

**Válasz Dr. Sulyok Endre Professzor Úr, az MTA doktora opponensi
véleményére**

Igen köszönöm Professzor Úr fáradtságos munkáját, részletes opponensi véleményét. Köszönöm, hogy bár a szemészeti mikro-sebészetben kevésbé jártos gyermekgyógyászként, de a szöveti vízforgalomban, valamint a só és vízháztartásban annál nagyobb tapasztalattal bíró kutató és gyakorló orvosként elvállalta dolgozatom opponensi bírálatát. Köszönöm, hogy dolgozatomat népegészségügyi szempontból jelentősnek és témáját tekintve aktuálisnak is értékelte.

Opponens úr a kritikai észrevételei között elsőként megjegyzi, hogy a tanulási periódus során végzett első 150 műtét során nem találtunk a műtési komplikációk gyakoriságában statisztikailag értékelhető különbséget a három 50-es csoport között. Bár a különbség valóban nem volt statisztikailag szignifikáns („chi-négyzet” próba, $p=0.05$), a legtöbb műtési szövődmény az első 50 műtét alatt fordult elő. Így az elülső tok szakadása az összes 13 esetből (8.6%) 6 esetben (12.0%), üvegtest vesztesség az összes 8 esetből (5.3%) 4 esetben (8.0%), a capsulorhexis sérülése az összes 10 esetből (6.6%) 4 esetben (8.0%) az első 50 műtetre esett. Irisz lézió összesen 3 esetben fordult elő (2.0%) de ezek mind az első ötven szem műtete során (6.0%). A nemzetközi adatokhoz hasonlítva is kedvező intraoperatív komplikáció arány a tanulási periódus alatti gondos betegválogatásnak köszönhető, mert így kezdetben csak azokat a betegeket operáltuk fakoemulzifikációs módszerrel, akik erre a legalkalmasabbak voltak.

Az **operációs mikroszkóp okozta retinaégésről** egyetlen eset kapcsán számoltunk be, aminek oka, hogy szerencsére igen ritka műtési szövődményről van szó. Esetünkben korábban még nem alkalmazott módszerrel, ICG angiográfiával is megerősítettük a retinaégés diagnózisát, és leírtuk annak angiográfiás jellemzőit. **Opponens Úr kérdezi**, hogy rendelkezem-e saját, vagy irodalmi adattal arra vonatkozóan, hogy a műtési fényexpozíció hatására az oxidatív stressz markerek hogyan változnak, illetve aktiválódnak-e a szem antioxidáns védekező rendszerei.

Válasz: Az utóbbi években számos közlemény jelent meg egyes szemészeti kórképek (pl. diabeteszes retinopathia, időskori makuladegeneráció, áthatoló szemsérülések, Graves betegség, stb.) és az oxidatív stressz kapcsolatáról. Az is ismert számomra, hogy az antioxidáns védekező mechanizmusokat egyre szélesebb körben kutatják, és a szem szöveteiben található melatoninnak is jelentős szerepet tulajdonítanak a helyi védekezésben.

Fu Y, Tang M, Fan Y, Zou H, Sun X, Xu X.: Anti-apoptotic effects of melatonin in retinal pigment epithelial cells. FRONT BIOSCI. 2012 JAN 1;17:1461-8

Azzal kapcsolatban, -hogyan a műtési fényexpozíció hatására az oxidatív stressz markerek hogyan változnak, illetve aktiválódnak-e a szem antioxidáns védekező rendszerei- az irodalomban eddig nem olvastam közleményeket és ilyen adat nem volt a birtokomban. Ebben a témában egy tavalyi közleményt találtam, mely nagy intenzitású fény esetén elemezte a retina antioxidáns mechanizmusait.

Mamedov ShY, Kasimov EM, Djafarov AI.: Possibilities of regulating disorders in functional activity of the retina with antioxidants under conditions of high-intensity light exposure. BULL EXP BIOL MED. 2011 MAR;150(5):576-8.

