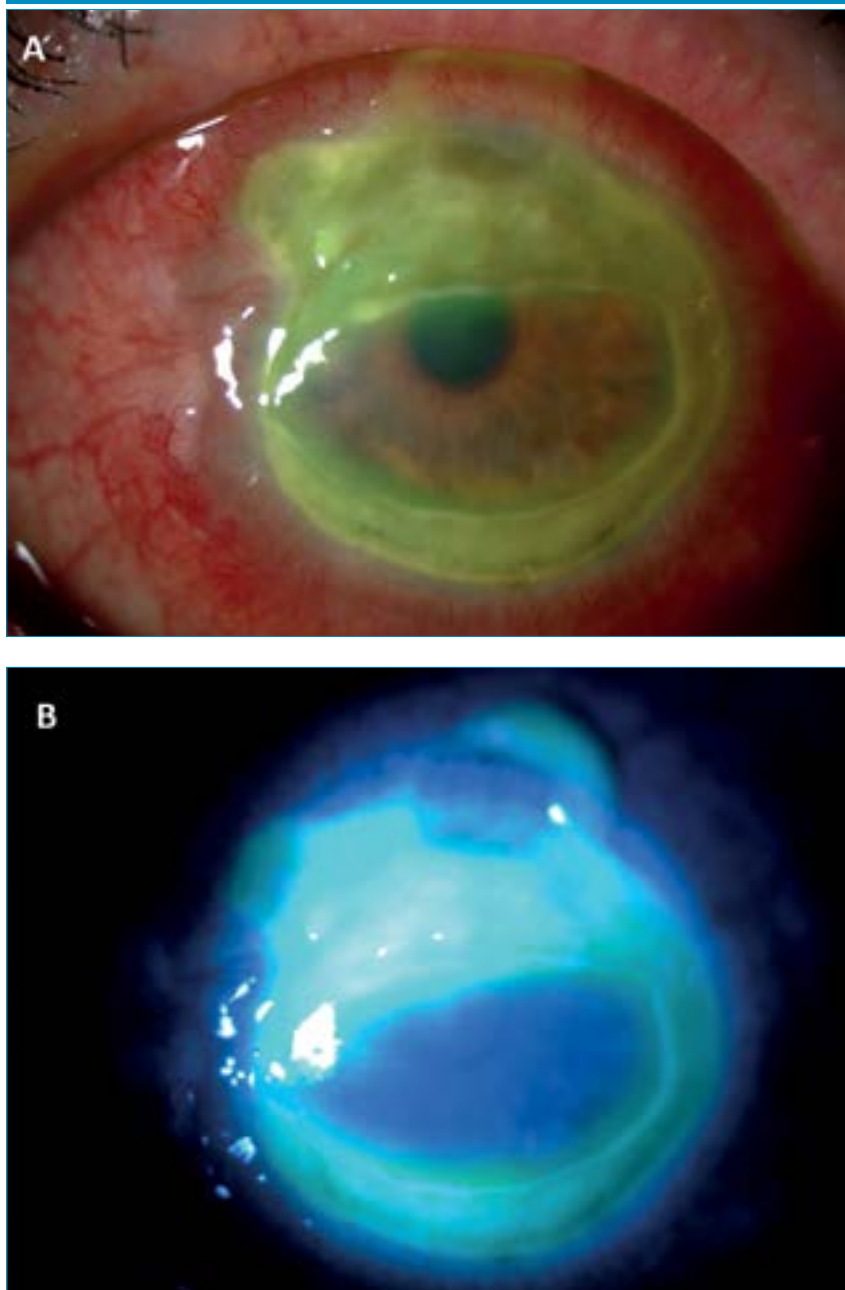
megfigyelhető a HLA-DQB1\*0301 allél jelenléte. Feltehetőleg ezekben a betegekben az autoantigen a hemidezmoszóma alfa-6 béta-4 integrinjének béta-4 alegysége ellen termelődik (13).

Egy conjunctivahegesedéshez vezető autoimmun conjunctivitis figyelhető meg. Nagyon fontos minden beteg alapos szemészeti vizsgálata, hiszen így fedezhetünk fel egy esetleges synblepharont és így amennyiben az ocularis cicatrizáló pemphigoid gyanúja felmerül, elvégezhetjük a megfelelő vizsgálatokat, a helyes diagnózis felállításához. A szemészeti érintettség mellett egyéb szervek érintettsége is jelen lehet, az orr- és szájnyálkahártya, nyelőcső, genitáliák, anus és a bőr mintegy 15%-ban érintettek ezekben a betegekben.

Amennyiben felmerül az OCP gyanúja, a diagnózist conjunctiva-darab (conjunctiva-biopszia) immunfluoreszcens vizsgálatával állíthatjuk fel. A betegek szerológiai vizsgálata (immunpanel) nem a rutin diagnosztika része, de a követés folyamán elengedhetetlen ennek elvégzése és rendszeres ismételése. Nagyon fontos a betegek fotodokumentációja, hiszen így tudjuk az esetleges szemfelszíni változásokat objektíven rögzíteni, a szemfelszín állapotát az egyes időpontokban összehasonlítani (13, 14).

Az OCP lokális konzervatív kezelését lokálisan szteroidos cseppek adása jelenti. E mellett nagyon fontos a betegek szemnyomásának rendszeres ellenőrzése. Nemcsak a szteroidos cseppekre adott válaszreakcióként emelkedhet meg a szemnyomás, hanem a betegséget önmagában jellemzi glaukóma kialakulása, amelyet feltétlenül kezelnünk kell és egyensúlyban kell tartanunk. Az egyenetlen szemfelszínű OCP-s betegek kezeléséhez a lokális műköny, saját savó, illetve esetenként antibiotikus cseppek (festődő conjunctiva, illetve corneaterületek) adása is hozzátartozik. A lokális kezelés mellett elengedhetetlen a szisztémás immunszuppresszió, illetve ennek

2. ábra: Ulcus Mooren. A szaruhártya a limbusban körben elvékonyodott (A), fluoreszceinnel festődést mutat (B)



monitorozása, immunológus segítségével (13).

A sebészi beavatkozást amennyiben mód van rá, kerüljük el, hiszen jelentős gyulladást és hegesedést okoz minden műtéti beavatkozás. Ennek ellenére végezhetünk elektromos epilációt, ha mindenképpen szükség van rá, entropium és ectropium ellenes műtetet. Nem gyógyuló hámszövetek, illetve steril szaruhártyafekély esetén amnion-membrán-transzplantációt (AMT),

illetve esetlegesen lamellaris vagy perforáló keratoplasztika végezhető (13).

### Mooren-fekély

A Mooren-fekély az itt felsorolt autoimmun betegségek között „kakuktktojás” abból a szempontból, hogy nem szisztémás autoimmun betegséghez társul. A Mooren-fekély diagnózisának felállítása előtt szisztémás autoimmun betegségeket ki kell

zárni, csak ezután hozhatjuk meg a Mooren-fekély diagnózisát. Emellett szemészeti fertőzés is kizárandó. A betegség előfordulása 0,03%, etiológiája ismeretlen. Feltehetőleg genetikai és környezeti faktorok játszanak a kialakulásában szerepet, illetve kialakulásában a Calgranulin C szerepe feltételezett. A betegek 83%-a HLADR17 pozitív (15, 16).

Jellemzően a limbus mellett jelennek meg különböző kiterjedésű, festődő, mély szaruhártyafekélyek, amelyek akár 360 fokban is jelen lehetnek (2. ábra).

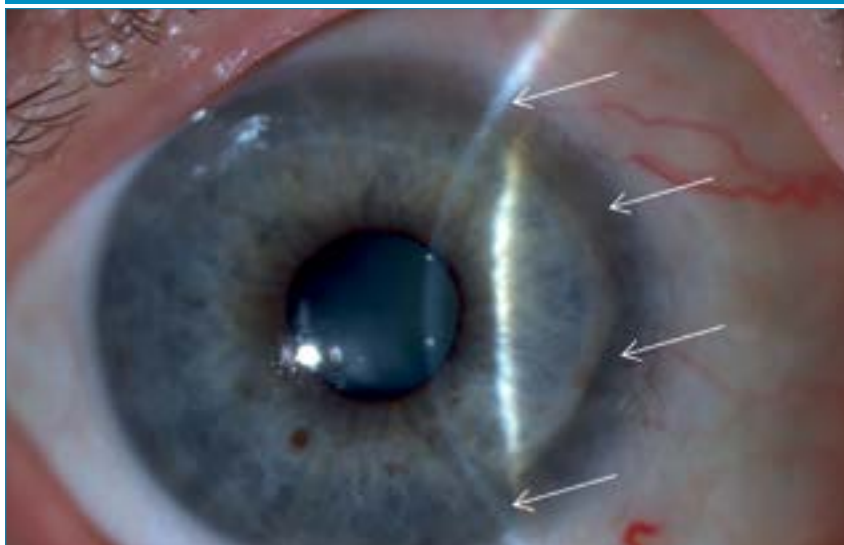
A betegeket szisztémás immun-suppresszióval látjuk el, emellett lokálisan szteroidos cseppeket, antibiotikumot és műkönnyet adunk. A glaukóma esetleges kialakulása is monitorozandó, szekunder glaukóma kialakulása esetén antiglaukóma kezelés is szükséges. Sebészeti kezelésként szükség lehet amnion-membrán-transzplantációra, lamellaris vagy perforáló keratoplasztikára, esetlegesen a szaruhártyában a proteolitikus aktivitás mérséklése céljából crosslinking kezelés végezhető (15–18).

### Perifériás ulceratív keratitis

A perifériás ulceratív keratitis (3. ábra) rheumatoid arthritisben, SLE-ben, Wegener-granulomatosisban, progresszív szisztémás sclerosisban és polychondritisben jelenhet meg. Kialakulásának pontos etiológiája nem ismert, de feltehetőleg immun-komplexek aktiválják a komplement rendszert és okozzák neutrofil sejtek és makrofágok kemotaxisát. Ennek következtében fokozódik a szaruhártyában a kollagenáz és proteáz aktiválás, valamint a matrix-metalloproteinázok (MMP) működése. Feltehetőleg cornealis antigének elleni autoimmun reakció következik be ilyenkor, illetve exogén antigének elleni hiperszenzitivitás esetleges szerepe is felmerült. A szaruhártya-folyamatot nagyon gyakran scleritis is kíséri.

A PUK kezelésében a lokális kezelés mellett a szisztémás keze-

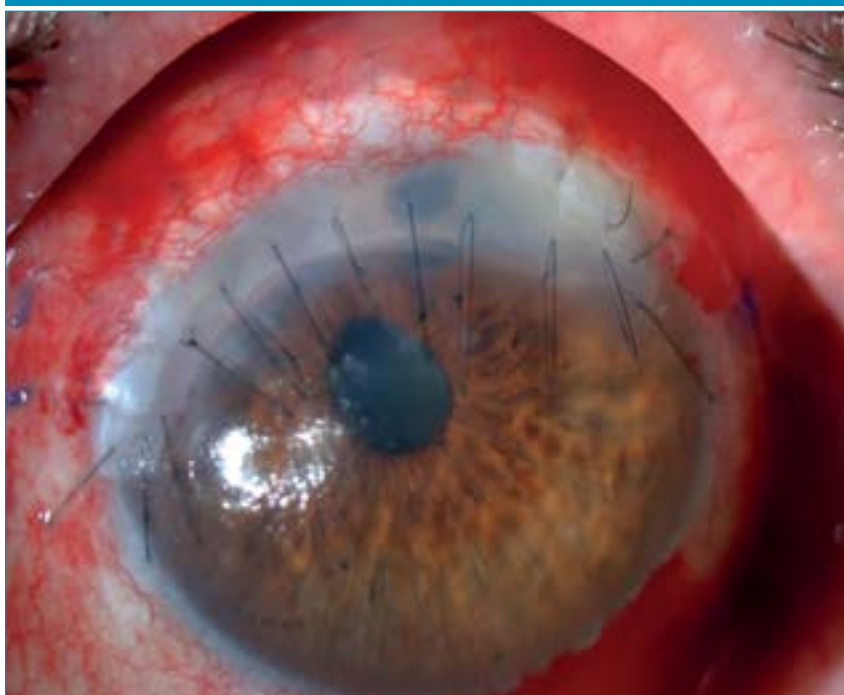
3. ábra: Gyógyult perifériás ulceratív keratitis, krónikus vesebetegségben. Noha a szaruhártya-limbus mellett 12-6 óra között elvékonyodott (nyíl), festődést már nem mutat



lés beállítása immunológussal együttműködve elengedhetetlen. A szaruhártyafekély megjelenésekor emellett antibiotikum- és műkönnycseppet rendelünk. Sebészeti kezelésként a hámosodás segít-

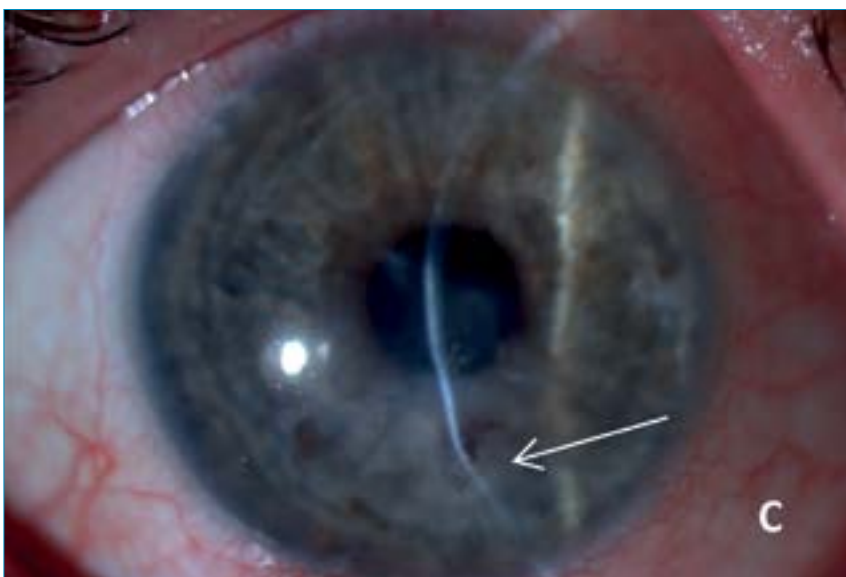
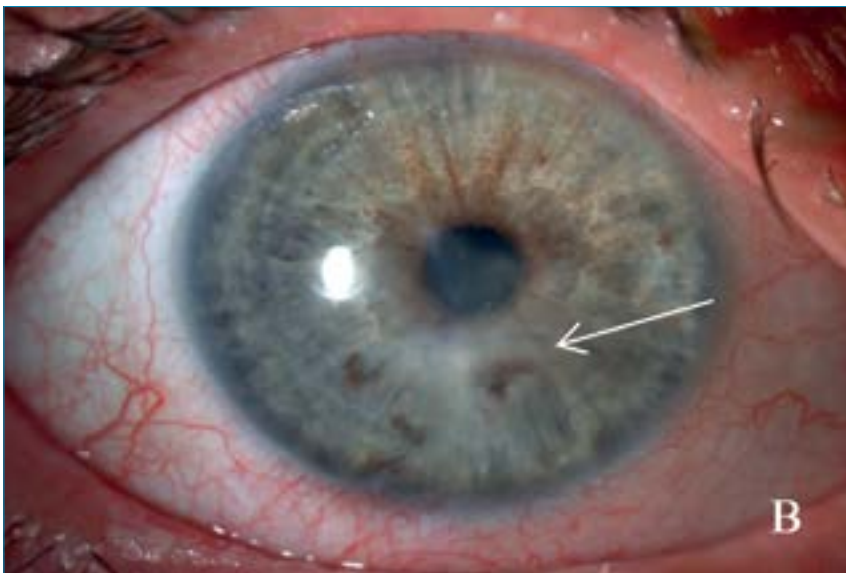
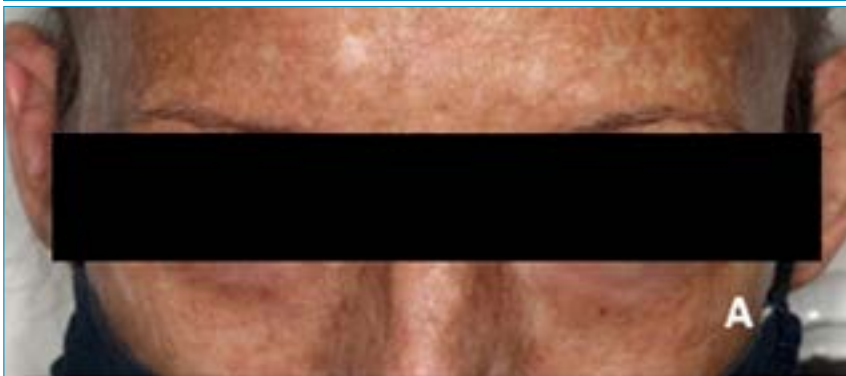
ségére amniontranszplantációt végezhetünk. A szaruhártya szöveteinek pótlására amnion membránt használhatunk graftként, illetve szóba jön lamellaris (4. ábra) vagy perforáló keratoplasztika.

4. ábra: Perifériás ulceratív keratitis lamellaris keratoplasztika után 1 nappal. Az előboltosuló irist eltávolítottuk, a korábbi perforációs nyílás területén látható 12 óránál az iridektomia. A lamellaris graftot 10/0-ás Nylon csomós varratok, a conjunctivát 8/0s PGLA varratok rögzítik



#### 5. ábra: Graft versus host betegség

A beteg arcán a kifejezett pigmentáció a graft versus host betegség részjelensége (A). Jobb oldalon perforált szaruhártya-fekéllyel jelentkezett, amely amnionmembrán-transzplantáció és lokális antivirális kezelés hatására behámosodott. A B képen látható a paracentrális szaruhártya-elvékonyodás, amelyben barnás pigmentek figyelhetők meg (nyíl) a korábbi iris incarceration következményeként. A C ábrán a résfény segítségével az elvékonyodott szaruhártya-terület pontos helyzete ábrázolódik.



Esetlegesen crosslinking kezelés pozitív hatása is felmerülhet a kezelésében (19).

### Graft versus host disease

A „graft versus host disease” (GvHD) (5. ábra) nemcsak a szaruhártyát érinti. Nemcsak az immunológussal, hanem a hematológussal történő együttműködés is elengedhetetlen a betegség megfelelő kezelése céljából. Ilyenkor a könnymirigy és könnyutak gyulladása miatt csökken a könnytermelés és károsodik a könnyelvezetése. Jellemző krónikus szemhéjszéli gyulladás jelenléte, amely miatt szemhéjszéli eróziók jelenhetnek meg. Jelen van még tarsalis és bulbaris hyperaemia, subconjunctivalis fibrosis, amelyek mechanikusan is nehezebbé teszik a megfelelő szemfelszín fenntartását. Emellett megtalálhatók szaruhártya-eróziók, -fekélyek (5. ábra), scleritis, episcleritis, anterior és posterior uveitis. Kezelésében a lokális műkönnyszeres használata és lokális szteroidos cseppek (legfeljebb 3× naponként) elengedhetetlenek (20, 21, 22).

### Keratitis herpetica

Autoimmun betegeknél gyakrabban fordulhat elő, hogy a ganglion Gasseriben lévő herpeszes fertőzés aktiválódik. Mindig fejben kell tartanunk, hogy ezeknél a betegeknél lokális/szisztémás herpeszellenes kezelés is szükséges lehet, az autoimmun betegséghez társuló egyéb szaruhártya-betegség mellett (23).

### Következtetések

A szaruhártya leggyakrabban előforduló immunológiai kórképei a vernalis keratoconjunctivitis, keratoconjunctivitis atopica, ocularis cicatrizáló pemphigoid, ulcus Mooren- és a perifériás ulceratív keratitis. A szaruhártya-betegség ilyenkor egy immunológiai betegség megjelenési formája, tehát a megfelelő kivizsgáláshoz és a kezelés beállításához immunológus

szakorvossal történő együttműködés elengedhetetlen, de szükség esetén allergológussal, reumatológussal, hematológussal is konzultálhatunk.

## Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy speciális eseteket ismertető közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges

összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

## IRODALOM

- Nussenblatt R. The expanding use of immunosuppression in the treatment of non-infectious ocular disease. *J Autoimmun.* 1992 Apr; 5(Suppl A): 247–57. [http://doi.org/10.1016/0896-8411\(92\)90040-w](http://doi.org/10.1016/0896-8411(92)90040-w)
- Kim KW, Lee HJ, Kim HJ, Kim MK. Time-Dependent Serial Changes of Antigen-Presenting Cell Subsets in the Ocular Surface Are Distinct between Corneal Sterile Inflammation and Allosensitization in a Murine Model. *Cells* 2021 Aug 26; 10(9): 2210. <http://doi.org/10.3390/cells10092210>
- Liu J, Li Z. Resident Innate Immune Cells in the Cornea. *Front Immunol.* 2021 Feb 26; 12: 620284. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620284>. eCollection 2021
- Lee HS, Amouzegar A, Dana R. Kinetics of Corneal Antigen Presenting Cells in Experimental Dry Eye Disease. *BMJ Open Ophthalmol* 2017 Jun 29; 1(1): e000078. <http://doi.org/10.1136/bmjophth-2017-000078>
- Maruyama K. [The macrophage contribution for maintaining lymphatic vessel in cornea]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014 Nov; 118(11): 953–7.
- Csorba A, Soproni A, Maneschg O, Nagy ZZ, Szamosi A. A kortikoszteroid-tartalmú szemcseppek alkalmazása gyermekkori allergiás szembetegségek kezelésében. [Application of corticosteroid eye drops for allergic eye diseases in children]. *Orv Hetil* 2019 Mar; 160(9): 329–337. <http://doi.org/10.1556/650.2019.31265>
- Pleyer U, Leonardi A. Keratoconjunctivitis vernalis [Vernal keratoconjunctivitis]. *Ophthalmologe* 2015 Feb; 112(2): 177–89. <http://doi.org/10.1007/s00347-014-3184-z>
- Heinz C, Heiligenhaus A. Keratoconjunctivitis vernalis [Vernal keratoconjunctivitis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014 May; 231(5): 505–11. <http://doi.org/10.1055/s-0034-1368335>
- Messmer EM. Therapeutische Optionen bei Keratoconjunctivitis vernalis [Therapeutic options in vernal keratoconjunctivitis]. *Ophthalmologe* 2009 Jun; 106(6): 557–61. <http://doi.org/10.1007/s00347-009-1932-2>
- Tomida I, Schlote T, Bräuning J, Heide PE, Zierhut M. Cyclosporin-A-2%-Augentropfen in der Therapie der Keratoconjunctivitis atopica und vernalis. [Cyclosporin A 2% eyedrops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis]. *Ophthalmologe* 2002 Oct; 99(10): 761–7. <http://doi.org/10.1007/s00347-001-0600-y>
- Roters S, Szurman P. Elfjähriger atopischer Junge mit bislang therapieresistenter Keratokonjunktivitis. Keratokonjunktivitis vernalis mit Hornhautplaque. [11-year-old atopic boy with therapy refractory keratoconjunctivitis. Keratoconjunctivitis vernalis with corneal plaque]. *Ophthalmologe* 2000 Aug; 97(8): 580–1. <http://doi.org/10.1007/s003470070072>
- Anders M, Matthes R. Klinické využití metody spray freezing v oftalmologii. [Clinical use of the spray-freezing method in ophthalmology]. *Cesk Oftalmol* 1991 May; 47(3): 198–207. Czech. PMID: 1913910.
- Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, Palioura S, Fodor E, Hamada S, Scholl HPN, Gatziofous Z. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmol Ther* 2019 Mar; 8(1): 5–17. <http://doi.org/10.1007/s40123-019-0164-z>
- Bakos N, Fodor E. Immunfluoreszcens vizsgálatok hegesedő kötőhártya-gyulladásokban *Szemészet* 2022; 159: 1. 24–32. <http://doi.org/10.55342/SZEMHUNGARICA.2022.159.124>
- Zelevsky JR, Taylor CJ, Srinivasan M, Peacock S, Goodman RS, Key T, Watson PG, Cunningham ET. HLA-DR17 and Mooren's ulcer in South India. *Br J Ophthalmol* 2008 Feb; 92(2): 179–81. Epub 2008 Jan 22. <http://doi.org/10.1136/bjo.2007.127050>
- Cellini M, Fresina M, Strobbe E, Gizzi C, Campos EC. Corneoscleral graft in Mooren's ulcer: a case report. *Cases J* 2009 Nov 2; 2: 180. <http://doi.org/10.1186/1757-1626-2-180>
- Hanada K, Igarashi S, Muramatsu O, Yoshida A. Therapeutic keratoplasty for corneal perforation: clinical results and complications. *Cornea* 2008 Feb; 27(2): 156–60. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31815b82f2>
- Cordero-Coma M, Benito MF, Fuertes CL, Antolín SC, García Ruíz JM. Adalimumab for Mooren's ulcer. *Ophthalmology* 2009 Aug; 116(8): 1589, 1589.e1. <http://doi.org/10.1016/j.optha.2009.03.019>
- Harthan JS, Reeder RE. Peripheral ulcerative keratitis in association with sarcoidosis. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013 Dec; 36(6): 313–7. Epub 2013 Aug 28. <http://doi.org/10.1016/j.clae.2013.07.013>
- Steven P, Sauerbier L, Siebelmann S, Gehlsen U, Tahmaz V, Wittig S, Scheid C, Cursiefen C. Therapie der okulären Graft-versus-Host-Erkrankung [Therapy for Ocular Graft-vs-Host Disease]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015 May; 232(5): 658–63. Epub 2015 May 19. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1545829>
- Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, Nepp J, Lawitschka A, Heiligenhaus A, Seitz B, Messmer EM, Meyer-ter-Vehn T, Basara N, Greinix H, Datiles MB, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea* 2012 Mar; 31(3): 299–310. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318226bf97>
- Füst Á, Ocskay L, Vámos R, Dohán J, Barcsay-Veres A, Nagy ZZs. Szemfelszíni graft versus host betegség. Diagnosztika és terápia gyakorlatunkban. *Szemészet* 2022; 159(2): 80–85. <http://doi.org/10.55342/SZEMHUNGARICA.2022.159.2.80>
- Seitz B, Heiligenhaus A. Das Chamäleon der Keratitis herpetischer Genese – Diagnose und Therapie [The Chameleon of Herpetic Keratitis – Diagnosis and Therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015 Jun; 232(6): 745–53. Epub 2015 Jun 17. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1545975>

## LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Szentmáry Nóra, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika,  
1085 Budapest, Mária utca 39. E-mail: nszentmary@gmail.com

**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 (1300 Budapest, Pf. 176) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket.

A kitöltött tesztek beküldésére scannelt formában is lehetőség van, ebben az esetben a tesztlapot kérjük a bakos.attila@promenade.hu e-mail címre küldeni.

Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell.

**A pontszerző referáló cikkek kérdéseinek megoldása és beküldése a Szemészet szerkesztőségébe az Oftex-nél tanfolyamon való részvételnek (távoktatásnak) számít. Új rendelkezés szerint a tanfolyamon résztvevőkkel felnőttképzési szerződést kell kötni a tanfolyam szervezőjének. Ez az Oftex portálon történő előzetes jelentkezéssel automatikusan létrejön. Aki a távoktatáson továbbra is részt kíván venni, minden félévben (augusztusban, illetve februárban) jelentkezzen, vagyis regisztráljon a tanfolyamra az Oftexen keresztül, ui. a központi ügyintézés megszűnik. (Tanfolyamcím: Folyamatos továbbképzés a „Szemészet”-ben.) Enélkül a megszerzett pontokat nem lehet érvényesíttetni.**

**A 2022 második féléves (2022. 3. és 4. szám) tesztkérdés megoldásainak beküldési határideje 2022. december 31.**

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

1. Vernalis keratoconjunctivitis leggyakrabban lányoknál alakul ki.

- A. Igen.
- B. Nem.

2. Trantas-csomók ocularis cicatrizáló pemphigoidban jelennek meg.

- A. Igen.
- B. Nem.

3. A Shield-fekély az ulcus Mooren tünete.

- A. Igen.
- B. Nem.

4. Ocularis cicatrizáló pemphigoidban érintett lehet az orr- és szájnyalkahártya, a nyelőcső, a genitáliák és az anus.

- A. Igen.
- B. Nem.

5. Az ocularis cicatrizáló pemphigoidban jelentkező synblepharonok mielőbbi műtéti megoldást igénylenek.

- A. Igen.
- B. Nem.

6. Az ocularis cicatrizáló pemphigoidot conjunctiva-biopszia immunfluoriscens vizsgálattal diagnosztizáljuk.

- A. Igen.
- B. Nem.

7. Az ulcus Mooren diagnózisa előtt ki kell zárni minden szisztémás autoimmun betegséget.

- A. Igen.
- B. Nem.

8. Az ulcus Mooren autoimmun szemészeti betegség.

A. Igen.

B. Nem.

9. A perifériás ulceratív keratitis kísérheti scleritis.

A. Igen.

B. Nem.

10. A Graft versus Host betegség érintheti a könnymirigyet és a könnyutakat.

A. Igen.

B. Nem.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai**  
**2022. 4. 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"/> |

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!

# Vér alapú topikális terápiás lehetőségek a szemfelszín patológiás folyamatainak kezelésében

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., SKRIBEK ÁKOS DR.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi tanár)

A humán szérumból és plazmából előállított szemcseppek eredményesen alkalmazhatók a szemfelszíni rendellenességek egyre szélesedő spektrumának kezelésében. A vér alapú topikális terápiák hatékonyan és biztonságosan alkalmazhatók többek között száraz szem betegség, perzisztáló epitheldefektusok, neurotrop keratitis, a szemfelszín vegyi-, termális-, vagy irradiációs károsodása esetén – a konvencionális konzervatív kezelés mellett vagy az alkalmazott kezelésre – refrakter esetekben. A vérből származó készítmények előállításának és tárolásának folyamata jelenleg még nem standardizált, ami akadály lehet a szélesebb körű alkalmazásuknak. Jelen közleményben összefoglaljuk a leggyakrabban alkalmazott vér alapú szemcsepp készítményekről rendelkezésre álló irodalmi adatokat és terápiás eredményeket.

## Blood-derived topical therapies in the treatment of ocular surface disorders

Eye drops derived from human serum and plasma can be used effectively to treat a growing spectrum of ocular surface disorders. Blood-based topical therapies can be used effectively and safely in cases of dry eye disease, persistent epithelial defects, neurotropic keratitis, chemical, thermal or irradiation damage to the ocular surface, in addition to conventional conservative treatment or in cases refractory to applied treatment. The process of preparation and storage of blood-derived products is currently not standardised, which may be an obstacle to their wider use. In this review, we summarise the available literature and therapeutic results on the most commonly used blood-derived eye drop preparations.

### KULCSSZAVAK

szérum szemcsepp, vérlemezke, szemfelszín betegség

### KEYWORDS

serum eyedrops, platelets, ocular surface disorders

## Bevezetés

Az utóbbi években egyre népszerűbbé vált a vérből származó szemcseppek, elsősorban a saját vérsavó alkalmazása a szemfelszíni rendellenességek kezelésében. A „konvencionális” gyulladáscsökkentő, hámosító terápiákra nem, vagy csak parciálisan reagáló esetekben sokszor érhető el jelentős eredmény a

vér származék szemcseppek használatával (11, 46). A potenciális hatásmechanizmus csak részben ismert, a sejtek proliferációjának és migrációjának serkentésében jelentős szerepe lehet szemfelszínre juttatott növekedési faktoroknak és epitheliotrop citokineknek. A vérből származó szemcseppeket az elmúlt évtizedekben számos

szemfelszíni betegség kezelésére alkalmazták, kiemelendők a száraz szem, a krónikus szaruhártya hámdefektus, a szaruhártya fekély, a szemfelszíni égés, a recidiváló szaruhártya erózió és a limbális összejt defektus-deficiencia kezelésében elért eredmények (24, 44, 51). A vérből előállított szemcseppek lehetnek autológ (a betegek

saját vérből származó) és homológ – allogén (donorok) forrásból származóak. Az autológ szérum (amelyet tehát a beteg saját perifériás vérből nyerünk), a leggyakrabban használt vér származék szemcsepp preparátum. Számos, különböző evidencia szintű klinikai vizsgálat igazolta a készítmény biztonságosságát és hatásosságát. A homológ források, például az egészséges donorokból nyert allogén szérum vagy a szüléskor gyűjtött köldökzsinórvér szérum hatékony és használható alternatívák, különösen akkor, ha az autológ szérum terápia ellenjavallt. A vér alakos elemei közül elsősorban a vérlemezkék használhatók a szemfelszín betegségek kezelésére, tekintettel arra, hogy a thrombocytalízátum igen gazdag különböző típusú növekedési-, és epitheliotrop faktorokban.

