

Egyes fizikai, kémiai és biológiai ágensek emberre gyakorolt hatásának szemészeti aspektusai

PhD Tézis

Dr. Hári-Kovács András

Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika



**Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

PhD Program:

Klinikai és Kísérletes kutatás a helyreállító és szervkímélő sebészetben

Programvezető: Prof. Dr. Lázár György, PhD

Témavezetők: Prof. Dr. Facskó Andrea, PhD / Dr. habil. Végh Mihály, PhD

Szeged

2018

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Hári-Kovács A**, Szénási Zs, Tiszlavitz L, Kolozsvári L, Pampiglione S, Letizia MF. Ophthalmo-filarioidosis újabb esete Magyarországon. (A new case of ophthalmo-filariasis in Hungary) *Szemészet (Ophthalmologia Hungarica)* 2002; 139. 109-112.
- II. Zsuzsanna Szénási, **András Hári-Kovács**, Silvio Pampiglione, Maria Letizia Fioravanti, István Kucsera, Balázs Táncos, László Tiszlavitz. Human dirofilariosis in Hungary: an emerging zoonosis in central Europe. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2008; 120: 96-102. (IF: 0,857)
- III. **András Hári-Kovács**, Péter Lovas, Ian Crate, Andrea Facskó. Is second eye phacoemulsification really more painful? *Wiener Klinische Wochenschrift* 2012; Aug;124(15-16):516-9. (IF: 0,813)
- IV. Mihály Végh, **András Hári-Kovács**, Beáta Tapasztó, Andrea Facskó: Indapamide-induced transient myopia and supraciliary effusion: case report. *BMC Ophthalmology*, 2013 13:58. (IF: 1,075)
- V. Végh M, Roth HW, **Hári-Kovács A**, Facskó A. Az Ebola-vírusos betegség szemészeti tünetei és kezelése (Ocular symptoms and treatment of Ebola viral disease) *Orv. Hetil. (Hungarian Medical Journal)*, 2015, 156(11), 431-433. (IF: 0,291)
- VI. **Hári-Kovács A**, Végh M, Facskó A. Phacoemulsificatio során tapasztalt fájdalom összehasonlítása különböző nemzetiségű betegek esetében (Comparison of pain during phacoemulsification for patients of different nationalities). *Szemészet (Ophthalmologia Hungarica)* 2015; 143:53-56.
- VII. Végh M, **Hári-Kovács A**, Roth HW, Facskó A. A kanyaró szemészeti tünetei és kezelése (Ophthalmological symptoms of measles and their treatment) *Orv. Hetil. (Hungarian Medical Journal)*, 2017; 158(39): 1523-1527. (IF/2016:0,349)
- VIII. **Hári-Kovács A**, Soós J, Facskó A, Végh M. Acetazolamid orális alkalmazása mellett jelentkező chorioidea leválás: ismert idioszinkráziás hatás szokatlan megjelenési formája? (Case report on choroidal effusion after oral acetazolamide administration: an unusual manifestation of a well-known idiosyncratic effect?) *Orv. Hetil. (Hungarian Medical Journal)* 2017; 158(50): 2005-2009. (IF/2016: 0,349)
- IX. **Hári-Kovács A**, Zeffer T, Gyetvai T, Soós J, Szabó Á, Vass A, Kovács A, Lovas P, Hadarits F, Kiss T, Baranzi N, Végh M. Cornea érzékenység vizsgálata kettős ellenoldali corneális metszést követően (Changes in corneal sensitivity following phacoemulsification with opposite site clear corneal incision). *Szemészet (Ophthalmologia Hungarica)* 2017; 154:213-216.

BEVEZETÉS

A környezet számunkra lényeges információinak túlnyomó többségét szemünk érzékeli, és kódolt vizuális információként továbbítja a központi idegrendszer felé. Ugyanakkor a szem, mint testünket alkotó szerveink egyike, az emberi szervezetet érő környezeti hatások; fizikai, kémiai, és biológiai ágensek célpontjává válhat. Jelen értekezés öt különböző tanulmányt foglal magában, amelyek az alábbi három ágens vizsgálatával nyert eredményeket kívánják ismertetni.

FIZIKAI ÁGENS: A phacoemulsificatio (PhE) okozta *műtéti trauma* hatása a szemfelszín, elsősorban a cornea beidegzésére. A vizsgált változók az intraoperatív fájdalom, későbbiekben “phaco-fájdalom” (PhP) és a centrális cornea érzékenység (CS) voltak (1-3. Tanulmány).

KÉMIAI ÁGENS: Szisztémásan alkalmazott *sulfonamid alapú gyógyszerek* (SuD) okozta cilio-chorioideális effúziós szindróma (CES), mint szemészeti idioszinkrázia (4. Tanulmány).

BIOLÓGIAI ÁGENS: Elsősorban az utóbbi évtizedek klimatikus változásai nyomán a Magyarországon is endémiássá vált *Dirofilaria repens* (DRep) okozta szemészeti megbetegedés (5. Tanulmány).

I. SEBÉSZI TRAUMA PHACOEMULSIFICATIO SORÁN, MINT A SZEMRE HATÓ FIZIKAI TÉNYEZŐ

Évi több, mint 20 millió beavatkozással a phacoemulsificatio a világ legnagyobb számban elvégzett sebészeti műtéteinek egyike. Mind a drámaian lecsökkentett cornealis sebméret, mind az esetek túlnyomó többségében alkalmazott cseppérzéstelenítés összhangban áll a minimálisan invazív sebészet térhódító koncepciójával. Bár a szem szöveteit érő sebészi trauma nagymértékben lecsökkent, néhány azonnali és hosszú távú változással számolni kell mind a szaruhártya szerkezetében (ödéma, asztigmia), mind a funkciójában (fájdalom, csökkent érzékenység, szemszárazság). A funkcionális változások nagymértékben kötődnek a cornea beidegzéséhez, amelynek sűrűsége a szervezet bármely felszíni epitheljéhez képest a legmagasabb: a cornea centrumában négyzetmilliméterenként 3500-7000 idegvégződést találhatunk. Feltételezhető, hogy egyetlen epithelsejt sérülése is elegendő lehet a fájdalomérzet kiváltásához. A fájdalom érzékelése hatalmas egyéni és népcsoportok közötti különbséget mutat, amit számos tényező határoz meg, úgymint a kor, a nem, a korábbi tapasztalatok, a fájdalom várható mértéke, a beavatkozás miatti aggodalom, faji és etnikai jellegzetességek stb. Bár nincs megegyezés az alapvető mechanizmusok tekintetében, a biológiai, pszichológiai és szocio-kulturális faktorok együttes, holisztikus hatása tételezhető fel. Annak ellenére, hogy a különböző emberi rasszok között leírtak eltéréseket a sejtszintű fájdalom feldolgozásban, az bizonyítottan tekinthető, hogy a *fájdalomküszöb* kísérletes vizsgálata nem mutat szignifikáns különbséget az egyének, rasszok és etnikumok között, a *fájdalomtűrés* mértékével ellentétben. A fájdalom tolerancia viszont inkább a páciens környezete, életkörülményei által meghatározott, semmint natív, belső faktorok következménye. Ezen külső faktorok összetett kölcsönhatásai a fájdalom úgynevezett bio-pszicho-szociális modelljével írhatók le. A PhP tekintetében az egyre kisebb sebméretnek és a közel állandó intraoperatív csarnoknyomásnak köszönhetően a preoperatív intraocularis hypotonia elvesztette korábbi jelentőségét, és így a topikális érzéstelenítés (TA) válhatott a legszélesebb körben alkalmazott érzéstelenítő módszerre a szürkehályogsebészetben. Ez egy jól tolerálható fájdalomélményt eredményezett a páciensek túlnyomó többségénél. Mindazonáltal sok szemsebész találkozik olyan betegekkel,

akik a második szem műtétje alkalmával több kellemetlenségről és fájdalomról számolnak be. Az irodalom azonban ellentmondásos az egymást követő szürkehályogműtétek fájdalomérzetének tekintetében. Míg számos szerző magasabb fájdalomértékeket tapasztalt olyan betegeknél, akik második szemműtétükön estek át, mások nem találtak korrelációt a fájdalom mértéke és a műtétek egymásutánisága között.

