

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Proliferatív vitreoretinopathia

OCT-leletek telemedicinális értékelésének pontossága cukorbetegekben

Cornealis polymegathismus és retinalis pigmenthám-eltérések MELAS-szindrómában

Törésmutató-függő és -független tengelyhosszmérés a műlencsetervezés optikai biometriája során

Szemfelszíni graft versus host betegség. Diagnosztika és terápia gyakorlatunkban

Szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények rezidenseknél és szakorvosoknál

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**Printmenedzser:** Tari-Szabó Nóra

E-mail: tariszabo.nora@promenade.hu

Tel.: 06-70 427-5086

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

Proliferatív vitreoretinopathia

RESCH MIKLÓS DR., BALOGH ANIKÓ DR.

51

*Proliferative vitreoretinopathy***OCT-leletek telemedicinális értékelésének pontossága cukorbetegekben**

NÉMETH JÁNOS DR., NYITRAI BEATRIX DR., KARACS KRISTÓF DR., SZABÓ DOROTTYA DR.,

ECSEDY MÓNKA DR., SZALAI IRÉN DR., TÓTH GÁBOR DR., SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR.,

MAGYAR MÁRTON DR., BENYÓ FRUZSINA DR., PAPP ANDRÁS DR.

64

*Accuracy of telemedicine evaluation of OCT findings in diabetics***Cornealis polymegathismus és retinalis pigmenthám-eltérések MELAS-szindrómában**

ISTVÁN LILLA DR., BENYÓ FRUZSINA DR., CSORBA ANITA DR., JIMOH IDRIS JÁNOS DR.,

GÁL ANIKÓ DR., MOLNÁR Mária JUDIT DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., SZABÓ VIKTÓRIA DR.

69

*Corneal polymegathism and pigmentary retinopathy in MELAS syndrome — a case report***Törésmutató-függő és -független tengelyhosszmérés a műlencse-tervezés optikai biometriája során**

SZALAY LÁSZLÓ DR., TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

76

*Refractive index — dependent and independent — axial length measurement in optical biometry for IOL calculation***Szembelső graft versus host betegség. Diagnosztika és terápia gyakorlatunkban**

FÜST ÁGNES DR., OCSKAY LÁSZLÓ DR., VÁMOS RITA DR., DOHÁN JUDIT DR.,

BARCSAY-VERES AMARILLA DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

80

*Ocular surface graft versus host disease — diagnostics and therapy in our practice***Szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövödmények rezidenseknél és szakorvosoknál**

MAGYAR MÁRTON DR., SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR., UJVÁRY LÁSZLÓ DR.,

NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., TÓTH GÁBOR DR.

86

*Intraoperative complications during cataract surgery performed by residents and staff surgeons***A Magyar Szemorstársaság hírei**

91

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 közzétételének joga a Magyar Szemorstársaságot illeti. A megjelent anyagnak, vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a Magyar Szemorstársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

Proliferatív vitreoretinopathia

(Pontszerző, referáló közlemény, tesztkérdésekkel)

RESCH MIKLÓS DR.¹, BALOGH ANIKÓ DR.^{1, 2}

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

²Uzsoki Utcai Kórház, Szemészeti Osztály, Budapest
(Osztályvezető: Dr. Milibák Tibor főorvos)

A proliferatív vitreoretinopathia (PVR) egy kóros állapot, amelyhez számos vitreoretinális kórkép, elsődlegesen a retinaleválás vezet. Az egyre bővülő molekuláris biológiai tudás, az arra épített farmakológiai fejlesztések ellenére jelenleg is elsődlegesen sebészi úton ellátandó betegség, amelynek számos kockázati tényezője van. Komplexitásában nézve a műtéti technika és vizualizáció nagyléptékű fejlődése mellett sem sikerült megszüntetni ezt a látást veszélyeztető kórképet és továbbra is jelentős kihívást jelent a jelenlegi és jövőbeli vitreoretinális sebészek és általános szemészek számára egyaránt. Jelen továbbképző közlemény célja a tudomány állásának naprakész eredményeit bemutatni.

Proliferative vitreoretinopathy

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a disease that can be a consequence of numerous vitreoretinal diseases, primarily retinal detachment. Despite the expanding knowledge of molecular biology and the pharmacological developments built on it, it is still primarily a surgical disease with many risk factors. In terms of its complexity, despite large-scale advances in surgical techniques and visualization, this vision-threatening condition has not been eliminated and remains a significant challenge for current and future vitreoretinal surgeons and general ophthalmologists alike. The purpose of this training paper is to present the latest results of the state of the art.

KULCSSZAVAK

proliferatív vitreoretinopathia, retinaleválás, üvegtest, trakció, citokin

KEYWORDS

proliferative vitreoretinopathy, retinal detachment, vitreous body, traction, cytokine

Bevezetés

A proliferatív vitreoretinopathia (PVR) az egyik legrégebben felismert szemészeti kórkép, még ha nem is nevezték nevén sokáig. Az első szemészeti beavatkozások kapcsán észlelték, hogy ha üvegtest kerül a műtéti területre, az rossz előjelenek számít, hiszen gyakran a látás elvesztését eredményezte. *Gonin*, a retinaleválás ellenes műtétek sikeres kidolgozója 1934-ben már

részletesen leírta a jelenség folyamatát. A PVR-ről egye több ismeret áll rendelkezésünkre a műtéti technika (mind a szűrkehályog, de főleg az üvegtesti műtétek) és az operáló mikroszkópok fejlődésével. A bővülő tudás ellenére a mai napig jelentős kihívást jelent és nem határozható meg sok esetben a kialakulásának pontos oka.

A PVR a rhegmatogen retinaleválás miatt végzett műtétek sikertelenségé-

géért leggyakrabban felelős elváltozás, amely az üvegtestben, a retina mindkét felszínén és intraretinálisan is membránok kialakulásával jár (30, 34). A hegesedés trakciós membránok kialakulásával, a retina megrövidülésével és ismételt leválásával jár együtt.

Jelen közleményben a PVR kialakulásával, kezelésével és megelőzésével kapcsolatos ismeretek irodalmi áttekintését tűztük ki célul.

Előfordulás

A PVR egy olyan szembetegség, amelynek számos formája és oka lehet, így pontos előfordulási adatokkal nem rendelkezünk. Legpontosabb adatok a retinaleválás után kialakult formával kapcsolatban ismeretesek, 5-10%-ra teszik incidenciáját (35, 37). A PVR incidenciája a prospektív vizsgálatok szerint nem csökkent érdemben, annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedekben jelentősen fejlődött és fejlődik jelenleg is a vitreoretinális technika. A minimálisan invazív vitreoretinális sebészet (MIVS) magába foglalja a szelepekkel rendelkező trokárok és a kisebb méretű eszközök (23-25-27 G) alkalmazását. Mindezek megjelenésével a várt mértékhez képest kevésbé csökkent a PVR jelenléte (8, 27, 18, 31). Az esetek mintegy háromnegyede az eredeti retinaleválás ellenes műtét után egy hónappal jelenik meg és 95%-ban másfél hónapon belül (34, 35).

A PVR retinaleválások műtéti sikerre jelentősen alacsonyabb (45-85%) az elsődleges, nem PVR mellett végzett retinaleválás ellenes műtétekhez képest (85-95%). A végső funkcionális siker (aminek alsó határát 0,02 visusnál határoztak meg a legtöbb tanulmányban) mindössze 26-67% (16, 50, 38, 11).

Kockázati tényezők

Számos olyan tényezőt azonosítottak, amelyek fokozzák a PVR előfordulását, multifaktoriális folyamatról van szó (35). A kockázatok gyakorlati szempontból talán leghasznosabb módon már a műtét előtt fennálló és a műtét közben, vagy utána keletkező elváltozásokra oszthatók fel (14) (1. táblázat).

Az egyes kockázati tényezők nem függetlenek egymástól, összeadódhatnak a hatásaik. Például, minél kiterjedtebb a PVR, annál több műtetre van szükség. Minél több a műtét, annál nagyobb a gyulladásos komponens, de számos hasonló összefüggés sorolható még. A kóreltani háttér összetettsége miatt

1. táblázat: A PVR kockázati tényezői

Preoperatív

Régóta fennálló retinaleválás
Óriás szakadás
Üvegtesti vérzés
Aphakia
Chorioidea-leválás
Preoperatív intraokuláris gyulladás, fertőzőes retinitis
Alacsony szemnyomás
Kollagén rendszerbetegség
Stickler-szindróma
Áthatoló szemsérülés
Tompá szemsérülés
Autoimmun betegség
Gyulladás, uveitis

Intraoperatív

PVR preoperatív jelenléte okozta nehézség
Üvegtesti vérzés
Subretinális vérzés
Chorioidea leválás
Külső drenázs
Kiterjedt cryopexia vagy fotokoaguláció
Inkomplett vitrectomia
Fel nem ismert szakadás, ismételt műtét

Posztoperatív

Elhúzódó gyulladás
Uveitis
Posztoperatív üvegtesti vérzés
Chorioidea-leválás
Több reoperáció
Dohányzás

évről évre újabb tényezők és ezáltal újabb összefüggések kerülnek napvilágra.

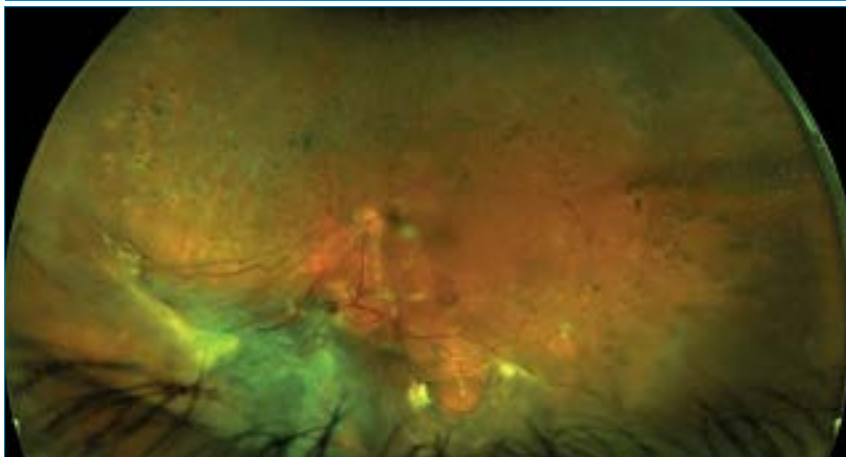
Diagnosztika

A PVR diagnosztikája alapvetően a hagyományos biomikroszkópos vizsgálaton alapul. Az anamnézis felvételekor fontos tisztázni a panaszok kezdetét, előfordul, hogy hónapokkal a műtét előtt már voltak elváltozások. Az üvegtesti ho-

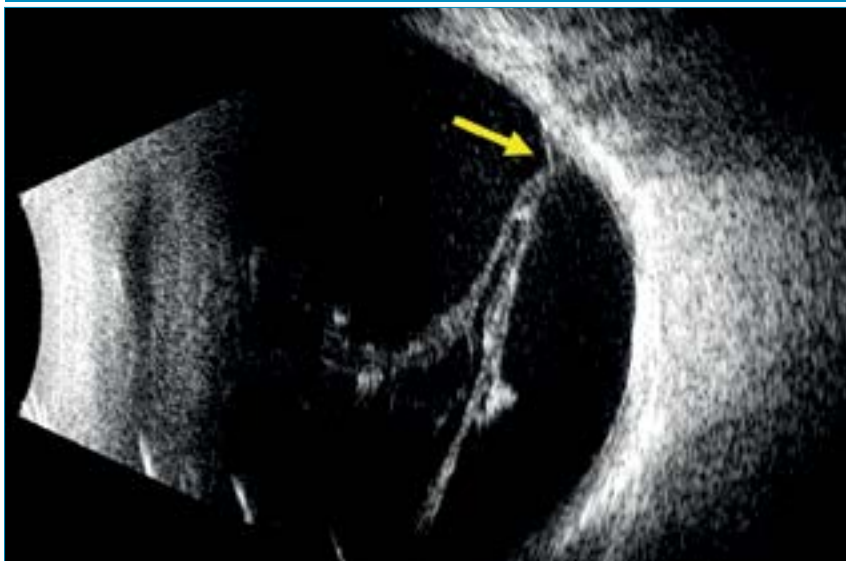
mályok dinamikájára, jellegére rá kell kérdezni, az üvegtesti vérzés, a nagy mennyiségű pigment okozta homályok felvetik a PVR veszélyét. A biomikroszkópos vizsgálat során pontosan rögzítendő a PVR elhelyezkedése és kiterjedése (ld. alább formák és stádiumok), javasolt a rajzzal vagy fotóval való rögzítés. A hagyományos fotóhoz képest előnyös az ultraszéles látószögű kamerával készített fotó (1. ábra), amely a periféria áttekintő képét adja. A szöveges leírásban a retina motilitására, a szakadások elhelyezkedésére és a szakadás széleinek állapotleírására is törekedjünk. Ehhez hasonlóan az üvegtest státuszának leírása sem hanyagolandó el a fenti okok miatt. Esetleges subretinális vérzés, chorioidea-leválás nem mindig ítéltető meg biomikroszkóposan.

Az ultrahangvizsgálat további információt nyújt a törőközegek borúsága esetén, a dinamikus vizsgálat a motilitás alapján segít a PVR kimutatásában, továbbá az üvegtesti trakciók sokszor jobban láthatók, mint a biomikroszkópos vizsgálat során (2. ábra). A subretinális vérzés és chorioidea-leválás diagnosztikájában is nagy segítséget nyújt az ultrahang. PVR esetén már operált szemekben az üvegtesti gázok, szilikonolaj-cseppek, perfluorokarbon folyadékmaradványok viselkedésének ismerete fontos, különösen annak tisztázása céljából, hogy valamely ezek közül subretinálisan helyezkedik-e el. Az OCT-vizsgálat egyrészt a makula állapotának követésében hasznos, pl. epiretinális membrán (3. ábra), makulalyuk, subretinális dekalincsepp kimutatásában. Az OCT segítségével a látóidegfő állapota, a látóidegrost-réteg vastagsága, illetve a ganglionsejtréteg vastagsága térképezhető fel. Utóbbi azért is fontos, mert az anatómiai siker ellenére számos esetben a funkcionális eredmény elmarad. Az OCT-angiográfia a retinális keringés állapotának leírására szolgál, hasonlóan a fluoreszcín-angiográfiához, de noninvazív módon.

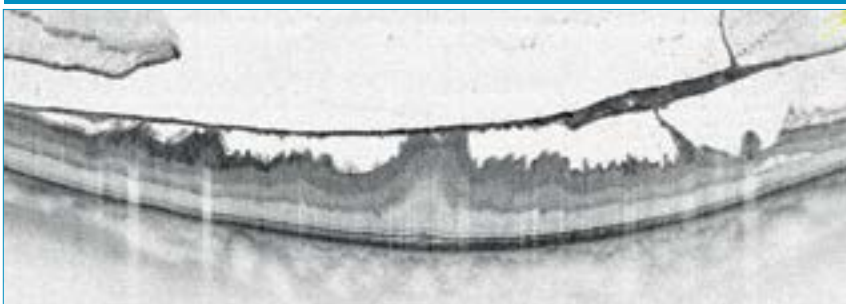
1. ábra: Ultraszéles látószögű kamerával készült scanning lézer oftalmoszkópiás pseudocolor felvétel, alsó retinára lokalizált PVR és leválás. (A felvételt dr. Soós Judit és dr. Smeller Lilla közreműködésével a Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinika adatbázisából származik.)



2. ábra: Ultrahangos felvétel üvegtesti trakciók (dr. Csákány Béla felvétele). A trakció punctum maximumát a nyíl jelzi. A magas reflektivitású membránek a PVR üvegtesti kötegeinek felelnek meg.



3. ábra: OCT-felvétel a makula területében feszülő vaskos epiretinális membrán és trakció



Formák és stádiumok

A PVR első beosztását a The Retina Society Terminology Committee alkotta meg 1983-ban (48). Az első beosztás szerint A-B-C- és D-kategóriákba sorolták a PVR-elváltozásokat, de a C-ben nem tettek különbséget az anterior és poszterior között. A C-stádiumot az érintett kvadránsok száma szerint tovább kategorizálták (1-2-3). Amennyiben minden kvadráns érintett volt, akkor a D-kategóriába esett, ami a tölcséres retinaleválásra vonatkozott, ebben az esetben az 1-2-3 kategória a tölcsér nyitottságát írta le. Ugyanezen társaság 1991-ben frissítette a beosztást (28) és a mai napig ez a használatos (2. táblázat). Fontos kiemelni, hogy a mindennapi megszokással ellentétben a korai (A- és B-fokozatokat) is már PVR-nek kell nevezni, nem csak az előrehaladottabb állapotokat.

A beosztás könnyen elsajátítható, segítségével a rutin ambuláns lapon is rögzíthető a beteg állapota.

Kórélettan

A PVR kialakulása számos tényező függvénye, amit leegyszerűsítve a kóros sebgyógyulás és hegesedés jellemez. A folyamat különböző összetevőinek kaszkádszerű reakciója zajlik le, amelyek a kóros állapotot kiváltják. A kaszkád kialakulását több tényező indíthatja el, úgy mint a retina szakadása, a vérretina gát sérülése, retina hipoxiája, gyulladás jelenléte, a retinális pigmentepithelium (RPE) sejtek üvegtestbe áramlása és megtapadása a retina felszínén, továbbá a gliasejtek migrálása a retina felszínére. Kórélettani szempontból citokinek, kemokinek és növekedési faktorok komplex együttműködése alakítja ki a kórfolyamatot (4. ábra, 3. táblázat). A molekulák részletes leírása meghaladná jelen közlemény kereteit, a 4. ábrán igyekeztünk kiemelni a legfontosabb patomechanizmusokat (4, 5). Részletes elemzés olvasható többek között Chaudhary közleményében (10).

2. táblázat: a PVR beosztása és típusai (28)

PVR jelenlegi beosztása (Grade)

A: Üvegtesti haze, pigmentszóródás

B: A szakadás szélei felpöndörödnek, szabálytalanok, a retina mobilitása csökkent, az erek kanyargós lefutásúak

C P 1-12: equator mögött (a számok azt jelzik, hány óra kiterjedésű a PVR)
(4. ábra)

C A 1-12: equator előtt (a számok azt jelzik, hány óra kiterjedésű a PVR)

A PVR típusai (Type)

1: Fokális csillagredők (posterior) (4. ábra)

2: Diffúz csillagredők (posterior összefüggő redők, akár a papilla takarásával)

3: Subretinális (posterior/anterior). A retina alá növekvő proliferáció lehet kötegszerű, gyűrű alakú a papilla körül, vagy molyrágta formájú

4: Körkörös (anterior). A retina az üvegtest centruma felé trakcióban, radierredők a retina hátsó részében

5: Anterior displacement (anterior) Az üvegtesti basis előre húzott állapotban, megrövidült, merev perifériás retina, feszülés alatt álló, vagy membránnal fedett sugártest, az iris retrakcióban

A vér-retina gát sérülése kemotaktikus és mitogén aktivitás folyamatát váltja ki az üvegtestben; macrophágok, T- és B-lymphocyták jelennek meg, immunoglobulinok és a komplementrendszer aktiválódnak, a sejt közötti adhéziós molekulák (ICAM – intracellular adhesion molecules) a sejtek és az extracelluláris mátrix egyensúlyának felborulását okozzák. A citokinek, kemokinek és növekedési faktorok aktiválódásával láncreakció indul be, amely a PVR szemészeti tüneteit eredményezi a retina

felszínén membránok megjelenésével, a retina hegesedésével, rövidülésével, trakciójával együtt. További tényező az iszkémia, amely retinaválás esetén a retinát érinti, így a sejtek elpusztulását, apoptosist eredményezi, kaszpáz enzimek jelenlétében. Az iszkémia jelei *in vivo* is tetten érhetők OCT-angiográfiás vizsgálattal (41). A fotoreceptorok apoptosisa további citokinek felszabadulását eredményezi, macrophágok, Müller-sejtek, astrocyták és mikroglia megjelenését fokozza, oxidatív stressz alakul ki. A

folymat következő lépéseként a nem-neurális elemek (astrocyták, endothelsejtek, peryciták, mikroglia-sejtek) proliferációja és migrációja jön létre. A PVR kialakulása nagy egyéni különbségeket mutat, genetikai háttér jelenlétét is feltételezik: az apoptosis és a profibrotikus hatáért felelős gének (pl. 953, MDM2, SMAD7, TNF) eltérései merültek fel.

A PVR patofiziológiai folyamatai és a stádiumai között összefüggés fedezhető fel. Három, részben egymást átfedő biológiai fázis figyelhető meg:

1. Sejtmigráció (PVR-A): RPE-sejtek migrálnak az üvegtestbe, gliasejtek migrálnak a retina felszínére. A sejtmozgások részben mechanikai hatásra alakulnak ki, részben a kemokinek és citokinek hatására. Ezek közül a pigmentsejtek migrációja látható biomikroszkópos vizsgálat során is, a többi kevésbé észlelhető.

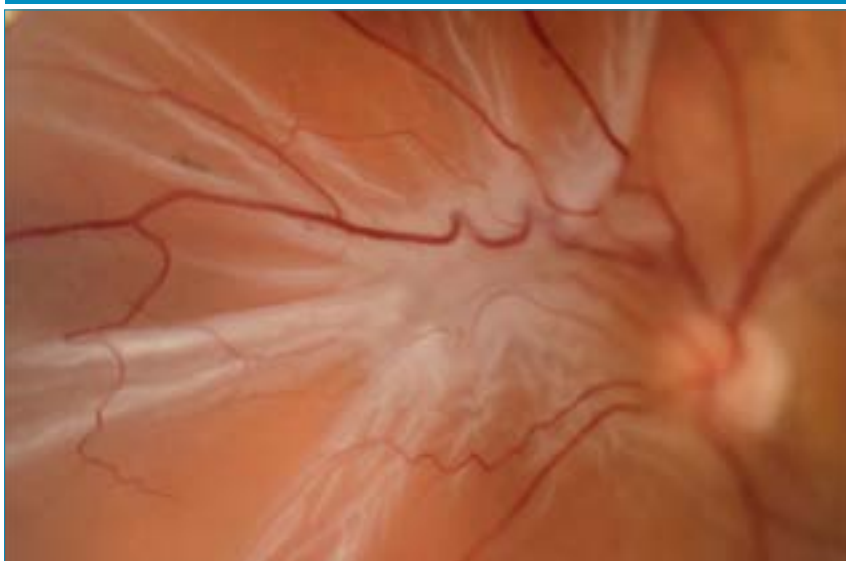
2. Kontrakció (PVR-B): Vér-retina gát károsodása miatt a vér alkotóelemeinek exudációja indul be, fibrin, elasztin, fibronectin, növekedési faktorok és citokinek kerülnek az üvegtestbe és a retina felszíneire. Ennek a folyamatnak a következményei már jól láthatók réslámpás vizsgálat során: a szakadások széleinek felpöndörödése, a retina megvastagodása, rövidülése és motilitásának csökkenése.

3. Sejtproliferáció (PVR-C-D): Kollagén szintézisre utal a szemmel látható membránok megjelenése, trakciós kötegek kialakulása (14). Ez már egyértelműen látható jel, de műtét során tovább javítható a láthatósága vitális festékek alkalmazásával.

Megelőzés gyógyszeres lehetőségei

A PVR komplex kórélettani jellegzetessége alapján joggal merül fel annak lehetősége, hogy azt gyógyszeresen kedvező irányba befolyásoljuk. Habár ismert több kísérletes PVR elleni terápia, igazolt kedvező

4. ábra: Csillagredő az equatortól posterior irányban (CP4)



3. táblázat: A PVR kialakulásában szerepet játszó molekulák

Citokinek*Kis szekretált fehérjék*

- Immunreakcióra reagálva keletkeznek, specifikus membránreceptorokhoz kötődve hatnak, amelyek másodlagos hírvivők útján továbbítják a jelet a sejtbe.
- Közvetítik és szabályozzák az immunitást, a gyulladást és a vérvépzést.
- A citokinekre adott válaszok közé tartozik a membránfehérjék (beleértve a citokinreceptorokat is) fokozott vagy csökkent expressziója, valamint az effektor molekulák proliferációja és szekréciója.
- Pl: Tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon β (IFN- β), interferon γ (INF γ), interleukin 1 (IL-1), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10), interleukin 16 (IL-16).

Kemokinek

- Sejtek által szekretált citokinek családja.
- Kemotaxist indukálnak, mely elengedhetetlen a sejtmozgáshoz és a többsejtű organizmus fejlődéséhez.
- Pl: Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), T-cell attracting chemokine (CTACK), Stem cell growth factor beta (SCGF- β), Stem cell factor (SCF), Stromal cell-derived factor (SDF-1 α).

Növekedési faktorok

- Általában fehérjék
- Jelzőmolekulaként működnek a sejtek között, kölcsönhatásba lépve a célsejtek felületén lévő receptor molekulákkal.
- Pl: platelet-derived growth factor (PDGF), hepatocyte growth factor (HGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), acidic and basic fibroblastic growth factor (aFGF and bFGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), connective tissue growth factor (CTGF), transforming growth factor α (TGF- α), transforming growth factor β (TGF- β).