Jelen közleményben összefoglaljuk a leggyakrabban alkalmazott vér alapú szemcsepp készítményekről rendelkezésre álló irodalmi adatokat és eredményeket elsősorban azzal a céllal, hogy rávilágítsunk arra, hogy unikális összetételükből adódóan ezek a preparátumok eredményesen használhatók olyan esetekben is, amikor a „hagyományos” terápiás arzenállal nem sikerül elérni a kívánt eredményt.

## Autológ szérum szemcsepp

A vér alvadása után keletkező fludum a vérszérum vagy vérsavó, amely nem tartalmaz sem alakos elemeket, sem aladási faktorokat. A szemfelszín különböző patológiás eltéréseinek kezelésében sikerrel alkalmazták már a 70-es években is, de igazán népszerűvé az elmúlt két évtizedben vált (26, 41, 44, 51). Az 1975-ben *Ralph és munkatársai* által közölt esetsorozat után *Tsubota és munkatársainak* 1999-es közleménye nyitott új fejezetet a saját szérum szemfelszín betegségekben történő alkalmazásának szélesebb körű elterjedésében. Kezdetben elsősorban súlyos szemfelszín be-

1. táblázat: A humán könny és a teljes szérum főbb alkotóelemeinek és fiziko-kémiai összetételének összehasonlítása. (Rauz S, Koay SY, Foot B, et al. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: full report. Eye 2017; <https://doi.org/10.1038/eye.2017.209>)

| Paraméter               | Humán könny | Humán szérum |
|-------------------------|-------------|--------------|
| pH                      | 7,4         | 7,4          |
| Ozmolaritás             | 298         | 296          |
| EGF (ng/ml)             | 0,2–3,0     | 0,5          |
| TGF-β (ng/ml)           | 2–10        | 6–33         |
| NGF (pg/ml)             | 468,3       | 54,0         |
| IGF (ng/ml)             | 0,31        | 105          |
| PDGF (ng/ml)            | 1,33        | 15,4         |
| Albumin (mg/ml)         | 0,023       | 53           |
| Substance P (pg/ml)     | 157         | 70,9         |
| A-vitamin (mg/ml)       | 0,02        | 46           |
| Lizozim (mg/ml)         | 1,4         | 6            |
| Szekretoros IgA (μg/ml) | 1190        | 2            |
| Fibronectin (μg/ml)     | 21          | 205          |
| Lactoferrin (ng/ml)     | 1650        | 266          |

tegségekben (vegyszeri és égési sérülések, *Stevens–Johnson-szindróma*, *Sjögren-szindróma*), újabban azonban a szemfelszín eltérések széles spektrumában alkalmazzák (LASEK utáni recidiváló szaruhártya eróziók, a trabeculectomiát követően fellépő bleb szivárgás, orbita implantumok indukálta szövetnekrózis) (24, 43, 54).

Az autológ szérum szemcsepp formában történő alkalmazásának legnagyobb előnye, hogy számos biokémiai jellemzője, mint a pH, a tápanyagtartalom, az előforduló vitaminok, a fibronectin-, és növekedési faktor spektrum (pl. epithel növekedési faktor [EGF, a cornea epithelsejtek migrációját és proliferációját fokozza], transzformációs növekedési faktor-β [TGF-β, az epithelsejtek proliferációját csökkenti], idegnövekedési faktor [NGF]) a könnyhöz hasonlóan megtalálható a humán szérumban is. Az 1. táblázat a humán könny és a humán szérum főbb fiziko-kémiai paramétereinek és biológiailag aktív alkotóelemeinek átlagos koncentrációját hasonlítja össze. Számos *in vitro*

és *in vivo* vizsgálat igazolta, hogy a szemfelszínre juttatott szérum fokozza a szaruhártya epithelizációját, gátolja a gyulladásos citokinek felszabadulását, valamint növeli a kötőhártya kehelysejtjeinek számát és így a mucin expresszióját (1, 10, 13, 17, 19, 33, 52).

A betegek perifériás vérből származó szérumát általában tartósítószermentes fiziológiás sóoldattal különböző koncentrációban hígítva, esetleg hígítás nélkül alkalmazhatjuk (20%-25%-50%-75%-os hígítási sorok) (12, 46). Vizsgálatok igazolják, hogy az autológ szérum szemcseppek kevés mellékhatással, igen hatékonyan alkalmazhatók a tartós epithel defektusok és a súlyos szemszárazság kezelése mellett a limbus is érintő patológiás eltérésekben (limbális összejt-elégtelenség), illetve keratoplasztika vagy fotorefraktív keratectomia utáni reepithelizációs eltérésekben (19, 30, 27, 28, 42). Az autológ szérum szemcseppek adagolási frekvenciája individuális, nagyban függ az alkalmazott hígítástól, illetve magától a patológiás állapottól. Kevés olyan klinikai

vizsgálat található az irodalomban, amely a különböző hígításokban alkalmazott szérum szemcseppek hatékonyságát hasonlítja össze. *Cho és munkatársai* prospektív vizsgálatukban 141 száraz szem betegségben vagy perzisztáló epitheldefektusban szenvedő beteg esetében hasonlították össze az 50%-os hígítású és a hígítatlan (100%-os) saját szérum cseppek hatékonyságát. A hígítatlan szérummal kezelt epitheldefektusok gyorsabban hámosodtak, mint az 50%-os hígítású készítménnyel kezelték. A száraz szem miatt 100%-os szérummal kezelték csoportjában a betegek szubjektív panaszai szignifikánsan gyorsabban és nagyobb mértékben csökkentek, a cornea festődési eredmények javulása is szignifikáns lett az 50%-os savót kapó betegpopulációval összehasonlítva, ugyanakkor a könnytermelésben, valamint a könnyfilm stabilitásában nem mutatkozott különbség a két különböző koncentrációjú készítménnyel kezelt betegcsoport között (9).

A szérum szemcseppek széles körű használatának egyik legnagyobb limitációja az elkészítési és tárolási körülmények standardizáltságának hiánya (18, 31). Az Egyesült Királyság kivételt képező jó példa, hiszen ott a National Health Service Blood and Transplant divíziója 2003 óta állít elő akkreditált, standardizált körülmények között szérum szemcseppet a beteg saját véréből (Auto-SED [SED = serum eye drop]) vagy egyéni (a donált vért nem poolozzák) önkéntes férfi véradóktól származó allogén szérum szemcseppet (Allo-SED) (36, 39, 50). A szérum cseppek előállításához szükséges vérvétel és a levett vér feldolgozása kijelölt, akkreditált központokban történik. Az Egyesült Királyságban a szérumot 50%-os hígításban (0,9%-os fiziológiás sóoldattal történik a hígítás) állítják elő és steril, fagyasztásra kész cseppentős üvegekbe töltik. Az így előállított szérum cseppek  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on a véradás időpontjától számított 12 hónapig eltarthatók (34).

## Allogén perifériás vérből származó szérum cseppek

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy a betegeknél nem lehet biztonságosan vért venni, vagy gyulladásos társbetegségek (autoimmun vagy mikrobiális) fennállása miatt a betegek vérében nemkívánatos mennyiségű szérumból származó autoantitest vagy proinflammatorikus citokin van jelen, ami nem teszi lehetővé az autológ szérum szemcseppek hatékony alkalmazását (20). Kizárja a saját savó alkalmazásának lehetőségét továbbá a súlyos anémia, a nem kontrollált diabetes mellitus fennállása, illetve a szisztémás citotoxikus kezelés is, hiszen ezen utóbbi esetben a betegek minden biológiai produktuma, folyadéka a proliferáló sejteket károsító anyagcsere-termékeket tartalmaz (pl. cyclophosphamid kezelés). Egyre nagyobb klinikai – tudományos figyelem irányul az allogén donorvérből nyert szérum szemcseppek felhasználására (8). Az allogén szérum szemcseppek gyakorlati alkalmazása azonban továbbra is számos kérdést vet fel többek között a donorok és a recipiensek közötti hemat-immunológiai kompatibilitás biztosításának kérdése szempontjából. Ismert, hogy a szemfelszínen jelen vannak az AB0 antigének, így teoretikusan az allogén savóban található anti-A és anti-B antitestek inkompatibilitás esetén gyulladásos reakciókat hozhatnak létre (40). Az allogén szérum szemcseppekkel végzett négy nagy vizsgálat közül három azonban nem vette figyelembe az AB0 vércsoport megfeleltetést az alkalmazási stratégiában, és ennek ellenére nem észleltek mellékhatásokat (47). Új-Zélandon, ahol 2007 óta a használt szérum szemcseppek közel 40%-a allogén, elsősorban AB vércsoportú donoroktól származó vérsavót használnak, miután ezen egyének szérumából hiányoztak az anti-A és anti-B antitestek (5). Mindezen adatokat figyelembe véve az egészséges donorok perifériás véréből nyert allogén

szérum használható alternatívája lehet az autológ szérumnak számos olyan esetben, amikor a saját szérum alkalmazhatósága kérdéses vagy nem lehetséges.

Miután az allogén szérum vérbankokból, donált vér kezelésével foglalkozó egységekből származik, a betegség-transzmisszió gátlása a transzfúziós készítményekre vonatkozó igen rigorózus szabályok alkalmazása miatt nem vet fel ad-dicionális kérdéseket, problémákat. Ugyanakkor mind az autológ, mind az allogén szérum esetében igen fontos kérdés a preparátum potenciális befertőződése, illetve ennek meggátlása (48). A szérum szemcseppek minden esetben tartósítószer mentes formában kerülnek alkalmazásra, tekintettel a tartósítószeres epithelt károsító hatására. A szérum cseppek magas protein koncentrációja ugyancsak fokozott veszélyt jelent a mikrobiális kontamináció szempontjából. *López-García- és García-Lozano* a sterilizáló filtert tartalmazó palackban történő tárolás biztonságosságát vizsgálva azt találta, hogy ily módon jelentősen sikerült csökkenteni a mikrobiális kontamináció/befertőződés veszélyét (32). *Fischer és kollégái* valamint *Bradley és munkatársai* a különböző hőmérsékleten tárolt szérum preparátumok stabilitását vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a saját savó  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 6 hónapig stabilan tárolható, a legbiztonságosabb felhasználási mód az egyadagos (napi dózist egy ampullában tartalmazó) alkalmazás, amelynek során az aznapi dózis  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó (7, 14). Ugyan általánosságban megállapítható, hogy az autológ szérum cseppek szemfelszíni alkalmazása fertőződés/kontamináció szempontjából is biztonságos, az azt használó betegek – különösen, ha lokális szteroidterápiában is részesülnek – folyamatos és szoros szemorvosi obszervációt igényelnek.

A szérum szemcseppek egyéb potenciális – igen ritkán előforduló – komplikációi lehetnek immunglobulin depozitumok megjelenése a

cornea stromában, illetve immunkomplex limbitis kialakulása. Ezek az elváltozások a szérumból nyert szemcseppek hatásosabbnak bizonyultak, mint a perifériás vérből származó autológ szérumból nyert szemcseppek (37, 53).

Összefoglalva megállapítható, hogy az autológ és/vagy allogén szérumból nyert szemcseppek hatékonyan alkalmazhatók az alábbi betegcsoportokban:

- súlyos szemfelszíni betegség,
  - száraz szem (*non-Sjögren, primer* vagy szekunder *Sjögren-szindróma*),
  - immunobullosus betegségek (mucus membrán pemphigoid, ocularis pemphigoid, *Stevens-Johnson-szindróma*, graft versus host disease),
- perzisztáló vagy rekuráló cornea epitheldefektusok,
- neurotrophiás keratopathia,
- szupportív terápia,
  - szemfelszín rekonstrukció,
  - szaruhártyán végzett műtétek (keratoplastica, fotorefraktív műtétek),
  - a szemfelszín akut vegyi-, termális-, irradiációs sérülései,
  - egyéb intenzív terápiát igénylő állapotok szemfelszíni következményei: pl. expozíciós keratopathia, toxikus epidermális necrolysis okozta szemfelszín desquamatio.

### Allogén köldökszínórvér szérumból nyert szemcseppek

Az allogén köldökszínórvér szérumból nyert szemcseppek a szüléskor vett köldökszínórvérből származó szérumból nyert szemcseppek hatásosabbnak bizonyultak, mint a perifériás vérből származó autológ szérumból nyert szemcseppek (37, 53). Összefoglalva megállapítható, hogy az allogén köldökszínórvér szérumból nyert szemcseppek hatékonyan alkalmazhatók az alábbi betegcsoportokban:

nem javasolt (29). Kémiai sérülések, perzisztáló epithel defektusok esetében a köldökszínórvérből származó szérumból nyert szemcseppek hatásosabbnak bizonyultak, mint a perifériás vérből származó autológ szérumból nyert szemcseppek (45). Egy adott donációból származó köldökszínórvér feldolgozása során számos adag szérumból nyert szemcseppek készíthetők, amelyek lefagyasztva szükség esetén promptan és gazdaságosan felhasználhatók. Az esetleges vérrel átvihető fertőző betegségek kizárására a donáció előtt az edesanyát tesztelni szükséges.

### Thrombocyta származék szemcseppek

A vérlemezke-eredetű szemcseppek (platelet derived tears: PDT) több különböző, perifériás vérből származó preparátum gyűjtő elnevezése. A főbb preparátumok a vérlemezkékben gazdag plazma (platelet rich plasma: PRP) és a növekedési faktorokban gazdag plazma (plasma rich in growth factors: PRGF) (2, 21, 35). Az elkészítés módja nem teljesen egységes ugyan, de abban megegyeznek a különböző leírások, hogy a teljes vér alvadésgátlása után centrifugálással tárhatók fel a trombocyta. A centrifugálás során keletkező szupernatáns a plazma, amely növekedési faktorokban gazdag. A PRGF nem tartalmaz trombint, míg a PRP egy újabb centrifugálási lépéssel állítható elő. A PDT-k rendkívül kedvező koncentrációban tartalmaznak növekedési faktorokat és citokineket. Elviekben mind allogén, mind autológ források használhatók, bár lehetőség szerint az utóbbiakat célszerű előnyben részesíteni (15, 47).

A beteg plazmájából készülő PRGF szemcseppek a szérumból származó szemcseppekhez képest magas koncentrációban tartalmaznak növekedési faktorokat. Vizsgálatok szerint a PRGF szemcseppek a szérumból nyert szemcseppek hatásosabbnak bizonyultak, mint a perifériás vérből származó autológ szérumból nyert szemcseppek (37, 53). Összefoglalva megállapítható, hogy az allogén köldökszínórvér szérumból nyert szemcseppek hatékonyan alkalmazhatók az alábbi betegcsoportokban:

vén a PRGF szemcseppek a szérumból nyert szemcseppekhez képest minimalizálják a hegképződést, így biztonságos és hatékony kezelési alternatívát jelenthetnek a terápia refrakter szemfelszíni elváltozások kezelésére (38). A PRGF szemcseppek terápia egy újabb típusa a hővel inaktivált forma, amely fokozza a szemfelszíni sejtek proliferációját és migrációját. Egy tanulmány szerint a hővel inaktivált PRGF szemcseppek csökkentik a komplement aktivitást, valamint az IgE-szintet, miközben a PRGF biológiai aktivitása megmarad, ami előnyös lehet az autoimmun betegségekben szenvedő betegek számára (3).

Bár a trombocyta-eredetű plazma-terápiák hatásosságának vizsgálata a szemfelszíni betegségek kezelésére jelenleg még viszonylag kezdeti szakaszban van, az eddigi vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a szérumból nyert szemcseppekkel összehasonlítva magasabb hatékonysággal és ugyanolyan jó biztonságossági profillal rendelkeznek a szemfelszín érintő epitheldefektusok (perzisztáló epitheldefektusok) kezelésében.

### Ujj-prick autológ vér

A többi vérkészítményhez képest az ujjbegyes autológ vér teljes kapilláris vért használ, és ugyan olcsó, de számos tűszúrás igényel, így nem feltétlenül kényelmes alternatíva. Több közlemény számol be sikeres alkalmazásáról terápia rezisztens perzisztáló epithel defektusokban és száraz szem betegség esetén is (6, 49).

### Következtetések

A szérumból nyert szemcseppek alkalmazása hasznos kiegészítő kezelési lehetőség a súlyos szemfelszíni betegségekben szenvedő betegek esetében. A szérumból nyert szemcseppek hatásosabbnak bizonyultak, mint a perifériás vérből származó autológ szérumból nyert szemcseppek (37, 53). Összefoglalva megállapítható, hogy az allogén köldökszínórvér szérumból nyert szemcseppek hatékonyan alkalmazhatók az alábbi betegcsoportokban:

használata során megfigyelt terápiás előnyökért a hagyományos, kereskedelmi forgalomban kapható különböző típusú lubrikáló készítményekkel szemben. A könnypótló készítmények elsősorban a sűrűség és a nyíróerő csökkentésével enyhítik a tüneteket, amelyeket a pislogás okozta biomechanikai trauma okoz. Ezzel szemben a szérum/plazma alapú szemcseppek különféle tápanyagmolekulákat, vitaminokat, glükózt, növekedési faktorokat és immunglobulinokat tartalmaznak, amelyek a szemfelszín-preoculáris könnyfilm-homeosztázisának helyreállítása mellett és azzal ösz-

szefüggésben optimalizálják a re-epithelizációs folyamatokat. A vér alapú szemcseppek készítésével, tárolásával és használatával kapcsolatban jelenleg még számos kérdés megoldandó és tisztázandó. Szükség van egyrésről az előkészítésre, elkészítésre és tárolásra vonatkozó szabványosított, konszenzusos protokollok bevezetésére, másrésről randomizált klinikai vizsgálatok eredményein alapuló, betegségfüggő kezelési stratégiák kidolgozására (vér származék szemcsepp típusa, kórképfüggő optimális koncentrációja, a kezelés időtartama stb.). A vérből származó szemcsepp preparátumok jövőbeli

perspektívája a standardizált bioaktív anyag tartalmú, személyre szabott szemcseppek bevezetése lehet, amelyek a növekedési faktorokat és citokineket az adott betegségre optimalizálva tartalmazzák.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy összefoglaló, továbbképző közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## IRODALOM

1. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006; 25(10): 1178e81. <http://doi.org/10.1097/D1.ico.0000208817.40237.8c>
2. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res* 2015; 135: 118–26. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2015.02.016>
3. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, Merayo-Llodes J, Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp Eye Res* 2014; 119: 27–34. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2013.12.005>
4. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res* 2016; 151: 115–21. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2016.08.012>
5. Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1151–2. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301668>
6. Balal S, Nitiahpapand R, Hassan A, et al. Finger-prick autologous blood in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2020; 39: 594–7. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002230>
7. Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, et al. Time-and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea* 2009; 28: 200–5. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318186321e>
8. Campos E, Versura P, Buzzi M, et al. Blood derived treatment from two allogeneic sources for severe dry eye associated to keratopathy: a multicentre randomised cross over clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1142–7. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314859>
9. Cho YK, Huang W, Kim GY, et al. Comparison of autologous serum eye drops with different diluents. *Curr Eye Res* 2013; 38: 9–17. <http://doi.org/10.3109/02713683.2012.720340>
10. Dalmon CA, Chandra NS, Jeng BH. Use of autologous serum eyedrops for the treatment of ocular surface disease: first US experience in a large population as an insurance-covered benefit. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1612e3. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1652>
11. Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of non-infectious corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs* 2022; 82: 145–167. <http://doi.org/10.1007/s40265-021-01660-5>
12. Dietrich T, Weisbach V, Seitz B, et al. Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy: cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department. *Ophthalmologie* 2008; 105: 1036e8. 40–2. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1692-4>
13. Esquenazi S, He J, Bazan HE, Bazan NG. Use of autologous serum in corneal epithelial defects postlamellar surgery. *Cornea* 2005; 24(8): 992e7. <http://doi.org/10.1097/D1.ico.0000160967.65953.ea>
14. Fischer KR, Opitz A, Boeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea* 2012; 31(11): 1313e8. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182542085>
15. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Durán JA, Morales MC. In vitro effects of three blood derivatives on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5571–8. <http://doi.org/10.1167/iov.11-7340>
16. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernaez-Moya R, Duran JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea* 2014; 33(6): 614e20. <http://doi.org/10.1097/ICO.000000000000109>
17. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, Cree IA, Khaw PT. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 948e56.
18. Geerling G, Grus F, Seitz B, Hartwig D, Schirra F. Legal regulations to produce serum eye drops : when is it necessary, and how can it be obtained? *Ophthalmologie* 2008; 105: 632e8. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1751-x>
19. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(11): 1467e74. <http://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347>
20. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Muller M, Geerling G. Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 200e6. <http://doi.org/10.1055/s-2008-1027199>
21. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004; 44(12): 1724e31. <http://doi.org/10.1111/j.0041-1132.2004.04079.x>
22. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005; 15(2): 107e13. <http://doi.org/10.1111/j.0958-7578.2005.00559.x>
23. Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Döbbel L. Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation. *Ophthalmologie* 2004; 101: 998e1005. <http://doi.org/10.1007/s00347-003-0979-8>
24. Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res* 2016; 41(1): 15e9. <http://doi.org/10.3109/02713683.2014.1002051>
25. Huang C-J, Sun Y-C, Christopher K, et al. Comparison of corneal epitheliotropic capacities among human platelet lysates and other blood derivatives. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171008>
26. Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjogren syndrome. *Cornea* 2014; 33(7): 663e7. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000147>
27. Kamble N, Sharma N, Maharana PK, et al. Evaluation of the role of umbilical cord serum and autologous serum therapy in reepithelialization after keratoplasty: a randomized controlled clinical trial. *Eye Contact Lens* 2017; 43: 324–9. <http://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000277>

28. Kasper K, Godenschweger L, Hartwig D, Unterlauff JD, Seitz B, Geerling G. On the use of autologous serum eyedrops in Germany: results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG). *Ophthalmologie* 2008; 105: 644e9. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1776-1>
29. Katzman LR, Jeng BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. *Saudi J Ophthalmol* 2014; 28: 168–72. <http://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.06.011>
30. Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology* 2014; 121: 2053–8. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.025>
31. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(7): 706e14. <http://doi.org/10.1007/s00417-004-1106-5>
32. López-García JS, García-Lozano I. Use of containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. *Ophthalmology* 2012; 119: 2225–30. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.028>
33. Lopez-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Gimenez C, Acera A, Suarez-Cortes T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MU-C5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea* 2016; 35(3): 336e41. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000726>
34. Lopez-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Mendez MT, Raposo R. Stability of growth factors in autologous serum eyedrops after long-term storage. *Curr Eye Res* 2016; 41(3): 292e8. <http://doi.org/10.3109/02713683.2015.1016180>
35. Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 3S–22S.
36. MacLennan S, Hartwig D, Geerling G. Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England. *Ophthalmologie* 2008; 105: 639e43. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1753-8>
37. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1423–5. <http://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060140587028>
38. Merayo-Loves J, Sanchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Autologous plasma rich in growth factors eyedrops in refractory cases of ocular surface disorders. *Ophthalmic Res* 2015; 55: 53–61. <http://doi.org/10.1159/000439280>
39. Partal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfus Med* 2011; 21(4): 271e7. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01072.x>
40. Pleyer U, Schlickeiser S. The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 488–97. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01596.x>
41. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975; 93(10): 1039e43. <http://doi.org/10.1001/archophth.1975.01010020815015>
42. Read SP, Rodriguez M, Dubovy S, Karp CL, Galor A. Treatment of refractory filamentary keratitis with autologous serum tears. *Eye Contact Lens*. 2017; 43: e16–8. <http://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000217>
43. Sagara H, Iida T, Saito K, Noji H, Ogasawara M, Oyama H. Conservative treatment for late onset bleb leaks after trabeculectomy with mitomycin C in patients with ocular surface disease. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1273e9. <http://doi.org/10.2147/OPHT.S33427>
44. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 826970. <http://doi.org/10.1155/2014/826970>
45. Sharma N, Goel M, Velpandian T, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1087–92. <http://doi.org/10.1167/iops.09-4170>
46. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, Hammersmith KM, Li JY, Weikert MP. Autologous serum-based eye drops for treatment of ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2020; 127: 128–33. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.018>
47. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:22–27. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842>
48. Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Koegler G, Geerling G. Comparison of application systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res* 2014; 39(6): 571e9. <http://doi.org/10.3109/02713683.2013.855237>
49. Than J, Balal S, Wawrzynski J, et al. Fingerprick autologous blood: a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye* 2017; 31: 1655–63. <http://doi.org/10.1038/eye.2017.118>
50. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye* 2018; 32: 44–48. <http://doi.org/10.1038/eye.2017.208>
51. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(4): 390e5. <http://doi.org/10.1136/bjo.83.4.390>
52. Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res* 2008; 33(8): 641e52. doi: 10.1080/02713680802254790
53. Welder JD, Bakhtiari P, Djalilian AR. Limbicitis secondary to autologous serum eye drops in a patient with atopic keratoconjunctivitis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011; 2011: 576521. <http://doi.org/10.1155/2011/576521>
54. Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38(7): 683e7. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02304.x>

## LEVELEZÉSI CÍM

Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit, SZTE, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail: tme@tmedit.hu, toth-molnaredit@med.u-szeged.hu

## Március 15-i pályázat

A Magyar Szemorvostársaság március 15-e alkalmából minden évben pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb szemész orvosok részére. 2023-ban három téma kerül meghirdetésre.

A pályázat maximális terjedelme 10 szabvány oldal, a szöveg a Szemészet újságban elvárt formátumot kell, hogy kövesse (lásd Tájékoztató a szerzőknek)

A pályázatot elektronikus úton kell beküldeni a Magyar Szemorvostársaság címére: elnokseg@szemorvastarsasag.hu

A pályázat jelígis, kérjük 2 külön pdf fájlt küldjön:

1. Kézirat olyan formában, hogy sem a szerző neve, sem a munkahelye ne legyen beazonosítható. A fájl neve a jelíge legyen (pl. „Vision2020\_kezirat.pdf”)
2. A pályázó nevét, munkahelyét, e-mail címét, valamint telefonszámát tartalmazó fájl. A fájl neve a jelíge legyen (pl. „Vision2020\_palyazo.pdf”)

Az e-mail tárgyszavába írja: „Március 15. pályázat”.

**Beküldési határidő:** 2023. március 31.

Az elnökség biztosítja a pályázat elbírálásának anonimitását. A pályázatok elbírálását a Magyar Szemorvostársaság által felkért zsűri végzi, a díjak átadása a Magyar Szemorvostársaság 2023. évi kongresszusán történik.

**A 2023 évre meghirdetett témák**

1. Kihívások a szemészeti diagnosztikában és kezeléseken
2. Kazuisztika
3. A szemészet története: nagy elődök a magyar és nemzetközi szemészetben, a Szemészet folyóirat archívumának feldolgozása

**Díjazás (kategóriánként):**

I. díj: 100 000 Ft

II. díj: 60 000 Ft

III. díj: 40 000 Ft

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, MSZT elnök sk.

Prof. Dr. Csutak Adrienne, MSZT főtktár sk.

# Az amnionmembrán szemészeti célú felhasználásának lehetőségei

SKRIBEK ÁKOS DR., TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi tanár)

Az amnionmembrán (AM) terápiás célú felhasználása a szemfelszín különböző betegségeinek kezelésében hosszú múltra tekint vissza. A pluripotens sejteket, magasan szervezett kollagént, antifibrotikus és gyulladáscsökkentő citokineket, immunmodulátorokat, növekedési faktorokat és mátrixfehérjéket tartalmazó amnionmembrán szöveti regenerációt elősegítő tulajdonságai kiemelkedően magasak, emiatt napjainkban szemészeti célú felhasználásának indikációs spektruma és a felhasználás módja folyamatosan bővül. Jelen összefoglaló áttekintést ad az AM szemészeti célú alkalmazásának anatómia, technikai háttéréről, az AM prezervációjának különböző lehetőségeiről, az AM transzplantáció (AMT) sebészi technikáiról és az indikációs területekről.

## Potential use of amniotic membrane in ophthalmology. Review

The amniotic membrane (AM) has a long history of therapeutic use in the treatment of various ocular surface diseases. AM which contains pluripotent cells, highly organised collagen, antifibrotic and anti-inflammatory cytokines, immunomodulators, growth factors and matrix proteins, has outstanding tissue regeneration promoting properties and therefore the indication spectrum and the way of use of AM in ophthalmology is continuously expanding. The present review provides an overview of the anatomy of AM, the technical background of its use, different options for AM preservation, surgical techniques for AM transplantation (AMT) and indications for AM use in ophthalmology.

### KULCSSZAVAK

amnionmembrán, transzplantáció, amnion extraktum szemcsepp

### KEYWORDS

amniotic membrane, transplantation, amniotic extract eyedrop

## Bevezetés

Az amnionmembránt (AM) évtizedek óta használják szövetgyógyító adjuvánsként a medicina számos területén. Első irodalmi említése 1910-re nyúlik vissza: *Davis és munkatársai* bőr transzplantáció során történő felhasználásról számoltak be. Az AM első szemészeti célú felhasználása *DeRoth* nevéhez fűződik, azonban a kezdeti nem egyértelműen pozitív eredmények néhány évtizedre visszavetették a szemészeti terápiás célú alkalmaz-

zását (14). Az 1990-es évek eleje új fejezetet nyitott az AM szemészeti célú felhasználásában: egyre szélesebb terápiás területen alkalmazható sikeresen az egyre finomodó technológiai-műtéttechnikai innovációknak köszönhetően (6, 26, 59). Előnye, hogy könnyen hozzáférhető, megfelelő körülmények között hosszú ideig tárolható, így elég idő állhat rendelkezésre a műtét megtervezésére. Szinte egyedülálló szövetbiológiai tulajdonságai, úgymint az epitelizáció elősegítése, a fibrózis

gátlása, a gyulladáscsökkentő és angiogenezist gátló hatás, valamint az alacsony immunogenitás nagyban hozzájárul ahhoz, hogy a regeneratív medicina egyre szélesebb körben alkalmazza az AM-et (58).

## Az AM anatómiai felépítése, biológiai-fiziko-kémiai tulajdonságai

Az AM felépítésének és tulajdonságainak részletes ismerete elenged-

hetetlen a cornea és a conjunctiva felszíni defektusainak eredményes kezelése miatt, hogy tudniillik melyek azon tulajdonságok, amelyek alkalmassá teszik az AM-et a sikeres helyreállításra.

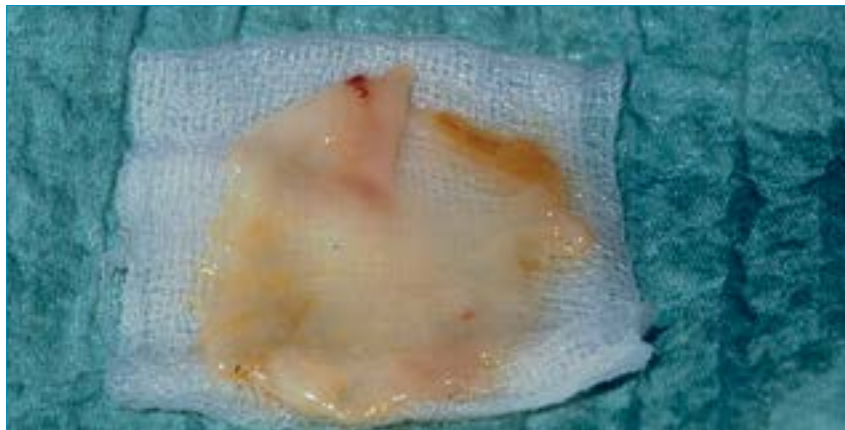
Az AM érmentes, átlátszó, ellenálló, az oxigént és a tápanyagokat diffúzió révén az amnion folyadékból nyerő szöveti struktúra (1. ábra). Ezen tulajdonságai a corneával megegyeznek, a különbség az, hogy az AM idegeket nem tartalmaz, ugyanakkor a cornea (és a conjunctiva) beidegzése bőséges és a conjunctiva erekkel is gazdagon átszőtt.

Az AM szerkezetét tekintve 5 rétegből áll (9):

1. az epitélium a legbelső, cuboid sejtsorból álló réteg, amely közvetlen kontaktusban van a magzatvízzel;
2. a bazálmembrán retikuláris rostok hálózataiból álló vékony réteg;
3. a stróma nagy szakítószilárdságú, vastag, kompakt, sejtmentes, retikuláris rostokban gazdag réteg;
4. a retikulumba ágyazott fibroblasztok laza hálózataiból álló fibroblaszt réteg az AM legvastagabb rétege,
5. a szivacsos réteg szorosan kapcsolódik a chorion membránhoz, laza, mucint is tartalmazó retikulin hálózat alkotja.

