

DOI:10.14753/SE.2017.2031

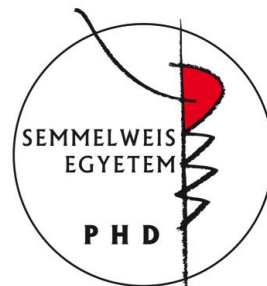
A konzervatív terápiák adjuváns szerepe a szem elülső szegmens megbetegedéseinek kezelésében

Doktori értekezés

Dr. Kiss Huba

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Németh János, DSc
egyetemi tanár

Dr. Nagy Zoltán Zsolt, DSc
egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Kerényi Ágnes, PhD, címzetes egyetemi docens
Dr. Kóthy Péter, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Kellermayer Miklós Sándor Zoltán, DSc,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Ferencz Mária Éva, PhD, profilvezető főorvos
Dr. Sőti Csaba, DSc, egyetemi docens

Budapest
2017

Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK	2
1. ELŐSZÓ	5
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	7
3. BEVEZETÉS	9
3.1. Adjuváns terápiák a szem elülső szegmens megbetegedéseinek kezelésében..	9
3.1.1. A szem elülső szegmensének konzervatív terápiáját adó szemcseppek	9
3.1.2. A konzervatív terápiák megelőző szerepe a szem elülső szegmens sebészeti beavatkozásainak esetleges szövődményeiben	14
3.1.3. A szem elülső szegmens sebészeti beavatkozásainak elkerülése	15
3.2. A száraz szem megbetegedés kialakulásának okai és következményei	16
3.2.1. A száraz szem megbetegedés okai és kialakulása.....	16
3.2.2. A száraz szem megbetegedés következményei és mérések.....	18
3.2.3. A száraz szem megbetegedés konzervatív és műtéti terápiája.....	22
3.3. A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét	23
3.3.1. A femtoszekundum lézer kezelés előnyei.....	24
3.3.2. A femtoszekundum lézer kezelés lehetséges következményei	26
3.3.3. A femtoszekundum lézer kezelés esetleges káros következményeinek megelőzése	28
4. CÉLKITŰZÉSEK	31
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	32
5.1. Száraz szem megbetegedés mértékének meghatározása Conheal® kezelést kapó betegeken	32
5.1.1. A betegek beválogatása.....	32
5.1.2. A betegek kezelése	34
5.1.3. A szubjektív panaszok mérése	34
5.1.4. A conjunctivochalasis súlyosságának a mérése	34
5.1.5. A könnyfilmfelszakadási idő mérése	34

5.1.6.	A kötő- és szaruhártyahám sérüléseinek mérése	35
5.1.7.	Az eredmények statisztikai kiértékelése	35
5.2.	Proszttaglandinszint emelkedésének mérése femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac® nem-szteroid gyulladáscsökkentő előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül.....	37
5.2.1.	Betegek beválogatása.....	37
5.2.2.	Betegek kezelése és elővizsgálatai.....	37
5.2.3.	Alkalmazott műtéti technika és mintavétel.....	38
5.2.4.	Csarnokvíz minták proszttaglandinszintjének mérése	39
5.2.5.	Az eredmények statisztikai kiértékelése	39
6.	EREDMÉNYEK	40
6.1.	Száraz szem megbetegedés mértékének meghatározása Conheal® kezelést kapó betegeken	40
6.1.1.	A conjunctivochalasis súlyosságának változása Conheal® kezelés hatására	41
6.1.2.	A könnyfilmfelszakadási idő változása Conheal® kezelés hatására	45
6.1.3.	A kötő- és szaruhártyahám sérüléseinek változása Conheal® kezelés hatására	46
6.1.4.	A szubjektív panaszok változása Conheal® kezelés hatására.....	47
6.2.	A csarnokvíz proszttaglandinszintjének emelkedése femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac® nem-szteroid gyulladáscsökkentő előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül.....	49
6.2.1.	A csarnokvíz proszttaglandinszintjének változása femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét során Nevanac® előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül.....	49
6.2.2.	A preoperatív lézer flare fotometria értékei.....	51
7.	MEGBESZÉLÉS	52
7.1.	Conheal® kezelés jelentősen csökkenti a száraz szem megbetegedés mértékét	52
7.1.1.	A kapott eredmények összehasonlítása más korábbi eredményekkel.....	52
7.1.2.	A kapott eredmények lehetséges okai.....	54
7.1.3.	A kapott eredmények jelentősége és lehetséges terápiás következményei.....	56

7.2. A nepafenak előkezelés meggátolja a csarnokvíz prosztaglandinszintjének femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után tapasztalható emelkedését	58
7.2.1. A kapott eredmények összehasonlítása más korábbi eredményekkel.....	59
7.2.2. A prosztaglandinszint változásainak lehetséges okai	60
7.2.3. A prosztaglandinszint változásainak lehetséges következményei	61
7.2.4. Az eredmények lehetséges terápiás következményei	62
8. KÖVETKEZTETÉSEK – ÚJ EREDMÉNYEK	64
9. ÖSSZEFOGLALÁS.....	66
10. SUMMARY	68
IRODALOMJEGYZÉK.....	69
A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK	86
EGYÉB KÖZLEMÉNYEK	86
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	89

1. Előszó

Doktori értekezésemben a szem elülső szegmense két rendkívül gyakori megbetegedésével, a száraz szem és a szürkehályog kezelésével foglalkozom. Az értekezésben e kezelések kiegészítéseként alkalmazott szemcseppekkel elért eredményeinket foglalom össze.

A látás jelentősége korunkban egyre jobban felértékelődik. Az információszerzés és információközlés nagyrészt számítógépek segítségével történik mind a fiatalabb, mind az idősebb életkorban, melyhez elengedhetetlenül szükséges a jó közeli látás. Emellett a születéskor várható életkor kitolódásával ma már nem ritka, hogy a 80-90 éves emberek gépjárművet vezetnek, aktív életet élnek, így a jó távoli látóélesség is kiemelt fontosságú az időskorú lakosság életminőségében is.

A jó látóélességhez nemcsak a töröközgek tisztasága elengedhetetlen, hanem az ép szemfelszín is. Dolgozatomban a szemfelszín integritásának helyreállítására kifejlesztett műkönyv-készítménnyel, illetve a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek esetleges intra- és posztoperatív szövődményeinek kivédésére alkalmazott szemcsepp-készítménnyel szerzett tapasztalatainkat foglalom össze.

Vizsgálataink első részében nátrium hialuronátot és glicerint tartalmazó műkönyvet (Conheal[®]) alkalmaztunk súlyos száraz szem panaszokkal rendelkező betegek állapotának javítására és tanulmányoztuk hatását különös tekintettel a szemhéjszállal párhuzamos kötőhártyaredőkre, valamint arra, hogy miben nyújthat újat ez a készítmény a meglévő műkönyv készítményekhez képest.

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján 2008-ban történt először a világon femtoszekundum lézerrel asszisztált szürkehályog-műtét emberi szemem [Nagy és mtsai, 2009]. Azóta az eljárás jól reprodukálható eredményei miatt a szürkehályog-műtétek széles körben alkalmazott és elfogadott eljárásává vált [He és mtsai, 2011; Nagy és mtsai, 2014b; Nagy, 2014c]. 2013-ban Schultz és mtsai [2013] írták le először, hogy a femtoszekundum lézerkezelést követően a csarnokvíz prosztaglandin tartalma jelentősen megemelkedik, ami fokozhatja az intra- és posztoperatív műtéti komplikációkat. Vizsgálataink során arra kerestünk választ, hogy egy nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcsepp alkalmazásával, kivédhető-e a femtolézeres előkezelést követő prosztaglandinszint emelkedés, mellyel az intra- és posztoperatív szövődmények előfordulása csökkenthető.

Eredményeink az elülső szegmens megbetegedéseinek sebészi terápiás palettáját kiegészítő, szemcsepp formájában alkalmazott konzervatív terápia fontosságára hívják fel a figyelmet. Az két általunk vizsgált készítmény alkalmazásának végső célja a törőközegek transzparenciájának visszaállítására és megőrzésére alkalmazott kezelések kiegészítése és fejlesztése a legjobb minőségű látás elérése érdekében.

A vizsgálatokat Dr. Németh János és Dr. Nagy Zoltán Zsolt professzorok vezetésével végeztem. Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy bár a szemészet az utóbbi években egyre inkább sebészeti diszciplínává vált, azonban a konzervatív terápia jelentős segítséget nyújthatnak bizonyos sebészi beavatkozások esetleges megelőzésében, valamint biztonságosabbá tételében.

2. Rövidítések jegyzéke

Megjegyzés: a doktori értekezésemben az angol szakirodalomban elterjedten használt rövidítéseket alkalmaztam. A rövidítések magyar megfelelőjét az angol megfelelőjük után tüntettem fel. A doktori értekezésem "A magyar helyesírás szabályai" 12. kiadásának használata alapján íródott. Amennyiben a szakszavaknak magyar megfelelője nem volt, saját szakterületemen fonetikusán, más szakterületen – így a statisztikai elemzéseknél – idézőjelben írtam.

A „conjunctivochalasis”, a „box plot”, „chop”, „compliance”, „flare”, a „haze”, „power analízis” és a „toll-like receptor” kifejezéseknél, mivel a magyar irodalomban ebben a formában terjedt el használatuk, az eredeti szóalakot alkalmaztam.

ANOVA	analysis of variance = varianciaanalízis
CE	Conformité Européenne = Európai Gazdasági Térségben rá vonatkozó előírásainak megfelelő termék
CCCC	Central, continuous curvilinear capsulotomy = centrális, körkörös, folyamatos kapszulotómiás nyílás
COX-1	cyclooxygenase-1 = ciklooxygenáz 1
COX-2	cyclooxygenase-2 = ciklooxygenáz 2
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay = enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat
FDA	U.S. Food and Drug Administration = Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet
FLACS	femtosecond laser-assisted cataract surgery = femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét
HD-OCT	high-definition optical coherence tomography, diagnosztikus eszköz
HLA-DR	human leukocyte antigen-DR = humán leukocita antigén-DR
LIPCOF	Lid-Parallel conjunctival folds = szemhéjszélel párhuzamos kötőhártyaredők
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug = nem-szteroid gyulladáscsökkentő
OSDI	Ocular Surface Disease Index = szemfelszíni megbetegedés index
TFBUT	tear film breakup time = könnyfilmfelszakadási idő

TLR2	Toll-like receptor 2
TLR3	Toll-like receptor 3
YAG	yttrium-aluminium-garnet = yttrium-alumínium-gránit kristály, a YAG lézer alkotóeleme

3. Bevezetés

3.1. Adjuváns terápiák a szem elülső szegmens megbetegedéseinek kezelésében

Értekezésem témája a szem elülső szegmense két, igen széles betegpopuláción előforduló megbetegedése, a száraz szem betegség és a szürkehályog. Az irodalmi bevezetőben a száraz szem sebészi kezelésének szükségességét csökkentő, valamint a szürkehályog invazív kezelésének kiegészítő konzervatív terápiás lehetőségeit foglalom össze. Az irodalmi összefoglalás indító részében a szem elülső szegmensének kezelésében alkalmazott szemcseppeket összegzem, amelyek közül kettőt doktori munkám során is vizsgáltam.

3.1.1. A szem elülső szegmensének konzervatív terápiáját adó szemcseppek

A konzervatív szemészeti kezelések közül a legelterjedtebbek a szemcsepp készítmények. A terápiás szemcseppek ATC csoportosítása [WHO, 2013] szerint megkülönböztet fertőzés elleni készítményeket (antibiotikumok, vírusellenes szerek), gyulladáscsökkentő szereket (kortikoszteroidok és nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek), fentiek kombinációit, glaukóma elleni készítményeket (szimpatomimetikumok, paraszimpatomimetikumok, karboanhidráz gátlók, béta-receptor blokkolók és prosztaglandin analógok), pupillatágítókat (antikolinerg szerek és szimpatomimetikumok), lokális ödéma csökkentőket és antiallergikumokat, műkönyveket és egyéb indifferens készítményeket.

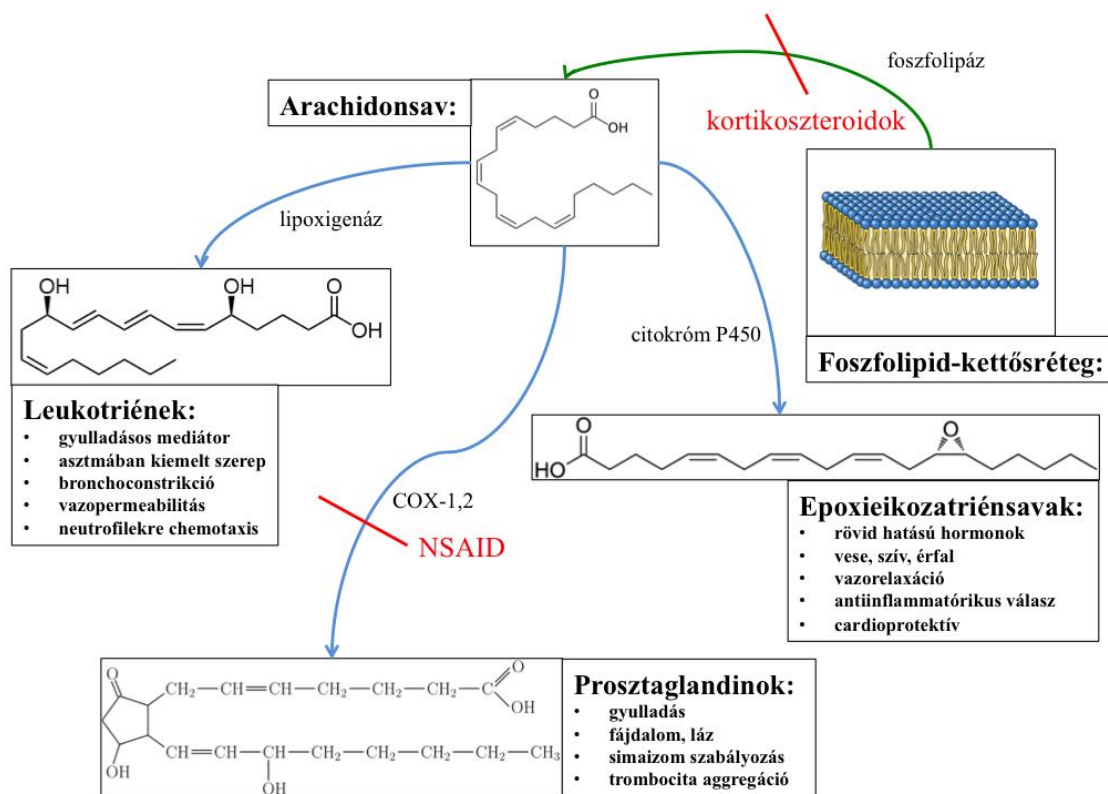
Értekezésem témájához a gyulladáscsökkentő szerek és a műkönyvek tartoznak, kiemelni ezeket kívánom.

Gyulladáscsökkentő szerek:

A gyulladáscsökkentő szerek közül a *kortikoszteroidok* teljes hatásmechanizmusa még jelenleg sem ismert. A prosztaglandinszintézist – mely szemészeti gyulladásokban igen jelentős – a foszfolipáz-A enzim gátlása révén befolyásolják, így az arachidonsav-útvonalat már az arachidonsav sejtmembránt alkotó foszfolipidekből való képződése előtt

blokkolják (**1. ábra**). A szemészetben immunmoduláló hatásuk miatt alkalmazzuk őket rendszeresen. Az immunválasz korai (ödéma, exsudáció, fibrin képződés, kapilláris-tágulat, a fehérvérsejtek migrációja és fagocitáló aktivitásuk) és kései (kapilláris és fibroblaszt proliferáció, kollagénlerakódás és hegesedés) reakcióit is hatékonyan csökkentik [McKay és Cidlowski, 2003]. Magyarországon jelenleg szemcseppként a dexametazon és a fluorometolon érhetőek el. Kedvező hatásaik mellett hosszú távú használatuk súlyos mellékhatásokat is okozhat a látószerven: a szürkehályog és zöldhályog kialakulása mellett a gyógyszer túl gyors leépítése mellett visszacsapási reakcióval a szemészeti gyulladások ismét fellángolhatnak. Az immunrendszert gyengítő hatása mellett oportunistá fertőzések (bakteriális, virális és gombás) alakulhatnak ki [Renfro és Snow, 1992].

A *nem-szteroid gyulladáscsökkentő* szemcseppek használatát a szürkehályog-műtétek után gyulladás és fájdalom csökkentése, refraktív célú beavatkozások után a fájdalom, égő érzés és a fényérzékenység csökkentése, az intraoperatív pupillaszűkület megelőzése, az allergiás kötőhártya-gyulladás okozta viszketés enyhítése, a cisztoid makulaödéma megelőzése és kezelése céljából rendeljük [VHA Pharmacy Benefits Management Services and the Medical Advisory Panel, 2009; Ophthalmic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, 2013]. Magyarországon jelenleg szemcseppként a brómfenak, a diklofenak és a nepafenak érhetőek el. A prosztaglandinképződést a ciklooxygenáz (COX) 1 és 2 enzimek gátlásával csökkentik, így az arachidonsavból prosztaglandin nem szintetizálódhat (**1. ábra**). Mellékhatásaik ritkák, közülük kiemelendő az előfordulás gyakorisága szerinti csökkenő sorrendben az égő érzés, vörösség, szokatlan vagy keserű ízérezékelés, szemhéjduzzanat, szemviszketés, váladékozás, homályos látás, szemöldökfájdalom, fókuszállási nehézségek, elsötétedő látás [Almeida és mtsai, 2012]. Ritka esetismertetések a szaruhártya beolvadásáról is szólnak [Bekendam és mtsai, 2007; Wolf és mtsai 2007; Di Pascuale és mtsai, 2008; Feiz és mtsai 2009].



1. ábra: Az arachidonsav útvonal. A kortikoszteroidok használatával a foszfolipidekből az arachidonsav keletkezését gátolhatjuk a foszfolipáz enzim blokkolásával. Az NSAID-kel a COX-1 és -2 enzim blokkolásán keresztül a prosztaglandin bioszintézis gátlása érhető el. (Az értekezés illusztrációja céljából készített saját ábra.)

A *ciklosporin-A* szemcsepp az egyetlen hosszútávú gyulladáscsökkentő kezelés, melyet az FDA nem tüneti, hanem oki kezelésként jegyzett be száraz szemre [Lemp, 2008]. A ciklosporin-A helyi alkalmazása csökkenti az IL-6 szintjét [Turner és mtsai, 2000], az aktivált limfociták számát [Kunert és mtsai, 2000], csökkenti a gyulladással és apoptotikus markerek koncentrációját [Brignole és mtsai, 2001; Baudouin és mtsai, 2002] és növeli a kehelysejtek számát a kötőhártyában [Kunert és mtsai, 2002]. A kezelés mellékhatásai általában enyhék és átmenetiek. A leggyakoribb mellékhatások az égő és szűrő érzés és a kötőhártya vörössége [Barber és mtsai, 2005].

Az antibiotikumok nem gyulladáscsökkentő hatásokról ismertek elsődlegesen, sőt alkalmazásukat a száraz szem kezelése során lehetőség szerint mellőzzük, epitéltoxicitásuk miatt. A *doxiciklinnek*, mint tetraciklin antibiotikumnak antimikrobás hatása ismert, azonban a Meibom-mirigy diszfunkcióban a kötőszövetet roncsoló mátrix

metalloproteináz enzimet gátló hatása miatt írjuk fel [Golub és mtsai, 1998]. Egyben antiirritáns és a könnyfilm stabilitását is növeli [Frucht-Pery és mtsai, 1993].

Az *azitromicin* gátolja a gyulladáskeltő citokinek felszabadulását, így gyulladáscsökkentő hatású, és hatékony makrolid a Gram-negatív baktériumok ellen [Scaglione és Rossoni, 1998]. A szemfelszín szöveteiben hosszan megőrzi koncentrációját, így a terápia elhagyása után is még jótékony hatású lehet [Stewart és mtsai, 2010; Foulks és mtsai, 2013].

Műkönyvek:

A száraz szem megbetegedés legfontosabb konzervatív terápiája a műkönyv kezelés. Csak az Amerikai Egyesült Államokban egyedül kb. 100 millió USD értékben [Tomlinson, 2006] vásárolnak műkönyv készítményeket, amelyek számos fajtája elérhető.

A műkönyvek jellemzése fő fizikai paramétereik alapján történik [Lemp, 2008].

- Elektrolit összetétel: A műkönyvek a természetes könny vizes fázisának elektrolit összetételét utánozzák. Az ionok közül a legfontosabb a kálium és a bikarbonát ionok koncentrációja.
- Ozmolalitás és ozmolaritás: Száraz szem esetén a betegek könnye hiperozmotikus. A kapcsolódó tanulmányok javaslatai abban a tekintetben megoszlanak, hogy az izo- vagy hipoozmotikus oldatok használata javasolt-e [Asbell, 2006].
- Kolloid ozmolalitás: Amennyiben a műkönyvek makromolekulákat is tartalmaznak, azok koncentrációja magas. A magas kolloid ozmolalitás elősegíti a duzzadt és sérült epitelsejtek dehidrációját.
- Viskozitás: A magasabb viszkozitás a megnyújtott könnyfilmfelszakadási idő segítségével védi a szemfelszínt. A viszkozitást növelő molekulák például a karboximetilcellulóz, polivinil-alkohol, polietilén-glikol, propilén-glikol, hidroxipropil-guar. A száraz szem súlyosságának fokozódásával a kezelésben egyre magasabb viszkozitású műkönyveket alkalmazunk.

A műkönyvek hatásuk alapján is csoportosíthatók [van Setten, 1997; Tong és mtsai, 2012; Hefner és Reinshagen, 2014]:

- Elektrolit-oldat műkönyvek: Az elektrolit-koncentrációt csökkentik, aktív makromolekulát nem tartalmaznak (pl. *Oculoguttae Viscosa*, FoNo).

- Lubrikáló műkönyvek:
 - Szintetikus és félszintetikus polimereket tartalmaznak, magas kolloid-ozmolalitásukkal hatnak (pl. Humalac A[®]/C[®], Optive[®]).
 - Hidrogélek, melyek a becseppentést követően gélesednek: A hidroxipropil-guar monomerként található meg a bórsav tartalmú szemcseppben. A szemfelszínre cseppentve a pH változása miatt a hidrogél kereszt kötéseket alkot a bórsavval, így egy magas viszkozitású védő-mátrix alakul ki a szemfelszínen (pl. Systane Ultra).
- Lipidfázist pótló műkönyvek: a viszkozitást és így a könnyfilmfelszakadási időt a könny speciális komponensének pótlásával, a lipidfázis helyreállításával érik el (pl. Systane Balance, Optive Plus, Cationorm).
- Szaruhártya regeneráló aktív anyagot tartalmazó műkönyvek: aktív hatóanyagaik (dexpantenol, hialuronsav) olyan molekulák, melyek a száraz szem következtében sérült epitélisejtek regenerációját segítik (pl. Ophylosa).
- Műkönyy-gélek: a műkönyvek között legnagyobb viszkozitásuk miatt a legmagasabb védelmet biztosítják, azonban a látás átmeneti homályosítása miatt használatuk általában éjszakára javasolt (pl. Oftagel, Vidisic).

A műkönyy készítmények tartósítószer-tartalma krónikus használatuk miatt kiemelten fontos. Ismert a régebben alkalmazott benzalkónium-klorid kifejezetten károsító hatása a szaruhártya épségére és barrier funkciójára, azonban az újabb tartósítószeres készítmények alkalmazása [Xu és mtsai, 2013]. Fontos megemlíteni a tartósítószer-mentes készítmények közül a nanoszűrő elven működő rendszereket [Teping és Wiedelman, 1994], azonban a porózus szűrő miatt ezekből a szemcsepp kiszerezésekből a cseppentés nehézkes lehet. A napi csomagolású műkönyvek, az úgynevezett egyszer használatos műkönyvek alkalmazása egyszerű, biztonságos, befertőződésük a felbontástól számított 24 órán belül nem következik be [Su és mtsai, 2005].

3.1.2. A konzervatív terápiák megelőző szerepe a szem elülső szegmense sebészeti beavatkozásainak esetleges szövődményeiben

A szemműtétek lehetséges szövődményeinek megelőzésére a perioperatív szakban alkalmazott készítményeként az antibiotikum-, a kortikoszteroid- és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppek állnak rendelkezésre. A már kialakult szövődmények kezelésére, mint például a posztoperatív szemnyomás-emelkedés, tüneti kezelési lehetőségeink vannak.