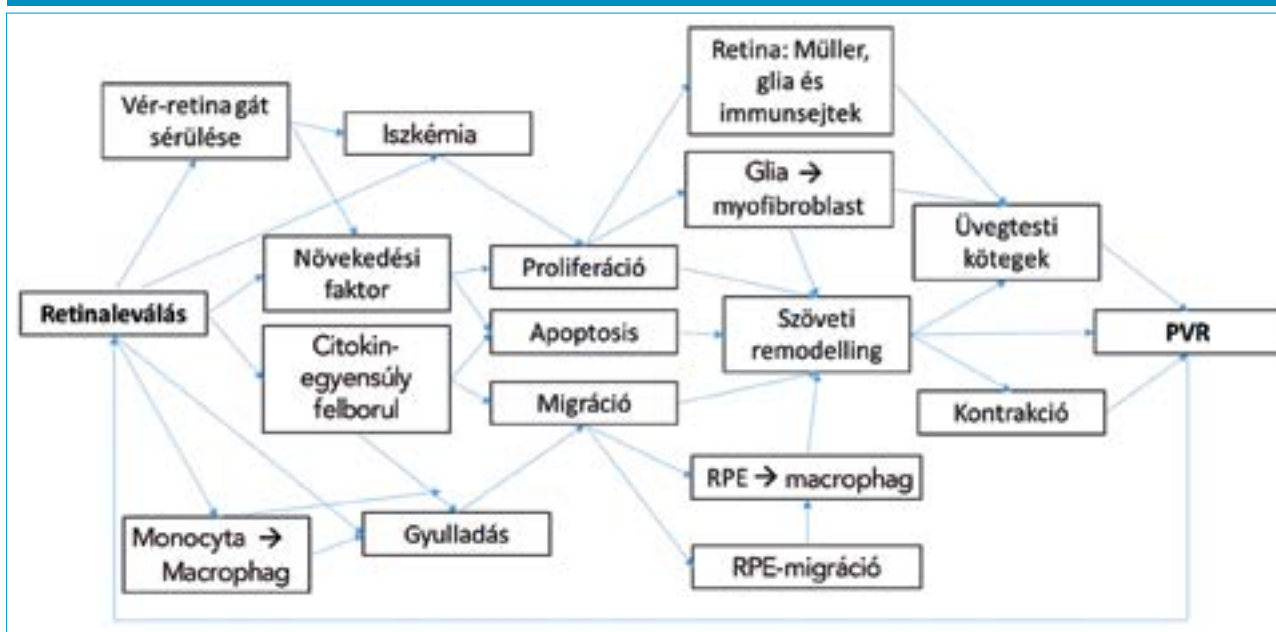
ző hatású szert még nem sikerült törzskönyveztetni. A gyulladás általános vagy célzott csökkentésére, a sejtproliferáció és a fibrosis kontrollálására vannak farmakológiai eszközök a medicinában, de ezek természetes hatása PVR vonatkozásában még nem mondható sikeresnek. Komoly farmakokinetikai kihívást jelent, hogy az üvegtestben kell elérni megfelelő koncentrációt,

amely a retinotoxikus hatás miatt nehezen kivitelezhető. Szisztémás adagolás esetén igen magas dózissal lenne elérhető a megfelelő retinális koncentráció, amely során az általános mellékhatásokkal kell számolnunk.

Néhány korábbi tanulmányban a PVR megelőzésében az intravitreálisan alkalmazott kortikoszteroidoknak kedvező hatását írták le.

Intravitreálisan adott triamcinolon-acetonid csökkentette a PVR kialakulásáért felelős kemokinek (MCP-1, MIP-1 β és IP-10) koncentrációját az üvegtestben (24). Magas PVR-rizikójú retinaleválások esetén intraoperatív methotrexat infúziót alkalmaztak, amelyet követően alacsony PVR-előfordulást találtak (44). Az ígéretes eredmények ellenére a helyi vagy általán-

5. ábra: A PVR kórélettani folyamatainak sematikus ábrája a retinaleválás példáján



nosan adott kortikoszteroidok nem hozták a várt hatást sem anatómiai sem funkcionális téren. A heparin és dexamethason intraoperatív alkalmazása fokozta a posztoperatív bevérvések kockázatát (1). A szilikonlaj-feltöltés mellett adott dexamethason-implantátumok nem nyújtottak kimutatható előnyt PVR C-ben (6).

Antiproliferatív és daganatellenes szerek alkalmazásával is rendelkezünk eredményekkel. Beszámoltak 5-fluorouracil (5-FU), daunorubicin, taxol, colchicin, retinolsav, ribozimek, vincristin, cisplatin, adriamycin, mitomycin, és dactomycin alkalmazásáról. Az antimetabolit hatású 5-FU állatkísérletben jótékony hatásának bizonyult a fibroblast-proliferáció ellen, de emberben nem érte el a kívánt hatást. Az 5-FU alacsony molekulású heparinnal (LMWH) kombinálva magas PVR-rizikójú betegeknél intraoperatív alkalmazást követően alacsonyabb PVR-kialakulást találtak a kontrollcsoporthoz képest, amely különbség a látóélességben nem volt kimutatható (3). Egy későbbi randomizált vizsgálatban az 5-FU szteroiddal, illetve LMWH-val együtt alkalmazva nem hozott kedvező eredményt PVR-ablációban alkalmazva (51).

A statinok szerepét is vizsgálták a PVR kialakulásának megelőzésében. Beszámoltak a statinok heges kontrakciót gátló hatásáról. Az intravitreális simvastatin dózisfüggően gátolta a progressziót *in vivo* PVR-modellben, illetve csökkentette a TGF β -2 szintjét, ami a myosin könnyűlánc foszforilációjáért és a gél kontrakciójáért felel (22). Az állatmodellen kívül humán RPE-sejt-kultúrában és üvegtestben is tanulmányozták a statinok preventív hatását (29).

Egy másik TGF β -2-inhibitor, a salinomycin szerepét is vizsgálták a PVR megelőzésében. Egérmodellben hatásosan gátolta a salinomycin a PVR kialakulását, csökkentette a fibrotikus és gyulladásos molekulák koncentrációját a kontrollcsoporthoz képest (17).

A Daunorubicin Study Group eredményei szerint a szer sikeresen csökkentette a sejt migrációt és ez által kis mértékben képes volt javítani a reoperációs rátát. A VEGF-gátló terápiák közül a bevacizumabot primer vitrectomia során, vagy akár a szilikonolajba injektálva PVR B és C esetén számoltak be jótékony hatásról, de sajnos az ellenkezőjéről is, hiszen a fibrosis hirtelen felerősödése is bekövetkezhet hatására (15, 49).

A szilikonolaj emulzifikációja is jelentős fejtörést okoz, hiszen nehezen jósolható meg, kinél milyen korán alakul ki. A PVR kialakulásában szerepet játszó fehérjék nagy valószínűséggel mozdítják elő az olaj szétesését cseppekre (47).

Sebészi kezelés

A PVR kezelése napjainkban is leginkább sebészi. A sebészi cél a retina fekvő helyzetének tartós biztosítása, amelyet a PVR jelentősen veszélyeztet. A fenti oknak köszön-

hetően Robert Machemer neve nemcsak a stádiumbeosztásnál, hanem a vitrectomia úttörőjeként is említendő (28).

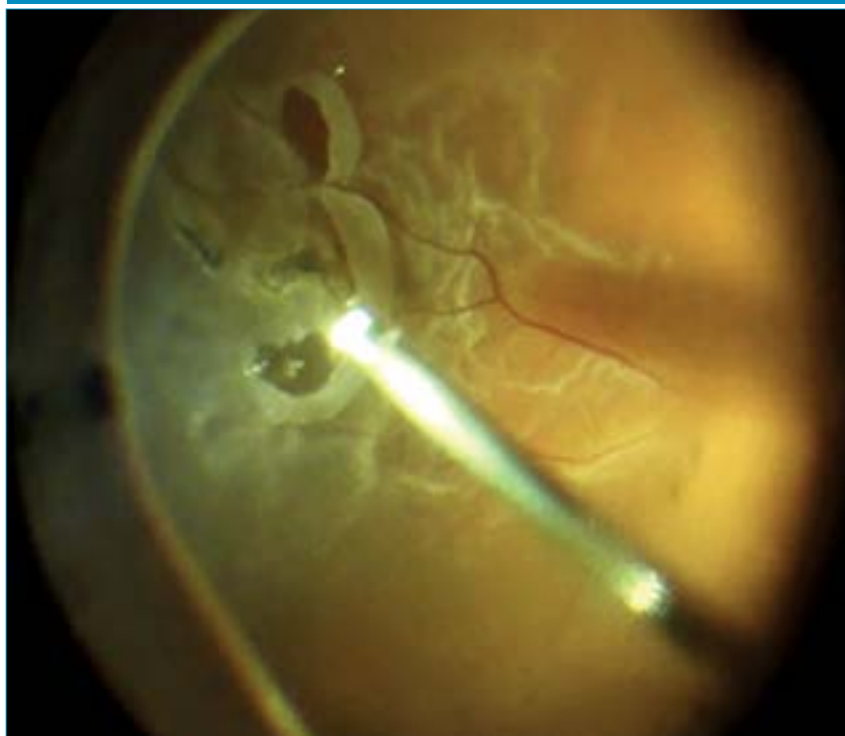
Vitrectomia-technikák Üvegtest és üvegtesti határhártya

Az üvegtesti határhártya leválasztása és lehető legteljesebb eltávolítása, vitális festékek (pl. triamcinolon) alkalmazásával az elsődleges cél. Ezt persze maradéktalanul megvalósítani a gyakorlatban rendkívül ritkán lehetséges. Reoperáció esetén sokszor könnyebben látható az üvegtesti maradvány, mint primer műtét során (6. ábra).

Preretinális membránok és membrana limitans interna (ILM)

A preretinális membránok maradéktalan eltávolítása, a csillagredők oldása vitális festések alkalmazásával csökkenti a PVR kiújulását,

6. ábra: A PVR B műtéti ellátása 23G vitrectomia során az üvegtest alapos eltávolításával (dr. Miliák Tibor felvétele). A vitrectom hegye a szakadás felpöndörött széleire mutat



7. ábra: 23G pars plana vitrectomia során végzett PVR-membrán-levonás csipesszel (dr. Milibák Tibor felvétele)



kialakulását. Ehhez sokszor nemcsak a membrán, hanem az ILM levonása is szükséges, amely biztosítja, hogy több preretinális membrán az adott területen ne maradjon (7. ábra). Szintén ellentmondásos, hogy ha a hátsó póluson nincs PVR, indokolt-e az ILM peeling elvégzése (52). Maga a peeling annyiban tér el a pl. makulaműtéteknél végzett technikáktól, hogy sok esetben csak perfluorocarbon folyadék (PFCL) jelenlétében végezhető el a retinaleválás miatt (39, 2, 13).

Subretinális kötegek

A retina alatt húzódó kötegek változó mértékű hatást gyakorolnak a retinára, de sokszor akadályozzák a retina visszatapadását, szárítókötél-szerűen tartják elemelve. Eltávolításukat célszerű kis retinotomiás nyíláson keresztül elvégezni, amelyet a vizuális szempontból kevésbé jelentős retinaterületen javasolt elkészíteni. A köteg elvágása is sokszor elegendő lehet. A pars plana-hoz közeli membránok eltávolítása a nehéz láthatóság miatt különösen nehéz manőver, előfordulhat, hogy phakoemulzifikáció, vagy a lencse teljes eltávolítása szükséges a hozzáférés biztosításához.

A PFCL alkalmazása nagy segítség műtét során, stabilan tartja a retinát a membránok levonása közben, ugyanakkor fontos elkerülni a subretinális térbe kerülését, illetve tartósan az üvegtesti térben maradv a retina toxikus károsodásával kell számolnunk. A PFCL segíthet annak megítélésében, hogy tartós endotamponád esetén mennyire képes a retina kisimulni, de el is fedheti a maradék trakciókat.

Retinotomia és retinectomia

A retinán iatrogen sérülések okozása fokozza a PVR kockázatát, ugyanakkor paradox módon sokszor elkerülhetetlen annak műtéti ellátása során. Megfelelő haemostasis (endodiathermia) után a kis átmérőjű vitrectomokkal elvégezhető a retinectomia PFCL megtámasztása mellett. Fontos megjegyezni, hogy sokszor 180 fokban, vagy annál kiterjedtebb esetben is el kell végezni a retinectomiát annak érdekében, hogy a retina kellő relaxációja elérhető legyen.

Megvilágítás

A PVR miatt végzett műtét komplexitása miatt általában időigényes,

ezért fokozottan számolni kell a már meglévő retinakárosodás mellett a fototoxicitás veszélyével. Ugyanakkor a jó megvilágítás feltétele a proliferatív membránok eltávolításának. További kiegészítő fényforrások (pl. chandelier) sclerához rögzített fény lehetővé teszi a bimanuális membrán peelinget, ezáltal a iatrogen retinasérülések kockázatának csökkentését. A világitással kombinált lézerszonda vagy spatula, illetve a világitó külső bedomborító eszköz is segítséget nyújthat.

Endotamponád

A műtét végén a megfelelő endotamponád alkalmazása kulcsfontosságú. A Silicone Study megállapítása szerint a hosszú hatású gáz és a szilikonolaj egyformán hatásosak, de mindenképpen előnyösebbek a rövid hatású gáznál (26). A levegő PVR esetében ritkán javasolt, az expanzív gázok, mint az SF₆, a C₂F₆ vagy a C₃F₈ általánosságban akkor jön szóba, ha a retina helyzete várhatóan stabil marad 2-3 hétig, nem számítunk a PVR gyors progressziójára. Kiterjedt hegesedés, vérzésveszély vagy retinectomia esetén, illetve ha a beteg pozícionálása nem biztosítható megfelelően, a szilikonolaj-feltöltés a legcélravezetőbb megoldás. A szilikonolaj számos komplikációhoz vezethet, de pl. monocus betegnél esetében biztosítja az önállósághoz szükséges visust már a korai posztoperatív időszakban. Az alsó retinafél gyakran érintett a PVR által, hiszen akár gáz, akár szilikonolaj-feltöltést végzünk, a citokinek elsősorban az alsó részen koncentrálnak a folyadékrésben gyűlnek össze, így nagyobb eséllyel okoznak PVR-t. A nehéz szilikonolaj megoldást jelenthet ezen esetekben akár primeren választott endotamponádként. Szerepe ellentmondásos, az FDA nem hagyta jóvá az alkalmazását. Nehézsége az eltávolítás korai időzítése (2-3 hónapon belül lehetőség szerint eltávolítandó) és az explantációhoz szükséges nagy lumenű eszköz, továbbá a retinához való időszakos tapadása (42).

Időzítés

A műtét időpontjának meghatározása meglehetősen ellentmondásos, hiszen túl korán elvégezve a membránok nem fejthetők le megfelelően a retináról, míg túl későn elvégezve az erős tapadás miatt már nem távolíthatók el a retina sérülése nélkül. Általános irányelvként az szabható meg leginkább, hogy a makula állapota határozza meg, mikor kell beavatkozást végezni.

Mind a 20 G, mind a kisebb lumenű eszköztár biztonságosnak és hatékonynak bizonyult a PVR sebészi ellátásában. *Khan és munkatársai* a 27 G-s pars plana vitrectomia hosszú távú kimenetelét vizsgálták, és eredményeik alapján alacsony komplikációs ráta volt megfigyelhető a primer és a komplex esetekben egyaránt (23). A kisebb átmérőjű technikák kisebb gyulladással járnak általánosságban, ezért előnyösebbek PVR tekintetében.

Külső bedomborítás

A kiegészítő külső bedomborítás (plomba vagy cerclage) elsősorban az alsó retinafél PVR elváltozásaiiban nyújthatnak segítséget, a meg rövidült retina és az üvegtesti bázis megtámasztása főleg az equator előtt elhelyezkedő anterior PVR esetében nyújt segítséget az anterior-posterior irányú trakció csökkentése által. A külső bedomborítás elvégzése primer beavatkozásként PVR esetében nem éri el azonban az 50%-ot (9, 46), de fiatal felnőttekben, phakiás szemben alsó PVR-leválások esetén jótékony hatású (32).

Költség

A fenti technikák és azok kombinációi, az ismételt műtét szükségessége, a megnövekedett műteti idő, a hosszas ápolási idő és posztoperatív gyógyszeres kezelés, a rendszeres kontrollok igénye mellett is sok esetben a látásfunkció javulása elmarad az ideálistól. Mindezek miatt a PVR műteti ellátása költségesnek mondható, de eredményesebb módszer egyelőre nem ismeretes. Amennyi-

ben sikerül kifejleszteni valóban hatékony gyógyszeres kezelést, várhatóan annak is magas lesz a költsége.

Szövődmények

A PVR maga is egyfajta szövődmény, így a PVR szövődményeit nehéz pontosan meghatározni. A PVR miatt végzett műtétek szövődményeit foglaljuk össze az alábbiakban.

Szubjektív tünetek

- Látászavarok: A legkülönbözőbb panaszokhoz vezethet a PVR, a diplopia és metamorfózis részben a retina hegesedéséből, torziójából adódik, a több alkalommal adott para- vagy retrobulbáris érzéstelenítés vagy a külső bedomborító beavatkozások következtében lehetnek szemizom-eltérések.
- Látótérkiesések: A lézer vagy fagyasztásos kezelések következtében retinárészek működéshiánya miatt látótérkieséseket észlelhetnek a betegek. A manipuláció során a retinális látóidegrostok és a látóideg károsodása is magyarázhatja a scotomákat.
- Ptosis, blepharospasmus részben a szemfájdalom, részben a számos beavatkozás következménye lehet.
- Krónikus gyulladás, szemfájdalom.
- Szemszárazság.

Elülső szegmentum-szövődmények

- Subconjunctivális szilikoncseppek gyulladást tartanak fent és irritációt eredményeznek. A tartós szemcsepphasználat mellékhatásai is jelentkezhetnek.
- Cornea-dekompenzáció (szemnyomás-emelkedés, üvegtest, szilikonolaj csarnokba jutása).
- Band keratopathia (opacitas zonularis) általában évekkel később jelentkezik.
- Irisletapadás, elülső és hátsó synechiák megjelenése, seclusio pupillae. A PVR-t kiváltó fehérjék a csarnokvízben is felszaporodnak,

főleg endotamponád és a beteg pozicionálása során, ezért az iris könnyen letapad a környező szövetekhez. Szabálytalan pupilla nemcsak optikailag káros, de a további műtéteket is akadályozza.

- Iris bombans a synechiák következtében alakul ki.
- Iris rubeosis kialakulása a retina-iszkémia következtében gyakori.
- Hyphaema: lehet hipotónia, vagy iris rubeosis következménye is.
- Szürkehályog-képződés: mind az üvegtesti manipuláció, az endotamponád, a gyulladás és a tartós szteroidhasználat közrejátszik.
- Műlencse- és szemlencse-diszlokáció. A legtöbb PVR miatt kezelt betegnél kialakul szürkehályog, amelyhez zonulagyengeség is társulhat, a kollagenáz és proteáz enzimek a lencsefüggesztő rostokat is gyengíthetik.

Szemnyomás

- Szekunder glaukóma: Gyakori elváltozás részben a synechiák, részben az endotamponád következtében jön létre. A gázfeltöltés általában átmeneti, a szilikonolaj-feltöltés tartós szemnyomás-emelkedést eredményezhet. A tartós szteroidhasználat is fokozza a másodlagos glaukóma kockázatát.
- Hipotónia, phthisis bulbi: Az alacsony szemnyomás magát a retinaleválást is kísérheti, de általában elülső PVR okozza, amely akár a szemgolyó zsugorodásához is vezethet.

Hátsó szegmentum-szövődmények

- Üvegtesti vérzés már gyakran a PVR korai fázisában észlelhető, de a kései hipotónia, szilikonolaj-lebocsátás után is megfigyelhető.
- Cisztoid makulaödéma – gyakori eltérés a trakciók és toxikus hatások miatt.
- Endophthalmitis ismételt, elhúzódó hátsó szegmentumműtétek esetén előfordulhat súlyosbítva az addig is meglévő állapotokat.
- Látóideg-atrófia: Gyakran korlá-

tozza a látásfunkciót PVR következtében, a retina felszínén végzett manipuláció az idegrostréteg közvetlen károsodásához vezet, amely a látóideg sorvadását eredményezi. A szekunder glaukóma és a szilikonolaj használata tovább fokozzák a sorvadást.

- Subretinális vérzés, PFCL vagy szilikonolaj-retenció: A retinasérüléseken keresztül előfordulhat ilyen szövődmény, amely a retinát károsító hatású.
- Chorioidea-abláció, suprachoroidális vérzés: A hyperaemiás érhártya, a bedomborítás és a subretinális manipuláció során kialakulhatnak.

Funkcionális és anatómiai eredmények

Az ellátás célja a jó látásfunkció helyreállítása, amely nem választható el az anatómiai állapot restaurációjától. Anatómiai sikeren értjük azt, ha a retina fekvő helyzetű a szilikonolaj eltávolítása után. A retinaleválás esetében az „Egyetlen műtét utáni anatómiai siker – Single surgery anatomical success (SSAS)” arány mutatja meg az anatómiai sikert, amennyiben több műtetre is szükség van, akkor az „Összességében elérhető anatómiai siker – Overall anatomic success (OAS)”. A siker tekintetében a beavatkozások/reoperációk száma is mérvado. A sok esetben többszöri műtét mellett a PVR-retinaleválások esetében mintegy 40%-ban érhető el hosszú távon stabil retinahelyzet (20). A PVR beosztásában is szereplő anterior PVR általában kedvezőtlenebb prognózist jelent (46). Az esetek és a követési idő különbözősége miatt nagyon tág határok között olvasható adat az anatómiai sikerről (34). A PVR nagymértékben rontja a kimenetelt, de a korai posztoperatív PVR nehezen jósolható előre (43).

Az életkor is befolyásolja a műteti sikert a kiindulási állapotot kivül. Külön csoportot képeznek a gyermekek, *Brown és munkatársai* a fiatal felnőttek (18–30 év) csoportját vizsgálta (7).

Nagy arányban végeztek külső bedomborítást önmagában, vagy vitrectomiával kombinálva. Az SSAS bedomborító műtétek esetén 74% és kombinált műtét esetén 64% volt, az OAS 93% és 100% volt ugyanebben a csoportosításban. Eseteik között a 18–30 éves korosztályban preoperatív PVR C már jelen volt 26–38%-ban, ami magasabb, mint az átlagos életkorban jelentett 5–12% (45, 25, 21). Amennyiben a pre- és posztoperatív PVR-rátát elemezték, PVR 61%-ban fordult elő, ami igen magas arány, a gyermekkorban jelentett 20–60%-nak felel meg (40).

Nem eldöntött vita a mai napig sem, hogy PVR esetében a primer bedomborítás (elsősorban cerclage) javítja-e a vitrectomia sikerét, ahogyan a szilikonolaj használata, különösen az alsó retinafelre terjedő PVR esetében mikor indokolt. Számos kérdést vet fel a nehéz szilikonolaj felhasználása, amely szintén megosztja a vitreoretinális sebészek közösségét. Az FDA nem hagyta jóvá mindeddig használatát, így az USA-ban készült statisztikák értelmezésénél ezt is figyelembe kell venni. *Patel* szerint a külső bedomborítás sikertelensége esetén az anatómiai és funkcionális eredmények korlátozottak (36).

A funkcionális siker elsődleges fokmérője a visus, amelynek feltétele a makula fekvő helyzete és megtartott szerkezete. Kedvező anatómiai siker (fekvő retina) esetében is számolnunk kell epiretinális membrán, pigmentatrófia, cisztoid makulaödéma, subretinális fibrosis lehetőségével, amelyek korlátozzák a látásfunkciót. A biomikroszkóposan látható kóros eltéréseken túl a képalkotó vizsgálatokkal (makula és papilla OCT, autofluoreszcencia, fluoreszcein-angiográfia) és funkcionális vizsgálatokkal (látótérvizsgálat) kimutatható az esetleges maradandó károsodás.

A 0,02 látóélesség elérése általában 40–80%-ban sikeres PVR esetében, a műtétek számának növekedésével a várható látóélesség általában csökkenő tendenciát mutat. A látóélesség teljessége esetén is előfordulhat a kontrasztérzékenység csökkenése, látótérszűküllet, színlátászavar, torzlátás stb. Fontos tényező a makula állapota a műtét ideje előtt, illetve ezzel összefüggésben a kiindulási visus (33).

Israilevich és munkatársai a retinectomiát igénylő PVR sikerességét értékelve megállapították, hogy jobb posztoperatív látóélességet tett lehetővé a kisebb kiterjedésű retinaleválás, a primer és az ismételt leválás miatt végzett műtét között eltelt rövidebb idő és a jobb preoperatív visus (19). Anyagukban több mint 5000 esetből 345 esetben végeztek retinectomiát. A retinectomia mellett is elérhető volt 0,3-nél jobb visus az esetek harmadában.

Echegaray és munkatársai a sclerabedomborítással kombinált vitrectomia és az önmagában végzett vitrectomia összehasonlítása kapcsán azt tapasztalták, hogy a meglévő PVR rossz prognosztikai jel, mintegy 1,5–2 szeresére növeli az ismételt retinaleválás valószínűségét, illetve a műtét sikertelenségét (12). Mindkettő esetben hatványozottan növekszik a gyengébb látásfunkció kockázata.

A fentiekben elsődlegesen a retinaleválás kapcsán kialakult PVR-ről ejtettünk szót, de az anatómiai és funkcionális siker tovább romlik uveitis (különösen nekrotizáló retinitis) esetében, hiszen a citokinfel szabadulás és a hegesedési hajlam kifejezettebb. A PVR speciális esetét jelenti a nekrotizáló retinitis, amely során elsősorban a perifériás retina területén pókhálószerűen elvékonyodik a retina szerkezete. A retinális vasculitis további nehézséget okoz, hiszen az iszkémia és a gyulladásos citokinek koncentrációja magas.

A diabéteszes retinopathia proliferatív formája is említendő ezen a helyen, ahol az iszkémia krónikus fennállása és a sebgyógyulási zavar kifejezett proliferációk megjelenését és trakció kialakulását eredményezi. A proliferatív diabéteszes retinopathia és a PVR kialakulásában nagyon hasonló faktorok játszanak szerepet.