Maga a membrán a placenta legbelső rétege, amelynek szerkezete a corneával és a conjunctivával hasonlóságot mutatva teszi alkalmassá azt a szemfelszíni defektusok helyreállítására. Számos vizsgálat történt az AM, a cornea és a conjunctiva hasonlóságainak megismerése érdekében. Ezek eredményeképpen tudjuk azt, hogy mindhárom struktúra bazális membránjában megtalálható a IV-es típusú kollagén, amelyek azonban alfa láncikban különböznek egymástól. E különbség alapján az AM és a conjunctiva bazális membránja hasonlóságot mutat, a corneáé viszont eltér. A bazális membrán többi alkotóeleme (laminin 1, laminin 5, fibronektin) mindhárom struktúrá-

1. ábra: Felhasználásra előkészített amnionmembrán



ban megtalálható. Az AM metabolikus aktivitással is rendelkezik. Az epitélium számos bioaktív anyagot termel (vazoaktív anyagok, növekedési faktorok, citokinek, extracelluláris matrix proteinek). Ezen aktivitás sem a cornea, sem a conjunctiva szerkezetében nincs meg, azonban az AM ezen tulajdonsága előnyös a helyreállító műtét eredményes kimenetele szempontjából, mivel elősegíti a sejt proliferációt-differenciálódást és az epitelizációt (18).

### Az AM kedvező tulajdonságai a sikeres műtéti eredmény eléréséhez

1. *Barrier funkció és fájdalomcsillapító hatás.* Az AM megakadályozza a sérült felszín kiszáradását azáltal, hogy gátolja a folyadékvesztést. Fájdalomcsillapító hatását az idegvégződések környezeti hatásokkal szembeni megvédése révén fejt ki (47).

2. *Epitelizáció elősegítése.* Az amnion sejtek különböző növekedési faktorokat és ezek receptorait tartalmaznak (epidermal growth factor (EGF), keratinocyte growth factor (KGFR), hepatocyte growth factor (HGF)). Ezen anyagok felelősek az epitelsejtek proliferációjáért, migrációjáért, differenciálódásáért. Az AM bazális membránja stabil és biztonságos környezetet biztosít a növekvő epitelsejtek számára, elősegítve a sérült felszín gyors hám-

sodását (10). A bazális membránban lévő adhezív glikoproteinek, a különböző laminin formák (laminin 5) megkönnyítik a cornea epitél- és progenitor sejtek adhézióját és expanzióját, többek között ezzel magyarázható az AM sikeressége a limbális őssejt-deficiencia kezelésében (8).

3. *Fibrózis és hegesezés gátlás.* A sebgyógyulás során a fibroblasztok aktiválódása indítja el a heg kialakulását a sérült felszínen. A folyamatért a „basic fibroblast growth factor” (bFGF) és a transforming growth factor béta (TGFB) felelős. A bFGF érképződést segítő anyag, amely elindítja a granulációs szövet kialakulását. A TGFB felelős az extracelluláris matrix proteinek szintéziséért, valamint a fibroblaszt-miofibroblaszt átalakulás szabályozásáért. Az AM gátolja a TGFB receptorok expresszióját, valamint a TGFB szignál transzdukciót a cornea és conjunctiva sejtekben. Ennek eredményeként a fibrózis folyamata lelassul. A membrán gátolja a keratinociták miofibroblasztá váló differenciálódását. Ezek az inhibitor funkciók segítenek abban, hogy a cornea transzparenciája és szilárdsága megmaradjon (10).

4. *Gyulladáscsökkentő hatás.* A gyulladáscsökkentő hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Az AM-ben számos antiinflammatorikus mediátor található. Az egyik ilyen anyag az interleukin 10 (IL-10: humán citokin szintézist gátló faktor), amely

egy sor proinflammatorikus citokin expresszióját csökkenti (granulocita-makrofág kolonizációt stimúláló faktor, tumor nekrozis faktor, interferon gamma, IL-2, IL-3). Az IL-10 antiinflammatorikus hatása részben bizonyos T-sejt szubpopulációk (Th1) aktiválásának gátlása, részben a makrofágok valamint a dendritikus sejtek aktiválódásának csökkentése, az antigén prezentáció folyamatának révén alakul ki. Az IL-10 továbbá növeli a B-sejtek túlélését, proliferációját és ellenanyag termelését. Az előbbieken kívül az AM a „tissue inhibitors of metalloproteinase” (TIMP) 1,2,3,4 és az IL-1 antagonist endostatin termelésével szintén a gyulladás kialakulásának gátlásához járul hozzá. Az erős gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal rendelkező citokin központi szerepet játszik a kórokozókkal szemben iniciálódó gazdaszervezeti immunválasz korlátozásában, ezáltal megelőzi a gazdaszervezet károsodását és fenntartja a normális szöveti homeosztázist (13, 38, 44).

5. *Angiogenezis gátló hatás.* Az érmertesség a sikeres AM műtét eredményességében elengedhetetlen. Számos olyan anyag (trombospondin-1, endostatin, TIMP 1,2,3,4) jelenléte bizonyított az AM-ben, amelyek egyértelműen angiogenezis gátló hatással bírnak.

6. *Immunválasz kiváltásának hiánya.* Kezdeti tanulmányok szerint az AM nem expresszál humán leukocita antigén (HLA) A, B és DR antigéneket, azonban jelenleg egyértelmű, hogy az AM-ben megtalálható a HLA Ia és Ib osztályba tartozó antigének mindegyike, a HLA II osztályba tartozók azonban hiányoznak. Friss AM transzplantátum esetében ugyan enyhe immunválaszra lehet számítani, amit az életképes epitelsejtek által expresszált HLA-I antigének okoznak, krio-prezervált AM esetében a kilökődés esélye azonban minimális, mivel az élő epitelsejtek száma lecsökken a fagyasztás során, csökkentve a HLA-I antigének expresszióját is (3).

7. *Antimikrobás és antivirális hatás.* A membránban jelenlévő cystatin E

antivirális tulajdonságokat mutat. A defensin béta 3 ellenállóvá teszi az epiteliális felszínt a kórokozókkal szemben. A bazális membránban lévő kollagéntrostok megakadályozzák a haematomák kialakulását, minimálisra csökkentve a kórokozók elszaporodásának esélyét. Az AM szemfelszínhez való erős kötődése szintén hozzájárul az infekciók megelőzéséhez, csökkentve a szerózus folyadék felhalmozódást.

### Az AM felhasználásra való előkészítése

Mint minden átültetésre alkalmas szerv és szövet, így az AM is szigorú előírások figyelembevételével kerülhet kutatási és terápiás célú felhasználásra, amelyek egyaránt vonatkoznak a donor és a recipiens kiválasztására, valamint az AM előkészítésére (10).

A donorszemélyek kiválasztása esetében kiemelkedő fontossággal bír a kiterjedt anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat, mivel a transzplantáció során fennáll a különböző fertőzések és a vérrrel terjedő kórokozók átvitelének lehetősége. Az előzetes vizsgálat során ki kell térjünk arra, hogy a számításba vett donor élete során kapott-e transzfúziót, van-e valamilyen malignus betegsége, droghasználat ismert-e addigi életében. A megelőző vizsgálat, felvilágosítás során tájékoztatni kell az adományozót a membrán izolálási eljárásról és a felhasználás céljáról egyaránt.

### Mikrobiológiai vizsgálatok

Az AMT során átvihető fertőzések minimalizálására a kiválasztott donorszemélytől szerológiai vizsgálat elvégzése céljából vért veszünk. Az arra alkalmas, akkreditált laboratóriumban a donor vérmintáját HIV, hepatitis B és C, valamint szifilisz kórokozók jelenlétére minden esetben teszteljük. A citomegalovírus és a toxoplasma szűrése – mint a legtöbb szövetátültetés során – itt sem kötelező (15). A vérvizsgálatot

szeronegatív eredmény esetén is, 6 hónap múlva meg kell ismételni, hogy az esetleges fertőzéseket biztonsággal ki lehessen zárni. Ezen „ablak periódus” alatt a donor már fertőzött lehet, azonban a tesztek eredményei még nem pozitívak. A membrán minden esetben csak akkor használható fel, ha mindkét vizsgálat eredményei negatívak. Így a fertőzések átvitelének esélye minimálisra csökkenthető. Vannak azonban olyan betegségek (Creutzfeldt-Jakob-kór) amelyek kimutatására még nem létezik biztonságos szűrővizsgálat, így ezek – bár igen kicsi, de – potenciális veszélyt jelenthetnek. A tesztek eredményeit és a vérmintákat a transzplantáció után 10 évig meg kell őrizni.

### Minőségellenőrzés

Az AM az izolálás, előkészítés, tárolás és klinikai felhasználás során is kontaminálódhat, ezért szigorú szabályok betartása és steril körülmények biztosítása szükségesek az exogén fertőzések kialakulásának megelőzése érdekében. Minden körülmények között törekedni kell a membrán szerkezete és tulajdonságai minél nagyobb mértékű megelőzésére. Ezt a membrán izolálásától a beültetésig folyamatos ellenőrzéssel érhetjük el. Az előírások szerint mintát kell vennünk a tartósító és öblítő folyadékból, valamint a membránból az antibiotikus oldatba helyezés és a csomagolás előtt egyaránt. A mintákban aerob, anaerob baktériumok és gombák jelenlétét vizsgáljuk.

A transzplantátumnak mind a donortól a recipiensig, mind pedig a recipienstől a donorig nyomon követhetőnek kell lenni, ezért az előkészített membránt címkével látjuk el, amelyen minden információ megtalálható a donorról, az előkészítés módjáról és a recipiensről. Összefoglalva: olyan membrán nem használható fel átültetés céljára, amely a felállított kritériumoknak nem felel meg, eredete nem tisztázott, tehát a recipiens számára akár minimális kockázatot is jelenthet.

## Az AM tartósítási eljárások

### Krioprezerváció

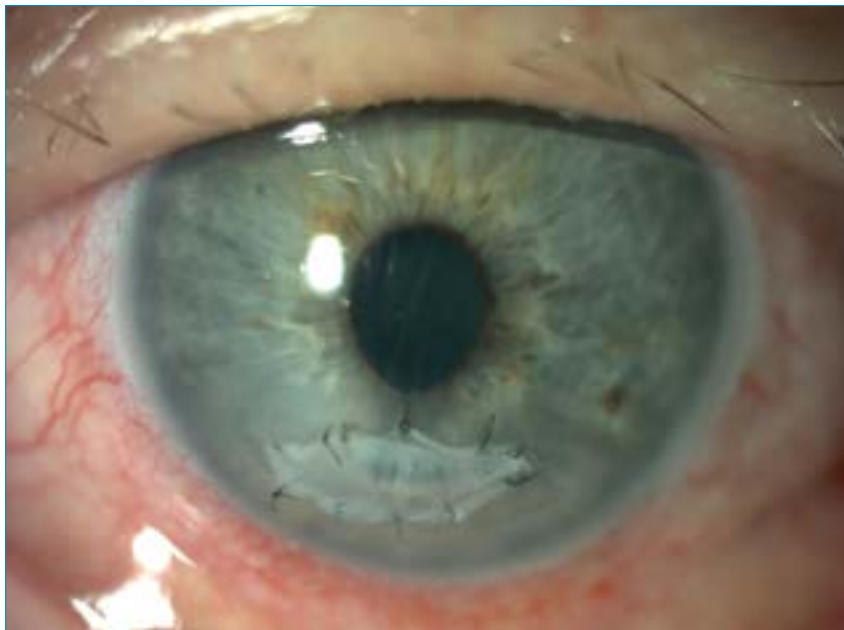
A kriokonzerválás a legelterjedtebb és talán legegyszerűbben kivitelezhető prezervációs technika. Az eljárás során egy tárolóközegbe helyezik a szövetet (fiziológiás sóoldat vagy Dulbecco's Modified Eagle Medium – DMEM) és  $-80^{\circ}\text{C}$ -ra lefagyasztják. Az alacsony hőmérsékeltre történő hűtés a nem szabályozott enzimatis bomlási folyamatok legnagyobb részét leállítja és így a struktúra anatómiai-biokémiai sajátosságai lényegesen nem változnak meg (4). A hűtés során keletkező jégkristályok ugyanakkor potenciálisan károsíthatják a sejtmembránt, megbontva ezzel a sejtek integritását. A felolvasztási folyamat során a szolubilis fehérjék koncentrációja csökkenhet, ami az AM sebgyógyulási folyamatokban betöltött szerepét módosíthatja. Ezen tényezők azonban lényegesen nem csökkentik a krioprezervált AM terápiás hatékonyságát. A krioprezervációs tárolás speciális hűtési technológiát igényel.

### Liofilizálás

A liofilizálás során először  $-80^{\circ}\text{C}$ -ra fagyasztják a szövetet, majd szublimációval eltávolításra kerül a struktúra víztartalma. A folyamat gátolja a biodegradációt okozó kémiai-biokémiai reakciókat. A liofilizált szövet szobahőmérsékleten tárolható, felhasználás előtt nem igényel felolvasztást.

A kriokonzervált és a liofilizált minták biológiai-biokémiai tulajdonságait összehasonlító tanulmányok igazolták a IV. típusú kollagén jelenlétét a bazálmembránban mindkét tartósítási mód esetén (48). A teljes protein koncentrációban, valamint – néhány fibroblaszt növekedési faktoron kívül, amelyek szöveti szintje a kriokonzervált mintákban magasabb volt – a többi növekedési faktor koncentrációjában nem mutatkozott

2. ábra: Cornea fekély kezelése amnionmembrán grafftal (fotoréslámpás felvétel)



szignifikáns különbség a kriokonzervált és a liofilizált AM-ek között.

### Dehidráálás és alacsony hőmérsékletű liofilizálás

A nedvesség eltávolítására, a szövet dehidráálására levegő vagy hő használható. A dehidrált AM nem jár a liofilizált vagy kriokonzervált AM-mel kapcsolatos problémákkal, mivel nem tartalmaz olyan lépést, amikor a szövetet lefagyasztják (40). A szövet sterilizálására gamma-sugárzás alkalmazható. A dehidrált AM elhelyezése során az intracelluláris organellek megőrzése érdekében cukorvédő szerrel (pl. trehalóz) történő előkezelést alkalmaznak. A dehidráálás során eltávozó vizet az intracellulárisan mátrixot képző cukor helyettesíti, megvédve a sejtorganelleket a degradációtól, így biztosítva a szövet viabilitását.

### AMT-sebészeti technikák

Az AM sebészeti alkalmazása két, egymástól jól elkülönülő terápiás elv köré épül (16). Használható egyrészt sebészeti grafftként, amikor

a beültetendő szövet integrálódik a befogadó, károsodott állományba, másrészt „biológiai kötszerként” fejtheti ki helyreállító hatását.

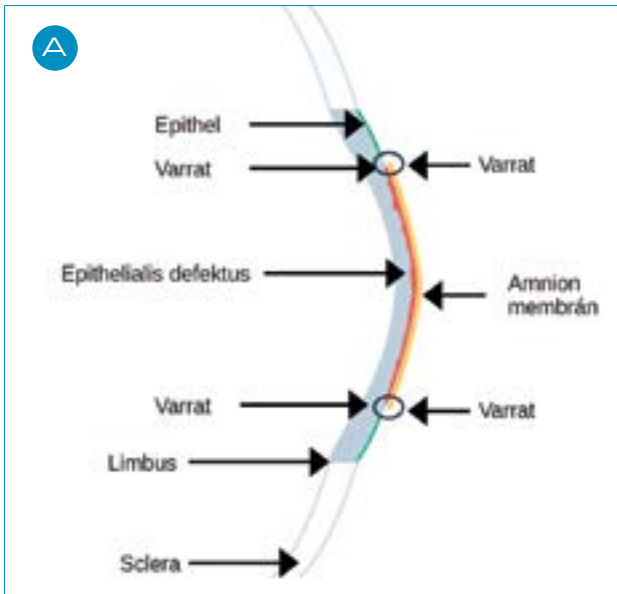
Grafftként alkalmazva az AM tényleges vázat biztosít a reepitelizáció során, amelybe a felszíni hám bele tud nőni azon esetekben, amikor szövetelhalás, szövethiány áll fenn (2. ábra).

A másik típusú felhasználási mód a valódi kötszerként történő alkalmazás, amikor a felszín helyreállításához használt szövet nem integrálódik, hanem felszíni kötszerként segíti az alatta zajló gyógyulási folyamatot. Az újonnan képződött epitélium az AM alatt fedi be a hámfosztott területet. A gyógyulási folyamat előre haladásával a felszíni „bandázs” lelekedik és megközelítőleg 10-14 nap alatt degradálódik.

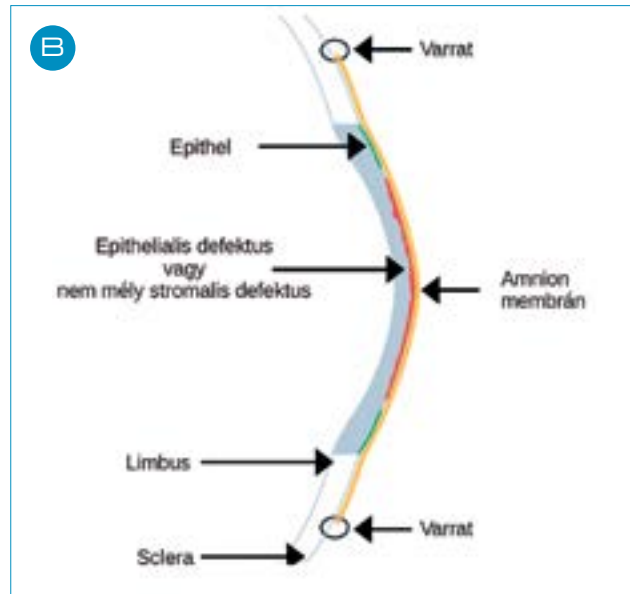
### Inlay transzplantációs technika

A sebészeti beavatkozás során az AM a szövethiányos területre kerül (3. A ábra). Ebben az esetben az amnion helyettesítő szerepet tölt be az elvesztett szövet pótlása révén, hiszen a graft a gyógyulási folyamat során tartósan beépül a gaz-

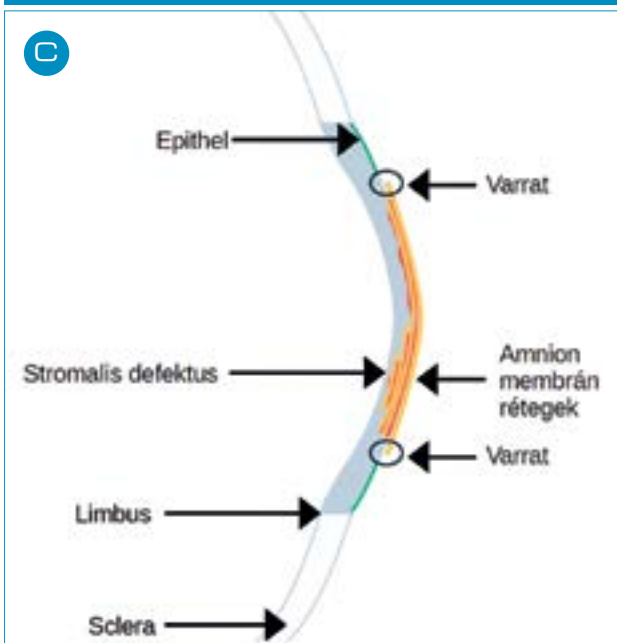
3. A ábra: Amnionmembrán inlay/graft transzplantációs technika sematikus ábrája



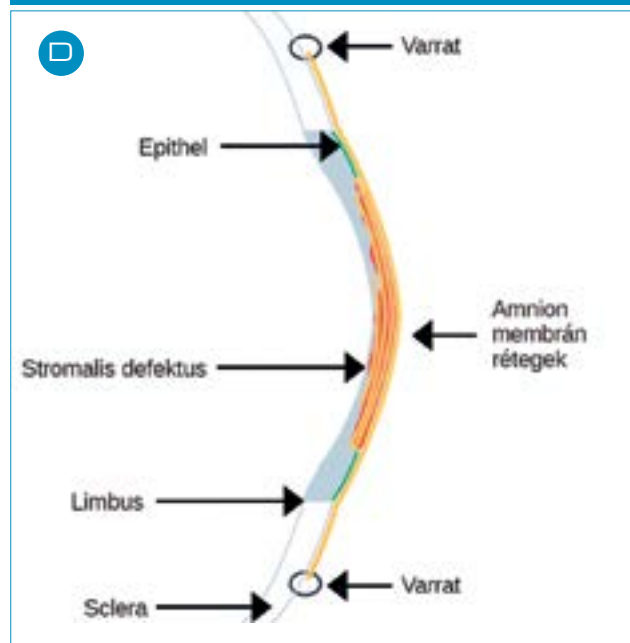
3. B ábra: Amnionmembrán onlay/patch transzplantációs technika sematikus ábrája



3. C ábra: Amnionmembrán transzplantáció „multilayer” típusú transzplantációs technikájának sematikus ábrája



3. D ábra: Amnionmembrán transzplantáció „szendvics” típusú transzplantációs technikájának sematikus ábrája



daszervezet szaruhártya mátrixába (23). A seb mélységétől függően, egy- vagy többrétegű graftok alkalmazhatók. Az amnion azon képessége, hogy integrálódni képes a szaruhártya strómába, a hemidezmoszóma-dezmoszóma képződésnek köszönhető. Az AM ebben az

esetben az epiteliális felszínével felfelé („side-up”) kerül beültetésre. A recipiens ágy széli részének hámabráziója segíthet megakadályozni az AM alá történő nemkívánatos hám benövéseket. A regenerációs folyamat részeként idővel a beültetett AM „bazálmembránként” funkció-

nál, anatómiai alapot szolgáltatva a reepitelizációs folyamatoknak.

#### Onlay transzplantációs technika

Ebben az esetben az AM epiteliális felszínével lefelé („side down”) kerül beültetésre átmeneti bioló-

giai kötszerként funkcionálva (3. B ábra) (15, 35). A beültetett AM szövet fizikai barrierként szolgál, megvédi a sebfelületet a kórokozók behatolásától, gátolja a symblepharon és ankyloblepharon képződést. Az AM által szekretált proteinek a szemfelszínen csökkentik a fibrózist, lehetővé téve a hatékony sebgyógyulást. Az onlay átültetett AM nem épül be a szaruhártyába, addig marad a szem felszínén, amíg el nem távolítják, vagy nem bomlik le/lökődik ki.

### Multilayer technika

Mélyebb defektusok esetén alkalmazott eljárás, amelynek során a membránt rétegről rétegre helyezik a lézióra, így azok a léziót teljesen kitöltik (3. C ábra) (15). A mélyebbre helyezett rétegek sorrendje nem lényeges, a legfelső rétegnek azonban az epiteliális felszínével felfelé kell lennie. A fekély alján lévő rétegeket nem rögzítik varratokkal, csupán a legfelső AM-t varrják a defektus széleihez. Ebben az esetben is az epitelsejtek ránőnek a membránra.

### „Szendvics” technika

Az „inlay” és az „onlay” technikák előnyeit egyesíti a szendvics módszer (3. D. ábra). A graft biztosítja a strukturális integritást, míg a patch a graft fiziko-kémiai védelmét szolgálja a szöveti reparáció alatt (15). Mindkét típusú transzplantátum antiinflammatorikus és szöveti regenerációt elősegítő tulajdonságai érvényesülnek a gyógyulási folyamat során. A hám ebben az esetben a két transzplantátum réteg közé fog benőni.

## Az AMT szemészeti indikációi

Tekintettel arra, hogy az AMT szemfelszín rekonstrukciós és szemfelszíni sebgyógyulást elősegítő terápiás területei részlegesen átfedőek, az alábbiakban nem kü-

lönválasztva, hanem összegezve mutatjuk be az AMT legfontosabb indikációit.

### Cornea fekélyek, perzisztáló epitél defektusok

A szaruhártya fekélyek kezelésében jelentős szerepe van az AMT-nek. A fekély mélységétől és az elérni kívánt hatástól függően mindhárom típusú transzplantációs technikával (inlay, onlay, szendvics) jó eredmények érhetők el. Számos retrospektív klinikai vizsgálat igazolta az AMT terápiás hatékonyságát neurotrofiás keratitisben, bakteriális, gomba, illetve vírus etiológiájú keratitis okozta fekélyek esetében (19, 25, 29, 32, 50). A korai AMT a bakteriális eredetű keratitisekben (2-5 napos antibiotikum-előkezelés után) kiváló hatékonyságú lehet (55).

### Limbális őssejt-deficiencia

Fiziológiásan a kötőhártya forniceális és a szaruhártya limbális progenitor őssejtjei biztosítják a szemfelszín folyamatos regenerálódását, a szemfelszíni epitelsejtek megújulását. Ezeknek az őssejt-reservoároknak a károsodása a szemfelszín irreverzibilis károsodásához, a szaruhártya transzparenciájának az elvesztéséhez vezet. A limbális őssejt-elégtelenség (limbal stem cell deficiency: LSCD) gyógyítása limbális őssejt-átültetéssel lehetséges (limbal stem cell transplantation: LSCT), amely eljárásnak – amennyiben autológ módon nem kivitelezhető – számos technikai és immunológiai nehézsége van (5).

Az AM-nek igen jelentős szerepe lehet a LSCD kezelésében, a LSCT kivitelezésében.

Kimutatták, hogy a szaruhártya hámsejtjei gyorsan vándorolnak, amikor a limbális explantátumokat denudált (epitelsejtektől megfosztott), de ép bazálmembránnal rendelkező AM-re helyezik. Lassabb a vándorlás intakt epitélium esetén, és leglassabb akkor, amikor csak a stromális felszín áll a corneális

hámsejt-migráció rendelkezésére. A devitalizált AM-re helyezett limbális explantátum eredményesen expandálódik limbális őssejt fenotípussal rendelkező sejttenyésztetté (36).

Az AM a LSCT-vel együtt alkalmazható az LSCD kezelésére. Különböző *in vivo* expanziós eljárások és sebészeti technikák lehetnek célra vezetőek a klinikai képtől függően (egyszerű epiteliális limbális transzplantáció [SLET], az amnion-asszisztált conjunctiva epiteliális redirekció [ACER], a tenyésztett limbális őssejt-transzplantáció [CLET – humán limbális sejtek, COMET-orális mucosa]), az AM azonban mindegyik esetében fontos szerepet játszik (15, 28, 30, 49, 51, 53). Jelen összefoglaló keretét meghaladja az eljárások részletes ismertetése.

### Akut maródásos és égési sérülések

Kémiai, illetve égési sérülések kezelésében kiemelkedően fontos szerepe van az AMT-nek (11, 17, 37). Az AM-et epiteliotrop, gyulladáscsökkentő, anti-angiogén tulajdonsága, oxigénáteresztő képessége valamint a sérült területen általa létrehozott mechanikus védelem és a fájdalom csillapítása teszik ideális terápiás alternatívává a súlyos vegyi vagy termális combustiók sérüléseinek esetében (56). Az AMT-nek a kémiai sérülések akut szakaszában hámosodást gyorsító, gyulladást és fájdalmat csökkentő, a későbbiekben symblepharon képződést redukáló szerepe lehet.

### Szemfelszíni hegesedést okozó elváltozások (cicatrissalo conjunctivitis, ocularis pemphigoid)

Az AM gyulladáscsökkentő hatása kiemelkedő fontosságú a szemfelszíni gyulladásos-bullosus folyamatok (Steven's-Johnson-szindróma, ocularis pemphigoid) kezelésében (33, 52). Ezen esetekben az intenzív gyulladás 2-3 hétig is tart, amely

idő alatt a károsodott epitelsejtek a szemfelszínről teljes mértékben lelekednek, szabad utat biztosítva a hegyszövet kialakulásának. Ennek megelőzése az időben történő AMT-vel válik lehetővé, így a később már visszafordíthatatlan heggesedés megakadályozható vagy jelentősen csökkenthető. Az eljárás gyermekkorban is sikerrel alkalmazható (60).

### Pterygium eltávolítása során a szabad sclera fedése, a kötőhártya defektus zárása

Az AMT ebben az indikációban ugyan számos közlemény által dokumentált, azonban az utóbbi időben alkalmazása kissé háttérbe szorult az autolog conjunctiva graft használata mögött (12). Metaanalízis szintű evidenciák állnak ugyanis rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy conjunctiva autograft használata mellett alacsonyabb rekurrencia rátával lehet számolni (2, 45). Az AM transzplantáció előnye a conjunctiva autografttal szemben elsősorban az, hogy ebben az esetben nem keletkezik a conjunctiván a donor területnek megfelelően szövetdefektus.

### Szemfelszíni neoplazmák eltávolításakor létrejött kötőhártya hiány pótlása

A kötőhártyán kialakult kiterjedtebb malignus vagy benignus szövetszaporulatok eltávolítása után kialakult szövethiány pótlására kiválóan alkalmas az AM (1, 43, 46). Az optimális posztoperatív szöveti regeneráció-reepitelizáció biztosításával igen alacsony a nemkívánatos szövet összenövések, heggesedések (symblepharon) kialakulásának esélye. Különösen malignus folyamatok esetén nagy jelentőségű, hogy az AM transzparens volta lehetővé teszi az esetleges rekurrens elváltozások mihamarabbi diagnosztizálását, míg pl. orális mucosával való kötőhártya pótlás során a lokális onkológiai követés/vizualizáció nehezítettebb lehet. Az AM an-

ti-neoplasztikus hatásának mechanizmusa teljesen tisztázott ugyan, de anti-angiogén, pro-apoptotikus és immunmodulátor faktorok szekréciója révén szerepe lehet a mitotikusan aktív tumorsejtek elpusztításában is (22, 41, 42).

### Okuloplasztikai célú felhasználás

Heggesedő szemhéj elváltozások műtéti megoldásához, symblepharolysis, fornix rekonstrukció, zsugorodó anophthalmikus kötőhártyazsák esetén szükségessé váló mucosa transzplantációhoz az AM ideális és optimális választás lehet (24, 27, 57). Különösen hasznos és sikeres lehet a használata olyan esetekben, amikor nagy felületen szükséges a nyálkahártya (kötőhártya) pótlása, illetve amikor heggesítő-fibrotizáló kötőhártya alapfolyamat miatt válik szükségessé az AMT. Ez utóbbi esetekben az AM antifibrotikus hatása kiemelt jelentőségű lehet (7, 21).

### Új irányok az amnionmembrán felhasználásában AM szemcsepp (AM extraktum szemcsepp)

Élénk kutatások folynak a különböző AM extraktumok (AME) tulajdonságait és terápiás jellegét illetően. Az AME számos olyan tulajdonsággal rendelkezik, mint a krioprezervált AM. Az AM-hez hasonlóan nagy mennyiségben tartalmaz számos növekedési faktort, többek között EGF-et, HGF-et, bFGF-et, proteáz gátlókat és egy új mátrixkomponenst, a nehézláncú hialuronsav-pentraxin 3-at (HC-HA/PTX3), amely megakadályozza a gyulladást, az angiogenezist és a heggesedést (5, 20, 54). Az AME megőrzi gyulladáscsökkentő hatását, és gyakran a makrofágok apoptózisának alulregulációján és indukcióján keresztül fejt ki hatását. Az AME és AMEED előállítására különböző módszerek léteznek, egységes szabványosítás nélkül. Az AMEED előállítható friss AM folyékony

nitrogénben történő lefagyasztását követő homogenizálással, kriokonzervált vagy dehidrált AM porlasztásával, mikronizálással stb.

A különböző előkészítési módok különböző mennyiségű bioaktív komponenst eredményezhetnek. Egy AME vizsgálatban a kivont HGF 20%-kal magasabb volt a porítással, mint a homogenizálással előállított extraktum esetében. A proteáz inhibitor használata növeli, míg az ismételt centrifugálás akár meg is duplázza a kivont HGF mennyiségét. Az AME 6 hónapig  $-170^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolása a HGF és a fehérje szintjének 50%-os csökkenését okozta (34).

Az extraktum hatékony klinikai alkalmazhatóságát egyre több klinikai vizsgálati eredmény támasztja alá (31, 39). A készítmény eredményesen alkalmazható a szemfelszín vegyi sérülései, perzisztáló epitel defektusok, parciális limbális őssejt elégtelenség, neurotrófiás keratitis esetén.

További klinikai vizsgálatokra van szükség az AMEED standardizálásának és hatékonyságának meghatározásához. Bár szövödményekről eddig nem számoltak be az AMEED-kezelés kapcsán, hosszabb megfigyelési időre és nagyobb betegpopulációra van szükség a biztonságosság értékeléséhez. A gyártás szabványosításával, a feldolgozás előtti jobb AM konzerválással, a biológiai aktivitás stabilizálásával és megfelelő, jól megtervezett klinikai vizsgálatokkal azonban az AME és származékai potenciálisan hasznosak lehetnek a szemfelszíni rendellenességek kezelési lehetőségeként és az olyan sebészeti eljárások kiegészítőjeként, mint az AMT és a különböző típusú limbális graft beültetések.

