

A konzervatív terápiák adjuváns szerepe a szem elülső szegmens megbetegedéseinek kezelésében

Doktori tézisek

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. Sóti Csaba, DSc, egyetemi docens

Budapest

2017

Bevezetés

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. Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy bár a szemészet az utóbbi években egyre inkább sebészeti diszciplínává vált, azonban a konzervatív terápiák jelentős segítséget nyújthatnak bizonyos sebészi beavatkozások esetleges megelőzésében, valamint biztonságosabbá tételében.

Száraz szem megbetegedés mértékének meghatározása Conheal® kezelést kapó betegeken

A száraz szem megbetegedés a populáció 5%-ától 30%-áig terjedően fordul elő, különösen gyakori poszt-menopauzás nők esetén. A száraz szem panaszok a szemészeti rendeléseket felkereső betegek leggyakoribb tünetei közé tartoznak. A száraz szem megbetegedés a könnyfilm csökkent termelődése és/vagy a könnyfilm nem megfelelő minősége következtében a szemfelszín károsodását okozó multifaktoriális betegség. A száraz szem a szemfelszín krónikus gyulladásához vezet, ami elősegítheti a szemfelszíni képletek elváltozásait. Ezek az elváltozások igen gyakran a kötő- és a szaruhártya hámjának károsodásához, a kötőhártya megereszkedéséhez és conjunctivochalasis kialakulásához, azaz a szemhéjszállal párhuzamos kötőhártyaredők (Lid-Parallel-CONjunctival-Folds = LIPCOF) súlyos fokának megjelenéséhez vezethetnek.

A conjunctivochalasis fokának LIPCOF értékekben mért súlyossága jól korrelál a száraz szem megbetegedés egyéb objektív és szubjektív panaszainak a mértékével és a könnyfilmfelszakadási idővel, valamint a betegek szubjektív panaszait mutató OSDI kérdőív adataival együtt a száraz szem megbetegedés súlyosságának „jó gyakorlatként” elfogadott, legfontosabb jellemzője. Ezen okok miatt választottuk ezeket az értékeket a kötő- és szaruhártya károsodását mutató lisszamin zöld festés mértékével együtt a doktori értekezésemben bemutatott klinikai vizsgálatunk mért jellemzőinek.

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

A szemhéjszállal párhuzamos kötőhártyaredők kifejezett conjunctivochalasis

mutató LIPCOF 3-as fokozatának kezelése invazív beavatkozást igényelhet, míg a LIPCOF 2 vagy alacsonyabb értékek konzervatív terápiával is megfelelően kezelhetők. A conjunctivochalasis ellenes műtétek során a laza kötőhártya megfeszítése történhet a kötőhártya kimetszésével, argon-lézer koagulációval vagy hőkauterizációs kezeléssel. A kimetszés eredményeit tovább javíthatja amnion membrán graft rögzítése a szabad ínhártyán varratokkal vagy fibrin ragasztóval.

A száraz szem betegség súlyos eseteinek kezelésére igen fontos lenne olyan nem-invazív, konzervatív, műkönnyet alkalmazó terápiák kifejlesztése, amelyek elkerülhetővé tennék a műtéti beavatkozást. Doktori értekezésemben e terápiák egyik lehetséges változata kerül ismertetésre.

Csarnokvíz prosztaglandin szint emelkedésének mérése femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac[®] nem szteroid gyulladásgátló előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül

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. A femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét 2008-ban klinikánkon történt első humán alkalmazása óta különösen a prémium műlencse beültetések esetén általánosan elfogadott és használt módszer lett az eredményeinek nagyfokú reprodukálhatósága miatt. A módszer lehetséges nem várt következményei megelőzésének az egyik fontos módja az alkalmazott lézeres technika fejlesztése [Nagy és mtsai, 2015].

2013-ban Schultz és mtsai írták le először, hogy a femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtétek során a csarnokvíz totál prosztaglandin és prosztaglandin E2 tartalma egyaránt igen jelentősen megnő. Korábbi tanulmányok leírták, hogy a szürkehályog-műtétek során tapasztalt prosztaglandin szint emelkedése fontos szerepet játszik a műtétek után esetenként jelentkező makulaödéma kialakulásában. 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.