Az intraoperatív fájdalom mellett a posztoperatív irritáció, könnyezés és idegentest-érzés is jelentős alkotóeleme a páciensek perioperatív diszkomfort-érzetének. Ezen tünetek alapját a könnyfilm negatív minőségi és mennyiségi változásai képezik, amiben a szaruhártyaidegek műtéti átvágásának jelentős oki szerepet tulajdonítanak. Ennek kapcsán csökken a CS, és a könnytermelő apparatus afferenciája károsodik. Elméletileg minél nagyobb a sebészi metszés, annál súlyosabb száraz szem tünetek várhatók. Mindennek - a corneális asztigmatizáció csökkentő - kettős ellenoldali szaruhártya bemetszés (opposite site clear corneal incision = OCCI) alkalmazása során is lehet jelentősége. Gyakorlatomban az OCCI rutinszerűen alkalmazott eljárás olyan szürkehályog műtétek során, ahol a tórikus intraokuláris lencse (IOL) implantáció valamilyen oknál fogva nem kivitelezhető. A PhE által okozott műtéti traumát illetően 3 tanulmányt végeztünk a következő célkitűzésekkel:

1 Tanulmány: Megmérni vizuális analóg fájdalom skála (VAPS) segítségével a páciensek fájdalomérzetében tapasztalható különbségeket egymást követő, TA-ban végzett PhE-k során, az eddig ismert PhP-t kiváltó faktorok maximális standardizálásával.

2 Tanulmány: Megállapítani, hogy van-e különbség az észlelt fájdalom mértékében az Egyesült Királyságban, illetve a Magyarországon élő betegek között standardizált PhE-k alkalmával.

3 Tanulmány: Megvizsgálni, hogy van-e az OCCI-nak fokozottan káros hatása a CS-re és a könnytermelésre a PhE-t követő korai posztoperatív időszakban az egyszerű clear corneal bemetszéshez (SCCI) képest.

Betegek és módszerek

1. Tanulmány: 200 beteg közül, akik egymást követően kétoldali szürkehályogműtéten estek át egy egynapos szemészeti műtéti centrumban Londonban, az Egyesült Királyságban 2010 februárja és májusa között, 187-en lettek bevonva ebbe a prospektív, leíró tanulmányba. 20 ember kizárásra került az alábbi kizáró okok valamelyikének megléte miatt: a protokolltól eltérő érzéstelenítés használatának szükségessége, megelőző szemműtét, egyéb beavatkozást igénylő intraoperatív komplikációk, valamint nyelvi nehézségek, vagy olyan mentális állapotok, amelyek a VAPS megfelelő használatát lehetetlenné tették. Azon betegek, akiknél posztoperatív komplikációk léptek fel, és ezek negatívan befolyásolhatták az elégedettségüket a kontrollvizsgálat alkalmával (szaruhártya ödéma hosszabb fennállása, gyulladás, megnövelt intraocularis nyomás), valamint azok, akik valamilyen oknál fogva elmulasztották a kontroll időpontjukat és/vagy nem minden adatuk került rögzítésre, szintén kizárásra kerültek. Minden egyes műtétet ugyanazon sebész (HKA) végezte, ugyanazzal a módszerrel: tiszta cornealis 2,75 mm-es bemetszés, hidrodisszekció standardizált oldattal, amely 20 mg tartósítószer-mentes lidokaint tartalmazott, "stop and chop" technika, Tecnis ZA9003 hajlítható IOL beültetése. A vizsgálatba bevont összes esetben azonos helyi érzéstelenítési protokollt alkalmaztunk a következők szerint: 4x1 csepp 0,5%-os proximetacaine (Proxymetacaine Minims®) az operálandó szem kötőhártyaszakjába 10 perces intervallumokban a nappali kórteremben, majd egy újabb csepp mindkét szembe az érzéstelenítő szobában a műtőbe lépés előtt. A PhP standard mérésére VAPS-t használtunk

mind numerikus (0-10-ig terjedő), mind írott mutatókkal, hogy segítsük a pácienseket a fájdalom értékelésében. Annak megakadályozása érdekében, hogy a betegeket a sebész jelenléte befolyásolja, a fájdalomértékelést az ápolószemélyzet mérte fel. Minden páciens megkértünk, hogy osztályozza az intraoperatív fájdalmat minden beavatkozás kapcsán 2 alkalommal, először még a műtőben, közvetlenül a műtét után (T1, T2), majd a két hetes kontrollvizsgálat alkalmával (C1, C2), tehát összesen 4 érték tartozott minden pácienshez. Az adatokat csoportosítottuk (T1, C1 és T2, C2 az első és a második szemműtetre vonatkozóan), majd a 4 csoportot statisztikailag összehasonlítottuk (SigmaStat 3.5).

2. Tanulmány: Ugyanaz a sebész (HKA) operálta 70 egymást követő páciens 80 szemét szenilis katarakta miatt (E csoport) a North East London NHS Treatment Centerben (Ilford, Egyesült Királyság), majd 2 évvel később 80 magyar páciens (H csoport) 85 szemén végezte el ugyanezt a műtétet a Szegedi Tudományegyetem Szemészeti Klinikáján (Szeged, Magyarország). A betegek beválasztási és kizárási kritériumait, valamint a módszereket illetően az *1. Tanulmány* "Betegek és módszerek" részére hivatkozunk.

3. Tanulmány: Ebben a prospektív, nyílt vizsgálatban 2 komplikációmentes, koaxiális PhE-n átesett betegcsoport lett összehasonlítva: az egyiknél rutin SCCI-t (SCCI Csoport), a másiknál OCCI-t (OCCI Csoport) alkalmaztunk a sebészítés során. OCCI-t 1,5 D preoperatív corneális asztigmatiát meghaladó olyan esetekben indikáltunk, amelyekben a tórikus IOL beültetése valamilyen okból nem jött szóba. Azon páciensek, akiknek az előzményében szemműtét szerepelt (kivéve szemhéjműtétek), lacerációval, erózióval járó sérülést szenvedtek el, vagy kémiai anyag által sérültek, továbbá herpeszes vagy egyéb súlyos keratitisük volt, súlyos keratitis filiformis állt fenn, illetve szaruhártya homályuk vagy hegük volt, szintén kizárásra kerültek. A komplikációk miatti extrakapszuláris lencseeltávolításba konvertált esetek szintén nem maradtak a tanulmányban. Az egyszerű corneabemetszések 2,75-2,8 mm-es "clear cut" késsel készültek a limbustól 1-2 mm-re centrálisan, *lehetőleg* a cornea keratometria által meghatározott meredek tengelyében (Zeiss IOL Master), és *kizárólag* a meredek tengelyben az OCCI csoportban. A meredek tengely a műtét előtt réslámpánál, a páciensek ülő helyzetében lett jelölve. Az oldalseb 15°-os késsel készült körülbelül 90°-ra a fősebtől, a műtét végén a sebek zárása duzzasztással történt. Minden esetben kombinált topikális tetracain vagy oxibuprocain és intracamerális 1%-os tartósítószermentes lidokain érzéstelenítést alkalmaztunk. A következő adatokat rögzítettük mindkét szemről műtét előtt, illetve műtét után: a centrális szaruhártya érzékenységi küszöb (CS), a könnyfilm felszakadási idő (BUT) és a basalis könnytermelés. A CS mérése egy Cochet–Bonnet aesthesiometerrel történt (Luneau Ophthalmologie, Chartres, Franciaország) oly módon, hogy egy nylon szálát érintettünk a szaruhártya centrumához a felszínre merőlegesen. Az érintkezést a nylon enyhe elhajlása jelezte, a CS-t a nylonfonál milliméterekben megadott hossza adta a minimum 4 ingerre adott legalább 50%-os azonos válasz esetén. A könnyfilmfelszakadás vizsgálatára a könnyfilm fluoresceinnel történő megfestését követő 3 egymás utáni mérés átlagát használtuk. A könnysekreáció mérésére Schirmer II tesztet (ST1, ST5) alkalmaztunk. A pre-, és posztoperatív adatokat összegyűjtöttük, összehasonlítottuk, statisztikai analízis alá vetettük (Prisma for Windows 6.01 szoftver verzió).