### Következtetések

Az AM szemészeti célú felhasználása nagy múltra tekint vissza és napjainkban ismét reneszánszát éli. Az AM alkalmazásának indikációs területei, valamint a szövet felhasználásának formái folyamatosan

szélesednek. Az AM-mel kapcsolatos biokémiai-biológiai ismereteink folyamatosan bővülnek, a prezeráció és a transzplantáció technikájának finomodása egyre nagyobb terápiás hatékonyságot eredményezhet. Az AM felhasználásának potenciális újabb területeiről még kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, az adatok bővülésével ezek az új

irányok megtalálhatják a helyüket a klinikai gyakorlatban.

### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki **dr. Árpádfy-Lovas Tamás** (SZTE Szemészeti Klinika) rezidens kollégának a számítógépes grafikai munkálatokért és **†dr. Fülöp Dórának**.

### Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy összefoglaló, továbbképző közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

## IRODALOM

1. Agraval U, Rundle P, Rennie IG, Salvi S. Fresh frozen amniotic membrane for conjunctival reconstruction after excision of neoplastic and presumed neoplastic conjunctival lesions. *Eye (Lond)* 2017; 31(6): 884–889. <http://doi.org/10.1038/eye.2016.322>
2. Akbari M, Soltani-Moghadam R, Elmi R, Kazemnejad E. Comparison of free conjunctival autograft versus amniotic membrane transplantation for pterygium surgery. *J Curr Ophthalmol* 2017; 29(4): 282–286. <http://doi.org/10.1016/j.joco.2017.08.003>
3. Akle CA, Adinolfi M, Welshki KI, Leibowitz S, McColl I. Immunogenicity of human epithelial cell after transplantation into volunteers. *Lancet* 1981; 1: 1003–1005. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91212-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91212-5)
4. Allen CL, Clare G, Stewart EA, et al. Augmented dried versus cryopreserved amniotic membrane as an ocular surface dressing. *PLoS One* 2013; 8(10): e78441. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0078441>
5. Baradaran-Rafii A, Asl NS, Ebrahimi M, et al. The role of amniotic membrane extract eye drop (AMEED) in in vivo cultivation of limbal stem cells. *Ocul Surf* 2017; 16(1): 146–153. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.11.001>
6. Batle JF, Perdomo FJ. Placental membranes as a conjunctival substitute. *Ophthalmology* 1993; 100: A107.
7. Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G, et al. Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2003; 110(3): 474–480. [http://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01892-4](http://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01892-4)
8. Baradan-Rafii A, Aghayan H-R, Arjmand B, Javadi M-A. Amniotic Membrane Transplantation. *Iran J Ophthalmic Res* 2007; 2(1): 58–75.
9. Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstetric* 1960; 79: 1070–3. [http://doi.org/10.1016/0002-9378\(60\)90512-3](http://doi.org/10.1016/0002-9378(60)90512-3)
10. Chopra A, Betsy ST. Amniotic Membrane: A Novel Material for Regeneration and Repair. *Biomimetics Biomaterials and Tissue Engineering* 2013; 18: 1.
11. Clare G, Suleman H, Bunce C, Dua H. Amniotic membrane transplantation for acute ocular burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009379.pub2>
12. Clearfield E, Muthappan V, Wang X, Kuo IC, Johnston V. Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: Cd011349. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004158.pub3>
13. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174(5): 1209–20. <http://doi.org/10.1084/jem.174.5.1209>. PMID1940799
14. de Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol* 1940; 23(3): 522–525. <http://doi.org/10.1001/archophth.1940.00860130586006>
15. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(1): 51–77. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.10.004>
16. Dua HS, Miri A, Elalfy MS, Lencova A, Said DG. Amnion-assisted conjunctival epithelial redirection in limbal stem cell grafting. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(7): 913–919. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307935>
17. Eslani M, Baradaran-Rafii A, Cheung AY, et al. Amniotic membrane transplantation in acute severe ocular chemical injury: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2019; 199: 209–215. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.11.001>
18. Fairbairn NG, Randolph MA, Redmond RW. The clinical applications of human amnion in plastic surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2014; 67: 662–675. <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.01.031>
19. Fuchsluger T, Tuerkeli E, Westekemper H, Esser J, Steuhl KP, Meller D. Rate of epithelialisation and re-operations in corneal ulcers treated with amniotic membrane transplantation combined with botulinum toxin-induced ptosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(7): 955–964. <http://doi.org/10.1007/s00417-006-0493-1>
20. He H, Li W, Chen SY, et al. Suppression of activation and induction of apoptosis in RAW264.7 cells by amniotic membrane extract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(10): 4468–4475. <http://doi.org/10.1167/iovs.08-1781>
21. Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, Rao GN. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000; 107(5): 975–979. [http://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00026-9](http://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00026-9)
22. Hossain L, Siddika A, Adnan MH, Diba F, Hasan Z, Asaduzzaman SM. Human Amniotic Membrane and Its Anti-cancer Mechanism: a Good Hope for Cancer Therapy. *SN Compr Clin Med* 2019; 1(7): 487–495. <http://doi.org/10.1007/s42399-019-00090-5>
23. Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting. *Review Cell Tissue Bank* 2017; 18(2): 193–204. <http://doi.org/10.1007/s10561-017-9618-5>
24. Kheirkhah A, Ghaffari R, Kaghazkanani R, Hashemi H, Behrouz MJ, Raju VK. A combined approach of amniotic membrane and oral mucosa transplantation for fornix reconstruction in severe symblepharon. *Cornea* 2013; 32(2): 155–160. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318247983d>
25. Khokhar S, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB. Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea* 2005; 24 (6): 654–660. <http://doi.org/10.1097/O1.ic0.0000153102.19776.80>
26. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995; 14(5): 473–484.
27. Kumar S, Sugandhi P, Arora R, Pandey PK. Amniotic membrane transplantation versus mucous membrane grafting in anophthalmic contracted socket. *Orbit* 2006; 25(3): 195–203. <http://doi.org/10.1080/01676830600575527>
28. Le Q, Deng SX. The application of human amniotic membrane in the surgical management of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf* 2019; 17(2): 221–229. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.01.003>

29. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol* 1997; 123 (3): 303–312. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70125-4](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70125-4)
30. Li W, Hayashida Y, He H, Kuo CL, Tseng SC. The fate of limbal epithelial progenitor cells during explant culture on intact amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(2): 605–613. <http://doi.org/10.1167/iovs.06-0514>
31. Liang L, Li W, Ling S, et al. Amniotic membrane extraction solution for ocular chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37(9): 855–863. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02159.x>
32. Liu J, Li L, Li X. Effectiveness of Cryopreserved Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulceration: a Meta-Analysis. *Cornea* 2019; 38(4): 454–462. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001866>
33. Ma KN, Thanos A, Chodosh J, Shah AS, Mantagos IS. A Novel technique for amniotic membrane transplantation in patients with acute stevens-johnson syndrome. *Ocul Surf* 2016; 14(1): 31–36. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.07.002>
34. Mahbod M, Shahhoseini S, Khabazkhoob M, et al. Amniotic membrane extract preparation: what is the best method? *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(3): 314–319. <http://doi.org/10.4103/2008-322X.143367>
35. Malhotra C, Jain AK. Human amniotic membrane transplantation: different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant* 2014; 4(2): 111–121. <http://doi.org/10.5500/wjt.v4.i2.111>
36. Maharajan VS, Shanmuganathan V, Currie A, Hopkinson A, Powell-Richards A, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction: indications and outcomes. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35(2): 140–147. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01408.x>
37. Meller D, Pires RTF, Mack RJS, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology* 2000; 107(5): 980–989. [http://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00024-5](http://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00024-5)
38. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology* 2001; 19(1): 683–765. PMID 11244051. <http://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
39. Murri MS, Moshirfar M, Birdsong OC, Ronquillo YC, Ding Y, Hoopes PC. Amniotic membrane extract eyedrops: a review of literature and clinical application. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1105–1112. <http://doi.org/10.2147/OPTH.S165553>
40. Nakamura T, Yoshitani M, Rigby H, et al. Sterilized, freeze-dried amniotic membrane: a useful substrate for ocular surface reconstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(1): 93–99. <http://doi.org/10.1167/iovs.03-0752>
41. Niknejad H, Yazdanpanah G. Anticancer effects of human amniotic membrane and its epithelial cells. *Med Hypotheses* 2014; 82(4): 488–489. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.01.034>
42. Niknejad H, Yazdanpanah G, Ahmadiani A. Induction of apoptosis, stimulation of cell-cycle arrest and inhibition of angiogenesis make human amnion-derived cells promising sources for cell therapy of cancer. *Cell Tissue Res* 2016; 363(3): 599–608. <http://doi.org/10.1007/s00441-016-2364-3>
43. Paridaens D, Beekhuis H, van Den Bosch W, Remeyer L, Melles G. Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(6): 658–661. <http://doi.org/10.1136/bjo.85.6.658>
44. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Ann Rev Immunol* 2004; 22(1): 929–79. PMID 15032600. <http://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622>
45. Prajna NV, Devi L, Seeniraj SK, Keenan JD. Conjunctival autograft versus amniotic membrane transplantation after double pterygium excision: a randomized trial. *Cornea* 2016; 35(6): 823–826. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000812>
46. Qin H. Excision combined with concavity-convex amniotic membrane transplantation in the treatment of intraepithelial epithelioma. *Int J Ophthalmol* 2017; 17: 404–408.
47. Rock T, Bartz-Schmidt KU, Landenberger J, Bramkamp M, Rock D. Amniotic membrane transplantation in reconstructive and regenerative ophthalmology. *Ann Transplant* 2018; 23: 160–165. <http://doi.org/10.12659/AOT.906856>
48. Rodriguez-Ares MT, Lopez-Valladares MJ, Tourino R, et al. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol* 2009; 87(4): 396–403. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01261.x>
49. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(7): 931. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301164>
50. Schuerch K, Baeriswyl A, Frueh BE, Tappeiner C. Efficacy of Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Corneal Ulcers. *Cornea* 2019; 39: 479. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002179>
51. Shanbhag S, Patel C, Goyal R, Donthineni P, Singh V, Basu S. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): review of indications, surgical technique, mechanism, outcomes, limitations, and impact. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(8): 1265–1277. [http://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_117\\_19](http://doi.org/10.4103/ijo.IJO_117_19)
52. Sharma N, ThenarasunSA, KaurM, et al. AdjuvantRoleofamniotic membrane transplantation in acute ocular stevens-johnson syndrome: a randomized control trial. *Ophthalmology* 2016; 123(3): 484–491. <http://doi.org/10.1016/j.opht.2015.10.027>
53. Shortt AJ, Secker GA, Lomas RJ, et al. The effect of amniotic membrane preparation method on its ability to serve as a substrate for the ex-vivo expansion of limbal epithelial cells. *Biomaterials* 2009; 30(6): 1056–1065. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.10.048>
54. Szentmáry N, T Stachon, MF Wu et al. Amnionmembrán-szuspenzió és saját savó szemcseppek hatása a szaruhártya sebgyógyulására. Milyen hatása lehet a növekedési faktorok és interleukinek koncentrációjának? *Szemészet* 2019; 156 (3): 134–137.
55. Tabatabaei SA, Soleimani M, Behrouz MJ, Torkashvand A, Anvari P, Yaseri M. A randomized clinical trial to evaluate the usefulness of amniotic membrane transplantation in bacterial keratitis healing. *Ocul Surf* 2017; 15(2): 218–226. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.01.004>
56. Tandon R, Gupta N, Kalaivani M, Sharma N, Titiyal JS, Vajpayee RB. Amniotic membrane transplantation as an adjunct to medical therapy in acute ocular burns. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(2): 199–204. <http://doi.org/10.1136/bjo.2009.173716>
57. Thatte S, Jain J. Fornix reconstruction with amniotic membrane transplantation: a cosmetic remedy for blind patients. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11(2): 193–197. <http://doi.org/10.4103/2008-322X.183916>
58. Tseng SC, Espana EM, Kawakita T, et al. How does amniotic membrane work? *Ocul Surf* 2004; 2(3): 177–187. [http://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70059-9](http://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70059-9)
59. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(6): 765–774. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71693-9](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71693-9)
60. Wildes MT, Cherof AM, Cerda AM, Lynch AM, Wagner BD, Gregory DG. Outcomes of amniotic membrane transplantation for treatment of Stevens-Johnson syndrome in the pediatric population: a retrospective review. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2016; 20(4): e24–e25. <http://doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.07.093>

# Cross-linking kezelést követő cornealis denzitometria keratoconusos betegekben

CSORBA ANITA DR., KRÁNITZ KINGA DR., DORMÁN PÉTER DR., KISS HUBA DR.,  
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

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

**Célkitűzés:** Cross-linking (CXL) kezelést követően gyakran figyelhető meg különböző mértékű elülső stromális homály (haze) a kezelt szaruhártyákon, amelynek mértéke és pontos elhelyezkedése a Pentacam HR denzitometriás szoftverével objektíven meghatározható. Vizsgálatunkban tanulmányozni kívántuk a cornealis denzitometriás értékek változását CXL-kezelést követően.

**Módszerek:** 49 keratoconus miatt cross-linking kezelésen átesett beteg 49 szemét vizsgáltuk Pentacam HR Scheimpflug készülékkel a műtét előtt, illetve azt követően 1, 3, 6 és 12 hónappal. A denzitometriás szűr-  
keskálás értékeket (grey scale unit, GSU) a szaruhártya elülső 120 µm-es, a centrális és a hátsó 60 µm-es rétegében és 4 koncentrikus gyűrűben értékeltük.

**Eredmények:** A pre-, és posztoperatív denzitometriás értékek között statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltünk meg a cornea elülső, centrális és teljes rétegében a 0–2 és a 2–6 mm-es koncentrikus zónákban minden vizsgálati időpontban ( $p < 0,05$ ). A 6–10 mm-es zónában az első és a harmadik hónapban találtunk szignifikáns eltérést ( $p < 0,05$ ). A mért értékek az első és a harmadik posztoperatív hónapban voltak a legmagasabbak, majd csökkenő tendenciát mutattak.

**Következtetések:** A denzitometriás szoftver segítségével a CXL-kezelés hatására kialakult strukturális változások egy évvel a műtétet követően is detektálhatók a szaruhártya centrális részeiben.

## Corneal densitometry in keratoconus after cross-linking therapy

**Aim:** A varying degree of anterior stromal haze can often be observed on the treated corneas after corneal cross-linking (CXL) therapy. The amount and exact location of the corneal haze can be determined objectively with the Pentacam HR densitometry software. In our study, we aimed to study the changes in corneal densitometric values after CXL treatment.

**Methods:** The 49 eyes of 49 keratoconus patients who underwent cross-linking treatment were examined with the Pentacam HR Scheimpflug device before and 1, 3, 6, and 12 months after CXL surgery. Densitometric grayscale units (GSU) were evaluated in the anterior 120 µm, central and posterior 60 µm layers, and in 4 concentric rings of the cornea.

**Results:** A statistically significant difference was observed between the pre- and postoperative densitometric values in the anterior, central and total layers of the cornea in the 0–2 and 2–6 mm concentric zones at all visits ( $p < 0,05$ ). In the 6–10 mm zone, a significant difference was found in the first and third months ( $p < 0,05$ ). The measured values were the highest in the first and third postoperative months and then showed a decreasing tendency.

**Conclusion:** Using the densitometry software, the structural changes caused by the CXL treatment can be detected in the central parts of the cornea even one year after the surgery.

### KULCSSZAVAK

keratoconus, cross-linking, denzitometria, Pentacam

### KEYWORDS

keratoconus, cross-linking, densitometry, Pentacam

Rövidítések: CXL: cross-linking; GSU: grey scale unit; IVCMI: in vivo konfokális mikroszkóp

Kézirat beérkezése: 2022. 11. 22. Közlésre elfogadva: 2022. 11. 28.

## Bevezetés

A keratoconus a szaruhártya gyakran kétoldali megjelenésű nem gyulladásos eredetű betegsége, amely a szaruhártya progresszív elvékonyodásához és előbolyosulásához, így a látóélesség csökkenéséhez vezet (6). Az egyetlen ismert kezelés, amely a keratoconus progresszióját megállítja, a szaruhártya cross-linking (CXL) kezelése. A kezelés során UV-A fény és fotoszenzibilizáló riboflavin együttes alkalmazása hatására a szaruhártya kollagén rostjai között keresztkötések alakulnak ki. Ennek következtében a szaruhártya rigiditása a kezelést követően megnő (2). A kezelést elsőként *Wollensak és munkatársai* mutatták be 2003-ban (17). Azóta számos hosszú távú tanulmány bizonyította a CXL-kezelés biztonságosságát és hatékonyságát (1, 5, 10, 11, 14, 15).

A CXL-kezelést követően a szaruhártyában gyakran figyelhető meg finom elülső stromális homály (haze). E homályok mértékét és lokalizációját a Pentacam HR-készülék „backscattering = fényszóródás” jelenségen alapuló denzitometriás szoftverével pontosan mérni tudjuk (1. ábra). Jelen tanulmányunk cél-

ja a szaruhártyában megfigyelhető posztoperatív haze okozta denzitometriás változások vizsgálata volt keratoconus miatt CXL-kezelésen átesett betegeknél.

## Módszerek

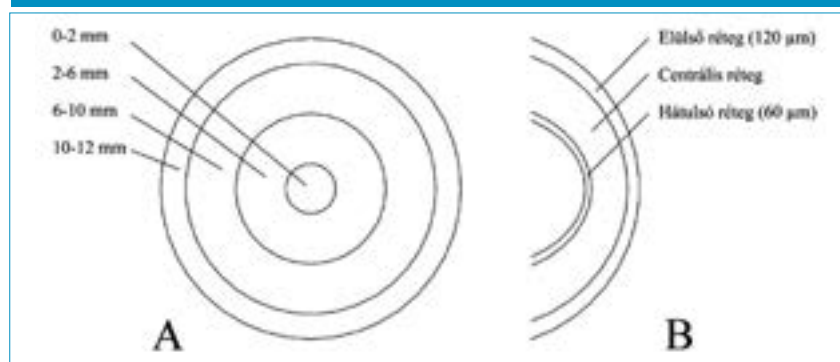
Retrospektív vizsgálatunkban progresszív keratoconus miatt 2017 és 2018 között CXL-kezelésen átesett 49 beteg 49 szemét vizsgáltuk, a férfi:nő arány 36:13, a betegek átlagéletkora  $26,62 \pm 6,78$  volt (min. = 14 év, max. = 38 év). Tanulmányunkból kizártunk minden olyan beteget, akik a műtétet megelőzően szemészeti sérülést szenvedtek vagy

szaruhártya-gyulladásban estek át, illetve akiknél a szaruhártya vastagsága  $400 \mu\text{m}$  alatt volt.

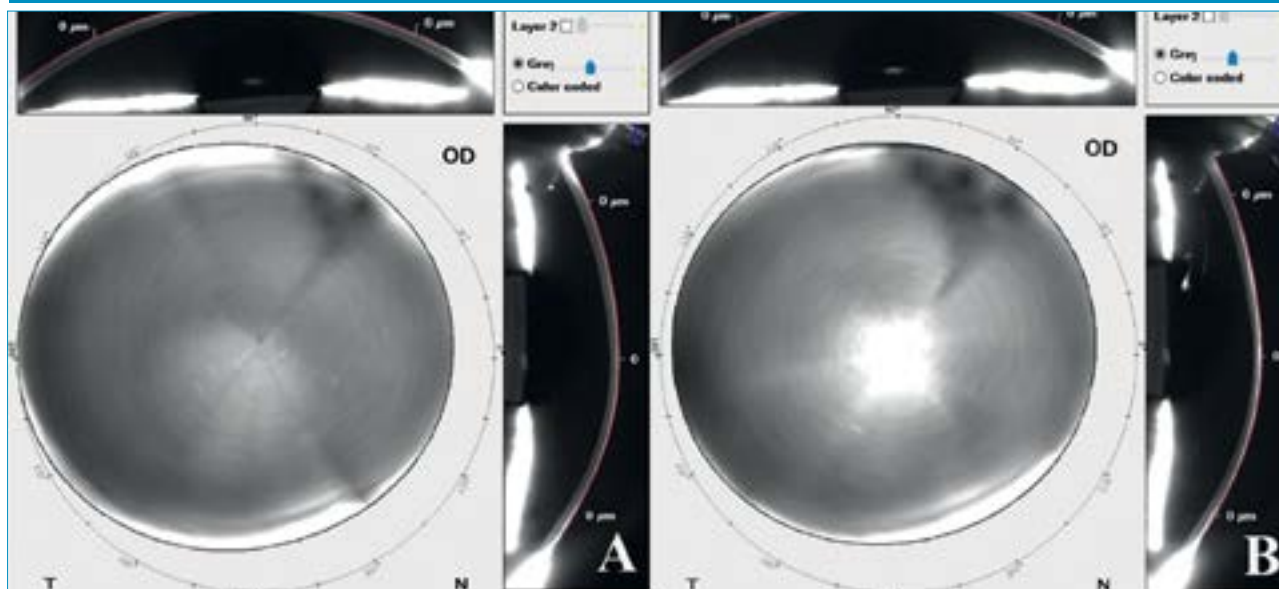
## Műtéti technika

A bevont páciensek mindegyike a Drezdai protokoll alapján végzett konvencionális epi-off CXL-kezelésen esett át (17). Helyi érzéstelenítést (oxibuprocain, Benoxi®, Unimed Pharma, Bratislava, Slovakia) követően 8 mm-es átmérőben eltávolítottuk a szaruhártya hámrétegét. Ezt követően 30 percig 5 percenként 0,1%-os riboflavin oldatot (Medio-Haus Medizinprodukte GmbH, Rostock, Németország)

2. ábra: A Pentacam készülékkel végezhető optikai denzitometriás mérés meghatározott zónáinak sémája en face (A) és keresztmetszeti képen (B)



1. ábra: Az optikai denzitometriás mérés reprezentatív képe cross-linking kezelésen átesett betegnél pre- (A) és posztoperatív (B) állapotban. A szürkescálás ábrán a szaruhártya en face és keresztmetszeti képei láthatók. A világosabb területek magasabb optikai denzitás értékeket jelölnek



cseppentettünk, amelyet a következő 30 percben az UV-A irradiáció ( $370 \pm 5$  nm hullámhossz, 3 mW/cm<sup>2</sup> energiaintenzitás [CSO Vega CMB X Linker, CSO Scandicci, Firenze, Olaszország]) alatt is folytattunk. Pácienseink az első posztoperatív héten naponta 5 alkalommal antibiotikumtartalmú szemcseppet (5 mg/ml levofloxacin), majd az ezt követő négy hétben napi 4 alkalommal kortikoszteroid-tartalmú szemcseppet (1 mg/ml fluorometolon) használtak.

### Szemészeti vizsgálatok

A Pentacam HR-készülék (Pentacam HR, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) automata denzitometriás szoftverének segítségével mértük a szaruhártya optikai denzitását a műtét előtt, illetve azt követően 1, 3, 6 és 12 hónappal. A készülék négy koncentrikus zónában (0–2 mm; 2–6 mm; 6–10 mm; 10–12 mm) és három rétegben (elülső 120  $\mu$ m, centrális réteg és hátulsó 60  $\mu$ m) méri a szaruhártya optikai denzitását, amelyet szürkeskálás egységekben (grey scale unit, GSU) olvashatunk le egy 0–100-ig terjedő skálán (2. ábra).

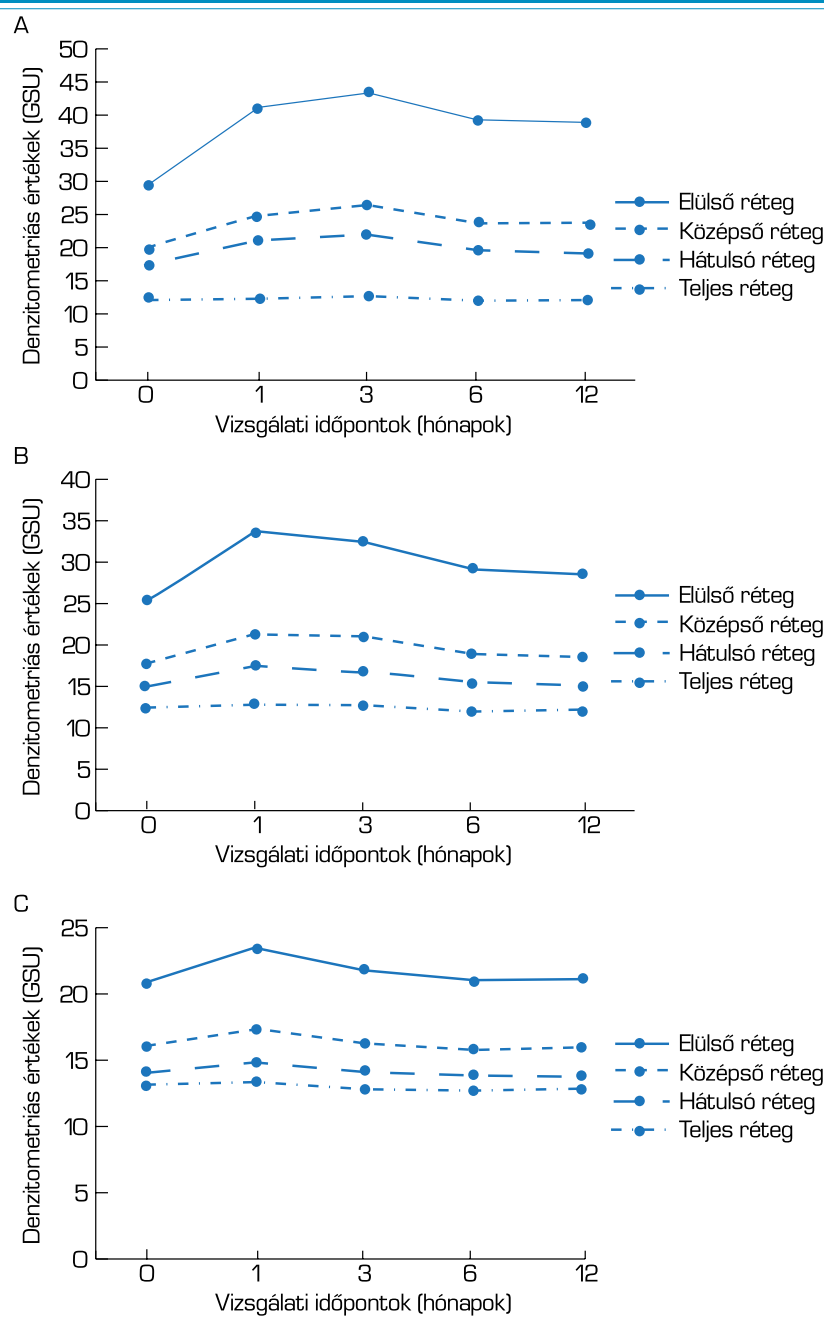
### Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést az IBM® SPSS® Statistics for Windows, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) program segítségével végeztük. Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével megvizsgáltuk, hogy adataink eloszlása megfelel-e a normális eloszlásnak. A pre-, és a különböző vizsgálati időpontokban mért posztoperatív értékek összehasonlítását Wilcoxon-tesztel végeztük. Szignifikánsnak tekintettük a  $p < 0,05$  alatti értéket.

### Eredmények

A 0–2 mm-es és a 2–6 mm-es zónák elülső és középső rétegét és teljes vastagságát tekintve minden posztoperatív vizsgálati időpontban szignifikánsan emelkedett den-

3. ábra: A denzitometriás értékek (grey scale unit, GSU) változása a 0–2 mm-es (A), a 2–6 mm-es (B) és a 6–10 mm-es (C) zónákban. A denzitometriás adatok a centrális zónában a harmadik, míg a másik két zónában az első hónapnál mutatták a legmagasabb értékeket



zitometriás értékeket találtunk a preoperatív értékkel összehasonlítva ( $p < 0,05$ ). A 6–10 mm-es zónában az első és a harmadik hónapban mért adatok mutattak szignifikáns emelkedést az elülső, a centrális és teljes rétegben ( $p < 0,05$ ). A legszélső, 10–12 mm-es zónában nem találtunk szignifikáns különbséget

a kezdeti értékekhez viszonyítva ( $p > 0,05$ ). A legcentrálisabb, 0–2 mm-es zónában a harmadik hónapban, míg a 2–6 mm-es és a 6–10 mm-es zónákban az első hónapban mértük a legmagasabb értékeket, amelyet követően csökkenő tendenciát figyeltünk meg az adatok változásában (3. ábra).

1. táblázat: A denzitometriás értékek a különböző vizsgálati időpontokban.  
 \*A 12. posztoperatív hónap értékeinek szignifikanciaszintje a kezdeti értékkel való összehasonlításoknál. †Statistikailag szignifikáns eltérés

| Rétegek, zónák |          | Preoperatív | Posztoperatív kontrollvizsgálatok |             |             |             | p*     |
|----------------|----------|-------------|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
|                |          |             | 1. hónap                          | 3. hónap    | 6. hónap    | 12. hónap   |        |
| Elülső         | 0–2 mm   | 29,9±2,44   | 40,75±6,63†                       | 43,17±7,96† | 39,77±7,00† | 38,38±6,53† | <0,001 |
|                | 2–6 mm   | 25,49±2,04  | 33,68±4,10†                       | 32,44±3,55† | 29,46±3,60† | 28,44±2,66† | <0,001 |
|                | 6–10 mm  | 20,37±2,29  | 22,96±3,88†                       | 21,28±2,41† | 20,58±2,21  | 20,54±2,09  | =0,068 |
|                | 10–12 mm | 26,63±7,47  | 26,36±8,48                        | 25,48±8,76  | 26,25±7,05  | 26,33±9,17  | =0,455 |
|                | Teljes   | 24,64±2,09  | 29,88±3,41†                       | 29,47±3,58† | 27,71±3,35† | 27,13±3,09† | <0,001 |
| Középső        | 0–2 mm   | 17,79±1,41  | 21,73±2,71†                       | 22,37±4,58† | 20,22±2,91† | 19,80±5,68† | =0,002 |
|                | 2–6 mm   | 15,29±1,46  | 17,77±1,97†                       | 17,21±2,36† | 15,85±1,25† | 15,76±1,19  | =0,035 |
|                | 6–10 mm  | 13,68±1,88  | 14,52±2,75†                       | 13,79±1,71† | 13,57±1,46  | 13,43±1,51  | =0,482 |
|                | 10–12 mm | 19,39±5,17  | 18,69±5,29                        | 18,41±5,46  | 19,35±4,6   | 19,34±5,66  | =0,967 |
|                | Teljes   | 15,77±1,57  | 17,38±2,03†                       | 17,12±2,21† | 16,33±1,48† | 15,99±1,87  | =0,251 |
| Hátulsó        | 0–2 mm   | 12,75±1,8   | 13,18±1,83                        | 13,32±2,62  | 12,48±1,83  | 12,82±1,61  | =0,925 |
|                | 2–6 mm   | 12,78±1,24  | 13,24±1,99                        | 12,89±1,19  | 12,37±1,21  | 12,51±0,86  | =0,150 |
|                | 6–10 mm  | 12,67±1,97  | 12,99±2,52                        | 12,52±1,67  | 12,34±1,52  | 12,49±1,48  | =0,746 |
|                | 10–12 mm | 17,56±4,41  | 17,49±4,58                        | 17,03±4,58  | 17,85±4,14  | 18,06±4,84  | =0,353 |
|                | Teljes   | 13,45±1,58  | 13,67±1,88                        | 13,46±1,46  | 13,87±1,38  | 13,37±1,27  | =0,919 |
| Teljes         | 0–2 mm   | 20,14±1,57  | 24,69±4,78†                       | 26,28±4,16† | 24,16±3,27† | 23,67±3,43† | <0,001 |
|                | 2–6 mm   | 17,85±1,47  | 21,46±2,32†                       | 20,84±2,12† | 19,23±1,81† | 18,73±1,35† | <0,001 |
|                | 6–10 mm  | 15,57±2,00  | 16,82±2,97†                       | 15,86±1,87† | 15,49±1,62  | 15,49±1,60  | =0,409 |
|                | 10–12 mm | 21,19±5,32  | 20,51±5,63                        | 20,30±5,93  | 21,14±4,82  | 21,34±6,16  | =0,753 |
|                | Teljes   | 17,95±1,64  | 20,32±2,27†                       | 20,00±2,22† | 19,08±0,85† | 18,83±1,85† | <0,001 |

A szaruhártya teljes elülső rétegében, valamint teljes vastagságában minden kontrollvizsgálat alkalmával szignifikánsan emelkedett értékeket találtunk ( $p < 0,05$ ). A középső réteg értékei az első, a harmadik és a hatodik hónapban szintén szignifikánsan magasabbak voltak ( $p < 0,05$ ), azonban a 12. hónapban már nem találtunk szignifikáns különbséget ( $p > 0,05$ ). A hátulsó rétegben egyik vizsgált zónában sem találtunk szignifikáns eltérést egyik vizsgálati időpont alkalmával sem. A szaruhártya különböző területeiben mért denzitometriás értékeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

## Megbeszélés

Vizsgálatunkban a szaruhártya denzitometriás értékeinek CXL-műtétet követő változásait elemeztük 1 éves követési időtartam alatt. A CXL-kezelés a keratoconus prog-

ressziójának megállításában hatékonyan alkalmazható, biztonságos műtéti beavatkozás. A műtét szövdményei ritkák, azonban a kezelést követően gyakran figyelhető meg különböző fokú, felhőszerű elülső stromális homály a szaruhártya centrális részében, főként az előrehaladottabb formák esetén (13). Tanulmányunkban – a korábbi nemzetközi vizsgálatok eredményeivel összhangban – szignifikánsan emelkedett denzitometriás értékeket találtunk CXL-kezelést követően (3, 8, 12). A haze mértéke az első és a harmadik hónapban volt a legmagasabb, az ezt követő időszakban fokozatosan csökkent. Ez a tendencia összhangban áll korábbi *in vivo* konfokális mikroszkópos (IVCM) tanulmányok eredményeivel, miszerint a korai posztoperatív időszakban a szaruhártya transzparenciáját befolyásoló szerkezeti változások – pl. keratocita-apoptózis vagy hiper-

reflektív extracelluláris mátrix megjelenése – figyelhető meg, amely elváltozások a szaruhártya-regenerálódási folyamataival fokozatosan eltűnnek (7). Néhány korábbi hosszú távú, réslámpás vizsgálaton alapuló tanulmány szerint a CXL-indukált haze a műtétet követő harmadik hónap után fokozatosan elhalványul és a kezelt szaruhártya a 12. hónapra feltisztul (4, 16). Hasonló eredményt mutattak az IVCM-vizsgálattal végzett tanulmányok is (7). Jelen vizsgálatban azonban a denzitometriás értékek egy évvel a beavatkozást követően is szignifikánsan emelkedettek voltak a centrális zónák elülső és középső rétegeiben, jelezve a strukturális változások hosszú távú fennállását a szaruhártyában. Ismert, hogy a CXL-kezelés a szaruhártya centrális részében hozzávetőlegesen 300  $\mu\text{m}$  mélységben fejti ki hatását (9, 18). Ennek megfelelő-

en, a koncentrikus zónák adatainak elemzése során kimutattuk, hogy a denzitometriás értékek emelkedése a kezelés területében (~8-9 mm-es átmérő), a centrális 0-2 mm, 2-6 mm és 6-10 mm-es zónákban volt megfigyelhető, míg a legszélső 10-12 mm-es körben változatlan értékeket kaptunk. Továbbá, a preoperatív értékhez viszonyítva az elülső és a középső rétegekben találtunk szignifikánsan emelkedett értékeket, azonban a hátsó réteg értékei

nem mutattak jelentős eltérést a kezdeti állapothoz képest.