A szürkehályog-műtét, illetve a femtoszekundum lézer kezelés következményeit különböző előkezelések csökkenthetik. Ezek egyik, doktori munkámban is vizsgált

formájaként nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), így pl. ketorolac, bromfenac, amfenac és nevanac tartalmú szemcseppek, az elülső szegmensben található COX-1 és a COX-2 enzimek gátlásával csökkentik a prosztaglandinok szintjének emelkedését. Korábbi tanulmányokból ismert, hogy a szemműtétek előtt alkalmazott NSAID kivédheti a műtét alatt az esetek körülbelül egyharmadában fellépő mióziót, a műtét után jelentkező gyulladásszerű folyamatokat, csökkentheti a makulaödéma előfordulását, valamint a műtét után jelentkező fájdalomérzetet. Mindezzel összhangban Schultz és mtsai korábbi, a csarnokvíz prosztaglandin szintjének emelkedését kimutató vizsgálataiban feltételezték, hogy gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásával a femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtétek után megfigyelhető csarnokvíz prosztaglandin szint emelkedése, 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 prosztaglandin szintjének emelkedését és ezzel az NSAID előkezelés – következményesen – vajon hozzájárulhat-e a mióziót és makula megvastagodást okozó lehetséges műtéti komplikációk csökkentéséhez?

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-hilauronátot 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.

Betegek és módszerek

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 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 műkönnyet használt. A vizsgálatban részt vevő betegek e műkönyvek használatát a vizsgálat megkezdése előtt 3 nappal abbahagyták. A vizsgálatba beválasztott betegek annak ellenére voltak a súlyos, sok esetben a maximális 3-as LIPCOF értéket elérő, conjunctivochalasis állapotában, és rendelkeztek igen súlyos szubjektív panaszokkal, hogy rendszeresen a kereskedelmi forgalomban használatos műkönyveket alkalmazták állapotuk javítására. Ez a körülmény a vizsgálatunkat önkontrollos vizsgálattá tette.

A betegek első vizitje alkalmával megkapták a Conheal[®] könnycseppek napi adagra dozírozott, a kezelés időtartamára elegendő adagját. A tisztított vízben 0,015% nátrium hialuronátot és izotónikus glicerolt tartalmazó steril, tartósítószer-mentes, napi csomagolású Conheal[®] cseppeket a Pannonpharma Kft. (Pécsvárad) bocsátotta a rendelkezésünkre. A betegeket a Conheal[®] cseppek napi négy alkalommal mindkét szembe való egy-egy csepp becseppentésére kértük.

A conjunctivochalasis súlyosságát a szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők mértéke (LIPCOF érték) meghatározásának a Höh és mtsai által leírt módszere alapján végeztük el. A könnyfilmfelszakadási időt fluorescein festés segítségével mértük. A kötő- és szaruhártya sérüléseinek mértékét mérő szemfelszín

festési eljárásként a lisszamin-zöld festést alkalmaztuk, amelynek mértékét az Oxford-séma pontszám alapján értékeltük. A szubjektív panaszok értékelését a magyarral lefordított OSDI kérdőív vizitenként való kitöltetésével vizsgáltuk, és a szemfelszíni betegség indexszel (OSDI) jellemeztük.

A három hónap hosszúságú tanulmány során nyert adatokból az első viziten mért adatokat, az egy hónapos, illetve a három hónapos kezelés utáni adatokkal hasonlítottuk össze. Az ordinális adatok esetén (LIPCOF érték, Oxford pontszám skála), és a nem normál eloszlású adatok esetén (OSDI) nem-paraméteres Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát használtunk. A normál eloszlású adatokat (TFBUT) páros T-teszttel hasonlítottuk össze az SPSS Statistics 22 szoftver (IBM Co. Armonk, USA) segítségével. A power analízishez a csoporton belüli legmagasabb standard deviáció 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 1 egységgel való csökkenését vettük klinikailag releváns értéknek. A 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. A power analízist a SAS v9.4-es szoftver használatával végeztük el.

Csarnokvíz prosztaglandinszint emelkedésének mérése femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac[®] nem szteroid gyulladásgátló előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül

A Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának általános ambulanciáján ellátott betegek közül 36 felnőtt beteget választottunk be vizsgálatunkba. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 235/2013 szám alatt engedélyezte. 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 tradicionális szürkehályog-műtétet végeztünk. A második csoport (FLACS) 12 tagján femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtétet végeztünk. A harmadik csoport (NSAID) 12 tagja a femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét előtti napon és a műtétet megelőzően nem-szteroid gyulladáscsökkentő szemcseppekezelést kapott.