A bulbuszmegnyitó műtétek egyik legrettegettebb szövődménye az endoftalmitisz, a szemgolyó egészére kiterjedő, általában bakteriális eredetű fertőzés. Az elülső csarnokba adott *antibiotikum* a műtét végén az endoftalmitisz kialakulását jelentősen csökkenti. Az egyik legújabb, 1 192 330 esetet vizsgáló metaanalízis eredménye szerint intrakamerális antibiotikum alkalmazása esetén 2855 esetből egyben (0,035%), az antibiotikum intrakamerális alkalmazása nélkül 485 esetből egyben (0,2%) alakul ki endoftalmitisz. Az alkalmazott cefuroxim, moxifloxacin és vancomycin közül a szövődmény kialakulásának lehetőségét leginkább a cefuroxim csökkentette. Az antibiotikus szemcseppek használata a posztoperatív szakban az endoftalmitisz kialakulásának veszélyét azonban nem csökkentette [Kessel és mtsai, 2015].

A bulbusz megnyitását nem igénylő műtéteket követően, mivel intraoperatív antibiotikumot nem alkalmazunk, helyi antibiotikus szemcseppek használatát írjuk elő betegeinknek.

A szemműtéteket követően gyakran írunk elő betegeinknek *kortikoszteroid* tartalmú szemcseppeket. A kortikoszteroidok alkalmazása gátolja a műtétek után a steril gyulladás kialakulását [Amon és Busin, 2012]. A steril gyulladások következtében az elülső szegmensben összenövések alakulhatnak ki, melyek hosszú távon károsítják a szemet a funkciók korlátozásával (pl. a szivárványhártya lenövése gátolja a pupilla blende-funkcióját, a csarnokzugban kialakuló összenövések pedig másodlagos zöldhályogot alakíthatnak ki, az éleslátás helyén cisztoid makulaödéma keletkezhet). A kortikoszteroidokat a szaruhártya refraktív sebészeti eljárásai során rutinszerűen alkalmazzuk. Az UV-B sugárzás okozta szaruhártya strómahomály, azaz haze-képződés [Nagy és mtsai, 1996; Nagy 2001] és a miópiás regresszió a keratociták fokozott aktivitása miatt következik be [Møller-Pedersen és mtsai, 2000], a miópiás regresszió és a haze

kialakulása csökkenthető a helyi kortikoszteroid tartalmú kezeléssel [Vetrugno és mtsai, 2001].

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppeket szürkehályog- és refraktív célú szaruhártyaműtétek után a posztoperatív gyulladás [Kim és mtsai, 2010; Roberts, 1996], fájdalom [Faktorovich és Melwani, 2014; Jones és Neville, 2013], a szürkehályog-műtétek során fellépő prosztaglandinszint emelkedés [Bucci és mtsai, 2007; Walters és mtsai, 2007; Jones és Neville, 2013; Bucolo és mtsai, 2014; Kida és mtsai, 2014] és a szürkehályog-műtétek után 0,1%-tól 2,35%-ban fellépő cisztoid makulaödéma [Henderson és mtsai, 2007; Kessel és mtsai, 2014; Lindstrom és Kim, 2006; Loewenstein és Zur, 2010] megelőzésére és kezelésére [Sivaprasad és mtsai, 2012] is használhatjuk. Ugyancsak egy kedvezőtlen mellékhatás, a szürkehályog-műtétek során fellépő pupillaszűkület, a miózis is hatékonyan megelőzhető ezen szemcseppek használatával [Kim és mtsai, 2010].

A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek kedvezőtlen következményei megelőzésének az egyik fontos módja az alkalmazott lézeres technika fejlesztése [Nagy és mtsai, 2014; 2015]. A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek potenciális szövődményeit a korábban részletezett hagyományos szürkehályog-műtétekhez hasonlóan a megfelelő előkezeléssel, így a helyi NSAID alkalmazásával csökkenthetjük.

A fentiekből kiindulva vizsgálataink fontos célkitűzése volt annak a kimutatása, hogy nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szemcsepp előkezelés csökkenti-e a csarnokvíz prosztaglandinszintjének emelkedését és ezzel az NSAID előkezelés – következményesen – vajon hozzájárulhat-e a mióziist és makula megvastagodást okozó lehetséges műtéti komplikációk csökkentéséhez?

3.1.3. A szem elülső szegmens sebészeti beavatkozásainak elkerülése

Az orvostudományban alapvető szabályként mind a diagnosztikában, mind a kezelések során a „nil nocere” elv érvényesül, vagyis a kevésbé invazív vizsgálatokkal vagy konzervatív kezelésekkkel kezdünk, és csak szükség esetén térünk át az invazív vizsgálatokra, nagyobb beavatkozásokra, műtéti kezelésekre.

A száraz szem betegségben a fenti elv a diagnosztikus tesztek sorrendjében is kiemelkedően fontos [Bron, 2001; Lin és Yiu, 2014], és a kezelések során is ehhez

ragaszkodunk. Bár számos műtéti megoldás létezik a száraz szem panaszok csökkentésére, az arany standard jelenleg is a műkönyvek alkalmazása, melyeket a gyulladáscsökkentő és saját savós cseppkezelések követnek, és csak a konzervatív terápiák sikertelensége esetén választunk megoldást a műtéti palettáról [2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS), 2007; Kruse és Holbach, 2006].

A száraz szem betegség súlyos conjunctivochalasis-szal járó eseteiben a kötőhártyaredők műtéti csökkentésétől, a kötőhártya megfeszítésétől várható hatékony kezelés. Doktori értekezésemben egy olyan terápiát mutatok be, mely segítségével a kötőhártyaredők száma konzervatív terápiára szignifikánsan csökkent, így kiküszöbölhetővé teheti a műtéti gyógy módot [Kiss és Németh, 2013; 2015].

3.2. A száraz szem megbetegedés kialakulásának okai és következményei

A száraz szem megbetegedés a populáció 5%-tól 30%-ig terjedően fordul elő, különösen gyakori posztmenopauzás nők esetén [Smith és mtsai, 2007]. A száraz szem panaszok a szemészeti rendeléseket felkereső betegek leggyakoribb tünetei közé tartoznak [Schaumberg és mtsai, 2002; Petricek és mtsai, 2006; Na és mtsai, 2012; Hyon és mtsai, 2014]. A súlyos száraz szem az életminőséget a súlyos angina pectoriszhoz hasonlóan rontja [Schiffman és mtsai, 2003].

3.2.1. A száraz szem megbetegedés okai és kialakulása

A száraz szem megbetegedés a könnyfilm csökkent termelődése és/vagy a könnyfilm nem megfelelő minősége következtében a szemfelszín károsodását okozó multifaktoriális betegség. A betegség kiváltó okai igen sokfélék lehetnek: idős kor (menopauza), környezeti hatások (pl. kontaktlencse viselése), szisztémás betegségek (mint pl. diabetes, Sjögren szindróma), refraktív sebészeti beavatkozás, gyógyszer mellékhatások, stb. Ezek a hatások a könny vizes fázisának csökkenéséhez, a lipidfázis funkcióvesztéséhez (Meibom-, Zeiss- vagy Moll-mirigyek diszfunkciója), illetve a mucin termelés zavarához vezethetnek. Mindez fokozott irritációt és krónikus gyulladási folyamatokat idézhet elő [Lemp és Foulks, 2007; Smith és mtsai, 2007; Németh és Végh, 1986]. A száraz szem széleskörű etiológiája és megjelenési formái miatt 2007-ben a Tear Film and Ocular Surface Society egy nemzetközi konferencián foglalta össze a száraz szemmel

kapcsolatos ismereteket és irányelveket, és elkészítette a száraz szem osztályozását (**2. ábra**). A területet ismereteit összegző alapművet a The Ocular Surface című folyóirat különszámaként jelentették meg International Dry Eye Workshop alcímmel, mely a köztudatban DEWS-riportként vált ismertté [2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS), 2007].



2. ábra: A száraz szem etiológiai felosztása a 2007-es DEWS-riport nyomán. A száraz szem multifaktoriális betegség, mely megértéséhez, vizsgálatához és hatékony kezeléséhez szükséges a kiváltó okok ismerete [2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS), 2007].

A száraz szem a szemfelszín krónikus gyulladásához vezet, ami a szemhéjszéleken, a könnyfilmen, és a szemfelszín képletein morfológiai elváltozásokat okoz. Ezek az elváltozások igen gyakran a kötő- és a szaruhártya hámszövetének károsodásához, a kötőhártya megereszkedéséhez és conjunctivochalasis kialakulásához, azaz a szemhéjszélel párhuzamos kötőhártyaredők (Lid-Parallel-CONjunctival-Folds = LIPCOF) súlyos fokának megjelenéséhez vezethetnek [Lemp és Foulks, 2007].

A conjunctivochalasis és a hámszövetek mellett a HLA-DR szint emelkedett mértékét tapasztalták [Fodor és mtsai, 2010]. Egyelőre nem ismert, hogy ez a szemfelszíni károsodás oka vagy következménye. A conjunctivochalasis az alsó könnymeniszkus könnyáramlásának megzavarásával, és ezzel a gyulladós folyamatok elősegítésével, valamint a könnyfilm instabilitásának növelésével és pislogás közben jelentkező mikrotrauma képzésével a száraz szem megbetegedés kialakulásához, így a kötő- és

szaruhártya sérüléseinek fokozódásához és a szubjektív panaszok romlásához is hozzájárulhat [Meller és Tseng, 1998; Murube, 2005].

3.2.2. A száraz szem megbetegedés következményei és mérések

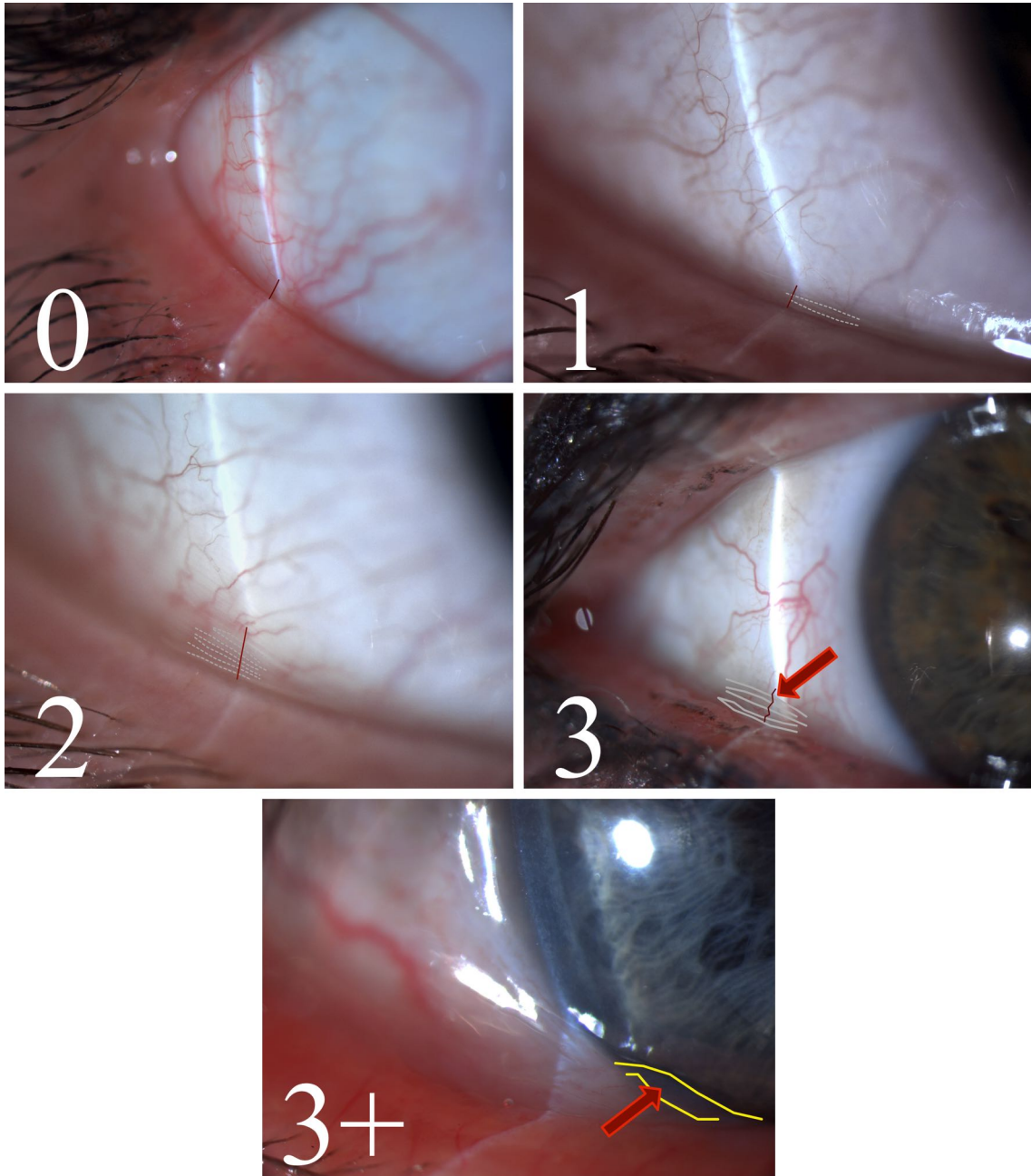
A száraz szem megbetegedés egyik fontos jellemzője a könnyfilm mennyiségének és/vagy minőségének a romlása. A száraz szem vizsgálata során rendkívül fontos, hogy a kevésbé invazív diagnosztikus tesztek felől haladjunk a komolyabb beavatkozást igénylő vizsgálatok felé, így a vizsgálatok egymás eredményét nem befolyásolják [Bron, 2001, Lin és Yiu 2014].

A száraz szem megbetegedésben szenvedő betegeknek sokszor nehezen objektivizálható súlyos szubjektív panaszai vannak. A számos diagnosztikus lehetőség közül a továbbiakban az általunk rutinszerűen használt és az értekezésben ismertetett vizsgálat során alkalmazott eljárásokat szeretném kiemelni.

A szubjektív panaszok egységes mérésére és követésére számos *kérdőíves eljárás* alkalmazható, így pl. a National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, a McMonnies Dry Eye Questionnaire, a Health Status Questionnaire, a Personal Satisfaction Rate, avagy az Ocular Surface Disease Index (szemfelszíni betegség index, OSDI) kérdőív. Az OSDI kérdőív az összehasonlító vizsgálatokban a száraz szem betegség objektív jellemzőivel igen jó korrelációt mutatott. Az OSDI kérdőív érzékenysége és megbízhatósága magas, a kérdőív jól méri a csekély, súlyos és igen súlyos száraz szem megbetegedés közötti különbséget [Schiffman és mtsai, 2000]. Specificitása és ezen előnyei miatt a vizsgálatainkban a magyarra fordított OSDI kérdőívet alkalmaztuk [Szakáts és mtsai, 2014]. Az eszközös vizsgálatok megkezdése előtt célszerű betegeinkkel kitöltetni a kérdőívet, így a később következő, sokszor kellemetlen diagnosztikus tesztek nem befolyásolják a beteget a kérdőívek kitöltése során. A tartósan fennálló száraz szem megbetegedés egyik fontos következménye a *conjunctivochalasis*. A réslámpás vizsgálat egyik első lépéseként a LIPCOF-redők számát mérjük meg, mely a conjunctivochalasis súlyosságának megbízható paramétere. A LIPCOF érték nullától háromig terjedhet az alábbiak szerint (lásd **3. ábra** [Höh és mtsai, 1995; Lemp és Foulks, 2007; Németh és mtsai, 2012]):

- 0-s LIPCOF érték: nincsenek szemhéjszájával párhuzamos kötőhártyaredők
- 1-es LIPCOF érték: egy állandó és tisztán látható szemhéjszájával párhuzamos kötőhártyaredő tapasztalható
- 2-es LIPCOF érték: két vagy több állandó és tisztán látható szemhéjszájával párhuzamos kötőhártyaredő látható, melyek magassága a könnyemeniszkuszon nem lóg túl
- 3-as LIPCOF érték: két vagy több állandó és tisztán látható szemhéjszájával párhuzamos kötőhártyaredő látható, melyek magassága a könnyemeniszkuszt meghaladja, azon túlér
- 3+ (4) LIPCOF érték [Zhang és mtsai, 2013]: a LIPCOF 3 képének megfelelő, a kötőhártya expozíciónak kitett, a szemhéjszájával túllóghat vagy a szaruhártya elé boltosul

(A conjunctivochalasis fokozatait bemutató ábrát ld. a következő oldalon.)



3. ábra. A conjunctivochalasis súlyosságának fokát mutató, szemhéjszélel párhuzamos kötőhártyaredők (LIPCOF) értékei. Az ábra a szemhéjszélel párhuzamos redők (LIPCOF) értékének különböző fokait illusztráló felvételeket mutat be. A halványszürke vonalak a kötőhártyaredők határait emelik ki, a sötétbordó, függőleges vonalak a könnymeniszkusz felszínét jelölik. A bordó nyilak az előrehaladott conjunctivochalasis jeleit mutatják meg (saját képanyag).

A könnyfilm stabilitását és a mucin réteg funkcióját a legjobban a *könnyfilmfelszakadási idő* jellemzi, mely a pislogástól a könnyfilm felszakadásáig mért idő. A könnyfilmfelszakadási idő nem-invazív és invazív módon is mérhető. A könnyfilmfelszakadási idő *nem-invazív* vizsgálatának elterjedten alkalmazott módja a Tearscope Plus készülékkel való mérés [Guillon, 1998], a készülék diffúz fehér fényt vetít a könnyfilmre, amin a készülékbe illesztett rácsszerű mintázat tükröződik. A mintázat torzulását a vizsgáló észleli. A könnyfilm felszakadását a tükröződő minta torzulásának jelentős változása mutatja meg [Mengher és mtsai 1986]. A könnyfilmfelszakadási idő mérésének hagyományos, invazív módszere a fluoreszcein festésen alapuló eljárás. E mérés során a beteg felszólításra történő pislogását követően, a réslámpa kobaltkék színű megvilágítása mellett figyeljük a könnyfilm felszakadását jelző sötét, festékmentes foltok megjelenését. A könnymentes területek megjelenése másodpercben a pislogástól megadja a könnyfilmfelszakadási időt [Bron, 2001; Nelson, 2006]. A nem-invazív vagy az invazív vizsgálatot is háromszor ismételjük szemenként, és a mért, másodpercben kapott értékeket átlagoljuk.

A száraz szem megbetegedés igen gyakran a kötő- és a szaruhártyahám károsodását okozza. E károsodást a leggyakrabban a *szem felszíni festődésének* változásaival tudjuk nyomon követni. A vitális festésre fluoreszcein, lisszamin-zöld vagy bengál vörös festést alkalmazunk. Ameddig a fluoreszcein festék a hámhiányos területeket festi meg, a bengál vörös és a lisszamin-zöld membránszerkezetükben károsodott, elpusztult sejteket festi meg [Abelson és Ingerman, 2005]. A bengál vörös a fluoreszcein egyik származéka. Machado és mtsai [2009] vizsgálatukban azt találták, hogy a bengál vörös festés a betegeknek nagyobb diszkomfort érzést okoz, semmint a lisszamin-zöld festés. A bengál vörös ezért csak helyi érzéstelenítés után alkalmazható. Ezek miatt az okok miatt a vizsgálatunkban a lisszamin-zöld festést alkalmaztuk, amelynek mértékét az Oxford-séma pontszáma alapján [Bron és mtsai, 2003] értékeltük.

A *könnytermelés mennyiségét* leginkább a Schirmer vagy a Jones próba alkalmazásával határozhatjuk meg. A vizsgálatot végezhetjük helyi érzéstelenítés nélkül (Schirmer I) vagy érzéstelenítés mellett (Jones) [Nelson, 2006]. Abban az esetben, ha a próba elvégzésekor érzéstelenítést nem alkalmazunk, reflex-könnyezés jelentkezhet, mely módosítja a vizsgálat eredményét [Yokoi és Komuro 2004]. Ez a viszonylag invazív beavatkozás különösen olyan betegek esetén, akiknek súlyos száraz szem betegsége

amúgy is fokozott szubjektív panaszokat okoz, megterhelő lehet. (A vizsgálatainkban eredetileg tervezett Schirmer próbát azzal a felismeréssel párhuzamosan elhagytuk, hogy az általunk vizsgált nátrium hialuronát és glicerin tartalmú Conheal[®] műkönyy esetén az első néhány beteg eredményei alapján feltételezhetővé vált, hogy a műkönyy a súlyosabb állapotú száraz szem panaszokkal rendelkező betegek kezelése során is hatékony lehet.) A conjunctivochalasis fokának LIPCOF értékekben mért súlyossága jól korrelál a száraz szem megbetegedés egyéb objektív és szubjektív panaszainak a mértékével [Németh és mtsai, 2012] és a könnyfilmfelszakadási idő, valamint a betegek szubjektív panaszait mutató OSDI kérdőív adataival együtt a száraz szem megbetegedés súlyosságának „jó gyakorlatként” elfogadott, legfontosabb jellemzője [Németh és mtsai, 2012; Szalai és mtsai, 2012; The Vision Care Institute, 2013]. Ezen okok miatt választottuk ezeket az értékeket a kötő- és szaruhártyahám károsodását mutató lisszamin-zöld festés mértékével együtt a doktori értekezésemben bemutatott klinikai vizsgálatunk mért paramétereinek.

3.2.3. A száraz szem megbetegedés konzervatív és műtéti terápiája

A száraz szem megbetegedés konzervatív terápiáját az elülső szegmens kezelési módjai között részletesen tárgyaltam. A száraz szem megbetegedés legfontosabb konzervatív terápiája a csökkent, illetve nem megfelelő minőségű könnytermelést pótló, illetve javító műkönyy kezelés, melynek sikertelensége esetén gyulladáscsökkentő kezeléseket is segítségül hívhatunk. Amennyiben a konzervatív terápiák nem megfelelő hatékonyságúak, ritkán használt műtéti technikák széles spektrumából választhatunk. Igaz technikailag a könnyutak kezdetének sebészetéhez tartozik, de a száraz szem műtéti terápiájához sorolható beavatkozások során vízhiányos száraz szem esetén a könny 70-90%-t elvezető alsó könnypont átmeneti vagy végleges elzárásával a szemrésben maradó könny mennyisége fokozható, csökkentve a szemfelszín kiszáradását. A könnypont ideiglenes elzárását elérhetjük nem-perforált könnypontdugó behelyezésével, vagy a könnypont szájadékának átmeneti összeöltésével 9/0-s vagy 10/0-s prolén varrattal. A végleges könnypontelzárást elérhetjük a könnypont diatermiás kezelésével, Argon-lézer koagulációval, a könnyút mechanikus roncsolásával, akrilát ragasztóval, varratok behelyezésével, a könnypont fedésével vagy a könnycsövecskék kimetszésével [Kruse és Holbach, 2006].

A kötőhártya sebészi kezelésével a szemfelszíni egyenetlenségek csökkenthetők vagy megszüntethetők. Ezek egyikeként a doktori értekezésem egyik fő témáját adó műtét a súlyos fokú *conjunctivochalasis* invazív gyógymódja. A beavatkozás során a laza kötőhártya megfeszítése történhet a kötőhártya kimetszésével [Kanski és Bowling, 2011; Yokoi és mtsai, 2005; 2008; Kinoshita és mtsai, 2010], Argon-lézer koagulációval [Yang, 2013] vagy hőkauterizációs kezeléssel [Nakasato és mtsai, 2012]. A kimetszés eredményeit tovább javíthatja amnion membrán graft rögzítése a szabad ínhártyán varratokkal [Meller és mtsai, 2000] vagy fibrin ragasztóval [Kheirkhah, 2007]. Zhang és munkatársai szerint [2013] a LIPCOF 3 és 3+ (4) conjunctivochalasis invazív beavatkozást igényelhet, míg a LIPCOF 2 vagy alacsonyabb értékek konzervatív terápiával is megfelelően kezelhetők.

A könnypótlás nyálmirigyek áthelyezésével vagy bőr alá ültethető tartályokkal nem terjedt el. A szaruhártyát súlyosan veszélyeztető esetekben a szemhéjak sebészi módosítása (részleges szemrészáras, indukált ptózis) is felmerül [Kruse és Holbach, 2006; Süveges, 2004].

A száraz szem betegség súlyos eseteinek kezelésére igen fontos lenne olyan nem-invazív, konzervatív, műkönyt alkalmazó terápiák kifejlesztése, amelyek elkerülhetővé tennék a műtéti beavatkozást. Doktori értekezésemben e terápiák egyik lehetséges változata [Kiss és Németh, 2013; 2015] kerül ismertetésre.