A PVR kialakulása nem diabéteszes retinopathiás, de diabéteszes betegknél is fokozott kockázatot jelent a siker tekintetében. Az érbetegségek, mint a retinális véna ág- vagy törzselzáródás, artériás okklúzió mind-mind elsődlegesen az iszkémia által rontják a PVR kimenetelét. A patológiás myopia, hátsó staphyloma esetében a PVR kialakulása az elvékonyodott retinaszövet mellett könnyen okoz retinaszakadásokat. A non-rhegmatogén retinaleválások, exsudatív vitreoretinopathiák, retinális angiomasok (pl. Coats-betegség) is nehezen kezelhető formáit hozhatják létre a PVR-nek.

Jövő fejlesztései

A vitreoretinális sebészet fejlesztései mind a PVR-ellenes küzdelem jegyében születnek, beleértve a vitrectom frekvenciájának, vágási stabilitásának és finomságának fokozása érdekében, a hiperszonikus, mozgó alkatrészt nem is tartalmazó kézidarab is már elérhető. A megvilágítás fejlesztése a foto-

toxikus hatás csökkentése révén és a rögzített fényforrások mellett végezhető bimanuális manőverek sok új lehetőséget kínálnak. Az intraoperatív OCT a membránok levonásában nyújt segítséget, a vitális festések szintén a vitreoretinális felszín helyreállítását segítik. A gyógyszeres kezelések egyelőre még nem érték el az áttöréshez szükséges klinikai hatékonyságot, de ezek terén is várható a közeljövőben kézzel fogható eredmény. A tökéletes üvegtestpótló-anyag kifejlesztésén is számos helyen dolgoznak, bízva a tekintetünk az elé, hogy fiziológiásabb anyagokkal dolgozhatunk a közeljövőben. Az is nagy siker lenne, ha a szilikonolaj emulzifikációját tudnánk gyógyszeresen megakadályozni. Végezetül nem szabad megfeledkeznünk a beteg pszichológiai vezetéséről sem, az ismételt műtétek, az azzal járó kellemetlenségek, a munkából való kiesés komoly lelki terhet helyez mind a páciens, mind az ellátó orvos vállára. Ezek terén is sok tennivalónk van mi magunknak is.

Következtetések

A proliferatív vitreoretinopathia az egyre bővülő molekuláris biológiai tudás, az arra épített farmakológiai fejlesztések ellenére jelenleg is elsődlegesen sebészi úton ellátandó betegség, amelynek számos kockázati tényezői közül egy maga a műtétet végző orvos. Komplexitásában nézve a műtéti technika és vizualizáció nagyléptékű fejlődése mellett sem sikerült megszüntetni ezt a látást veszélyeztető kórképet és jelentős kihívást jelent a jelenlegi és jövőbeli vitreoretinális sebészek és általános szemészek számára egyaránt.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a további képző, referáló közlemény 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

- Ahmadieh H, Fegghi M, Tabatabaei H, Shoeibi N, Ramezani A, Mohebbi MR. Triamcinolone acetate in silicone-filled eyes as adjunctive treatment for proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2008; 115(11): 1938–1943. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.05.016>
- Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Tsunoda K, Noda T. Internal Limiting Membrane Peeling to Prevent Post-vitrectomy Epiretinal Membrane Development in Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol* 2016; 171: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.08.015>
- Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Khaw PT, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy: Results from a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2001; 108(7): 1179–83. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00589-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00589-9)
- Balogh A, Milibák T, Szabó V, Nagy ZZ, Kaarniranta K, Resch MD. Immunological biomarkers of the vitreous responsible for proliferative alteration in the different forms of retinal detachment. *BMC ophthalmology* 2020; 20(1): 491. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01745-x>
- Balogh A, Milibák T, Szabó V, Nagy ZZ, Resch MD. Position of macula lutea and presence of proliferative vitreoretinopathy affect vitreous cytokine expression in rhegmatogenous retinal detachment. *PloS one* 2020; 15(6): e0234525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234525>
- Banerjee PJ, Quartilho A, Bunce C, et al. Slow-Release Dexamethasone in Proliferative Vitreoretinopathy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2017; 124(6): 757–767. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.01.021>
- Brown K, Yannuzzi NA, Callaway NF, Patel NA, Relhan N, Albini TA, Berrocal AM, Davis JL, Fortun JA, Smiddy WE, Sridhar J, Flynn HW Jr, Townsend JH. Surgical Outcomes Of Rhegmatogenous Retinal Detachment In Young Adults Ages 18–30 Years. *Clin Ophthalmol* 2019 Oct 31; 13: 2135–2141. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S213042>
- Charteris DG, Sethi CS, Lewis GP, Fisher SK. Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye Lond Engl* 2002; 16(4): 369–374. doi: 10.1038/sj.eye.6700194
- Coffee RE, Jiang L, Rahman SA. Proliferative vitreoretinopathy: advances in surgical management. *Int Ophthalmol Clin* 2014; 54(2): 91–109. <https://doi.org/10.1097/IIO.000000000000023>
- Chaudhary R, Scott RAH, Wallace G, Berry M, Logan A, Blanch RJ. Inflammatory and fibrogenic factors in proliferative vitreoretinopathy development. *Trans Vis Sci Tech* 2020; 9(3): 23. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.3.23>
- de Silva DJ, Kwan A, Bunce C, Bainbridge J. Predicting visual outcome following retinectomy for retinal detachment. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(7): 954–958. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.131540>
- Echegaray JJ, Vanner EA, Zhang L, Fortun JA, Albini TA, Berrocal AM, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Sridhar J, Gregori NZ, Townsend JH, Davis JL, Haddock LJ. Outcomes of Pars Plana Vitrectomy Alone versus Combined Scleral Buckling plus Pars Plana Vitrectomy for Primary Retinal Detachment. *Ophthalmol Retina* 2021 Feb; 5(2): 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.09.013>
- Foveau P, Leroy B, Berrod J-P, Conart J-B. Internal Limiting Membrane Peeling in Macula-off Retinal Detachment Complicated by Grade B Proliferative Vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2018; 191: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.037>
- Garweg et al. Pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in retinal detachment. *Survey of ophthalmology* 2013; 58: 321–329. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.12.004>
- Ghasemi Falavarjani K, Hashemi M, Modarres M, Hadavand Khani A. Intrasilicone oil injection of bevacizumab at the end of retinal reattachment surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Eye Lond Engl* 2014;

- 28(5): 576–580. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.21> 97
16. Grigoropoulos VG, Benson S, Bunce C, Charteris DG. Functional outcome and prognostic factors in 304 eyes managed by retinectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 2007; 245(5): 641–649. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0479-z>
17. Heffer AM, Wang V, Libby RT, Feldon SE, Woeller CF, Kuriyan AE. (2020) Salinomycin inhibits proliferative vitreoretinopathy formation in a mouse model. *PLoS one* 15(12): e0243626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243626>
18. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, et al. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.09.013>
19. Israilevich RN, Starr MR, Mahmoudzadeh R, Salabati M, Swaminathan V, Huang D, Kuriyan AE, Yonekawa Y, Garg SJ, Mehta S, Regillo CD, Hsu J. Factors Associated with Good Visual Acuity Outcomes After Retinectomy in Eyes with Proliferative Vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2022 Mar 11: S0002-9394(22)00096-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.02.028>
20. Iwahashi-Shima C, Sato T, Bando H, Ikeda T, Emi K. Anatomic and functional outcomes of 25-gauge vitrectomy for repair of eyes with rhegmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2013; 7: 2043–2049. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S52260>
21. Joeres S, Kirchhof B, Jousen AM. PVR as a complication of rhegmatogenous retinal detachment: a solved problem? *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 796–797. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.088856>
22. Kawahara S, Hata Y, Kita T, Arita R, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, et al. Potent inhibition of cicatricial contraction in proliferative vitreoretinal diseases by statins. *Diabetes* 2008; 57(10): 2784–93. <https://doi.org/10.2337/db08-0302>
23. Khan MA, Kuley A, Riemann CD, et al. Long-Term Visual Outcomes and Safety Profile of 27-Gauge Pars Plana Vitrectomy for Posterior Segment Disease. *Ophthalmology* 2018; 125(3): 423–431. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.013>
24. Kunikata H, Yasuda M, Aizawa N, Tanaka Y, Abe T, Nakazawa T. Intraocular concentrations of cytokines and chemokines in rhegmatogenous retinal detachment and the effect of intravitreal triamcinolone acetate. *American journal of ophthalmology* 2013; 155(6): 1028–37.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.013>
25. won OW, Song JH, Roh MI. Retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy. *Dev Ophthalmol* 2016; 55: 154–162. <https://doi.org/10.1159/000438972>
26. Lean JS, Stern WH, Irvine AR, Azen SP. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study. The Silicone Study Group. *Ophthalmology* 1989; 96(6): 765–771. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(89\)32821-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(89)32821-1)
27. Leiderman YI, Miller JW. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology and therapeutic targets. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2): 62–69. <https://doi.org/10.1080/08820530902800082>
28. Machemer R, et al. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *American journal of ophthalmology* 1991; 112(2): 159–65. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76695-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76695-4)
29. Mysore Y, Del Amo EM, Loukovaara S, Hagström M, Urtti A, Kauppinen A. Statins for the prevention of proliferative vitreoretinopathy: cellular responses in cultured cells and clinical statin concentrations in the vitreous. *Sci Rep* 2021; 11(1): 980. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80127-1>
30. Nagasaki H, Shinagawa K, Mochizuki M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17(1): 77–98. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(97\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(97)00007-4)
31. Oellers P, Stinnett S, Hahn P. Valved versus nonvalved cannula small-gauge pars plana vitrectomy for repair of retinal detachments with Grade C proliferative vitreoretinopathy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2016; 10: 1001–1006. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S104901>
32. Papp A, Lendvai Zs, Szalai I, Resch M. Hagymányos bedomborító műtétek eredményei rhegmatogén ideghártya-leválások esetén. *Szemészet* 2012; 149: (3) 152–154.
33. Papp A, Resch M. A foveát nem érintő „makula-on” ideghártya-leválások műtéti sürgősségéről. *Szemészet* 2019; 156: 127–133
34. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: an overview. *Surv Ophthalmol*. 1998; 43(1): 3–18. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(98\)00023-x](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(98)00023-x)
35. Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2002; 21(1): 127–144. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(01\)00023-4](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(01)00023-4)
36. Patel SN, Salabati M, Mahmoudzadeh R, Obeid A, Kuriyan AE, Yonekawa Y, Klufas MA, Garg SJ, Hsu J, Khan MA. Surgical failures after primary scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment: Comparison of Eyes With and Without Proliferative Vitreoretinopathy. *Retina* 2021 Nov 1; 41(11): 2288–2295. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003214>
37. Pennock S, Haddock LJ, Mukai S, Kazlauskas A. Vascular endothelial growth factor acts primarily via platelet-derived growth factor receptor α to promote proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol* 2014; 184(11): 3052–3068. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.026>
38. Quiram PA, Gonzales CR, Hu W, et al. Outcomes of Vitrectomy with Inferior Retinectomy in Patients with Recurrent Rhegmatogenous Retinal Detachments and Proliferative Vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113(11): 2041–2047. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.039>
39. Rao RC, Blinder KJ, Smith BT, Shah GK. Internal limiting membrane peeling for primary rhegmatogenous retinal detachment repair. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 1102–1103.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.12.010>
40. Read SP, Aziz HA, Kuriyan A, et al. Retinal detachment surgery in a pediatric population: visual and anatomic outcomes. *Retina* 2018; 38 (7): 1393–1402. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001725>
41. Resch MD, Balogh A, László G, Nagy ZZ, Papp A. Association between retinal vessel density and postoperative time after primary repair of rhegmatogenous retinal detachment. *Plos one* 2021; 16 (10), e0258126 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258126>
42. Resch M, Seres A, Maneschg O, Pregun T, Papp A, Szabó A, Németh J. A nehéz szilikonolaj a retinaleválás sebészetében. *Szemészet* 2010; 147: 155–161.
43. Resch M, Barcsay Gy, Szabó A, Papp A. A retinaleválás korszerű ellátása. *Mária utcai füzetek* 2015; 1: 3–27.
44. Sadaka A, Sisk RA, Osher JM, Toygar O, Duncan MK, Riemann CD. Intravitreal methotrexate infusion for proliferative vitreoretinopathy. *Clinical ophthalmology* 2016; 10: 1811–7. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S111893>
45. Sadaka A, Giuliani GP. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1325–1333. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S27896>
46. Sato T, Emi K, Bando H, Ikeda T. Retrospective comparison of 25-gauge vitrectomy for repair of proliferative vitreoretinopathy with or without anterior proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2014; 252(12): 1895–1902. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2846-5>
47. Soós J, Resch MD, Berkó S, Kovács A, Katona G, Fácskó A, Csányi E, Budai-Szűcs M. Comparison of hydrophilic ophthalmic media on silicone oil emulsification. *PLoS One* 2020 Jun 19; 15(6): e0235067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235067>
48. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; 90(2): 121–125. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(83\)34588-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(83)34588-7)
49. Tousi A, Hasanpour H, Soheilani M. Intravitreal Injection of Bevacizumab in Primary Vitrectomy to Decrease the Rate of Retinal Redetachment: A Randomized Pilot Study. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11(3): 271–276. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.188390> [PubMed: 27621784]
50. Tseng JJ, Barile GR, Schiff WM, Akar Y, Vidne-Hay O, Chang S. Influence of relaxing retinotomy on surgical outcomes in proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(4): 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.04.021>
51. Wickham L, Bunce C, Wong D, McGurn D, Charteris DG. Randomized controlled trial of combined 5-Fluorouracil and low-molecular-weight heparin in the management of unselected rhegmatogenous retinal detachments undergoing primary vitrectomy. *Ophthalmology* 2007; 114(4): 698–704. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.08.042>
52. Yannuzzi NA, Callaway NF, Sridhar J, Smiddy WE. Internal limiting-membrane peeling during pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: cost analysis, review of the literature, and meta-analysis. *Retina* 2018; 38: 2081–2087. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002248>

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömkre kedvező fogadtatásra talált. A „használat” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív résztvevőkhöz 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 2022. I. féléves (2022/1-2. lapszám) tesztek beküldési határideje 2022. július 15.

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. A proliferatív vitreoretinopathia leggyakoribb oka:

A: Retinaleválás.

B: Szövődményes szürkehályogműtét.

C: Uveitis.

2. A retinaszakadások széleinek lekerekített jellege melyik PVR-stádiumnak felel meg?

A: PVR A.

B: PVR B.

C: PVR C.

3. Az első PVR hosszú távú következménye:

A: Hipotónia.

B: Szemnyomás-emelkedés.

C: A szemnyomás ritkán változik.

A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2022. 2. szám

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
B	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
C	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Név:

Cím:

Alíírás:

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!

4. Mely tényezők fokozzák a PVR kockázatát?

- A:** Iatrogen retinasérülés.
B: Fiatal életkor.
C: Mindkettő.

5. A PVR kialakulásának megelőzésére bizonyítottan hatásos gyógyszer:

- A:** Prednisolon.
B: Bevacizumab.
C: Egyik sem.

6. A PVR műtéti ellátásában segítséget nyújt:

- A:** Vitális festékek.
B: Preoperatív és intraoperatív OCT.
C: Mindkettő.

7. A cisztoid makulaödéma PVR esetén:

- A:** Gyakori eltérés.
B: Nem fordul elő.
C: Nem befolyásolja a látóélességet.

8. PVR kimutatásához ultrahangos vizsgálat során figyelni kell:

- A:** A retina mozgására.
B: Trakciók jelenlétére.
C: Mindkettő.

9. PVR CP7 jelentése:

- A:** Elülső PVR 7 óra kiterjedésben.
B: Hátsó PVR 7 óra kiterjedésben.
C: Equator mögötti PVR 7 óránál.

10. PVR CA6 jelentése:

- A:** Equator előtti PVR 6 óra kiterjedésben.
B: Anterior PVR 6 óránál.
C: Equator mögötti PVR 6 óra kiterjedésben.

Főszerkesztői tájékoztató

Örömmel értesítem a Szemészet újság olvasóit, hogy 2022 márciusától az újság Open Access (nyitott elérhetőség), elektronikus formátumban is megjelenik, csak tudományos közleményeket tartalmaz. Az Open Access ingyenesen elérhető, online, digitális információ. A dokumentumok letölthetők, nyomtathatók az eredeti forrás feltüntetésével.

Mind a nyomtatott, mind az elektronikusan megjelenő közlemények DOI-azonosítóval ellátottak. A DOI az angol Digital Object Identifier kifejezés rövidítése, aminek a magyar jelentése digitális objektum azonosító (Forrás: lexiq.hu). A DOI-t világszerte alkalmazzák a tudományos folyóiratok az interneten közzétett cikkek megjelölésére.

Az open access Szemészet weboldal elérhetősége: <http://szemeszet.ophtalmol.hungarica.eu>

Prof. Dr. Sziklai Pál



MAGYAR SZEMORVOSTÁRSASÁG RETINA SEKCIÓ KONGRESSZUSA ÉS TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMA

Helyszín: Debrecen, Kólcsey Központ

Kongresszus időpontja: 2022.10.07 - 2022.10.08

Regisztrációs határidő: 2022.04.14 - 2022.09.30

Absztrakt beküldési határidő: 2022.04.14 - 2022.08.08

OCT-leletek telemedicinális értékelésének pontossága cukorbetegekben

NÉMETH JÁNOS DR.¹, NYITRAI BEATRIX DR.^{1,2}, KARACS KRISTÓF DR.³,
SZABÓ DOROTTYA DR.¹, ECSEDY MÓNICA DR.¹, SZALAI IRÉN DR.¹, TÓTH GÁBOR DR.¹,
SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR.¹, MAGYAR MÁRTON DR.¹, BENYÓ FRUZZSINA DR.¹,
PAPP ANDRÁS DR.¹

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

²Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, III. sz. Belgyógyászati Osztály,
Budapest (Osztályvezető: Dr. Nádas Judit, főorvos)

³Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar,
Budapest (Dékán: Dr. Iván Kristóf, egyetemi docens)

Célkitűzés: Optikaikoherencia-tomográfia (OCT) felvételek telemedicinális értékelési pontosságának felmérése cukorbeteg szemében jelentkező elváltozások azonosításában.

Módszer: Összesen 378 cukorbeteg 716 szeméről készült makula OCT-felvétel iVue 100 OCT-készülékkel. Minden képet két eltérő vizsgáló értékelt normális/kóros/értékelhetetlen kategóriában, és megadta a szükséges kontroll időpontját (1 hó/3 hó/1 év kategóriákban).

Eredmények: Össességében az OCT-felvételek 94,8%-a volt értékelhető, és a vizsgálók 26,1%-ban normálisnak, 68,7%-ban kórosnak minősítették az eseteket. Az értékelők véleménye egyezett az esetek 88,1%-ában a normális/kóros/értékelhetetlen besorolást illetően, és csak 4,2%-ában adtak eltérő véleményt, illetve 7,7%-ában pedig csak az egyik szemész értékelt, a másik értékelhetetlennek minősítette a felvételt. A kontrollidőpont vonatkozásában 66,9%-ban jelölt meg a két vizsgáló azonos intervallumot, 25,6%-ban eltérően ítélték meg a kontrollidőpontot, és 7,5%-ban csak az egyik vizsgáló adott meg kontrollidőpontot. Az OCT-képek alapján a két leggyakoribb kórképnek a diabéteszes makulaödéma (DMÖ) (36,9%) és az időskori makuladegeneráció (20,5%) bizonyult.

Következtetések: Az eredmények alátámasztják, hogy az OCT hatásos eszköz a DMÖ azonosításában. Az értékelők véleményének egyezése normális/kóros/értékelhetetlen kategóriában kiválóan mondható, kontrollidőpont tekintetében pedig a nagy differenciájú eltérések száma csekély volt. Ugyanakkor az eltérő vélemények is hasznos szerepet játszanak a mesterséges intelligencia tervezett tanításában.

Accuracy of telemedicine evaluation of OCT findings in diabetics

Objective: The goal of this study was to investigate the accuracy of telemedicine evaluation of optical coherence tomography (OCT) recordings in diagnosing abnormalities in the eyes.

Method: Macular OCT imaging of 716 eyes from 378 diabetics using the iVue 100 OCT. Each image was evaluated by two separate investigators in the normal/abnormal/non-classifiable categories, and the required control date (in the 1 month/3 month/1 year categories) was assigned.

Results: Overall, 94.8% of OCT admissions were evaluable, with investigators rating 26.1% as normal and 68.7% as abnormal. The evaluators agreed on the normal/abnormal/non-classifiable category in 88.1% of cases, with only 4.2% disagreeing. Only one ophthalmologist rated the recording, and the other did not evaluate it, in 7.7% of the cases. Regarding the control date, the two examiners indicated the same interval in 66.9%, the control date was judged differently in 25.6%, and only one examiner indicated a control date in 7.5%. Based on OCT images, the two most common diseases were diabetic macular edema (DME) (36.9%) and age-related macular degeneration (20.5%).

Conclusions: The findings support the notion that OCT is a useful technique for detecting DME. The evaluators' agreement was excellent in the normal/abnormal/non-classifiable category, and the frequency of substantial discrepancies in control time was low. At the same time, divergent viewpoints play a useful part in the intended teaching of artificial intelligence.

KULCSSZAVAK

optikaikoherencia-tomográfia, képelemzés, telemedicina, diabéteszes makulaödéma, időskori makuladegeneráció

KEYWORDS

optical coherence tomography, image analysis, telemedicine, diabetic macular edema, age-related macular degeneration

Kézirat beérkezése: 2022. 04. 01. Közlésre elfogadva: 2022. 04. 19.

Bevezetés

A cukorbetegség előfordulása növekvő tendenciát mutatott az elmúlt években világviszonylatban és Magyarországon is. Hazánkban a 18 év feletti lakosság körében tízezer főre jutó megbetegedések száma 2005-ben 679,4 volt. Ez az érték tizennégy év alatt közel duplájára emelkedett, és a KSH becslése alapján 2019-ben több mint 1,1 millió ember élt cukorbetegséggel a felnőtt lakosságban (1). Ezt a magas betegszámot saját epidemiológiai vizsgálatunk eredményei is megerősítették (29, 31).

A cukorbetegség, súlyos szemészeti szövődményei révén, világviszonylatban és hazánkban is a látássérülés, vakság egyik vezető oka (13, 17, 25, 30, 31). Evidenciákra alapuló vizsgálatok bizonyították, hogy a látássérülés kialakulása rendszeres szemfenéki szűréssel és megfelelő időben elvégzett kezeléssel lényegesen csökkenthető (3, 5, 39).

A szisztematikus diabéteszes retinopathia (DR) szűrés célja a tünetmentes cukorbeteg körében megállapítani a DR stádiumát, továbbá a látást veszélyeztető DR azonnali azonosításával és hatékony kezelésével pedig csökkenteni a látásromlás és a vakság kockázatát (3, 5, 36, 40). A szűrési intervallumot a szakmai irányelvek és a tanulmányok többsége 1 évben határozza meg (5, 6, 39).

A szemfenéki szűrés elvégezhető a napi klinikai gyakorlatban tágitott pupillás vizsgálatnál, azonban a betegek nagy száma miatt, világviszonylatban és hazánkban is, a non-mydiatrikus kamerával készített digitális felvételek és a telemedicinális értékelés bevezetése jelenti a hosszú távú, a teljes cukorbeteg-populáció számára fenntartható megoldást (4, 5, 18, 35, 36, 37, 40).

Az elmúlt két év járványeseményeinek hatására a távorvoslás széles körben előtérbe került (23). A szemészet területén azonban már az utóbbi évtizedben megmutatkozott a telemedicinális megközelítés (3, 4, 8, 18, 21, 26, 33). Ennek célja a cukorbeteg esetében, hogy a szűréseket közel vigyük a páciensekhez,

és csak ellátás szükségessége esetén kelljen szemészeti centrumban megjeleníteni. A telemedicinális szemfenéki szűréseket akár házi-orvosi rendelőkben, diabetológiai szakrendelőkben is elvégezhetjük. Hatékony módszer, amely hozzájárulhat a beteg és a társadalom költségeinek csökkentéséhez (27, 28). További előnye, hogy segítségével lehetővé válik szűréseket végezni azokon a területeken, ahol a szemészeti szakemberek száma kevés. Különösen fontos ez az alacsony jövedelmű populációk esetében, ahol a telemedicinás technológia alkalmazása növelheti az éves cukorbeteg-szemvizsgálatok arányát (11, 15). *Park és munkatársainak* tanulmánya szerint a cukorbeteg telemedicinális szemészeti szűrésében használt non-mydiatrikus szemfenéki kamera segítségével más szemészeti betegségek (glaukóma, makulabetegségek) is diagnosztizálhatók (20).

Magyarországon a cukorbeteg telemedicinális szemészeti szűrőprogramja, a 2008-as pilot vizsgálatot követően, 2009-ben indult meg (9, 24), az Első Magyar Optikus Zrt., a Medicontur Kft., és a Semmelweis Kft. cégek együttműködésének köszönhetően (18). Az országos szűrőhálózat, folyamatosan bővülve, jelenleg több mint 30 optikai szaküzletben működik (7). Az ott készült felvételeket egy belső, biztonságos intranethálózaton keresztül továbbítják a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján működő „Reading Centerbe” (18).