## Következtetések

Összefoglalva eredményeinket elmondható, hogy a Pentacam HR-készülék automata denzitometriás moduljával nyomon követhető a konvencionális CXL-műtétet követő posztoperatív haze mértékének változása. A traszparenciacsökkenést okozó strukturális változások

egy évvel a műtétet követően is észlelhetők a szaruhártyában.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy eredeti közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## IRODALOM

1. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 585-593. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.10.021>
2. Dias J, Diakonis VF, Kankariya VP, Yoo SH, Ziebarth NM. Anterior and posterior corneal stroma elasticity after corneal collagen crosslinking treatment. *Exp Eye Res* 2013; 116: 58-62. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2013.07.028>
3. Kim BZ, Jordan CA, McGhee CN, Patel DV. Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42: 1053-1059. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.04.019>
4. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1358-1362. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.03.035>
5. Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Kladou NE, Tsoularas KI, et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus-the Cretan study. *Cornea* 2014; 33: 1071-1079. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000248>
6. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 770-783. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>
7. Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, Caragiuli S, Jacob S, Traversi C, et al. In Vivo Confocal Microscopy after Corneal Collagen Crosslinking. *Ocul Surf* 2015; 13: 298-314. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.007>
8. Nemeth G, Hassan J, Modis L, Jr., Hassan Z. Long-Term Changes in Back-scattered Light Measurements in Keratoconus Corneas Treated with Collagen Cross-Linking. *Curr Eye Res* 2018; 43: 18-26. <http://doi.org/10.1080/02713683.2017.1377260>
9. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44: 8-14. <http://doi.org/10.1111/ceo.12571>
10. O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:433-437. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302556>
11. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 1154-1163. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.08.023>
12. Pircher N, Pachala M, Prager F, Pieh S, Schmidinger G. Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1038-1043. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.07.043>
13. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: S824-S828. <http://doi.org/10.3928/1081597X-20090813-12>
14. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 41-46. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.09.033>
15. Spoerl E, Hoyer A, Pillunat LE, Raiskup F. Corneal cross-linking and safety issues. *Open Ophthalmol J* 2011; 5: 14-16. <http://doi.org/10.2174/1874364101105010014>
16. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology* 2014; 121: 812-821. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.028>
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1)
18. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT After CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012; 28: 475-481. <http://doi.org/10.3928/1081597X-20120615-03>

# A hydrops corneae és modern sebészi kezelése egy eset kapcsán

ELEKES ÁGNES DR., RUPNIK ZSÓFIA DR., VÁMOSI PÉTER DR.

Péterfy Kórház-Rendelőintézet, Szemészeti Osztály, Budapest  
(Osztályvezető főorvos: Dr. Vámosi Péter, címzetes egyetemi docens)

**Célkitűzés:** A keratoconus ismert, ritka szövődménye, a hydrops corneae és lehetséges sebészeti terápiáinak bemutatása egy eset kapcsán.

**Esetismertetés:** Fiatal férfibeteg jobb oldali hirtelen látásromlásának hátterében hydrops corneae igazolódott. Bal szemén keratoconusra vagy más ektatikus betegségekre utaló jel nem volt. Az érintett jobb szemén kompressziós varratbehelyezéssel kombinált intracameralis 20%-os SF<sub>6</sub> gázfeltöltést végeztünk. A cornea ödémája 1479 µm-ről 991 µm-re csökkent a posztoperatív 7. napra, majd 670 µm-re a posztoperatív 1. hónapra, és 505 µm-re a posztoperatív 6. hónapra, a két éves kontrollon pedig 530 µm volt. A látóélesség a preoperatív kézmozgáslátásról a 6. hónapra 0,2-re, a 2 éves kontrollra 0,3-ra javult. A cornea tisztává vált, csupán paracentrálisan maradt minimális vonalas heg.

**Következtetés:** Az akut cornealis hydrops kezelésére különböző sebészi beavatkozásokat dolgoztak ki az idők folyamán. Az általunk alkalmazott gázfeltöltés és kompressziós varratbehelyezés az irodalmi adatokkal összhangban hatékony, relatíve gyors javulást eredményező kezelési módszernek bizonyult, ami már a műtét másnapjára csökkentette az intrastromális ödémát, a cornea struktúrájának helyreállása hamar elkezdődött, és ezáltal sikerült megelőzni a cornea kiterjedt hegesedését és neovaszkuarizációját.

## Corneal hydrops and its modern surgical management. Case report

**Purpose:** To present corneal hydrops and the variety of its surgical approaches with a case report.

**Case report:** A young male patient came to our outpatient care with sudden vision loss of the right eye. Corneal hydrops was confirmed. There were no signs of keratoconus or other ectatic disease in the left eye. An intracameral 20% SF<sub>6</sub> gas filling, combined with compression sutures, was performed on the affected eye. Corneal edema decreased from 1479 µm to 991 µm at postoperative day 7, 670 µm at postoperative month 1, 505 µm at postoperative month 6, and 530 µm at the 2-years follow-up. Visual acuity improved from preoperative hand movement to 0.2 at the 6<sup>th</sup> month and 0.3 at the 2-year follow-up. The cornea became clear, and only a minimal linear scar remained visible.

**Conclusion:** Various surgical interventions have been developed over time to treat corneal hydrops. In accordance with the literature, intracameral gas filling and compression sutures proved to be an effective treatment method with quick improvement, which reduced the intrastromal edema on the first postoperative day. Thus, we managed to prevent extensive scarring and neovascularization of the cornea.

### KULCSSZAVAK

cornea, hydrops corneae, keratoconus, intracameralis gázfeltöltés, kompressziós varratok

### KEYWORDS

cornea, corneal hydrops, keratoconus, intracameral gas injection, compressive sutures

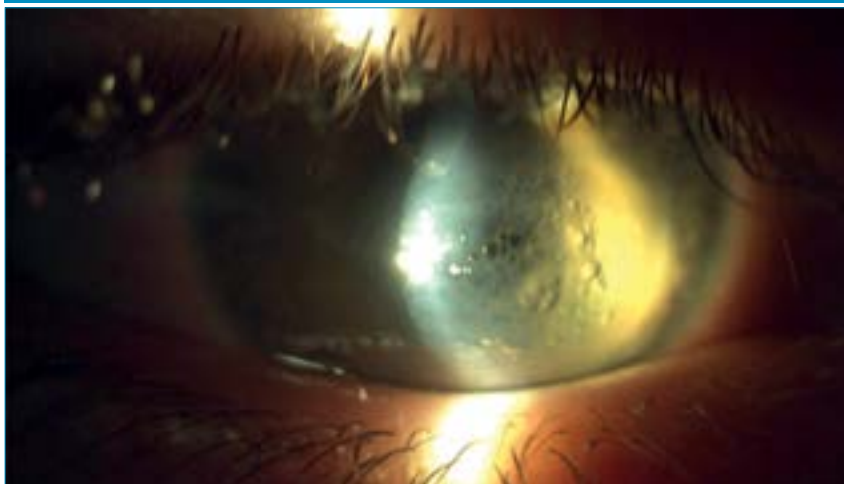
## Bevezetés

A hydrops corneae (HC) vagy akut keratoconus, a keratoconus-betegség ismert, ritka szövődménye. Más ektatikus kórképekben is előfordulhat, a keratoconus mellett leggyakrabban pellucid marginális degenerációban találkozunk vele (19, 33, 36). Fiatal férfiakban gyakoribb (8). Hirtelen kialakulását a Descemet-membrán (DM) létrejövő szakadás okozza, következményes szaruhártya-ödémával. A diagnózis kellő tapasztalat birtokában már egy egyszerű réslámpás vizsgálattal felállítható, a modern diagnosztikai eljárások, úgymint az elülső szegmens optikai-koherenciatomográfia (As-OCT), a konfokális mikroszkópia pedig főként a követésben nyújtanak hasznos segítséget (11). A HC spontán módon vagy konzervatív terápia hatására az esetek többségében 2-4 hónap alatt hegesen meggyógyul, az ödéma lassú felszívódása miatt azonban nagy eséllyel cornealis neovaszakulizáció alakul ki, ami csökkenti a későbbi szaruhártya graft túlélési esélyét (2). Ezt felismerve az ödéma gyors megszüntetésére különféle sebészeti eljárásokat dolgoztak ki (5, 10, 30, 37).

## Esetismertetés

2019 májusában 16 éves fiatal férfi-beteg jelentkezett kórházunk ambulanciáján jobb oldali hirtelen látásromlással, fájdalommal és kifejezett fénykerülési panasszal. A látóélesség az érintett oldalon kézmozgáslátásra csökkent. Réslámpás vizsgálattal a jobb oldalon vastag, ödémás, mikrocisztás corneát találtunk, a DM függőleges irányú szakadását sejtettük, a mélyebb részeket nem lehetett megítélni. Réslámpa mellett hydrops corneae diagnózisát állítottuk fel (1. és 4. ábra). As-OCT-vel a cornea vastagsága  $1479\ \mu\text{m}$  volt. A bal szemem keratoconusra vagy más, ektatikus betegségre utaló jelet nem találtunk. A keratoconjunctivitis vernalist kizártuk. Általános anamnézisében édesanyja preeclampsiaja miatt koraszülöttség szerepelt, betegünk a

1. ábra: Hydrops corneae. Előbaltosuló, mikrocisztás, ödémás cornea (CSO-réslámpa)



2. ábra: Posztoperatív első nap, 5 db csomós, pre-Descemetális varrat (CSO-réslámpa)



3. ábra: 2 év követés után minimális paracentrális heg, tiszta cornea, irisen 6 óránál művi iridektomia (Haag-Streit IM 900 réslámpa)



36. hétben született, ezért életének első hónapjában, oxigénterápiában részesült. 10 éves koráig rendszeresen jártak szemészeti kontrollra, ezalatt az idő alatt eltérést nem találtak.

Műtéti kezelés mellett döntöttünk, altatásban kompressziós varratokkal kombinált intracamerális SF<sub>6</sub> (kén-hexafluorid) gázfeltöltést végeztünk. Intracamerális injektált acetilkolin-kloriddal beszűkítettük a pupillát és 6 óránál basalis iridectomiát végeztünk. Az elülső csarnokba levegőbuborékot injektáltunk, hogy jobban lássuk a megvastagodott és szemitranszparens cornea hátsó felszínét és a Descemet-repedést, majd a repedésre merőlegesen pre-Descemetálisan vezetve 10/0 nejlonfonallal 4 db csomós varratot helyeztünk be a corneába. A varratok beszűrési és kivezetési pontja az ödémás és tiszta cornea határán volt. A varratokat erősen meghúztuk, hogy bevágódjanak a felpuhult stromaába és a csomókat buktattuk. Az elülső csarnokban lévő levegőt 20%-os SF<sub>6</sub> gázra cseréltük (2. és 5. ábra). A corneaödéma a posztoperatív első naptól csökkenni kezdett. A korrigált visus a posztoperatív 1. hónap végére 0,1-re javult, a 6. hónapban 0,2, a 2 éves kontrollkor 0,3 volt (3. ábra). Az As-OCT-vel mért corneavastagság az 1 hetes kontrollkor a preoperatív 1479  $\mu\text{m}$ -ról 991  $\mu\text{m}$ -re csökkent, 1 hónappal 670  $\mu\text{m}$  (6. ábra), 6 hónappal 505  $\mu\text{m}$ , 2 évvel posztoperatív pedig 530  $\mu\text{m}$  volt (7. ábra). A posztoperatív 6. hónapban eltávolítottuk a corneavarratokat. A szaruhártya struktúrája csaknem teljesen helyreállt, csupán egy finom vonalas heg volt látható az alsó paracentrális régióban, érújdonszövetképződés nélkül. A beteget rendszeresen kontrolláljuk.

## Megbeszélés

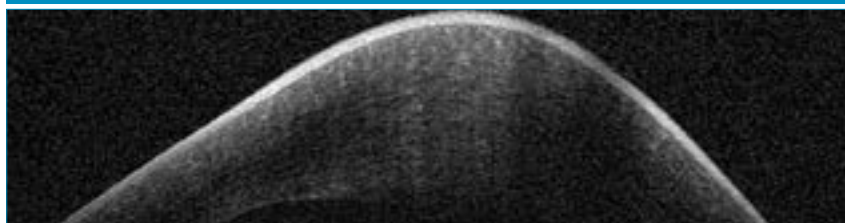
A HC vagy akut keratoconus a keratoconus-betegség ritka szövődésének. Más, nem gyulladásos, ektatikus kórképekben is előfordul, úgymint a pellucid marginális degeneráció, keratoglobus, Ter-

rien-féle marginális degeneráció, illetve leírták LASIK-asszociált és radiális keratotomia-asszociált keratectasiában, mély elülső lamelláris keratoplasztika, és perforáló keratoplasztika után is (19, 33, 36).

A HC-ről első alkalommal Terrien tett említést 1906-ban (29). A be-

tegek átlagéletkora 25 év körüli a vizsgálatok többségében (17), férfiaknál háromszor gyakrabban fordul elő. Az Egyesült Királyságban egy 2009–2010 között végzett prospektív vizsgálat szerint incidenciája 0,2%–2,8% közé tehető (8). A keratoconus hydropsszá alakulásá-

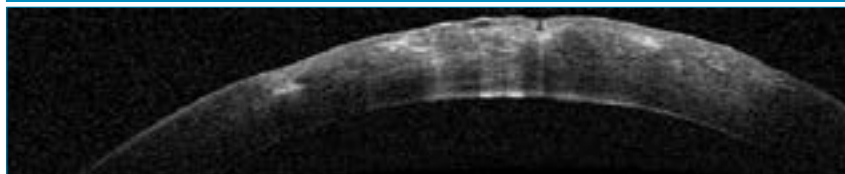
4. ábra: Hydrops corneae, 1479  $\mu\text{m}$ . Ödémás stroma és endothel, DM-szakadás nem látható (Heidelberg Spectralis As-OCT)



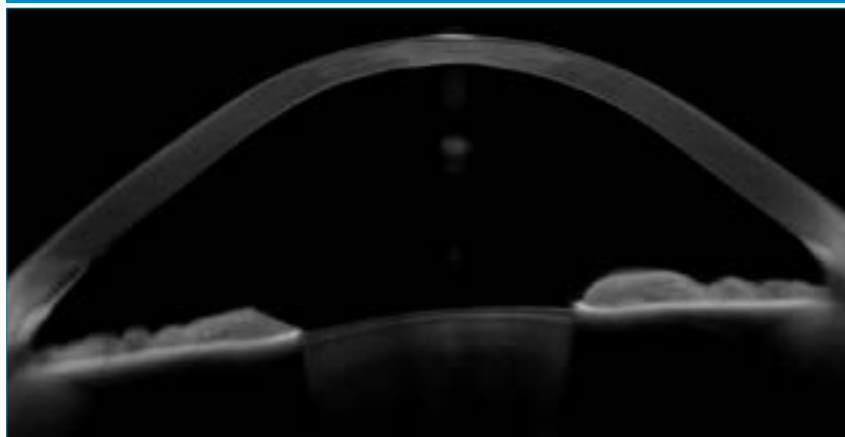
5. ábra: Posztoperatív 1 nap. Varratok a corneában. (Heidelberg Spectralis As-OCT)



6. ábra: Posztoperatív 1 hónap, 670  $\mu\text{m}$ . Normálhelyzetben lévő DM-endothel, stromaödéma megszűnt. A varratok egyenetlenné teszik a cornea felszínét (Heidelberg Spectralis As-OCT)



7. ábra: 2 éves követés után, 530  $\mu\text{m}$  (Heidelberg Spectralis Anterior)



ban több rizikófaktort azonosítottak: vernális keratoconjunctivitis, asztma, atopiás dermatitis, tanulási nehézségek, fekete bőrszín, 48 D fölötti minimum keratometriás értékek (7, 18, 35, 40). További rizikófaktor lehet a kemény gázpermeábilis kontaktlencse viselése (6), illetve a korábbi szemészeti trauma is (34).

### Patogenezis

A keratoconus progressziója során a periférián szorosan tapadó DM körkörös feszülése fokozódik (12, 37), ami a membrán és az endothelium centrális szakadásához, széleinek felpöndörödéséhez vezet. Az így létrejött nyíláson át csarnokvíz szivárog a stroma és HC-t okoz (23).

### Klinikai megjelenés

A HC jellemzően hirtelen látásromlással, markáns könnyezéssel, fájdalommal és szúrásérzéssel jelentkezik. Az elváltozás szabad szemmel is látható (13). Réslámpás vizsgálattal hyperaemiás conjunctivát látunk, jelentős epithelialis és stromális mikrocisztás ödémával. Az ödéma kiterjedése alapján 3 mm alatti, 3-5 mm, illetve 5 mm fölötti fokozatokat különítünk el. Ennek az a jelentősége, hogy a kiterjedés mérete fordított arányban áll a gyógyulási idővel és látóélességgel (7). Az elülső csarnok, az iris, és a mélyebb részek a masszív ödéma miatt általában nehezen megítélhetők.

### Kivizsgálás, kórlefolyás követése

A HC diagnózisának felállítása általában klinikai feladat. A réslámpás vizsgálattal felállított diagnózis megerősítésében elsősorban az As-OCT-vizsgálat nyújt segítséget (5). As-OCT-vel pontosan ábrázolható az elváltozás horizontális és vertikális kiterjedése, ellenőrizhetjük a behelyezett kompressziós varratok mélységét, követhetjük a HC vastagságának változását. Az As-OCT-s regisztrátumon jól látható a HC korai fázisára jellemző ödéma,

ami multiplex epithelialis mikrociszták és széles intrastromális lakunák képében jelenik meg. Az ödéma felszívódásával a mikrocisztákat és lakunákat subepithelialis hegek váltják fel, gyengén reflektív, finom, kereszteződő lineáris homályok formájában. Ezek a homályok később megvastagszanak, sűrű subepithelialis hálózatot alkotva. Bizonyítást nyert, hogy az As-OCT-vizsgálat a szövettani vizsgálat eredményei összecsengenek (21). Más szerzők sikeresen használták a HC diagnosztikájában és a kórlefolyás követésében a konfokális mikroszkópot, valamint az ultrahang-biomikroszkópot (15, 24, 27), ezek az eljárások azonban nem terjedtek el olyan széles körben, mint a fent említett As-OCT-s vizsgálat.

Differenciáldiagnosztikai szempontból az áthatoló sérüléstől, a keratoconjunctivitis vernalistól, a súlyos herpes zoster ophthalmicustól, a CMV-keratitistól, a szürkehályogműtét utáni remanescens magdarábtól, illetve a Fuchs endothelialis disztrófia végstadiumától kell elkülöníteni a HC-t (4, 16, 42).

### Konzervatív terápia

A HC konzervatív terápiája ma már nem tekinthető korszerűnek. A kezelés 2-4 hónapig tart (19), a beteg számára kellemetlen lehet és gyakran lép fel komplikáció. Pszeudociszták képződnek, a kiszakadt bullák területe pedig fertőzés melegegya lehet. A tartósan fennálló ödéma emellett nagyban növeli a nem kívánt cornea-vaszkularizáció kialakulásának valószínűségét és lecsökkenti a későbbi esetleges szaruhártya-átültetés után a donor túlélésének esélyét. A konzervatív eljárások között tartjuk számon a nyomókötetést, a terápiás kontaktlencse-illesztést (14), a hipertóniás sóoldat csepegtetését és a kortikoszteroid cseppek használatát. A kortikoszteroidok pozitív hatásai között említendő, hogy csökkentik a gyulladást és elősegítik a cornea endotheliumának működését, valamint késleltetik a neovaszkula-

rizáció kialakulását. Hosszú távú használat esetén ugyanakkor másodlagos glaukóma, katarakta, és infektív keratitis léphet fel (14).

### Sebészi kezelés

A HC-vel kapcsolatban az irodalom számos különböző sebészi eljárást említ. Az intracamerális gázfeltöltést, a kompressziós varratok behelyezését, és az előbbi kettő kombinációját, valamint a mini-Desce-met-membrán endothelialis keratoplasztikát (mini-DMEK) az akut fázisban végezzük, még a perforáló keratoplasztikát (PKP) és a mély elülső lamelláris keratoplasztikát (DALK) a konzervatív kezelést követően, vagy az akut sebészi ellátás után a látóélesség további rehabilitációja céljából választhatjuk.

A PKP indikációs gyakoriságát tekintve Nyugat-Európában és Ausztráliában a keratoconus áll első helyen (25). Több nagyobb tanulmány is összehasonlította a PKP sikerességét a korábban HC-vel kezelt, illetve a korábban HC-vel nem kezelt keratoconusos szemek esetében (1, 9, 26, 38). A korábban HC-vel kezelt szemeknél magasabb volt az endothelialis kilökődési reakciók száma, valószínűleg a neovaszkularizáció, illetve a vernalis keratoconjunctivitis gyakorisága miatt. A hosszú távú graft-túlélési időt tekintve azonban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (1, 9, 26).

A PKP alternatívájaként módosított DALK is végezhető a post-HC-ben. Ez a műtéti beavatkozás technikailag nagyobb kihívást jelent, mint a PKP. Nem könnyű a változó mélységű és sűrűségű hegyszövetben közel a DM-ig preparálni, és emiatt gyakori a mikroperforáció (20).

Korábban a jelen közlemény szerzői is végeztek PKP-t a HC akut fázisában. A műtét technikailag nem volt könnyű, mert a recipiens széle ilyenkor óhatatlanul egyenlőtlen vastagságú és keménységű volt, a közép- és hosszú távú eredmények pedig mind optikailag, mind a graft ereződése szempontjából nem vol-

tak kielégítőek. Fontos ezért még egyszer hangsúlyozni, hogy mind a PKP-t, mind a DALK-ot jó eredménnyel csak ödémamentes, a HC akut fázisán túljutott corneán érdemes végezni. Modern megközelítésben a továbbiakban ismertett sebészi eljárások valamelyikét kell választani abból a célból, hogy megszüntessük a cornealis ödémát.

### Intracamerális gázfeltöltés

Az elülső csarnokba juttatott levegőnek vagy gáznak két előnye van: segíti a DM kisimulását és nyomást gyakorol a DM-re és a duzzadó stromára (10, 28). A tiszta levegő hátránya, hogy gyorsan (3 nap alatt) felszívódik. Nem expandáló levegő-gáz keverék használatával nagyjából 10 napos tamponádot tudunk biztosítani. A kén-hexafluorid (SF<sub>6</sub>) és a perfluoropropán (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) gáz alkalmazása általánosan elterjedt (22, 31, 32). *Basu és munkatársai* összehasonlító vizsgálatot végeztek HC-betegeken (10). Az első betegcsoportot 14%-os C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>-cal kezelték, míg a másik karon konzervatív kezelést írtak elő. A sebészileg kezelt esetekben a corneaödéma statisztikailag szignifikáns, gyorsabb felszívódását tapasztalták. Kórszövettani vizsgálatok igazolják, hogy a gyógyult HC esetén a DM stromához való tapadása jobb az intracamerális gáz használata után, mint kezelés nélkül (10). Az intracamerális gázfeltöltés előtt művi gyöki iridectomia elvégzését javasolják, akut zug elzáródás kivédése érdekében (*Urrets-Zavala-szindróma*) (3). Fontos továbbá, hogy a gázt az elülső csarnokba egyetlen buborékban juttassuk be – az apró buborékok nem gyakorolnak elégséges

nyomást az DM-endothelre, illetve a stromába szivároghatnak (10).

### Kompressziós varratok és intracamerális gázfeltöltés

E kombinált módszert *Rajamaran és munkatársai* írták le (30). A kompressziós varratok alapvető célja, hogy közelítse az elszakadt DM-széleket, és elősegítse a DM-stromához való illeszkedését. Egy nagy esetszámmú (43 szem) retrospektív tanulmány szerint az ödéma átlagosan 14,8±3,5 nap alatt szívódott fel, az átlagos cornea vastagsága a preoperatív 1437 µm-ről posztoperatív 543 µm-re csökkent (39).

A varratok a szaruhártya teljes vastagságában vagy pre-DM is elhelyezhetők, számuk lehet egy vagy több az ödéma kiterjedésének függvényében (37, 41). Kiseb HC esetén párhuzamosan beöltött varratok, a szinte teljes corneafelszínt érintő hydrops esetén négyzettrácsalakú, minden kvadránst érintő mintázat kialakítása javasolt. A kompressziós varratok megelőzik a levegő stromába való szivárgását, az intracamerális gáz pedig megakadályozza az elülső csarnok sekélylé válását a posztoperatív időszakban.

Kompressziós varratok önálló, sikeres használatát is leírták egyes esetekben. Teljes vastagságú varratok esetén viszkoelasztikus anyagot juttatnak az elülső csarnokba a lencse védelmére, pre-DM-varratok esetén pedig levegőbuborékot injektálnak a varratbehelyezés jobb vizualizálása, és a DM-szakadás jobb láthatósága érdekében (37, 41).

Mini-Descemet Membrán Endothelialis Keratoplasztika (mini-DMEK). *Bachmann és munkatársai* DMEK-et alkalmaztak a szakadt

DM pótlására (5). A technika intraoperatív OCT-vel felszerelt mikroszkópot igényel, mivel csak ennek segítségével érhető el, hogy a lamelláris graft a megfelelő helyre és endothelialis felszínével lefelé tapadjon fel az ödémás, átlátszatlan recipiensre (5). A módszer rutin klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságát majd a jövő dönti el (5).

### Következtetés

Jelen pillanatban az akut HC kezelését illetően nincs egyértelmű szakmai konszenzus. Azt azonban a szakma legtöbb képviselője elfogadja, hogy a kórképpel összefüggő vízenyő felszívódását leggyorsabban intracamerális gázfeltöltéssel, kompressziós varratok behelyezéssel, vagy az előbbi két beavatkozás kombinációjával érhetjük el. Amennyiben ezen eljárásokkal nem sikerül kielégítően helyreállítani a látásfunkciót, második lépcsőben PKP vagy módosított DALK végezhető. Esetünkben a fiatal férfibeteg akut HC-je jól reagált az intracamerális gázfeltöltésre és a kompressziós varratok behelyezésére, ezért saját tapasztalatunkra alapozva is javasoljuk a fenti eljárást, mint választandó első műtéti beavatkozást e ritka kórkép sebészi kezelésére.

### Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy a speciális esetet ismertető közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

### IRODALOM

1. Akova YA, Dabil H, Kavalcioglu O, Duman S. Clinical features and keratoplasty results in keratoconus complicated by acute hydrops. *Ocular immunology and inflammation* 2000; 8(2): 101–9.
2. Al Suhaibani AH, Al-Rajhi AA, Al-Motowa S, Wagoner MD. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops

associated with keratoconus. *The British journal of ophthalmology* 2007; 91(7): 984–5. <http://doi.org/10.1136/bjo.2005.085878>

3. Aralikatti AK, Tomlins PJ, Shah S. Urrets-Zavalia syndrome following intracamerál C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> injection for acute corneal hydrops. *Clinical & experimental ophthalmology* 2008; 36(2): 198–9.