Eredmények

1. Tanulmány: 187 beteget, 99 nőt és 88 férfit vontunk be 57 és 96 év között (átlagéletkor: 76,5 év). 13 beteget kizártunk a fenti protokolltól eltérő érzéstelenítés alkalmazása miatt (6 beteg), posztoperatív szaruhártya ödéma miatt (2 beteg), hiányzó adatok miatt (4 beteg) és a VAPS nem megfelelő használata miatt (1 beteg). A 2 műtét közti intervallum 9 és 15 hét között

volt (átlag: $13,02 \pm 3,03$). Az átlagos követési idő 2,43 hét (2-4 hét) volt. A fájdalomskálák elemzésekor az esetek közti megoszlás a kérdés idejének tekintetbe vétele nélkül hasonló mintázatot mutatott az első és a második műtétkor. Ez arra enged következtetni, hogy nincs nyilvánvaló különbség a két csoport között. Bár a második szemet illetően hektikusabb módon, de mindkét szemnél csökkent a válaszadók aránya a magasabb fájdalomértékek irányában. Függetlenül attól, hogy melyik szemet operáltuk, a betegek 2/3-a tartotta a műtétet alig kellemetlennek (0 – 1 értékelést adtak) és senki nem adott 9 vagy 10-es értékelést a tanulmányban. Az adatok nem mutatnak normál eloszlást egyik csoportban sem. Az átlagos fájdalomérték 1 volt mind a T1 mind a T2-ben; 1 és 0 volt a C1 és C2-ben. A 4 adat összehasonlítására ANOVA Pairwise Multiple Comparison Procedure (Dunn's Method) alkalmaztunk. Nem volt különbség az első és második szemműtét között, ha a közvetlen műtét utáni értékeket néztük (1,50 vs. 1,51). Hetekkel az első beavatkozás után azonban a második műtétnél magasabb értékeket kaptunk (1,10 vs. 0,71), de a különbség nem volt szignifikáns. Figyelemreméltó az is, hogy a C értékek szignifikánsan alacsonyabbak a T értékeknél mindkét szemnél, ami arra enged következtetni, hogy a betegek néhány héttel később kisebb fájdalomra emlékeztek, mint amilyenek a műtét napján megélték (0,71 vs. 1,50 és 1,10 vs. 1,51 az első, ill. a második szem esetén).

2. Tanulmány: 7 beteg került kizárára az E csoportból. 3 beteg kiegészítő érzéstelenítés (subTenon) szükségessége miatt, 1 beteg komplikáció miatt, és 2 beteg nem megfelelő kooperáció miatt a VAPS használata során. A H Csoportból 2 beteg lett kizárva a kórelőzményben lévő pars plana vitrectomia miatt. Az E Csoport kissé idősebb betegekből állt a H Csoportnál, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Nagyobb eltérés mutatkozott a fájdalomértékelésben; a magyar betegek kevésbé érezték fájdalmasnak az operációt, de ez sem volt statisztikailag szignifikáns. A betegek eloszlását tekintve adott fájdalomértékeknél, hasonló volt a két csoport, a legfeltűnőbb különbség a teljesen fájdalommentesnek értékelt operációkban mutatkozott, ez jóval kisebb arányban fordult elő az E Csoport esetén. Egyik csoportban sem volt olyan, aki a legmagasabb fájdalomértékeket, azaz 9-et vagy 10-et adott volna.

3. Tanulmány: 13 és 33 páciens volt kijelölve az OCCI és az SCCI Csoportba; sem a demográfiai adatok, sem a mért változók nem mutattak különbséget a beválogatotknál műtét előtt. Nem volt különbség a csoportok között a 4 mért paraméter között az 1-3. posztoperatív napon $p < 0,05$ szignifikancia szint mellett. Az adatok értékeléséhez Student t-tesztet és Mann-Whitney tesztet használtunk.

Megbeszélés

Az *első tanulmányban* a PhE állandó és standardizált körülmények között folyt a fájdalmat befolyásoló tényezőket tekintve, amelyet kutatásunk fő előnyének tartunk más, hasonló kutatásokkal szemben. Az összes beválogatott beteg ugyanazon sebész által végzett kétoldali beavatkozáson esett át -hogyan kizárjuk a műtéti eljárásban rejlő különbségek okozta esetleges hatásokat- ugyanazt a műtéti technikát ("stop and chop") alkalmazva. Az adatok következetesen minden beteg mindkét szemének műtéteiből származtak - máskülönben kizárára kerültek -, az összehasonlított csoportok nem különböztek sem koruk, sem nemük, sem oktatási szintjük tekintetében, sem lélektani vagy etnikai különbözőséget nem mutattak. Ezzel szemben a hasonló tanulmányok zöme első és második szürkehályogműtéten átesett független betegcsoportokat vizsgált, továbbá ezeket a műtéteket különböző sebészek végezték. Azon megfontolásból, hogy a páciens nagyobb fájdalomról vagy kellemetlenségről panaszkodik a második szem műtétekor - tehát valójában a nemrégiben elszenvedett fájdalmat

hasonlítja össze azzal a fájdalommal, amire az első műtétjéből emlékszik -, elhatároztuk, hogy megpróbáljuk megbecsülni azt a fájdalmat is, amelyre emlékszik. Ezért a betegeket arra kértük, hogy osztályozzák az egymást követő műtétek során átélt fájdalmat két alkalommal: először közvetlenül a műtétet követően, majd két-három héttel később, praktikusán a rutin posztoperatív ellenőrzés alkalmával. Ursea és munkatársai egy, a miénkhez nagyon hasonló tanulmányt írtak le; ugyanaz a sebész végezte a műtéteket, az alanyok fájdalomértékei az első és a második szűrkehályog műtétet követően a fájdalomérzékelés egyéni variációit figyelembe véve csoportosítva lettek, továbbá itt is kétszer lett regisztrálva a fájdalomérték (azonban a medián, nem az átlag!), először azonnal a műtét után, majd az első posztoperatív napon. A betegek magasabb értéket adtak a második szem műtétekor a műtét napján, de a különbség másnapra lecsökkent. A szerzők úgy gondolják, hogy a különbség oka az intravénásan alkalmazott midazolam amnéziás hatása lehet. Mivel mi nem alkalmaztunk intravénás fájdalomcsillapítást, a midazolam fájdalomérzékelésre tett esetleges amnéziás hatása nálunk teljes mértékben kizárható. Bár pszichológiai tényezők, úgymint a preoperatív szorongás, az ismeretlentől való félelem, vagy éppen a műtéti folyamat ismerete, az oktatási szint stb. kétségtelenül befolyásolják a fájdalomérzékelést, ezen paraméterek mérése elég nehéz, és a kapcsolat köztük és a ténylegesen átélt fájdalom között ellentmondásos. Emiatt a fenti faktorokat kutatásunkban nem vizsgáltuk. Mivel sem a perioperatív értékek, sem a fájdalom, amelyre emlékeztek nem mutatott szignifikáns különbséget az első és a második szem műtétekor (C1 vs. C2, és T1 vs. T2), a betegek a második szemműtétet épp ugyanolyan fájdalmasnak értékelték, mint az elsőt. Bár egy nagy és jelentős különbség észlelhető a T és C értékek között az egyes műtéteket illetően: a fájdalom, amire emlékeztek, gyakorlatilag 50%-kal csökkent (1,50 vs. 0,71) valamint 30%-kal (1,51 vs. 1,10) lett kevesebb mindkét szemem a perioperatív fájdalomszintnél. Ez összhangban van azzal az általános tapasztalattal, hogy minél hosszabb idő telik el egy fájdalmas esemény után, annál kevésbé emlékszünk a fájdalomra, és tanulmányok bizonyítják azt is, hogy az emberek hajlamosak kevésbé kellemetlenként emlékezni a negatív élményekre, mint amilyenek azok valójában voltak. A fenti eredmények azt sugallják az egymást követő műtéteket illetően, hogy tulajdonképpen nincs különbség az elszenvedett fájdalom mértékében. Az emberek a későbbi műtétet azért élhetik meg kellemetlenebbnek, mert az első műtéttel hasonlítják össze, amely nyilvánvalóan kevésbé fájdalmasnak tűnik az emlékeikben. A *második tanulmányban* a magyar betegek kisebb fájdalmat jeleztek, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Úgy véltük, hogy egy adott országban élők körében a vizsgált tényezők jól meghatározottak, amelyeket az egyén társadalmi-oktatási, etno-kulturális háttere, valamint az egészségügyi rendszerrel és ellátással való kapcsolata is befolyásol. Bizonyos körülmények kedveztek az E és H Csoport összehasonlításának. Az *első tanulmányban* pl. nem volt szükség befolyásoló tényezőként a sebész személyével és tapasztalatával számolni, mivel minden egyes műtétet ugyanaz a sebész végzett ugyanazzal a technikával. A két csoport műtétei között közel két év telt el, de az E Csoport operálásakor a sebész már több, mint 12 éves műtéti tapasztalattal rendelkezett, így ezen időtartam hatása a tanulási görbére figyelmen kívül hagyható. A nőknél és a fiatalabb pácienseknél alacsonyabb fájdalomküszöb volt tapasztalható, de a csoportok nem mutattak szignifikáns különbséget sem koruk, sem nemük tekintetében. Noha néhány vizsgáló arra a következtetésre jutott, hogy a második szem műtéte fájdalmasabb lehet, mások - bennünket is beleértve - nem találtak különbséget az intraoperatív fájdalom tekintetében egymást követő műtétek esetén (lásd 1. Tanulmány). Van még egy körülmény a nemzetiségen kívül, ami nem egyezett a két csoportban: a helyi érzéstelenítő proxymetacaine volt az E csoportban és oxybuprocaine a H Csoportban. Olyan tanulmány, amely közvetlenül összehasonlította volna ezeknek a hatását, nem található az irodalomban. A magyarországi klinika egy három megyét -amelyek főként mezőgazdasági területek- ellátó egészségügyi központ, ennek következtében rengeteg hozzánk forduló beteg vidéki környezetből származik, ami természetesen nem azonos