A szemfenéki színes felvételek alapján a cukorbetegség szemészeti kezelést igénylő tüneteinek fennállása nagy megbízhatósággal megállapítható (24, 37), azonban a diagnosztikus pontosság optikaikoherencia-tomográfia (OCT) bevonásával fokozható, amely a makulaödéma (DMÖ) súlyosságának megállapítására és számszerűsítésére a legalkalmasabb módszer (22). Ezen kívül az OCT-nek más szembetegségek utaló jelek felismerésében is jelentősége lehet. Emiatt munka-

csoportunk célul tűzte ki a színes fundusképek értékelésén alapuló telemedicinális rendszerünk kiegészítését, OCT-képek bevonásával. A telemedicinális felület kialakítása és ellenőrzése céljából végeztük el a jelen közleményben leírt vizsgálatot. Az eredmények felhasználásával az OCT értékelő telemedicinális felület kialakítása már sikeresen be is fejeződött a Nemzeti Bionikai Program, Telemedicina alprogramja keretében.

Jelen tanulmányunk célkitűzése a telemedicinális OCT-felvételek értékelési pontosságának felmérése cukorbeteg szemében jelentkező elváltozások azonosításában. Az összegyűjtött és értékelt OCT-képeket a későbbiekben mesterséges intelligenciaalapú szűrési rendszer kialakításához tervezzük felhasználni.

Betegek és módszerek

A 2019 októberétől 2020. február végéig a bevonni tervezett 380 ismert cukorbeteg közül összesen 378 ismert cukorbeteg (213 nő és 165 férfi) 716 szeméről készítettünk makula OCT-felvételt. A vizsgált betegek átlagéletkora 69,2 év volt (19 és 93 éves kor között). Az OCT-felvételeket iVue 100 (Optovue) OCT-készülékkel készítettük. Az OCT-képek értékelésében hét szemész vett részt, akik előre meghatározott beosztásban, szakaszonként más-más kollégával párosítva, de egymástól függetlenül minősítették a felvételeket. A felvételek kategorizálása az értékelő által adott normális, kóros, vagy értékelhetetlen minősítés szerint történt. A kontroll időpontjának egy hónapot, három hónapot, vagy egy évet lehetett kiválasztani. Ezt követően az egymástól független értékeléseket összehasonlítottuk kategória és kontrollidőpont tekintetében: egyezett, nem egyezett, vagy az egyik vélemény szerint a felvétel értékelhetetlen.

Az eddigieken felül, minden szem OCT-képéhez fontossági sorrend-

ben négy különböző diagnózist lehetett rendelni, amiket a következő listából lehetett kiválasztani: diabéteszes makulaödéma (DMÖ), ERM (epiretinalis membránképződés), tractio, foramen maculae, PED (pigment epithelial detachment), CNV (choroidalis neovaszku-larizáció) gyanúja, időskori makuladegeneráció (AMD), retinaleválás, atrófia és staphyloma. A kapott eredményekről a cukorbetegség során fellépő kórképek gyakoriságára következtettünk.

A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (SE RKEB szám: 98/2018).

Eredmények

Normális/kóros/értékelhetetlen minősítések megoszlása

A két szemorvos által adott vélemények száma a normális/kóros/értékelhetetlen kategóriában összesen 1407 volt, a következő eloszlásban: 967 esetben (68,7%) kóros, 367 esetben (26,1%) normális, és 73 esetben (5,2%) pedig értékelhetetlen minősítés. Ez alapján az OCT-felvételek 94,8%-a volt értékelhető.

Vélemények egyezése

A vélemények elemzése során az értékelők egyező véleményének előfordulását normális/kóros/értékelhetetlen kategóriában 88,1%-nak találtuk. A két vizsgáló 4,2%-ban eltérően ítélte meg, hogy az OCT-lelet kóros vagy normális, és 7,7%-ban pedig csak az egyik szemész értékelt, a másik értékelhetetlennek minősítette a felvételt. A különböző értékelők egyezési aránya hasonló volt (az egyéni eltérések nem haladták meg a 4%-ot) a normális/kóros/értékelhetetlen kategóriában.

A kontrollidőpont vonatkozásában viszont valamivel nagyobb volt a szórás. Összesen 66,9%-ban a két vizsgáló azonos időintervallumot jelölt meg, 25,6%-ban eltérően ítélték meg a kontrollidőpontot, a maradék 7,5%-ban pedig csak az

1. táblázat: Különböző kórképek előfordulása a vizsgált szemek OCT-leletei alapján (DMÖ: diabéteszes makulaödéma, AMD: időskori makuladegeneráció)

Diagnózis	Szem (db)	Előfordulás (%)
DMÖ	247	36,9%
AMD	142	20,5%
Atrófia	102	14,7%
CNV gyanú	101	14,6%
ERM	89	12,9%
PED	25	3,7%
Egyéb	25	3,6%

egyik vizsgáló adta meg a következő vizsgálat időpontját. A nagyobb differenciát jelentő eltérés (1 hónap vagy 1 év) alacsony volt, a vizsgálók egyike esetében sem haladta meg a 6,0%-ot. Az 1 hónap vagy 3 hónap valamint 3 hónap vagy 1 év eltérések előfordulása átlagosan 21,7%-nak adódott.

Kórképek előfordulása

A módszereknél leírtak szerint egy szem OCT-képéhez négy különböző diagnózist lehetett rendelni. A leggyakrabban előforduló diagnózisokat az 1. táblázatban tüntettük fel. Látható, hogy a diagnózisok több mint felét (389) a diabéteszes makulaödéma és az időskori makuladegeneráció teszi ki.

Abban a 30 szemben, amelyek esetében nem egyezett a két értékelő véleménye (normális vagy kóros), bármely fontossági sorrendnél megadott diagnózis tekintetében összesen 40 eltérő diagnózis szerepelt (13 DMÖ, 11 atrófia, 6-6 ERM-makuladegeneráció, és 4 staphyloma), 2 esetben pedig nem szerepelt diagnózis.

Azoknál az eseteknél (43 szem) is megnéztük, hogy milyen diagnózisok lettek hozzájuk rendelve, amikor az egyik értékelő kórosnak, a másik pedig értékelhetetlennek minősítette az OCT-képet. A DMÖ 37,2%-ban volt jelen, az ERM és az atrófia viszonylag magas, és azonos arányban: 27,9%-ban szerepelt, 18,6%-ban AMD, 11,6%-ban staphyloma, 7%-ban pedig CNV

gyanúja merült fel. További 7%-ban a kóros minősítés mellett nem szerepelt diagnózis.

Megbeszélés

A fényvisszaverődésen alapuló OCT nagy előnye, hogy noninvazív módon, pupillatágítás nélkül, rövid idő alatt képes nagyfelbontású, keresztmetszeti retinafelvételek rögzítésére (16, 22, 34). Vizsgálatunkban ismert cukorbeteg szeméről készült OCT-képeket gyűjtöttünk és értékeltünk. Az adatok elemzése során a felvételek közel 70%-át találtuk kórosnak, vagyis a vizsgált cukorbeteg-populáció nagy részében OCT-módszerrel megfigyelhető volt valamilyen szemészeti elváltozás.

Az értékelők véleményének egyezése normális/kóros/értékelhetetlen kategóriában mind egyénileg, mind összesítésben magasnak mondható, kontrollidőpont tekintetében pedig a nagy differenciájú eltérések száma csekély volt. Ugyanakkor az eltérő vélemények a mesterséges intelligencia (AI) tanításában jelentős szerepet játszanak (10, 38). A különböző értékelések bemutatása növeli az AI-rendszer érzékenységét, ezáltal hatékonyabban tudja később kiszűrni a legvalószínűbb lehetőséget. A megjelölt diagnózisok vonatkozásában a két leggyakoribb kórképnek a diabéteszes makulaödéma és az időskori makuladegeneráció bizonyult. Ez megfelel a cukorbeteg szemészeti szövődményeinek korábbi felmérésekből ismert előfordu-

lásának (19, 20). Zeffer és munkatársai (41) AMD-re jellemző OCT-eltéréseket 12,4%-ban találtak a 61–70 éves korcsoportban, és 21,8%-ban a 71–80 évesek között, az általuk vizsgált, véletlenszerűen kiválasztott Csongrád megyei lakosok körében. Eredményeink alátámasztják, hogy az OCT hatásos eszköz a DMÖ és az AMD azonosításában és követésében (16).

Azokban az esetekben, amikor a két eltérő értékelésen belül, a normális és kóros, valamint kóros és értékelhetetlen párosításban néztük a hozzárendelt diagnózisokat, a DMÖ gyakori megjelenése részben a cukorbetegség körében egyébként is magas előfordulásához köthető. Másrészt viszont a kórkép felismerése az értékelő jártasságán, illetve a retinavastagság küszöbértékének megválasztásán is múlhat. Ugyanis Virgili és munkatársai (34) tíz tanulmányt felülvizsgálva azt találták, hogy 300 mikrométer alatt meghatározott küszöbértéket használva, az OCT-vel mért centrális retinavastagság nem elég pontos a centrális típusú klinikailag szignifikáns makulaödéma detektálásában. Azonban ezek a „fals pozitív” esetek szubklinikai makulaodémának felelnek meg, amelyek magukban hordozzák a progresszió kockázatát, ezért ma már széles körben elismerik az OCT használatát DMÖ értékeléséhez, akár szűrési program részeként.

A vizsgálatunk során talált további

eltérő diagnózisok esetében szükség lehet az értékelők egyeztető megbeszélésére, esetleg a beteg továbbküldésére más modalitású képalkotó vizsgálatra.

A kóros és értékelhetetlen minősítések párosításánál talált diagnózisok (DMÖ, ERM, atrófia, AMD) előfordulása a kontrollidőpont megválasztása szempontjából lehet fontos, nevezetesen az értékelhetetlen minősítések esetén érdemes 1-3 hónap múlva kontrollvizsgálatot kérni az esetlegesen megbúvó eltérések időbeni detektálása végett. Ugyanakkor a DMÖ és az AMD gyakori előfordulása ebben a tekintetben is megjelenik (19, 20).

Az OCT-felvételek mesterséges intelligenciával működő, automatikus értékelő rendszer kiépítéséhez történő felhasználásához további statisztikai vizsgálatok szükségesek. A mély tanulási algoritmust használó rendszerek az irodalomban ismertek (12, 14), azonban az automatizált képelemzés megvalósulhat számítógépes szoftverek segítségével is. Egy olasz klinikai vizsgálatban (2), klinikailag szignifikáns makulaodémában szenvedő diabéteszes retinopathiás betegeknél az OCT-measurement analysis tool (OCT-MAT) szoftveralkalmazás hatékonyságát bizonyították be. A szoftver az intraretinalis hiporeflektív területek μm^2 -ben mérhető azonosításával automatikusan feldolgozza és elemzi az OCT képeit.

További terveink között szerepel saját vizsgálatunkon alapuló mesterséges intelligencia-értékelő algoritmus kidolgozása munkacsoportunk matematikusainak közreműködésével. Szükség esetén felmerülhet változtatás a metodikában, például harmadik szemorvos minősítésének bevonása a kérdéses, vagy értékelhetetlen minősítések esetében, vagy akár az összes szemnél. Terveink között szerepel a vizsgálati populáció bővítése is. A későbbiekben szeretnénk a fundusképek alapján megállapított diabéteszes retinopathia eredményeket összekapcsolni az OCT-képekből nyert információval, komplex vélemény kialakítása érdekében.

Köszönetnyilvánítás/ Támogatás

A vizsgálat a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a Nemzeti Bionika Program pályázati program (ED_17-1-2017-0009) finanszírozásában valósult meg, a Telemedicina alprogram részeként.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény 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. A háziorvosi és a házi gyermekorvosi szolgálathoz bejelentkezettek egyes betegségei (1999–): Központi Statisztikai Hivatal. http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_ege0024.html (2020. november 27.).
2. Azzolini C, Sansoni G, Donati S, et al. Clinical analysis of macular edema with new software for SD-OCT imaging. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 899–904. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000329>
3. Csutak A, Werlinger D, Lantos K. Diabéteszes retinopathia szűrésének változó gyakorlata. *Szemészet* 2021; 158: 122–132.
4. Csutak A, Biró A, Salló F, et al. Képelemző centrumok működése és jelentősége a szemészeti kórképek standard elemzésében és a klinikai gyógyszerkutatásban. *Szemészet* 2012; 149: 68–74.
5. Das T, Takkar B, Sivaprasad S, et al. Recently updated global diabetic retinopathy screening guidelines: commonalities, differences, and future possibilities. *Eye (Lond)* 2021; 35: 2685–2698. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01572-4>
6. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság; 2020.
7. Első Magyar Optikus Zrt. Szűrőhálózat. <https://latasszakerto.hu/sem-melweis.html> (2022. március 31.)
8. Eszes DJ, Szabó DJ, Russell G, et al. Diabetic Retinopathy Screening

Using Telemedicine Tools: Pilot Study in Hungary Diabetic Retinopathy Screening Using Telemedicine Tools: Pilot Study in Hungary. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4529824. <https://doi.org/10.1155/2016/4529824>

9. Fiedler O, Hargitai Z, Biró Z, et al. Diabetic retinopathy telemedicinális szűrése: pilot study. *Magyar Belorvosi Archivum* 2010; 63: 81–86.

10. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA* 2016; 316: 2402–2410. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17216>

11. Hatef E, Alexander M, Vanderver BG, et al. Assessment of Annual Diabetic Eye Examination Using Telemedicine Technology Among Underserved Patients in Primary Care Setting. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017; 24: 207–212. <https://doi.org/10.4103/meajo>

12. Huemer J, Wagner SK, Sim DA. The Evolution of Diabetic Retinopathy Screening Programmes: A Chronology of Retinal Photography from 35 mm Slides to Artificial Intelligence. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 2021–35. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S261629>

13. Kiss H, Németh J. A vakság okai Magyarországon. *Szemészet* 2013; 150: 103–110.

14. Li JO, Liu H, Ting DSJ, et al. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res* 2021; 82: 100900. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100900>

15. Mansberger SL, Shepler C, Barker G, et al. Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 518–525. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.1>

16. Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9: 1–22.

17. Németh J, Frigyk A, Vastag O, et al. Vaksági okok Magyarországon 1996 és 2000 között. *Szemészet* 2005; 142: 127–133.

18. Németh J, Maka E, Szabó D, et al. Működő telemedicinális szemészeti szűrőprogramok és lehetőségek hazánkban. *IME* 2019; 18: 46–51.

19. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy – ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6: 489–499. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.489>

20. Park DW, Mansberger SL. Eye Disease in Patients with Diabetes Screened with Telemedicine. *Telemed J E Health* 2017; 23: 113–118. <https://doi.org/10.1089/tmj.2016.0034>

21. Sanchez CR, Silva PS, Cavallerano JD, et al. Ocular telemedicine for diabetic retinopathy and the Joslin Vision Network. *Semin Ophthalmol* 2010; 25: 218–224. <https://doi.org/10.3109/08820538.2010.518893>

22. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, et al. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 434560. <https://doi.org/10.1155/2013/434560>

23. Sommer AC, Blumenthal EZ. Telemedicine in ophthalmology in view of the emerging COVID-19 outbreak. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 2341–2352. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04879-2>

24. Szabó D, Fiedler O, Somogyi A, et al. Telemedical diabetic retinopathy screening in Hungary: a pilot programme. *J Telemed Telecare* 2015; 21: 167–173. <https://doi.org/10.1177/1357633X15572712>

25. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review.

Clin Exp Ophthalmol 2016; 44: 260–277. <https://doi.org/10.1111/ceo.12696>

26. Torok Z, Peto T, Csosz E, et al. Combined Methods for Diabetic Retinopathy Screening, Using Retina Photographs and Tear Fluid Proteomics Biomarkers. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 623619. <https://doi.org/10.1155/2015/623619>

27. Tóth G, Limburg H, Szabó D, et al. Rapid assessment of avoidable blindness-based health care costs of diabetic retinopathy in Hungary and its projection for the year 2045. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 1116–1120. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316337>

28. Tóth G, Nagy ZZ, Németh J. A cukorbetegség szemészeti szövődményeinek modellalapú költségtérhe Magyarországon. *Orv Hetil* 2021; 162: 298–305. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32031>

29. Tóth G, Németh J. A cukorbetegség és szemészeti szövődményeinek epidemiológiai vonatkozásai hazánkban. *Lege Artis Medicinae* 2020; 30: 441–447. <https://doi.org/10.3361/lam.30.038>

30. Tóth G, Szabó D, Sándor G, et al. A cukorbetegség és a diabéteszes retinopathia hazánkban a RAAB+DRM-vizsgálat eredményei szerint. *Szemészet* 2018; 155: 82–89.

31. Tóth G, Szabó D, Sándor GL, et al. Diabetes and blindness in people with diabetes in Hungary. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 141–147. <https://doi.org/10.1177/1120672118811738>

32. Tóth G, Szabó D, Sándor GL, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 965–969. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309016>

33. Tozer K, Woodward MA, Newman-Casey PA. Telemedicine and Diabetic Retinopathy: Review of Published Screening Programs. *J Endocrinol Diabetes* 2015; 2: <https://doi.org/10.15226/2374-6890/2/4/00131>

34. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD008081-CD. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008081>

35. Vízvári E, Tóth-Molnár E, Pető T. Első tapasztalataink non-mydiatikus ultraszéles látószögű szemfenéki képalkotással. *Szemészet* 2021; 158: 60–77.

36. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 337–347. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30411-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30411-5)

37. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydiatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.02.031>

38. Willemink MJ, Koszek WA, Hardell C, et al. Preparing Medical Imaging Data for Machine Learning. *Radiology* 2020; 295: 4–15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192224>

39. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 2018; 125: 1608–1622. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>

40. Zeffer T, B. Tóth B, Vízvári E, et al. A retinopathia diabetica szűrési modellje Magyarországon. *Szemészet* 2021; 158: 133–137.

41. Zeffer T, Szalay L, Deák K, et al. A szemészeti állapot és az életminőség kapcsolódó mérőszámai különböző korcsoportokban. *Orv Hetil* 2020; 161: 1824–1830. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31857>

Cornealis polymegathismus és retinalis pigmenthám-eltérések MELAS-szindrómában

ISTVÁN LILLA DR.¹, BENYÓ FRUZZSINA DR.¹, CSORBA ANITA DR.¹, JIMOH IDRIS JÁNOS DR.², GÁL ANIKÓ DR.², MOLNÁR MÁRIA JUDIT DR.², NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.¹, SZABÓ VIKTÓRIA DR.¹

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

²Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Molnár Mária Judit, egyetemi tanár)

Bevezetés: A MELAS-szindróma (mitokondriális myopathia, encephalopathia, tejsavas acidózis és stroke) a leggyakrabban előforduló mitokondriális betegség. Tünetei a mitokondriális betegségekre jellemzően igen heterogének, és nem ritka a szemészeti érintettség.

Esetismertetés: Három MELAS-szindrómás nőbeteg – egy édesanya és két leánya – esetét ismertetjük. Mindhármuknál genetikai vizsgálat bizonyította a betegségekre jellemző mtDNA m.3243A>G-mutáció jelenlétét. Mindhárom beteg esetében ismertek voltak több szervrendszert érintő tünetek, amelyek mellett szemészeti érintettség is jelentkezett. Két betegnél találtunk kisfokú ptosist, anisocoriát és látótérdefektust, egy betegnél jelentkezett nystagmus. Mindegyik betegünkönél megfigyelhető volt a corneaendothel polymegathismusa és a retinalis pigmentepithelium érintettsége.

Megbeszélés: A szemészeti tünetek mellett változatos, több szervrendszert érintő panaszokkal jelentkező betegek esetén fel kell merülnie mitokondriális betegség lehetőségének, amelyek diagnosztizálásában a tünetek részletes feltérképezése, valamint a családi anamnézis felvétele segíthet. A pontos diagnózis felállítására genetikai vizsgálat segítségével van mód. A genetikailag igazolt MELAS-szindrómás betegeknek feltétlen javasolt az alapos szemészeti státuszfelvétel az elülső és hátsó szegmens érintettség miatt specular mikroszkópia és multimodális képalkotók alkalmazásával.

Corneal polymegathism and pigmentary retinopathy in MELAS syndrome – a case report

Introduction: MELAS syndrome (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) is the most common mitochondrial disease. As it is characteristic of mitochondrial diseases, the symptoms are very heterogeneous and ophthalmic involvement is common.

Case report: In this case report, we present the case of three female patients with MELAS syndrome – one mother and two daughters. Genetic testing confirmed the presence of the disease-specific mtDNA m.3243A>G mutation in all three of them. All patients had symptoms affecting multiple organ systems in addition to ocular manifestation. Mild ptosis, anisocoria and visual field defects could be seen in two patients, one patient had nystagmus. Polymegathism of the cornea endothelium and involvement of the retinal pigment epithelium were observed in all our patients.

Conclusion: The possibility of a mitochondrial disease should be considered in cases of ophthalmic patients with multi-organ complaints. A detailed description of the symptoms as well as a family history may help the diagnosis. Accurate diagnosis can be established by genetic testing. For patients with genetically confirmed MELAS syndrome, a thorough ophthalmic status assessment using specular microscopy and multimodal imaging is strongly recommended due to the anterior and posterior segment involvements.

KULCSSZAVAK

MELAS-szindróma, mitokondriális betegségek

KEYWORDS

MELAS syndrome, mitochondrial diseases

Kézirat beérkezése: 2022. 03.22. Közlésre elfogadva: 2022.04.20.

Bevezetés

A mitokondriális betegségek

A mitokondriumok a szervezet fő energiaszolgáltatói. A sejtek belsőjében elhelyezkedő, gömb vagy henger alakú, $0,75\text{--}3\ \mu\text{m}^2$ méretű sejtorganellumok (13). Kettős membránrendszerből állnak, amelyek közül a külső membrán feszes, a belső azonban sűrűn redőzött, ezáltal jelentősen növelve a felületét. A különböző típusú sejtekben eltérő számú mitokondrium található, a vörösvértestekben például egyáltalán nincsenek jelen, míg a magasabb energiaigényű szövetekben akár sejtenként 2000 darab is található.

Az energiatermelés mellett számos más funkcióval is bírnak. Szerepet játszanak többek között a sejtek differenciálódásában, a sejtnövekedésben, a sejtciklus szabályozásában valamint az apoptózisban is (9). Legfontosabb feladatuk mégis a sejtek ellátása adenozin-trifoszfát (ATP) molekulákkal. Ez a belső membránban elhelyezkedő, az elektrontranszportláncot alkotó fehérjekomplexek segítségével zajlik, a terminális oxidációnak nevezett folyamat végeredményeképpen.

A belső membránrendszeren belül elhelyezkedő mátrixban található a mitokondriumok saját DNS-ge-nomja. Az emberi mitokondriális DNS (mtDNS) 16 kilobázis nagyságú és cirkuláris szerkezetű, amelyből mitokondriumonként 2-10 kópia van jelen (3). 37 gént kódol, ezek közül 13 expresszál a terminális oxidációban résztvevő fehérjét. Az elektrontranszportlánc felépítésében résztvevő többi fehérjét a sejt-mag DNS-e kódolja.

A sejtorganellumok működés-avarához külső károsító tényezők is hozzájárulhatnak (pl. UV-sugárzás), gyakoribb azonban, hogy hereditár betegség következményeként jelentkeznek. A megtermékenyítés folyamán kizárólag a petesejtől származó mitokondriumok örökítődnek tovább a zigótába, így a mitokondriális betegségek mind anyai öröklődésmenetet mutatnak. Az őssejtben jelen lévő vad típusú és mutálódott mtDNS-t tartalma-

zó mitokondriumok a sejtosztódás során különböző arányban jelennek meg a sejtekben, majd minden sejtben a replikáció eredményeképp ez az arány tovább változik. Így minden sejtben egyaránt jelen vannak vad típusú, valamint mutálódott DNS-sel rendelkező mitokondriumok is, ezt a jelenséget nevezzük heteroplazmiának. Amennyiben a kóros variánsok száma elér egy bizonyos küszöbértéket, a mitokondriális betegség klinikai tünetei manifesztálódnak.

A mitokondriális betegségek klinikai megjelenése igen heterogén. Jellemzően a magas energiaigényű szervek érintettek, tekintettel arra, hogy ezekben a sejtekben jóval nagyobb számú mitokondrium található. Ennek megfelelően leggyakrabban az izmokat, idegrendszert, szívet, májat, emésztőrendszert, hallórendszert és a szemet érintő tünetekkel találkozhatunk. Legfőképp a retinalis pigmenthám, a corneaendothelium és az extraocularis izmok vulnérabilisek. Egyes esetekben a mutációk főként egy szervrendszert érintő betegséget okoznak, mint a Leber-féle hereditár opticus neuropathia (LHON) esetében, ahol ritkán fordul elő kardiológiai és neurológiai eltérés is, összességében azonban gyakoribb a több szervet érintő szindrómás formák megjelenése. Mivel a tünetek számos szervrendszerben jelentkezhetnek, valamint a megjelenési forma is igen változatos, a mitokondriális betegségek képesek más megbetegedéseket utánozni, ami meglehetősen nehézvé teszi a diagnózis klinikai tünetek alapján történő felállítását. A *Kearns-Sayre-szindróma*, a *Myoclonus-epilepszia-szindróma* (MERRF), valamint a *Leigh-szindróma* szintén a MELAS-sal átfedő tünetekkel fordulhat elő.

A klinikai vizsgálatok során a több szervet érintő, változatos tünetek esetén fel kell merülnie a mitokondriális betegség lehetőségének. Első lépésként fontos a tünetek részletes feltérképezése, valamint a családi anamnézis felvétele. A pontos diagnózis felállításához genetikai vizs-

gálatok állnak rendelkezésünkre, a pontmutációkat restrikciós fragmenthossz-analízissel, a teljes mitokondriális genomot Sanger-szekvenálással lehet meghatározni.

A terápia tekintetében jelenleg főként tüneti terápiára van lehetőség valamint vitaminok, piruvát és acetilcisztein adásával van mód a tünetek enyhítésére. A génterápia terén jelenleg is klinikai vizsgálatok vannak folyamatban (11).