<http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01687.x>

4. Arenas E, Mieth A, Munoz D. Combined intrastromal injection of ganciclovir and depot betamethasone for the management of nummular keratitis: Case series. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2019; 94 (7): 347–51. <http://doi.org/10.1016/j.oftal.2019.01.009>
5. Bachmann B, Handel A, Siebelmann S, Matthaer M, Cursiefen C. Mini-Des-cemet Membrane Endothelial Keratoplasty for the Early Treatment of Acute Corneal Hydrops in Keratoconus. *Cornea* 2019 Aug; 38(8): 1043–1048. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002001>
6. Barr JT, Zadnik K, Wilson BS, Edrington TB, Everett DF, Fink BA, et al. Factors associated with corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea* 2000; 19(4): 501–7. <http://doi.org/10.1097/00003226-200007000-00020>
7. Barsam A, Brennan N, Petrushkin H, Xing W, Quartilho A, Bunce C, et al. Case-control study of risk factors for acute corneal hydrops in keratoconus. *The British journal of ophthalmology* 2017; 101(4): 499–502. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308251>
8. Barsam A, Petrushkin H, Brennan N, Bunce C, Xing W, Foot B, et al. Acute corneal hydrops in keratoconus: a national prospective study of incidence and management. *Eye* 2015; 29(4): 469–74. <http://doi.org/10.1038/eye.2014.333>
9. Basu S, Reddy JC, Vaddavalli PK, Vemuganti GK, Sangwan VS. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus with resolved corneal hydrops. *Cornea* 2012; 31(6): 615–20. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823d03e3>
10. Basu S, Vaddavalli PK, Ramappa M, Shah S, Murthy SI, Sangwan VS. Intracameral perfluoropropane gas in the treatment of acute corneal hydrops. *Ophthalmology* 2011; 118(5): 934–9. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.030>
11. Basu S, Vaddavalli PK, Vemuganti GK, Ali MH, Murthy SI. Anterior segment optical coherence tomography features of acute corneal hydrops. *Cornea* 2012; 31(5): 479–85. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318223988e>
12. Bron AJ. Keratoconus. *Cornea* 1988; 7(3): 163–9.
13. Cameron JA, Al-Rajhi AA, Badr IA. Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989; 96(11): 1615–23. [http://doi.org/10.1016/s0161-6420\(89\)32677-7](http://doi.org/10.1016/s0161-6420(89)32677-7)
14. Carter JB, Jones DB, Wilhelmus KR. Acute hydrops in pellucid marginal corneal degeneration. *American journal of ophthalmology* 1989; 107(2): 167–70. [http://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90217-1](http://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90217-1)
15. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *The ocular surface* 2017; 15(1): 15–47. <http://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.09.004>
16. Faith SC, Durrani AF, Jhanji V. Cytomegalovirus keratitis. *Current opinion in ophthalmology* 2018; 29(4): 373–7. <http://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000481>
17. Fan Gaskin JC, Patel DV, McGhee CN. Acute corneal hydrops in keratoconus – new perspectives. *American journal of ophthalmology* 2014; 157(5): 921–8. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.01.017>
18. Galin MA, Berger R. Atopy and keratoconus. *American journal of ophthalmology* 1958; 45(6): 904–6. [http://doi.org/10.1016/0002-9394\(58\)90403-3](http://doi.org/10.1016/0002-9394(58)90403-3)
19. Grewal S, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Acute hydrops in the corneal ectasias: associated factors and outcomes. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1999; 97: 187–98; discussion 98–203.
20. Jacob S, Narasimhan S, Agarwal A, Sambath J, Umamaheshwari G, Saijimal AI. Primary Modified Pseudophakic Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Acute Corneal Hydrops. *Cornea* 2018; 37(10): 1328–33. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001693>
21. Kallel S, Tahiri Joutei Hassani R, Liang H, Baudouin C, Labbe A. “En face” anterior segment optical coherence tomography findings in acute corneal hydrops. *Journal francais d'ophtalmologie* 2014; 37(8): 605–12. <http://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.04.008>
22. Kaushal S, Sharma N, Vajpayee RB. Treatment of acute corneal hydrops with intracameral C3F8 in a patient of pellucid marginal degeneration with keratoglobus. *Clinical & experimental ophthalmology* 2007; 35(8): 697–9. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01579.x>
23. Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, Leibowitz HM. The human corneal endothelium in keratoconus: A specular microscopic study. *Archives of ophthalmology* 1979; 97(10): 1867–9. <http://doi.org/10.1001/archophth.1979.01020020315005>
24. Lockington D, Fan Gaskin JC, McGhee CN, Patel DV. A prospective study of acute corneal hydrops by in vivo confocal microscopy in a New Zealand population with keratoconus. *The British journal of ophthalmology* 2014; 98(9): 1296–302. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304145>
25. Matthaer M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation* 2017; 101(6): 1387–99. <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000001281>
26. Meyer JJ, Gokul A, Crawford AZ, McGhee CNJ. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus With and Without Resolved Corneal Hydrops: Long-term Results. *American journal of ophthalmology* 2016; 169: 282–9. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.07.001>
27. Nakagawa T, Maeda N, Okazaki N, Hori Y, Nishida K, Tano Y. Ultrasound biomicroscopic examination of acute hydrops in patients with keratoconus. *American journal of ophthalmology* 2006; 141(6): 1134–6. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.12.043>
28. Panda A, Aggarwal A, Madhavi P, Wagh VB, Dada T, Kumar A, et al. Management of acute corneal hydrops secondary to keratoconus with intracameral injection of sulfur hexafluoride (SF6). *Cornea* 2007; 26(9): 1067–9. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31805444ba>
29. Pierse D, Eustace P. Acute keratoconus in mongols. *The British journal of ophthalmology* 1971; 55(1): 50–4. <http://doi.org/10.1136/bjo.55.1.50>
30. Rajaraman R, Singh S, Raghavan A, Karkhanis A. Efficacy and safety of intracameral perfluoropropane (C3F8) tamponade and compression sutures for the management of acute corneal hydrops. *Cornea* 2009; 28(3): 317–20. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31818ada0b>
31. Sayadi JJ, Lam H, Lin CC, Myung D. Management of acute corneal hydrops with intracameral gas injection. *American journal of ophthalmology case reports* 2020; 20: 100994. <http://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100994>
32. Shah SG, Sridhar MS, Sangwan VS. Acute corneal hydrops treated by intracameral injection of perfluoropropane (C3F8) gas. *American journal of ophthalmology* 2005; 139(2): 368–70. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.07.059>
33. Sharma N, Maharana PK, Jhanji V, Vajpayee RB. Management of acute corneal hydrops in ectatic corneal disorders. *Current opinion in ophthalmology* 2012; 23(4): 317–23. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.008>
34. Sharma R, Titiyal JS, Prakash G, Sharma N, Tandon R, Vajpayee RB. Clinical profile and risk factors for keratoplasty and development of hydrops in north Indian patients with keratoconus. *Cornea* 2009; 28(4): 367–70. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31818cd077>
35. Spencer WH, Fisher JJ. The association of keratoconus with atopic dermatitis. *American journal of ophthalmology* 1959; 47(3): 332–44. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76533-x](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76533-x)
36. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology* 2004; 111(6): 1102–7. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.09.035>
37. Subudhi P, Khan Z, Subudhi BNR, Sitaram S. To show the efficacy of compressive sutures alone in the management of acute hydrops in a keratoconus patient. *BMJ case reports* 2017; 2017. <http://doi.org/10.1136/bcr-2016-218843>
38. Tuft SJ, Gregory WM, Buckley RJ. Acute corneal hydrops in keratoconus. *Ophthalmology* 1994; 101(10): 1738–44. [http://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31110-9](http://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31110-9)
39. Vohra V, Shetty R, James E, Kundu G, D'Souza S. Evaluating the safety and efficacy of compression sutures with intracameral perfluoropropane (C3F8) in the management of acute corneal hydrops. *International ophthalmology* 2021; 41(6): 2027–31. <http://doi.org/10.1007/s10792-021-01758-5>
40. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye* 2008; 22(4): 534–41. <http://doi.org/10.1038/sj.eye.6702692>
41. Yahia Cherif H, Guedry J, Afriat M, Delcampe A, Attal P, Gross H, et al. Efficacy and safety of pre-Desemet's membrane sutures for the management of acute corneal hydrops in keratoconus. *The British journal of ophthalmology* 2015; 99(6): 773–7. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306287>
42. Zhuang M, Fan W, Xie P, Yuan ST, Liu QH, Zhao C. Evaluation of the safety and quality of day-case cataract surgery based on 4151 cases. *International journal of ophthalmology* 2019; 12(2): 291–5. <http://doi.org/10.18240/ijo.2019.02.17>

# A carotis-szűkület hatása a retina érhálózatának sűrűségére OCT-angioigráfiás vizsgálatok során

ISTVÁN LILLA DR., CZAKÓ CECÍLIA DR., GYENES ANDREA DR.,  
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., KOVÁCS ILLÉS DR.

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

**Bevezetés:** A carotis-szűkület a nyugati világban a halálozás és a tartós egészségkárosodás egyik vezető oka. A betegség a szisztémás ateroszklerózis következménye, amely az idősödő populáció nagy részét érinti. Az optikai koherencia tomográfia-angiográfia (OCTA) egy új vizsgálómódszer a retinalis érhálózat vizsgálatára. A gyors, könnyen megismételhető, nem invazív vizsgálat segítségével kvalitatív és kvantitatív információt nyerhetünk a mikrokeringésről. Az agyi- és retinalis keringés hasonló anatómiai, fiziológiai és embriológiai tulajdonságokkal bír, így a retina mikrokeringésének vizsgálata egyedülálló lehetőséget nyújt az agyi kisérbetegségek patogenezisének *in vivo* tanulmányozására.

**Módszerek:** Jelen vizsgálatunk során 56, carotis-szűkületes beteg 112 szemének OCTA-adatait hasonlítottuk össze 45 egészséges kontrollszemély adataival. A vizsgálatok során három egymást követő, 3×3 mm-es felvételt készítettünk a makula területéről, majd ezeken vizsgáltuk az érhálózat sűrűségét.

**Eredmények:** Megállapítottuk, hogy a képminőség jelentősen befolyásolja a mért adatokat, ezzel ismételtén alátámasztva korábbi vizsgálataink eredményeit. Továbbá leírtuk, hogy a felszínes retinalis érhálózat sűrűsége a carotis-szűkületes csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

**Következtetések:** Eredményeink alátámasztják, hogy a szignifikáns carotis-szűkület meglete összefüggést mutat a mikrocirkuláció változásaival. Az OCTA-vizsgálat segítségünkre lehet az agyi keringés állapotának megítélésére a retinalis érhálózat finom eltéréseinek detektálásával.

## The effect of carotid artery stenosis on retinal microcirculation with optical coherence tomography angiography

**Introduction:** Carotid artery stenosis (CAS) is among the leading causes of mortality and permanent disabilities in the Western world. CAS is a consequence of systemic atherosclerotic disease affecting the majority of the aging population. Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a novel imaging technique for visualizing retinal blood flow. It is a non-invasive and fast method for qualitative and quantitative assessment of the microcirculation. Cerebral and retinal circulation share similar anatomy, physiology and embryology, thus retinal microvasculature provides a unique opportunity to study pathogenesis of cerebral small vessel disease *in vivo*.

**Methods:** A total of 112 eyes of 56 patients with significant carotid stenosis and 90 eyes of 45 healthy control subjects were included in the study. We obtained three consecutive 3×3 mm scans of the macular area and evaluated the vessel density.

**Results:** Supporting the results of our previous studies, we found that image quality influences the measured data, significantly. Furthermore, we described that the density of the superficial retinal vascular network in the carotid stenosis group was significantly lower compared to the control group.

**Conclusion:** Our results confirm that the presence of significant carotid stenosis correlates with changes in the microcirculation. OCTA might help in the assessment of cerebral circulation in patients with CAS due to its ability to detect subtle changes in retinal microcirculation.

### KULCSSZAVAK

optikai koherencia tomográfias angiográfia, carotis-szűkület

### KEYWORDS

optical coherence tomography angiography, carotid stenosis

## Bevezetés

A carotis-szűkület (carotid artery stenosis – CAS) a legjelentősebb egészségügyi problémák egyike, tekintettel arra, hogy igen gyakran vezet átmeneti iszkémiás roham (transient ischemic attack – TIA) vagy iszkémiás stroke kialakulásához, amely a halálozás és a tartós egészségkárosodás egyik vezető oka (2, 5). A legjelentősebb rizikófaktorok az 50 év fölötti életkor, hyperlipidaemia, dohányzás, koszorúér-betegség, perifériás artériás betegség, korábbi stroke vagy TIA a beteg anamnézisében, vagy a családtagok körében 60 éves kor előtt bekövetkező kardiovaszkuláris esemény (18). A kezelés történhet konzervatív módon vagy sebészi úton. A tünetmentes esetekben, amikor a szűkület mértéke 70% alatti, vagy ha a sebészi beavatkozás rizikója túl magas a várható előnyökhöz képest, a konzervatív terápia választandó. Amennyiben műtetre kerül sor, az elsődlegesen választandó módszer az endarterectomia, köszönhetően az alacsonyabb perioperatív stroke előfordulási aránynak (3, 12).

A CAS diagnosztikájában jelenleg a Duplex ultrahang az aranystandard, amelynek segítségével morfológiai információt is nyerhetünk, valamint a szűkület mértékének számszerűsítését is lehetővé teszi, azonban a módszer megbízhatóságát számos emberi tényező befolyásolja (17). A CT- és MR-angiográfia objektívebb vizsgálómódszerek, amelyek jelenleg főként a rekonstrukció tervezésében használatosak. A carotisbetegség több úton vezethet szemészeti szövődmények kialakulásához, amelyek gyakran közelgő agyi történések előjelei lehetnek. A keringés átmeneti zavara amaurosis fugax-hoz vezet, amely egyoldali fájdalommentes látásvesztés, ami többnyire másodperceken vagy percekben belül spontán oldódik. Az azonos oldali carotis internából származó embólus elzárhatja a retinát ellátó ereket, így okozva tartós látásvesztést vagy látótérkiesést az érintett artéria ellátási területétől függően. A carotisbetegség kró-

nikus hipoperfúzió útján okuláris iszkémia kialakulásához vezethet, ami egy erős fájdalommal kísért, fokozatosan progrediáló látásromlás. Azonban a tünetmentes formákban is előfordulhat agyi- és a szemet érintő keringészavar, amelyek kimutatására a jelenlegi klinikai gyakorlatban használt vizsgálómódszerek szenzitivitása nem megfelelő.

A CAS szemészeti szövődményeinek vizsgálata hagyományosan réslámpás vizsgálattal és szemfenékvizsgálattal történt. Az erek vizualizálására fluoreszein-angiográfia volt az elsődleges vizsgálómódszer, amely során intravénásan beadott festékanyag használatával történt az erek leképezése. Az optikai koherencia tomográfia-angiográfia (OCTA) egy új módszer a retina és chorioidea keringésének vizsgálatára. A vizsgálat festékanyag beadása nélkül, mozgás-kontraszt elv alapján képezi le az érhalózatot. Az OCTA gyorsan elvégezhető, nem invazív vizsgálat lévén bármikor könnyen megismételhető a betegek követése során. Számos vizsgálat leírta a módszer pontosságát és a mért paraméterek reprodukálhatóságát egészséges egyének esetében (1, 4, 11, 16, 21, 23, 24) csak úgy, mint diabéteszes betegek (6), glaukómások (22), iszkémiás opticus neuropathia (20) vagy a retina keringési betegségeinek (10, 15) esetén. Fontos azonban szem előtt tartani, hogy a képminőség jelentősen befolyásolja a mérési hibát (8, 13, 18) és a mért paramétereket (9) is, így felvetődik egy korrekciós faktor bevezetésének szükségessége a hosszú távú követés során.

Jelen vizsgálatunk során célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy carotis-szűkületes betegek OCT-angiográfias vizsgálatával kimutatható-e a csökkent retina keringés az egészséges populációhoz viszonyítva.

## Betegek és módszerek

A prospektív keresztmetszeti vizsgálatba 56 carotis-szűkületes beteget valamint 45 egészséges

kontrollszemélyt vontunk be a Semmelweis Egyetem Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszéken valamint a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika retina ambulanciáján vizsgált betegek közül. A tanulmány a Helsinki Deklaráció elveinek figyelembevételével, valamint a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyével zajlott. A résztvevők mindegyike beleegyező nyilatkozatot írt alá.

A bevonási kritériumok a következők voltak: egyoldali szignifikáns carotis-szűkület ( $\geq 70\%$ ) és tervezett endarterectomia. Kizárási kritérium volt az ismert szemészeti betegség (úgy mint időskori makuladegeneráció, glaukóma, vitreomacularis határfelcsúszás-betegségei), korábban beadott anti-VEGF-injekció, vagy klinikailag szignifikáns lencsehomály megléte.

A vizsgálati alanyok mindkét szeméről három egymást követő,  $3 \times 3$  mm nagyságú OCT-angiográfias felvétel történt a makula területéről. A felvételeket standardizált körülmények között ugyanazon gyakorlott személy végezte. A vizsgálatokat AngioVue OCTA-készülékkel (RTVue-XR Avanti, Optovue, Fremont, CA, USA) végeztük. A mozgási műtermékeket és szegmentációs hibákat tartalmazó képeket kizártuk. A tanulmányba csak azokat a szemeket vontuk be, ahol a készülék által meghatározott képminőség (scan quality – SQ) magasabb volt, mint 5.

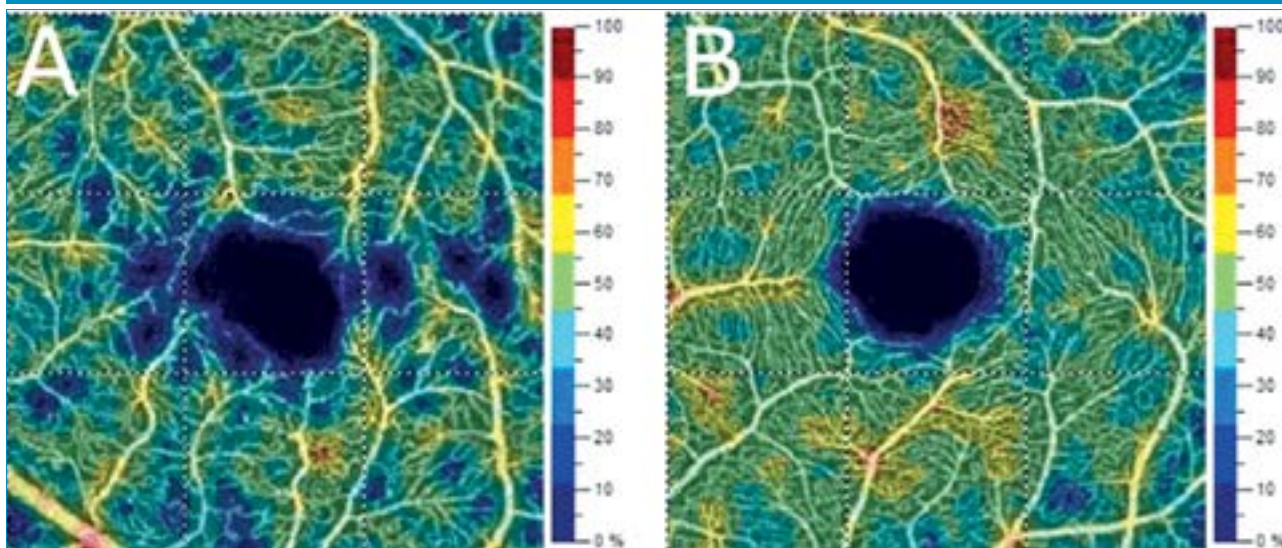
A statisztikai analízist SPSS program segítségével végeztük (SPSS 23.0, IBM, Armonk, NY, USA). Az eredményeket többváltozós regressziós modellben elemeztük, a képminőséget kontroll alatt tartva.

## Eredmények

Összesen 56 carotis-szűkületes beteg 112 szemét és 45 egészséges személy 90 szemét vizsgálatuk. A két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az életkor és a nem tekintetében.

Az SQ-értékek 6 és 10 között voltak, az átlagos SQ  $7,45 \pm 1,01$  volt.

1. ábra: A készülék színekódolt képek segítségével ábrázolja az érhálózat sűrűségét, ahol a melegebb színek jelzik a nagyobb érsűrűségű területeket. Megfigyelhető a különbség a carotis-szűkületben szenvedő beteg szeméről (A) valamint a kontrollszemről (B) készült felvétel között (VD: 41,3% vs. 45,9%)



A carotis-szűkületes csoportban a képminőség tekintetében nem volt különbség a szűkületes oldal és az ellenoldal között ( $7,49 \pm 0,99$  vs.  $7,41 \pm 1,01$ ;  $p=0,12$ ). A képminőség változása mindkét csoportban szignifikáns hatással volt az érsűrűség (vessel density – VD) mért értékére, az SQ egységnyi növekedésével a VD-érték növekedését figyeltük meg ( $2,392\% \pm 0,097\%$ ;  $p<0,001$ ). Ez a növekedés mindkét szemem megfigyelhető volt.

A képminőséget kontroll alatt tartva elemeztük az érhálózat sűrűségét a felszínes rétegekben és a VD szignifikáns csökkenését találtuk a kontrollcsoporthoz viszonyítva ( $4,32 \pm 0,356\%$ ;  $p<0,001$ ).

## Következtetések

Jelen tanulmányunkban kimutattuk, hogy szignifikáns carotis-szűkület fennállása esetén a retinalis érhálózat sűrűsége jelentősen csökkent az egészséges kontrollszemeken mért értékekhez képest. Az általunk leírt, 4% fölötti csökkenés igen jelentős mértékű figyelembe véve azt, hogy egyéb, a mikrokeringést befolyásoló betegségekben, például diabéteszben ennél kisebb mértékű befolyásoló hatást írtak le (7). A csökkenés a szűkület oldalán, il-

letve az ellenoldalon is megfigyelhető volt. A szimmetrikus csökkenés hátterében feltehetően a Willis-kör keringésének a szűkület hatására bekövetkező átrendeződése állhat, azonban ennek alátámasztására további vizsgálatok szükségesek. Ismét megerősítettük, hogy a képminőség szignifikánsan befolyásolja a mért értékeket, így a további OCTA-vizsgálatok értékelés során is figyelembe kell venni.

A központi idegrendszer részeként a retina vizsgálata egyedülálló lehetőséget nyújt a mikrocirkuláció *in vivo* értékelésére. Az utóbbi évtizedekben a retina képalkotó vizsgálatára alkalmazott módszerek jelentős fejlődése új lehetőségeket biztosít az orvosok és kutatók számára, hogy betekintést nyerjenek az agyi érrendszeri patológiák kialakulásába és progressziójába. Korábban az anamnézis ismeretén kívül hagyományos vizsgálómódszerek segítették a keringési betegségek szemészeti szövődményeinek felismerését úgymint réslámpás- és szemfenékvizsgálat, valamint fluoreszcein-angiográfia, amely egy invazív vizsgálat a retinalis érhálózat vizualizására. Az OCTA alacsony koherenciájú interferometria segítségével képezi le a retina szerkezetét (19). Nagy felbontású kereszt-

metszeti képeken vizsgálhatjuk a retina rétegeit, míg ezzel egy időben keringési információt is nyerünk ugyanazon területről. Az OCTA egy gyors, nem invazív, könnyen ismételhető vizsgálat, amely alkalmasnak bizonyult a szemfenéki keringést érintő betegségek felismerésére és utánkövetésére. A módszer a mozgás kontraszt elv segítségével képezi le az érhálózatot. A makulátájon, illetve a peripapilláris területen az eredmények kvantitatív értékelésére is lehetőséget nyújt a strukturális eltérések detektálása mellett. A szoftver minden felvételt automatikusan egy képminőséget leíró értékkel (SQ) jellemez a rögzített kép jelintenzitásának megfelelően. Az SQ-értéket számos tényező befolyásolja, többek között a törőközegek borúsága, pislogásból vagy szemmozgásokból adódó műtermékek, valamint a vizsgáló személye. Az SQ-érték egy mértékegység nélküli paraméter, amely egy 1–10 közötti skálán értékeli a képminőséget, a jobb minőségű képeket magasabb számmal jelölve. Mivel a képminőség jelentősen befolyásolja a mért OCTA-paramétereket, az eredmények értékelésekor a megbízható eredmények érdekében feltétlenül szükséges a figyelembe vétele.

Korábbi vizsgálataink során leírtuk, hogy carotis-szűkületes betegek esetében számos szisztémás faktor befolyásolja a retinalis keringést (14). A rizikófaktorok befolyásoló hatására a legszenzitívabb paraméternek a felszínes érhalózatban mért kapilláris sűrűség bizonyult. Jelen vizsgálat során, egészséges kontrollszemélyekkel összehasonlítva ismét megállapítottuk, hogy a retina felszíni rétegeiben mért VD-érték vizsgálata alkalmasnak bizonyul a carotis-szűkület szemfenéki keringésre kifejtett hatásának detektálására.

A vizsgálat limitációi közé tartozik, hogy a méréseket egy bizonyos tí-

pusú OCT-készülékkel végeztük, ami megnehezíti az eredményeink általánosítását. Azonban az eredményeink egyértelműen alátámasztják, hogy van összefüggés a tünetmentes carotis-szűkület megléte és a szemfenéki érhalózat-sűrűség között. További, nagyobb betegcsoportokon végzett vizsgálatok szükségesek az eredmények megerősítésére, valamint az agyi keringéssel való összefüggés felmérésére. Minden olyan eredmény kiemelkedő jelentőségű, ami az intracranialis keringés valós változásait képes detektálni, és a jövőbeli tanulmányok segítségünkre lehetnek az OCT-angiográfia ebben való lehetséges

szerepének felmérésében. Véleményünk szerint az OCTA-vizsgálat diagnosztikus alkalmazása megfelelő módszer lehet a tünetmentes carotis-szűkületes betegek progressziójának és kezelésének pontosabb értékelésére.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy eredeti közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## IRODALOM

1. Al-Sheikh M, Tepelus TC, Nazikyan T, Sadda SR. Repeatability of automated vessel density measurements using optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 04 2017; 101(4): 449–452. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308764>
2. Ay H, Arsava EM, Andsberg G, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke* Dec 2014; 45(12): 3589–96. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007362>
3. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* Jul 2010; 363(1): 11–23. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0912321>
4. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 07. 01. 2016; 57(9): OCT211–23. <http://doi.org/10.1167/iovs.15-18793>
5. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 2013; 40(1): 36–41. <http://doi.org/10.1159/000341410>
6. Czákó C, Sándor G, Ecsedy M, et al. Intrasession and Between-Visit Variability of Retinal Vessel Density Values Measured with OCT Angiography in Diabetic Patients. *Sci Rep* Jul 13 2018; 8(1): 10598. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-28994-7>
7. Czákó C, Sándor GL, Ecsedy M, et al. Evaluation of diabetic microangiopathy using optical coherence tomography angiography. *Orv Hetil* Feb 2018; 159(8): 320–326. <http://doi.org/10.1556/650.2018.30962>
8. Czákó C, István L, Ecsedy M, et al. The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *Int J Retina Vitreous* 2019; 5: 46. <http://doi.org/10.1186/s40942-019-0197-4>
9. Czákó C, István L, Benyó F, et al. The Impact of Deterministic Signal Loss on OCT Angiography Measurements. *Transl Vis Sci Technol* Apr 2020; 9(5): 10. <http://doi.org/10.1167/tvst.9.5.10>
10. Dégi R. Az optikai koherencia tomográfia angiográfia szerepe a retina és a chorioidea betegségeinek diagnosztikájában. *Szemészet* 2017; 154(4): 170–179.
11. Guo J, She X, Liu X, Sun X. Repeatability and Reproducibility of Foveal Avascular Zone Area Measurements Using AngioPlex Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Subjects. *Ophthalmologica* 2017; 237(1): 21–28. <http://doi.org/10.1159/000453112>
12. Hill MD, Brooks W, Mackey A, et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* Dec 2012; 126(25): 3054–61. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120030>
13. Holló G. Influence of Posterior Subcapsular Cataract on Structural OCT and OCT Angiography Vessel Density Measurements in the Peripapillary Retina. *J Glaucoma* 04 2019; 28(4): e61–e63. <http://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001147>
14. István L, Czákó C, Benyó F, et al. The effect of systemic factors on retinal blood flow in patients with carotid stenosis: an optical coherence tomography angiography study. *Geroscience* 02 2022; 44(1): 389–401. <http://doi.org/10.1007/s11357-021-00492-1>
15. Lee M, Kim KM, Lim HB, Jo YJ, Kim JY. Repeatability of vessel density measurements using optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 704–710. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312516>
16. Lei J, Durbin MK, Shi Y, et al. Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images. *JAMA Ophthalmol* 10 01 2017; 135(10): 1092–1098. <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.3431>
17. Lui EY, Steinman AH, Cobbald RS, Johnston KW. Human factors as a source of error in peak Doppler velocity measurement. *J Vasc Surg* Nov 2005; 42(5): 972–9. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.07.014>
18. Mathiesen EB, Joakimsen O, Børnaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(1): 44–51. <http://doi.org/10.1159/000047680>
19. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve – a review. *Clin Exp Ophthalmol* Jan 2009; 37(1): 90–9. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02015.x>
20. Sharma S, Ang M, Najjar RP, et al. Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 08 2017; 101(8): 1045–1051. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309245>
21. Shihara H, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Reproducibility and differences in area of foveal avascular zone measured by three different optical coherence tomographic angiography instruments. *Sci Rep* 08 29 2017; 7(1): 9853. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09255-5>
22. Van Melkebeke L, Barbosa-Breda J, Huygens M, Stalmans I. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma: A Review. *Ophthalmic Res* 2018; 60: 139–151. <http://doi.org/10.1159/000488495>
23. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol* 03 2018; 102(3): 352–357. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310637>
24. Yanik Odabaş Ö, Demirel S, Özmert E, Batioğlu F. Repeatability of Automated Vessel Density and Superficial and Deep Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography: Diurnal Findings. *Retina* Jun 2018; 38(6): 1238–1245. <http://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001671>
25. Yu JJ, Camino A, Liu L, et al. Signal Strength Reduction Effects in OCT Angiography. *Ophthalmol Retina* 10 2019; 3(10): 835–842. <http://doi.org/10.1016/j.oret.2019.04.029>

## LEVELEZÉSI CÍM

Dr. István Lilla, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika  
1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: lilla.istvan@gmail.com

# Kétoldali COVID-19-asszociált papillitis esetének bemutatása

KNÉZY KRISZTINA DR., TAKÁCS ÁGNES DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

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

**Célkitűzés:** COVID-19 betegség során kialakult kétoldali papillitis esetének ismertetése.

**Módszer:** 44 éves férfi esetét ismertetjük, aki tünetekkel járó koronavírus- (COVID-19) betegsége során tapasztalt jobb, majd bal oldali centrális, progrediáló látásromlást. Panaszai háttérében kétoldali ödémás papilla képet láttuk.

**Eredmények:** Klinikai felvételt követően sürgős neurológiai és belgyógyászati konzílium történt, koponya képalkotó és laborvizsgálatokat végeztünk, majd szisztémás általános intravénás Solumedrol (80 mg-ról) fokozatosan csökkenő dózisú adását indítottuk káliumpótlással, gyomorvédelemmel, és profilaktikus anti-koagulálással. Az összesen 4 hónapig alkalmazott kezelés mellett a beteg látóélessége jobb szemén 0,2-ről 0,9-1,0-re javult, bal szemén végig változatlan, 1,0 volt. Kétoldali papilladuzzanata megszűnt. Az általános terápia elhagyását követő 2 hónapban látása jobb szemén 0,3-re romlott, bal szemén 1,0 maradt, a papillák decolorálódtak, a peripapillaris idegrostréteg vastagsága mko. csökkent.

**Következtetés:** Az irodalmi adatokat és a klinikumot összevetve legvalószínűbbnek a COVID-19-asszociált papillopathia háttérében a látóideg intraocularis szakaszának gyulladását, kétoldali papillitist tartjuk. Esetismertetésünkkel felhívjuk a figyelmet a koronavírus-betegség egy lehetséges szemészeti szövődményére.

## Bilateral COVID-19-associated papillitis. Case report

**Purpose:** To report a case of COVID-19-associated papillitis.

**Methods:** We present the case of a 44-year-old man who experienced right and then left central progressive visual loss during the course of symptomatic coronavirus (COVID-19) disease. His complaints were confirmed as bilateral swollen optic nerve heads.

**Results:** Following hospital admission, urgent neurological and internal medicine consultation, cranial imaging, and laboratory investigations were performed, followed by systemic general intravenous Solu-Medrol administration (from 80 mg) in gradually decreasing doses with potassium supplementation, gastric protection, and prophylactic anticoagulation. After 4 months of treatment, the patient's visual acuity improved from 0.2 to 0.9-1.0 in the right eye and remained unchanged at 1.0 in the left eye. The bilateral optic nerve head swelling was resolved. In the 2 months after discontinuation of general therapy, his vision deteriorated to 0.3 in the right eye and remained at 1.0 in the left, the optic nerve heads became pale, and the nerve fibre layer thickness decreased in both eyes.

**Conclusion:** Based on the literature and the clinical picture, we consider the seen COVID-19-associated papillopathy to have been a bilateral anterior optic neuritis (papillitis) most likely. Our case report draws attention to a possible ophthalmological complication of coronavirus disease.