3.3. A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét

A szürkehályog-műtétek száma ugrásszerűen nő a világban. 2010-ben már évente kb. 20 millió szürkehályog-műtétet végeztek el. A szürkehályog-műtétek száma 2020-ra várhatóan évi kb. 32 millióra nő [WHO, 2007]. A technika fejlesztése a mai napig a kutatások fókuszpontjában áll.

A femtoszekundum lézer első szemészeti alkalmazásáról irodalmi közlemény 2001-ben született [Ratkay-Traub és mtsai, 2001]. Az első generációs készülékekkel a szaruhártya meghatározott síkjában pontos metszéseket lehetett végezni, melynek célja a mechanikus mikrokeratomok felváltása volt a precízebb femtoszekundum lézeres technikára, pontosabb lebenyvastagságot és jobban kontrollálható műtéti paramétereket biztosítva.

2008-ban Juhász Tibor, Bor Zsolt és Nagy Zoltán Zsolt Professzor Urak munkájának eredményeként a femtoszekundum lézer sugárnyalábját sikerült energiaveszteség nélkül átjuttatni a szaruhártyán; az optikai rendszer és az energiaszint teljes átdolgozásával lehetővé vált a szemlencse elülső tokján és a humán szemlencse állományában történő metszések elvégzése.

A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét 2008-ban klinikánkon történt első humán alkalmazása [Nagy és mtsai, 2009] óta különösen a prémium műlencse beültetések esetén általánosan elfogadott és használt módszer lett az eredményeinek nagyfokú reprodukálhatósága miatt [He és mtsai, 2011; Nagy, 2014]. 2011-re a műtėti technikát az amerikai FDA szervezet bejegyezte, és a műtėti technika megkapta az európai CE minősítést is, így a szemlencse sebészetére alkalmas femtoszekundum lézerkészülék általános kereskedelmi forgalomba került.

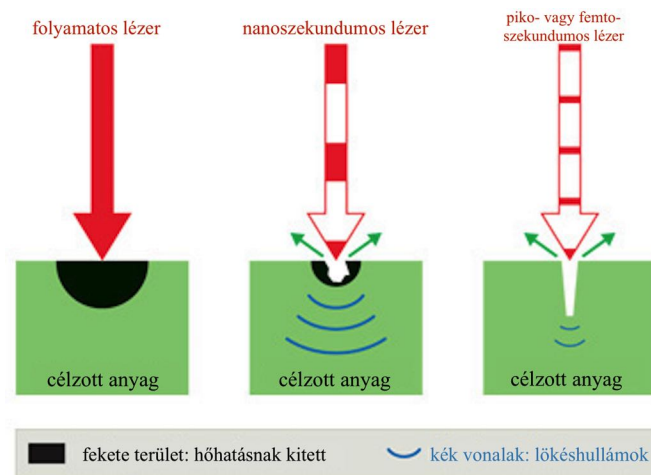
3.3.1. A femtoszekundum lézer kezelés előnyei

A femtoszekundum lézeres technikával soha nem látott pontosságot lehetett elérni a kapszulutómia kivitelezésében, a szemlencse darabolásában és a szaruhártya-sebek kialakításában.

A szürkehályog-műtétek sikerének egyik kulcsa a szemlencse elülső tokján létrehozott centrális, körkörös, folyamatos kapszulutómiás nyílás (CCCC) minősége [Arshinoff, 1992]. A femtoszekundum lézeres kezelés segítségével tökéletesen kerek, precíz méretű és jól centrált kapszulutómiás nyílás készíthető az elülső lencsetokon [Nagy, 2009; Nagy és mtsai, 2009; 2014; He és mtsai, 2011]. Ennek az egyik igen fontos oka az, hogy a femtoszekundumos pulzusokat alkalmazó lézersugár jóval precízebb, kisebb hatórádiusszal rendelkezik, és kisebb sokkhullámot okoz, mint a folyamatos fényhullámot kibocsátó, avagy a nanoszekundumos pulzusokat alkalmazó lézerfajták (4. ábra [Lucas és Zhang, 2012]. A femtoszekundum-lézer jól fókuszálható, fókuszpontjában plazmát hoz létre. A plazma gyors tágulása következtében létrejövő lökéshullám és a szövet szétválása kavitációs buborékokat és összeolvadásukkal éles vágási vagy metszési felszint hoz létre [Nagy, 2014c].

A femtoszekundum lézer által végzett lencsemag fragmentációval a fakoemulzifikáció során alkalmazott energia csökkenthető. A femtoszekundumos lézerkezeléssel a szaruhártya sebeinek (így a főseb és a segédnyílások) síkjai és elhelyezkedése pontosan

megtervezhető lett, valamint a preoperatív corneális asztigmia is pontosan adagoltan kezelhetővé vált a femtoszekundum lézeres relaxációs incíziók készítése révén. A precizitást tovább fokozza, hogy a femtoszekundum lézer előkezelés előtt a szem elülső szegmenséről HD-OCT felvételt készítünk, így a lézerkezelés minden lépését mikrométer pontossággal a szem szövetein előre megtervezhetjük. A sebek és a kapszulotómiai nyílás pozícióját egy VerionTM elnevezésű képvezérlési eszköz segítségével az ülő helyzetben készített felvételek alapján a legjobb posztoperatív eredmények elérése érdekében előre megtervezhetjük. Fenti lépések segítségével a műtét utáni asztigmia, a műlencse centráltsága és függőleges síkja jól kontrollálható lesz [Nagy, 2009; Nagy és mtsai, 2009; He és mtsai, 2011; Nagy és mtsai, 2014, Elhofi és Helaly, 2015].



4. ábra. A femtoszekundumos pulzusokat kibocsátó lézer kezelés előnyei a nanoszekundumos pulzusokat, illetve a folyamatos lézersugarat alkalmazó kezelésekhez képest. Az ábra a femtoszekundum lézerek precízebb, kisebb hatásradiusát, valamint a lézerkezelés során keletkező sokk-hullámok alacsonyabb mértékét illusztrálja ([Lucas és Zhang, 2012] nyomán).

A femtoszekundumos lézerkezelés előnyei különösen a speciális funkciójú prémium műlencsék beültetése során fontosak, ahol a műlencse precíz pozicionálása a sikeres beavatkozás egyik kulcsfontosságú tényezője [Nagy és mtsai, 2014].

A femtoszekundum lézeres kezelés fenti előnyeit a használt lézer készülék folyamatos fejlesztése az alkalmazott illesztés precizitásának növelésével, a szükséges szívóerő

csökkentésével, az intraoperatív szemnyomás-emelkedés mérséklésével, valamint az alkalmazott energia szintjének csökkentésével tovább növeli [Nagy és mtsai, 2015].

3.3.2. A femtoszekundum lézer kezelés lehetséges következményei

A miózis, a kötőhártya helyi bevézérései, a kapszulotómia folytonosságát megtörő vékony szöveti hidak fennmaradása a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek viszonylag gyakori utóhatása volt. Ugyanakkor ezen potenciális szövődmények jelentős része a lézer készülék és annak vezérlő programja korai továbbfejlesztésével (így különösen a HD-OCT integrálásával) jelentősen csökkenhető volt [Bali és mtsai, 2012; Roberts és mtsai, 2013; Sutton és mtsai, 2013; Nagy és mtsai, 2014]. A nemrég kifejlesztett kezelési maszk (SoftFit[®]) páciensi felszín és a megújult 2.16-os szoftver segítségével még tovább csökkenthetővé vált a szem rögzítéséhez szükséges, úgynevezett fixáló vákuum szívóereje és a kezeléshez szükséges energia [Nagy és mtsai, 2015].

Saját megfigyeléseink alapján a femtolézer előkezelés során a tágított pupillák (a műtétet megelőzően háromszor 0,5% tropikamiddal és 10%-os fenilefrinnel) szűkülést nem mutattak, a kezelési maszk eltávolítását követően közel kétharmad arányban azonban a műtét biztonságosságát korlátozó pupillaszűkülés következett be. Ebben sem nemi, sem életkori, sem anyagcsere állapottal összefüggő kapcsolatot nem tudtunk kimutatni. Klinikailag megfigyeltük, hogy a femtoszekundum lézer kapszulotómia készítése során számos apró buborék képződik, amelyek felfelé, az endotélium felé vándorolnak. Abból indultunk ki, hogy ezeknek a buborékoknak és a keletkezésükkor jelentkező lökéshullámoknak direkt mechanikus hatása is lehet a szivárványhártyára, és így közvetetten a csarnokvíz összetételére is.

Feltételezéseinket egy német munkacsoport is megerősítette. 2013-ban Schultz és mtsai [2013; 2015] írták le először, hogy a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során a csarnokvíz teljes prosztaglandin és prosztaglandin E2 tartalma egyaránt igen jelentősen megnő. Későbbi közleményükben [Schultz és mtsai, 2015] a jelenség okaként a beavatkozás kapszulotómiás lépését azonosították. Vizsgálataikban a femtoszekundum lézerrel végzett lencsefragmentáció nem okozott szignifikáns prosztaglandinszint emelkedést a csarnokvízben [Schultz és mtsai, 2015].

A prosztaglandinok fontos szerepet játszanak az elülső szegmens gyulladásoz folyamatáiban, a prosztaglandin-mediált érpermeabilitás fokozódásban és a cisztoid

makulaödéma kialakulásában [Lindstrom és Kim, 2006]. Korábbi tanulmányok leírták, hogy a szürkehályog-műtétek során tapasztalt prosztaglandinszint emelkedés fontos szerepet játszik a műtétek után esetenként jelentkező makulaödéma kialakulásában [Scholl és mtsai, 2010]. Korábbi tanulmányokban azt is feltételezték, hogy a csarnokvíz femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során megemelkedett prosztaglandin tartalma hozzájárulhat a műtétek után tapasztalható miózis kialakulásához is [Schultz és mtsai 2013; 2015]. A prosztaglandinszint jelentős megemelkedése a femtoszekundum lézeres előkezelést követően a csarnokvízben irányította arra a figyelmünket, hogy hogyan lehetne ezt a nem kívánt hatást preoperatív módon, konzervatív kezeléssel, szemcsepp alkalmazásával kivédeni.

Már az 1980-as évek végén feltételezték a pupilla beszűkülésében és a cisztoid makulaödéma kialakulásában a prosztaglandinok kóroki szerepét [Mishima és mtsai, 1989; Camras és Miranda, 1989], amelyet nem-szteroid gyulladáscsökkentők segítségével igyekeztek kivédeni. Hosszú ideig az NSAID cseppek alkalmazása erősen ajánlott volt a fakoemulzifikációs műtétek során, azonban a műtéti technika fejlődésével, a műtéti idő lerövidülésével számos esetben nem volt szükség az NSAID készítmények alkalmazására. A mai napig megoszlik a szerzők véleménye a perioperatív NSAID-cseppek hosszútávú előnyeiről [Kim és mtsai, 2015], azonban a femtoszekundum lézeres előkezelés nem kívánt prosztaglandinszintet emelő hatása ezzel a módszerrel megelőzhető [Kiss és mtsai, 2016; 2016b; Schultz és mtsai, 2015b].

A szürkehályog-műtétek egyik lehetséges következménye a makula sok esetben klinikai panaszokat nem okozó megvastagodása, ödémája [Perente és mtsai, 2007; von Jagow és mtsai, 2007; Biró és mtsai, 2008]. Ugyanakkor a klinikailag releváns, posztoperatív cisztoid makulaödéma (Irvine-Gass szindróma) a szürkehályog-műtéteknek csak viszonylag ritkán, az esetek 0,1%-tól 2,35%-ban előforduló komplikációja [Henderson és mtsai, 2007, Loewenstein és Zur, 2010]. Femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek után a makula vastagságának klinikai panaszokat nem okozó növekedése hasonló mértékű [Ecsedy és mtsai, 2011; Conrad-Hengerer és mtsai, 2014] vagy kisebb [Nagy és mtsai, 2012], mint a femtoszekundum lézeres kezelést nem alkalmazó, hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtéteket követően.

3.3.3. A femtoszekundum lézer kezelés esetleges káros következményeinek megelőzése

A femtoszekundum lézert használó szürkehályog-műtétek lehetséges nem várt következményei [Nagy és mtsai, 2014] megelőzésének az egyik fontos módja az alkalmazott lézeres technika fejlesztése. A módszer tökéletesítése érdekében nemrég fejlesztették ki a SoftFit® páciensi felszín, mely egy magas víztartalmú kontaktlencsét is magába foglal, valamint a 2.16-os vezérlő szoftvert. Ezek előtt a fejlesztések előtt a tervezett szaruhártyasebek a tervezettnél centrálisabban készültek el, kisebb volt a szabadon lebegő kapszulothíamis lebenyek aránya.

A nemrég kifejlesztett SoftFit® páciensi felszín és az új, 2.16-os szoftver segítségével:

- a) Az eszköz dokkolása, beállítása és a lézerkezelés ideje 45-60 másodpercről egyharmadával csökkent.
- b) A páciensi felszín domború felszín átmérője 2,5 mm-rel 19,8 mm-re csökkent, így szűkebb szemrésekben, akár gyermekeknél is használhatóvá vált, a dokkolás így egyszerűbbé, a sebési láthatóság területe 8,5%-kal nagyobbá vált.
- c) A pontosabb és automatikus centrálással és a hatékonyabb dokkolással a szemlencse centrálását ferde képalkotás miatt mindössze kb. 2%-ban kellett megismételni.
- d) A szívóerő 40-50 Hgmm-ről 16-20 Hgmm-es értékre csökkent. Mivel a kezelés alatt az intraokuláris nyomás ezzel az értékkel nő, a szívóerő mérséklődése kiemelten fontos. A csökkentett szívóerő nem torzította a szaruhártyát sem, így a szaruhártya perifériája is pontosan kezelhetővé vált.
- e) A kisebb szívóerőnek köszönhetően a korábban leírt perilimbális, a szívógyűrű lefutásának megfelelő kör alakú kötőhártyavérzés kialakulásának aránya a korábbi 40%-ról 15-20%-ra csökkent, klinikai súlyossága szintén enyhébb lett.
- f) Az esetek 97%-ban szabadon lebegő kapszulothíamis lebenyt kaptunk, mely a módszer biztonságosságát nagyban fokozta.
- g) A hatékonyabb maszkillesztésnek köszönhetően a kezelés során a femtoszekundum lézer összenergiáját akár megközelítőleg 50%-kal csökkenthettük (**1. táblázat**).
- h) A lencsemag fragmentálása és centrális hígítása a fakoemulzifikáció során a felhasznált ultrahang-energiát 15%-kal csökkentette.

- i) Végül megfigyeltük, hogy a szaruhártyasebket technikailag egyszerűbb volt megnyitni a műtét során alkalmazott tompa spatula segítségével [Nagy és mtsai, 2015].

1. táblázat: a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek sebési paraméterei az új vezérlő szoftver és SoftFit[®] páciensi felszín bevezetése előtt és után

		korábbi eszköz	megújult SoftFit [®]
Kapszulotómia	Átmérő (mm)	4,5	4,8
	Energia (μJ)	8-15	5
	Kezelési zóna szélessége a toktól felfelé (delta, μm)	200	300
	Kezelési zóna szélessége a toktól lefelé (delta, μm)	200	300
Lencsefragmentálás	Mintázat	Chop	Hibrid (chop és hengeres)
	Átmérő (mm)	4,5	4,3
	Energia (μJ)	10-16	8
	Metszések száma	2	3+6 cilinder
	Biztonsági távolság az elülső toktól (μm)	500	500
	Biztonsági távolság a hátsó toktól (μm)	500	800
Főseb	Energia (μJ)	5-9	6
	Metszés szélessége (mm)	3,2	2,8
Segédnyílás	Energia (μJ)	4-8	7
	Metszés szélessége (mm)	1,2	1,3

A táblázat bemutatja a kezelési zónák jól tervezhető méreteit és a metszésekhez felhasznált energia mennyiségét femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtétek során az új vezérlő szoftver és SoftFit® páciensi felszín bevezetése előtt és után [Nagy és mtsai, 2015]. A táblázatban megjelenő „kezelési zóna” kifejezés, azt a tartományt jelöli, ahol a femtoszekundum lézer hat. A „biztonsági távolság” az a zóna, amelyen belül az expozícióknak hatása lehet, így a szemlencse hátsó tokját ezen a zónán kívül hagyjuk. A kezelési zónát és a biztonsági távolságot is a nagy nagyítású, HD-OCT felvételeken jelöljük ki és verifikáljuk a felvételek szoftveres elemzése után.

A szürkehályog-műtét, illetve a femtoszekundum lézer kezelés következményeit különböző előkezelések szintén csökkenthetik. Ezek egyik, doktori munkámban is vizsgált formájaként nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), így pl. ketorolak, brómfenak, amfenak és nepafenak tartalmú szemcseppek az elülső szegmensben található COX-1 és a COX-2 enzimek gátlásával csökkentik a csarnokvíz prosztaglandinszintjének emelkedését [Bucci és mtsai, 2007; Walters és mtsai, 2007; Jones és Neville, 2013; Bucolo és mtsai, 2014; Kida és mtsai, 2014]. Korábbi tanulmányokból ismert, hogy a szemműtétek előtt alkalmazott helyi NSAID kivédheti a műtét alatt az esetek körülbelül egyharmadában fellépő mióziót [Keulen-de Vos és mtsai, 1983], a műtét után jelentkező gyulladással járó folyamatokat, csökkentheti a makulaödéma előfordulását, valamint a műtét után jelentkező fájdalomérzetet [Roberts, 1996; Lindstrom és Kim, 2006; Jones és Neville, 2013; Kessel és mtsai, 2014]. Mindezzel összhangban Schultz és mtsai [2013; 2015] korábbi, a csarnokvíz prosztaglandinszintjének emelkedését kimutató vizsgálataiban feltételezték, hogy gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásával a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek után megfigyelhető csarnokvíz prosztaglandinszint emelkedés, és ezzel a műtétek után tapasztalható miózis és esetleges makulaödéma kivédhető.

A fentiekből kiindulva vizsgálataink fontos célkitűzése volt annak a kimutatása, hogy nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szemcsepp előkezelés csökkenti-e a csarnokvíz prosztaglandinszintjének emelkedését és ezzel az NSAID előkezelés – következményesen hozzájárulhat-e a mióziót és makula megvastagodását okozó lehetséges műtéti komplikáció csökkentéséhez?

4. Célkitűzések

Doktori munkám célja az volt, hogy megvizsgáljuk a konzervatív terápia (szemcseppek) alkalmazásának hatását a szem elülső szegmensére, illetve a műtéti kezelés lehetséges komplikációinak a megelőzésére.

1. Vizsgálataim során arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a 0,015% nátrium-hialuronátot és izotóniás glicerint tartalmazó, Conheal[®] szemcseppel történő egy, illetve három hónapos rendszeres kezelés csökkenti-e az előrehaladott conjunctivochalasisos betegek állapotának a súlyosságát.
2. Vizsgálataim másik részében arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétet megelőző nem-szteroid gyulladáscsökkentőt (vizsgálataim során 0,1% nepafenak) tartalmazó szemcsepp kezelés csökkenti-e a csarnokvíz prosztaglandin tartalmának megemelkedését.

5. Betegek és módszerek

5.1. Száraz szem megbetegedés mértékének meghatározása Conheal[®] kezelést kapó betegeken

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának Általános Ambulanciáján 2012 augusztusa és 2013 júliusa között ellátott betegek közül húsz felnőtt beteget választottunk be prospektív vizsgálatunkba. A vizsgálat a Helsinki deklaráció elveivel összhangban történt. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 21455-1/2011-EKU szám alatt engedélyezte. Minden résztvevő beteg tájékoztatott írásos beleegyezést adott a vizsgálatban való részvételére. A klinikai vizsgálatot a nemzetközi ISRCTN adatbázisban ISRCTN81112701-es sorszám alatt regisztráltuk a <http://www.controlled-trials.com> oldalon. Ezzel a regisztrációval a Conheal[®] cseppekkel végzett összes (e disszertációban részletesen ismertetett) klinikai vizsgálatunk regisztrálásra került nemzetközi adatbázisokban.

5.1.1. A betegek beválogatása

A betegek közül 16 nő és 4 férfi volt. A betegek átlagos életkora $64,0 \pm 17,8$ év volt (25 és 85 év közötti intervallumban). Az alacsony betegszámmal kapott változások elégséges mértékét a statisztikai módszerek és az eredmények részekben leírt power analízissel ellenőriztük. A betegek beválogatása és vizsgálata a vizsgálati protokollnak megfelelően a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján történt. A vizsgálat nyitott volt, mind a betegek, mind pedig a vizsgáló orvosok ismerték a kapott szemcseppek tartalmát.

A betegek beválogatási kritériumai a következők voltak: 2-es vagy magasabb LIPCOF értékkel bíró conjunctivochalasis [Höh és mtsai, 1995; Németh és mtsai, 2012]; Oxford-séma [Bron és mtsai, 2003] szerinti 1-es vagy magasabb fokozatú lisszamin-zöld festődés. A beválogatási kritériumokat súlyos conjunctivochalasisra specifikáltuk. A beválogatás során az eredetileg tervezett 1-es vagy nagyobb LIPCOF értéknél még előrehaladottabb conjunctivochalasis kritériumot alkalmaztunk, mert szeretnénk volna megvizsgálni, hogy a Conheal[®] cseppek vajon még a conjunctivochalasis ezen kifejezett fokát is képesek-e visszafordítani. A betegeknek ezen, előrehaladott conjunctivochalasisos csoportja esetén

az eredeti vizsgálati protokollban szereplő 3-as vagy rosszabb komfort érzet (Personal Satisfaction Rate) beválasztási kritériumként való mérését elhagytuk, ugyanis az érték a betegek e csoportja esetén nyilvánvaló lett volna, és az elhúzódó vizsgálat a betegek stressz érzetét nagyban növelhette volna. Továbbá az első néhány beteg vizsgálata során nyilvánvalóvá vált, hogy a Personal Satisfaction Rate felméréshez használt legrosszabb komfortfokozatot használó utolsó, síró ábra használata a száraz szemes betegek használata során nem célszerű. Többen is arra hivatkoztak, hogy bár komfortérzetük a skáláról a legrosszabb, de nekik nincs könnyük, mint az ábrázolt sematikus arcnak.

A bekerülést kizáró állapotok a következők voltak: terhesség vagy szoptatás; kúszóhártya, megelőző tartós szemcseppkezelés (műkönyvek kivételével); aktív allergiás keratokonjunktivitisz; fertőzőes eredetű szaruhártya-, illetve kötőhártya-gyulladás; szemfelszín érintő műtét, illetve sérülés a kezelés megkezdése előtt 3 hónappal.

A betegek között nem volt olyan, akinek könnyelvezetési zavarai lettek volna, illetve könnypont dugóval zárták volna el könnyelvezetését. A betegek többsége (17 a 20 közül a vizsgálatot megelőző sok hónapon, illetve éven át; 3 beteg pedig a vizsgálatot megelőző néhány hétben) a kereskedelmi forgalomban kapott műkönyvet használt. A vizsgálatban részt vevő betegek e műkönyvek használatát a vizsgálat megkezdése előtt 3 nappal abbahagyták. A vizsgálat ezt követő első vizitjén a beválasztási kritériumok újra értékelésre és mérésre kerültek, valamint a vizsgálat más értékeit is meghatároztuk. A 3 napos „kimosódási időszak” alatt a betegek állapota a mért objektív és szubjektív jellemzőkben nem változott meg szignifikánsan. Egy korábbi, hialuronsavat használó tanulmányban [Troiano és Monaco, 2008] 1 napos kimosódási időszakot alkalmaztak. Ez megerősíti azt a tapasztalatunkat, hogy 3 nap kimosódási időszak elegendő a korábban használt műkönyvek lehetséges késleltetett hatásai kivédéséhez.

A vizsgálatba beválasztott betegeknek annak ellenére volt súlyos, sok esetben a legnagyobb 3-as LIPCOF fokozatú conjunctivochalasisa és rendelkeztek igen súlyos szubjektív panaszokkal, hogy rendszeresen a kereskedelmi forgalomban használatos műkönyveket alkalmaztak állapotuk javítására. Ez a körülmény a vizsgálatunkat önkontrollos vizsgálattá teszi.