MELAS-szindróma

A MELAS-szindróma (mitokondriális myopathia, encephalopathia, tejsavas acidózis és stroke) a leggyakrabban előforduló mitokondriális betegség. Az esetek 80%-ában a mtDNS MTTL1 génjének m.3243A>G szubsztitúciója okozza, maternális öröklődésmenet a jellemző (10). Ritkábban nukleáris elhelyezkedésű, mitokondriális funkcióért felelős gének mutációi okozzák. Az első tünetek megjelenése 10 éves kor körül a leggyakoribb, de akár 2–40 éves kor között is jelentkezhetnek. A leggyakrabban előforduló, nem szemészeti jellegű tüneteket az 1. táblázat foglalja össze. A szemészeti manifesztációk is igen változatos képet mutathatnak, a szem-, illetve függelékének különböző struktúráit érintve. Gyakori a ptosis előfordulása, valamint a külső szemizmok érintettsége miatt a szemmozgászavarok jelentkezése. Specular mikroszkópos vizsgálattal korábbi esettanulmányok a cornealis endothelium polymegathismusát mutatták ki. Ugyan a betegek esetében mérhető sejtszám és az átlagos sejtméret is az egészséges populációban mérhető adatokkal megegyező volt, azonban a sejtek mérete jelentős variabilitást mutatott, számos átlagosnál nagyobb sejtet találtak, amelyek mellett jóval kisebb méretűek helyezkedtek el (2). Az elülső szegmentum vizsgálata során foltos íriszatrófiát is megfigyeltek. A lencsehomályok különböző típusait is leírták, maghomály, illetve hátsó subcapsularis homály kialakulásáról is beszámoltak. Szemfe-

1. táblázat: A MELAS-szindróma nem szemészeti jellegű tünetei

Testfelépítés, izomzat
Alacsony termet
Csökkent izomtömeg
Myopathia
Kardiovaszkuláris rendszer
Szívelégtelenség
Hipertónia
Neurológiai eltérések
Migrén
Hemiparesis
Stroke-szerű epizódok
Demencia
Encephalopathia
Hallórendszer
Kétoldali, progresszív szenzori-neurális halláscsökkenés
Gasztrointesztinális rendszer
Epizodikus hányás
Endokrinológiai zavarok
Diabetes mellitus
Laboratóriumi eltérések
Emelkedett szérumlaktátszint

nékvizsgálat során opticusatrófiát, makulaérzékenységet, koncentrikus perifoveális atrófiát és atípusos retinopathia képét láthatjuk (pigmentary retinopathy). MELAS-ban a stroke-szerű epizódok hozzájárulnak a retrochiasmális látásvesztéshez, amely hemianopia vagy corticalis látásvesztésként nyilvánulhat meg (8).

A MELAS-szindróma esetén nincs specifikus kezelés, tüneti terápiaként görcsgátló gyógyszereket alkalmaznak a társuló rohamok megelőzésében és ellenőrzésében, valamint koenzim- Q_{10} , riboflavin, antioxidánsok valamint B_2 - és B_3 -vitamin szedését javasolják. Metabolikus krízis esetén L-arginin-terápia szükséges infúzió vagy per os adagolás formájában (6, 11). Korábbi esettanulmányok leírták a betegséggel összefüggésben *Wernicke-Korsakoff-szindróma*, illetve főként negatív tünetekkel járó skizofrénia kialakulását, amelyek terápiajában a cariprazin, valamint a parenterálisan adott tiamin bizonyult hatékonynak (7). A szenzoneurális

hallásvesztés kezelésére cochlearis implantátumokat használnak. A mitokondriális betegségek terápiás lehetőségeinek fejlesztését jelenleg is nagy érdeklődés övezi, számos új gyógyszer csoport vizsgálata van folyamatban (12). Ezek közül szemészeti szempontból kiemelt jelentőségű a mitokondriális elektrontranszportlánc működését segítő idebenon, amely az LHON kezelésében mutat biztató eredményeket.

Esetbemutatás

Jelen tanulmányunkban egy édesanya és két leánya esetét ismertetjük. Mindhármuknál genetikai vizsgálattal bizonyították a tipikus mtDNS m.3243A>G-mutáció jelenlétét. A vizsgálatok során talált eltéréseket a 2. táblázat foglalja össze.

1. eset

Az 58 éves nőbeteg általános anamnéziséből kiemelendő a tizenöt évvel korábban diagnosztizált 2-es

2. táblázat: A három beteg vizsgálata során talált szemészeti eltérések

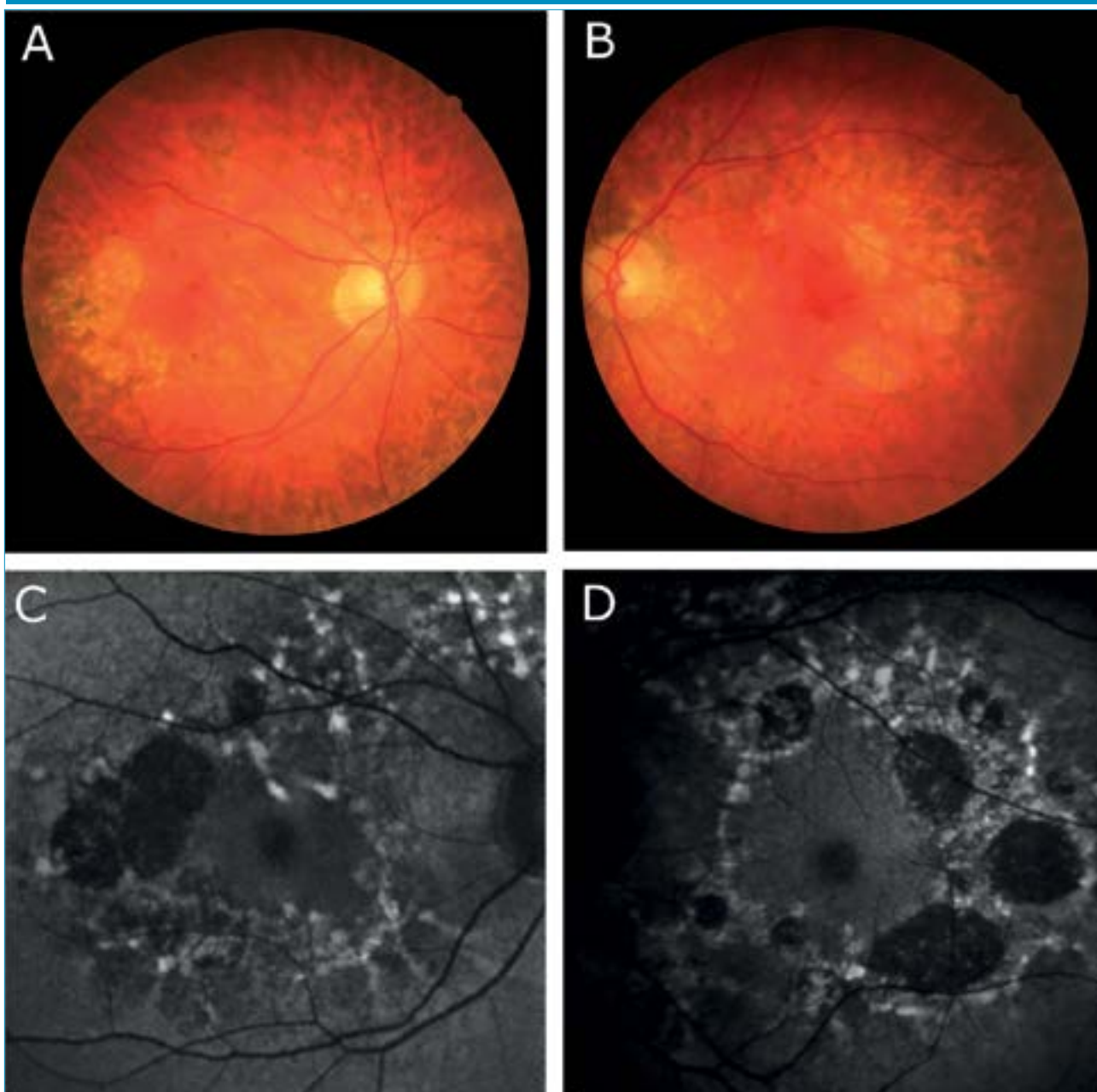
	1. beteg	2. beteg	3. beteg
Legjobb korrigált látóélesség távoli közeli	1.0/1.0 CSIV/CSIV	1.0/0.9 CSIV/CSIV	1.0/1.0 CSIV/CSIV
CFF (Hz)	39/39	40/40	37/38
Szemmozgások	Szabadok	Szabadok	Szabadok, végállásokban nystagmus
Szemhéjállás	Mindkét oldalon enyhe ptosis	Bal oldalon enyhe ptosis	Ép
Elülső szegment	Ép	Ép	Ép
Pupilla	Kerek, centrális, bal oldali kissé tágabb	Kerek, centrális, bal oldali kissé tágabb	Kerek, centrális, egyenlő
Lencse	Tiszta	Tiszta	Vesszős maghomályok, 1-1 subcapsularis szemcse
Szemfenéki kép	Makulatájon márványozottság, watershed zónában kerek atrophias foltok	Makulatájon márványozottság	Alul a közép-periférián márványozottság
Goldmann-látótér	Ép látótérhatárok, normál méretű vakfolt	Bal oldalon temporalis irányban enyhén beszűkült látótérhatárok, normál méretű vakfolt	Mindkét oldalon temporalisan és felől 10°-kal szűkebb látótérhatárok, nasalisan 15°-nyi benyomat. Jobb oldalon megnagyobbodott vakfolt.
Specular mikroszkópos kép	Corneaendothel polymegathismus	Corneaendothel polymegathismus	Corneaendothel polymegathismus
Endothelsejtszám [/mm ²]	2618/2755	3067/3257	3003/2907

típusú diabetes mellitus. Kisfokú halláscsökkenése 46 éves korában kezdődött, amely azóta fokozatosan progrediált. 55 éves korában jelentkeztek myalgias panaszai, lábai görcsölnek és fájnak. Vizsgálata során a kezeiben enyhe tremor volt megfigyelhető, amely elmondása szerint gyermekkor óta fennáll. Emésztőrendszeri panaszok közül bizonyos ételek fogyasztásával összefüggő székrekedést, puffadást említ, valamint gyakori hasi disz-

komfortról számolt be. Szemészeti panaszként szárazszeműséget, főként reggelente jelentkező égőérzést említett, amelyek enyhítésére időnként műkönnyseppet használ. Szemészeti vizsgálat során mindkét szemén jó távoli és közeli látóélességet találtunk. Szemmozgásai minden tekintési irányba szabadok voltak. Mindkét oldalon kisfokú ptosis volt megfigyelhető, a felső szemhéjszél elérte a pupilla felső szélét. A pupillák kerek, centrálisak vol-

tak, fényre jól reagáltak, azonban a bal pupilla az ellendoldalinál kissé tágabb volt. A fundus vizsgálata során, makulatáján pigmentepitheliopathiát, valamint a watershed zónában kerek atrófiás foltokat láttunk (1. ábra). Az elvégzett Goldmann-látótér-vizsgálat ép látótérhatárokat mutat, scotoma nem igazolódott. Specular mikroszkópiás vizsgálatot végeztünk, amelyen jól látható volt a corneaendothel polymegathismusa.

1. ábra: Az 58 éves nőbeteg funduskamerával készült fényképe (A, B) valamint a makulatájáról készült autofluoreszcenciás felvétel (C, D)



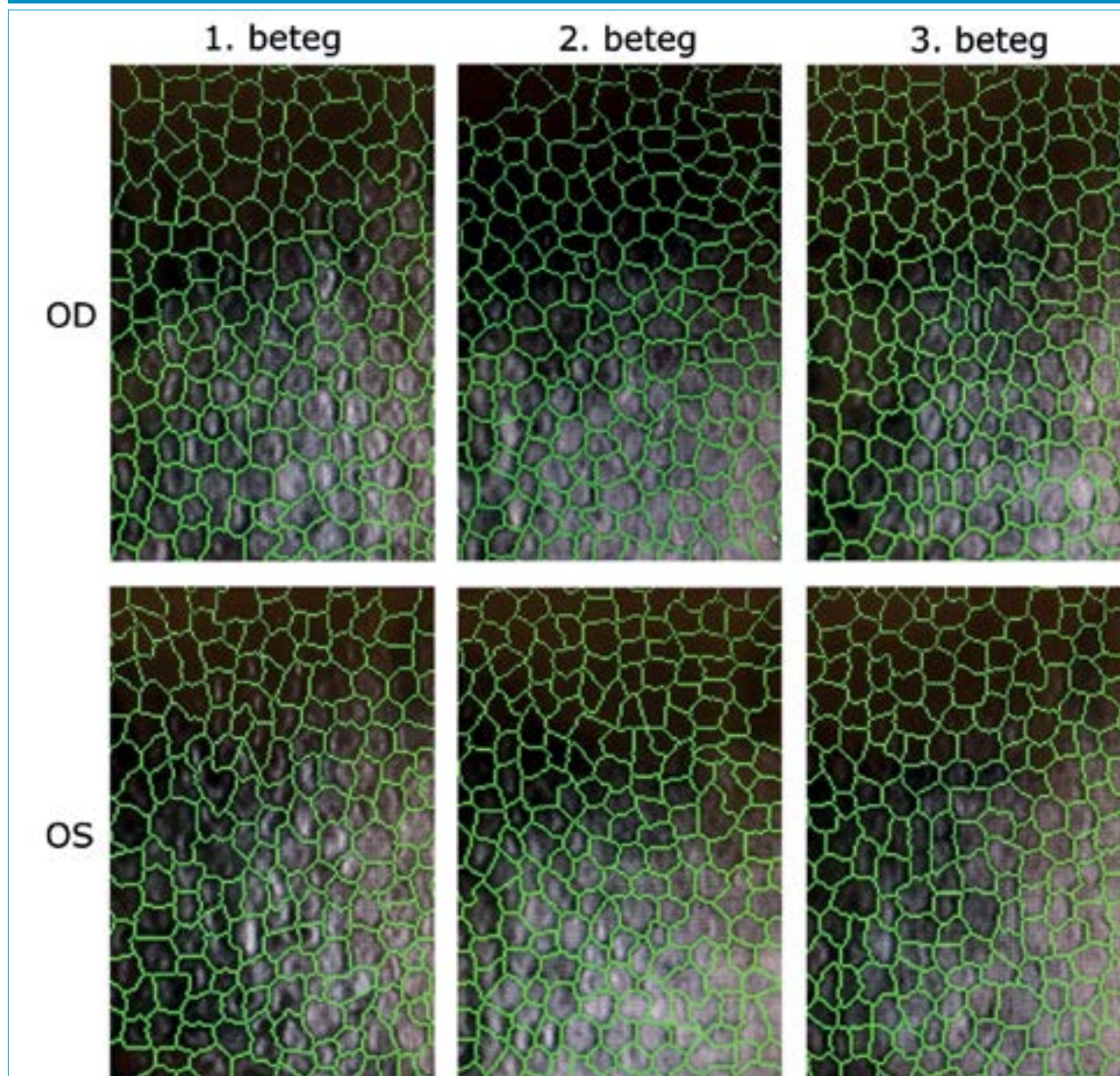
2. eset

A 28 éves nőbeteg szemészeti panaszként homályos látásról, szemfájdalomról számolt be. 10 éves kora óta ismert kisfokú myopiája, amelyet kezdetben szemüveggel, majd 15 éves kora óta kontaktlencsével is korrigáltak. MELAS-szindrómára jellemző tünetei 22 éves korában kezdődtek, amelyek közül vezető tünetként depresszió, terhelési intolerancia, fáradékonyság, valamint általános gyengeség emelendő ki. Audiológiai vizsgálat során közepes fokú halláscsökkenést mutattak ki.

Hasi MR-vizsgálaton mérsékelt hepatomegáliát, diffúz májlézió jeleit, valamint két körülírt, nem identifikált eltérést írtak le. Szemészeti vizsgálaton jó korrigált távoli látóélességet, valamint korrekció nélkül jó közeli látóélességet találtunk azonban a távoli látóélesség-vizsgálata alatt nehezen kooperált, szédülést panaszolt. Amsler-rácson piros foltokat látott, valamint bal szemmel a vonalakat hullámosnak látta. Szemmozgásai szabadok voltak, kettősképet nem jelzett, vizsgálat közben kifejezetten hunyor-

gott, többször a szeméhez kapott. Fizikális vizsgálata során egy oldali ptosis volt látható a bal felső szemhéjszél elérte a pupilla felső szélét, a két oldal között 0,5 mm oldalkülönbség volt mérhető. Édesanyjához hasonlóan a bal oldali pupilla kissé tágabb volt. A szemfenéki képen a makulatáj finom pigmentizáltsága látszott. Goldmann-látótér-vizsgálat során, a bal szemén temporális irányban 10 fokkal beszűkült izoptert találtunk, amely háttérben felmerült a vizsgálat alatti kooperációs hiba lehetősége. Specular

2. ábra: A specular mikroszkópos képeken a szoftver által berajzolt segédvonalak segítségével jól látható az endothelsejtek változatos alakja és mérete



mikroszkópiás képen szintén corneaendothel-polymegathismus volt megfigyelhető.

3. eset

A 35 éves nőbetegünk általános tünetei kamaszkorában nőgyógyászati és gasztrointesztinális panaszokkal valamint generalizált szorongással kezdődtek. Későbbiekben memóriazavar, krónikus fáradtság és depresszió jelentkezett, majd néhány évvel később skizofrénia diagnózisát állították fel. A klinikai tünetek és az elvégzett koponya képalkotó vizsgálat eredménye alapján Wernicke-encephalopathia került leírásra. 16 éves kora óta hordóvídító korrekciót, két éve olvasáshoz is szüksége van szemüvegre. Vizsgálatunk során jó közeli és távoli látóélességet találtunk. Szemmozgásai minden tekintési irányban szabadok voltak, azonban a végállásokban nystagmus jelentkezett. A szemhéjak állása megfelelő volt, ptosis nem volt látható. Réslámpás vizsgálatnál a szemlencsékben mindkét oldalon fokozott vesszős magreflexet valamint subcapsularis szemcsézettséget találtunk. A szemfenéki képből a temporálisan fizioiogiásnál kissé excaváltabb papillák, valamint a középperiférián látható márványozottság, pigmenthám-érintettség emelendő ki. Az elvégzett Goldmann-látótér-vizsgálaton is eltérések voltak láthatók, jobb oldalon a vakfolt kissé megnagyobbodott, valamint mindkét szemén temporálisan 10 fokkal beszűkült látótérhatárok rajzolódtak ki. Nasalisán mindét szemén 15 foknyi

benyomat volt látható, azonban ennek hátterében felmerült külső tényező zavaró hatása (maszkviselés). Specular mikroszkópos vizsgálattal szintén polymegathismus képe volt látható.

Megbeszélés

Mindhárom betegnél változatos, több szervrendszert érintő általános tünetek mellett a MELAS-szindrómára jellemző szemészeti tüneteket is találtunk. Kettőjüknel kisfokú ptosis állt fent, valamint mindhárom betegnél corneaendothel-polymegathismus (2. ábra), és a retinalis pigmentepithelium érintettsége látszott. *Chang és munkatársai* 1993-ban publikálták postmortem elektronmikroszkópos vizsgálataik eredményeit azonos mtDNS m.3243A>G pontmutáció miatt mitokondriális betegségben szenvedő betegeken, amely szerint számos nagyobb méretű, szabálytalan alakú és szerkezetű mitokondriumot találtak a retina vaszkuláris pericitáiban, a szaruhártya-endotheliumban, a retinalis ganglionsejtekben, a neuroretina külső és belső nukleáris rétegében, és az extraocularis izmokban. A szaruhártya endotheliumában vakuolákat figyeltek meg, amelyben debrist és számos nagy, fibrilláris és granuláris depozitumokat tartalmazó mitokondriumot találtak. Ez a jelenség magyarázatot adhat az endothel polymegathismusára. Emellett nem találtak kóros mitokondriumokat a Müller-sejtekben (4). Az irodalomban ismert MELAS-betegeknél szintén megfigyelték

az életkori átlagnak megfelelő endothelsejtszám-denzitást, azonban a kvalitatív analízis minden esetben megnagyobbodott endothelsejtek jelenlétét mutatta ki, főként a cornea perifériáján (2). Ismert, hogy cukorbetegségben fokozott a cornea endothelialis polymegathismus (1), azonban az általunk vizsgált 3 nőbeteg közül csak az anya volt igazolt cukorbeteg, a cornea endothelsejtjeinek méretbeli heterogenitását azonban mindhármuk esetén megtaláltuk. Mindhármuk esetén további követés szükséges, a leányoknál obszerválni kell a diabétesz esetleges megjelenését.

A különböző mitokondriális szindrómákban előforduló retinalis pigmenthám-elváltozások eltérő mértékűek az m.3243A>G mutációval rendelkező betegek körében. Ezen okuláris manifesztáció összefüggése a szisztémás érintettséggel egyelőre tisztázatlan (10).

A genetikailag igazolt m.3243A>G mutációval élő betegeknél feltétlen javasolt az alapos szemészeti státuszfelvétel az elülső és hátsó szegmens érintettség miatt specular mikroszkópia és multimodális képalkotók alkalmazásával, valamint a követés.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés 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. Anbar M, Ammar H, Mahmoud RA. Corneal Endothelial Morphology in Children with Type 1 Diabetes. J Diabetes Res 2016; 2016: 7319047. <https://doi.org/10.1155/2016/7319047>
2. Bakhom MF, Wu WP, White EC, et al. Mitochondrial A3243G mutation results in corneal endothelial polymegathism. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Mar 2018; 256(3): 583–588. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3914-z>
3. Chan DC. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. Cell Jun 2006; 125(7): 1241–52. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.010
4. Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. Arch Ophthalmol Dec 2005; 123(12): 1715–20. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1715>
5. Daruich A, Matet A, Borruat FX. Macular dystrophy associated with the mitochondrial DNA A3243G mutation: pericentral pigment deposits or atrophy? Report of two cases and review of the literature. BMC Ophthalmol Jun 2014; 14: 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-77>
6. El-Hattab, Ayman W et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Molecular genetics and metabolism 2015; 116(1–2): 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
7. Jimoh IJ, Sebe B, Balicza P, et al. Wernicke-Korsakoff syndrome associated with mtDNA disease. Ther Adv Neurol Disord 2020 Jul 30; 13: 1756286420938972. <https://doi.org/10.1177/1756286420938972>
8. Kisilevsky E, Freund P, Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. Surv Ophthalmol. 2020 May – Jun 2020; 65(3): 294–311. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.11.001>
9. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. Curr Biol Jul 2006; 16(14): R551–60. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.054>
10. Mehrazin M, Shanske S, Kaufmann P, et al. Longitudinal changes of mtDNA A3243G mutation load and level of functioning in MELAS. Am J Med Genet A Feb 2009; 149A(4): 584–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32703>
11. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. Pharmacotherapy 2010; 30(11): 1179–1196. <https://doi.org/10.1592/phco.30.11.1179>
12. Singh A, Faccenda D, Campanella M. Pharmacological advances in mitochondrial therapy. EBioMedicine 2021; 65: 103244. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103244>
13. Wiemerslage L, Lee D. Quantification of mitochondrial morphology in neurites of dopaminergic neurons using multiple parameters. J Neurosci Methods Mar 2016; 262: 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.01.008>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. István Lilla, e-mail: lilla.istvan@gmail.com

Szemcseppek az ExtractumPharma zrt.-től, a 100%-ban magyar tulajdonú gyógyszergyártótól



https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/action/show_detailItem-17688
Fogy. ár: 1936 Ft, támogetás: 1733 Ft, tén. díj: 193 Ft.



https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/action/show_detailItem-49112
Fogy. ár: 2006 Ft, támogetás: 1700 Ft, tén. díj: 306 Ft.



https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/action/show_detailItem-36218
Fogy. ár: 2006 Ft, támogetás: 1805 Ft, tén. díj: 201 Ft.



https://gygyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/action/show_detailItem-90271
Fogy. ár: 2319 Ft, támogetás: 2087 Ft, tén. díj: 232 Ft.

Árak: <http://www.ep.hu/gyogyszerkereso>
2022. március 1-től érvényes árak és támogetások.

A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási elírtést!
Bővebb felvilágosítáért, további információért forduljon hozzánk bizalommal, kérszaggal állunk rendelkezésére!



EXTRACTUMPHARMA

1044 Budapest, Megyeri út 64. • 06 1 233 0083
budapest@expharma.hu • www.expharma.hu

több mint **25** éve
a magyar betegekért

Törésmutató-függő és -független tengelyhosszmérés a műlencsetervezés optikai biometriája során

SZALAY LÁSZLÓ DR., TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Szeged
(Igazgató: Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi docens)

Közleményünk a műlencsetervezés optikai biometriája során alkalmazott távolságmérés törésmutató-függő és -független koncepciójának feltételezett előnyeire, valamint esetleges hátrányira kívánja ráirányítani a figyelmet.

Optikai úton történő interferométeres távolságmérés során – hasonlóan az ultrahangalapú méréseknél, hol a hang terjedési sebessége a korrekciós faktor – a mérendő közeg törésmutatója figyelembe veendő. Az egyszerűbb mérés technika okán azonban az akusztikus biometria egy, átlagos hangterjedési-sebességgel számol. Az optikai biometria gyakorlatában is döntően ez a koncepció érvényesül, tehát a távolságmérés az adott közeg törésmutatójától független, egy, a teljes intraocularis közeg átlagos törésmutatójának becsült átlagos érték figyelembevételével történik. Feltételezhető, hogy a műlencsetervező formulák az így nyert adatokra optimalizáltak. Felmerült bennünk, hogy az adott közeg törésmutatójával, tehát törésmutató-függő módon számolt távolságértékek alkalmazása a feltehetően törésmutatófüggetlen-mérésekre optimalizált formulákban akár hátrányt is jelenthet.