### KULCSSZAVAK

COVID-19, EION, papillitis, papillopathia, látóidegfő-duzzanat, látóideg-gyulladás

### KEYWORDS

COVID-19, AION, papillitis, papillopathy, optic nerve head swelling, optic neuritis

## Bevezetés

2019 decemberében a kínai Wuhan tartományából indult hivatalosan, és néhány hónap leforgása alatt terjedt el világszerte a SARS-CoV-2 néven ismertté vált koronavírus-okozta megbetegedés (COVID-19). A sok esetben súlyos akut légzőszervi szindrómához vezető betegséggel érintettek kumulatív száma világszerte a WHO hivatalos és nyilvános adatai alapján 2022. november 4-én 628 694 934, a halálos áldozatok száma pedig 6 576 088. A legújabb statisztikai adatok alapján a világjárvány mind az esetszámokat, mind az esetek súlyosságát tekintve enyhülni látszik. Továbbra sem elhanyagolhatók azonban a betegség hosszú távú lehetséges szövődményei. A vírus tromboembóliás és inflammatorikus szövődményekre hajlamosító tulajdonságai kezdetektől fogva jól ismertek. Elsősorban a vírus által okozott koagulációs rendellenességek, mint pl. a komplement aktiválta trombotikus microangiopathia és fokozott pro-

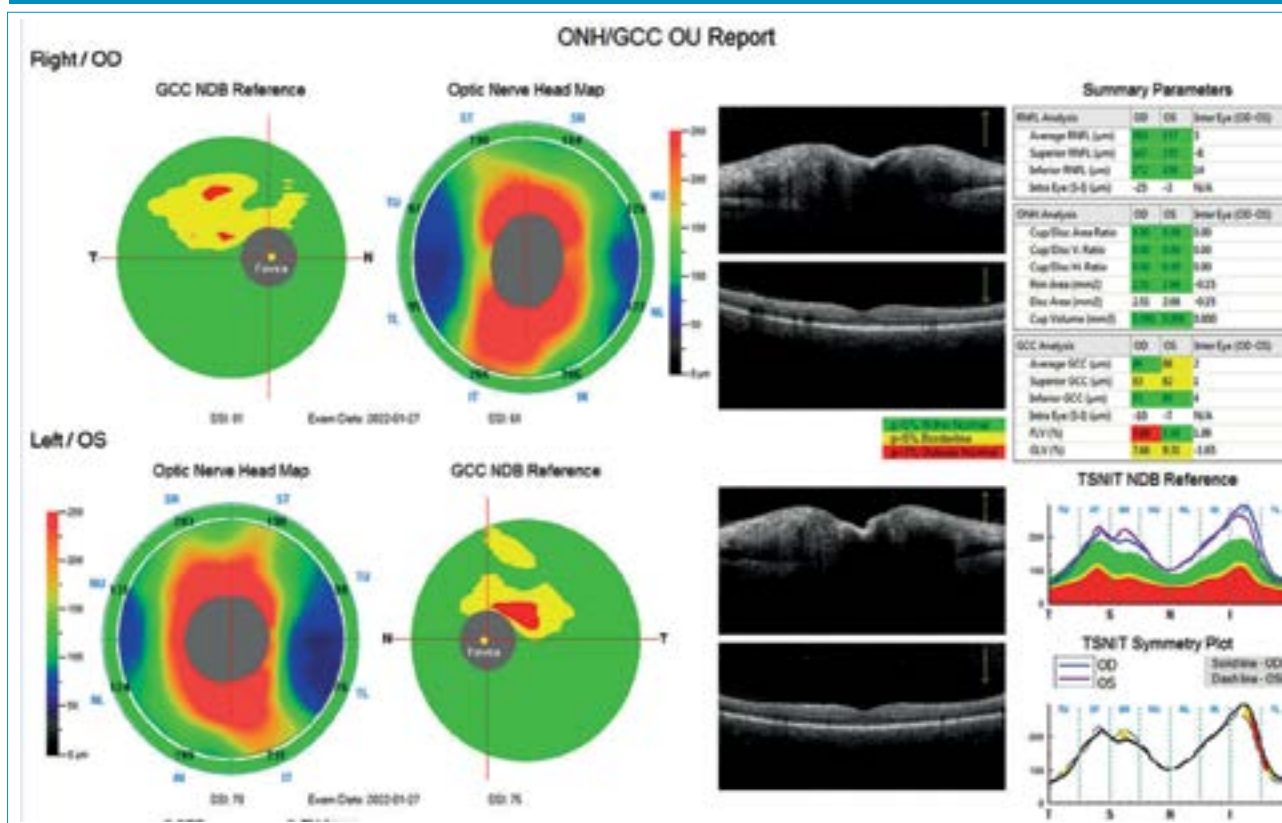
trombotikus állapot, hiperkoagulabilitás, valamint a súlyos szisztémás gyulladásos reakció vezethet a változatos szervi érintettséggel járó szövődményekhez (1). Szemészeti vonatkozásban, az irodalomban a látóidegfőt érintően beszámolnak nem arteritises EION-ról (2, 3), papillophlebitisről (4) és perineuritisről (5) egyaránt. Közleményünkben egy – fertőződése előtt – egészséges fiatal férfi esetét ismertetjük, akinél COVID-19, koronavírus okozta megbetegedés során jelentkezett látásromlás hátterében kétoldali látóidegfő-duzzanatot találtunk.

## Esetismertetés

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának ambulanciáján 2022. januárban egy 44 éves férfi jelentkezett, kétoldali centrális látászavar miatt. Vizsgálatát megelőzően kb. 1 hónappal SARS-CoV-2-infekción esett át, amely ugyan kórházi bennfekvést nem igényelt, de magas lázzal járt, valamint étvágytalan-

ság következtében mintegy 10 kg testsúlyvesztéssel. Látáspanasza az aktív koronavírusos tüneteivel egy időben indult a jobb szemén, majd néhány nappal később a bal szemén is elkezdődött, s folyamatosan progresszívult a klinikánkon történő jelentkezéséig. Háziorvosa által végzett SARS-CoV-2-gyorsteszt ekkor már negatív volt. Koronavírus elleni védőoltást 2× kapott, a másodikat is hónapokkal korábban. Vizsgálatakor jobb szemén visusa 0,9, bal szemén 1,0 volt, jobb szemén centrális látásromlást jelzett, kisebb foltokban látott élesen. CFF jobb szemén 40 Hz, bal szemén 38 Hz volt. Részlímpás vizsgálattal bal oldalon enyhén vérbő kötőhártya, egyébként ép elülső szegmenst volt látható. Pupillatágításban mindkét oldalon ödémás, duzzadt papillát láttunk csíktolt vérzésekkel, mérsékelt kanyargósabb tágabb vénák voltak láthatók. Papilla OCT-vel mindkét oldalon emelkedett RNFL-értékeket mértünk (átlagos RNFL 160/157  $\mu\text{m}$ ; jobb/bal szem (1. ábra). Sürgős

1. ábra: Kétoldali papillaödéma OCT-képe – fokozott idegrostréteg-vastagság a kezelést megelőzően

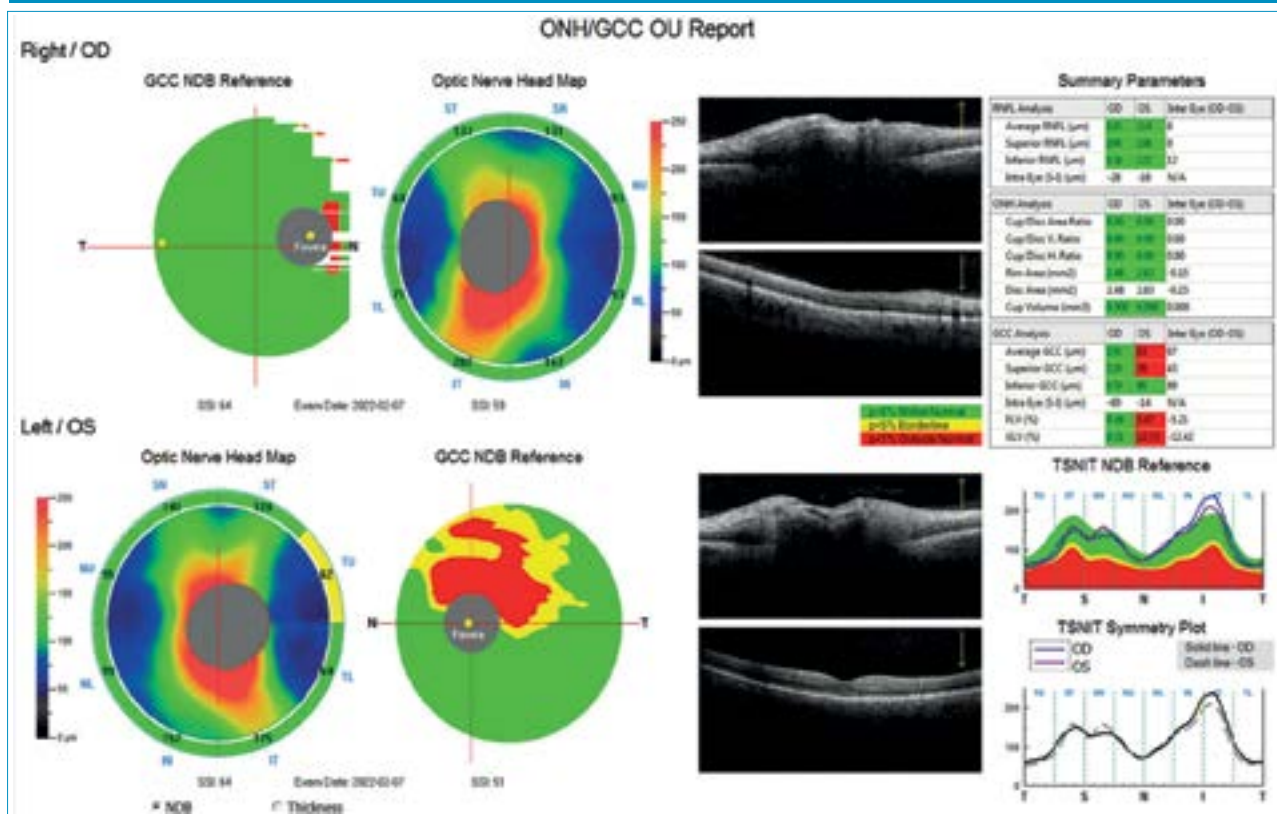


felvételt megelőzően SARS-CoV-2 antigén-gyorseszteszt végeztünk, amely negatív eredményt adott, azonban az orrgaratból vett PCR-teszt erős pozitivitást mutatott. A SARS-CoV-2 tüskefehérje elleni IgG-szint jelentősen emelkedett (25 000,0 U/l) volt. Koronavírusos megbetegedésre utaló felső légúti vagy egyéb szisztémás tünete már nem volt. Általános betegsége nem volt ismert, gyógyszert nem szedett rendszeresen. Fekvőbeteg-osztályon, izoláltan helyeztük el. Ezt követően további labor- és képalkotó vizsgálatokat végeztünk. Általános labor során a vérkép, CRP, vese és májfunkció, szérumlipid és ionszintek normáltartományon belül voltak. A D-dimer (1,9 µg/ml; normális érték <0,5) és protrombin-idő azonban emelkedett volt (12,9 sec; normális érték 8,0–11,0 másodperc) valamint a vércukor is (7,3 mmol/l). Koponya-CT kizárta a térfoglalást, akut vérzést és a

sinustrombózist. Szérum angiotenzinkonvertáz enzim (SACE) normáltartományon belül volt. Infekt szerológiát is levettük: negatív eredményt kaptunk (negatív IgG és IgM) *Borrelia*, *CMV*, *HSV 2*, *Quantiferon-TB Gold*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema*, *Chlamydia trachomatis*, *hepatitis B* és *hepatitis C* vonatkozásában. Korábban átvészelt fertőzés volt igazolható (pozitív IgG, és negatív IgM) a HSV1, EBV, VZV, *Mycoplasma pneumoniae* és *chlamydia pneumoniae* esetében. Koponya és orbita MRI-vizsgálaton a látóideg jeladása normáltartományban volt, kóros intracranialis eltérés nem volt igazolható. Neurológiai konzílium a centrális eredetet és az óriássejtes arteritist kizárta. Belgyógyász javaslatára az emelkedett D-dimer érték miatt naponta 0,4 ml (profilaktikus dózisú) enoxaparin-szódium szubkután adását indítottuk (4000 NE, 40 mg/0,4 ml). Belsővése második és harmadik napján

látása jobb szemén 0,5-re romlott, bal szemmel változatlanul 1,0 volt, a CFF 12/33 Hz-re csökkent, relatív afferens pupilláris defektussal a jobb oldalon. Szubjektív fényerőt a jobb szemén 20%-nak jelezte a bal oldalhoz képest. Belsővése 4. napján intravénásan 80 mg Solu-Medrol infúzió adását indítottuk, 2 naponta fokozatosan csökkentve (80-80-60-60-40 mg). A kezdeti szakaszban további visuscsökkenést észleltünk (jobb/bal oldalon 0,2/1,0, CFF 20/42 Hz), majd a kezelés 3. napjától fokozatos látásjavulás kezdődött, a papilla ödémájának csökkenésével. SARS-CoV-2 real-time PCR-teszt a belfekvés 5. napjára lett negatív. Összességében 10 nap kórházi belfekvést követően emittáltuk a beteget, ekkor visusa jobb/bal 0,5/1,0, szubjektív fényerő jobb szemén 40% volt a bal oldalhoz viszonyítva. Otthonában kezelését Medrol per os fokozatosan csökkenő adásával, gyomorvédővel

2. ábra: Az általános szteroid és profilaktikus antikoaguláns kezelés 12. napján készült felszívódóban lévő kétoldali papillaödéma OCT-képe – RNFL-vastagság a superior és nasalis régiókban normalizálódott, inferior irányban még kissé emelkedett



és káliumpótlással valamint az antikoaguláns terápia fenntartásával folytattuk (enoxaparin-szódium 0,4 ml/nap). Követése során további fokozatos látásjavulást tapasztaltunk: a szteroidkezelés 12. napjára a visus jobb/bal szemén 0,6/1,0-re, az első hónap végére 0,7-0,8/1,0-re, 2,5 hónapra pedig 0,9-1,0/1,0-re javult. Szubjektív fényerő-érzékelés a jobb szemén 70-80% volt a bal szemhez képest és OCT-vel a papillaödéma jelentős csökkenése volt igazolható (átlagos RNFL 120/114  $\mu\text{m}$ ; jobb/bal (2. ábra). Összességében 4 hónapig tartó általános szteroidterápiát követően végül a páciens gyengeség, izomgörcsök, ingerlékenység és emésztési zavarok miatt mind a Medrol szedését, mind az LMWH adását abbahagyta (előbbiből 4 mg fenntartó dózist kapott, az enoxaparin-szódiumot végig 0,4 ml-es adagokban szubkután alkalmazta). Ezt követően jobb szemének visusában fokozatos csökkenést majd

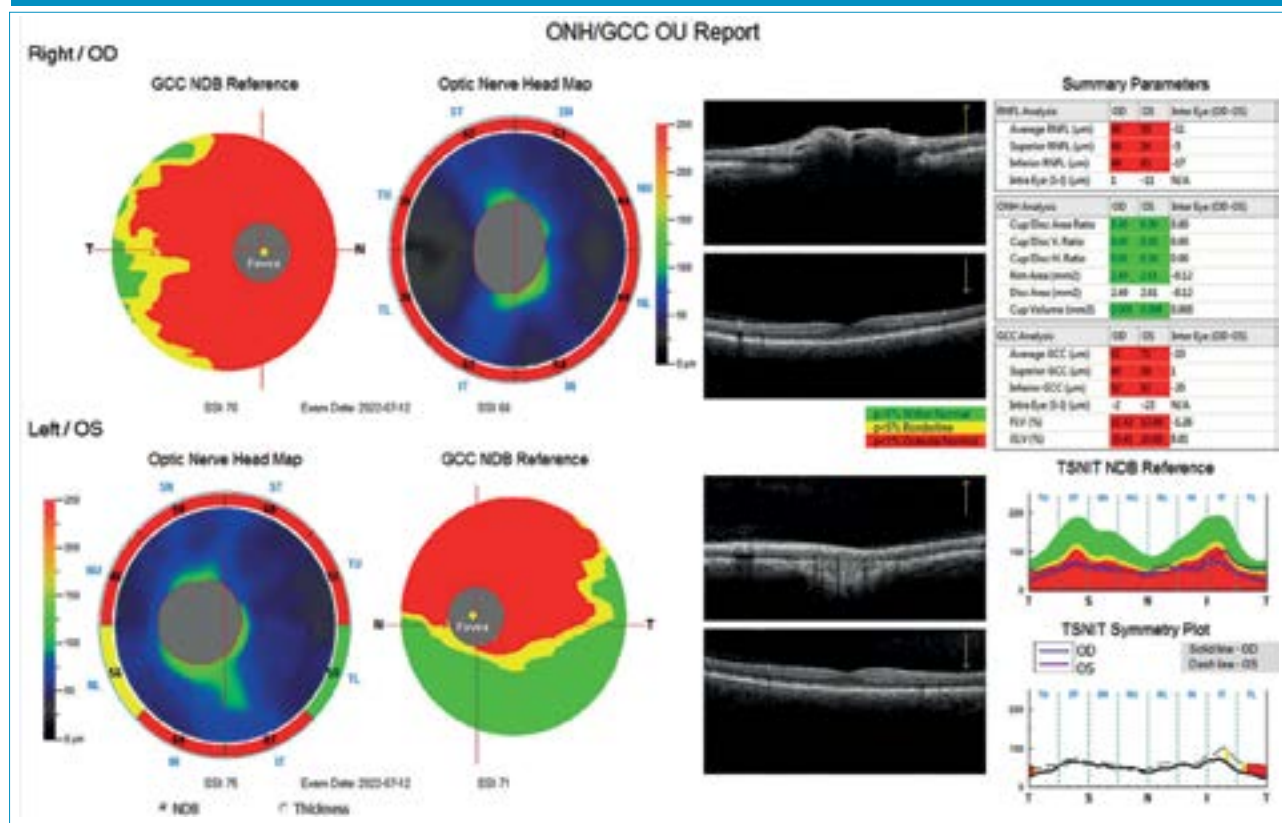
stagnálást tapasztalt. A 6 hónapos kontroll során visusa jobb szemén 0,3, bal szemén 1,0 volt. Mindkét oldalon decolorált papillát láttunk, OCT-vel körben csökkent RNFL-t mértünk (átlagos RNFL 48/59  $\mu\text{m}$ ; jobb/bal (3. ábra).

## Megbeszélés

Kétoldali látáspanaszt okozó papillaödéma differenciáldiagnosztikájában első helyen áll a neurológiai vizsgálat, amely során koponya képalkotó vizsgálattal szükséges kizárni a koponyaűri térfoglalást, sinustrombózist, valamint az intracranialis nyomásfokozódást, amelyek közül az utóbbi kettőt szintén leírtak már COVID-19-hez társulva (6, 7). Szemfenéki vénás törzselzáródás (CRVO) ugyancsak társulhat papillaödémával, ezen esetekben a funduson lévő tortusos erek, csíktolt vérzések, esetlegesen társuló makulaödéma jellegzetes

diagnosztikus markerek. Koronavírussal asszociált CRVO számos esetéről számolnak be az irodalomban (8). Az elülső iszkémiás opticus neuropathia (EION) arteritis és non-arteritis formái szintén jellegzetes tüneteket okoznak. Az arteritis EION leggyakrabban óriás sejt arteritishez társul, jellemzője az extrém magas süllyedés, valamint a fejbőrérzékenység, a tapintható temporális artéria, rágási ízületi fájdalom. COVID-19-megbetegedéshez társulóan non-arteritis EION-ról olvashatunk leggyakrabban (2, 3), amelyeknél jellegzetes az egyoldalság, a jelentős mértékű fájdalommentes látásromlás, altitudinális látótérkiesés. Ismeretes, hogy a kis tömött hypermetrop papillák hajlamosabbak EION kialakulására („disc at risk”), fontos továbbá az egyéb rizikófaktorok, mint pl. az életkor, a dohányzás, hipertónia, diabétesz, és egyéb kardiológiai társbetegségek számavétele is. Az irodalomban ismer-

3. ábra: Az általános szteroidkezelés elhagyását követően 2 hónappal (kezelés indítása utáni 6. hónapban) készült papilla OCT: valamennyi régióban mindkét oldalon csökkent idegrostréteg-vastagság mérhető



tetésre kerülő COVID-19-asszociált EION-esetek jelentős részében a páciensek vagy társbetegséggel rendelkeztek, vagy 60 év feletti életkorúak voltak, vagy súlyos, kórházi kezelést igénylő pneumónián estek át. A COVID-19 betegséghez társuló tromboembóliás szövődményekhez társuló leggyakoribb laboreltérések közül az irodalomban jellemzően a D-dimer-szint jelentősebb emelkedését, a protrombin-idő megnyúlását, kisfokban a thrombocytaszám csökkenését említik. Ezek a laboreltérések hasonlóak lehetnek a szepikus DIC-re, azonban szepikus DIC esetén a D-dimer-emelkedés kevésbé markáns, és a trombocytopenia mértéke jóval kifejezettebb, mint COVID-19 esetén, ezért e két entitás egymástól elkülönítendő (1). Esetünkben szintén emelkedett protrombin-időt és D-dimer-értéket mértünk, de az eset kétoldalúsága, és a jobb oldalon relatíve, a bal oldalon pedig egészében megtartott látóélesség, szteroidra javuló visus, szubjektív fényérő és CFF miatt esetünket nem EION-nak tartjuk. A szérum ACE-enzim normálszintje, valamint általános tüneteinek hiá-

nya alapján szisztémás granulomatosis autoimmun betegség gyanúja nem merült fel, infekt-szerológiával pedig a szisztémás fertőzőes eredet is kizártuk.

Poszt-COVID látóideg-gyulladás, vagy perineuritis szintén felmerülhet koronavírus-fertőzött páciensek hirtelen látásromlásának hátterében. Egy közleményben súlyos COVID-19-fertőzés miatt 1 hónapi tartó intenzív osztályos kezelésen átesett beteg esetében a gyógyulást követően kialakult kétoldali opticus perineuritis esetéről beszámoltak be, amely során MOG-At szeronegativitása volt igazolható. A kórkép az MR-felvételeken látható opticus hüvely jellegzetes eltérései alapján és laborvizsgálattal különíthető el egyéb látóideg-érintettségektől (5). A koronavírus-infekciókhoz társuló látóideget érintő gyulladások, illetve keringészavarok differenciáldiagnosztikájában fontos említést tenni az esetleges COVID-19-védőoltásokhoz társuló szövődmény lehetőségekről, amelyre szintén számos példa ismert az irodalomból. Ezek az esetek jellegzetesen a védőoltást követő 3 héten belül jelentkeznek.

Az irodalmi adatokat és esetünk klinikai jellegzetességeit áttekintve legvalószínűbbnek azt tartjuk, hogy saját esetünkben is a COVID-19 betegséggel társuló szisztémás gyulladásos reakció esetleg egy szteroidterápiára reagáló, aktiválódott, pontosan nem meghatározható patomechanizmusú (auto?) immunfolyamat állhatott a kialakult kétoldali papillopathia hátterében (10). Így kétoldali COVID-papillitisként tartjuk számon páciensünk betegségét. Esetünk ismertetésével fel szeretnénk hívni a figyelmet, hogy fiatal, egészséges pácienseknél fellépő kétoldali ödémás papilla észlelése esetén mindig gondolni kell lezajlott, vagy esetlegesen zajló COVID-19-infekció lehetőségére is.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy speciális esetismertető-közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## IRODALOM

1. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology* 2020; 7: e438–e440. Epub 2020 May 11. [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
2. Golabchi K, Rezaee A, Aghadoost D, Hashemipour M. Anterior ischemic optic neuropathy as a rare manifestation of COVID-19: a case report. *Future Virol* Published online 2022 Jan 12. <http://doi.org/10.2217/fvl-2021-0068>
3. Sitaula S, Poudel A, Gajurel BP. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in COVID-19 infection – A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2022; 27: 101684. <http://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101684>
4. García IA, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, López Vázquez Á, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32: NP168–NP172. <http://doi.org/10.1177/1120672120947591>
5. Ali L, Naeem M, Canibano B, John A, Iqar A. Bilateral Acute Optic Perineuritis Associated With COVID-19 in a Patient With Seronegative Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody. *Cureus* 2021; 13: e18234. <http://doi.org/10.7759/cureus.18234>. eCollection 2021 Sep
6. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, Sahni R, Gulko E, Kaur G, Santarelli J, Gandhi CD, Al-Mufti F. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30: 105434. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434>
7. Ilhan B, Cokal BG, Mungan Y. Intracranial hypertension and visual loss following COVID-19: A case report. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 1625–1627. [http://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_342\\_21](http://doi.org/10.4103/ijo.IJO_342_21)
8. Ullah I, Sohail A, Shah MUFA, Khurshid M, Diwan MN, Qadir A, Irfan M. Central Retinal Vein Occlusion in patients with COVID-19 infection: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 71: 102898. <http://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102898>
9. Haseeb A, Elhusseiny AM, Chauhan MZ, Elnahry AG. Optic neuropathy after COVID-19 vaccination: Case report and systematic review. *Neuroimmunology Reports* 2022; 2: 100121. <https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100121>
10. Nagy Z.Zs. A COVID-19 fertőzések lehetséges szövődményei. *Szemészet* 2021;158. 3.: 149-151.

## LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Knézy Krisztina, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: knezykriszta@yahoo.com

# Evulsio nervi optici, egy saját eset bemutatása, történeti áttekintés és nevezéktani ajánlás

UJVÁRY LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, RESCH MIKLÓS DR.<sup>1</sup>, MAGYAR MÁRTON DR.<sup>1</sup>,  
ZOLTAI BEÁTA DR.<sup>2</sup>, BARTA ANDREA DR.<sup>3</sup>, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Képzőképző Klinika, Budapest

(Igazgató: Prof. Dr. Maurovich-Horvat Pál egyetemi tanár)

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Szaknyelvi Intézet, Budapest

(Igazgató: Dr. Fogarasi Katalin egyetemi docens)

Az evulsio nervi optici egy traumás opticopathia, a látóideg rostjainak részleges vagy teljes elválása a bulbusztól a lamina cribrosa szintjében vagy attól hátrafelé, a bulbus teljes diszlokációjával vagy anélkül. A szem- és szemüreg-ért sérülések ritka és súlyos következménye.

Közleményünk célja az evulsio nervi optici egy esetének bemutatása, a kórkép rövid ismertetése, az összes hazai irodalomban megjelent esetének áttekintése, illetve ajánlás egy egységes nevezéktan alkalmazására.

## Case report of an optic nerve evulsion, historical review and unified terminology recommendation

The optic nerve evulsion is a traumatic optic neuropathy. It is the partial or complete separation of the optic nerve fibers from the globe in the level of the lamina cribrosa or behind, with or without bulbar dislocation. It is a rare consequence of ocular and periorbital traumas. Our goal is to report a case of optic nerve evulsion, short presentation of the entity itself and a proposal of unified terminology.

### KULCSSZAVAK

evulsio, avulsio, látóideg, trauma

### KEYWORDS

evulsio, avulsio, optic nerve, trauma

## Bevezetés

A nervus opticus evulsio egy ritka traumás opticus neuropathia. Traumás opticus neuropathia észlelhető a fejsérülések 0,5-5%-ában, általában tompa traumák ritka és súlyos komplikációja (1). Látóideg-evulsio előfordulhat direkt és indirekt mechanizmus révén a látóideg különböző anatómiai részein. A kórkép leírása *Salzmanntól* származik 1903-ból, mechanizmusát illetően több elmélet is létezik (16). Érde-

kes, hogy hasonló balesetek, sokkal gyakrabban járnak blow-out töréssel, vagy a bulbus perforációjával (3). Ennek oka feltehetően abban rejlik, hogy az evulsio kialakulásához több egyedi tényező együttes jelenlétére van szükség.

## Esetbemutatás

2020 februárjában 59 éves férfi betegünk intoxikált állapotban, otthonában elesett. Feltehetően az éj-

jeliszekrénybe verte be a fejét és az eszméletét is elveszítette rövid időre. Miután magához tért, a fürdőszoba-tükörben észlelte sérülését és a helyi kórház szemészeti ügyeletére sietett. Itt gyors szemészeti és koponya CT-vizsgálata, illetve Covid-PCR tesztelése történt. Telefonos és fotókonzultációt követően mentővel érkezett intézetünkbe még aznap délután (1. ábra). Felvételekor a beteg éber volt és közepes erősségű fájdalomra pa-

1. ábra: A látóideg a lamina cribrosa szintjén teljes vastagságban kiszakadt. A szemgolyó elhagyta a szemüregtet, a szemmozgató izmok és a Tenon-tok tartják az orbita előterében



naszkodott. A jobb bulbus ép volt, bal oldalon a periorbitális szövetek duzzadtak, hematómások voltak. A bal orcán megközelítőleg 3

centiméteres horizontális sebzés, a felső szemhéj középső és mediális harmadától a felső könnyupont felé haladó körülbelül 12 milliméteres

repszett seb volt látható. A bal bulbus az alsó szemhéj előtt elhelyezkedve, teljes terjedelmében az orbitán kívül volt. A szemgolyót Tenon-tok és a külső szemmozgató izmok megmaradt rostjai tartották, az elülső szegmens teljesen elfordulva laterál felé mutatott. Betegünk bal szemén nem volt fényérzése, a szemgolyó réslámpás vizsgálata fel sem merült és a diagnózis egyértelműen Evulsio nervi optici et avulsio bulbi volt, amelyet a CT-képanyag áttekintése megerősített.

A képanyagot áttekintve a bal oldali orbita mediális és laterális csontos falának diszlokációjával járó törése látható, a külső szemizmok megkíméltségével, az ethmoid sejtek kitöltöttségével és a sinus maxillaris körkörös nyálkahártya megvastagodásával (2. ábra). A n. opticus az ellenoldalihoz képest ödémás jelleggel megvastagodott, lefutása a retrobulbaris szakaszt kivéve megtartott, ahol ugyanis folytonossági hiány volt megfigyelhető rajta. A periorbitális zsírszövet kiszélesedett, inhomogénen kitöltött hematómának és ödémának megfelelően (3. ábra). Ezen szövetek előtt, extrakorporálisan ábrázolódik az alakját megtartott bulbus, amely irányának meghatározásában segítséget nyújtott a jól ábrázolódó, helyén levő hiperdenz lencse (4. ábra).

A fentiek alapján a bulbus enukleációja mellett döntöttünk. Az eltávolított bulbus hátsó pólusán a nervus opticus kilépésének megfelelően 3 milliméteres hiatus mutatko-

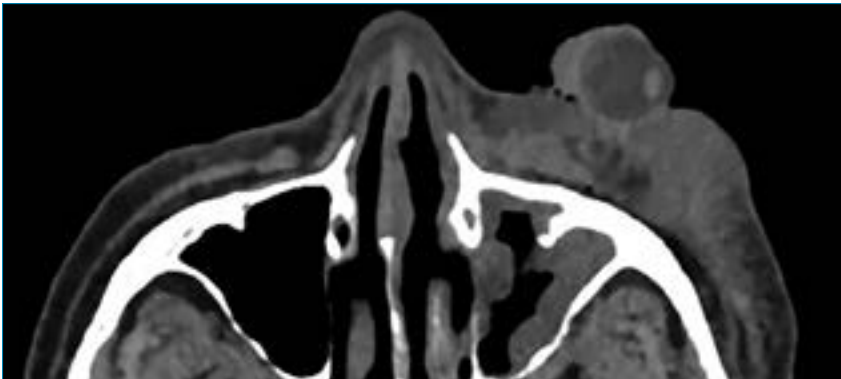
2. ábra: Coronalis síkú CT-vizsgálat: A szemüreg alsó és mellső falának törése ábrázolódik



3. ábra: Axialis síkú CT-vizsgálat: A szemizmok és a látóideg kissé ödémásak, lefutásuk megtartott. A bulbus ezen a metszeten nem ábrázolódik



4. ábra: Axialis síkú CT-vizsgálat: A bal szemgolyó a sinus maxillaris magasságában ábrázolódik



zott. Bizonyos esetekben a látóideg evulsio a chiasma vongálódásával, ödémájával jár, ami az ellenoldali temporális látótérfél kiesését okozhatja (12). Javasolt ennek észlelésére mihamarabb látótérvizsgálatot végezni az ép szemén. Az irodalomban eltérő információkat találunk azzal kapcsolatban, hogy érdemes-e szteroidterápiát indítani nervus opticus evulsio esetében (15, 9). Betegünknel az ellenoldali látótér épnek mutatkozott, látóélessége megtartott volt, ezért szteroidterápiában nem részesült.

Páciensünk a sérülés utáni harmadik napon otthonába távozhatott, az egyhetes kontrollon megjelent, periorbitális ödémája sokat javult, sebei szépen gyógyultak, a kötőhártyaszák zárt, reakciómentes volt.

## Megbeszélés

Salzmann szerint az evulsio a nervus opticus erős hátrafelé való vongálódása által okozott szakadás a lamina cribrosa szintjében (16). Walsh és Hoyt úgy gondolták, hogy a bulbust érő nagy ütés következtében oly mértékű intraokuláris nyomásemelkedés történik, ami a lamina cribrosa rupturájával, és az ideg „kilökésével” jár (18). Belátható, hogy miért a lamina cribrosa területén történik a szakadás. Anatómiailag az a locus minoris resistentiae, ugyanis itt a környező ínhártyához képest harmadvastagságú a szövet és a nervus opticus nincs megtámasztva myelinhüvellyel, a myelinhüvely viszont rugalmas, ezért

a szemgolyóhoz tapadva maradt annak mozgása közben is (14). *Pujari* említette először a Bell-fenomén fontosságát, amely során a felfelé és kifelé irányuló mozgás hozzájárul a chorioidea ruptúra és a külső szemizmok szakadásához az orbita sérülése során (13). A fentieket összegezve tehát a látóideg a bulbushoz viszonyítva viszonylag jól rögzített, merev struktúra, a szem hátsó burkával viszonylag laza kapcsolatban kissé nasal felé tolva. Durva trauma során az erős decelerációs energiák és a Bell-fenomén előre-felfelé és kifelé mozdíthatják a bulbust. Ez az anteroposterior tractio és a bulb-nervus opticus junctióra ható torziós feszültség együtt a látóideg szakadásához vezet a strukturálisan gyenge (itt locus minoris resistentiae-ként működő) lamina cribrosa magasságában.