Elképzelésem szerint ugyanakkor ilyen védekező mechanizmusok kisebb fényexpozíció (pl. a mikroszkóp fénye) hatására is beindulhatnak.

Következő kérdés a viszkoelasztikus anyagokkal kapcsolatban, hogy **a posztoperatív szemnyomás-emelkedés kapcsán valóban csupán mechanikus hatásról van-e szó**, vagy pedig ez az anyag olyan molekuláris biológiai változásokat indukál, melyek során a membrán transzporterek és csatornák expressziója, aktivitása megváltozik. **Válasz:** Úgy gondolom, hogy a ma használt viszkoelasztikus anyagok (OVD-k) esetén csupán mechanikus hatás érvényesül, mert a csarnokba adott OVD a folyamatos csarnokvíz termelődés következtében nagyon gyorsan felhígul, ezért ilyen rövid idő alatt valószínűleg nem képes molekuláris biológiai elváltozásokat indukálni. Az egyedüli kivétel a poliakrilamid volt, ami a szemben polimerizálódott és makacs szemnyomás-emelkedést, és néhány szem elvesztését okozta. Európában, Észak-Amerikában ez az OVD már nem hozzáférhető, de Brazíliában és Dél-Amerika néhány országában még forgalmazzák.

A posztoperatív intraokuláris nyomásemelkedést ugyancsak mechanikus hatás révén gyulladás is okozza. Ismert, hogy a műtési trauma a vér-csarnokvíz gát

sérülését, ezáltal a fehérjék felszaporodását váltja ki, melyek a trabekuláris hálózatot és a Schlemm csatornát ideiglenesen képesek elzárni.

Kondo T, Yamauchi T, Nakatsu A.: Effect of cataract surgery on aqueous turnover and blood-aqueous barrier.

J CATARACT REFRACT SURG. 1995 NOV;21(6):706-9.

A mechanikus hatást több szerző is igazolta állatmodelleken, illetve kísérletes munkákban.

Kaufman PL, Lütjen-Drecoll E, Hubbard WC, Erickson KA.: Obstruction of aqueous humor outflow by cross-linked polyacrylamide microgels in bovine, monkey, and human eyes.

OPHTHALMOLOGY. 1994 OCT;101(10):1672-9.

Lane D, Motolko M, Yan DB, Ethier CR.: Effect of Healon and Viscoat on outflow facility in human cadaver eyes.

J CATARACT REFRACT SURG. 2000 FEB;26(2):277-81.

A gyermekkorban végzett katarakta műtétek kapcsán **Opponens Úr kérdezi, hogy a műtét időpontját, technikáját, prognózisát mennyiben befolyásolja a katarakta etiológiája? Válasz:** A műtét időpontját, technikáját az értekezésben leírt esetekben nem befolyásolta a katarakta etiológiája. Ismert azonban, hogy bizonyos esetekben az etiológiának jelentős hatása van a posztoperatív látóélességre, mert a szem egyéb fejlődési rendellenességeihez (pl. aniridia, mikroftalmusz) társuló katarakta műtete esetén a prognózist az alapbetegség jelentősen befolyásolja.

A pars plana vitrektómián átesett szemeken végzett katarakta műtétekkel kapcsolatban **Opponens Úr megjegyzi, hogy a beteganyag meglehetősen heterogén, a vitrektómia indikációját csoportonként nem ismertettem. Válasz:** A vitrektomizált szemek esetén a szürkehályog műtét szempontjából az a tény a fontos, hogy az üvegtest eltávolításra került, annak támasztó, mintegy stabilizáló szerepe a szürkehályog műtét alatt hiányzik, ami a műtétet technikailag nehezíti. Hogy a vitrektómiát korábban milyen indikációval végezték, annak műtéttechnikai szempontból nincsen szerepe. Természetesen a vitrektómián átesett szemek katarakta műtete előtt még számos kérdés felmerül, például, hogy a vitrektómia után a szemet szilikon olajjal, gázzal, vagy folyadékkal töltötték-e fel, de az még ennél is fontosabb kérdés, hogy a szürkehályog a vitrektómia után mennyi idővel alakult ki.