betegpopuláció a londoni kórházéval. A vidéken élő magyar emberek látszólag magasabb fájdalomérzékonységi küszöbvel rendelkeznek az angoloknál, azonban ez a faktor nem tűnik elég erősnek ahhoz, hogy semlegesítse vagy felülírja az egyéb antagonist hatásokat, amelyek az eltérő bio-pszicho-szocio-kulturális háttérből adódnak. Az E csoport különféle etnikai összetétele a legnyilvánvalóbb gyengesége ennek a tanulmánynak. Bár a betegek legnagyobb hányada fehér kaukázusi volt, egy jelentős csoport vallotta magát vagy elődeit Indiából, Pakisztánból, és jóval kevesebb esetben Afrikából vagy Kelet-Ázsiából származónak. A nem rögzített etnikai összetétel nyilvánvalóan ezt a tanulmányt nehezen reprodukálhatóvá, és a jövőbeli hasonló tanulmányokkal kevésbé összehasonlíthatóvá teszi. Mindazonáltal az E és H Csoport reprezentatív mintája az angol és a magyar szemészeti betegpopulációnak, így relevanciát ad a megállapításainknak. A *harmadik tanulmány* célja az volt, hogy megvizsgálja a PhE műtét hatásait a szaruhártya érzékenységre, a könnytermelésre és a könnyfilm stabilitására a korai posztoperatív időszakban. Ezen paramétereket más szerzők már vizsgálták, de a seb mérete (2,8-4,1 mm) és helye (cornealis, scleralis) eltérőek voltak ezekben a tanulmányokban. A BUT minden méréskor mindkét csoportban rövidebb volt, de mind a CS, mind az ST csak a száraz szem csoportban volt csökkent. A kapcsolódó tanulmányok legnagyobb részével ellentétben mi nem találtunk jelentős szaruhártya érzékenység csökkenést egyik vizsgált csoportban sem. Ez különösképpen meglepő volt az OCCI csoportban, ahol az összesített sebméret (2x2,8=) 5,6 mm volt. Mivel a szaruhártya érzékenység mérése három különböző vizsgáló által történt, így az aesthesiometer használatának csekély eltérései is mérési hibákat eredményezhettek. Az a 8 eset, ahol a szaruhártya érzékenység magasabb volt a műtét után, mint a műtét előtt, talán a fenti magyarázattal indokolható. Néhány szerző az első posztoperatív napon megnövekedett könnytermelést mért Schirmer I teszttel. Ők ezt az átmeneti növekedést a Schirmer teszt értékeiben a gyulladással magyarázták, amelyet a közvetlenül a műtét után jelentkező irritáció vált ki. Talán, ha a méréseinket jelentős hibák nélkül végezzük, és a műtét trauma után közvetlenül gyulladás áll fenn, az inkább átmeneti érzékenységnövekedést okoz az idegvégződéseinkben, mely arra a jól ismert jelenségre emlékeztet, hogy gyulladt szervek és szövetek esetén a fájdalmas ingerre megnövekedett érzékenység lép fel, és az érzéstelenítő hatás elérése is nehézkes. A másik oldalon viszont azt is megállapítottuk, hogy ismételt fájdalomingerre vagy szöveti sérülésre (ami valójában megtörténik a szürkehályog műtét során) a szem polimodális nociceptorai szenzitizálódnak, és hosszantartó fájdalmat és hiperalgéziát okoznak. Korábbi tanulmányok a seb elhelyezkedésének nagy jelentőséget tulajdonítottak, ugyanis feltételezték, hogy súlyosabb kárt okoz az érzékelő afferenciában a temporális, mint a felső, vagy felső-temporális bemetszés, ti. a szaruhártyát ellátó idegfonat a hosszú ciliaris idegek ágaiból származik, amely 3 és 9 óránál fut. Azonban a legfrissebb morfológiai tanulmányokból kiderül, hogy mintegy 60, a hosszú ciliaris idegekből származó idegköteg sugárirányban lép be a szaruhártya stromájába, és azonnal elágazik, tehát a többszörös anasztomózisuk áthidalják a perifériás sérülést, a centralis cornea beidegzését így biztosítva. A betegek alacsony száma és a maszolás hiánya miatt a fenti vizsgálatot kísérleti tanulmánynak tekintjük. A jövőben eredményeinket tisztázni kívánjuk a minta méretének növelésével, vak metódus alkalmazásával, és külön csoportosítva a szárazszem betegséggel diagnosztizált betegeket azoktól, akiknek ilyen tüneteik nem voltak korábban. Összességében elmondható, hogy a fenti esetszámnál a hipotézisünk, miszerint a PhE alatti kettős cornea bemetszés jobban csökkenti a centrális szaruhártya érzékenységet, valamint a könnyfilm minőségét és mennyiségét, ezáltal még súlyosabb száraz szem tüneteket okozva, mint a single clear corneal bemetszés, nem igazolódott.

II. SZISZTÉMÁSAN ALKALMAZOTT SZULFONAMID SZÁRMAZÉKOK SZEMÉSZETI IDIOSZINKRÁZIÁS HATÁSA

Különbéle gyógyszerek, főként a szulfonamid-származékok, az úgynevezett SuD-ok (sulpha-drugs) melyeket széles körben alkalmaznak mint görcsoldók (topiramate), vízajtók (acetazolamide, methazolamide), antibiotikumok (sulphacetamide, sulphadiazine), kemoterapeutikumok (sulphamethoxazole), antidiabetikumok (glibenclamide), antihipertenzív szerek (indapamide), valamint szintetikus hormonok (spironolactone, bromocriptine), közismerten látászavarokat okozhatnak, leggyakrabban hirtelen kialakulású, átmeneti myopiát (pseudomyopia). Más gyógyszerekkel együtt, úgymint morfinszármazékok, hydrastine és digitális csoport, a SuD-okról a 19. század óta tudjuk, hogy a sugártest görcsével az akkomodáció zavarát okozzák, ami végül egy átmeneti (pseudo)myopiához vezet. Újabban vannak beszámolók szulfonamid indukálta sugártest ödémáról és supraciliaris effúzióról, amely mindig akut myopiával és akut zárt zugú glaukómával (ACG) jár. Ezeket a jelenségeket ciliochoroidalis effúziós szindrómaként (CES) emlegetik 2006 óta. Vannak teóriák, de a SuD-ok okozta szemészeti betegségek patofiziológiája még nem teljesen tisztázott. A gyógyszer kiváltotta refraktív változások pontos mechanizmusának magyarázatára három lehetséges variáció létezik: egyrészt a lencse ozmotikus zavarai, amelyek a lencse megvastagodásához, ezáltal refrakciójának megváltozásához vezetnek, másrészt a sugártest ödémája, végül a sugárizmok akkomodatív görcse. Ezek mindegyike eredményezheti az írisz-lencse diafragma előremozdulását, amely csökkenti az elülső csarnok mélységét és szűkíti az iridocornealis szöveget, alkalmanként ACG-át okozva. Három olyan esettel találkoztunk, amelyekben két különböző SuD ritka szemészeti mellékhatásait tapasztaltuk, így lehetőségünk volt minőségi és mennyiségi vizsgálatokat végezni az elülső szegmens és a sugártest szerkezeti változásainak regisztrálására főként ultrabiomikroszkópia (UBM) segítségével. Az alábbi 4. Tanulmány célja, hogy bemutassa a SuD-ok által okozott idioszinkrázis hatásokról kapott eredményeinket.

Módszerek

Az alapvető szemészeti vizsgálatokon kívül a következő eszközöket használtuk: gonioscopiára Goldmann hármastükröt használtunk helyi érzéstelenítő becseppentését követően, a fundusfotók OCT készülékekkel készültek (Topcon 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Tokyo, Japan). A hagyományos szemészeti B-scan ultrahang 10 MHz-es transzducerrel készült, a lencse vastagságát A-scannel, kontakt módon mértük. UBM-pal (VuMax 35-50 MHz, Sonomed Escalon Inc., NY, USA) szagittális felvételek készültek és a mérések 4 kvadránsban történtek. A vizitek vizsgálati eredményeinek összehasonlításakor az értékek átlagát vettük figyelembe. Ügyeltünk arra, hogy a transzducer vizsgálófejét merőlegesen tartsuk a vizsgálandó felületre. A zug nyitottságát a cornea belső felszíne és a szivárványhártya elülső felszíne között mértük 500 μm távolságban a sclerasarkantyútól. Az ACD-t a szaruhártya endothel és a (mű)lencse elülső felszíne közti távolság adja, a CBCA egy olyan szögként határozható meg, ami a sugártest elülső felszíne és a cornea belső felszíne között van, a sugártest vastagság (CBT2) pedig egy általunk bevezetett fogalom, mely a sugártest külső és belső felszíne közti egyenesként definiálható a sclerasarkantyútól 2 mm-re.