5.1.2. A betegek kezelése

A betegek az első vizsgálat során megkapták a Conheal® műköny napi csomagolását, egyszer használatos, a kezelés időtartamára elegendő adagját. A tisztított vízben 0,015% nátrium hialuronátot és izotóniás glicerint tartalmazó steril, tartósítószer-mentes, napi csomagolású Conheal® cseppeket [Solomon és Merin, 1998] a Pannonpharma Kft. (Pécsvárad) bocsátotta a rendelkezésünkre. A betegeket a Conheal® cseppek naponta négy alkalommal mindkét szembe való egy-egy csepp becseppentésére kértük. Mivel a betegek korábban is használtak műköny kezelést, és mivel a vizsgálati protokollt az első vizit alkalmával nagyon alaposan ismertettük a páciensekkel, így a compliance és az együttműködés magas fokú volt mind az egy hónapos, mind a három hónapos ellenőrző vizsgálatok során. Az első vizit során a legjobb korrigált látóélességet is meghatároztuk.

5.1.3. A szubjektív panaszok mérése

A szubjektív panaszokat a magyarra lefordított OSDI kérdőív kitöltése segítségével vizsgáltuk a betegek ellenőrzése során, és a szemfelszíni betegség indexszel (OSDI) jellemeztük [Schiffman és mtsai, 2000, Szakáts és mtsai, 2014]. A betegek a vizit elején a kérdőívet saját kezűleg töltötték ki az általános utasítások és ismertetés meghallgatását követően.

5.1.4. A conjunctivochalasis súlyosságának a mérése

A conjunctivochalasis súlyosságát a szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők mértéke (LIPCOF érték) meghatározásának a Höh és mtsai [1995] által leírt módszer szerint végeztük el. A mérések pontosságának növelése érdekében a LIPCOF értékek mellett minden más mérést is ugyanaz a személy végzett el a vizsgálatok során. A mérések véletlenül kiválasztott 10%-a esetén az értékeket egy független szakember is ellenőrizte. Mind a méréseket végző személy, mind a független szakember „Good Clinical Practice” bizonyítvánnyal rendelkezett. A LIPCOF értékeket minden mérés esetén ugyanazzal a réslámpával, ugyanolyan beállítások mellett határoztuk meg.

5.1.5. A könnyfilmfelszakadási idő mérése

A könnyfilm minőségét többféle módszerrel lehet vizsgálni. Eredeti vizsgálati protokollunkban e vizsgálatot a nem-invazív Tearscope készülékkel terveztük. A vizsgálatok megkezdésének időpontjára a Tearscope készülék váratlanul meghibásodott,

így a fluoreszcein festésen alapuló standard eljárást [Nelson, 2006] alkalmaztuk. E módszert azért is választottuk, mert a fluoreszcein festés a kötő- és szaruhártyahám sérüléseinek mérésére alkalmazott eljárásaként az eredeti, az etikai engedélyhez benyújtott vizsgálati protokoll része volt a végül is alkalmazott, következő részben leírt lisszamin-zöld festés mellett. A könnyfilmfelszakadási idő méréséhez fluoreszceinnel átitatott szűrőpapírra műkönnyet cseppentettünk, majd az oldott fluoreszceines szűrőpapírt az alsó áthajlásba helyeztük. Néhány pislogás után a fluoreszcein a könnyfilmet teljesen és egyenletesen megfestette. A réslámpa kobaltkék fényével vizsgálva a szemfelszín a beteget arra kértük, hogy szemét néhány másodpercig tartsa lehunyva, majd kérésünkre nyissa ki. A szemhéjak nyitásakor stopperórával kezdtük mérni az eltelt időt. Amikor az első fekete folt megjelent a megfestett, zölden világító könnyfilmben, tehát a könnyfilm felszakadt, a stopperórát leállítottuk. A mérést szemenként és vizitenként háromszor ismételtük, majd a mérési eredményeket átlagoltuk. Az így másodpercben kifejezett eredményt jegyeztük fel könnyfilmfelszakadási időként. Érzéstelenítést a módszer alkalmazása során nem használtunk.

5.1.6. A kötő- és szaruhártyahám sérüléseinek mérése

A kötő- és szaruhártyahám sérüléseit mérő szemfelszín festési eljárásaként a lisszamin-zöld festést alkalmaztunk, amelyet az Oxford-séma pontszám alapján [Bron és mtsai, 2003] értékeltük. A vizsgálat során a lisszamin-zölddel átitatott szűrőpapírra műkönnyet cseppentettünk, majd az oldott lisszamin-zöld festékes szűrőpapírt az alsó áthajlásba helyeztük. Néhány pislogás után a lisszamin-zöld a szemfelszíni károsodott hámsejteket megfestette. Érzéstelenítést a vizsgálat során nem használtunk.

5.1.7. Az eredmények statisztikai kiértékelése

Az első viziten mért adatokat, az egy hónapos, illetve a három hónapos kezelés utáni adatokkal hasonlítottuk össze. Az egy és három hónapos kezelések utáni adatok különbségét egymáshoz képest is megvizsgáltuk. Ahol a mérések ezt lehetővé tették, vizsgáltuk a jobb és a bal szemén mért értékek különbségeit is. Kiegészítő vizsgálatként külön meghatároztuk a LIPCOF és az OSDI értékek változásait a kezdeti 3-as, illetve 2-es LIPCOF értékekkel rendelkező betegeknél is.

Az ordinális adatok esetén (LIPCOF érték, Oxford-séma pontszám), és a nem normál eloszlású adatok esetén (OSDI) nem-paraméteres Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát

használtunk. A normál eloszlású adatokat (TFBUT) vizitenként párba állítva páros T-próbával hasonlítottuk össze az SPSS Statistics 22 szoftver (IBM Co. Armonk, USA) segítségével. A statisztikai értékelést az előzetes protokollhoz képest az ordinális és a nem-normál eloszlású adatok értékelésével bővítettük. Az eredményeket átlag \pm szórás formában adtuk meg a jobb és a bal szemre külön-külön. Az OSDI teszt természetesen a betegek szubjektív panaszait mutató, mindkét szemre egyformán érvényes érték.

A betegek szemein kapott értékek külön kiértékeléséről (másik szakterületről lévén szó) az Appletree Biostatistics AG, egy svájci biostatistikával foglalkozó cég véleményét kértük ki. A cég a szemek külön történő kiértékelését javasolta. Az esetszám kapcsán a 40 vizsgált szem után poszt-hoc power analízist alkalmaztunk annak eldöntésére, hogy további betegek bevonása szükséges-e a tanulmányba, azonban az eredmények már 40 szemnél és csakúgy a 20 esetről is elegendő erőt (power) mutattak. A statisztikai elemzést átnézte és jóváhagyta Dr. Singer Júlia, a Klinikai Biostatistikai Társaság elnöke is.

A vizsgálat első hónapja után a szignifikáns javulást látva a betegek eredetileg tervezett 40-es létszámát a felére, 20-ra csökkentettük. E változtatás jogosságának az ellenőrzésére egy, a vizsgált változások legfontosabb elemére, a LIPCOF értékre kiterjedő „post hoc” power analízist végeztünk [Naduvilath és mtsai, 2000]. Az power analízishez a csoporton belüli legmagasabb szórás értékét 0,9-nek vettük. Az ugyanazon a betegen végzett 0 és 3 hónapos korreláló mérések korrelációs értékének az alacsony 0,2-et választottuk. A LIPCOF értéknek a kiindulási értékhez képest egy egységgel való csökkenését vettük klinikailag releváns értéknek. Az power analízist 5%-os kétoldali szignifikancia értéket alkalmazó páros T-próbával végeztük el. Az analízis értékét $3/\pi$ aszimptotikus relatív hatékonyság értékkel korrigáltuk a Wilcoxon-féle előjeles rangpróba használata miatt. Az power analízist a SAS v9.4-es szoftver (SAS Institute Inc. Cary, USA) használatával végeztük el.

5.2. Proszttaglandinszint emelkedésének mérése femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac[®] nem-szteroid gyulladáscsökkentő előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának Általános Ambulanciáján ellátott betegek közül 36 felnőtt önkéntes beteget választottunk be vizsgálatunkba. A vizsgálat a Helsinki deklaráció elveivel összhangban történt. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 235/2013. szám alatt engedélyezte. Minden résztvevő beteg tájékoztatott írásos beleegyezést adott a vizsgálatban való részvételéhez.

5.2.1. Betegek beválogatása

Vizsgálatunkba 19 nő és 17 férfi beteget válogattunk be, akiket klinikailag szignifikáns szürkehályoggal diagnosztizáltunk. A betegek átlagos életkora $62,3 \pm 13,1$ év volt. A betegeket a vizsgálat során három csoportra osztottuk. Az első (kontroll) csoport 12 tagján hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtétet végeztünk. A második csoport (FLACS) 12 tagján femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétet végeztünk. A harmadik csoport (FLACS+NSAID) 12 tagja a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét előtti napon és a műtétet megelőzően nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppkezelést kapott. A három csoport átlagos életkora $63,9 \pm 11,3$, $64,8 \pm 14,9$, illetve $57,5 \pm 13,2$ év volt. A három csoport életkora statisztikailag szignifikáns különbséget nem mutatott ($P=0,359$).

A vizsgálatba való bekerülést kizáró állapotok a következők voltak: előzetes szemműtét, glaukóma bármilyen formája, pszeudoexfoliáció, bármilyen korábbi vagy fennálló krónikus szemfelszíni, illetve intraokuláris gyulladás, traumát követő szürkehályog, intra- vagy periokuláris kortikoszteroid injekció a vizsgálatot megelőző 3 hónapban, a vizsgálat kezdetekor szteroidtartalmú, illetve nem-szteroid gyulladáscsökkentő tartalmú szemcseppek, illetve szisztémás kortikoszteroidok használata, cukorbetegség, illetve szisztémás autoimmun betegségek.

5.2.2. Betegek kezelése és elővizsgálatai

A harmadik csoport (FLACS+NSAID) 12 tagja a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét előtti napon háromszor (reggel, délben és este) saját maga által

becseppentett, valamint a műtét reggelén nyolc órakor szakasszisztens által adagolt 1-1 csepp 0,1% nepafenakot tartalmazó szemcseppet kapott. Azért a nepafenakot alkalmaztuk vizsgálatunkban, mert a jó farmakokinetikával rendelkező ketorolak [Walters és mtsai, 2007; Bucci és Waterbury, 2011] Magyarországon nem hozzáférhető, ugyanakkor a nepafenak széles körben alkalmazott, a kereskedelemben kapható.

A műtétet megelőzően háromszor 0,5% tropikamiddal és 10%-os fenilefrinnel kitágított pupillájú szemeken lézer flare fotometriát végeztünk el Kowa FM-600 (Kowa Optimed Europe Ltd. Sandhurst, UK) készüléssel annak a kiszűrésére, hogy a vizsgált betegek nem szenvednek-e bármilyen szubklinikai gyulladásban, vagy a vér-csarnokvíz gát működése megfelelő-e.

5.2.3. Alkalmazott műtéti technika és mintavétel

A vizsgálatunk során 12 hagyományos fakoemulzifikációs és 24 femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétekre délelőtt 10 és 12 óra között került sor. A műtéteket azonos operatőr, Prof. Nagy Zoltán Zsolt végezte ügyelve az azonos pre- és perioperatív körülményekre.

A FLACS és FLACS+NSAID betegcsoportok 12-12 tagján elülső kapszulutómiát, és a lencsemag fragmentációját végeztük el a LenSx[®] Laser System (Alcon Laboratories Inc. Fort Worth, TX USA) készülék femtoszekundum lézernyalábjával. A kapszulutómia szélessége 4,8 mm volt, elkészítéséhez 5 µJ energiát és az elülső tok előtt és mögött 300 µm-es kezelési zónát alkalmaztunk. A lencsemag fragmentációjához 4,3 mm átmérőjű, hibrid mintázatú (chop és hengeres) nyalábot alkalmaztunk 8 µJ energiával, az elülső és hátsó toktól 500-500 µm-es biztonsági zónával. A beavatkozás során a pupilla szélétől számított legalább 1 mm-es biztonsági zónát alkalmaztunk. A vizsgálatunk során a legkisebb pupillaátmérő 6,5 mm volt, amely legalább 1,7 mm-el nagyobb volt, mint a femtolézerrel készített elülső kapszulutómia mérete.

E műtéti lépések után a FLACS és az FLACS+NSAID betegcsoportok 12-12 tagja esetén egy segédnyílást (side port) készítettük el egy 15 fokos késsel, amelyen keresztül kb. 110 µl csarnokvizet gyűjtöttünk egy kanül és egy 1 ml-es, úgynevezett tuberkulin fecskendő segítségével. A Kontroll csoport 12 tagja esetén kizárólag a csarnokvíz mintavétel történt meg a hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtét elvégzése előtt. A csarnokvíz mintákat 0,5 ml-es Eppendorf[®] csövekbe tettük, amelyeket mintavétel után

azonnal szárazjégben helyeztünk el. A csarnokvíz mintákat a prosztaglandinszint méréséig -80°C -os hűtőszekrényben tároltuk.

A csarnokvíz minta levétele után a vizsgálatunkban részt vevő 36 betegen a lencse fakoemulzifikációját az Alcon INFINITI[®] Vision System (Alcon Laboratories Inc. Fort Worth, TX USA) készülékkel végeztük el, és eseménytelen hátsó csarnoki műlencsebeültetést végeztünk (hidrofób, egytestű, akril műlencsék).

5.2.4. Csarnokvíz minták prosztaglandinszintjének mérése

A csarnokvíz teljes prosztaglandinszintjének mérését enzyme-linked immunosorbent assay-vel (ELISA-val) végeztük el Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet laborjában. A mérést a Cayman Europe Prostaglandin Screening EIA csomagjával (Cat. #514012) a gyártó utasításai szerint végeztük. 50 μl csarnokvíz mintát a csomagban található 50 μl jelzett ellenanyaggal és 50 μl antitesttel 18 órán keresztül 22°C -on inkubáltunk. A tárgylemez használt lyukait alaposan, ötször átmostuk. Ezek után 200 μl Ellman-reagenst adtunk a mintákhoz. 60 percen át 22°C -os hőmérsékleten enyhe rázással egybekötött inkubálás után a tárgylemezt 60, 75, 90 és 95 perc elteltével ELISA olvasóban 412 nm-es hullámhossz alkalmazásával leolvastuk. A mérés során meghatározott kalibrációs görbe a gyártó által adott kalibrációs görbével 90 perces inkubáció után mutatta a legnagyobb korrelációt ($R>0,985$), így a 90 perces inkubáció értékeit használtuk fel az eredmények kiszámítására. A legjobb korrelációt görbeillesztő regressziós analízissel határoztuk meg.

5.2.5. Az eredmények statisztikai kiértékelése

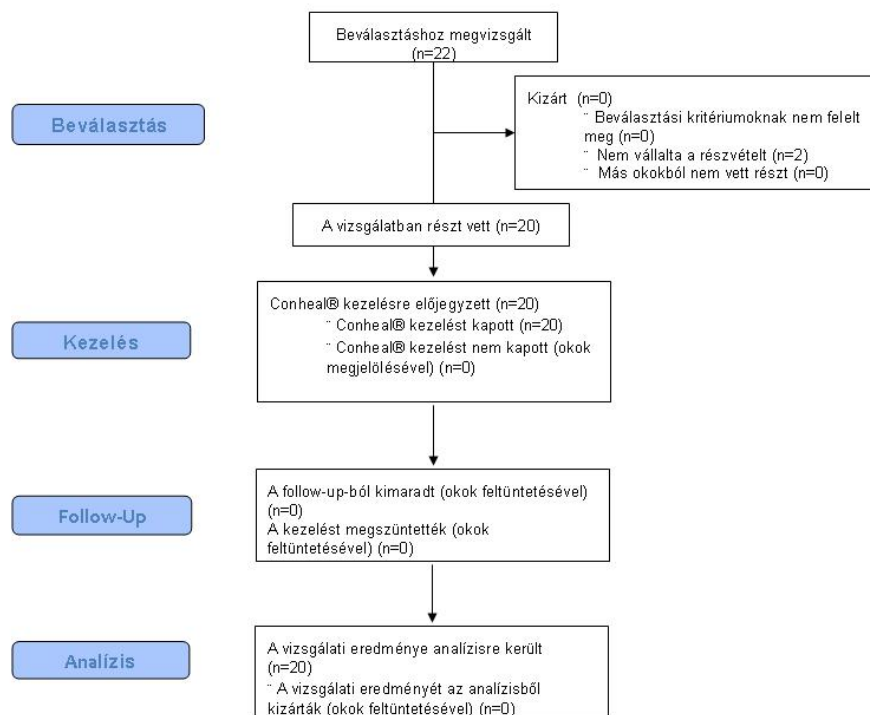
A betegcsoportok életkora, az elülső szegmens lézer flare fotometria, valamint a teljes prosztaglandinszint értékei közötti különbségeket egyszempontos variancia-analízissel (One-Way ANOVA) vizsgáltuk. A statisztikailag szignifikáns különbséget mutató csoportok esetén T-tesztet is végeztünk, hogy a különböző csoportok átlagértékeinek a különbségét is elemezhesük. A statisztikai értékelés elvégzésére az SPSS Statistics v20, IBM Corp. programot használtuk.

6. Eredmények

6.1. Száraz szem megbetegedés mértékének meghatározása Conheal® kezelést kapó betegeken

A tisztított vízben 0,015% nátrium hialuronátot és izotóniás glicerint tartalmazó steril, tartósítószer-mentes Conheal® szemcseppeket alkalmazó klinikai vizsgálatunkat az ISRCTN adatbázisban ISRCTN81112701-es sorszám alatt regisztráltuk. A vizsgálat eredeti protokollját és TREND statementjét [Des Jarlais és mtsai, 2004] az adatokat leíró közleményünk [Kiss és Németh, 2015] mellékleteként közzétettük. A vizsgálat CONSORT (Consolidating standards of reporting trials [Schulz és mtsai, 2010]) flow chartját a **5. ábrán** mutatjuk be.

A Conheal® vizsgálat CONSORT Flow Chart-ja



5. ábra. A Conheal® kezelést kapó betegek vizsgálati protokollját bemutató CONSORT Flow Chart. Az ábra adatai mutatják, hogy a beválasztásra megvizsgált 22 betegből összesen ketten nem vállalták a vizsgálatban való részvételt. A betegek

együttműködése a három hónapos vizsgálat során kiváló volt, egyetlen beteget sem kellett kihagyni a vizsgálatból, így minden bevásztott beteg adatai értékelésre kerülhettek [Kiss és Németh, 2015].

A vizsgálat során a betegek (akik közül mind a 20 használt már korábban is szemcseppet) igen magas fokú együttműködést mutattak. A vizsgálat során két beteg panaszkodott a szemhéjak „csúsós, ragacos” érzésére, de ők sem kérték a kezelés felfüggesztését. Más panaszt, illetve mellékhatást a vizsgálat során nem észleltünk.

6.1.1. A conjunctivochalasis súlyosságának változása Conheal® kezelés hatására

A 0,015% nátrium hialuronátot és izotóniás glicerint tartalmazó, tartósítószer-mentes Conheal® szemcseppek meghatározott ütemű, napi négy cseppentéssel járó alkalmazásának a legfontosabb, elsődleges mérőszáma a conjunctivochalasis mértékének a csökkenése volt. Vizsgálataink legfontosabb eredményeként három hónapos kezelés után a betegek szemhéjszélel párhuzamos kötőhártyaredőinek (LIPCOF) értéke a csaknem maximális, mindkét szemén mért $2,9 \pm 0,4$ -es értékről már egy hónap után is a jobb szemén $1,8 \pm 0,9$ -es, a bal szemén pedig $1,6 \pm 0,8$ -es értékre csökkent. 20 betegből 19 esetén a LIPCOF érték csökkenését detektáltuk. Egy beteg esetén a LIPCOF érték nem változott. A csökkenés statisztikailag szignifikáns volt ($P > 0,001$). A két oldal közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (**6. ábra, 2. táblázat** [Kiss és Németh, 2013; 2015]).

Mivel a LIPCOF érték 20 betegén mért csökkenése már egy hónap után is elérte a klinikailag szignifikáns 1-es csökkenési értéket, „post hoc” power analízissel ellenőriztük, hogy a betegek eredetileg tervezett 40-es száma helyett a 20-as betegszám is elegendő-e a Conheal® szemcseppek klinikailag releváns hatásának kimutatására. A „Betegek és módszerek” részben részletezett módon elvégzett power analízis szerint a 20-as betegszám is elegendőnek bizonyult a klinikailag szignifikáns, 1-es LIPCOF érték csökkenésének a kimutatására.

2. táblázat. A száraz szem megbetegedés karakterisztikus értékei egy hónapos Conheal® kezelés után

	Kezdő érték*		1 hónap*		Az egy hónapos és a kezdőérték összehasonlítása			
	Átlag ± SD		Átlag ± SD		Shift paraméter** és 95% CI		P érték***	
Szem	jobb	bal	jobb	bal	jobb	bal	jobb	bal
LIPCOF érték	2,9 ±0,4	2,9 ±0,4	1,8 ±0,9	1,6 ±0,8	-1,0 (-2,0 – -1,0)	-1,0 (-2,0 – -1,0)	<i><0,001</i>	<i><0,001</i>
TFBUT érték	4,8 ±1,9	4,8 ±1,9	5,4 ±1,6	5,7 ±2,1	0,6 (0,2 – 1,0)	0,9 (0,1 – 1,7)	<i>0,004</i>	<i>0,027</i>
Oxford pontszám	1,3 ±0,6	1,4 ±0,6	0,6 ±0,6	0,6 ±0,5	-1,0 (-1,0 to 0,0)	-1,0 (-1,0 to 0,0)	<i><0,001</i>	<i>0,001</i>
OSDI érték	36,2±25,3		22,6±21,9		-9,2 (-14,6 – -2,8)		<i><0,001</i>	

*A LIPCOF értékeket, TFBUT értékeket, Oxford-séma pontszám értékeket és OSDI értékeket a “Betegek és módszerek” című részben leírtak alapján mértük és értékeltük statisztikailag.

**Az oszlop a medián értékek különbségét mutatja a Wilcoxon-féle előjeles rangpróba szerinti nemparaméteres 95%-os CI értékekkel a LIPCOF, az Oxford-séma szerinti pontszám és az OSDI értékek esetén. A TFBUT értékek esetén a medián különbségét és a 95%-os CI értékeket kétoldali páros T-próba alapján számoltuk.

***A P-értéket a LIPCOF, az Oxford-séma szerinti pontszám és az OSDI értékek esetén a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával a TFBUT értékek esetén pedig kétoldali páros T-próba alapján számoltuk.

3. táblázat. A száraz szem megbetegedés jellemző értékei három hónapos Conheal® kezelés után

	3 hónap*		A három hónapos és a kezdőérték összehasonlítása				A három hónapos és az egy hónapos érték összehasonlítása			
	Átlag ± SD		Shift paraméter** és 95% CI		P érték***		Shift paraméter** és 95% CI		P érték***	
Szem	jobb	bal	jobb	bal	jobb	bal	jobb	bal	jobb	bal
LIPCOF érték	1,4 ±0,6	1,4 ±0,7	-2,0 (-2,0 – -1,0)	-1,0 (-2,0 – -1,0)	<i><0,001</i>	<i><0,001</i>	0,0 (-1,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	<i>0,035</i>	<i>0,312</i>
TFBUT érték	5,9 ±2,3	5,7 ±1,8	1,1 (0,2 – 2,0)	0,9 (0,3 – 1,5)	<i>0,020</i>	<i>0,004</i>	0,5 (-0,3 – 1,3)	-0,0 (-0,7 – 0,6)	<i>0,191</i>	<i>0,953</i>
Oxford pontszám	0,3 ±0,4	0,2 ±0,4	-1,0 (-1,0 – -1,0)	-1,0 (-1,0 – -1,0)	<i><0,001</i>	<i><0,001</i>	0,0 (-1,0 – 0,0)	0,0 (-1,0 – 0,0)	<i>0,016</i>	<i>0,039</i>
OSDI érték	15,6±16,7		-13,1 (-25,0 – -8,3)		<i><0,001</i>		-2,4 (-5,7 – 0,0)		<i>0,012</i>	

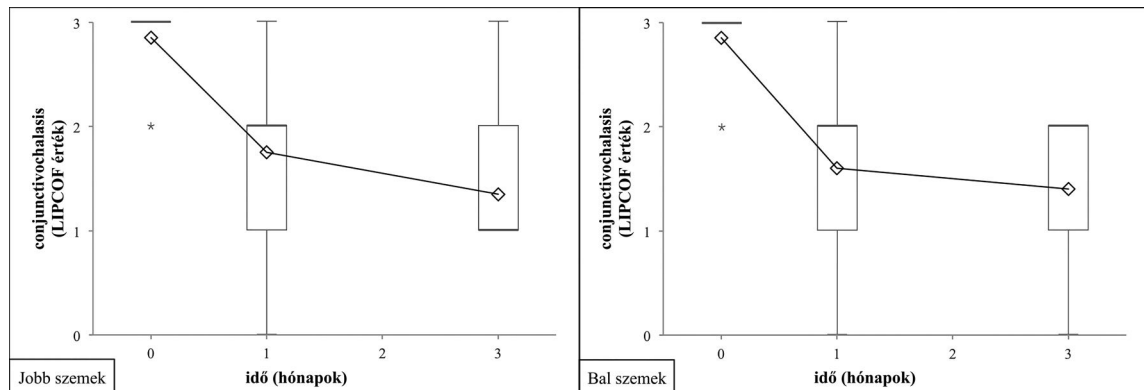
*A LIPCOF értékeket, TFBUT értékeket, Oxford-séma szerinti pontszám értékeket és OSDI értékeket a “Betegek és módszerek” c. részben leírtak alapján mértük és értékeltük statisztikailag. A kezdő értékeket és az 1 hónapos kezelés utáni értékeket az **2. táblázatban** tüntettük fel.