Az elérhető irodalmi adatok alapján kísérletet teszünk a két távolságmérési módszerrel nyert műlencsetervezési eredmények összehasonlítására.

Refractive index – dependent and independent – axial length measurement in optical biometry for IOL calculation

Our publication is focused on the potential cost and benefit of using either a refractive index-dependent or an -independent distance measurements in optical biometry for IOL calculation.

Similar to acoustic biometry, where real distances are calculated as a division of the measured length by the respective sound propagation speed, in optical biometry, the denominator is the refractive index of the given medium. Due to simplifying calculation, acoustic biometry uses an averaged propagation speed for the entire bulb. Optical biometry follows this practice dominantly, as distances are corrected with an estimated, cumulative refractive index independently from the respective media. IOL calculation formulas are optimized for such data, supposedly. The question emerged whether the application of distances, calculated with their dedicated refraction indices in formulas are optimized for refraction index-independent data may corrupt results.

Based on the literature, we are going to compare IOL prediction data obtained from these different distance measurement methods.

KULCSSZAVAK

optikai biometria, törésmutató, tengelyhossz, formula, tervezési hiba

KEYWORDS

optical biometry, refractive index, axial length, formula, prediction error

Bevezetés

A műlencsetervezés biometriája során a távolságmérés alapvető fontosságú. Nem csupán azért, mert a tengelyhosszt, mint alapadatot szolgáltatja, ám azért is, mert egyéb paraméterekkel a lencsepozíció becslését teszi lehetővé. Az interferometrián alapuló optikai biometria mérés technikájában alapelv, hogy a mért távolságot a mérendő közeg törésmutatójával korrigálni kell. Mindez hasonló az akusztikus biometriához, hol a hang közegben való terjedési sebességével egyenesen arányos a mért szakasz valóssága. Az optikában a törésmutató a fény terjedési sebességével fordítottan arányos mérőszám, tehát az adott intraocularis szakasz műszer által észlelt távolságát osztani kell az adott közeg optikai törésmutatójával. A korrekciót bonyolítja, hogy a műszer által használt hullámhosszra a rendszerint 550 nm-es hullámhosszon kifejezett törésmutatót korrigálni kell, de ökölszabályként elmondható, hogy a valós, „geometriai” távolságot a nyers, „optikai” úthossz és a törésmutató hányadosaként kapjuk meg (3, 7).

Az első műlencsetervező optikai biométernél ez a szempont még nem merült fel, hiszen az interferometriával csupán a tengelyhosszt volt képes mérni, a használt törésmutató pedig egy, az egész bulbusz átlagára vonatkoztatott kumulatív érték volt. A későbbiekben, amint az egyes törőközeghatárok mérhetővé váltak, felmerült annak lehetősége, hogy az adott intraocularis szakaszok hosszai azok törésmutatóival számoltassanak, a tengelyhosszt pedig az egyes szakaszok távolságösszege adja. A tengelyhossz az utóbbi meghatározásának módja azonban az FDA kompatibilitási aggályai miatt megghiúsult, és így ezen úttörő biométernél hibrid távolságmérés került alkalmazásra: a szaruhártya-vastagság, elülsőcsarnok-mélység, lencsevastagság-értékek saját, míg a tengelyhossz kumulatív törésmutatóval számolt (1). Az ezt követően piacra került biométerek is sokáig a tengelyhosszt

egyetlen, „átlagos” törésmutatóval számolták, míg piacra került egy, a tengelyhosszt az egyes intraocularis szakaszok saját törésmutatói alapján mért hosszainak összegeként definiáló biométer is.

Az eltérő mérés technika természetesen eltérő eredményeket is jelent, amely leginkább az átlagtól eltérő nagyságú szemek tengelyhossz-értékeiben mutatkozik meg: a törésmutató-függő hossz mérés átlagnál alacsonyabb bulbuszhossz mellett magasabb, átlagosnál hosszabb szemeknél viszont kisebb tengelyhosszakat mutat a kumulatív törésmutatóval számoltakkal összevetve (4, 8, 9). Nyilvánvaló, hogy törésmutató-függő-mérés jelenti a pontosabb tengelyhossz-meghatározást, különösképp, ha az az átlagostól eltérő belső arányú (pl.: rövidebb vagy hosszabb tengelyhosszú) szemeken történik. Elméleti megfontolás alapján egy törésmutató-független (azaz átlagos törésmutatóval számolt) tengelyhosszakra optimalizált formula pontosságára eltérő hatással lehet, ha abban törésmutató-függő tengelyhosszt alkalmazunk. Feltételezhető ugyanis, hogy egy formula, amely az egyes intraocularis szakaszokról, azok arányairól információt nem (pl.: Hoffer-Q, SRK/T), vagy csak részlegesen (Holladay-1, Haigis) hordoz, ott a tengelyhossz törésmutató-függő meghatározása előnyt jelenthet. Olyan formulák esetében azonban, ahol már a lencsevastagság is, azaz minden egyes törőközeg hossza meghatározott, feltételezhető, hogy a formula optimalizálása során a távolságértékek korrekciója megtörtént. Ebben az esetben a mérés során a már korrigált érték formulában történő további módosítása hibát eredményez. (Hasonlóan ahhoz, mint ha a teljes szaruhártyaasztigmia-értéket regressziós tórikus formulában alkalmaznánk.) Mivel a formulák többsége valószínűsíthetően átlagos törésmutató mellett számolt tengelyhosszértékekre optimalizáltak, felmerült bennünk, a törésmutató-függő-mérések egyes formulákban történő alkalmazhatóságának kér-

dése. Retrospektív irodalmi áttekintésünkben arra igyekszünk választ adni, hogy az alkalmazott mérési elv miként befolyásolja az egyes formulák prediktív hibáit.

Irodalmi áttekintés

David és Timothy Cooke munkájában a törésmutató-függő és átlagos törésmutatóval számolt tengelyhosszértékekkel kapott prediktív hibákat hasonlították össze különböző formulákban (1). A dedikált törésmutatókkal számolt ACD, LT, valamint az átlagos refrakciós indexszel számolt tengelyhosszak Lenstar LS-900 által számolt értékek voltak, míg a törésmutató-függő tengelyhosszadatok a biométer nyers adataiból, az egyes intraocularis szegmensek saját törésmutatójukkal korrigált értékeinek összegeként kerültek előállításra, úgy, hogy a teljes vizsgálati csoport átlagában két tengelyhosszérték megegyezett. Ugyanazon típusú műlencse beültetése mellett a formulákhoz tartozó lencsekonstansok mindkét tengelyhosszérték mellett, egyenként optimalizálásra kerültek. A vizsgálatok összesen 1442 szemén történtek, amelyből 54 volt 22 mm alatti, és 67, 25 mm feletti tengelyhosszú. Az átlagos törésmutatóval, valamint törésmutató-függő módon számolt tengelyhosszakkal számolt formulák $\pm 0,5$ D prediktív hibatartományának arányait az 1. táblázat mutatja, tengelyhossz szerinti csoportosításban is.

Shammas és munkatársai tükrötanulmányként is felfogható dolgozatában az Argos biométer törésmutató-függő valamint a CMAL (Cooke-modified AL) képlet (2) alapján számolt „átlagos törésmutatójú” tengelyhosszértékeivel alkalmazott formulák prediktív hibáit hasonlították össze (6). A formulákhoz szükséges további szegmensadatok a biométer törésmutató-függő értékei voltak. A különböző módon számolt tengelyhosszak átlaga azonos volt. Egy típusú műlencsét ültettek be, a lencsekonstansok mindkét tengelyhossz mellett optimalizálás-

1. táblázat: Az egyes formulák $\pm 0,5$ D prediktív hibatarományába eső szemek százalékos aránya átlagos törésmutatóval, valamint törésmutató-függő tengelyhosszal (AL) számolva (a többi, esetlegesen szükséges hosszérték a Lenstar LS-900 biométer törésmutató-függő adata). (Cooke DL és Cooke TL. A comparison of two methods to calculate axial length. J Cataract Refract Surg 2019; 45(3): 284-292. közleményéből.)

	Átlagos törésmutatóval számolt tengelyhossz alapján			Törésmutató-függő módon számolt tengelyhossz alapján		
	Összes szem (n=1442)	AL<22 mm (n=54)	AL>25 mm (n=67)	Összes szem (n=1442)	AL<22 mm (n=54)	AL>25 mm (n=67)
OKULIX	85,4	74,1	86,6	84,2	74,1	85,1
Olsen	84,5	75,9	86,6	81,9	72,2	74,6
Barrett Universal II	83,7	81,5	85,1	83,4	77,8	83,6
Haigis	81,2	70,4	86,6	82,8	75,9	88,1
Holladay-1	79,5	77,8	59,7	81,1	81,5	77,6
SRK/T	76,2	72,2	77,6	76,9	74,1	77,6
Hoffer-Q	78,5	57,4	67,2	79,7	79,6	77,6

ra kerültek. A vizsgálatok összesen 595 szemén történtek, amelyből 43 volt 22 mm alatti, és 57, 25 mm feletti tengelyhosszú. A CMAL-formula alapján „átlagos törésmutató” szerint számoltnak becsült, valamint törésmutató-függő módon mért tengelyhosszakkal az egyes formulák $\pm 0,5$ D prediktív hibatarományának arányai a 2. táblázatban találhatók.

Mindkét előbbi dolgozathoz kiemelve, a törésmutató-függő tengelyhosszadatok alkalmazása esetén a $\pm 0,5$ D prediktív hibatarományba eső szemek arányának növekedése a Holladay-1, Haigis- és Hoffer-Q-formulák esetén, amely főleg az átlagos

gostól eltérő bulbuszhosszú szemek esetén mutatkozott meg. A Barrett Universal-II-formula a két vizsgálatban eltérően viselkedett: míg Cooke eredményei szerint a törésmutató-függő módon számolt tengelyhosszak, addig Shammass számításai szerint a CMAL-formula alapján becsült „törésmutató-független” tengelyhosszérték csökkentette a formula prediktivitását. Ennek lehetséges magyarázata lehet, hogy a CMAL-képlet jelentősen más hullámhossz-érték alapján lett kifejlesztve, mint amit az Argos biométer használ (2).

Wang és munkatársai közleményében (10), hasonlóan Cooke dolgozatához,

Lenstar LS-900 adataiból számolt törésmutató-függő tengelyhossz-adatokat nyertek, ezzel, valamint a Lenstar átlagos törésmutatójú tengelyhosszával és törésmutató-függő ACD, LT értékeivel tervezették 4992 szem műlencse értékeit. Az egyes formulák prediktív hibáit a tengelyhossz függvényében ábrázolták. Mivel eltérő típusú lencsék beültetése történt, és ezek konstansait az adott adatbázisra nem optimalizálták, a formulák robusztussága csupán a prediktív hibák görbéinek vízszintestől való eltéréseinek mértékében értelmezhetők. A Haigis, Holladay-1, SRK-T és Hoffer-Q-formulák esetén a törésmutató-függő tengelyhosszak

2. táblázat: Az egyes formulák $\pm 0,5$ D prediktív hibatarományába eső szemek százalékos aránya a CMAL-formula alapján „átlagos törésmutatójú” tengelyhossznak (AL) becsült, valamint törésmutató-függő tengelyhosszal számolva (a többi, esetlegesen szükséges hosszérték az Argos biométer törésmutató-függő adata). (Shammass HJ, et al. Effects on IOL power calculation and expected clinical outcomes of axial length measurements based on multiple vs. single refractive indices. Clin Ophthalmol 2020; 14: 1511-1519. közleményéből)

	„Átlagos törésmutatójú” tengelyhossz (CMAL-formula) alapján			Törésmutató-függő módon számolt tengelyhossz alapján		
	Összes szem (n=595)	AL<22 mm (n=43)	AL>25 mm (n=57)	Összes szem (n=595)	AL<22 mm (n=43)	AL>25 mm (n=57)
Barrett Universal II	77,3	65,1	82,5	80,5	72,1	91,2
Haigis	75,0	60,5	73,7	77,5	69,8	78,9
Holladay-1	73,9	62,8	75,4	78,3	76,7	80,7
SRK/T	72,8	74,4	75,4	75,0	72,1	80,7
Hoffer-Q	73,4	55,8	70,2	74,8	67,4	71,9

mellett számolt prediktív hibák tengelyhosszfűggése csekélyebbek bizonyult, míg az Olsen és a Barrett Universal-II-formulák mellett az átlagos törésmutatójú és törésmutató-független mérések tengelyhosszfűggése azonos mértékűnek, bár eltérő irányúnak imponál. Az eredmények hasonlóak az előző két dolgozathoz, amennyiben a törésmutató-függő számolás előnye a Haigis, Holladay-1, SRK/T és Hoffer-Q-formulák alkalmazása során tűnik egyértelműen előnyösnek.

Átlagos törésmutatóval, valamint törésmutató-függő módon számoló biométerek összehasonlításakor ezen eltérések már csupán nyomokban vannak jelen: a törésmutató-függő méréstechnika nagyobb bulbushosszak mellett, Haigis-formulával való számolás esetén kisebb prediktív hibát sejtet (11, 12). A Barrett Universal II formula esetén a távolságmérési-módszerrel konzekvens relációba hozható eltérés nem látható (5, 11).

Érdekességgént megállapítható, hogy a Hill-RBF online felületén, amennyiben az eszköz típusát a törésmutató-függő módon számoló egységre állítjuk, annak hatása a

műlencsetervezés eredményére még szélsőségesen rövid, illetve hosszú bulbushosszak mellett sincs, mutatva, hogy a mérőeszközök közötti eltérések feloldására csekély figyelem jut. Annak ellenére, hogy csupán a távolságmérés módszereit tekintve is látható, hogy az eltérő számítási elvek (elsősorban az átlagostól eltérő szemek esetén) a mért tengelyhosszak gyakorlati szempontból is figyelembe veendő eltéréseit eredményezik, a formulák prediktív értékét befolyásolják!

Következtetések

Míg szimulációs eredmények alapján a törésmutató-függő hossz-mérés a Haigis-formula pontosságának egyértelmű növekedését mutatja, addig a Barrett Universal-II-formula esetén az eredmények már nem egyértelműek, a prediktivitás növekedése mellett felmerül annak lehetősége is, hogy ezzel a módszerrel a Barrett-formula pontossága csökken. A különböző biométerek eredményeinek összevetése a hossz-mérések módszertani eltérésein túl mind a különböző mérések variabilitásában, mind keratométerek különbsé-

gei miatt további hibákat tartalmaz. Ennek ellenére a különböző műszerek eredményei, bár csekélyebb mértékben, ám szintén a Haigis-formula prediktivitásának növekedését mutatják törésmutató-függő távolságmérés esetén. Ez törésmutató-függő módszerrel mérő biométer használatakor a Haigis-formula alkalmazása mellett további érvet jelenthet. A modern, lencsevastagságot is figyelembe vevő formulákban a törésmutató-függő tengelyhossz-adatok alkalmazásának előnye vagy esetleges hátránya a rendelkezésre álló kisszámú adat miatt nem megítélhető, felvetve ezen kérdés tanulmányozásának szükségességét, esetlegesen a formulák hossz-mérési módszert is figyelembe vevő optimalizálásának lehetőségét.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény 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. Cooke DL, Cooke TL. A comparison of two methods to calculate axial length. J Cataract Refract Surg 2019; 45(3): 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.10.039>
2. Cooke DL, Cooke TL. Approximating sum-of-segments axial length from a traditional optical low-coherence reflectometry measurement. J Cataract Refract Surg 2019; 45(3): 351–354. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.12.026>
3. Cooke DL, Cooke TL, Suheimat M, Atchison DA. Standardizing sum-of-segments axial length using refractive index models. Biomed Opt Express 2020; 11(10): 5860–5870. <https://doi.org/10.1364/BOE.400471>
4. Németh G, Módos L Jr. Ocular measurements of a swept-source biometer: Repeatability data and comparison with an optical low-coherence interferometry biometer. J Cataract Refract Surg 2019; 45(6): 789–797. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.12.018>
5. Omoto MK, Torii H, Masui S, Ayaki M, Tsubota K, Negishi K. Ocular biometry and refractive outcomes using two swept-source optical coherence tomography-based biometers with segmental or equivalent refractive indices. Sci Rep 2019; 25; 9(1):6557. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42968-3>
6. Shamma HJ, Shamma MC, Jivrajka RV, Cooke DL, Potvin R. Effects on IOL power calculation and expected clinical outcomes of axial length measurements based on multiple vs. single refractive indices. Clin Ophthalmol 2020; 14: 1511–1519. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S256851>
7. Suheimat M, Verkicharla PK, Mallen EA, Rozema JJ, Atchison DA. Refractive indices used by the Haag-Streit Lenstar to calculate axial biometric dimensions. Ophthalmic Physiol Opt 2015; 35(1): 90–96. <https://doi.org/10.1111/opo.12182>
8. Szalay L, Tóth-Molnár E. Optikai biométerek összehasonlítása: a hossz-mérés, illetve a teljes szaruhártya-törőerőt leíró paraméterek eltérései. Szemészet 2020; 157(4): 280–288.
9. Tamaoki A, Kojima T, Hasegawa A, Yamamoto M, Kaga T, Tanaka K, Ichikawa K. Clinical Evaluation of a new swept-source optical coherence biometer that uses individual refractive indices to measure axial length in cataract patients Ophthalmic Res 2019; 62(1): 11–23. <https://doi.org/10.1159/000496690>
10. Wang L, Cao D, Weikert MP, Koch DD. Calculation of axial length using a single group refractive index versus using different refractive indices for each ocular segment: theoretical study and refractive outcomes. Ophthalmology 2019; 126(5): 663–670. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.12.046>
11. Whang WJ, Yoo YS, Kang MJ, Joo CK. Predictive accuracy of partial coherence interferometry and swept-source optical coherence tomography for intraocular lens power calculation. Sci Rep 2018; 8(1): 13732. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32246-z>
12. Yang CM, Lim, DH, Kim HJ, Chung TY. Comparison of two swept-source optical coherence tomography biometers and a partial coherence interferometer. 2019; 14(10): e0223114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223114>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Szalay László, Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika,
6720 Szeged Korányi fasor 10–11. E-mail: szalay.laszlo@med.u-szeged.hu

Szemfelszíni graft versus host betegség. Diagnosztika és terápia gyakorlatunkban

FÜST ÁGNES DR.¹, OCSKAY LÁSZLÓ DR.², VAMOS RITA DR.¹, DOHÁN JUDIT DR.¹,
BARCSAY-VERES AMARILLA DR.¹, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

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

²Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Budapest (Főigazgató: Dr. Vályi-Nagy István egyetemi magántanár)

Célkitűzés: Az ocularis graft versus host betegség allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáció után kialakuló krónikus szemfelszíni gyulladás. Retrospektív tanulmányunkban a 2013. és 2022. február között klinikánk szemfelszíni ambulanciáján megfordult, szemfelszíni graft versus host betegségben szenvedő páciensek adatait dolgoztuk fel.

Módszerek: Az anamnesztikus adatok rögzítése után összegyűjtöttük a szemszárazságra utaló tüneteket, a blepharitis jeleit, a kötőhártya belövelltségének és hegesedésének mértékét, valamint a szaruhártya károsodásának súlyosságát. Feljegyeztük az alkalmazott terápiás módszereket, és felmértük a betegek állapotának változását a követési idő alatt.

Eredmények: A vizsgált időszakban nyolc ocularis graft versus host betegségben szenvedő beteg állt kezelésünk alatt (2 nő, 6 férfi, életkor $33,3 \pm 11,6$ év). A szemfelszíni graft versus host betegség a transzplantáció után 5-36 hónappal jelent meg. A szemészeti érintettséget minden esetben megelőzte a szisztémás ocularis graft versus host betegség kialakulása. 5 betegnél a szemszárazság, 3-nál a fényérzékenység volt a vezető panasz. Subconjunctivális hegesedést 4, symblepharont 1 betegnél észleltünk. A corneafelszín enyhébb eltéréseit 4, súlyosabb károsodását 3 betegnél találtuk. A kezelésként a könnypótláson túl saját savó cseppet, fluorometholon-tartalmú szemcseppet, könnypontdugót, terápiás kontaktlencsét, illetve cyclosporintartalmú szemcseppet alkalmaztunk. A fél évtől 7 évig terjedő követési idő alatt betegeinknél a szemfelszín állapota javult, illetve különböző súlyossági stádiumban stabilizálódott, egyiküknél késői szövődmenyként bakteriális corneafekély kapcsán teljes limbális őssejt-elégtelenség következett be.

Következtetések: Ha az ocularis graft versus host betegséget időben, a kezdeti stádiumban felismerjük és a beteget megfelelő kezeléssel látjuk el, a beteg komfortérzete jelentősen növelhető és a szemfelszín állapota stabilizálható. Későn felfedezett és gondozásba vett betegeknél irreverzibilis károsodás következhet be, ami az életminőséget jelentősen rontja.

KULCSSZAVAK

szemfelszín, allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáció, graft versus host betegség, száraz szem, hegesedéssel járó krónikus conjunctivitis

Ocular surface graft versus host disease – diagnostics and therapy in our practice

Purpose: Ocular graft versus host disease is a chronic ocular surface inflammation developing after allogenic haematopoietic stem cell transplantation. In this retrospective study, we analysed the data of patients, who were treated for ocular surface graft versus host disease in our ocular surface disease clinic between 2013, and February 2022.

Methods: After collecting anamnestic data, dry eye symptoms, signs of blepharitis, the measure of hyperaemia, scarring of conjunctiva, and the severity of corneal damage were recorded. We gathered therapeutic methods and observed patients' status during the follow-up period.

Results: Eight patients suffering from ocular surface graft versus host disease were treated in the examined period (2 females, 6 males, age: 33.3 ± 11.6 years). Ocular surface graft versus host disease developed 5-36 months after the transplantation. Systemic graft versus host disease preceded ocular involvement in every patient. The main complaints were dry eye and photosensitivity of 5 and 3 patients, respectively. Subconjunctival scarring was observed in 3 patients, symblepharon in one case. In four cases, corneal surfaces were damaged moderately, but they were involved in 3 patients severely. In addition to the tear substitution, autologous serum drops, fluorometholone drops, lacrimal punctal plug, therapeutic contact lens and cyclosporine eye drops were applied as treatment. During the follow-up periods (ranging from half-year to 7 years), the state of the ocular surfaces improved or stabilized at various severity stages. In one case, total limbal stem cell deficiency developed as a consequence of a bacterial ulcer.

Conclusions: If ocular graft versus host disease is recognized early and treated properly, the comfort of the patient and the state of the ocular surface can be improved significantly. In late-diagnosed-cases, irreversible damage can be developed, thus impairing life quality significantly.

KEYWORDS

ocular surface, allogenic haematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, dry eye, cicatrizing chronic conjunctivitis

Bevezetés

Az elsősorban malignus vérbé-
zõszervi betegségeken alkalma-
zott allogén hemopoetikus õs-
sejt-transzplantáció lényege, hogy
donor csontvelõbõl, perifériás vér-
bõl, vagy köldökzsínõrvébõl szár-
mazó hemopoetikus õssejteket jut-
tatnak a recipiens szervezetbe. Az
õssejtekkel együtt immunkompe-
tens sejtek is bejutnak, az ezek által
kiváltott immunreakció követke-
ztében jöhet létre a graft versus host
betegség (graft versus host disease,
GVHD).

Megkülönböztetünk akut és króni-
kus GVHD-t. Az akut graft versus
host reakció célpontjai a hámsej-
tek. A NIH Consensus Conference
definíciója szerint akut a GVHD,
ha 100 napon belül bõr, gasztroin-
tesztinális, illetve májérintettség
alakul ki, de a 100 napon túl megje-
lenõ GVHD is akutnak tekintendõ,
ha krónikus GVHD jelei nem lát-
hatók. Krónikus GVHD nem csak
a hámsejteket támadja meg, és bár-
mely szervet károsíthatja. Krónikus

GVHD-ben hiányoznak az akut
GVHD jellemzõi, vagy a két folya-
mat párhuzamosan zajlik (1, 2).

Az ocularis GVHD az allogén he-
mopoetikus õssejt-transzplantáció-
ban részesülõk 40%-60%-ában ala-
kul ki (3). Elsõsorban a krónikus
GVHD-hoz csatlakozik, az ebben
szenvetõk 50-80%-ánál fordul elõ
(4, 5). A GVHD a szemfelszín
részben közvetlen módon támadja
a conjunctivában kialakuló akut,
illetve krónikus gyulladás és fibro-
sis útján, illetve a corneahám ká-
rosításával. Ugyanakkor közvetett
módon rontja a szemfelszín álla-
potát a súlyos szemszárazság, amit
a könnymirigy és a Meibom-mi-
rigyek GVHD-ja és a helysejtek
pusztulása együttesen idéz elõ (3,
5, 6). A szemet és a többi szervet
érintõ betegség lefolyása, súlyos-
sága nem mindig egyezik, sõt, a
szemészeti megbetegedés önállóan
is bekövetkezhet. Bár szemészeti
GVHD része lehet katarakta, epis-
cleritis, scleritis, posterior scleritis,
anterior uveitis, vitritis, és serosus

chorioidealeválás is, az esetek túl-
nyomó többségében a szemfelszín
károsodása következik be.

Célkitûzés

Annak bemutatása, hogy ocularis
graft versus host betegség miatt
gondozott betegeinknél milyen kór-
történetet ismertünk meg, milyen
diagnosztikus és kezelési módsze-
reket alkalmaztunk, és hogy alakult a
szemfelszín állapota a megfigyelési
idõ alatt.