1. Eset: Egy 39 éves nőbeteg kereste fel ambulanciánkat fejfájás és hirtelen kétoldali látásromlás miatt. A magasvérnyomására naponta 2x10 mg medazepamot, 2x2,5 mg bisoprololt és 1x1,5 mg indapamide (PRETANIX ret[®], Les Laboratoires Servier) tablettát szedett. Főképp messzire nem látott jól, és tompa fájdalmat érzett a szeme külső sarkában amikor olvasni próbált, de egyébként közelre jól látott. A legjobb korrigálható látásélessége 0,08–6,0 Dsph=1,0 és 0,06–6,0 Dsph=1,0 volt, a szemnyomásai rendre 25mmHg és 24 mmHg volt a jobb és a bal

szemen. Normál konjugáció és konvergencia, enyhe esophoria volt látható közelre és orthophoria távolra. Közepesen tág, egyenlő pupillái fényre jól reagáltak, sekélyebb elülső csarnok, tiszta törőközegek, és eltérés nélküli funduskép látszott. Gonioscopia során szűk, részben nyitott zugot találtunk (Shaffer 1, 2). Mindkét szembe 1 csepp 0,5%-os cyclopentolate-hydrochloride cseppentése után a refraktív hiba lecsökkent $-5,0$ D-ra mindkét szemben. A fenti eredmények miatt a szemész akkomodatív spazmus által okozott (pseudo)myopiát véleményezett, bár a centrális eredet nem volt teljesen kizárható. A következő napra a fejfájása csökkent, de a többi tünete lényegében nem változott. A látásélessége $0,08-7,0$ Dsph= $1,0$ / $0,06-7,0$ Dsph= $1,0$; az IOP $24/26$ mmHg volt. A biometria sekélyebb elülső csarnokot, de normál lencsevastagságot mutatott mindkét szemben. Az UBM szerint a sugártest minden „látható” kiterjedésében jelentősen megvastagodott, a suprachoroidalis tér nagyon alacsony reflektivitást mutatott néhány reflektívabb membránnal, mely a sugártest-chorioidea leválás és effúzió jelenségét támasztotta alá. A sugártest elülső felszíne előremozdult, melyet a CBCA 25° -os átlagos csökkenése bizonyított. A processus ciliaris előrefordult, néhol elérte az írisz hátsó felszínét és az AOD (AOD500) jelentősen lecsökkent. 15 perces intervallumokban 3-3 csepp 0,5%-os cyclopentolate-hydrochloride csepegtetése (mindkét szembe) után, a refrakció $-0,75/-0,50$ Dsph-ra csökkent. A két nappal később esedékes kontrollvizsgálaton panaszai megszűnéséről számolt be. A nyers visusa újra $1,0/1,0$, szemnyomásai $13/17$ mmHg voltak, az elülső csarnok tiszta és mély volt. A sugártest ödéma és leválás eltűnt, mind a CBCA és az AOD500 normál értékre tért vissza. A beteg elmondta, hogy 2 nappal azelőtt abbahagyta PRETANIX ret[®] szedését, mert úgy gondolta, hogy az túlságosan leviszi a vérnyomását. A 2 éves utánkövetése alatt mindkét szemben fennmaradt a teljes látásélesség.

2. Eset: Egy 69 éves férfi fordult hozzánk feltételezett kétoldali retinaleválás miatt. Néhány nappal korábban a bal szemén YAG-laser kapszulutómiát végeztek PCO (posterior capsular opacification) miatt, és ennek következtében a bal szemén megemelkedett IOP (30 Hgmm) miatt 2×250 mg acetazolamidot (Huma-Zolamide[®], TEVA) kapott szájon keresztül. Röviddel ezután mindkét szemén normál tartományba rendeződött a szemnyomás, de később sötét, hálószerű területeket kezdett látni a jobb szem nasalis, valamint a bal szem alsó látóterében. Klinikánkon történt első vizsgálata során látásélessége teljes volt (VA: $1,0/0,8 - 1,75$ Dsph $-1,0$ Dcyl $90^\circ=1,0$), és normál IOP-t mértünk mindkét oldalon ($11/11$ Hgmm), de az oftalmoszkópia és az UH kétoldali körkörös chorioidealeválást mutatott, mely a jobb szemben a hátsó pólusra terjedt. Bár sem myopiás változás, sem IOP emelkedés nem volt, az 1. esettanulmány tükrében UBM történt, mely chorioidea effúziót mutatott mindkét szemben, mely a supraciliáris térbe is betört: a CBT2 átlagosan 840μ volt a jobb szemben. Az írisz-(mű)lencse diafragma mérsékelten előremozdult, enyhe elülső csarnokmélység csökkenést, (ACD= 3 mm) és az iridocornealis szög mérsékelt csökkenését eredményezte (350μ). Érdekes módon a CBCA mérésekor a sugártest elülső részének jelentős előremozdulását nem láttuk, vagyis sugárizom spazmus nem volt detektálható: a CBCA átlagosan 127° volt a jobb szemben (a bal szem felvételei nem voltak elég jó minőségűek ahhoz, hogy a CBCA-t pontosan megmérhessük). Az obszerváció mellett döntöttünk és 2 héttel később a BCVA teljes volt, az IOP pedig mindkét szemben a normál tartományba került. Sem az oftalmoszkópia, sem az UH (az UBM-et is beleértve) nem találta a korábbi chorioidalis effúzió nyomát egyik szemben sem.

3. Eset: Egy 82 éves férfi jobb szemén kombinált, szürkehályog ellenes (PhE PCL beültetésével), és pars plana vitrectomia műtétet végeztünk rhegmatogén retinaleválás miatt. A műtét végén az üvegtesti térbe 20%-os SF⁶-ot ültettünk. Az első posztoperatív napon a jobb szemnyomása feltűnően megemelkedett (39 Hgmm), a bal szemben normális volt, de azért 500 mg acetazolamid tablettát adtunk szájon keresztül és brinzolamid tartalmú szemcseppet a jobb

szembe. Ugyanezen a napon estére a jobb szem IOP visszatért a normál tartományba (és a normál tartományban is maradt). A második posztoperatív napon a másik szem tágított pupilla melletti rutin tükrözése során a periféria körkörös előemelkedését láttuk. A kiegészítő B-scan UH a bal szemén 360°-os perifériás chorioidea leválást igazolt, mely látásromlást nem okozott, tehát a beteg számára teljesen észrevehetetlen volt, és intézetünkbe történő felvételekor még nem állt fenn. UBM-pal supraciliáris effúzió jellegzetes képét láttuk, a következő paraméterekkel: CBCA = 112°, CBT2 = 1 mm, AOD = 300 μ . Emittálásakor a BCVA 0,15 és 1,0 volt; az IOP 19 és 16 Hgmm a jobb, illetve a bal szemén. 8 héttel később sem a fundusvizsgálat, sem az UH nem mutatott egyik szemén sem chorioidealeválást. Sajnos technikai okokból a kontroll UBM kép nem elérhető. A beteg panaszmentes volt, és a bal szemén teljes volt a látásélessége.