Ami a műtéti prognózist illeti, ott természetesen igen nagy szerepe van a korábban végzett vitrektómia indikációjának, illetve a retina állapotának.

A szilikon-olaj eltávolítással kombinált szürkehályog műtétek kapcsán
Opponens Úr javasolja, hogy a műtét technikai nehézségeire tekintettel érdemes lenne ismertetni az elmúlt tizenkét év során szerzett tapasztalatokat. Örömmel jelenthetem Opponens Úrnak, hogy a „Journal of Cataract and Refractive Surgery” c. folyóiratban 2002-ben megjelent eredeti közleményem óta Dr. Szijártó Zsuzsa kolléganőmmel ebben a témában végzett közös munkánkat két további közleményben is ismertettük.

- 1.) Z. Szijártó, B. Haszonits, Z. Biró, B. Kovács: Phacoemulsification on previously vitrectomized eyes- Results of a 10-year period.
EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 17:(1) pp. 601-604. (2007)
- 2.) Z Szijártó, Z Biró: Successful cataract surgery on an eye with preexisting posterior capsule defect due to pars plana vitrectomy.
INTERNATIONAL JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY - 10:(9) pp. 1657-1658. (2010)

Az OCT vizsgálatok, illetve az itt leírt retina károsodás és következményes retina ödéma tárgyalásánál **Opponens úr megjegyzi, hogy nem tesztek említést a speciális membrán-csatorna fehérjék, az aquaporinok patogenetikai szerepéről.**

Válasz: Köszönöm, hogy Opponens Úr a speciális membráncsatorna fehérjék az aquaporinok patogenetikai szerepére felhívja a figyelmemet, különös tekintettel arra, hogy ezeket a fehérjéket a szem különböző szöveteiben (retinális glia sejtek, asztrociták, Müller sejtek, retinális pigmentepithelium, lencserostok, látóideg) is kimutatták. Ismert, hogy diabeteszes retinopátia esetén az aquaporinok expressziója jelentősen megváltozik, ami a hiperglikémiától függően a retinális sejtek esetén az ödéma kialakulását okozhatja.

Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, Ulbricht E, Reichenbach A, Wiedemann P, Bringmann A, Kohen L.: Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats.
CURR EYE RES. 2011 SEP;36(9):850-6.

Qin Y, Ren H, Hoffman MR, Fan J, Zhang M, Xu G.: Aquaporin changes during diabetic retinopathy in rats are accelerated by systemic hypertension and are linked to the renin-angiotensin system.
INVEST OPHTHALMOL VIS SCI. 2012 APR 6.

A diabéteszes betegek vizsgálatánál Opponens Úr hiányolja, hogy **nem közlöm a diabéteszes anyagcsere helyzet jellemzésére általánosan használt anyagcsere paramétereket**, ezért a diabétesz súlyossága és a retina ödéma közötti kapcsolat nem értékelhető. **Válasz:** a diabéteszes anyagcsere a retinopátia kezelése és progressiója, illetve a katarakta képződés szempontjából valóban nagyon fontos, de a már kialakult katarakta műtéti megoldása szempontjából nem igazán jelentős.

79. oldalon 5. ábrán a posztoperatív 30. napi értékek nincsenek feltüntetve, holott ezek az adatok szerepelnek az ábra magyarázó szövegében. Köszönöm, hogy Opponens Úr felhívta a figyelmemet erre a hiányosságra.

74. oldalon Opponens úr írja, hogy elírás történt; hat, nem inzulin dependens és két inzulin dependens beteget említettem, holott 18 beteget elemeztem. Itt valóban elírás történt, 2 beteg helyett 12 beteg volt inzulin dependens. Köszönöm, hogy Opponens Úr felhívta a figyelmemet erre a gépelési hibára.