Betegek és módszerek

Retrospektív tanulmányunkban a
2013. és 2022. február között klini-
kánk szemfelszíni ambulanciáján
megfordult, szemfelszíni graft ver-
sus host betegségben szenvedõ páci-
ensek adatait dolgoztuk fel a Med-
sol és EESZT-rendszerben rögzített
adatok alapján. A hemopoetikus
õssejtátültetéssel kapcsolatban fel-
jegyeztük az átültetést szükséges-

1. táblázat: A betegek epidemiológiai adatai, hematológiai kórelőzménye. ALL: akut limfoid leukémia, AML: akut mieloid leukémia, CMML: krónikus mielomonocitás leukémia, DLI: donor limfocita infúzió, NA: nincs adat

	Nem	Születés éve	Alap-betegség	Életkor az átültetéskor (év)	Kitől kapta	Mit kapott	Szisztémás GVHD megjelenési ideje az átültetés után (hónap)	Szisztémás GVHD által érintett szervek	Szemészeti GVHD megjelenési ideje az átültetés után (hónap)
1	nő	1994	ALL	19	testvér HLA identikus	perif. őssejt	3	bőr, szájnálkahártya, ízület, izom	5
2	férfi	2003	ALL	5	testvér	perif. őssejt	15	tüdő, pericardium	36
3	férfi	1984	myelo-fibrosis	31	NA	NA	1	bőr	12
4	férfi	1997	AML	19	NA	perif. őssejt	1	bőr, bélnyálkahártya, máj, ízület	17
5	férfi	1979	ALL 2014.12.	36	idegen férfi	perif. őssejt	6	bőr, szájnálkahártya, máj, trombocita	6
6	nő	1977	CMML 2020.06.	43	testvér HLA identikus	NA	1	bőr, máj, szájnálkahártya	6
7	férfi	1974	Hodgkin 2006, relapszus: 2012.12.: relapszus	35	idegen nő	NA	összejt: NA 1. DLI: 2 2. DLI után 2	összejt: bőr 1. DLI: bőr, nyálkahártya, máj, 2. DLI: bőr, nyálkahártya, máj	2. DLI után 6
8	férfi	2002	chr. Granulomatosis 2003.	4	haploid, anya	perif. őssejt	NA	bőr, máj, tüdő, musculoskeletal	NA

sé tevő alapbetegséget, az életkort az átültetés idején, és hogy ki volt a donor (családtag vagy idegen), és milyen típusú őssejt transzplantációja történt. A szisztémás GVHD kapcsán rögzítettük azt, hogy az átültetés után mikor jelentek meg az első tünetek, és melyik szervek voltak érintettek. A szemfelszín GVHD-jára vonatkozóan feljegyeztük, hogy mennyi idő telt el a transzplantáció, illetve a szisztémás GVHD után az első tünetek megjelenéséig, és hogy a betegek milyen panaszokról számoltak be. A Medsolban rögzített státuszok alapján összegyűjtöttük a szemszárazságra utaló tüneteket (alacsony könnymembrán, a könnyfilm szemcsézettsége, ha Schirmer-vizsgálat történt, annak alacsony volta, műkönny-

használat, a szaruhártyafelszín szurkáltsága, filamentumok, szemfelszíni keratinizáció), és a blepharitis jeleit (szemhéjszél egyenetlensége, teleangiectasiák, hyperaemia, eldugaszolódott Meibom-mirigy kivezető csövek, alacsony könnyfilm-felszakadási idő). A kötőhártya állapotát az enyhe vagy kifejezett belőveltség, illetve a hegesezés jelenlétével, illetve ezek mértékével jellemeztük. A szaruhártya károsodását is rangsoroltuk súlyosság szerint: enyhének vettük a hám szurkáltságát, filamentumok jelenlétét, súlyosnak, ha nem gyógyuló hámhiány, conjunctivalizáció, illetve a mélyebb rétegek érintettsége alakult ki. Feljegyeztük a követés alatt megállapított legrosszabb és az utolsó kontrollon észlelt korrigált visust

(Kettesy-tábla). Összegyűjtöttük az alkalmazott terápiás módszereket, és felmértük a betegek állapotának változását a követési idő alatt.

Eredmények

A vizsgált időszakban nyolc oculáris GVHD-ban szenvedő beteget, 6 férfit és 2 nőt kezeltünk mindkét szem érintettsége miatt. A betegek jelenlegi életkora 19 és 48 év között van ($33,3 \pm 11,6$). Az alapbetegségek között akut limfoid leukémia, akut mieloid leukémia, krónikus myelomonocytás leukémia, myelofibrosis, Hodgkin-lymphoma, és krónikus granulomatosis szerepelt. Az életkor az őssejtátültetés idején 4 és 43 év között változott. Az ismert esetekben perifériás vér őssejtek át-

ültetése történt. A demográfiai adatokat részletesen az [1. táblázatban](#) tüntettük fel.

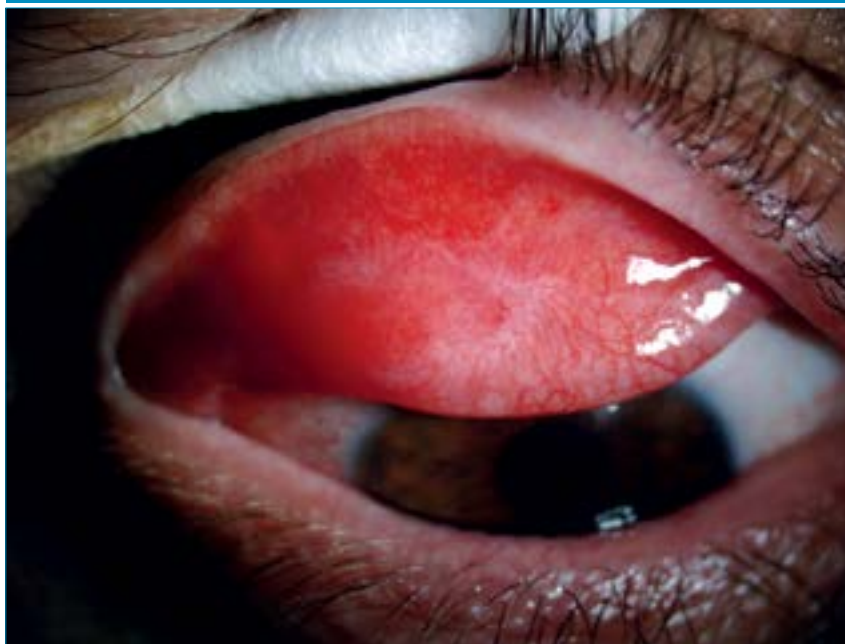
A szemfelszíni GVHD a transzplantáció után 5-36 hónappal jelent meg. A szemészeti érintettséget minden esetben megelőzte a szisztémás GVHD kialakulása, az első szisztémás GVHD-s megjelenéstől számítva 2-21 hónappal alakult ki az ocularis GVHD. A szemfelszín megbetegedése a krónikus szisztémás GVHD-val párhuzamosan zajlott egy eset (4. eset, ld. [1. táblázat](#)) kivételével, ahol csak akut szisztémás GVHD jelentkezett, a krónikus GVHD-ban egyedül a szemfelszín vett részt.

A szemészeti panaszok súlyossága változó volt. A különböző mértékű szemszárazságérzés dominált 5, fényérzékenység 3 betegnél, előfordult fájdalom és homályos látás, vagy kifejezett látásromlás is. A szemszárazság objektív jeleit (alacsony könnymeniscus, szemcsézett könnyfilm, alacsony Schirmer-érték, szurkált és/vagy filamentosus szaruhártyafelszín, keratinizáció, vagy újonnan szükségessé vált műkönynyhasználat) egy kivételével minden betegnél észleltük. Heges tarsalis kötőhártyát ([1. ábra](#)) 4 betegnél, symblepharont 1 betegnél találtunk. A conjunctiva belövelltségének és hegesedésének mértékét, a szemhéjszél/Meibom-mirigyek állapotát és a corneafelszín károsodásának mértékét a [2. ábrán](#) mutatjuk be.

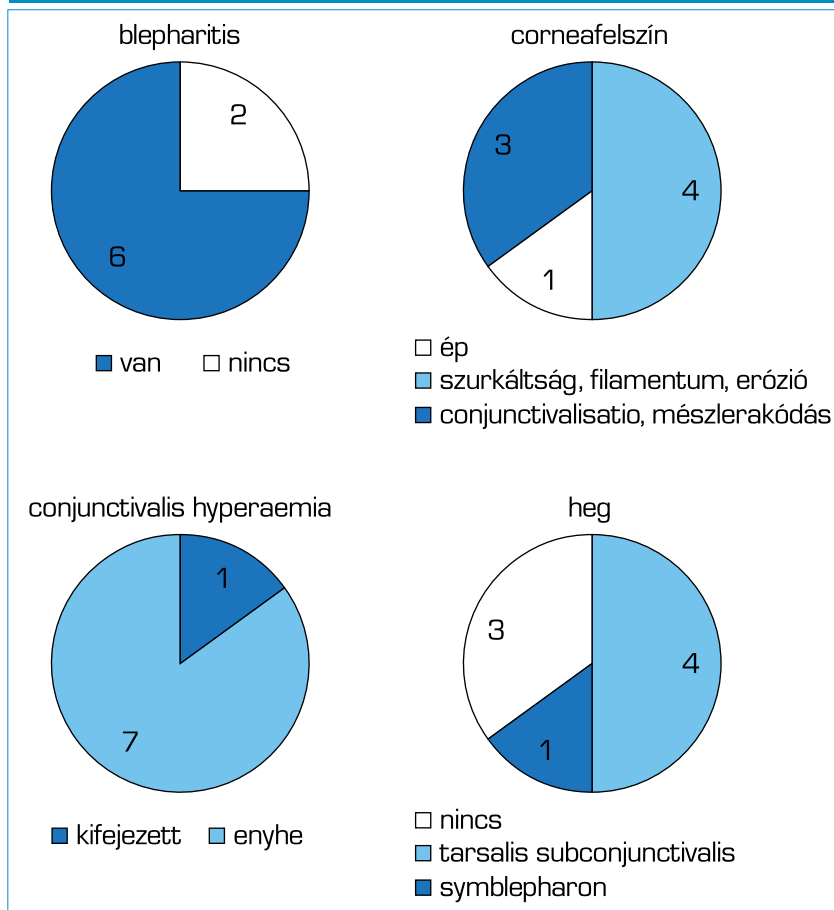
Minden beteg részesült általános immunszuppresszív kezelésben a szisztémás GVHD tüneteinek mérséklése céljából. Az alkalmazott gyógyszereket (szteroid, cyclosporin, tacrolimus, metothrexat, mikofenolat-mofetil, biológiai terápia) és fotoferezist a tünetek intenzitásának megfelelően adták. Önmagában a szemfelszíni megbetegedés miatt szisztémás kezelést a betegek nem kaptak.

A lokális kezelés alapja minden esetben a könnypótlás volt. Saját savót alkalmaztunk 5, fluorometholontartalmú szemcseppet szintén 5 betegnél. Könnypontdugót 2 be-

1. ábra: Kiterjedt felső tarsalis subconjunctivalis heg (5. beteg)



2. ábra: A kördiagramok a conjunctiva belövelltségének és hegesedésének mértékét, a szemhéjszél/Meibom-mirigyek állapotát és a corneafelszín károsodásának mértékét ábrázolják



teg kapott, terápiás kontaktlencsét átmenetileg vagy folyamatosan 3 beteg viselt, illetve visel. Cyclosporintartalmú szemcseppet 2 esetben adtunk.

A betegeket fél évtől 7 évig terjedő ideig követtük nyomon. Egy mozgásában korlátozott beteg (7. eset) csak egy alkalommal jelent meg ambulanciánkon, csökkent könnytermelésen kívül szemfelszíni eltérés nem volt. A 7 követett beteg közül két, csak enyhe corneafelszíni károsodással kezelt betegnél (1. és 6. eset) romlás nem következett be, a panaszok tolerálhatók maradtak. 3 esetben (2., 4. és 5. eset), ahol filamentosus keratopathia, illetve hámhiány alakult ki, a kezelés hatására a panaszok (fényérzékenység, szemszárazságérzés) csökkentek, a filamentumok, illetve a hámhiány eltűntek. A 3. betegnél a cornea felzínes meszesedését (3. ábra) más intézményben eltávolították, ezután a corneastroma hegessé, erezetté vált. Két betegünkönél, akik kisgyermekkorban estek át a hemopoetikus őssejtátültetésen, limbális őssejt-elégtelenség alakult ki. Egyikük (2. eset) bal szemén superior limbális keratoconjunctivitist követve a részleges limbuselégtelenség kialakulása, amelynek progressziója lokális cyclosporinkezelés mellett megállt. Másikuknál, a legrosszabb általános állapotban lévő, súlyos krónikus GVHD-ban szenvedő betegünkönél (8. eset) 9 évvel az őssejt-átültetés után, gondozásunkba kerülésekor a jobb szemén már teljes cornealis őssejt-elégtelenség jeleit lehetett felfedezni. A bal szemén csaknem ép hám fedte a szaruhártyát, és ez az állapot kitartott 2021 őszéig, amikor egy bakteriális corneafekély kapcsán ezen a szemén is limbális őssejt-elégtelenség, teljes conjunctivalizáció következett be.

Megbeszélés

A hemopoetikus őssejtátültetés életmentő beavatkozás, és a graft versus host reakció folyamatára szükség van ennek sikeréhez, hiszen hozzájárul a maradék rosszindulatú

3. ábra: GVHD szövődményeként kialakult sub-epithelialis corneahegesedés (3. beteg)



sejtek elpusztításához, és elősegíti a transzplantált őssejtek befogadását (3, 5). Ugyanakkor a súlyos GVHD az életminőséget jelentősen rontó állapothoz vezethet.

Közleményünkben nyolc szemfelszíni graft versus host betegségben szenvedő betegünkről számolunk be. A szemfelszíni GVHD felismerését minden esetben segítette, hogy egyéb szervek GVHD-s megbetegedése már ismert volt a szemtünetek megjelenésekor. Kifejezett, újonnan megjelenő szemszárazságérzés – mint jellegzetes tünet – 5 betegnél jelezte a könnymirigy és Meibom-mirigyek GVHD-jának megjelenését. Közülük 4 esetben ezt a réslámpás vizsgálat, illetve a könnytermelés mérése is alátámasztotta. A 3 nem szemszárazság panasszal jelentkező betegnél – közülük a két gyermeknél – a vezető panasz a fényérzékenység volt. Az ő esetükben a diagnózist a heges, hyperaemiás conjunctiva, illetve a megviselt (szurkált, filamentosus, hámhiányos, illetve conjunctivalizált) corneafelszín tette egyértelművé.

Az International Chronic Ocular GVHD Consensus Group (7) többek között a cornea fluorescein-festődését veszi figyelembe a

súlyosság megállapításánál. A betegeink szemfelszíni GVHD-ja egy kivételével minden esetben közepes-súlyosnak, illetve súlyosnak minősíthető, minthogy a szaruhártyahám károsodása a szurkáltságtól a filamentosus keratopathián át a nem gyógyuló hámhiányig, mészlakódásig, illetve részleges vagy teljes conjunctivalizációig terjedt. A cornea érintettségének következményként a nyolc betegből négyben alakult ki legalább az egyik szemén tartós látásromlás. Mivel az ocularis GVHD kezdeti stádiumában elindított adekvát kezeléssel a gyulladás jelentősen mérsékelhető, és így a hegesedés és a cornealis komplikációk megelőzhetők, a German–Austrian–Swiss Consensus Conference a hemopoetikus őssejtátültetésen átesett betegek rendszeres szemészeti szűrését javasolja a panaszmentes esetekben is (4).

A GVHD kezelésének célja a gyulladás csökkentése szisztémás és helyi immunszuppresszió segítségével, és így a további károsodások megelőzése. Ugyanakkor a graft versus host reakciónak pozitív hatásai – a kemoterápia után esetlegesen megmaradt tumorsejtek elpusztítása és a transzplantált sejtek befogadása ellen ható recipiens immunre-

akció gyengítése – hozzájárulnak az őssejtátültetés sikeréhez. Ezért amennyiben lehetséges, a szisztémás immunuszuppresszióval szemben előnyben kell részesíteni a lokális kezelést. Ha viszont a beteg más szervrendszerek érintettsége miatt szisztémás immunuszuppresszív terápiát kap, az jó hatású a szemfelszíni gyulladásra is.

A szemfelszín állapotának javítása egyrészt a szemszárazság enyhítésével érhető el. Ezért a kezelés fontos eszközei a tartósítószer-mentes műköny, a konzerválószer-tartalmú lokális készítmények kerülése, a könnypont elzárása, a szemhéjtoalett, a szisztémás doxycyclin és omega-3 zsírsav. A saját savó szemfelszíni GVHD-ban jelentősen képes növelni a beteg komfortérzetét, javítja a szemfelszín állapotát. A gyulladás csökkentése szteroid, illetve cyclosporintartalmú szemcsepp alkalmazásával a másik fontos eleme a terápiának. A betegek rendszeres kontrollt, folyamatos gondozást igényelnek (3, 5). Betegeink esetén az alkalmazott folyamatos intenzív lokális kezelés segítségével az állapot stabilizálódása, illetve a filamentumoktól és erózióktól mentes állapot fenntartása elérhető volt.

Műtéti beavatkozást egy esetben sem végeztünk, nem volt szükség amnionmembrán felvarrására sem a cornea hámosodásának elősegítésére. Rehabilitációs célú műtétek (symblepharolysis, limbális őssejtátültetés, szaruhártya-átültetés) kimenetele szemfelszíni GVHD-ban meglehetősen kérdéses további gyulladást provokáló hatásuk miatt.

Két betegünk kisgyermekkorban esett át hemopoetikus őssejtátültetésen. Bár irodalmi adatok szerint az ocularis GVHD gyermekeknél ritkább, mint felnőtteknél, azonban a malignus lefolyású krónikus szisztémás GVHD ebben a korosztályban hajlamosít a szemfelszín megbetegedésére, amit elsősorban az őssejtátültetést megelőző intenzív kemoterápiás kezelésnek tulajdonítanak (8). A súlyos krónikus GVHD a mi gyermekbetegeinknél a tüdőt, a pericardiumot, illetve a musculosceletalis rendszert érintette, ezek funkcióját jelentősen rontó következményekkel járt. A szemfelszín érintettsége is náluk volt a legsúlyosabb, amelynek következtében irreverzibilis elváltozás, a limbuselégtelenség alakult ki. Ehhez nyilván az is hozzájárult, hogy

a rossz, sokszor életveszélyes általános állapotuk miatt nem fordult a figyelem a szemészeti megbetegedés irányába a kezdeti stádiumban. A két gyermek szemészeti állapotát is stabilizálni lehetett hosszú időn keresztül.

Következtetések

Összefoglalásként azt mondhatjuk, hogy ha az ocularis graft versus host betegséget időben, a kezdeti stádiumban felismerjük és a beteg megfelelő kezeléssel látjuk el, a beteg komfortérzete jelentősen növelhető és a szemfelszín állapota stabilizálható. Később felfedezett és gondozásba vett betegeknek irreverzibilis károsodás következhet be, ami az életminőséget jelentősen rontja.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az 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. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J, Lee S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(12): 945–56. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>
2. Jagasia M, Greinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(3): 389–401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
3. Mannis M, Holland E. *Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th Edition: Elsevier Health Sciences; 2021.
4. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, et al. 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; 31(3): 299–310. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318226bf97>
5. Nair S, Vanathi M, Mukhija R, Tandon R, Jain S, Ogawa Y. Update on ocular graft-versus-host disease. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(5): 1038–50. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2016_20
6. Füst Á, Nagy Z. Graft versus host betegség a szemfelszínen. *Orvostovábbképző Szemle* 2022; 29(3): 41–5.
7. Ogawa Y, Kim S, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt M, et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep* 2013; 3: 3419. <http://dx.doi.org/10.1038/srep03419>
8. Jeppesen H, Kielsen K, Siersma V, Lindegaard J, Julian H, Heegaard S, et al. Ocular graft-versus-host disease and dry eye disease after paediatric haematopoietic stem cell transplantation – incidence and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57(3): 487–98. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01564-2>

Szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények rezidenseknél és szakorvosoknál

MAGYAR MÁRTON DR., SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR., UJVÁRY LÁSZLÓ DR.,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., TÓTH GÁBOR DR.

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

Bevezetés: A szürkehályog-műtét világszerte a leggyakrabban elvégzett intraokuláris műtét.

Célkitűzés: A rezidensek és szemész szakorvosok által végzett szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények gyakoriságának összehasonlítása.

Módszer: A retrospektív elemzésünkbe a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinikáján 2019. január 1. és június 30. között elvégzett szürkehályog-műtétek kerültek bevonásra. Minden eset kapcsán rögzítettük a betegek demográfiai és anamnesztikus adatait, illetve vizsgáltuk a műtétek lefolyását. Kizáró kritériumok nem voltak.

Eredmények: Összesen 1818 esetet elemeztünk, amely műtétek 6,1%-át ($n=110$) végezték rezidensek. Az intraoperatív szövődmények incidenciája 5,6% ($n=102$) volt a teljes mintában. A rezidensek által végzett műtétek szövődéményrátája ($n=13$; 11,8%) szignifikánsan magasabb volt ($p=0,0035$) a szakorvosok által végzettekénél ($n=89$; 5,2%). A leggyakoribb intraoperatív szövődmények a hátsó tokszakadás ($n=50$; 2,8%), zonulolízis ($n=25$; 1,4%) és az elülső tokszakadás ($n=22$; 1,2%) voltak.

Következtetés: A szürkehályog-műtét során fellépő intraoperatív szövődmények előfordulási gyakorisága intézményünkben magasabb a rezidensek által végzett szürkehályog-műtétekénél, mint a szakorvosok által végzettekénél.

Intraoperative complications during cataract surgery performed by residents and staff surgeons

Introduction: Cataract surgery is the most commonly performed intraocular surgery worldwide.

Aim: Our study aimed to compare the incidence of intraoperative complications during phacoemulsification surgery performed by residents and ophthalmic specialists.

Method: This retrospective study included all cases of phacoemulsification cataract surgery, which were performed in the half year period between the 1 of January and the 30 of June, 2019 at the Department of Ophthalmology of Semmelweis University, Budapest, Hungary. For each patient, demographics, clinical history and operative details were reviewed. There were no exclusion criteria.

Results: A total of 1818 cases were included, among which 6.1% of cases were performed by residents ($n=110$). The overall complication rate was 5.6% ($n=102$). The intraoperative complication rate was significantly higher ($p=0.0035$) in cases of residents ($n=13$; 11.8%) than in cases of specialists ($n=89$; 5.2%). The most frequent complications were posterior capsule tear ($n=50$; 2.8%), zonular fiber loss ($n=25$; 1.4%) and anterior capsule tear ($n=22$; 1.2%).

Conclusion: Intraoperative complication rates were higher amongst residents than specialists.

KULCSSZAVAK

szürkehályog, intraoperatív szövődmények, phacoemulzifikáció, rezidens

KEYWORDS

cataract, intraoperative complications, phacoemulsification, resident

Bevezetés

A phacoemulzifikációs eljárással végzett szürkehályog-műtét az egyik leggyakoribb szemészeti beavatkozás világszerte, így ennek elsajátítása kiemelt jelentőségű a szemész rezidensek képzése során (11). A műtéthez szükséges eszközök növekvő elérhetőségének, illetve a technika folyamatos fejlődésének köszönhetően az intraoperatív szövődmények incidenciája csökken, azonban a beavatkozás komplikáltsága nyújtja a tanulási fázist, így a rezidensek és a szakorvosok intraoperatív szövődmenyrátái között különbségek láthatók (13, 17). Mindösszesen néhány nagy esetszámú nemzetközi tanulmány foglalkozik a szemészeti szakorvosképzésben részt vevők és a szakorvosok intraoperatív komplikációinak összehasonlításával (4, 6, 9). Ezen vizsgálatok eredményei jelentős eltéréseket mutatnak, amelyek hátterében a különböző országokban lévő rezidensképzési programok közötti különbségek állhatnak. Kiemelten fontos tehát a fejlődéshez és a rezidensképzés színvonalának növeléséhez, hogy a különböző országok oktatási rendszerét és azok hatását összehasonlítsuk a saját módszereink hatékonyságával.

A képzési terv kialakítása során komoly dilemmát okoz a kettősség, hogy a tanuló operatőrök minél több lehetőséget kapjanak a műtét-technikájuk fejlesztésére amellet, hogy az elsődleges szempont mindig a betegbiztonság maradjon. Mivel a szürkehályog-műtétet egyszerre egy operatőr végzi, a szakorvosi felügyeletet adó szemész mindössze verbálisan irányíthatja a rezidentet. Abban az esetben, ha a műtét közben nehézség vagy nem várt esemény következik be, a szakorvos átveheti a műtétet, így garantálva a betegbiztonságot (6, 5, 8).

Kutatásunk célja a szürkehályog-műtét során fellépő intraoperatív szövődmények incidenciájának meghatározása, illetve a rezidensek és a szakorvosok intraoperatív komplikációs rátájának összehasonlítása a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának beteganyagán.

Módszerek

Retrospektív vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinikán 2019. január 1. és 2019. június 30. között phacoemulzifikációs technikával végzett szürkehályog-műtéten átesett 1818 páciens esetét vizsgáltuk. A klinikai adatokat minden esetben az alábbiak szerint vizsgáltuk: betegadatok (nem, kor, oldaliság), anamnesztikus adatok (korábbi műtétek), preoperatív és posztoperatív szemészeti státusz (eset komplikáltsága), illetve intraoperatív adatok (műtét lefolyása, intraoperatív komplikációk). A szürkehályog-műtéteket 31 szakorvos és 9 rezidens (négy harmadéves, három negyedéves és két ötödéves) végezte. A rezidensek közreműködésével elvégzett műtétekhez 26 szakorvos nyújtott asszisztenciát.