A FLACS és FLACS+NSAID betegcsoportok 12-12 tagján elülső kapszulotómiát, és a lencsemag fragmentációját végeztük el a LenSx[®] Laser System

(Alcon Laboratories Inc. Fort Worth, TX USA) készülék femtoszekundum lézernyalábjával. 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 fecskendő segítségével. A Kontroll csoport 12 tagja esetén csak ez a csarnokvíz mintavétel történt meg a tradicionális 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 prosztoglandin szint méréséig -80°C-os hűtőszekrényben tároltuk. A csarnokvíz minta levétele után a vizsgálatunkban részt vevő mind a 36 beteg a lencse fakoemulzifikációját az Alcon INFINITI® Vision System (Alcon Laboratories Inc. Fort Worth, TX USA) készülékkel végeztük el, és eseménytelen hátsó csarnoki műlencsebeültetést végeztünk.

A csarnokvíz teljes prosztoglandin szintjének mérését enzyme-linked immunosorbent assay-vel (ELISA-val) végeztük el. A mérést a Cayman Europe Prostaglandin Screening EIA kitjével (Cat. #514012) a gyártó utasításai szerint végeztük. 50 µl csarnokvíz mintát a kitben található 50 µl tracerrel 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 perc 22°C-os enyhe rázással egybekötött inkubálás után a tárgylemezt 60, 75, 90 és 95 perc elteltével ELISA readeren 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.

A betegcsoportok életkora, a hátsó szegmens lézer flare fotometria, valamint prosztoglandin szint értékei közötti különbségeket egyszempontos variancia-analízissel (One-Way ANOVA) vizsgáltuk. A statisztikailag szignifikáns különbséget mutató csoportok esetén T-tesztet is elvégeztünk, hogy a különböző csoportok átlag értékeinek a különbségét is elemezhetjük. A statisztikai értékelés elvégzésére az SPSS Statistics v20, IBM Corp. programot használtuk.

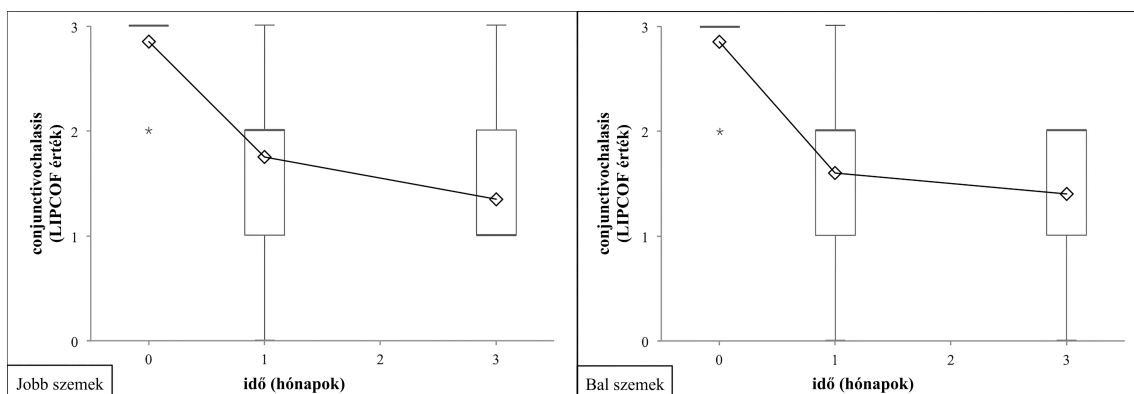
Eredmények

Doktori munkám legfontosabb új eredményei a következők.

Száraz szem megbetegedés mértékének meghatározása Conheal® kezelést kapó betegeken