**Az oszlop a medián értékek különbségét mutatja (shift-paraméter) a Wilcoxon-féle előjeles rangpróba szerinti nemparaméteres 95%-os CI értékekkel a LIPCOF, az Oxford-séma szerinti pontszám és az OSDI értékek esetén. A TFBUT értékek esetén a medián különbségét és a 95%-os CI értékeket kétoldali páros T-próba alapján számoltuk.

***A P-értéket a LIPCOF, az Oxford-séma szerinti pontszám és az OSDI értékek esetén a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával a TFBUT értékek esetén pedig kétoldali páros T-próba alapján számoltuk. A szürke négyzetek a nem szignifikáns különbségeket jelölik.

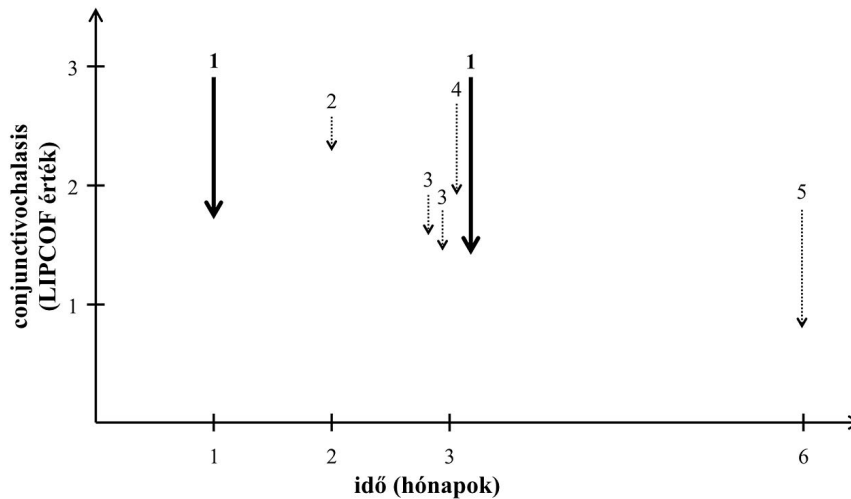
A Conheal® szemcseppekkel való 3 hónapos kezelés után a betegek szemhéjszárazsággal párhuzamos kötőhártyaredőinek (LIPCOF) értéke a kiindulási előrehaladott, mindkét szemén mért $2,9 \pm 0,4$ -es értékhez képest kevesebb, mint a felére, mindkét szemén mért $1,4$ -es értékre csökkent. A 3 hónap után mért LIPCOF érték a jobb szemén $1,4 \pm 0,6$ (medián csökkenés: 2, 95% CI -2,0 és -1,0 között), a bal szemén pedig $1,4 \pm 0,7$ (medián csökkenés: 1, 95% CI -2,0 és -1,0 között) volt. A LIPCOF érték a jobb szemén az egy hónapos kezelést követően is szignifikánsan csökkent. Az egy és a három hónapos

értékek közötti további csökkenés a bal szemeken szignifikáns változás nem volt kimutatható. A három hónapos értékek a kiindulási értékhez képest mindkét szem szignifikáns csökkenést mutattak ($P < 0,001$). (6. ábra, 3. táblázat [Kiss és Németh, 2015]).



6. ábra. A conjunctivochalasis mértékének változása a jobb és a bal szem a szemhéjszárazsággal párhuzamos kötőhártyaredők (LIPCOF) értékeinek mérése alapján egy és három hónapos Conheal[®] szemcseppel történő kezelés után. A Conheal[®] kezelés már egy hónap után is mindkét szem a LIPCOF érték szignifikáns csökkenését okozta. A LIPCOF érték három hónapos kezelés után a jobb szem szignifikánsan, a bal szem pedig szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A három hónapos értékek a kiindulási értékhez képest mindkét szem szignifikáns csökkenést mutattak ($P < 0,001$). Az ábrán a mediánt, az interkvartilis terjedelmet és a szélső értékeket feltüntető box plot ábrázolás látható. A statisztikai elemzést a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával végeztük [Kiss és Németh, 2013; 2015].

A conjunctivochalasis súlyossága LIPCOF értékekben meghatározott mértékének változásait szemléltetendő **7. ábrán** mutatjuk be az irodalomban korábban leírt, evaporatív száraz szemben a LIPCOF-értéket csökkentő liposzóma tartalmú szemsprayvel történő kezelés [Lee és mtsai, 2004; Dausch és mtsai, 2006; Höh és Schwanengel, 2006; Khairuddin és mtsai, 2010] eredményeit saját vizsgálati [Kiss és Németh, 2013; 2015] eredményeink mellett.

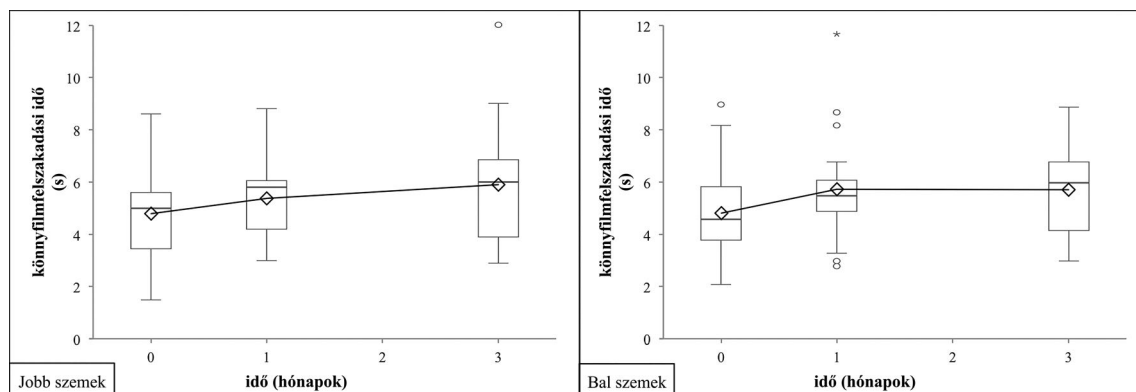


7. ábra. A conjunctivochalasis mértékének változása a szemhéjszállal párhuzamos kötőhártyaredők (LIPCOF) értékeinek mérése alapján különböző szemcsepp kezelések hatására. Az ábra a conjunctivochalasis mértékének a különböző szemcsepp kezelések hatására történt változását mutatja a kezelés időtartamának a függvényében. A pöttyözött nyilak a más munkacsoportok liposzóma tartalmú szemspray (Tears Again, Optima Pharmaceutical GmbH, Németország) kezeléssel kapott eredményeit, a folyamatos nyilak pedig a saját vizsgálatunkban a Conheal[®] kezelés hatására kapott eredményeket mutatják. A nyilak feletti számok a következő vizsgálatokra utalnak: 1, saját vizsgálatunk [Kiss és Németh, 2013; 2015]; 2, Hüh és Schwanengel [2006]; 3, Dausch és mtsai [2006] 1-es és 2-es vizsgálati csoportja; 4, Khairuddin és mtsai [2010]; 5, Lee és mtsai [2004].

6.1.2. A könnyfilmfelszakadási idő változása Conheal[®] kezelés hatására

A betegek száraz szem megbetegedésének további objektív jellemzői közül a könnyfilmfelszakadási idő és a kötő- és szaruhártyahám károsodását mutató lisszamin-zöld festés mérését végeztük el. 3 hónapos Conheal[®] kezelés után a betegek könnyfilmfelszakadási ideje a mindkét szemén mért kezdeti $4,8 \pm 1,9$ szekundumról a jobb szemén $5,9 \pm 2,3$ szekundumra (medián növekedés: 1,1 s, 95% CI 0,2 és 2,0 s között), a bal szemén pedig $5,7 \pm 1,8$ szekundumra nőtt (medián növekedés: 0,9 s, 95% CI 0,3 és 1,5 s között). A könnyfilmfelszakadási idő már az egy hónapos Conheal[®] kezelés után is mindkét szemén szignifikánsan megnőtt. A három hónapos kezelés után tapasztalható további növekedés az egy hónapos értékhez képest már nem volt

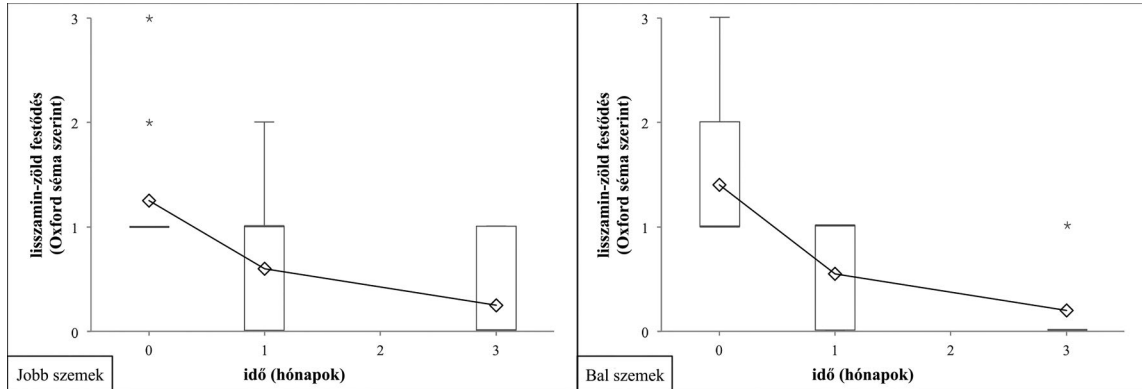
szignifikáns. A két szem változásai között szignifikáns különbséget nem találtunk (**8. ábra, 2. és 3. táblázat** [Kiss és Németh, 2013; 2015]).



8. ábra. A könnyfilmfeszakadási idő változása a jobb és a bal szemben egy és három hónapos Conheal® szemcseppel történő kezelés után. Egy hónapos Conheal® kezelés mindkét szemben a könnyfilmfeszakadási idő szignifikáns növekedését okozta. A három hónapos kezelés után a könnyfilmfeszakadási idő az egy hónap után mért értékhez képest már nem nőtt szignifikánsan tovább. Az ábrán a mediánt, az interkvartilis terjedelmet és a szélső értékeket feltüntető box plot ábrázolás látható. A statisztikai elemzést a páros T-próbával végeztük [Kiss és Németh, 2013; 2015].

6.1.3. A kötő- és szaruhártyahám sérüléseinek változása Conheal® kezelés hatására

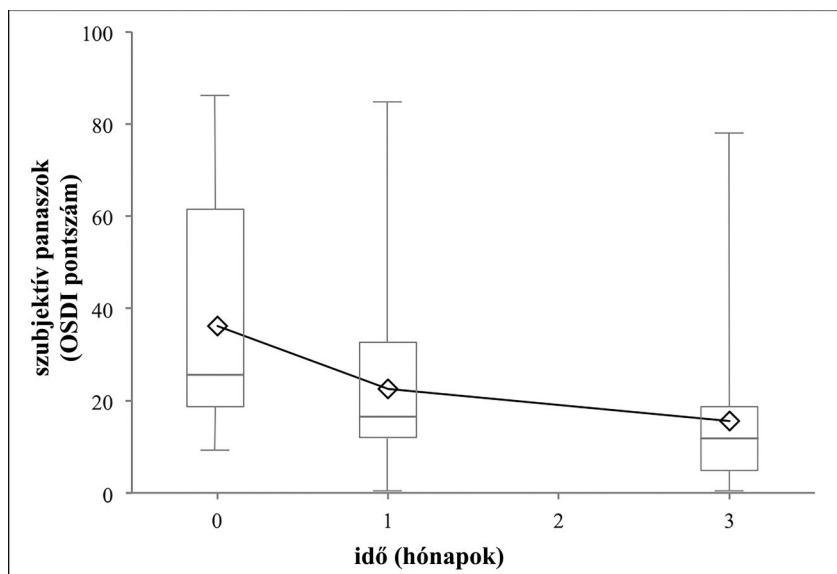
Conheal® kezelés hatására a kötő- és szaruhártyahám károsodását mutató lisszamin-zöld festés értéke már egy hónapos kezelés hatására is szintén szignifikánsan csökkent. A három hónapos kezelés hatására a festődés értéke még további szignifikáns csökkenést mutatott. A csökkenés három hónapos Conheal® kezelés hatására a jobb szemben mért kezdeti Oxford-séma pontszám $1,3 \pm 0,6$ értékről $0,3 \pm 0,4$ értékre (medián csökkenés: 1,0, 95% CI -1,0 és -1,0 között), a bal szemben pedig $1,4 \pm 0,6$ értékről $0,2 \pm 0,4$ értékre csökkent (medián csökkenés: 1,0, 95% CI -1,0 és -1,0 között). A két szem változásai között szignifikáns különbséget nem találtunk ($P > 0,050$; **9. ábra, 2. és 3. táblázat** [Kiss és Németh, 2013; 2015]).



9. ábra. A kötő- és szaruhártya károsodását mutató lisszamin-zöld festés értékei a jobb és a bal szemén egy és három hónapos Conheal[®] szemcseppel történő kezelés után. A Conheal[®] kezelés már egy hónap után is mindkét szemén a lisszamin-zöld festődés szignifikáns csökkenését okozta, mely értéke három hónapos kezelés után mindkét szemén szignifikánsan tovább csökkent. Az ábrán a mediánt, az interkvartilis terjedelmet és a szélső értékeket feltüntető box plot ábrázolás látható. A statisztikai elemzést a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával végeztük [Kiss és Németh, 2013; 2015].

6.1.4. A szubjektív panaszok változása Conheal[®] kezelés hatására

A Conheal[®] kezelés már egy hónap után is a szubjektív panaszok szignifikáns csökkenését okozta. A szubjektív panaszok három hónapos kezelés után további szignifikáns csökkenést mutattak. Három hónapos Conheal[®] kezelés után a betegek szubjektív panaszait leíró szemfelszíni betegség index $36,2 \pm 25,3$ értékről $15,6 \pm 16,7$ értékre csökkent (medián csökkenés: 13,1, 95% CI -25,0 és -8,3 között). Az OSDI kérdőív adatainak nagy szórása az egyéni panaszok szubjektív megítélésének széles skálájából fakad. A szubjektív panaszok értéke minden egyes betegnél csökkent a 3 hónapos kezelés után. A csökkenés mértéke 2,1 és 61,7 OSDI pontszám érték között változott (**10. ábra, 2. és 3. táblázat** [Kiss és Németh, 2013; 2015]).



10. ábra. A betegek szubjektív panaszainak változása egy és három hónapos Conheal[®] szemcseppel történő kezelés után. A Conheal[®] kezelés már egy hónap után is a szubjektív panaszok szignifikáns csökkenését okozta, mely érték három hónapos kezelés után további szignifikáns csökkenést mutatott. Az ábrán a mediánt, az interkvartilis terjedelmet és a szélső értékeket feltüntető box plot ábrázolás látható. A statisztikai elemzést a Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával végeztük [Kiss és Németh, 2013; 2015].

Kiegészítő vizsgálatként külön megvizsgáltuk a LIPCOF és az OSDI értékek változásait akkor, ha azokat csak olyan betegek csoportjára számoljuk ki, akik kezdetben azonos LIPCOF értéket mutattak. A vizsgálatba beválasztott 20 beteg közül 14-nek volt kezdetben 3-as LIPCOF értéke mindkét szemén, 6-nak pedig 3-as LIPCOF értéke volt az egyik szemén és 2-es a másikon. Egyetlen olyan beteg sem volt, akinek 2-es vagy kevesebb kezdeti LIPCOF értéke lett volna mindkét szemén.

Csak egyetlen olyan szem volt a 34-ből (2,94%), amelynek kezdetben 3-as LIPCOF értéke volt, és ez az érték nem csökkent a 3 hónapos Conheal[®] kezelés után. A kezdeti 3-as értékről az esetek 44,1%-ban 2-es értékre, 47,1%-ban pedig 1-es értékre csökkent a LIPCOF skála szerinti conjunctivochalasis mértéke 3 hónapos Conheal[®] kezelést követően. Két szemén (5,9%) a LIPCOF érték nullára való csökkenését tapasztaltuk. A LIPCOF érték mind a 6 olyan szemén 1-re csökkent, amely kezdetben 2-es LIPCOF értéket mutatott.

Az OSDI érték mindkét betegcsoportban szignifikáns csökkenést mutatott. Azon betegek esetén, akik kezdetben mindkét szemükön 3-as LIPCOF értékkel rendelkeztek az OSDI érték a kezdeti 29,6-ról az első hónap után 20,5-re, a három hónapos kezelés után pedig 15,9-re csökkent. Igen érdekes módon az OSDI érték abban a betegcsoportban, akiknek egyik szeme 2-es, a másik szeme pedig 3-as kezdeti LIPCOF értékkel rendelkezett, magasabb volt (51,5), mint azon betegek esetén, akiknek mindkét szeme 3-as kezdeti LIPCOF értékű volt. Ugyanakkor e betegek OSDI értékei is mind az első hónap végére (27,5), mind pedig a harmadik hónap végére (14,8) folyamatos és szignifikáns csökkenést mutattak. A három hónapos kezelés végére a két betegcsoport OSDI értékei között már nem volt szignifikáns eltérés ($P=0,304$).

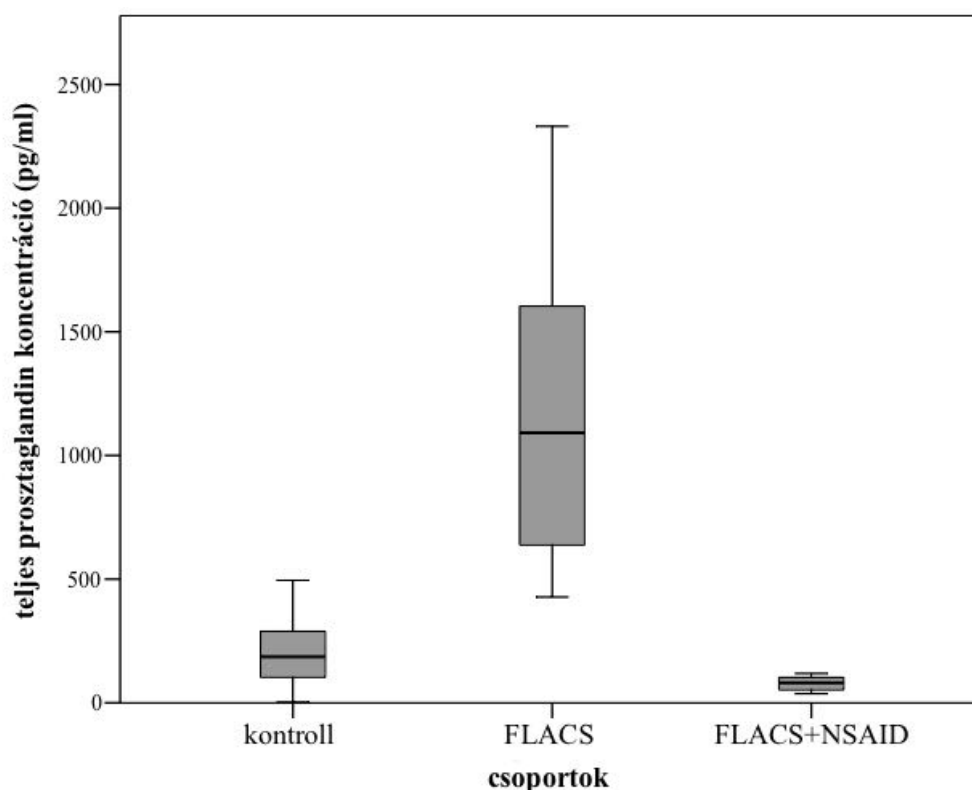
6.2. A csarnokvíz prosztaglandinszintjének emelkedése femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac[®] nem-szteroid gyulladáscsökkentő előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül

Vizsgálataink e részében arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétet megelőző, egynapos, nem-szteroid gyulladáscsökkentő tartalmú szemcsepp (vizsgálatainkban nepafenak) kezelés csökkenti-e a csarnokvíz teljes prosztaglandin tartalmának a Schultz és mtsai [2013] által korábban leírt jelentős megemelkedését. E kérdésnek a megválaszolása azért volt fontos a számunkra, mert a csarnokvíz teljes prosztaglandinszintjének a megemelkedése olyan lokális oxidatív stresszre utalhat, amely hozzájárulhat a pupilla műtét közbeni beszűküléséhez.

6.2.1. A csarnokvíz prosztaglandinszintjének változása femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét során Nevanac[®] előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül

Az NSAID betegcsoport 12 betege a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétet megelőző napon háromszor (reggel, délben és este), valamint a műtét reggelén 8-kor egyszer alkalmazott, egy-egy csepp 0,1% nepafenakot tartalmazó Nevanac[®]

szemcseppkezelést kapott. Az FLACS+NSAID csoport betegei esetén a csarnokvíz teljes proszttaglandin koncentrációja $92,2 \pm 51,7$ g/ml-re csökkent az előkezelést nem kapott femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétes FLACS csoport 12 betegének $1449,1 \pm 1019,7$ pg/ml értékéhez képest. A csarnokvíz teljes proszttaglandinszintjének Nevanac[®] előkezeléssel elért értéke szintén szignifikánsan kisebb volt, mint a Kontroll csoport 12 betegének a femtoszekundum lézeres kezelés nélküli, hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtét előtt levett csarnokvíz mintái $208,8 \pm 140,5$ pg/ml-es teljes proszttaglandin koncentrációja (**11. ábra**) [Kiss és mtsai, 2016; 2016b].



11. ábra. Nepafenak előkezelés normalizálja a csarnokvíz femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után megemelkedett teljes proszttaglandin tartalmát. A box plot ábrázoláson jól látszik, hogy a nepafenak előkezelés teljesen meggátolta ($P < 0,001$ a FLACS+NSAID és a FLACS csoport között) a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után tapasztalható teljes proszttaglandinszint emelkedését a csarnokvízben ($P < 0,001$ a Kontroll csoporthoz képest). A FLACS+NSAID csoport teljes proszttaglandinszintje még a csak hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtétben részesülő Kontroll csoport csarnokvíz proszttaglandin értékénél is szignifikánsan alacsonyabb volt ($P < 0,01$) [Kiss és mtsai, 2016; 2016b].

A FLACS+NSAID csoport prosztaglandinszint értéke szignifikánsan kisebb volt, mint a FLACS csoporté ($P < 0,001$), és még a Kontroll csoporthoz képest is szignifikáns csökkenést mutatott ($P < 0,01$; **11. ábra**) [Kiss és mtsai, 2016; 2016b].

6.2.2. A preoperatív lézer flare fotometria értékei

A Kontroll, FLACS és FLACS+NSAID csoportok lézer flare fotometria értékei a következők voltak: $4,7 \pm 1,8$; $6,1 \pm 2,5$; illetve $7,8 \pm 4,2$. A lézer flare fotometria értékek a normál tartomány értékeit képviselték, és nem mutattak szignifikáns különbséget a három vizsgálati csoportban ($P = 0,08$) [Kiss és mtsai, 2016; 2016b]. A lézer flare fotometria adatai azt igazolták továbbá, hogy a vizsgált 36 betegnél szubklinikai gyulladás nem állt fenn, illetve a vér-csarnokvíz gát működése megfelelő volt.