Megbeszélés

Az irodalomban csak két cikk található az indapamid által ritka mellékhatásként okozott átmeneti myopiáról, de egyikben sem alkalmaztak UBM-et az elülső szegmens változásainak követésére. A miénket leszámítva 6 publikáció használt UBM-ot, hogy a SuD által okozott szerkezeti változásokat monitorizálja. Úgy tűnik, hogy konszenzus van a lencse szerepének a megfigyelt refraktív változásokban és IOP emelkedésben. Bár minden esetben tapasztalható volt némi növekedés a lencsevastagságban, maga a vastagodás nem magyarázza az elülső csarnok sekélyebbé válását, sem a myopizálódást. Az 1. esettanulmányunk alátámasztja a fenti állítást, mivel az átlagos lencsevastagságbeli növekedés 0,2/0,3 mm volt, míg az elülső csarnok mélységének csökkenése 1,4/1,2 a jobb és a bal szemet illetően. Az a megfigyelés, hogy mind az átmeneti myopia, mind a zárt zugú glaucoma megjelenhet műlencsével élő személyeknél, szintén aláássa a lencsevastagság patomechanizmusban való esetleges szerepét. A közeli munkánál jelentkező kellemetlenség és az a tény, hogy a cyclopentolate jelentősen enyhített a fájdalomán, szintén arra utalnak, hogy inkább a refraktív hibák játszanak szerepet a patomechanizmusban, mint a spazmikus komponens. Továbbá, különösképpen a mi tanulmányunkban, a gyógyszer kiváltotta sugártest-előremozdulás szintén mérve lett Croft és munkatársainak módszerét alkalmazva. A rhesus majmokon végzett vizsgálataik alátámasztották, hogy a sugártest előremozdulása a sugárizom longitudinális részeinek összehúzódásán keresztül kulcsfontosságú szerepet játszik az akkomodáció élettani folyamatában. A középkorú majmokon átlagosan 27,9°-os sugártest előremozdulást tudtak regisztrálni, a CBCA-ban mért különbség a ciliáris izmok nem akkomodált, és maximálisan akkomodált állapotai között állt fenn. Mi is találtunk egy jelentős előremozdulást az 1. esettanulmányban, melyet egy átlagosan 30°-os CBCA csökkenés tükröz, mely azt sugallja, hogy a ciliáris izom akkomodatív spazmusa, továbbá ödémája mind-mind hozzájárulnak a tünetek kifejlődéséhez. A myopizálódáshoz hozzájáruló 3 feltételezett tényező a sugártest megduzzadása előremozdulással együtt meggyőzően igazolható UBM segítségével. A sugártest centripetális kerületi megvastagodását elsősorban a supraciliáris effúzió okozza, melyet regisztráltunk és az általunk kitalált CBT2 növekedésének segítségével fejeztünk ki. A kapcsolódó előreforgást is rögzítettük és a CBCA csökkenésével fejeztük ki. Az elülső szegmens fent részletezett változásai zárt zugú glaucomát idézhetnek elő. Amennyiben ez kialakul, a kezelésnek a kiváltó ok megszüntetéséből (a gyógyszer azonnali abbahagyása) és pupillatágító szemcseppek alkalmazásából kell állnia. Érdekes, hogy sem a korábban bemutatott indapamide-okozta akut myopia -a mi esetünket is beleértve-, sem a 2. vagy 3. esettanulmány sem alakult ACG-vá. A fenti tünetegyüttes (írisz-lencse-sugártest komplex előremozdulása, az elülső csarnok sekélyebbé válása, a myopizálódás, ACG, chorioidális effúzió), tehát a szulfonamidyszármazékok uveára gyakorolt idioszinkráziás hatásának összefoglalására 2002-ben Ikeda a CES elnevezést javasolta. A kétoldali érintettség és spontán

felépülés a kiváltó gyógyszer elhagyásának következtében kétségtelenül alátámasztja a 4. Tanulmány eseteinek CES diagnózisát. Bár a 2. és 3. esettanulmánynál figyelembe kell venni, hogy a mindmáig publikált acetazolamid által okozott szemészeti mellékhatások tekintetében egyedülállóak és kivételesek, ugyanis -minden más irodalomban fellelhető esettel ellentétben- sem átmeneti myopiájuk, sem zárt zugú glaucomájuk nem alakult ki. Bár mindkét esetben a hagyományos ultrahangon látható chorioidealeválás mellett supraciliaris effúzió is feltűnt, és UBM-pal megerősítésre került, refraktív változásokat nem mértünk, és a teljes látásélesség végig megmaradt. A férfi nemnek a 2. és 3. esetben azért lehet jelentősége, mert a SuD idioszinkráziás hatását főleg nők körében írták le. Talán az eltérő hormonstátusz az idioszinkráziás hatás enyhébb formáinak kialakulását okozza. Felvetődik a kérdés: vajon a mi eseteink egy ritkán előforduló, újonnan felfedezett formának felelnek meg, vagy inkább egy enyhébb, acetazolamid-indukálta CES ritkán detektált manifesztációjának? Tekintettel a gyógyszer-idioszinkrázia jellegzetességeire és szabálytalan természetére, az utóbbi valószínűbb. Az eseteink és a kapcsolódó irodalom áttekintése után úgy véljük, hogy sikerült bizonyítani azt, hogy a szulfonamidok indukálta szemészeti idioszinkrázia egy széles spektrumon mozog az uvea rendszerének változását illetően a néma formától a supraciliáris és chorioidalis effúzióig, az enyhétől a súlyos akut myopián és az ACG-án keresztül. Végezetül érdemes lenne megvitatni a fent említett SuD-ok gyakorlati alkalmazását illető kérdéseket:

- a. A PRETANIX ret[®] csomagolásán nincs feltüntetve egyetlen szemészeti mellékhatás sem (84).
- b. Az acetazolamid szisztémás alkalmazásának egyik fő indikációja a glaucoma (85). A kétoldali IOP emelkedésben, melyek elülső csarnokmélység csökkenéssel, vagy zárt zuggal járnak, gondolni kell idioszinkráziás hatásra, ellenkező esetben a szer további adagolása a páciens állapotromlásával járhat.
- c. Csak az „átmeneti látászavar”, mint nem gyakori (1000/1 - 100/1 esetben) lehetséges szemészeti mellékhatás szerepel a 250 mg-os Huma-Zolamide[®] tablettá betegtájékoztatójában. Az „átmeneti” myopia, amely akár zárt zugú glaucomával járhat, kezelés nélkül a szem irreverzibilis károsodásához vezethet. Mivel az acetazolamid nem csak szemészeti indikációval adható, más szakterületek orvosainak figyelmét fel kellene hívni arra, hogy humazolamidot szedő betegeiket látáspanasz esetén azonnal irányítsák szemorvoshoz.

III. EMBERI DIROFILARIA REPENS FERTŐZÉS, MINT BIOLÓGIAI HATÁS

Napjainkban a klímaváltozás az egyik legaggasztóbb globális kérdés. Becslések szerint a század végéig 1.1°C-6.4°C hőmérséklet emelkedés fog bekövetkezni. Úgy tűnik, hogy a globális felmelegedés az emberi szervezetet legalább háromféleképpen érinti; direkt módon: ahogyan az Európát 2003-ban elérő hőhullám 70 000 haláleset okozott főként kardiovaszkuláris betegségekben szenvedők körében, indirekt módon: a csökkenő levegő-, élelmiszer-, és vízminőség és mennyiség által, valamint a szocio-ekonomikus faktorok miatt, úgymint a migráció vagy nemzetközi kereskedelem útján megjelenő új patogének és vektorok által. Az utóbbira jó példa az Aedes albopictus véletlenszerű Kínából Európába történő behurcolása a gumikereskedelmen keresztül, ugyanis a kerekék szúnyoglárvákat rejtették. Azóta gyorsan terjed és Európa egyes régióiban megtelepedett, ahol a dirofilariasis endémiássá vált. A vektor stabil jelenléte növeli a fertőzések kockázatát, mert nappali aktivitása kiegészíti az őslakos szúnyogfajok éjszakai aktivitását. A 40 dirofilaria fajból 6-ról tudjuk, hogy emberi patogének, főként a DRep. A vektorai szúnyogok (Culex pipiens, Anopheles maculipennis, Aedes vexans és mostanság az Aedes albopictus is). Endémiás parazitának számít a trópusi és a mediterrán országokban. Az emberi fertőzések esetén megkülönböztethetjük a gyakoribb szuperficiális és