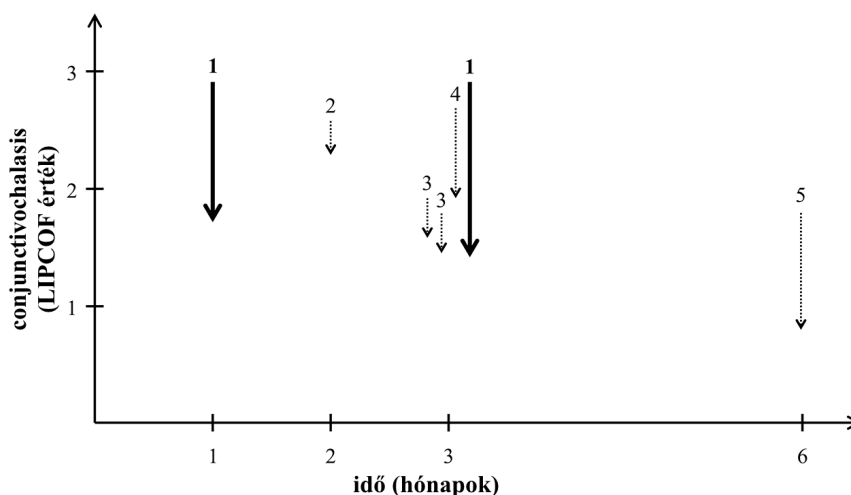
A 0,015% nátrium hialuronátot és izotónikus glicerolt tartalmazó, tartósítószermentes Conheal® szemcseppek meghatározott ütemű, napi négy cseppentéssel járó alkalmazásának a legfontosabb, elsődleges mérőszáma a conjunctivochalasis mértékének a változása volt. Vizsgálataink legfontosabb eredményeként három hónapos kezelés után a betegek szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredőinek (LIPCOF) értéke 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 (**1. ábra** [Kiss és Németh, 2013; 2015]).

A Conheal® szemcseppekkel való 3 hónapos kezelés után a betegek szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredőinek (LIPCOF) értéke a kiindulási előrehaladott, mindkét szemén mért $2,9\pm 0,4$ -es értékhez képest kevesebb, mint a felére, a műtéti beavatkozást nem igénylő, 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 $1,4\pm 0,7$ volt (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 (**1. ábra** [Kiss és Németh, 2015]). A három hónapos értékek a kiindulási értékhez képest mindkét szemén szignifikáns csökkenést mutattak ($P<0,001$)



1. ábra. A conjunctivochalasis mértékének változása a jobb és a bal szemben a szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők (LIPCOF) értékeinek mérése alapján egy és három hónapos Conheal[®] szemcseppel történő kezelés után. A Conheal[®] kezelés már egy hónap után is mindkét szemben a LIPCOF érték szignifikáns csökkenését okozta. A LIPCOF érték három hónapos kezelés után a jobb szemben szignifikánsan tovább csökkent, a bal szemben az egy és három hónapos értékek között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A három hónapos értékek a kiindulási értékhez képest mindkét szemben 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 a **2. ábrán** mutatjuk be az irodalomban korábban leírt, evaporatív száraz szemben a LIPCOF-értéket csökkentő liposzóma tartalmú szemspray-vel történő kezelés eredményeit a saját vizsgálati [Kiss és Németh, 2013; 2015] eredményeinkkel való összehasonlításban.



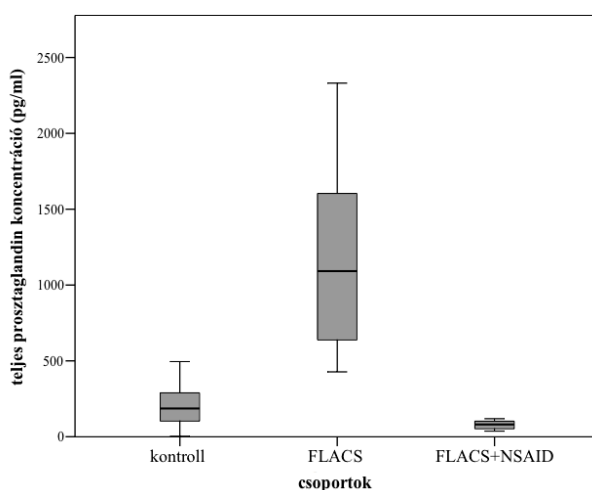
2. ábra. A conjunctivochalasis mértékének változása a szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártyaredők (LIPCOF) értékeinek mérése alapján különböző szemcsepp kezelések hatására. Az ábra a conjunctivochalasis mértékének a különböző szemcsepp kezelések hatására történt változását mutatja a kezelés időtartamának a függvényében. A pöttyözött nyilak a más munkacsoportok liposzóma tartalmú szemspray 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; 2-5, más munkacsoportok eredményei a liposzóma tartalmú szemspray kezeléssel.