A hazai szakirodalmat áttekintve láthatjuk, hogy időről időre a magyar szemorvosokat is foglalkoztatta ezen kórkép. A Magyar Szemorvostársaság 1930-as ülésén három esetet is bemutatottak, ahogy arról a Szemészet megemlékezik (5). A *Röth András* által bemutatott esetben egy férfi lőfegyverrel elkövetett szuicidum után mutatta evulsio nervi optici képét. A *Kretz* által dokumentált esetben a szemgödörbe szúrt éles kard, a *László György* által leírtaknál revolvergolyó okozta a látóideg evulsiót. Magyar nyelven továbbá négy dolgozat készült a témában, amelyek összesen 6 saját esetet mutatnak be. 1971-ben *Kovács Margit* számolt be egy 51 éves férfi ese-

téről, akinek a „kotyogós” kávéfőző robbant az arcába (10). A *László* által bemutatott esethez hasonlóan itt is csak egy proliferatív köteg volt látható a látóideg területében, a látóideg kiszakadása nem volt egyértelmű. 1989-ben *Hidasi Vanda* két esetet prezentált (8). Egy 9 éves leánygyermeket a testvére rúgott meg véletlenül, részleges evulsiót okozva ezzel. A gyermek látása az üvegtesti vérzés felszívódását követően két tizedig javult. A másik sérült egy 18 éves férfi volt, akinek uszodamecénében egy szemben érkező úszó ütötte meg a szemét. Az ő esetében az érintett oldal azonnal fényérzés nélkülivé vált. A Szemészet 1993-ban közölte a *Nagy* által bemutatott két esetet (11). Egy 50 éves férfi a negyedik emeletről szuicid szándékkal leugorva földet éréskor fejét egy szék támlájának ütötte, így szenvedett súlyos arckoponya-sérülést. Ezen esetben a látóideg a bulbus mögött 9 milliméterrel volt elszakadva, a szemgolyó az orbitán kívül helyezkedett el. A másik kázu során egy 55 éves férfi jobb szemöldöktájékát ütötték meg az utcán, az evulsio mellett az ínhártya is perforálódott, ezért a szem enukleációjára került sor. 2003-ban *Gyetvai Tamás* publikálta esetét, amikor egy 75 éves férfi otthonában szerencsétlenül a pincébe esett, arca súlyosan sérült (7). A vizsgálat során a duzzadt periorbitális szöveteket feltárva a szemgolyó nem volt fellelhető. A sérült hozzátartozói a pincében megtalálták a bulbust és a kollégáknak bemutatták azt. Bár nem magyar nyelven, de 2020-ban leírásra került egy 13 éves leány esete *Gyenes Andrea és társai* által (6). A gyermek teljesen nem tisztázott körülmények között, otthon egy nagyméretű madárkretreben játék közben sérült fémdarabbal. Szeme azonnal fényérzés nélkülivé vált. Ultrahanggal vizsgálva az üvegtesti vérzésen túl a hátsó fal irregularitása látszott a papilla környékén. Két hét elteltével, a vérzés felszívódása után a szemfeneket tükrözve a papilla helyén szövethiány, körötte anémiás retina volt észlelhető. Ezt a

hiatust 5 hónap után fibrotikus köteg töltötte ki.

A látóideg ilyen jellegű sérülése szerencsére nagyon ritka, de a szemorvosnak eszébe kell jusszon egy trauma sérült vizsgálatánál, ugyanis a szemgolyó intakt maradhat és csak az üvegtesti vérzés felszívódásával válik vizsgálhatóvá a szemfenék, ami egyértelművé teheti a diagnózist. Segítségünkre lehet ezen esetekben az ultrahang, illetve az orbita CT- vagy MR-vizsgálata egyaránt (17).

Salzmann 1903-ban Evulsio nervi optici néven írta le a kórképet. A magyar nyelvű szakirodalomban többnyire következetesen ezt a kifejezést használják a látóidegnek szemgolyóból való kiszakadására. Amennyiben a szemgolyó az orbitát elhagyja, avulsio bulbiként írjuk le azt. Az angol nyelvű irodalomban viszont „optic nerve avulsion”-ként jellemzik a kórképet a XX. század közepe óta. E dolgozat íróit ez a következetlenség zavarta, ezért egyetemünk szaknyelvi intézetének latin terminológiai csoportját kértük fel állásfoglalásra, amelyet az alábbiakban ismertetünk.

„A kórkép fenti bemutatása után megállapítható, hogy Maximilian Salzmann (aki nemcsak kiváló szemész szakorvos volt, hanem human gimnáziumi érettségivel átfogó klasszikus nyelvi ismeretekkel is rendelkezett) (2) megalapozottan választotta a látóideg e sérülésének latin megnevezésében az evulsiót. A szó e-, ex- előtagja a valamiből, valaminek a belsejéből való kihúzást, kirántást fejezi ki. Ókori latin szövegekben többnyire olyan kontextusban fordul elő, amelyben emberek esetén hajszaalak, növényeknél a gyökérzet kihúzását írják le. Ezzel

szemben a latin avulsióban is látható a-, ab- előtag a valamitől való kiindulást szokta jelölni. Így megfelelő kifejezés a szemgolyónak a helyéről való elmozdulására. Témánk szempontjából külön kiemelendő, hogy már a Kr. u. VI. századból is maradt fenn latin forrás, amelyben a szemgolyó eltávolítását ugyan ezzel a szóval jelölték: oculorum avulsione\* (4). A XX. század közepétől az angol szakirodalomban megjelenő optic nerve avulsion a két latin kifejezés egyfajta kontaminációjának értékelhető, amelyben az előtagok alaki hasonlósága (a- és e-) és közeli jelentése (-ból/-ből és -tól/-től) is szerepet játszott. Mindamellet ehhez hozzájárult, hogy az angolban az avulsion többek között végtagvesztésre, fogvesztésre is használatos terminus, vagyis orvosi kontextusban is előfordul.

Ami az expulsio bulbi latin diagnózist illeti, egy angol kifejezés viszsza latinizálását fedezhetjük fel benne (eye ball expulsion). A klasszikus latinban az expulsiónak ilyen jelentése nem ismert, szinte kizárólag személyek elűzésére használták (királyt a hatalomból, tulajdonost a földjéről, polgárt a városából, bűnöst a paradicsomból), de ritkán orvosi szövegekben is előfordult a testet, egészséget fenyegető betegségek eltávolítása kapcsán (viszont sosem testrészekről). Ez a lexikai interferenciának egy olyan változatát mutatja, amelyben a saját szó (a latin) használata a másik nyelvbéli (angol) modell hatására kiszélesedik (19).”

A nyelvi változások egyik legfőbb kiváltója a nyelvkontaktus, a folyamat többnyire nehezen befolyásolható. A hagyományos latin alapú magyarországi orvosi nyelv napról napra bővül angol nyelvű szakki-

fejezésekkel, amelyek nem mindig standard, várható nyelvi szabályok szerint jönnek létre. Összességében az egységes és egyértelmű orvosi terminológia érdekében, a hagyományos latin diagnózisokban az autentikus forrásokkal alátámasztható verziók megőrzését javasoljuk, ameddig az nem gátolja a szakma kommunikációját: így a látóideg kimozdulására az evulsio nervi optici, a szemgolyó szemgödörből való elmozdulására az avulsio bulbi kifejezés használatát ajánljuk.

## Következtetések

Összefoglalva, a nervus opticus evulsiója ritka és súlyos kórkép, amelynek kialakulási mechanizmusa összetett. A magyar szakirodalomban összesen 11 esetet mutattak be eddig, amelyek egy eset kivételével az érintett szem- vagy legalább a látás elvesztésével jártak. Bár esetünkben nem okozott nehézséget, a kórkép diagnózisa a bulbus-diszlokáció hiányában és a törőközegek opacitása esetén nehezített lehet. A kórképet különböző eltérő neveken említik a szakirodalomban. A látóideg szemgolyóból való kimozdulására az evulsio nervi optici, a szemgolyó szemgödörből való elmozdulására az avulsio bulbi elnevezést ajánljuk.

## Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy esetismertető közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

\*„si quis praecepta nostra contempserit, oculorum avulsione multetur” [..megparancsolta nekik, hogy vájják ki a szemüket]

## IRODALOM

1. al-Qurainy IA, Stassen LF, Dutton GN, Moos KF, el-Attar A. The characteristics of midfacial fractures and the association with ocular injury: a prospective study. The British journal of oral & maxillofacial surgery 1991; 29: 291–301. [http://doi.org/10.1016/0266-4356\(91\)90114-k](http://doi.org/10.1016/0266-4356(91)90114-k)
2. Faschinger CW. Zum 150. Geburtstag von Maximilian Salzmänn (1862–1954). Spektrum der Augenheilkunde 2013; 27: 153–156 <http://doi.org/10.1007/s00717-013-0160-y>
3. Goelz L, Syperek A, Heske S, Mutze S, Hosten N, Kirsch M. Retrospective Cohort Study of Frequency and Patterns of Orbital Injuries on Whole-Body CT with Maxillofacial Multi-Slice CT. Tomography (Ann Arbor, Mich) 2021; 7: 373–386. <http://doi.org/10.3390/tomography7030033>
4. Gregorius Turonensis. Historiae 6,46 (6. századi Kódex töredék)
5. Grósz E. A Magyar Szemorvostársaság június hó 28–29-én Debrecenben tartott XXII. nagygyűlése. Szemészet 1930; 63:
6. Gyenes A, Sándor GL, Csákány B, et al. Optic nerve avulsion: A case report. Developments in Health Sciences 2021; 3: 72–76. <https://doi.org/10.1556/2066.2020.00013>
7. Gyetvai TK, L. A szemgolyó kiszakadása (avulsio bulbi) – esetismertetés. Szemészet 2003; 140: 193–194.
8. Hidasi VK, L, Rigó Gy. Evulsio nervi optici. Szemészet 1989; 126: 178–181.
9. Kawamata Y, Kitamura Y, Yokouchi H, Baba T. Case report: Partial visual recovery from incomplete traumatic optic nerve avulsion caused by a badminton shuttle, case reports. American journal of ophthalmology 2022; 27: 101624. <http://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101624>
10. Kovács M. Evulsio nervi optici anterior egy esete. Szemészet 1971; 108: 233–236.
11. Nagy Z, Varga E. Traumás eredetű evulsio nervi optici posterior és anterior egy-egy esete. Szemészet 1993; 130: 247–241.
12. O'Sullivan ML, Gospe SM, 3<sup>rd</sup>. Traumatic chiasmopathy following mild trauma in a patient with thyroid orbitopathy. American journal of ophthalmology case reports 2021; 21: 101021. <http://doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.101021>
13. Pujari A, Saxena R, Phuljhele S, Bhaskaran K, Basheer S, Sharma P. Pathomechanism of optic nerve avulsion. Medical hypotheses 2019; 125: 28–30. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.02.031>
14. Radius RL, Gonzales M. Anatomy of the lamina cribrosa in human eyes. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960). 1981;99:2159-2162. <http://doi.org/10.1001/archophth.1981.03930021035010>
15. Şahin S, Furundaoturan O, Barış ME, Demirkılıç Biler E. Sheath-Pre-serving Complete Optic Nerve Avulsion Following Closed-Globe Injury: A Case Report. Turkish journal of ophthalmology 2022; 52: 216–219. <http://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2022.05860>
16. Salzmänn M. Die Ausreissung des Sehnerven (Evlusio nervi optici). Z Augenheilkd 1903; 9: 489–505.
17. Sherief ST CA, Hoven CV, et al. Optic nerve avulsion, ultrasound and MRI findings. Advances in Ophthalmology & Visual System 2018; 8: 126–127. <http://doi.org/10.15406/aovs.2018.08.00285>
18. Walsh FB HW. Involvement of the optic nerves in closed head injuries: indirect optic nerve injuries. Clinical neuroophthalmology 3<sup>rd</sup> edition 1969; 2375–2381.
19. Weinreich U. Languages in Contact: Findings and Problems. New York: 1953.

## LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Ujváry László, 1085 Budapest, Mária utca 39. E-mail: drujvary@gmail.com

## Alapítvány a Tudományos Szemészetért

6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal.

Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal, támogatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal.

A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a kuratórium elbírálja és 2023-ban 2 díjat oszt ki: szemészeti (retinakutatás) és biokémiai témában. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság kongresszusán adjuk át.

**A pályázatok beadási határideje 2023. április 30., az SZTE ÁOK Szemészeti Klinika Prof. Dr. Janáky Márta címére: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.**

Szeged, 2022. 10. 27.

*Prof. Dr. Janáky Márta*  
az Alapítvány a Tudományos Szemészetért  
Kuratórium elnöke

## A MAGYAR SZEMORVOSTÁRSASÁG HÍREI

# A Magyar Szemorvostársaság 2022. december 2-i tisztújító közgyűlésének választási eredményei

### MSZT Elnökség

**Elnök:** Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt  
**1. alelnök:** Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit  
**2. alelnök:** Dr. Resch Miklós  
**Főtitkár:** Prof. Dr. Csutak Adrienne  
**Titkár:** Prof. Dr. Módos László  
**Pénztáros:** Dr. Bátor György  
**Elnökségi tag:** Dr. Vámosi Péter  
**Póttagok:** Dr. Papp András, Dr. Imre László,  
Dr. Kovács Illés

### Felügyelő Bizottság

Elnök: Dr. Fodor Mariann  
Tagok: Dr. Gyetvai Tamás, Dr. Szalczer Lajos

### Fegyelmi-Etikai Bizottság

Elnök: Dr. Hári Kovács András  
Tagok: Dr. Barcsay György, Dr. Cseke István

### Tudományetikai Bizottság

Elnök: Dr. Takács Lili  
Tagok: Dr. Récsán Zsuzsanna, Dr. Szalai Eszter

### MSZT Vezetőség

#### Az MSZT Vezetőségnek tisztségéből adódóan tagja

- Az Elnökség 7 tagja és az elnökségi póttagok
- A Felügyelő Bizottság elnökeként: Dr. Fodor Mariann
- A Fegyelmi-Etikai Bizottság elnökeként:  
Dr. Hári Kovács András
- A Tudományetikai Bizottság elnökeként:  
Dr. Takács Lili
- A Szekció elnökeként: Dr. Imre László,  
Dr. Knézy Krisztina, Dr. Kóthy Péter, Dr. Papp András,  
Dr. Szabó Viktória, Dr. Szalai Irén,  
Prof. Dr. Szentmáry Nóra

#### Az MSZT Vezetőségnek további 40 fő, Közgyűlés által választott tagja és 6 fő póttagja:

Dr. Ács Tamás  
Dr. B. Tóth Barbara

Dr. Barcsay György  
Dr. Barcsay-Veres Amarilla  
Prof. Dr. Biró Zsolt  
Dr. Csákány Béla  
Dr. Cseke István  
Dr. Füst Ágnes  
Dr. Gyetvai Tamás  
Dr. Hámos Andrea  
Dr. Horváth Adrienn  
Dr. Kettesy Beáta  
Dr. Kölkedi Zsófia  
Dr. Kránitz Kinga  
Dr. Lesch Balázs  
Dr. Maka Erika  
Dr. Németh Gábor  
Prof. Dr. Németh János  
Dr. Orosz Zsuzsanna  
Dr. Óri Zsolt  
Dr. Pesztenleher Norbert  
Dr. Peregú Tamás  
Dr. Ratkay Imola  
Dr. Récsán Zsuzsanna  
Dr. Sándor Gábor  
Dr. Skribek Ákos  
Dr. Sohajda Zoltán  
Dr. Sohár Nikolett  
Dr. Surányi Éva  
Dr. Szabó Áron  
Dr. Szalai Eszter  
Dr. Szalczer Lajos  
Dr. Szamosi Anna  
Dr. Tsohatzoglou Alexis  
Dr. Ujhelyi Bernadett  
Dr. Vajas Attila  
Dr. Varsányi Balázs  
Dr. Végh Mihály  
Dr. Vízvári Eszter  
Dr. Vogt Gábor

#### 6 fő Vezetőségi póttag:

Dr. Filkorn Tamás  
Dr. Géhl Zsuzsanna  
Dr. Kolozsvári Bence Lajos  
Dr. Kovács Attila  
Dr. Szalay László  
Dr. Jánossy Ágnes

# A szemfelszíni regeneráció jelentősége – a könnyválasztás szempontjai a kontaktlencse-viselők esetében

A DEWS II definíciója szerint „a száraz szem a szemfelszín multifaktoriális betegsége, amelyet a könnyfilm-homeosztázis elvesztése jellemez, és a szemfelszín eltéréseivel, valamint szemetünetekkel (pl.: diszkomfort-érzés, égőérzés, szemvörösség, átmeneti homályos látás, stb.) jár, amelyekben a könnyfilm hiperozmolaritása, a szemfelszín gyulladása és károsodása, valamint neuroszenzoros eltérések játszanak etiológiai szerepet”. A kontaktlencse-viselés kapcsán kialakuló szárazszem-betegségről és az ehhez társuló panaszok csökkentésének újabb lehetőségeiről tartott előadást a MAKOT kongresszusán (2022. Mátrafüred) dr. Feminger Andrea.

## A száraz szem és a kontaktlencse-viselés

A szárazszem-betegség kapcsán ismert az a circulus vitiosus, amelynek során a folyamat a könnyfilm-instabilitástól a hiperozmolaritáson át eljut a sejtkárosodásig és az apoptózisig és a közben kialakuló gyulladásos folyamatok pedig újra indítják a káros kört. Az ideális szárazszem-terápia célja, hogy megállítsa – több ponton is – ezt a progresszív folyamatot és visszaállítsa a szemfelszín homeosztázisát.

A száraz szem kialakulását elősegítő, hajlamosító tényezők között megtaláljuk a kontaktlencse-viselést is. A kontaktlencse-viselés kapcsán ugyanis megváltozik a normál könnyfiziológia: megbomlik a könnyfilm integritása, csökken a termelése, a könnyfilm instabilabb és vékonyabb lesz, gyorsabban párolog, és megfigyelhető a Meibom-mirigyek számának csökkenése is, amelynek mértékét csak a lencseviselés időtartama határozza meg, a lencse anyagának ebből a szempontból nincs jelentősége – hangsúlyozta Feminger Andrea.

A kontaktlencse – anyagától, alakjától és az ápoló szerektől függően – kifejthet mechanikai és kémiai hatást is a szemfelszínre. A kontaktlencse nedvességlefolyóként működik, hiszen párologásakor a könnyből veszi fel a vizet. A kontaktlencsék a cornea érzékenysé-

gének csökkentésével is negatívan hatnak a könnytermelésre.

Irodalmi adatokból ismert, de a saját tapasztalatok is megerősítik, hogy a lencseviselés elhagyásának leggyakoribb oka a lencse kényelmetlenné válása, ami mögött leggyakrabban a szemszárazság áll. Azt is tudjuk, hogy a kontaktlencse-viselők legalább 40 százalékának van Meibom-mirigy-diszfunkciója – tette hozzá Feminger Andrea.

## A hosszú távú kontaktlencseviselés következményei

Hosszú távúnak az 5 éven túli kontaktlencse-viselést lehet tekinteni, ennyi idő után már kimutatható, hogy csökken a cornea vastagsága, a görbülete pedig megnő. Hosszú távon csökken továbbá a cornea oxigénfelvétele, aminek következményeképpen vakuolák, ciszták jelennek meg az epitheliumban, az endothélium sejtjei is megváltoznak és csökken a cornea érzékenysége. Az irodalmi adatok szerint ezeknek a változásoknak az oka a tartós hipoxia lehet, amelynek következtében az epithelsejtek anyagcseréje, osztódása, regenerációja jelentősen károsodik. A korszerűbb kontaktlencse-alapanyagok (pl. szilikon-hidrogélek) esetében egyébként a hipoxia már sokkal kevésbé játszik szerepet, amennyiben a páciens betartja a viselési előírásokat.

A kontaktlencse-viseléssel összefüggő száraz szem kialakulásában szerepet játszik a lencse mechanikai hatása, az alapanyag, a tárolóoldatok kémiai tulajdonsága is.

A szárazszem-betegség kapcsán gyakran tapasztaljuk, hogy a páciensek szubjektív panaszai és az általunk tapasztalt objektív tünetek gyakran nem korrelálnak egymással. A lencseillesztés előtti vizsgálat alapján Feminger doktornő saját tapasztalatai alapján a pácienseket 3 csoportba sorolta, a szárazszem-panaszok és tünetek szempontjából:

- Akinek a kontaktlencse-viselés előtt nem volt sem panasza, sem tünete, annak nagy valószínűséggel a kontaktlencse-viselés folyamán sem lesz szárazszem-panasza vagy tünete, de kis valószínűséggel előfordulhat, hiszen nem mindegy, hogy ki, milyen lencsét, mennyi ideig és milyen körülmények között hord.
- Ha a páciensnek az illesztés előtt panasza nem volt, de tünete igen, már nagyobb a valószínűsége a szemszárazságnak kontaktlencse-viselés kapcsán.
- Akinek már a lencseviselés előtt is volt panasza és tünete, a kontaktlencse viselésekor nagy valószínűséggel szárazszem-panasza is lesz. Az előbbiekből következik, hogy a szemfelszíni regeneráció elősegítésére a kontaktlencse-viselők többségének szüksége van.

## A száraz szem kezelése a DEWS II szerint, főbb ajánlások a megfelelő műkönyekre vonatkozóan

Jelenleg a száraz szem kezelése a DEWS II négy lépcsős kezelési irányelvei alapján történik. A DEWS II a kezelés első lépcsőjében többek között a nedvesítő cseppek használatát javasolja. A nedvesítő cseppek összetevőit tekintve kiemeli a nátrium-hialuronátot, amely javítja a száraz szem tüneteit és jól tolerálható. Ajánlott összetevő a trehalóz is, mert elősegíti a sejt regenerációját, illetve javasolja a két összetevő kombinációját, amely mindkét vegyület előnyeit ki tudja aknázni. A DEWS II szerint már önmagában az is előnyös, ha a nedvesítőcseppek oldata hipotóniás, mert az ilyen készítmény hatékonyan állítja helyre a hiperoszmoláris könnyfilm egyensúlyát. A DEWS II nagy hangsúlyt helyez a készítmények tartósítószer-mentességére is, nem javasolja a szárazszem-állapotot negatívan befolyásoló konzerválószer alkalmazását a szemészeti oldatokban.

### A trehalóz

A DEWS II által is ajánlott trehalóz egy diszacharid-molekula, amelyben két glükóz-molekula kapcsolódik össze glükozid-kötéssel. A trehalóznak egyedülálló, szimmetrikus, alacsony energiájú szerkezete van, előállításához a szervezetnek tehát nem kell sok energiát felhasználnia. A trehalóz megtalálható növényekben, gombákban, baktériumokban és gerinctelen állatokban, emlősökben azonban nem. A növények közül érdemes megemlíteni a harasztok közé tartozó Jerikó rózsáját, amely nagyon meleg éghajlaton őshonos. A csapadégmentes időszakokat száraz állapotban vészeli át, csapadékos időszakban visszanyeri eredeti alakját. A Jerikó rózsája szárazanyagtartalmának 12,5%-át teszi ki a trehalóz, ezért több évig tartó kiszáradási időszakot is el tud viselni. A növény ilyenkor felfüggeszti minden létfontosságú

tevékenységét, miközben a trehalóz segít túlélni a száraz időszakot. Ezt nevezzük anhidrobiózisnak, vagyis az „élet víz nélkül” állapotnak.

A trehalóz gerinctelenekben, pl. a medveállatkákban is előfordul. A medveállatkák az összajúak közé tartoznak, és több mint 1300 fajukat ismerjük. Méretük 0,2–1,5 milliméter, testüket kutikulapáncél fedi. Ezek az 1773-ban leírt állatok világszerte előfordulnak, a Himalája csúcsain, a tengerek mélyében, a sarkvidékeken, az egyenlítő környékén. Leginkább zuzmók és mohák között élnek, de a világ bármely pontján fellelhetők, így homokdűnéken, gleccserben, háztetőkön, hóforrásokban, radioaktív hóforrásokban stb., vagyis elmondhatjuk, hogy ők a Föld legellenállóképesebb élőlényei.

Különböző tanulmányok bizonyították, hogy a medveállatkák a trehalóz segítségével képesek túlélni a stresszhelyzeteket, életben maradási képességük egyik tényezője tehát a saját szervezetük által termelt trehalóz, amely a sejtmembránokban helyettesíti a vízmolekulákat. Ennek segítségével az állat akár 100 évig is életben maradhat. Ha a környezeti feltételek újra megfelelővé válnak, akkor az életjelenségek viszatérnek.

### A trehalóz bioprotektív mechanizmusai

A trehalóz a sejtek számos funkciójában fontos regeneráló szerepet tölthet be:

- **Ozmoreguláció:** a trehalóz részt vesz az ozmoregulációban, ozmolitként a sejtben megakadályozza a vízvesztést.
- **Lipidmembrán-stabilizálás:** száraz környezetben a sejtek hidrátált kettős lipidmembránja vízmolekulák nélkül elveszíti stabilitását, amely egy irreverzibilis folyamat. A trehalóz azonban képes beépülni a lipidek közé a vízmolekulák helyére, és ezáltal a membrán szerkezete nem változik meg vízhiányos állapotban sem.
- **Fehérjvédelem:** kiszáradáskor a sejtekben lévő fehérjemolekulák elveszítik vízburkukat, ami-

nek következtében a fehérjemolekula szerkezete tönkremegy. Amennyiben a trehalóz jelen van, segít megőrizni a fehérjemolekulák vízburkát, így azok nem károsodnak.

- **Autofágia-indukálás:** az autofágia során a tönkrement sejtalkotórészeket a lizoszóma bekebelezi, alapanyagokra bontja, majd abból újra egészséges sejtet alkot. A trehalóz képes serkenteni ezt az autofágiát. Ennek bizonyítására kísérletet végeztek nyúl corneából származó keratocitákkal. A sejteket citotoxikus TNF-alfát és cycloheximidet tartalmazó oldatban inkubálták és ez az életképes sejtek számának csökkenését okozta. Amikor azonban trehalózt adtak a közegehez, szignifikánsan kevesebb volt az életképtelen sejtek száma.

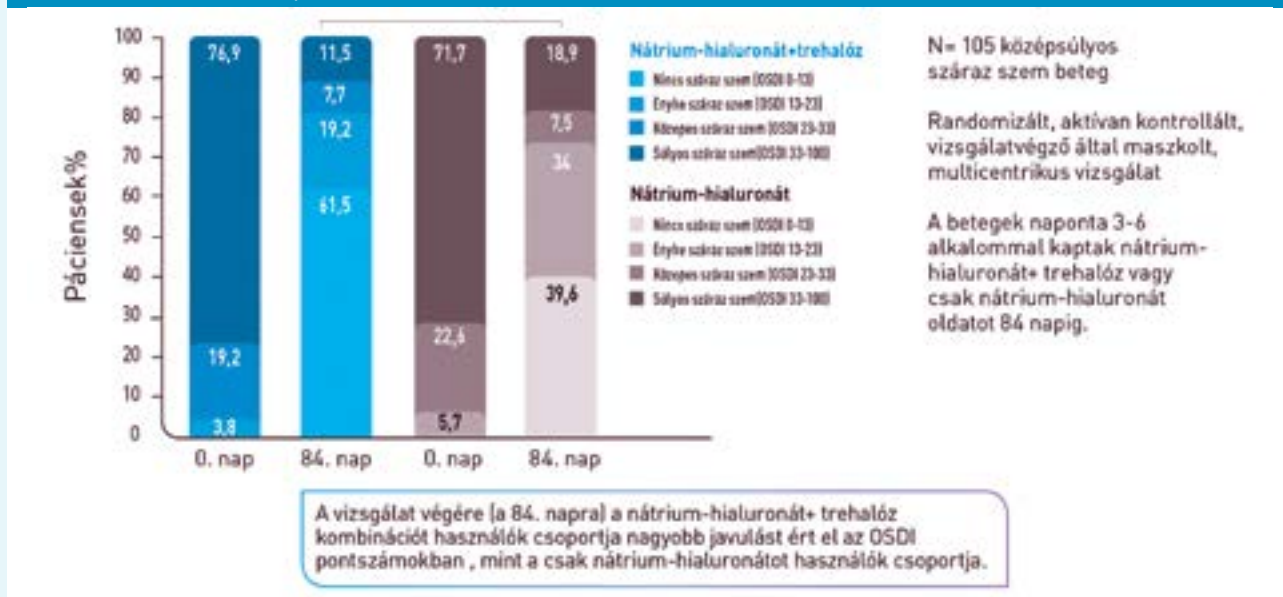
A fenti mechanizmusoknak köszönhetően tehát a trehalóz megőrzi a sejt integritását, természetes bioprotektor, az apoptózis csökkenését eredményezi, fenntartja az életet.

## Klinikai vizsgálati eredmények a trehalóz és nátrium-hialuronát tartalmú szemcsepp használatára kapcsán

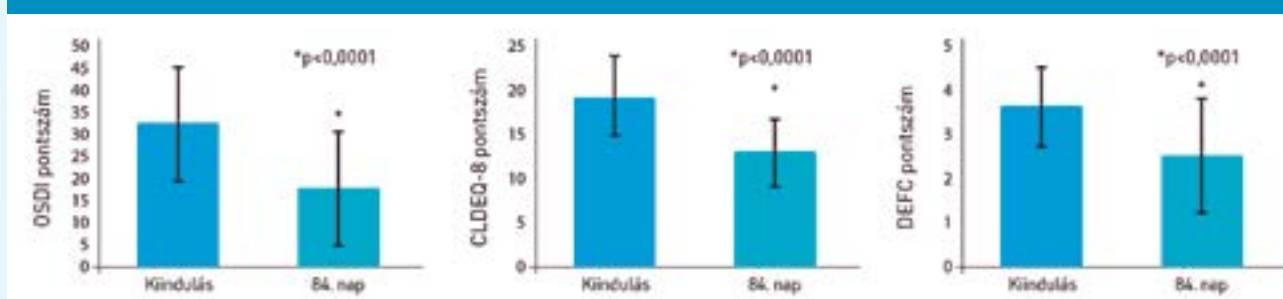
### A betegelégedettség vizsgálata

Középsúlyosnak ítélt szárazszem-betegeknél kétfajta szemcseppet alkalmaztak: az egyik csoportban csak nátrium-hialuronátot tartalmazó műkönyt, a másikban pedig nátrium-hialuronát és trehalóz kombinációját. Nyolcvannégy napon keresztül minden nap, naponta háromszor-hatszor csöpögtettek. A kombinált cseppet kapó betegeknél a 84. napon a súlyos szárazszem-tünetek mérséklődtek, és egy részüknél a panaszok megszűntek. A csak nátrium-hialuronátot kapott pácienseknél ugyan szintén lecsökkent a súlyosabb szárazszem-betegek aránya, de a másik csoporthoz képest kevesebb volt a panaszmentes páciensek száma. A kombinációt hasz-

1. ábra: Az OSDI-pontszámok és az egyes kategóriáinak változása és megoszlása a 84. napra



2. ábra: A kérdőívek pontszámai a 84. napon



náló csoport pácienseinek körében tehát nagyobb volt a javulás mértéke (1. ábra).

### A hatékonyság vizsgálata kontaktlencse-viselők esetében

Ebben a 2022-es vizsgálatban kontaktlencsét viselő és a kontaktlencse-diszkomfort tüneteitől szenvedő pácienseknél vizsgálták a hipotóniás, 0,15%-os nátrium-hialuronátot és 3%-os trehalózt tartalmazó műkönny hatását. A vizsgálatban részt vevők naponta négyszer kapták ezt a műkönnyet, 84 napon keresztül. Az értékelésnél kérdőíveket (OSDI, CLDEQ-8, DEFC) és a vizuális analóg skálát használtak, ahol a szárazszem-tü-

neteket egytől tízig kellett értékelni a pácienseknek a 0. és a 84. napon. A tünetek: fájdalom, fényérzékenység, szárazszem-érzet, homályos látás, idegentestérzés, viszketés, égőérzés voltak. Ezen kívül a nulladik, a 35. és a 84. napon mérték a könnyfilm-felszakadási időt, a szemfelszíni festődést, a látóélességet.

A kérdőívek pontszámai a 84. napra lecsökkentek, azaz javulás jelentkezett, a könnyfilm-felszakadási idő, a szemfelszíni festődés, a látóélesség változásai szignifikánsak voltak. Elmondhatjuk, hogy ez a kombinált műkönny biztonságosan csökkenti a kontaktlencse-diszkomfort tüneteit (2. ábra).

### Következtetések

Összegzőként elmondható, hogy a trehalóz és nátrium-hialuronát tartalmú műkönny képes a kontaktlencse-viselés kapcsán kialakuló szemszárazság esetében is a folyamat ördögi körét több ponton megállítani, ezen belül stabilizálni a könnyfilmet és sejtvédő mechanizmusok által regenerálni a károsodott szemfelszínt. Mindezek a jótékony hatások hozzájárulhatnak a hosszú távú panaszmentes kontaktlencse-viseléshez – foglalta össze a készítmény alkalmazásának előnyeit dr. Feminger Andrea.

Vágvölgyi Ágnes dr.

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



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

REGISZTRÁCIÓT KÖVETŐEN RENDSZERES  
ONLINE HÍRLEVÉLBE ÉRTESÜLHET A FRISS TARTALMAKRÓL.

[www.szemorvostarsasag.hu](http://www.szemorvostarsasag.hu)