a ritkább viszceralis megjelenést. Az előbbi a férgek fototrópiája miatt gyakran fordul elő a fejnyak tájékon (megközelítőleg az esetek 75%-ában). A kevésbé gyakori viszceralis fertőzés érintheti a tüdőket, a ligamentum gastrolienalét, a peritonealis teret, a mesocolont, a pancreast, a perirectalis régiót, a scrotumot, a ductus spermaticust stb. A tüdő fertőzését könnyen malignus folyamatnak lehet félrediaosztizálni. Szubkután lokalizációban egy krónikus granulomatózus gyulladásos reakció látható az idegentest granulómához hasonlóan. Alapesetben egy féreg található egy csomóban, de többszörös eseteket is leírtak. Az emberi periorcularis formában a csomó általában vagy a subconjunctivalis térben, vagy a szemhéj subcutisában helyezkedik el, viszketést és enyhe irritációt okoz, de érintheti a retrobulbaris teret, a könnymirigyét, az elülső csarnokot, és kivételes esetben az üvegtesti teret is, ahol már szintén leírták. A subconjunctivalis formában egy reaktív ciszta veszi körül a nematódát, vagy szabadon mozog a subconjunctivalis térben. A diagnózis döntően az eltávolított granuloma (immun-) hisztológiai vizsgálatán alapul, vagy kedvezőbb esetben az ép nematóda vizsgálatán. Általánosan elfogadott tény, hogy mivel az ember egy nem megfelelő, véletlenszerű gazdaszervezet, ezért az élősködő nem tudja elérni ivarérettségét, melyhez a szokásos gazdaszervezetben 5-9 hónapra van szüksége. Bár ez a megállapítás egy korábbi felfedezésből származik, ahol a parazita sebészi eltávolítása megszakította a normális növekedését, de vannak olyan esetleírások is, ahol a fonalféreg éveket túlélt a reaktív csomóban, vagy a subcutan szövetben nagy távolságokat tett meg. Az emberi esetekben az eosinophilia ritka, és microfilaraemia szinte soha nem jelentkezik. Az utóbbi detektálását a microfilariák éjszakai aktivitása szintén meggátolhatja; a perifériás vérben legnagyobb számban este 10 és hajnali 3 között található, legalacsonyabb számban délelőtt 11 és délután 3 között. Microfilariák vérbe történő kibocsátását a fonalféreg előzetes megtermékenyítésének kell megelőznie, azaz egy érett hím és nőstény féreg együttélésére lenne hozzá szükség egyazon gazdaszervezeten belül. Ez rendkívül valószínűtlen, részben azért, mert az ember kevésbé van kitéve a szúnyogcsípésnek a szokásos gazdaszervezetenél, másrészt a fokozottabb immunvédekezése valószínűleg megakadályozza a microfilariák véráramba jutását. Ennek ellenére van egy esettanulmány egy malignitás miatt immunszupprimált betegről, valamint egy másik, SLE miatt kortikoszteroidokkal kezelt fiatal lányról.

Esetriport az első autochthon humán dirofilariasisról Magyarországon

2000-ben egy 56 éves férfi kereste fel a Szegedi Szemészeti Klinikát „conjunctiva tumor” diagnózissal. Enyhe viszkető és égő érzést tapasztalt a jobb szemén 2 vagy 3 napja, különösebb fájdalom, látásvesztés, vagy egyéb látáspanaszok nélkül. A férfi gazda volt, aki kutyák, macskák, sertések és állóvíz közvetlen közelében élt, ahol a forró időjárás miatt nagy számban voltak jelen szúnyogok. Nem járt külföldön egy rövid, 10 évvel korábbi bécsi kirándulást leszámítva. Anamnézisében nem szerepelt szemészeti betegség vagy látáspanasz. A vizsgálat során a jobb szemén a conjunctiva nasalis része belövellt volt, és egy subconjunctivalis, körülbelül 4x3x2 mm-es csomó volt látható, amelyben egy lassan mozgó, fehéres fonalférget észleltünk. A nagyobb megvilágítás a fonalféreg gyorsabb mozgását eredményezte. A szemészeti vizsgálat és az ultrahang sem mutatott kóros eltérést. A laborvizsgálatban a vörösvérsejt süllyedés (ESR) és a vörösvérsejtszám normális volt, eozinofilia nélkül. A reggel, délben és este levett, Knott technikával vizsgált vérmintákban nem volt detektálható microfilarinaemia. A subconjunctivalis csomó eltávolítása kokainnal végzett helyi érzéstelenítésben történt. Az élő, mozgó féreg egészben eltávolításra került, és először fiziológiás sóoldatba tettük makroszkópos vizsgálat miatt, majd 70%-os etil-alkoholba. A sebet povidone-jodiddal tisztítottuk ki és 8/0-ás varratokkal zártuk. A sebgyógyulás eseménytelen és teljes volt. Számos szerző - köztük jómagam- tapasztala alapján sem az atropin, sem a pilocarpin, sem érzéstelenítő cseppek nem hatnak bénítóan a féregre, ezért a műtét alatt

kétszemes megoldás alkalmazása javasolt: az egyik csipesszel a conjunctiván keresztül rögzíteni lehet a férget amíg a conjunctivát megnyitjuk, egy másik csipesszel pedig el lehet azt távolítani. A makroszkópos vizsgálat során ép, élő, fehéres, cérnyszerű férget láttunk, amely 45 mm hosszú, maximális vastagsága 390 µm volt. Hengeres teste kúpszerűen, csavarhúzó szerű farokban végződött. A mintát lactophenollal tettük átlátszóvá. A mikroszkópos vizsgálat azt mutatta, hogy a kutikulának a test teljes hosszában külső barázdái vannak, amely a DRep-ek egyik legjellegzetesebb tulajdonsága, és a fereg keresztmetszeti képén is ez látszódott periodikus Schiff és Masson–Goldner háromszínű festést követően. A fenti adatok alapján kijelenthető, hogy egy élő, éretlen, hímnemű DRep példányt találtunk a betegünk subconjunctivalis terében.

Három éven belül további 2 subconjunctivalis DRep esettel találkoztunk, amit véleményünk szerint 3 okból érdemes megemlíteni:

- 1., A 3. betegnél UBM vizsgálatot végeztünk az irodalomban először annak érdekében, hogy in vivo leírjuk a DRep morfológiáját, és preoperatív diagnózishoz juthassunk. A fonalféreg UBM által kapott biometrikus adatai összhangban voltak a szövettani minták eredményével.
- 2., Személyes okokból ez a beteg csak másnap tudta vállalni a műtétet. Legnagyobb meglepetésünkre a fonalféreg ekkor már nem volt látható sem subconjunctivalisan, sem más intraocularis helyen. Ugyanezen a napon orbita MRI készült, ez sem mutatott semmilyen patológiás elváltozást. A beteget 2 héten keresztül napi 2x200 mg albendazol (Zentel®) terápiával engedték haza. A páciens 3 hónapon keresztül szoros obszerváció alatt tartottuk, ezalatt semmilyen jel vagy panasz nem mutatkozott, és a beteg azóta sem tűnt fel újra. Ezen a ponton fontos megemlíteni, hogy a felnőtt fonalféreg direkt fényre való mozgása még mindig nem tisztázott. Valószínűleg inkább kerülik az éles fényt, ahogy azt a korábban leírt esetben láttuk, ahol a subconjunctivalisan elhelyezkedő DRep a műtét elvégzése előtt elmászott. A két nappal későbbi conjunctiva megnyitáig a beteget sötét környezetben tartottuk.
- 3., Az első magyarországi bejelentett eset után két éven belül 2 új, igazoltan őshonos eredetű emberi dirofilariasis bizonyítja, hogy az emberi dirofilariasis 2004-ben endémiássá vált.

Humán dirofilariasis Magyarországon és Európában

A jelenlegi tudományos irodalom szerint Addario 1885-ből származó „*Filaria conjunctivae*”-je az első beszámoló a DRep-ről, legalábbis az Óvilágban, bár feltételezhetően a „*Filaria peritonei hominis*”-ként Babes által 1979-ben Budapesten leírt bélféreg is a *Dirofilaria* fajhoz tartozik. Ez elfogadhatónak tűnik a Babes által közölt rajzok, és Desportes elemzése alapján. Babes esetét 1879-ben és 1880-ban jelentették, vagyis 6 évvel megelőzte Addario tanulmányát. Ezért azt javasoljuk, hogy Babes eredményeit gondoljuk át újra és vegyük a legelső tudományos közlésnek a DRep által okozott magyarországi fertőzés leírására. Hogy az 1879 és 2015 (amikor az utolsó esetet publikálták) közötti hazai eseteket áttekinthessük, célszerű ezt az időszakot 3 részre osztani. Az első 1879 és 2000 között tartott (1879-ben publikálták az első magyar esetet és 2000-ben történt az első élő DRep példány sebészi eltávolítása, a páciens utazási előzményeit tekintve pedig bizonyítottan hazai fertőzés volt). Ebben az időszakban 13 esetet közöltek, melyből 6 valószínű, de nem bizonyított, és 7 bizonyított DRep fertőzés volt. A második, csupán 6 évet felölelő periódusban 16 esetet regisztráltak (az átlagéletkor 60 év volt) a budapesti Parazitológiai Intézetben, az Országos Epidemiológiai Központban. A 16 esetből 8-ban a szem érintett volt (7 subconjunctivalis, 1 felső szemhéj), a többi subcutan lokalizációjú volt (1 a nyirokcsomóban). A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az esetek nagyrészt hazai fertőzések voltak. A harmadik időszak 9 évet ölel fel 2007 és 2015 között, ahol a további 87 esettel az összes magyar esetszám robbanásszerűen 116-ra nőtt. Összességében, 45 esetben (38,8%) volt érintett a szem, mely összhangban van a nemzetközi adatokkal, vizcerális forma 5 betegben volt. A magyarországi