7. Megbeszélés

7.1. Conheal[®] kezelés jelentősen csökkenti a száraz szem megbetegedés mértékét

Az „Eredmények” című részben összefoglalt vizsgálataink során a 0,015% nátrium hialuronátot és izotóniás glicerint tartalmazó, tartósítószer-mentes Conheal[®] műkönyvek meghatározott ütemű, napi négy cseppentéssel járó alkalmazása már egy hónapi kezelés után szignifikánsan és klinikailag relevánsan csökkentette a száraz szem miatt előrehaladott conjunctivochalasisos betegek állapotának a súlyosságát [Kiss és Németh, 2013]. Az egy hónapos kezelés a betegek (akik közül mindenki korábban már alkalmazott más, a kereskedelmi forgalomban kapható szemcseppet állapotának javítására) mind objektív állapotában (LIPCOF, TF BUT, Oxford-séma szerint lisszamin-zöld festődés) mind szubjektív panaszaiban (OSDI) szignifikáns javulást okozott, ami csaknem minden állapotjelzőben folytatólagosan alkalmazott két hónapos kezelés után szignifikánsan tovább javult.

7.1.1. A kapott eredmények összehasonlítása más korábbi eredményekkel

A Conheal[®] műkönyv alkalmazásával elért eredményeink közül a conjunctivochalasis mértékének a jelentős javulása volt a legfontosabb. Ez a megfigyelés új megfigyelés az irodalomban. A szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők LIPCOF értékeinek csökkenését már korábbi megfigyelések is kimutatták a fokozott könnypárolgással járó (evaporatív) száraz szem megbetegedés liposzóma tartalmú szemspray-vel történő kezelése során [Lee és mtsai, 2004; Dausch és mtsai, 2006; Höh és Schwanengel, 2006; Khairuddin és mtsai, 2010]. Tanulmányunk [Kiss és Németh, 2013; 2015] volt azonban az első, amely a keratoconjunctivitis sicca miatt kialakult conjunctivochalasisban szenvedő betegek lipid cseppeket nem tartalmazó kezeléséről számolt be. Eredményeink klinikai fontossága abban fogalmazható meg, hogy létezik olyan konzervatív terápia (nátrium hialuronát és glicerin tartalmú szemcsepp), amely alkalmazásával olyan mértékű javulást érhető el a conjunctivochalasis súlyosságában, hogy a betegek kezelés

előtti állapotában egyes esetekben indokolt sebészeti beavatkozás [Zhang és mtsai, 2013] elkerülhetővé válik, tehát a sebészi beavatkozás szükségességét felvető LIPCOF 3 vagy 3+ (4) fokozatú conjunctivochalasis a konzervatív kezeléssel uralható 2 vagy annál alacsonyabb fokozatra csökkenthető. A conjunctivochalasis drasztikus csökkentése mellett az alkalmazott Conheal[®] szemcsepp kezelés a betegek kötő- és szaruhártyahám károsodásának szignifikáns és nagyfokú csökkenésével, a könnyfilmfelszakadási idő szignifikáns növekedésével, valamint a betegek szubjektív panaszainak átlagosan kevesebb, mint a felére való mérséklődésével is járt. A vizsgálat során mellékhatással nem találkoztunk, a húsz betegből összesen két beteg panaszkodott a szemhéjak „csúszos, ragacos” érzéséről, de e két beteg is végig részt vett a vizsgálatban.

A **7. ábra** (45. oldal) adataiból látható, hogy a Conheal[®] szemcseppel történő kezelés súlyosabb esetekben is a LIPCOF érték nagyobb átlagos csökkenéséhez vezetett, mint a korábban alkalmazott szemészeti készítmények. Az eredmények értékeléséhez fontos megemlítenünk azt, hogy a korábbi tanulmányokban a száraz szembetegségben szenvedő betegeket a könnyfilm stabilitása és nem a conjunctivochalasis súlyossága alapján diagnosztizálták. Mindemellett a LIPCOF érték változása kisebb volt e tanulmányokban, mint a vizsgálatunkban alkalmazott Conheal[®] szemcseppel történő kezelés után.

A kapott eredményeink összhangban vannak egy korábbi, az általunk használt szemcsepp összetételével azonos összetételű szemcseppet alkalmazó klinikai tanulmány [Solomon és Merin, 1998] eredményeivel is. Ebben az egy és kéthetes kezelést alkalmazó, 25 betegen végzett vizsgálatban szintén kimutatták, hogy a nátrium hialuronátot és glicerint tartalmazó szemcsepp használata csökkentette a kötő- és szaruhártyahám károsodását (amelyet Solomon és Merin [1998] bengál vörös festéssel mérték), valamint a betegek szubjektív panaszait. Ugyanakkor e korábbi vizsgálatban nem mérték a conjunctivochalasis súlyosságának fokát, amelynek dramatikus változása munkánk legfontosabb, új eredménye.

A korábbi, nátrium hialuronát tartalmú szemcseppet alkalmazó vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az általunk alkalmazott szemcsepp egyik komponensével történő kezelés ugyancsak a kötő- és szaruhártyahám károsodásainak csökkenéséhez (Vogel és mtsai [2010], 444 beteg placebo-kontrollos vizsgálata 0,18% nátrium hialuronát tartalmú

szemcsepp egy hétig történő adásával) vezet.

Mengher és mtsai [1986] 10 betegen végzett vizsgálata szerint 0,1%-os nátrium hialuronát tartalmú szemcsepp már egy alkalommal történő adása után a könnyfilmfelszakadási idő szignifikánsan megnövekedett. A saját eredményeinkhez hasonlóan mindkét korábbi vizsgálat során a betegek szubjektív panaszai szignifikánsan csökkentek. 0,18% nátrium hialuronátot tartalmazó szemcsepp hasonló, a nem-invazív és az invazív módon mért könnyfilmfelszakadási időt egyaránt növelő hatásait írták le más, későbbi vizsgálatok is [Johnson és mtsai, 2006; 2008].

A könnyfilmfelszakadási idő növekedését az általunk alkalmazott Conheal[®] szemcsepp másik komponensét, glicerint tartalmazó (Optive[®]) szemcseppekkel történt korábbi vizsgálatban is kimutatták [Kaercher és mtsai, 2009]. A 4338 betegen 2-4 hétig történő kezelés a könnyfilmfelszakadási idő szignifikáns növekedését és a szubjektív panaszok szignifikáns csökkenését mutatta – összhangban a saját eredményeinkkel. Ezekhez hasonló eredményekre jutottak Gensheimer és mtsai [2012] is, akik 1%-os glicerint tartalmazó szemcseppeknek a nem-invazív és az invazív módon mért könnyfilmfelszakadási időt egyaránt megnövelő hatásairól számoltak be.

Eredményeink alapján a könnyfilmfelszakadási idő mindkét szem körülbelül 20%-kal megnyúlt, az eredmény statisztikailag szignifikáns, azonban az egészséges, 10 másodpercnél hosszabb könnyfilmfelszakadási időnél továbbra is rövidebb. A szemcsepp jótékony fő hatását nem ezen érték javulásának tulajdonítjuk.

A fenti eredményekkel összhangban, a saját vizsgálatainkban is a betegek szubjektív az OSDI kérdőívvel [Schiffman és mtsai, 2000] mért panaszai szignifikánsan (átlagos értékükben kevesebb, mint a felére) csökkentek. Ez a megfigyelésünk összhangban van a Németh és mtsai [2012] által korábban leírt, a conjunctivochalasis LIPCOF értékben mért foka és a szubjektív panaszok mértéke között talált összefüggéssel.

7.1.2. A kapott eredmények lehetséges okai

A magas lisszamin-zöld festődéssel járó, súlyos conjunctivochalasisban Fodor és mtsai [2010] eredményei alapján ismert, hogy az immunstimulációs, gyulladáscsökkentő folyamatok egyik markereként ismert humán leukocita antigén-DR (HLA-DR) szintje megemelkedik a kötőhártya hámsejtjeiben. Ezekből az eredményekből kiindulva

elképzeltető, hogy a Conheal[®] kezelés csökkenti e sejtek HLA-DR expresszióját. Ez annál is valószínűbb, hiszen a Conheal[®] cseppek egyik alkotóeleme, a glicerin, keratocitákban Bíró és mtsai [2013] eredményei alapján csökkentette a Toll-like receptor 2 és 3 (TLR2 és TLR3) aktivációjának mértékét, és így a HLA-DR kifejeződését. Az általunk alkalmazott Conheal[®] cseppek másik alkotóeleme, 0,15% nátrium hialuronát Sanchez és mtsai [2010] 15 betegen történő 1 hónapos vizsgálatában a HLA-DR szint csökkenését, és ezzel egyidejűen a fluoreszcein festődés csökkenését, valamint a könnyfilmfelszakadási idő növekedését okozta.

Fontos megemlíteni, hogy korábbi vizsgálatokban 0,1% klobetazon butírat (kortikoszteroid) tartalmú szemcseppek 40 Sjögren szindrómás betegen történő alkalmazásával szintén a HLA-DR szint csökkenését és ezzel párhuzamosan (a saját vizsgálatainkban is mért) lisszamin-zöld festődés csökkenését, valamint a könnyfilmfelszakadási idő növekedését detektálták [Aragona és mtsai, 2013]. Ezzel összhangban Liu és mtsai [2012] a nem-szteroid gyulladáscsökkentő, 0,1% pranoprofen tartalmú szemcseppek 30 száraz szem megbetegedésben szenvedő betegen 15 és 30 nap alkalmazást követően ugyancsak a HLA-DR szint csökkenését és ezzel párhuzamosan 15 nap után a lisszamin-zöld festődés csökkenését, a könnyfilmfelszakadási idő növekedését és az OSDI kérdőívvel mért szubjektív panaszok csökkenését detektálták. Mindezen vizsgálati eredményeket összefoglalva valószínűsíthető, hogy a Conheal[®] cseppek alkalmazása kortikoszteroid [Aragona és mtsai, 2013] vagy más nem-szteroid gyulladáscsökkentő tartalmú szemcsepp [Liu és mtsai, 2012] alkalmazása nélkül is csökkentheti a HLA-DR szintet. A HLA-DR szint csökkenése a Conheal[®] szemcseppek hatásmechanizmusának fontos alkotóeleme lehet. E feltételezés megerősítéséhez vagy cáfolatához további kísérletes munka szükséges.

A conjunctivochalasisban szenvedő betegek könnyének proteomikai elemzése [Zhang és mtsai, 2009] kimutatta, hogy az apoptózisban és a gyulladásos folyamatokban résztvevő fehérjék, valamint a defenzin mennyisége megnő e betegek könnyében. További vizsgálatok szükségesek annak az eldöntésére, hogy a fenti változások a súlyos conjunctivochalasis következményei voltak-e, avagy maguk is hozzájárultak a nagymértékű conjunctivochalasis kialakulásához.

Régebbi vizsgálatokból ismert, hogy a hialuronsav megköti a vizet a szemfelszínen, és

így hozzájárul a szemfelszín síkosságának a növekedéséhez [Rah, 2011]. A karbomerek és a hialuronsav a mucin réteghez jól kötődnek, hosszú ideig maradnak a szemfelszínen, a szemcseppek aktív hatóanyagainak biológiai hasznosíthatóságát így növelni képesek [Wilson és mtsai, 2001]. A hialuronsav és a karbomer tartalmú szemcseppek közül a hialuronsav tartalmú cseppek hatékonyabban fejlesztik a szemfelszíni paramétereket [Williams és mtsai, 2012]. E hatások minden bizonnyal szintén hozzájárulhattak a Conheal[®] cseppek hatékonyságához a súlyos conjunctivochalasisban szenvedő betegeken. További vizsgálatok szükségesek annak az eldöntésére, hogy a nátrium hialuronát és a glicerint általános, kedvező szemfelületi hatásai, és esetleges a HLA-DR-t, illetve más, az apoptózisban és a gyulladásos folyamatokban szerepet játszó fehérjéket érintő specifikus hatásai mennyiben járulhattak hozzá a szemcseppek a conjunctivochalasis súlyosságát dramatikusan csökkentő, kedvező klinikai hatásaihoz.

7.1.3. A kapott eredmények jelentősége és lehetséges terápiás következményei

Eredményeink legfontosabb klinikai jelentősége abban áll, hogy a betegek kezdeti, igen súlyos, műtéti beavatkozást egyes esetekben szükségessé tevő [Zhang és mtsai, 2013] conjunctivochalasis fokáról, a Conheal[®] szemcseppel történő már egy hónapos kezelés is a conjunctivochalasis fokát a konzervatív terápiával uralható mértékre csökkentette le. Ezzel összhangban a további két hónapon át folytatódó Conheal[®] szemcsepp kezelés tovább javította a betegek állapotát mind a vizsgálat elsődleges végpontjában, a conjunctivochalasis mértékében, mind pedig a vizsgálat további jellemzőiben, így a kötő- és szaruhártya károsodásainak mértékét mutató lisszamin-zöld festődés értékének további szignifikáns csökkenésében és a szubjektív panaszok további szignifikáns mérséklődésében. A súlyos conjunctivochalasis kezelésére a sebészeti beavatkozások és más invazív kötőhártya-plasztikai terápiák egész sora fejlődött ki. Ezek példaként a szemhéjszállal párhuzamos kötőhártyaredők argon-lézerrel [Yang és Choi, 2013], illetve hőkauterizációval [Nakasato és mtsai, 2012] is megszüntethetőek. Vizsgálataink annak az esélyét mutatják meg, hogy konzervatív terápia (szemcsepp) alkalmazásával ezen invazív beavatkozások elkerülhetőek.

A vizsgálatainkban alkalmazott Conheal[®] szemcsepp összetevőit, a nátrium hialuronátot és a glicerint már hosszú ideje korábbi vizsgálatok külön-külön is [Rah, 2011; Baeyens

és mtsai, 2012; López-García és mtsai, 2014] és együttesen is [Solomon és Merin, 1998] biztonságos kezelésnek írták le. E megfigyelésekkel összhangban a kezelés mellékhatásai, vagy nem kívánt hatásai a saját vizsgálatunk során sem jelentkeztek.

A használt Conheal[®] készítmény tartósítószer-mentes szemcsepp. A tartósítószer-mentes műkönyvek alkalmazása krónikus használatuk miatt általánosan célszerűbb, mint a tartósítószeret tartalmazó műkönyvé, még az újabban alkalmazott, modern tartósítószeres esetén is [Xu és mtsai, 2013]. A tartósítószer-mentes műkönyvek alkalmazása a napi kiszerezésű szemcseppek esetén (mint amilyen a vizsgálatunkban alkalmazott Conheal[®] szemcsepp volt) biztonságos, hiszen ilyen kiszerezésben a szemcseppek nem fertőződnek be 24 órán belül [Su és mtsai, 2005]. A napi kiszerezés a betegek együttműködésének mértékét is növeli, hiszen a sok esetben igen idős beteget a naponta újra előveendő és kinyitandó szemcsepp automatikusan emlékezteti a szemcsepp alkalmazásának folyamatosságára.

A conjunctivochalasis elterjedésének mértékéről viszonylag kevés vizsgálati adat áll a rendelkezésünkre. Egy sanghaji tanulmány [Zhang és mtsai, 2011] rámutatott arra, hogy 60 év felett az emberek 4%-nak volt „igen súlyos” (3-as LIPCOF értékű) conjunctivochalasisa, mely műtéti beavatkozást igényelhet. E betegekből legalább 6% (a 60 év feletti teljes populáció 0,25%-a) műtéti beavatkozást igényelt. A 60 év feletti 16%-nak volt „súlyos” (2-es LIPCOF értékű) conjunctivochalasisa, így a 2-es és 3-as értékű súlyos conjunctivochalasis együttes előfordulási értéke a 60 év feletti betegek ötödére volt jellemző. Az Európai Unióban a lakosság 20%-a 65 éven felüli [Eurostat, 2014]. Ezekből az adatokból arra lehet következtetni, hogy az Európai Unió teljes lakosságának mintegy 0,8%-nak van „igen súlyos”, 3-as LIPCOF értékű conjunctivochalasisa, mely műtéti indikációt jelenthet, a populáció 0,03%-ban a panaszok csökkentésére invazív kezeléssel lehetséges. Az Európai Unió populációjának további 3,2%-a rendelkezhet „súlyos” (2-es LIPCOF értékű) conjunctivochalasis-szal, így összesen a súlyos (2 vagy annál nagyobb LIPCOF értékű) betegek aránya az EU-ban 4%-ra tehető.

Mivel a száraz szem panaszok a különböző vizsgálatok szerint a teljes populáció 5,5-től 33,7%-ban fordulhatnak elő (ahol az átlagos, az adott tanulmányban résztvevők számára súlyozott előfordulási arány 10,3%) [Smith és mtsai, 2007], azt feltételezhetjük, hogy a

conjunctivochalasis által okozott száraz szem megbetegedés az összes száraz szem megbetegedésnek mintegy harmada lehet.

A conjunctivochalasiszt dramatikusan csökkentő eredményeink klinikai jelentőségének értékelése során fontos azt is megemlítenünk, hogy a vizsgált betegek mindegyike már korábban is alkalmazott valamilyen, a kereskedelmi forgalomban kapható műkönyvet a száraz szem tüneteinek enyhítésére. A vizsgálatunk kezdő időpontjában megfigyelt, rendkívül súlyos, $2,9 \pm 0,4$ átlagos LIPCOF értékkel jellemezhető conjunctivochalasis ezen megelőző kezeléseik ellenére alakult ki, illetve maradt fenn. Ez a tény egyrészt önkontrollos vizsgálattá teszi a vizsgálatunkat, másrészt pedig (a **7. ábra** (45. oldal) adataival összefüggésben is) azt mutatja meg, hogy a nátrium hialuronátot és glicerint együttesen tartalmazó Conheal[®] szemcseppkezelés hatékonyabb gyógyító hatást fejt ki a súlyos conjunctivochalasisban szenvedő betegekre, mint a korábban alkalmazott liposzóma spray (Tears Again, Optima Pharmaceutical GmbH, Németország) eljárások, illetve a betegek által „ad hoc” alkalmazott más szemcseppek.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a keratoconjunctivitis sicca miatt előrehaladott conjunctivochalasisos betegek esetén a 0,015% nátrium-hialuronátot és izotóniás glicerint tartalmazó Conheal[®] szemcseppel történő rendszeres kezelés már egy hónap után is a conjunctivochalasis mértékét a műtéti beavatkozást indokoló 3-as LIPCOF értékről a konzervatív kezeléssel uralható 2-es vagy az alatti LIPCOF értékre csökkentette. Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a látással összefüggő életminőség konzervatív terápiákkal még előrehaladott conjunctivochalasis esetén is számottevően javítható.

7.2. A nepafenak előkezelés meggátolja a csarnokvíz prosztaglandinszintjének femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után tapasztalható emelkedését

Az „Eredmények” című részben összefoglalt vizsgálatainkban a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétet megelőző napon háromszor, valamint a műtét reggelén egyszer alkalmazott, 0,1% nepafenakot tartalmazó Nevanac[®] szemcsepp előkezelés a

csarnokvíz teljes proszttaglandin tartalmát szignifikánsan, $92,2 \pm 51,7$ pg/ml-re csökkentette a NSAID-vel nem kezelt betegeknek a kontroll értékhez képest jelentősen megemelkedett, $1449,1 \pm 1019,7$ pg/ml értékéhez képest. A csarnokvíz teljes proszttaglandinszintjének Nevanac[®] előkezelés után kapott értéke kisebb volt, mint a femtoszekundum lézerkezelés nélküli, hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtét előtt levett csarnokvíz minták teljes proszttaglandin koncentrációja [Kiss és mtsai, 2016; 2016b].

7.2.1. A kapott eredmények összehasonlítása más korábbi eredményekkel

Eredményeink [Kiss és mtsai, 2016; 2016b] megerősítették a korábban az irodalomban Schultz és mtsai [2013; 2015] által közölt eredményeket, amely szerint a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során a csarnokvíz teljes proszttaglandin tartalma jelentősen megemelkedik. Az általunk kapott eredményekben a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtéten áteső betegek csarnokvíz mintáinak teljes proszttaglandinszintje hasonlóképpen nagy szórást mutatott, mint a korábbi adatok [Schultz és mtsai, 2013; 2015]. Az eredmények nagy szórása a közölt lézer-energia abszorpciójának betegenként igen eltérő fokára, valamint a femtoszekundum lézerrel történő kezelés közben keletkező mikro gázbuborékok eltérő mértékére és a szivárványhártyához történő változatos ütközési valószínűségére [Nagy, 2009; Nagy és mtsai, 2009; 2014; 2015] vezethető vissza.

Eredményeink klinikai szempontból is jelentős, új megfigyelése az volt, hogy elsőként írtuk le a csarnokvíz femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során megemelkedő proszttaglandinszintjének csökkenthetőségét nem-szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID) tartalmazó szemcseppel történő előkezeléssel [Kiss és mtsai, 2016; 2016b]. Eredményeinket Schultz és mtsai a cikkünk benyújtása után négy hónappal verifikálták [Schultz és mtsai, 2015b]. Az új eredmények jelentősége abban áll, hogy az NSAID előkezelés (esetünkben 0,1% nepafenakot tartalmazó Nevanac[®] cseppekkel) a femtoszekundum lézerkezelés által okozott proszttaglandinszint növekedését teljes mértékben kivédte, sőt a csarnokvíz proszttaglandinszintjét a femtoszekundum lézeres kezelést nem kapó, kontroll csoport értéke alá csökkentette [Kiss és mtsai, 2016; 2016b].

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a szem elülső szegmensének beavatkozásai, így pl. a YAG-iridotómia, a csarnokvíz teljes proszttaglandinszintjének a megemelkedéséhez vezetnek [Rosner és mtsai, 1988]. Eredményeink a korábbi vizsgálatokkal [Schultz és mtsai, 2013; 2015] összhangban tovább erősítik e megfigyeléseket.

Az alkalmazott sebészeti technika mellett a csarnokvíz proszttaglandinszintjét csak a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét közben tudtuk megmérni, így a csarnokvíz proszttaglandinszintjének a fakoemulzifikációt követő értékéről nincsenek közvetlen információink. Ugyanakkor a proszttaglandinszintnek az irodalmi adatokban [Rosner és mtsai, 1988; Schultz és mtsai, 2013; 2015] valamint saját méréseinkben [Kiss és mtsai, 2016; 2016b] kapott igen jelentős megemelkedése egybevetve a reziduális epitélsejtek korábbi kísérletekben kapott megemelkedett proszttaglandinszintjével [Nishi és mtsai, 1992] nagyon erősen valószínűsíti azt, hogy a csarnokvíz proszttaglandinszintje a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után is emelkedett maradhat.

7.2.2. A proszttaglandinszint változásainak lehetséges okai

A csarnokvíz proszttaglandinszintje femtoszekundum lézer [Schultz és mtsai, 2013; 2015; Kiss és mtsai, 2016], valamint más elülső szegmenszi lézeres beavatkozások hatására [Rosner és mtsai, 1988] jelentősen megnő. A növekedés lehetséges okaként 67 betegen Schultz és mtsai [2015] a femtoszekundum lézer kapszulotómiát azonosították. Vizsgálatukban a femtoszekundum lézeres lencse fragmentáció nem okozta a csarnokvíz proszttaglandinszintjének szignifikáns növekedését. A proszttaglandinszint növekedésének pontos mechanizmusa nem ismert. A femtoszekundum lézer által okozott mikro gázbuborékok ütközése a szem szöveteihez és a lokális energianövekedés [Nagy és mtsai, 2009; 2014] minden bizonnyal fontos szerepet játszanak a folyamat kiváltásában. Amennyiben a keletkező gázbuborékok a lencsetokon belül maradnak, nem fejtenek ki mechanikus hatást egymásra, mint a kapszulotómia során az elülső csarnokban megjelenő légbuborékok, ezáltal a proszttaglandinszint emelkedés elmaradhat. A femtoszekundum lézerek kisebb energiát igénylő, precízebb illesztést lehetővé tevő továbbfejlesztése [Nagy és mtsai, 2015] minden bizonnyal segíthet a kezelés által okozott proszttaglandinszint növekedés csökkentésében. Ennek a feltételezésnek az igazolása további klinikai vizsgálatokat igényel.

Érdekes feltételezésre engednek következtetni azok a vizsgálatok, amelyek az epekő, vesekő és más kezelésekben alkalmazott sokk-hullám terápiák prosztaglandinszintet növelő hatásáról számoltak be [Horgan és mtsai, 1993; Hasanoğlu és mtsai, 1994]. Ezeknek az ultrahangot, elektrohidraulikus, mechanikus, de újabban lézeres impulzusokat is alkalmazó terápiáknak („laser lithotripsy”) a prosztaglandinszint növekedésével előidézett gyulladásos jelenségek gyakori káros utóhatásai. Már igen korai tanulmányok kimutatták, hogy az NSAID kezelés ezeket a hatásokat jelentős részben kivédi [Cole és mtsai, 1989]. Ugyan a sokk-hullám terápiák más jellegű sokk-hullámokat alkalmaznak, mint a femtoszekundum lézerkezelés, a stressz válasz, és ezen belül a prosztaglandinszint emelkedését is magában foglaló oxidatív stressz általános jellege arra enged következtetni, hogy a femtoszekundum lézerek a kapszulektómia közben keltett pulzáló „sokk-hullámok” is hozzájárulhatnak a csarnokvíz megemelkedett prosztaglandinszintjéhez.