A betegek könnyfilm felszakadási ideje 3 hónapos Conheal[®] kezelés után a mindkét szemén mért 4,8 szekundumról a jobb szemén 5,9 szekundumra, a bal szemén pedig 5,7 szekundumra nőtt. A kötő- és szaruhártya károsodását mutató lisszamin zöld festés értéke a jobb szemén 1,3-ről 0,3-re, a bal szemén pedig 1,4-ről 0,2-re csökkent. A betegek szubjektív panaszait leíró szemfelszíni betegség index 36,2-ről 15,6-re csökkent. Ezen változások mindegyike szignifikáns különbség volt mind (az ebben az összefoglalóban fel nem tüntetett) egy hónapos [Kiss és Németh, 2013], mind pedig a fentiekben leírt három hónapos Conheal[®] kezelés után [Kiss és Németh, 2015].

Csarnokvíz prosztaglandin szint emelkedésének mérése femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét után, Nevanac[®] nem szteroid gyulladásgátló előkezelés alkalmazásával, illetve előkezelés nélkül

A FLACS+NSAID csoport betegei esetén a csarnokvíz prosztaglandin tartalma $92,2 \pm 51,7$ pg/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 prosztaglandin szintjének Nevanac[®] előkezeléssel elért értéke kisebb volt, mint a Kontroll csoport 12 betegének a femtoszekundum lézeres kezelés nélküli, tradicionális szürkehályog-műtét előtt levett csarnokvíz mintái $208,8 \pm 140,5$ pg/mL prosztaglandin értéke (**3. ábra**) [Kiss és mtsai, 2015; 2016].



3. ábra. Nepafenac előkezelés normalizálja a csarnokvíz femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét után megemelkedett total prosztaglandin tartalmát. A boxplot ábrázoláson jól látszik, hogy a nepafenac előkezelés teljesen meggátolta ($p < 0,001$ az

FLACS+NSAID és a FLACS csoport között) a femtoszekundum lézer asszisztált szürkehályog-műtét után tapasztalható totál proszttaglandin szint emelkedését a csarnokvízben ($p < 0,001$ a Kontroll csoporthoz képest). Az FLACS+NSAID csoport totál proszttaglandin szintje még a csak tradicionális szürkehályog-műtétben részesülő Kontroll csoport csarnokvíz proszttaglandin értékénél is szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,01$) [Kiss és mtsai, 2015; 2016].

A FLACS+NSAID csoport proszttaglandin szint értéke szignifikánsan kisebb volt, mint a FLACS csoporté ($p < 0,001$), és még a Kontroll csoporthoz képest is szignifikáns csökkenést mutatott ($p < 0,01$; **3. ábra**) [Kiss és mtsai, 2015; 2016].

Következtetések

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 conjunctivochalasisból szenvedő betegek állapotának a súlyosságát.
 - a. E vizsgálataim legfontosabb eredményeként három hónapos kezelés után a betegek szemhéjszállal 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 szemem 20%-kal megnőtt.
 - c. A kötő- és szaruhártya károsodását mutató lisszamin-zöld festődés 1,3-1,4-ről 0,2-0,3 értékre csökkent a kezelés hatására.
 - d. A betegek szubjektív panaszait leíró szemfelszíni betegség index kevesebb, mint a felére csökkent [Kiss és Németh, 2013; 2015].
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 alacsonyabbá vált. 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, 2015, 2016].

A fenti eredményekből az alábbi következtetések vonhatók le:

Az 1.a.-1.d. pontban leírt változások mindegyike szignifikáns különbség volt. A conjunctivochalasiset 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. 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 [3. ábra]. Közleményeinkben keratoconjunctivitis siccaban elsőként írtunk le a conjunctivochalasis kezelésére konzervatív gyógymódot.

A femtoszekundum lézer-asszisztált szürkehályog-műtéttel kapcsolatos, a 2-es pontban leírt vizsgálataink alapján az irodalomban elsőként írtuk le, hogy a femtoszekundum lézeres előkezelés proszttaglandinszintet emelő hatása egynapos szemcsepp előkezeléssel megelőzhető. Ezen eredményeinket az irodalomban cikkünk benyújtása után négy hónappal verifikálták.

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 proszttaglandinszintnek a kontroll érték alá való csökkentésével mérsékelheti a műtét komplikációinak előfordulását.

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.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- **Kiss HJ**, Németh J. (2013) A conjunctivochalasis konzervatív kezelési lehetőségének vizsgálata – Előtanulmány. Szemészet. 150(4):28-32.
- **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**
- Nagy ZZ, **Kiss HJ**, Takács ÁI, 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 prosztaglandinszint-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 AI, 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 keratectomia 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, Óry B, Spiró Z, Sóti 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**