Az összes műtét tisztán cornealis bemetszés, folytonos köralakú tokszakítás és hidrodisszekció alkalmazásával történt. A lencse-mag fragmentálása a műtétek 39,6%-ánál (n=720) phaco crack, 24,7%-ánál (n=449) stop and chop, 20,3%-ánál (n=369) phaco chop és 13,1%-ánál divide and conquer technikával lett elvégezve, az esetek 2,3%-ánál (n=41) pedig a lencse-mag eltávolításának módja a műtét leírás alapján nem volt klasszifikálható.

Statisztikai analízis

A Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) szoftver segítségével végeztük el a statisztikai analízist. Az adatokat átlag $\pm$ standard deviáció (SD) formában adtuk meg. Khi-négyzet tesztet alkalmaztunk az alcsoportok összehasonlítására és az adatok részletesebb elemzésére. A p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, amennyiben $<0,05$ volt.

Etikai engedély

A Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (Budapest) engedélyezte a tanulmányt (121/2021). A tanulmány összhangban van a Helsinki Deklaráció elveivel.

Eredmények

A vizsgált populációban 1170 (60,9%) nő és 711 (39,1%) férfi szerepelt. Az átlagéletkor $70,0 \pm 11,0$ év (tartomány: 1,5–98 év) volt. A páciensek közül 901 (49,6%) esetben a jobb és 917 (50,4%) esetben a bal szemén történt szürkehályog-műtét. Összességében, 1750 (96,3%) páciensnek volt kortikonukleáris, 48-nak (2,6%) matur, 9-nek (0,5%) hátsó poláris, 8-nak (0,4%) traumás, és 3 betegnek (0,2%) hypermatur szürkehályogja.

1. táblázat: A szürkehályog-műtétek komplikáltságát befolyásoló tényezők

Kockázati tényezők	n (%)
Korábbi vitrectomia	85 (4,7)
Szaruhártyaheg, homály, disztrófia, keratoconus	73 (4,0)
Nagy fokú myopia (rövidlátás)	57 (3,1)
Sekély elülső csarnok	33 (1,8)
Zonula-gyengeség	29 (1,6)
Iris és pupilla eltérései	31 (1,7)
Különleges típusú szürkehályog (polaris posterior, traumás, túlrett [hipermatur])	20 (1,1)
Korábbi glaukómaellenes filtrációs műtét	15 (0,8)
Műtét alatti kooperációs nehézség	14 (0,8)
Korábbi szaruhártya-átültetés	11 (0,6)
Hátsó synechiák	5 (0,3)
Nystagmus	3 (0,2)

2. táblázat: Szürkehályog-műtét során fellépő intraoperatív szövődmények a teljes mintában (n=1818), illetve a rezidensek és szakorvosok között

Intraoperatív komplikáció	Teljes minta (n=1818)		Rezidensek (n=110)		Szakorvosok (n=1708)	
	n	%	n	%	n	%
Hátsó tokszakadás	50	2,75	6	5,45	44	2,58
Üvegtestveszteség nélkül	19	1,05	2	1,82	17	1,00
Üvegtestveszteséggel	31	1,65	4	3,64	27	1,58
Elsüllyedt lencsével	11	0,61	2	1,82	9	0,53
Zonulolízis	25	1,38	6	5,45	19	1,11
Elülső tokszakadás	22	1,21	3	2,73	19	1,11
Műlencse-diszlokáció	3	0,17	1	0,91	2	0,12
Elülső csarnoki vérzés	1	0,06	0	0	1	0,06
Expulzív vérzés	1	0,06	0	0	1	0,06

A műtétek közül 1708-at végzett szemész szakorvos (93,9%) és 110-et szemész rezidens (6,1%) szakorvosi felügyelet mellett. 1563 (86,0%) egyszerű (nem komplikált) és 255 (14,0%) összetett (komplikált) eset operációja történt a vizsgált időszakban. A komplikált esetek (1. táblázat) között a leggyakoribb műtétet nehezítő tényezők a korábbi vitrectomia (n=85; 4,7%), különböző szaruhártya-elváltozások (n=73; 4,0%), myopia (n=57; 3,1%), sekély elülső csarnok (n=33; 1,8%), zonuláris rostgyengeség (n=29; 1,6%) és a szűk pupilla (n=31; 1,7%) voltak. A műtétek 72,5%-a (n=1318) történt felszíni (csepp), 25,1%-a (n=456) regionális (retro-, parabulbáris) érzéstelenítésben és 2,4%-a (n=44) narkózisban.

Tripánkéssel elülső lencsetokfestés 61 esetben (3,4%) történt, íriszhorog 54 (3,0%) esetben került alkalmazásra.

A szakorvosok nem végeztek szignifikánsan több (n=242; 14,2%) komplikált műtétet, mint a rezidensek (n=13; 11,8%) (p=0,47).

A teljes vizsgálati populációban a műtési szövődményráta 5,6% volt (n=102) (2. táblázat). A rezidensek által végzett műtétek során a komplikációk gyakorisága (n=13; 11,8%) szignifikánsan magasabb volt, a szakorvosok által végzeteknél (n=89; 5,2%) (p=0,0035).

Az egyszerű esetekben az intraoperatív szövődményráta 4,9% (n=76) volt. A rezidensek által végzett egyszerű műtétek esetében (n=11; 11,3%) szignifikánsan gyakoribb volt az intraoperatív szövődmények előfordulása a szakorvosok által végzett műtétekhez képest (n=65; 4,4%; p=0,0016) (3. táblázat).

10,2% volt az intraoperatív szövődmények incidenciája a komplikált

műtétek esetében, amelyeknél a komplikációk arányában nem volt szignifikáns különbség (p=0,52) a rezidensek (n=2; 15,4%) és a szakorvosok (n=24; 9,9%) között (4. táblázat).

A leggyakoribb intraoperatív szövődmények a hátsó tokszakadás (n=50; 2,8%), tokszakadás üvegtest-veszteséggel (n=31; 1,7%), zonulolízis (n=25; 1,4%) és az elülső tokszakadás (n=22; 1,2%) voltak. Elülső vitrectomiára az esetek 1,9%-ában (n=34), pars plana vitrectomia elvégzésére az esetek 0,6%-ában (n=10) volt szükség.

A rezidensek által végzett 110 műtét közül 39 (35,5%) esetén volt szükség szakorvos bármely mértékű beavatkozására (1. ábra).

Elülső és pars plana vitrectomiára szignifikánsan gyakrabban (p=0,000016) volt szükség a rezidensek által végzett műtétek során (n=8;

3. táblázat: Egyszerű szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények (n=1563) rezidenseknél és szakorvosoknál

Intraoperatív komplikáció	Egyszerű esetek (n = 1563)		Rezidensek (n=97)		Szakorvosok (n = 1466)	
	n	%	n	%	n	%
Hátsó tokszakadás	40	2,56	6	6,19	34	2,32
Üvegtestveszteség nélkül	19	1,22	2	2,06	17	1,16
Üvegtestveszteséggel	21	1,34	4	4,12	17	1,16
Elsüllyedt lencsével	9	0,58	2	2,06	7	0,48
Elülső tokszakadás	17	1,09	3	3,09	14	0,95
Zonulolízis	17	1,09	4	4,12	13	0,89
Műlencse-diszlokáció	1	0,06	0	0	1	0,07

4. táblázat: Komplikált szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények (n=255) rezidenseknél és szakorvosoknál

Intraoperatív komplikáció	Komplikált esetek (n=255)		Rezidensek (n=13)		Szakorvosok (n=242)	
	n	%	n	%	n	%
Hátsó tokszakadás	10	3,92	0	0	10	4,13
Üvegtestvesztés nélkül	0	0	0	0	0	0
Üvegtestvesztéssel	10	3,92	0	0	10	4,13
Elsüllyedt lencsével	2	0,78	0	0	2	0,83
Zonulolízis	8	3,14	2	15,38	6	2,48
Elülső tokszakadás	5	1,96	0	0	5	2,07
Műlencse-diszlokáció	2	0,78	1	7,69	1	0,41
Elülső csarnoki vérzés	1	0,39	0	0	1	0,41
Expulzív vérzés	1	0,39	0	0	1	0,41

1. ábra: Rezidensek és szakorvosok által elvégzett szürkehályog-műtétek megoszlása



7,2%), mint a szakorvosok esetében (n=26; 1,5%). A vizsgált műtétek során az intraokuláris műlencse 96,6%-ban (n=1756) a tokszakba, 1,8%-ban (n=33) a sulcus ciliarisba került beültetésre. Irisclip műlencse-beültetés 6 esetben (0,3%) történt, míg 23 esetben (1,3%) nem történt műlencse-beültetés (egy későbbi műtét során történik a műlencse implantációja). A rezidenseknél (n=4; 3,6%) szignifikánsan több esetben (p=0,021) nem történt primer műlencse-beültetés a szakorvosok által végzett műtétekhez képest (n=19; 1,1%).

Megbeszélés

A látásromlást okozó szemészeti betegségek közül a szürkehályog

világszinten vezető szerepet tölt be, így nem meglepő, hogy a szürkehályog-műtét a leggyakoribb intraokuláris műtét világszerte (7, 10, 15). Felmérésünkben a szemész rezidensek és szakorvosok által végzett szürkehályog-műtétek intraoperatív komplikációit hasonlítottuk össze hazánk egyik vezető, hármass progresszivitási szintű szemészeti intézményében.

Vizsgálati anyagunkban a phacoemulzifikációs technikával végzett szürkehályog-műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények incidenciája 5,6% volt. A nemzetközi irodalomban közölt eredmények alapján ez az előfordulási gyakoriság magasabb, mint Kanadában (1,8%) (6), Portugáliában (4,1%) (9) és Ausztráliában (4,9%) (4). A rezidensek által végzett műtétek során intraoperatív komplikáció az operációk 11,8%-ánál jelentkezett. Ez az arány magasabb *Low és munkatársai* által közölt kanadai (2,7%) (6), *Briszi* által közölt német (3,8%) (2), *Fong* által publikált ausztrál (6,1%) (4), *Oliveria-Ferreira* portugál (6,3%) (9), és *Ellis* amerikai adataihoz (7,8%) (3) képest. Alacsonyabb azonban, mint a *Mohanna Al-Jindan* által publikált 17,5%-os szaúdi-arábiai incidenciáérték (1).

Ezen felül a szakorvosok által végzett műtétek szövődményeinek gyakorisága is kissé magasabbnak mutatkozott (5,2%) klinikánkon, az ausztrál (2,7%) és a portugál

(3,3%) incidenciáértékekhez képest (4, 9).

Jelentős különbségeket láthatunk a különböző publikációkban a rezidensek és a szakorvosok által végzett műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények incidenciájában. Míg *Low és Fong* nem találtak szignifikáns különbséget, *Oliveira-Ferreira és munkatársai* szignifikáns eltérést találtak a rezidensek és a szakorvosok szövődményráta között. A nemzetközi szakirodalomban megjelent adatok közötti különbségek háttérében feltételezhetően a különböző országokban a szemészeti curriculum ideje alatt elvégzett szürkehályog-műtétek eltérő száma állhat, mivel a szürkehályog-műtétek során jelentkező intraoperatív komplikációk gyakorisága az elvégzett műtétek számával jellemzően csökken (12, 13). Számos publikáció jelent meg a szürkehályog-műtét tanulmányokról. A tanulmányok nagy része 80-100 elvégzett műtetre becsülte azt a határt, amelyet követően a szövődményráta csökkenése a gyakorlott operatőrök intraoperatív komplikációs gyakoriságát megközelíti (1, 12, 13). Magyarországon a szemészeti szakképzés 56 hónap. Klinikánkon a második év befejezése után kezdik meg a rezidensek szakorvosi felügyelet mellett a szürkehályog-műtétek végzését. A teljes képzési program alatt minden rezidens 50-120 szürkehályog-műtétet

végez el, így ezen műtétek döntő többsége a tanulógörbe első, magasabb komplikációs rátával bíró szakaszára esik. Azokban az országokban, ahol a képzési idő alatt több műtet végeznek el a rezidensek, ott érthetően a rezidensek körében a komplikációs ráta is alacsonyabb lesz. Így például Kanadában és Portugáliában, ahol 320-400 beavatkozás az átlagos műtétszám a rezidensek idején, alacsonyabb arányúak az intraoperatív szövődmények (6, 9).

Az intraoperatív szövődményráta függ a szürkehályog-műtét komplikáltságától is (16). *Al-Jindan és munkatársai* eredményei alapján a komplikált műtétek során fellépő intraoperatív szövődmények gyakorisága kétszerese is lehet az egyszerű műtétekhez képest (1). Adatfeldolgozásunk során megvizsgáltuk az intraoperatív komplikációk gyakoriságát külön az egyszerű és külön a komplikált

esetekben is, hogy az ezzel járó torzító hatást kiküszöböljük. A műtétek során fellépő különböző intraoperatív komplikációk incidenciája hasonló volt a teljes mintában és az egyszerű eseteknél, mind a rezidensek, mind a szakorvosok vonatkozásában.

A szakorvosképzési rendszerünkben a tanuló szemsebészek által elvégzett műtétek száma jelentősen alacsonyabb más országokban publikált eredményekkel összehasonlítva. Ennek oka, hogy a képzési terv a képzés elején kiemelt hangsúlyt fektet az elméleti ismeretek elsajátítására, ennek eredményeképp csak megfelelő háttérismeretek birtokában kezdik meg a rezidensek a műtéttechnikák elsajátítását, így a szakorvosok és rezidensek által végzett műtétek száma is jelentősen eltolódik a szakorvosok javára.

Tanulmányunk korlátai közé tartoznak a retrospektív megközelítés,

a nem randomizált esetbeválogatás, és az, hogy az adatok egy centrumból származnak.

Következtetések

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy klinikánkon az intraoperatív szövődmények incidenciája magasabb volt a rezidenseknél, mint a szakorvosoknál. A szemészeti szakképzés során elvégzett szürkehályog-műtétek gyakoriságának és számának növelésével javítani lehetne a sebészi biztonságot a rezidensek körében.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy 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. Al-Jindan M, Almarshood A, Yassin SA, et al. Assessment of learning curve in phacoemulsification surgery among the Eastern Province ophthalmology program residents. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 113–118. <https://doi.org/10.2147/OPTh.S241250>
2. Briszi A, Prah P, Hillenkamp J, et al. Complication rate and risk factors for intraoperative complications in resident-performed phacoemulsification surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1315–1320. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2003-y>
3. Ellis EM, Lee JE, Saunders L, et al. Complication rates of resident-performed cataract surgery: Impact of early introduction of cataract surgery training. *J Cataract Refract Surg* 2018; 44: 1109–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.06.022>
4. Fong CS, Mitchell P, de Loryn T, et al. Long-term outcomes of phacoemulsification cataract surgery performed by trainees and consultants in an Australian cohort. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40: 597–603. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2012.02759.x>
5. Gan KD, Rudnisky CJ, Weis E. Discussing resident participation in cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2009; 44: 651–654. <https://doi.org/10.3129/i09-075>
6. Low SAW, Braga-Mele R, Yan DB, et al. Intraoperative complication rates in cataract surgery performed by ophthalmology resident trainees compared to staff surgeons in a Canadian academic center. *J Cataract Refract Surg* 2019; 44: 1344–1349. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.07.028>
7. Magyar M, Zsiris V, Kiss A, et al. The role of caveolae in cataractogenesis: examination of human lens epithelial cells. [Caveolák szerepe a szürkehályog képződésében: humán szemlencse eptihelsejtjeinek vizsgálata.] *Orv Hetil* 2019; 160: 300–308. [Hungarian] <https://doi.org/10.1556/650.2019.31313>
8. Nguyen T-N, Silver D, Arthurs B. Consent to cataract surgery performed by residents. *Can J Ophthalmol* 2005; 40: 34–37. [https://doi.org/10.1016/S0008-4182\(05\)80114-0](https://doi.org/10.1016/S0008-4182(05)80114-0)
9. Oliveria-Ferreira C, Leuzinger-Dias M, Ferreira JT, et al. Cataract phacoemulsification performed by resident trainees and staff surgeons: intraoperative complications and early postoperative intraocular pressure elevation. *J Cataract Refract Surg* 2020; 46: 555–561. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000105>
10. Pék A, Szabó D, Sándor GL, et al. Relationship between diabetes mellitus and cataract in Hungary. *Int J Ophthalmol* 2020; 13: 788–793. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.05.14>
11. Pingree MF, Crandall AS, Olson RJ. Cataract surgery complications in 1 year at an academic institution. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 705–708. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(99\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(99)00017-6)
12. Rali A, Grosel T, Fontus J, et al. Assessing the phacoemulsification learning curve using duration of each step. *J Cataract Refract Surg* 2022; 48: 44–50. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000703>
13. Randleman JB, Srivastava SK, Aaron MM. Phacoemulsification with topical anesthesia performed by resident surgeons. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 149–154. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(03\)00491-7](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(03)00491-7)
14. Randleman JB, Wolfe JD, Woodward M, et al. The resident surgeon phacoemulsification learning curve. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125: 1215–1219. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.9.1215>
15. Sándor GL, Tóth G, Szabó D, et al. Cataract blindness in Hungary. *Int J Ophthalmol* 2020; 13: 438–444. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.03.11>
16. Segerstad PHA. Risk model for intraoperative complication during cataract surgery based on data from 900 000 eyes: previous intravitreal injection is a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2021; 2020–318645. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318645>
17. Ünal M, Yücel I, Sarıcı A, et al. Phacoemulsification with topical anesthesia: Resident experience. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1361–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.02.063>

A Magyar Szemorvostársaság hírei

Prof. dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanárt, a Semmelweis Egyetem Szemészeti klinikájának igazgatóját 2022. május 2-án az MTA levelező tagjai közé választották.

A MAGYAR SZEMORVOSTÁRSASÁG 2022. JÚNIUS 16–18. KONGRESSZUSÁNAK DÍJAZOTTJAI

Tiszteletbeli tag: Prof. dr. Ehud Assia

Imre-Blaskovics-emlékérem: Dr. Bausz Mária

Hirschler Ignác-emlékérem: Prof. dr. Facskó Andrea

Schulek Vilmos-emlékérem: Dr. Tóth-Molnár Edit

Alberth Béla-emlékérem: Prof. dr. Csutak Adrienne

Brooser Gábor-emlékérem: Dr. Récsán Zsuzsa

SOE Lecture-díj: Dr. Czákó Cecília

Pámer Zsuzsanna-emlékérem:

2022-ben nem került átadásra

Arató István Magánalapítványi díj:

2022-ben nem került átadásra

Dum Spiro Spero díj: Dr. Hadarits Flóra és Dr. Szabó Júlia Dóra

„Alapítvány a tudományos szemészetért” díj:

Dr. Zeffer Tamás

Hatvani István-díj: Dr. Bajdik Beáta

Brooser Gábor-díj: 2022-ben nem került átadásra

2022 ÉVI MÁRCIUS 15-I PÁLYÁZATOK DÍJAZOTTJAI

Új diagnosztikus és terápiás eljárások a szemészetben: nem érkezett pályázat

Kazuisztika:

MEGOSZTOTT 1. HELY:

- Dr. Kormányos Kitti: Szemészeti jelentőségű monoklonális gammopathia hematológiai kezelése
- Dr. Csorba Anita: A preretinalis vérzések különleges megjelenési formái – esettanulmányok

2. HELY: Dr. Kovács Klaudia: „Crack eye syndrome”

3. HELY: Dr. Végh András: Az USH2A génmutációk genotípus-fenotípus összefüggései genotipizált eseteink bemutatásával

A szemészet története: nem érkezett pályázat

A MAGYAR SZEMORVOSTÁRSASÁG SZEKCIÓINAK ÚJ VEZETŐI 2022-TŐL

Szekció neve	Elnök	Titkár	Alelnök
Cornea	Dr. Imre László		Prof. dr. Módos László
Genetika	Dr. Szabó Viktória	Dr. Hargitai János	Dr. Varsányi Balázs
Glaucoma	Dr. Kóthy Péter	Dr. Szabó Áron	Dr. Hámos Andrea
HARVO	Dr. Szentmáry Nóra	Dr. Takács Lili	
Neuroophthalmológia	Dr. Knézy Krisztina	Dr. Vajda Szilvia	
Orbita	Dr. Szalai Irén	Dr. Szalai Eszter	
Retina	Dr. Papp András	Dr. Seres András	

A SHIOL ÚJ ELNÖKSÉGE

Elnök: Dr. Németh Gábor, **Elnökhelyettes:** Dr. Vámosi Péter, **Titkár:** Dr. Gyetvai Tamás

Választott tagok: Dr. Vogt Gábor, Dr. Győry József, Dr. Bátor György, Prof. Dr. Biró Zsolt, Dr. Pesztenleher Norbert, Dr. Szalczer Lajos, Dr. Ratkay Imola, Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

A SHIOL új Felügyelő Bizottsága: Dr. Tsozbatzoglou Alexis, Dr. Sohajda Zoltán, Dr. Varsányi Balázs

Rövidített, módosított tájékoztatás a szerzőknek

A Szemészet folyóiratba elsősorban szemebetegségekkel, szemészettel kapcsolatos klinikai vonatkozású eredeti munkákat várunk közlésre. Emellett szívesen adunk helyet alapkutatási és kísérletes munkáknak, klinikopatológiai tanulmányoknak, esetismertetéseknek, új műtéti technikát, műszert, újítást bemutató közléseknek, határterületekkel foglalkozó írásoknak. Szívesen fogadunk szakmatörténeti írásokat. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény vagy oktatási anyagok megjelentetésére szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

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

A kéziratot elektronikus formában vagy a Szemészet Szerkesztőbizottság címére (office.opht@med.u-szeged.hu) vagy a főszerkesztő címére (sziklaipal@gmail.com) küldje el. A jövőben a kéziratok benyújtása elektronikus úton lehetséges a www.editor.olo.hu URL-en keresztül. A cikk nyelve vagy magyar vagy angol lehet. Csak a cím, az absztrakt és a kulcsszavak esetében szükséges mindkét változatot, az angol és magyar verziót is elkészíteni. Minden benyújtott kézirat bírálati eljáráson esik át. Amennyiben a kézirat nem felel meg a benyújtási feltételeknek, akkor alkalmatlannak bizonyul a bírálati folyamatra és 7 napon belül visszautasításra kerül. Minden egyéb kéziratot 2 független, szakmailag releváns bíráló értékeli. Az első vélemények a kézirat benyújtásától számítva 21 napon belül rendelkezésre állnak. A bírálatok a (www.editor.olo.hu) oldalra kerülnek feltöltésre, csak a szerző és a főszerkesztő jogosult kódja segítségével megtekinteni. A bírálat elkészültéről a szerző e-mailben is értesítést kap.

A kézirat

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

Az első oldal tartalmazza a fejléct, amelyben fel kell tüntetni

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

Kéziratot csak a munkahelyi vezető ellenjegyzésével fogad el a szerkesztőség.

A magyar nyelvű összefoglalás nem haladhatja meg a 250 szót. Az összefoglalás – kivéve a kauzisztikát – a következő alcímek alapján tagozódjon: célkitűzés,

módszer(ek), eredmények, következtetések. A kulcsszavak utaljanak a közlemény lényegére, számuk legfeljebb 5 legyen.

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

A harmadik oldaltól következik a szöveg, az alábbi alcímek szerinti tagolásban: bevezetés, betegek (vagy anyag) és módszerek, eredmények, megbeszélés. Az eredeti közlemény szövege (összefoglaló, táblázatok, ábrák és irodalom nélkül) legfeljebb 10 gépelt oldal, az esetismertetés és rövid közlemény 5 oldal lehet. Kivételes esetekben a főszerkesztő engedélyezhet bővítést. *Köszönetnyilvánítás* a közlemény szövege után következik dőlt betűvel.

Irodalom: a kézirat végén; a dolgozatban hivatkozott munkák száma 25-50 lehet. A hivatkozások az irodalomjegyzékben arab számokkal, külön sorban kezdve, névsor szerint kerülnek listára. A hivatkozás módja a szövegben: zárójelben a hivatkozott közlemény jegyzékben szereplő száma.

Idézett közlemény (a Medline/ Pubmed) szerint: szerző(k) neve (vezetéknév, keresztnév kezdőbetűje, vesző, utolsó név után pont), a közlemény teljes címe, pont, folyóirat címe (nemzetközi rövidítés szerint), megjelenés éve, pontosvessző, a kötet száma, kettőspont, az első és utolsó oldal száma, pont. Pl.: Hammer H, Németh J, Andriská M. Idézett cikk címe. Szemészet 1989; 126: 7–9. Minden hivatkozás végén – ahol fellelhető – a DOI azonosítót fel kell tüntetni.

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

A kézirat végén a levelező szerző teljes neve, levelezési és e-mail címe közlendő.

Táblázatok: az irodalom után arab számokkal jelölve, mindegyik táblázat külön lapon készüljön. A táblázat legyen könnyen áttekinthető és a szöveges részt pótolja. A táblázat címét és a megértéséhez szükséges magyarázatot a táblázat fölé, a táblázat sorszáma után gépeliük (Pl.: 1. táblázat. A szaruhártya-átültetések száma évenként).

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

Formai követelmények

- A szövegszerkesztés Times New Roman betűtípussal történjen. Szimbólumok, speciális karakterek: megkötés nincs.
- Táblázatok formája: MS Wordben készített.
- Grafikonok formája: JPG formátum.
- Képek formája: 300 DPI felbontásban készült JPG formátum.

Az ábrák és táblázatok pontos elhelyezését kérjük a kéziratban megjelölni.

Etikai elvárások

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

Ismételt közlés

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

lyeket, amelyeken az ábrázolt személyek felismerhetők.

Ismételt közlés megengedhető az alábbi feltételekkel:

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

Lektorálás

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

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

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

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

A Szemészet szerkesztőbizottsága