esetek vízforrások közelében jelentkeztek, amelyek minden megyében megtalálhatók. Mindazonáltal a Dunántúlon alacsonyabb számban fordultak elő, és néhány megyéből (Veszprém, Győr-Moson-Sopron, Komárom-Esztergom, Tolna) nem jelentettek dirofilariasiszt. Vas és Zala megyében csak 2014-ben diagnosztizáltak hasonló eseteket, ami arra enged következtetni, hogy a fertőzés Magyarország nyugati részére terjedt. Epidemiológiai vizsgálatok a dirofilariasis megjelenését a közép-, és észak-európai országokban is leírták, ahol kutya dirofilariasiszt korábban nem jelentettek és ahol esetek csak sporadikusan fordultak elő. A fertőzések közép-európai terjedésének földrajzi és időbeli eloszlását nyomon követhetjük az országok első őshonosnak gondolt emberi fertőzéseinek publikálásán keresztül. Ezek időrendi sorrendben a következők: 2000 Magyarország, 2006 Ausztria, 2008 Szlovákia, 2009 Románia, 2010 Lengyelország, 2014 Németország, 2016 Csehország. Az 52. szélességi fokon elhelyezkedő Varsó a legészakibb hely, ahonnan eddig őshonos esetet jelentettek. Európában a fertőzések megjelenése főként az alábbi két tényezőnek tulajdonítható: elsőként emberi tevékenységek, például a városok perifériájának urbanizációja által új mikroökoszisztéma létrehozása, amely a vektorpopuláció növekedésének kedvez (olyan helyeken, ahol ilyen körülmények a természetben nem léteztek), másrészt a globális felmelegedés - szintén emberi tevékenységek következtében - közvetlenül hat a gazda-parazita rendszerekre azáltal, hogy kedvező változásokat hoz a paraziták és vektorok fejlődésében és túlélésében. Mint már említettük, minél magasabb a hőmérséklet, annál rövidebb a lárvák éretté válási periódusa, így növelve a filaria fertőzés kialakulásának lehetőségét a szúnyogok 30 napos élettartama alatt.

ÖSSZEGZÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

Az ember és környezete dinamikusan változó, de egymásra kölcsönösen ható rendszerként működik. A környezett adott tényezői eltérő hatással lehetnek különböző személyekre, mint azt a gyógyszer idioszinkrázia, vagy a műtéti fájdalom esetében láttuk, míg az emberi tevékenységek a környezet megváltoztatásával az emberre ható ágensek változását idézik el, lásd a klímaváltozás és a fertőző betegségek kapcsolatát. A disszertáció ennek a bonyolult kölcsönhatásnak a szemészeti vonatkozásait vizsgálta 5 tanulmány keretében. A műtéti trauma, mint fizikai ártalom kérdésében azt kívánta kideríteni, hogy a második szem cataracta műtéte valóban fájdalmasabb-e (*1. Tanulmány*). Javasoltuk, hogy a fájdalom emléket is vonjuk be a vizsgálatba, és igazoltuk annak szerepét a második szem fájdalomélményének kialakulásában. Az eredményeink tükrében - a csalódások elkerülése érdekében - azt javasoljuk, hogy a szürkehályog sebészek figyelmeztessék a betegeiket, hogy valószínűleg a második szemük műtéte több fájdalommal és kellemetlenséggel fog járni, mint az első. A *2. Tanulmány* a szociokulturális háttér-fájdalom kapcsolatát elemezte tudomásunk szerint az irodalomban először két ország lakosait a PhP alapján összehasonlítva, míg a *3. Tanulmányban* - tudomásunk szerint az irodalomban szintén először - megvizsgáltuk, hogyan hat az OCCI a centrális szaruhártya érzékenységre és a könnytermelésre. Mivel az OCCI alkalmazása nem tűnt károsabbnak a szemfelszínre a single cornealis bemetszéshez képest, továbbá nem igényel extra felszerelést vagy jártasságot a sebész részéről, így az OCCI-t egy biztonságos és hasznos eljárásnak tartjuk a posztoperatív cornealis asztigmia csökkentésére. A *4. Tanulmány* azonos kémiai ágensnek átlagostól eltérő szemészeti hatását kutatta. Ismertettük a per os indapamid okozta átmeneti myopia harmadikként, valamint az acetazolamid okozta uveális effúzió átmeneti myopia vagy IOP emelkedés nélküli elsőként közölt esetét. Az utóbbit a CES néma formájaként említhetjük. A néma formákban UBM segítségével leírtuk és megmértük a sugártest morfológiai változásait a spazmikus komponens hiányát igazolva. Az *5. Tanulmány* főként azon globális felmelegedéshez kapcsolódó tényezőket vizsgálja, amelyek az Európa-szerte növekvő számú dirofilaria fertőzésért tehető felelőssé. Az első hazai, kétségtelenül őshonosnak elfogadott

emberi DRep infekció közlésével és a szakirodalom áttekintésével felvetettük és megerősítettük a dirofilariasis endémiás voltát Magyarországon.

Az értekezésben bemutatott tanulmányok eredményeit **összefoglalva:**

- I. Nem találtunk VAPS által mérhető különbséget a betegek fájdalom érzékelésében egymást követő szürkehályogműtétek során. Ugyanakkor, a betegek már két héttel a műtét után alacsonyabbnak értékelik a műtéli fájdalmat, mint a perioperatív időszakban. A második szem műtéli fájdalmát azért értékelik gyakran súlyosabbnak, mert ilyenkor azt az első szem műtétje során tapasztalt fájdalom emlékével hasonlítják össze.
- II. Az irodalomban először történt két ország PhP-beli összehasonlítása. Az angol és magyar betegek phaco-fájdalmában mutatkozó tendenciózus különbség alapján indokolt lehet módosításokat alkalmazni különböző országok műtéli érzéstelenítési protokolljában.
- III. Elsőként vizsgáltuk az PhE során alkalmazott OCCI hatását a CS-re és a könnytermelésre, és azt tapasztaltuk, hogy a 2,8 mm-es sebméretű OCCI nem csökkenti sem a centralis szaruhártya érzékenységet, sem a könnysekreációt a korai posztoperatív időszakban, így vélhetően nem okoz súlyosabb száraz szem panaszokat egy rutin PhE-hoz képest.
- IV. Tudomásunk szerint publikációnk az első az acetazolamid indukálta sugártest ödéma és leválás “néma”, tünetmentes formájáról. Meggyőződésünk, hogy a SuD-indukálta szemészeti idioszinkráziás jelenségek az uvealis érintettségnek inkább egy folyamatos spektrumát jelentik, és nem feltétlenül a CES klasszikus triászát (uvealis effúzió, átmeneti myopia, akut zárt zugú glaucoma).
- V. Az UBM alkalmas és alapvető eszköznek bizonyult a CES vizsgálatában. Átmeneti myopia esetén csökkent CBCA-t mértünk, míg változatlan CBCA a spazmikus komponens hiányára utal a CES néma formájában.
- VI. Munkacsoportunknak először sikerült hazánkban DRep élő, intakt példányát eltávolítani emberből. A minta megbízható azonosításán túl annak őshonos eredetét is igazoltuk, ezért esetünk alapvető bizonyítéknak tekinthető a dirofilariasis endémizálódására Magyarországon.
- VII. Bár subconjunctivalis lokalizáció esetén a sebészi eltávolítás valószínűleg teljes gyógyulást eredményez, a szisztémás kezelés megfontolását indokoltnak tartjuk, mivel a szakirodalom tüzetes vizsgálata alapján arra juthatunk, hogy sem a mikrofilaraemia, sem a multiplex manifesztáció nem zárható ki teljes bizonyossággal.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Elsőként szeretném hálámat és megbecsülésemet kifejezni témavezetőimnek, **Dr. Facskó Andrea** **Professzor Asszonynak**, valamint **Dr. Végh Mihálynak**, akik arra bátorítottak, hogy kezdjek tudományos munkába, és irányt mutattak a disszertáció elkészítése során. Mindkettőjük nélkülözhetetlen támogatása lekötelez.

Nagyon hálás vagyok a korábbi intézetvezető **Dr. Kolozsvári Lajos** **Professzor Úrnak**, amiért bízott bennem és sohasem akadályozta ambícióimat.

Szeretnék köszönetet mondani **Jobbáné Szabó Enikőnek** az adminisztrációs és szervezési feladatokban nyújtott segítségével.

Hálás vagyok továbbá az **összes kollégámnak**, a klinika orvosait, mütőseit és nővéreit is beleértve kollegialitásukért, barátságukért és a szakmai munkámhoz nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném kifejezni szeretetemet és köszönetemet a feleségemnek, **Katának**, **szüleimnek** és a **családomnak** a szeretetért és támogatásért, különösen, amit ezalatt a hosszadalmas, bizonyos pillanatokban soha véget nem érőnek tűnő erőfeszítés során nyújtottak.