Az NSAID-k a prosztaglandinszint növekedését a COX-1 és COX-2 enzimek gátlása révén akadályozzák meg. A különböző NSAID-k eltérő hatékonysággal gátolják a két COX izoenzimet. A vizsgálatainkban alkalmazott Nevanac[®] hatóanyaga, a nepafenak, amely a ténylegesen ható amfenak előanyaga, a COX-2-nek számos vizsgálatban valamivel erősebb gátlószere, mint a COX-1-nek. Más NSAID-k, mint pl. a brómfenak vagy a ketorolak inkább a COX-1-t gátolják, mint a COX-2-t [Walters és mtsai, 2007; Jones és Neville, 2013; Bucolo és mtsai, 2014; Kida és mtsai, 2014]. További vizsgálatok szükségesek annak az eldöntésére, hogy a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét kapszulektómiás lépése inkább a COX-1 vagy a COX-2 aktiválásához vezet. Annak az eldöntéséhez is további vizsgálatok szükségesek, hogy az észlelt prosztaglandin koncentráció emelkedést gátló NSAID hatás még erősebben, vagy gyengébben jelentkezik más NSAID-k alkalmazása esetén, mint a vizsgálatunkban használt nepafenak.

7.2.3. A prosztaglandinszint változásainak lehetséges következményei

A csarnokvíz prosztaglandinszintje jelentős megemelkedése femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek után [Schultz és mtsai, 2013; 2015; Kiss és mtsai, 2016; 2016b] klinikailag fontos és releváns adat, mivel a prosztaglandinok szerepe jól

ismert a pupilla műtét közbeni beszűkülésében, az elülső szegmens gyulladással járó folyamataiban, a prosztaglandin-mediált érpermeabilitás fokozódásban és a cisztoid makulaödéma kialakulásában [Lindstrom és Kim, 2006]. Korábbi tanulmányok igazolták [Scholl és mtsai, 2010], hogy a szürkehályog-műtétek során tapasztalt prosztaglandinszint emelkedés fontos szerepet játszik a műtétek után esetenként jelentkező makulaödéma kialakulásában. Munkánk [Kiss és mtsai, 2016; 2016b] e korábbi vizsgálatok eredményeivel egybevetve felveti annak a lehetőségét, hogy a csarnokvíz prosztaglandinszintjének az NSAID előkezelés által okozott gátlása számottevően hozzájárulhat a műtétek utáni gyulladás [Lindstrom és Kim, 2006], fájdalom [Jones és Neville, 2013] és további szövődmények csökkentéséhez.

7.2.4. Az eredmények lehetséges terápiás következményei

A szürkehályog-műtétek lehetséges komplikációi közül a klinikailag releváns, posztoperatív cisztoid makulaödéma (Irvine-Gass szindróma) csak viszonylag ritkán, az esetek 0,1%-tól 2,35%-ban előforduló komplikáció [Henderson és mtsai, 2007; Loewenstein és Zur, 2010]. Ugyanakkor a makula vastagsága klinikailag releváns panaszokat nem okozó módon a szürkehályog-műtétek után gyakran megnőhet [Perente és mtsai, 2007; von Jagow és mtsai, 2007; Biró és mtsai, 2008]. A makula vastagságának átmeneti növekedése hasonló [Ecsedy és mtsai, 2011; Conrad-Hengerer és mtsai, 2014] vagy kisebb [Nagy és mtsai, 2012] femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek után, mint a femtoszekundum lézeres kezelést nem alkalmazó, hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtési technikákban.

Korábbi tanulmányokból ismert, hogy a szemműtétek előtt alkalmazott NSAID (pl. diklofenák) kivédheti a műtét után jelentkező gyulladással járó folyamatokat [Roberts, 1996]. Későbbi tanulmányok igazolták, hogy a gyulladással járó folyamatok és a makulaödéma szürkehályog-műtét utáni előfordulását a műtét előtti [Kessel és mtsai, 2014] és utáni [Sivaprasad és mtsai, 2012] NSAID kezelés csökkentheti [Lindstrom és Kim, 2006]. Mindezek mellett Az NSAID-k ismert módon csökkentik a szemműtétek utáni fájdalomérzetet is [Lindstrom és Kim, 2006; Jones és Neville, 2013].

A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során jelentkező miózis a szürkehályog-műtét fakoemulzifikációs szakaszát nehezítő ismert szövődmény [Nagy és

mtsai, 2014; Diakonis és mtsai, 2016]. A kötőhártya helyi bevézérései, a kapszulutómia folytonosságát megtörő vékony szöveti hidak fennmaradása a femtoszekundum lézeres szürkehályog-műtétek szövődmény lehetőségei lehetnek [Nagy és mtsai, 2014].

Vizsgálataink [Kiss és mtsai, 2016; 2016b] e feltételezéseket a molekuláris mechanizmus szintjén megerősítették, és az NSAID-knek a miózis kivédésében mutatott hatásának további klinikai vizsgálatait indokolják.

Vizsgálataink a fentiekkel egybevetve felvetik annak az indokoltságát, hogy a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek alacsony incidenciájú szövődményeinek további csökkentésére a műtétek előtt rendszeresen NSAID kezelésre kerüljön sor, azaz az NSAID szemcseppek a femtolézeres szürkehályog-műtétek protokoll részévé váljanak.

A vizsgálataink során Nevanacot[®] alkalmaztunk, mely a prosztaglandinszint emelkedés kivédésére hatékonynak bizonyult. A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek előtt rendszeresen alkalmazott NSAID megfelelő típusának kiválasztására azonban további klinikai vizsgálatok szükségesek.

Az NSAID-k eltérő farmakokinetikája [Bucci és mtsai, 2007; Walters és mtsai, 2007; Jones és Neville, 2013; Bucolo és mtsai, 2014; Kida és mtsai, 2014] az alkalmazás időpontjának megválasztásában is nagy elővigyázatosságot igényel. Korábbi tanulmányok igazolták [Roberts, 1996; O'Brien, 2005], hogy az NSAID egy napig a műtét előtt történő alkalmazása megnövelheti a kezelés hatékonyságát. Ez volt az oka annak, hogy vizsgálatainkban az NSAID kezelésnek már a műtét előtti napon való megkezdése mellett döntöttünk. Ugyanakkor a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek előtt rendszeresen alkalmazott NSAID kezelés megfelelő kezelési protokolljának kiválasztásához további klinikai vizsgálatok szükségesek.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a csarnokvíz teljes prosztaglandinszintjének a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek előtti nepafenak előkezelés hatására a vizsgálatainkban megfigyelt drasztikus csökkenése felveti annak a lehetőségét, hogy a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek előtt rendszeresen NSAID előkezelést rendeljünk a betegeknek azért, hogy a műtét közbeni pupillaszűkületet kivédjük, és a miózis előfordulási gyakoriságát a hagyományos fakoemulzifikációs műtét során tapasztalt incidenciához közelítsük.

8. Következtetések – új eredmények

Doktori munkám legfontosabb új eredményei a következőkben foglalhatók össze.

1. A 0,015% nátrium-hilauronátot és izotóniás glicerint tartalmazó, Conheal[®] szemcseppel történő egy, illetve három hónapos rendszeres kezelés szignifikánsan és klinikailag relevánsan csökkentette a keratoconjunctivitis sicca miatt előrehaladott conjunctivochalasisztól szenvedő betegek állapotának a súlyosságát.
 - a. E vizsgálataim legfontosabb eredményeként három hónapos kezelés után a betegek szemhéjszélességével párhuzamos kötőhártyaredőinek (LIPCOF) értéke a csaknem maximális, műtéti beavatkozás szükségességét felvető, értékről kevesebb, mint a felére, a műtéti beavatkozást nem igénylő, értékre csökkent.
 - b. A betegek könnyfilmfelszakadási ideje 3 hónapos kezelés után a mindkét szemben 20%-kal megnőtt.
 - c. A kötő- és szaruhártya károsodását mutató lisszamin-zöld festődés 0,2-0,3 értékre csökkent a kezelés hatására.
 - d. A betegek szubjektív panaszait leíró szemfelszíni betegség index kevesebb, mint a felére csökkent.
2. A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétet megelőző napon háromszor, valamint a műtét reggelén egyszer alkalmazott, 0,1% nepafenakot tartalmazó Nevanac[®] szemcsepp kezelés után a csarnokvíz minták prosztaglandin koncentrációja az előkezelésben nem részesülő betegek értékéhez képest szignifikánsan alacsonyabb. Továbbá a csarnokvíz prosztaglandinszintjének Nevanac[®] előkezeléssel elért értéke kisebb volt, mint a femtoszekundum lézeres kezelés nélküli, hagyományos fakoemulzifikációs szürkehályog-műtét előtt levett csarnokvíz minták prosztaglandin koncentrációja [Kiss és mtsai, 2016, 2016b].

Az 1.a-1.d. pontban leírt változások mindegyike szignifikáns különbség volt. A conjunctivochalasiszt jellemző LIPCOF értékek már egy hónapos kezelés után is a műtéti beavatkozás szükségességét felvető 3-as fokozatot közelítő 2,9-es átlagos értékről a jobb, illetve bal szemben a műtéti beavatkozást nem indokoló 2-es vagy alacsonyabb, jelen esetben átlagosan 1,8-re és 1,6-re csökkentek. A száraz szem megbetegedés

súlyosságának többi jellemzője is szignifikáns javulást mutatott már egy hónapos kezelés után. Az eredmények „post hoc” power analízise azt mutatta, hogy a vizsgálat során alkalmazott betegszám (20 fő) elegendő volt a klinikailag releváns következtetések levonására [Kiss és Németh, 2013; 2015]. A vizsgált szemcseppel kapcsolatos korábbi tanulmány a conjunctivochalasis mértékét nem vizsgálta [Solomon és Merin, 1998], a LIPCOF-redők számát csökkentő egyetlen fajta konzervatív kezelés liposzóma tartalmú szemspray-vel evaporatív száraz szem kezelésére jelent meg az irodalomban korábban közölt 4 közleményben, amelyek mindegyike szerényebb eredményekkel bírt mint a mi vizsgálataink [Lee és mtsai, 2004; Dausch és mtsai, 2006; Höh és Schwanengel, 2006; Khairuddin és mtsai, 2010] [7. ábra, 45. oldal]. Közleményeinkben keratoconjunctivitis siccaiban elsőként írtunk le a conjunctivochalasis kezelésére konzervatív gyógymódot.

A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtéttel kapcsolatos vizsgálataink alapján az irodalomban elsőként írtuk le, hogy a femtoszekundum lézeres előkezelés prosztaglandinszintet emelő hatása egynapos szemcsepp előkezeléssel megelőzhető. Eredményeinket az irodalomban cikkünk benyújtása után négy hónappal verifikálták [Schultz és mtsai, 2015b].

A doktori munkám során kapott eredményeim arra utalnak, hogy a konzervatív terápiák alkalmazott két formája a keratoconjunctivitis sicca miatt előrehaladott conjunctivochalasisos betegeknél kivédheti a szem elülső szegmensének műtéti kezelését, illetve a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során a prosztaglandinszintnek a kontroll érték alá való csökkentésével mérsékelheti a műtét komplikációinak előfordulását.

9. Összefoglalás

A száraz szem panaszok és a szürkehályog-műtétek a szemészeti rendeléseket felkereső betegek leggyakoribb tünetei és beavatkozásai közé tartoznak. Doktori munkám fő kérdése az volt, hogy konzervatív terápiával mennyire lehet csökkenteni a szem elülső szegmensében végzett sebészeti beavatkozások szükségességét, illetve a sebészeti beavatkozások esetleges kedvezőtlen következményeit.

A keratoconjunctivitis sicca miatt előrehaladott conjunctivochalasisos betegek esetén a 0,015% nátrium-hilauronátot és izotóniás glicerint tartalmazó Conheal® szemcseppel történő három hónapos rendszeres kezelés a betegek szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredőinek értékét a műtéti beavatkozást indokolható, 3-as fokozatot közelítő 2,9-es értékről kevesebb, mint a felére, a műtéti beavatkozást nem igénylő, 2-es vagy annál alacsonyabb, jelen esetben 1,4-es átlagos értékre csökkentette. A betegek könnyfilmfelszakadási ideje, a kötő- és szaruhártyahám károsodását mutató lisszamin-zöld festődése, valamint a betegek szubjektív panaszait leíró szemfelszíni betegség indexe is szignifikánsan javult. E változások már egy hónapos kezelés után is jelentkeztek.

A szürkehályog-sebészetben a klinikánkon először alkalmazott femtoszekundum lézer kezelés jól reprodukálható eredményei miatt a szürkehályog-műtétek széles körben alkalmazott, rutineljárásává vált. Munkánk során azt vizsgáltuk meg, hogy a csarnokvíz prosztaglandinszintjének a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtétek során korábban megfigyelt emelkedése mennyiben gátolható meg a betegek nem-szteroid gyulladáscsökkentőt tartalmazó szemcsepp előkezelésével. A műtétet megelőző napon háromszor, valamint a műtét reggelén egyszer alkalmazott, 0,1% nepafenakot tartalmazó Nevanac® szemcsepp kezelés után a csarnokvíz minták prosztaglandin tartalma $92,2 \pm 51,7$ pg/ml-re csökkent a nem kezelt betegek $1449,1 \pm 1019,7$ pg/ml értékéhez képest. A kezelés utáni érték kisebb volt, mint a femtoszekundum lézeres kezelés nélküli, tradicionális szürkehályog-műtét előtt levett csarnokvíz minták $208,8 \pm 140,5$ pg/ml prosztaglandin értéke. Azaz a műtét előtt rendelt NSAID szemcsepp kezelés képes kivédeni a nem kívánatos prosztaglandinszint emelkedését a csarnokvízben.

Eredményeim arra utalnak, hogy a konzervatív terápiák alkalmazott két formája, amely egyrészt a keratoconjunctivitis sicca miatt előrehaladott conjunctivochalasisos betegeknél kivédheti a műtéti kezelést, másrészt mérsékelheti a femtoszekundum lézer-

asszisztált szürkehályog-műtétek során tapasztalható pupilla beszűkülését és a műtéti komplikációk előfordulását, általánosan is javasolható az adott kórképek kezelése során alkalmazott protokollokban.

10. Summary

Dry eye complaints and cataract surgeries are among the most prevalent symptoms and interventions of patients visiting ophthalmologists. The main question of our research was, whether the application of conservative therapies can diminish the necessity, or the possible complications of anterior segment surgeries.

Treatment of patients having keratoconjunctivitis sicca-induced advanced conjunctivochalasis using 0.015% sodium-hyaluronate and isotonic glycerol containing Conheal[®] eye drops for 3 months decreased the degree of Lid-Parallel CONjunctival Folds (LIPCOF) from the advanced value of 2.9, almost reaching LIPCOF 3 that may be considered as an indication of conjunctival surgery, to LIPCOF 2 or lower values resulting in a mean value of 1.4, which require conservative therapy only. Tear film breakup time (TFBUT), lissamine green staining characterizing epithelial damages and the Ocular Surface Disease Index (OSDI) indicating the subjective complaints of the patients were also all improved significantly during the treatment. All these changes were significant already after one month Conheal[®] treatment, too.

Since its first human application at our department, femtosecond laser-assisted cataract surgery became a widely used method due to its highly reproducible results. In our work, we investigated, whether topical NSAID pretreatment may prevent the increase of prostaglandin levels of the aqueous humor observed previously in femtosecond laser-assisted cataract surgeries. Application of Nevanac[®] eye drops (containing 0.1% nepafenac) 3 times on the day preceding femtosecond laser-assisted cataract surgery, as well as in the morning of the surgery, decreased the prostaglandin level of the aqueous humor from 1449.1 ± 1019.7 pg/mL to 92.2 ± 51.7 pg/mL. Prostaglandin level after Nevanac[®] pretreatment was less than that of the control group (208.8 ± 140.5 pg/mL) receiving only traditional phacoemulsification cataract surgery without femtosecond laser pretreatment. Our results show, that the topical NSAID pretreatment may prevent the rise of the total prostaglandin level in the aqueous humor.

Our data indicate that conservative therapies may prevent the necessity of conjunctival surgery in patients having keratoconjunctivitis sicca-induced severe conjunctivochalasis, on the other hand they may prevent intraoperative miosis and achieve a further decrease of the potential complications of femtosecond laser-assisted cataract surgeries. Our data suggest the modification of the respective therapeutic protocols including these conservative therapies.

Irodalomjegyzék

1. 2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). (2007) *Ocul Surf.* 5(2):1-204.
2. Abelson MB, Ingerman A. (2005) The Dynamics of dry eye diagnosis. *Rev Ophthalmol.* 12(11):72-75.
3. Almeida DR, Khan Z, Xing L, Bakar SN, Rahim K, Urton T, El-Defrawy SR. (2012) Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 38(9):1537-1543.
4. Amon M, Busin M. (2012) Loteprednol etabonate ophthalmic suspension 0.5 %: efficacy and safety for postoperative anti-inflammatory use. *Int Ophthalmol.* 32(5):507-517.
5. Aragona P, Spinella R, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, Puzzolo D. (2013) Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 23(3):368-376.
6. Arshinoff S. (1992) Mechanics of capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg.* 18(6):623-628.
7. Asbell PA. (2006) Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin.* 22(11):2149-2157.
8. Baeyens V, Bron A, Baudouin C, Group VHS. (2012) Efficacy of 0.18% hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. *J Fr Ophthalmol.* 35(6):412-419.
9. Bali SJ, Hodge C, Lawless M, Roberts TV, Sutton G. (2012) Early experience with femtosecond laser for cataract surgery. *Ophthalmology.* 119(5):891-899.

10. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. (2005) Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 112(10):1790-1794.
11. Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Jean MS, Goguel A. (2002) Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol*. 506(Pt B):761-769.
12. Bekendam PD, Narváez J, Agarwal M. (2007) Case of corneal melting associated with the use of topical nepafenac. *Cornea*. 26(8):1002–1003.
13. Bíró T, Szabó-Papp J, Ambrus L, Oláh A. (2013) Effects of polyols on human keratinocytes: beyond the physical chemical properties. *Skin Res Technol*. 19:e563.
14. Biró Z, Balla Z, Kovács B. (2008) Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond)*. 22(1):8-12.
15. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. (2001) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42(1):90-95.
16. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. (2003) Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 22(7):640-650.
17. Bron AJ. (2001) Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol*. 45(S2):S221-S226.
18. Bucci FA, Waterbury LD, Amico LM. (2007) Prostaglandin E2 inhibition and aqueous concentration of ketorolac 0.4% (acular LS) and nepafenac 0.1% (nevanac) in patients undergoing phacoemulsification. *Am J Ophthalmol*. 144(1):146-147.
19. Bucci FA, Waterbury LD. (2011) Prostaglandin E2 inhibition of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% in patients undergoing phacoemulsification. *Adv Ther*. 28(12):1089-1095.

20. Bucolo C, Marrazzo G, Platania CB, Romano GL, Drago F, Salomone S. (2014) Effects of topical indomethacin, bromfenac and nepafenac on lipopolysaccharide-induced ocular inflammation. *J Pharm Pharmacol.* 66(7):954-960.
21. Camras CB, Miranda OC. (1989) The putative role of prostaglandins in surgical miosis. *Prog Clin Biol Res.* 312:197-210.
22. Cole RS, Palfrey EL, Smith SE, Shuttleworth KE. (1989) Indomethacin as prophylaxis against ureteral colic following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 141(1):9-12.
23. Conrad-Hengerer I, Hengerer FH, Al Juburi M, Schultz T, Dick HB. (2014) Femtosecond laser-induced macular changes and anterior segment inflammation in cataract surgery. *J Refract Surg.* 30(4):222-226.
24. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim J, Schwert G, Michelson W. (2006) Vergleichende Studie zur Therapie des Trockenen Auges bedingt durch Lipidphasenstörungen mit lipidhaltigen Tränenpräparaten. *Klin Monbl Augenheilkd.* 223(12):974-983.
25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, and the Trend Group (2004). Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *Am J Public Health.* 94(3):361-366.
26. Di Pascuale MA, Whitson JT, Mootha VV. (2008) Corneal melting after use of nepafenac in a patient with chronic cystoid macular edema after cataract surgery. *Eye Contact Lens.* 34(2):129-130.
27. Diakonis VF, Yesilirmak N, Sayed-Ahmed IO, Warren DP, Kounis GA, Davis Z, Cabot F, Yoo SH, O'Brien TP, Donaldson KE. (2016) Effects of Femtosecond Laser-Assisted Cataract Pretreatment on Pupil Diameter: A Comparison Between Three Laser Platforms. *J Refract Surg.* 32(2):84-88.
28. Ecsedy M, Miháلتz K, Kovács I, Takács A, Filkorn T, Nagy ZZ. (2011) Effect of femtosecond laser cataract surgery on the macula. *J Refract Surg.* 27(10):717-722.

29. Elhofi AH, Helaly HA. (2015) Comparison Between Digital and Manual Marking for Toric Intraocular Lenses: A Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*. 94(38):e1618.
30. Eurostat. Basic figures on the EU (2014). Luxembourg: Eurostat, Publications Office of the European Union.
31. Faktorovich EG, Melwani K. (2014) Efficacy and safety of pain relief medications after photorefractive keratectomy: review of prospective randomized trials. *J Cataract Refract Surg*. 40(10):1716-1730.
32. Feiz V, Oberg TJ, Kurz CJ, Mamalis N, Moshirfar M. (2009) Nepafenac-associated bilateral corneal melt after photorefractive keratectomy. *Cornea*. 28(8):948-950.
33. Fodor E, Barabino S, Montaldo E, Mingari MC, Rolando M. (2010) Quantitative evaluation of ocular surface inflammation in patients with different grade of conjunctivochalasis. *Curr Eye Res*. 35(8):665-669.
34. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. (2013) Topical Azithromycin and Oral Doxycycline Therapy of Meibomian Gland Dysfunction: A Comparative Clinical and Spectroscopic Pilot Study. *Cornea*. 32(1):44-53.
35. Kruse FE, Holbach LM. Surgery for Dry Eye Disease. In: Asbell PA, Lemp MA (szerk.), *Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Thieme, New York, 2006:151-167.
36. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. (1993) Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol*. 116(1):88-92.
37. Gensheimer WG, Kleinman DM, Gonzalez MO, Sobti D, Cooper ER, Smits G, Loxley A, Mitchnick M, Aquavella JV. (2012) Novel formulation of glycerin 1% artificial tears extends tear film break-up time compared with Systane lubricant eye drops. *J Ocul Pharmacol Ther*. 28(5):473-478.

38. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. (1998) Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res.* 12(2):12-26.
39. Guillon JP. (1998) Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. *Cont Lens Anterior Eye.* 21(S1):S31-S40.
40. Hasanoğlu E, Buyan N, Bozkirli I, Ercan S. (1994) The role of prostanoids in the complications of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 51(5):381-384.
41. He L, Sheehy K, Culbertson W. (2011) Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 22(1):43-52.
42. Hefner J, Reinshagen H. (2014) Konservative Therapie des trockenen Auges. *Klin Monbl Augenheilkd.* 231(11):1093-1096.
43. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. (2007) Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg.* 33(9):1550-1558.
44. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. (1995) Lidparallele konjunktivale Falten (LIPCOF) sind ein sicheres diagnostisches Zeichen des trockenen Auges. *Ophthalmologe.* 92(6):802-808.
45. Höh H, Schwanengel M. (2006) Rückbildung der lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPCOF) unter Lokalthherapie mit Liposic-Augengel - Eine Pilotstudie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 223(21):918-923.
46. Horgan PG, Hanley D, Burke J, Couse NF, Fitzpatrick JM. (1993) Extracorporeal shock wave lithotripsy induces the release of prostaglandins which increase ureteric peristalsis. *Br J Urol.* 71(6):648-652.
47. Hyon JY, Kim HM, Lee D, Chung ES, Song JS, Choi CY, Lee J. (2014) Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol.* 28(3):197-206.

48. Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. (2006) Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 244(1):109-112.
49. Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. (2008) Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom Vis Sci.* 85(8):750-757.
50. Jones BM, Neville MW. (2013) Nepafenac: an ophthalmic nonsteroidal antiinflammatory drug for pain after cataract surgery. *Ann Pharmacother.* 47(6):892-896.
51. Kaercher T, Buchholz P, Kimmich F. (2009) Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. *Clin Ophthalmol.* 3:33-39.
52. Kanski JJ, Bowling B. Conjunctiva. In: Kanski JJ, Bowling B. (szerk.), *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.* Elsevier, Amsterdam, 2011: 165.
53. Kessel L, Flesner P, Andresen J, Erngaard D, Tendal B, Hjortdal J. (2015) Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 93(4):303-317.
54. Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, Erngaard D, Flesner P, Andresen JL, Hjortdal J. (2014) Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology.* 121(10):1915-1924.
55. Keulen-de Vos HC, van Rij G, Renardel de Lavalette JC, Jansen JT. (1983) Effect of indomethacin in preventing surgically induced miosis. *Br J Ophthalmol.* 67(2):94-96.
56. Khairuddin R, Schmidt KG. (2010) Vergleichende Untersuchung zur Therapie des evaporativen trockenen Auges. *Klin Monbl Augenheilkd.* 227(2):128-134.
57. Kheirkhah A, Casas V, Blanco G, Li W, Hayashida Y, Chen YT, Tseng SC. (2007) Amniotic membrane transplantation with fibrin glue for conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol.* 144(2):311-313.

58. Kida T, Kozai S, Takahashi H, Isaka M, Tokushige H, Sakamoto T. (2014) Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs in retinochoroidal tissues in rabbits. *PLoS One*. 9(5):e96481.
59. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. (2010) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 55(2):108-133.
60. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, Ehlers JP, Yeh S, Bakri SJ. (2015) Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 122(11):2159-2168.
61. Kinoshita S, Yokoi N, Inatomi T, Hieda O. (2010) Minimally invasive conjunctival surgery. In: fine IH, Mojon D (szerk.) *Minimally invasive ophthalmic surgery*. Springer, Berlin pp. 23-32.
62. Kiss HJ, Németh J. (2013) A conjunctivochalasis konzervatív kezelési lehetőségének vizsgálata – Előtanulmány. *Szemészet*. 150(4):28-32.
63. Kiss HJ, Németh J. (2015) Isotonic glycerol and sodium hyaluronate containing artificial tear decreases conjunctivochalasis after one and three months: A self-controlled, unmasked study. *PLoS One*. 10(7):e0132656.
64. Kiss HJ, Takács ÁI, Kránitz K, Sándor GL, Tóth G, Gilányi B, Nagy ZZ. (2016) One-day use of preoperative topical non-steroidal anti-inflammatory drug prevents intraoperative prostaglandin level elevation during femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Curr. Eye Res*. 41(8):1064-1067. (Benyújtás: 2015.03.04; Elfogadás: 2015.09.04; Online megjelenés: 2015.12.17.)
65. Kiss HJ, Takács ÁI, Kránitz K, Sándor GL, Tóth G, Gilányi B, Nagy ZZ. (2016b) A helyi nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppek szerepe a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályogműtétek során tapasztalt prosztaglandinszint-emelkedés kivédésében. *Szemészet*. 153(2):55-60.
66. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. (2002) Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*. 120(3):330-337.

67. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. (2000) Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol.* 118(11):1489-1496.
68. Lee S, Dausch S, Maierhofer G, Dausch D. (2004) Ein neues Therapiekonzept zur Behandlung des Trockenen Auges - die Verwendung von Phospholipid-Liposomen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 221(10):825-836.
69. Lemp MA, Foulks GN. (2007) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 5(2):75-92.
70. Lemp MA. (2008) Management of dry eye disease. *Am J Manag Care.* 14(S3):S88-S101.
71. Lin H, Yiu SC. (2014) Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi J Ophthalmol.* 28(3):173-181.
72. Lindstrom R, Kim T. (2006) Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin.* 22(2):397-404.
73. Liu X, Wang S, Kao AA, Long Q. (2012) The effect of topical pranopfen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. *Cornea.* 31(11):1235-1239.
74. Loewenstein A, Zur D. (2010) Postsurgical cystoid macular edema. *Dev Ophthalmol.* 47:148-159.
75. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Raposo R, Méndez MT. (2014) Autologous serum eye drops diluted with sodium hyaluronate: clinical and experimental comparative study. *Acta Ophthalmol.* 92(1):e22-e29.
76. Lucas L, Zhang J. (2012) Femtosecond laser micromachining: a back-to-basics primer. 2012. *Ind Laser Sol.* 27(4) <http://www.industrial-lasers.com/articles/print/volume-27/issue-04/features/fermtosecond-laser-micromachining-a-back-to-basics-primer.html>.

77. Machado LM, Castro RS, Fontes BM. (2009) Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea*. 28(7):732-734.
78. McKay LI, Cidlowski JA. Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. (szerk.) *Holland-Frei Cancer Medicine*. BC Decker, Hamilton (ON), 2003: NBK13780.
79. Meller D, Tseng SC. (1998) Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol*. 43(3):225-232.
80. Meller D, Maskin SL, Pires RT, Tseng SC. (2000) Amniotic membrane transplantation for symptomatic conjunctivochalasis refractory to medical treatments. *Cornea*. 19(6):796-803.
81. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC. (1986) Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol*. 70(6):442-447.
82. Mishima H, Masuda K, Miyake K. (1989) The putative role of prostaglandins in cystoid macular edema. *Prog Clin Biol Res*. 312:251-264.
83. Møller-Pedersen T, Cavanagh HD, Petroll WM, Jester JV. (2000) Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy: a 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology*. 107(7):1235-1245.
84. Murube J. (2005) Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective. *Ocul Surf*. 3(1):7-14.
85. Na KS, Mok JW, Kim JY, Rho CR, Joo CK. (2012) Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53(9):5443-5450.
86. Naduvilath TJ, John RK, Dandona L. (2000) Sample size for ophthalmology studies. *Indian J Ophthalmol*. 48(3):245-250.

87. Nagy ZZ. Corneális sebgyógyulás. A szaruhártya transzparenciája és a fotorefraktív keratektomia kapcsolata. In: Nagy ZZ. (szerk.) A szaruhártya excimer lézeres kezelése. Szerzői kiadás, Budapest. 2001:78-81.
88. Nagy ZZ, Ecsedy M, Kovács I, Takács Á, Tátrai E, Somfai GM, Cabrera DeBuc D. (2012) Macular morphology assessed by optical coherence tomography image segmentation after femtosecond laser-assisted and standard cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 38(6):941-946.
89. Nagy ZZ, Hiscott P, Seitz B, Schlötzer-Schrehardt U, Süveges I, Naumann GO. (1996) Morphological response to UV-B irradiation after excimer-laser photorefractive keratectomy. *Ger J Ophthalmol.* 5(6):352-361.
90. Nagy ZZ, Kiss HJ, Takács AI, Kránitz K, Czakó C, Filkorn T, Dunai Á, Sándor GL, Kovács I. (2015) A femtoszekundumlézer-asszisztált szürkehályog-műtét eredményei az új 2.16-os szoftverrel és a módosított SoftFit[®] páciensi felszínnel. *Orv Hetil.* 156(6):221-225.
91. Nagy ZZ, Takacs AI, Filkorn T, Kránitz K, Gyenes A, Juhász É, Sándor GL, Kovacs I, Juhász T, Slade S. (2014) Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 40(1):20-28.
92. Nagy ZZ, Takacs AI, Filkorn T, Sarayba M. (2009) Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg.* 25(12):1053-1060.
93. Nagy ZZ. (2014b) New technology update: femtosecond laser in cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 8:1157-1167.
94. Nagy ZZ. Face-off Femtosecond Laser Cataract surgery. In: Nagy ZZ. (szerk.) *Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery: Facts and Results.* SLACK Incorporated, Thorofare, 2014c:11-20.
95. Nakasato S, Uemoto R, Mizuki N. (2012) Thermocautery for inferior conjunctivochalasis. *Cornea.* 31(5):514-519.

96. Nelson JD. In-office diagnostic tests for dry-eye disease. In: Asbell PA, Lemp MA (szerk.), *Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Thieme, New York, 2006:39-44.
97. Németh J, Végh M. (1986) Száraz szem kezelése Vidisic géllal. *Szemészet*. 123:233-236.
98. Németh J, Fodor E, Lang Z, Kosina-Hagyó K, Berta A, Komár T, Petricek I, Higazy M, Prost M, Grupcheva C, Kemer OE, Schollmayer P, Samaha A, Hlavackova K. (2012) Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) and dry eye: a multicentre study. *Br J Ophthalmol*. 96(11):1380-1385.
99. Nishi O, Nishi K, Imanishi M. (1992) Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E2 by lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol*. 76(6):338-341.
100. O'Brien TP. (2005) Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. *Curr Med Res Opin*. 21(7):1131-1137.
101. Ophthalmic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Addendum to Class Review-Focus on Agents with Less Frequent Dosing VHA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel and VISN Pharmacist Executives. 2013. Available at:
http://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugclassreviews/Ophthalmic_NSAs_Additum_to_Drug_Class_Review_Focus_on_Less_Frequent_Dosing_Final.docx
102. Perente I, Utine CA, Ozturker C, Cakir M, Kaya V, Eren H, Kapran Z, Yilmaz OF. (2007) Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 32(3):241-247.
103. Petricek I, Prost M, Popova A. (2006) The differential diagnosis of red eye: a survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. *Ophthalmologica*. 220(4):229-237.

104. Rah MJ. (2011) A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry*. 82(1):38-43.
105. Ratkay-Traub I, Juhasz T, Horvath C, Suarez C, Kiss K, Ferincz I, Kurtz R. (2001) Ultra-short Pulse (Femtosecond) Laser Surgery: Initial Use in LASIK Flap Creation. *Ophthalmology Clinics of North America* 14(2):347-355.
106. Renfro L, Snow JS. (1992) Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin*. 10(3):505-512.
107. Roberts CW. (1996) Pretreatment with topical diclofenac sodium to decrease postoperative inflammation. *Ophthalmology*. 103(4):636-639.
108. Roberts TV, Lawless M, Bali SJ, Hodge C, Sutton G. (2013) Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery; a prospective study of 1500 consecutive cases. *Ophthalmology*. 120(2):227-233.
109. Rosner M, Gelerstein S, Weissman C, Naveh N. (1988) Prostaglandin E2 and protein levels in rabbit aqueous humor following ND:YAG laser iridotomy. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol*. 11(1-2):50-52.
110. Sanchez MA, Torralbo-Jimenez P, Giron N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, Arriola-Villalobos P, Diaz-Valle D, Alvarez-Barrientos A, Benitez-Del-Castillo JM. (2010) Comparative analysis of carmellose 0.5% versus hyaluronate 0.15% in dry eye: a flow cytometric study. *Cornea*. 29(2):167-171.
111. Scaglione F, Rossoni G. (1998) Comparative anti-inflammatory effects of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 41(Suppl-B):47-50.
112. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. (2002) Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 506(Pt B):989-998.
113. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. (2000) Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 118(5):615-621.

114. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. (2003) Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 110(7):1412-1419.
115. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. (2010) Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica*. 224 Suppl 1:8-15.
116. Schultz T, Joachim SC, Kuehn M, Dick HB. (2013) Changes in prostaglandin levels in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Refract Surg*. 29(11):742-747.
117. Schultz T, Joachim SC, Stellbogen M, Dick HB. (2015) Prostaglandin release during femtosecond laser-assisted cataract surgery: Main inducer. *J Refract Surg*. 31(2):78-81.
118. Schultz T, Joachim SC, Szuler M, Stellbogen M, Dick HB. (2015b) NSAID Pretreatment inhibits prostaglandin release in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Refract Surg*. 31(12):791-794. (Benyújtás: 2015.07.16; Elfogadás: 2015.08.21; Online megjelenés: 2015.12.10.)
119. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 152(11):726-732.
120. Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R. (2012) Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2(1):CD004239.
121. Smith JA, Albeitz J, Begley C, Caffery B, Nichols K, Schaumberg D, Schein O. (2007) The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf*. 5(2):93-107.
122. Solomon A, Merin S. (1998) The effect of a new tear substitute containing glycerol and hyaluronate on keratoconjunctivitis sicca. *J Ocul Pharmacol Ther*. 14(6):497-504.

123. Stewart WC, Crean CS, Zink RC, Brubaker K, Haque RM, Hwang DG. (2010) Pharmacokinetics of azithromycin and moxifloxacin in human conjunctiva and aqueous humor during and after the approved dosing regimens. *Am J Ophthalmol.* 150(5):744-751.
124. Su CY, Yang YC, Peng CF, Hsu YC, Lin CP. (2005) Risk of microbial contamination of unit-dose eyedrops within twenty four hours after first opening. *J Formos Med Assoc.* 104(12):968-971.
125. Sutton G, Bali SJ, Hodge C. (2013) Femtosecond cataract surgery: transitioning to laser cataract. *Curr Opin Ophthalmol.* 24(1):3-8.
126. Süveges I. A szemhéjak betegségei. In: Süveges I (szerk.), *Szemészet. Medicina, Budapest, 2004:67-68.*
127. Szakáts I, Sebestyén M, Németh J, Birkás E, Purebl G. (2014) A Szemfelszíni Betegség Kérdőív magyar változatának megbízhatósága és érvényessége. *Szemészet.* 151(4):167-171.
128. Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szűcs G, Módis L. (2012) Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea.* 31(8):867-871.
129. Teping C, Wiedemann B. (1994) Das COMOD[®]-System - Ein konservierungsmittelfreies Mehrdosenbehältnis für Augentropfen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 205(4):210-217.
130. The Vision Care Institute. (2013) Johnson & Johnson Medical Ltd. How to manage patients with Lid Parallel Conjunctival Folds (LIPCOF). <https://www.jnjvisioncare.co.uk/education-moments/download/6376>
131. Tomlinson A. Epidemiology of Dry Eye Disease. In: Asbell PA, Lemp MA (szerk.), *Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment.* Thieme, New York, 2006: 1-15.
132. Tong L, Petznick A, Lee S, Tan J. (2012) Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: where do we start? *Cornea.* 31(S1):S32-S36.

133. Troiano P, Monaco G. (2008) Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea*. 27(10):1126-1130.
134. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Fener WJ, Stern M, Reis BL. (2000) Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea*. 19(4):492-496.
135. van Setten GB. (1997) Dry eye syndrome, tear film, pharmacology of eye drops, and toxicity. *Curr Opin Ophthalmol*. 8(4):41-45.
136. Vetrugno M, Maino A, Quaranta GM, Cardia L. (2001) The effect of early steroid treatment after PRK on clinical and refractive outcomes. *Acta Ophthalmol Scand*. 79(1):23-27.
137. VHA Pharmacy Benefits Management Services and the Medical Advisory Panel. (2009) Drug Class Review: Ophthalmic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Available at:
<http://www.pbm.va.gov/clinicalguidance/drugclassreviews/OphthalmicNonsteroidalAntiInflammatoryDrugsNSAIDsReview.pdf>
138. Vogel R, Crockett RS, Oden N, Laliberte TW, Molina L, Group SHOSS. (2010) Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (Vismed, Rejena). *Am J Ophthalmol*. 149(4):594-601.
139. von Jagow B, Ohrloff C, Kohnen T. (2007) Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245(12):1765-1771.
140. Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R. (2007) In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg*. 33(9):1539-1545.
141. Williams D, Middleton S, Fattahian H, Moridpour R. (2012) Comparison of hyaluronic acid-containing topical eye drops with carbomer-based topical ocular

- gel as a tear replacement in canine keratoconjunctivitis sicca: A prospective study in twenty five dogs. *Vet Res Forum*. 3(4):229–232.
142. Wilson CG, Zhu YP, Kurmala P, Rao LS, Dhillon B. Ophthalmic Drug Delivery. In: Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J. (szerk.) *Drug Delivery and Targeting: For Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*. London and New York, Taylor & Francis, 2001:298-319.
143. WHO (2007). *Vision 2020. The Right to Sight. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness; Action Plan 2006–2011*. Geneva, Switzerland. http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf.
144. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. Oslo.
145. Wolf EJ, Kleiman LZ, Schrier A. (2007) Nepafenac-associated corneal melt. *J Cataract Refract Surg*. 33(11):1974-1975.
146. Xu M, Sivak JG, McCanna DJ. (2013) Comparison of the effects of ophthalmic solutions on human corneal epithelial cells using fluorescent dyes. *J Ocul Pharmacol Ther*. 29(9):794-802.
147. Yang HS, Choi S. (2013) New approach for conjunctivochalasis using an argon green laser. *Cornea*. 32(5):574-578.
148. Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. (2008) Surgery of the conjunctiva. In: Geerling G, Brewitt H (szerk.) *Surgery for the dry eye*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger. 41:135-158.
149. Yokoi N, Komuro A, Nishii M, Inagaki K, Tanioka H, Kawasaki S, Kinoshita S. (2005) Clinical impact of conjunctivochalasis on the ocular surface. *Cornea*. 24(S8):S24-S31.
150. Yokoi N, Komuro A. (2004) Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 78(3):399-407.

151. Zhang X, Li Q, Zou H, Peng J, Shi C, Zhou H, Zhang G, Xiang M, Li Y. (2011) Assessing the severity of conjunctivochalasis in a senile population: a community-based epidemiology study in Shanghai, China. *BMC Public Health*. 11:198.
152. Zhang XR, Xiang MH, Wu QQ, Li QS, Xu Y, Sun AG. (2009) [The tear proteomics analysis of conjunctivochalasis]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 45(2):135-140.
153. Zhang XR, Zou HD, Li QS, Zhou HM, Liu B, Han ZM, Xiang MH, Zhang ZY, Wang HM. (2013) Comparison study of two diagnostic and grading systems for conjunctivochalasis. *Chin Med J*. 126(16):3118-3123.

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Kiss HJ, Németh J. (2015) Isotonic glycerol and sodium hyaluronate containing artificial tear decreases conjunctivochalasis after one and three months: A self-controlled, unmasked study. PLoS One. 10(7):e0132656. **IF: 3,057**

Kiss HJ, Takacs AI, Kranitz K, Sandor GL, Toth G, Gilanyi B, Nagy ZZ. (2015) One-day use of preoperative topical non-steroidal anti-inflammatory drug prevents intraoperative prostaglandin level elevation during femtosecond laser-assisted cataract surgery. Curr Eye Res. 41(8):1064-1067. **IF: 2,025**

Kiss HJ, Németh J. (2013) A conjunctivochalasis konzervatív kezelési lehetőségének vizsgálata – Előtanulmány. Szemészet. 150(4):28-32.

Nagy ZZ, **Kiss HJ**, Takács AI, Kránitz K, Czakó C, Filkorn T, Dunai Á, Sándor GL, Kovács I. (2015) A femtoszekundumlézer-asszisztált szürkehályog-műtét eredményei az új 2.16-os szoftverrel és a módosított SoftFit[®] páciensi felszínnel. Orv Hetil. 156(6):221-225. **IF: 0,291**

Kiss HJ, Takacs AI, Kranitz K, Sandor GL, Toth G, Gilanyi B, Nagy ZZ. (2016) A helyi nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppek szerepe a femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályogműtétek során tapasztalt prosztoglandinszint-emelkedés kivédésében. Szemészet. 153(2):55-60.

Egyéb közlemények

Dienes L, **Kiss HJ**, Perényi K, Szepessy Z, Barsi Á, Nagy ZZ, Gallar J, Carmen Acosta M, Kovács I. (2015) The effect of tear supplementation on ocular surface sensations during the interblink interval in patients with dry eye. PLoS One. 10(8):e0135629. **IF: 3,057**

Dienes L, **Kiss HJ**, Perényi K, Nagy ZZ, Acosta MC, Gallar J, Kovács I. (2015) Corneal sensitivity and dry eye symptoms in patients with keratoconus. PLoS One. 10(10):e0141621. **IF: 3,057**

Kiss HJ, Takács ÁI, Kránitz K, Filkorn T, Juhász É, Sándor GL, Tóth G, Nagy ZZ. (2015) Femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét teljes vastagságú szaruhártya-átültetésen átesett betegen – Esetismertetés. Szemészet. 152(2):76-69.

Barta Á, **Kiss HJ**, Filkorn T, Kránitz K, Nagy ZZ. (2015) Fotorefraktív keratektomia után végzett multifokális műlencse-beültetés kihívásai. Szemészet. 152(2):80-82.

Tóth G, Kránitz K, Szigeti A, Sándor GL, Juhász É, **Kiss HJ**, Nagy ZZ. (2015) Comparison of diffractive-refractive multifocal and accommodating intraocular lenses. South-East European Journal of Ophthalmology. 1(1):7-10.

Géhl Z, Kulcsár K, **Kiss HJ**, Németh J, Maneschg OA, Resch MD. (2014) Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. BMC Ophthalmol. 14:103. **IF: 1,020**

Schneider M, Szekeres O, **Kiss HJ**, Kis M, Papp A, Németh J. (2013) Vastagságértékek összehasonlítása kilenc makuláris mezőben time-domain és spectral-domain optikai koherencia tomográfiával. Orv Hetil. 154(52):2059-2064.

Lukács R, Resch M, Papp A, Szabó A, Borbándy Á, Menkens H, **Kiss HJ**, Németh J. (2013) Hosszú távú intravitreális ranibizumab kezelés exsudatív időskori macula degenerációban. Orv Hetil. 154(45):1790-1797.

Lukács R, **Kiss HJ**, Borbándy Á, Papp A, Resch M, Barta Á, Szabó A, Németh J. (2013) Szürkehályog-műtét időskori macula degeneráció miatt intravitreális ranibizumab injekcióval kezelt betegeken. Szemészet. 150(1):19-23.

Csermely P, Korcsmáros T, **Kiss HJ**, London G, Nussinov R. (2013) Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 138(3):333-408. **IF: 7,745**

Markó K, Mikó-Baráth E, **Kiss HJ**, Török B, Jandó G. (2012) Effects of luminance on dynamic random-dot correlogram evoked visual potentials. *Perception*. 41(6):648-660. **IF: 1,311**

Csermely P, Sandhu KS, Hazai E, Hoksza Z, **Kiss HJ**, Miozzo F, Veres DV, Piazza F, Nussinov R. (2012) Disordered proteins and network disorder in network descriptions of protein structure, dynamics and function: hypotheses and a comprehensive review. *Curr Protein Pept Sci*. 13(1):19-33. **IF: 2,326**

Kiss HJ. (2010) Ismerkedés a szingapúri klinikai kutatással. *Szemészet*. 147:104.

Markó K, **Kiss HJ**, Mikó-Baráth E, Bártfai O, Török B, Kovács I, Jandó G. (2009) Contrast independence of dynamic random dot correlogram evoked VEP amplitude. *J Vis*. 9(4):8.1-10. **IF: 3,022**

Kiss HJ, Mihalik Á, Nánási T, Öry B, Spiró Z, Söti C, Csermely P. (2009) Ageing as a price of cooperation and complexity: self-organization of complex systems causes the gradual deterioration of constituent networks. *Bioessays*. 31(6):651-664. **IF: 5,125**

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. **Nagy Zoltán Zsoltnak** és Prof. Dr. **Németh Jánosnak**, témavezetőimnek, hogy helyet biztosítottak a számomra a klinikán való kutatáshoz és gyógyításhoz, valamint tanácsaikkal, tapasztalataikkal segítettek az elmúlt években.

Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. **Süveges Ildikónak**, hogy a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola Szemészet programjának vezetőjeként klinikai munkám mellett a levelező doktori képzés elvégését javasolta számomra, és fokozatszerzésemet mindvégig támogatta.

Köszönöm Prof. Dr. **Shabtay Diksteinnek** (The Hebrew University, School of Pharmacy, Jerusalem, Izrael) tanácsait, segítségét és a Conheal[®]-vizsgálat tervezésének, kivitelezésének és értékelésének a támogatását.

Köszönöm a **Pannonpharma Kft**-nek a Conheal[®] szemcseppek biztosítását a vizsgálataimhoz.

Köszönöm Dr. **Takács Ágnesnek**, Dr. **Kránitz Kingának**, Dr. **Sándor Gábornak** és Dr. **Tóth Gábornak** a csarnokvíz minták gyűjtésében való segítségüket.

Köszönöm **Gilányi Beatrixnak** (Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet) az ELISA mérésekben nyújtott segítségét és hasznos tanácsait.

Köszönöm Dr. **Somfai Gábornak**, Dr. **Tátrai Erikának** és Dr. **Singer Júliának**, a Magyar Biostatisztikai Társaság elnökének a Conheal[®]-vizsgálat eredményeinek statisztikai értékelésében való segítségét.

Köszönöm **Széles Évának** a közreműködést a réslámpás felvételek elkészítésében.

Szeretném megköszönni a **Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikája minden munkatársának** segítségüket, tanácsaikat és a közös munkát.

Hálásan köszönöm **Családomnak**, hogy mindenben támogattak és segítettek az idáig vezető úton.