A gél elektroforetikus és HPLC vizsgálatokkal kapcsolatban **Opponens Úr kérdezi, hogy a glükózaminoglikánok főleg a hialuronsav megtalálhatók-e a szemlencsében, és leírták-e ezek életkori változásait.** **Válasz:** glükózaminoglikán makromolekulák -tudomásom szerint- nincsenek a lencsében, illetve hialuronsav jelenlétét állatkísérletekben lencsében csak a lencse fejlődés elején, 10-11 napos gesztációs ideig sikerült kimutatni.

Ozeki H, Ogura Y, Hirabayashi Y, Shimada S.: Suppression of lens stalk cell apoptosis by hyaluronic acid leads to faulty separation of the lens vesicle.
EXP EYE RES. 2001 JAN;72(1):63-70

Az üvegtestben azonban nemcsak hogy megtalálható a hialuronsav, de újabban a vitrektómia során eltávolított üvegtest pótlására is igyekeznek azt felhasználni.

Kleinberg TT, Tzekov RT, Stein L, Ravi N, Kaushal S.: Vitreous substitutes: a comprehensive review.
SURV OPHTHALMOL. 2011 JUL-AUG;56(4):300-23.

Schramm C, Spitzer MS, Henke-Fahle S, Steinmetz G, Januschowski K, Heiduschka P, Geis-Gerstorfer J, Biedermann T, Bartz-Schmidt KU, Szurman P.: The cross-linked biopolymer hyaluronic acid as an artificial vitreous substitute.
INVEST OPHTHALMOL VIS SCI. 2012 FEB 2;53(2):613-21.

93. oldal első ábra: az ábramagyarázat és a jelölések nem felelnek meg egymásnak. **Válasz:** az ábrán lencse homogenizátumok és szolubilis fehérjék SDS poliakrilamid-gél-elektroforetikus vizsgálatok eredményét mutatjuk kataraktás, diabeteszes-kataraktás és kontroll lencsefehérjéket összehasonlítva. A 7. és 8. gél a nem diabeteszes matur katarakta összhomogenizátumából (7. gél) illetve szolubilis frakciójából (8. gél) végzett vizsgálat eredményét mutatja, ezek számozása sajnálatos módon valóban lemaradt az ábráról. Köszönöm, hogy Opponens Úr felhívta a figyelmemet erre a hibára.

A DSC vizsgálatokkal kapcsolatban **Opponens Úr megjegyzi, hogy az eredményeket bemutató táblázat (100. oldal) magyarázata hiányos.** **Válasz:** Az adott táblázatban a Differenciál Scanning Calorimetriával (DSC) vizsgált betegek adatait foglaltam össze. Az ábramagyarázatból valóban lemaradt a $-T_{m1}$ és T_{m2} (a denaturáció maximális hőmérsékletei) és a ΔH (az u.n. kalorimetriás entalpia) magyarázata. Köszönöm, hogy Opponens úr felhívta figyelmemet erre a hiányosságra.

A táblázatban szereplő paraméterek:

$-T_{m1}$ és T_{m2} a denaturáció maximális hőmérsékletei, ahol a denaturált szerkezeti egység fele már más konformációt vesz fel. Nem homogén minta esetén ez több hőmérsékleti értéket jelent, hiszen minden termikusan különböző egység más energiát (és felfűtési hőmérsékletet) igényel a denaturációjához. A hőmérséklet abszolút értéke utal az adott szerkezeti egység termikus stabilitására. Ezen hőmérséklet hőáram értékének feléhez tartozó hőmérséklet tartomány (ΔT) pedig az egyes alegységek közti kapcsolat laza (ΔT nagy, „széles” az átmenet) vagy erős kooperativitására (ΔT keskeny). Utóbbi esetben a több szerkezeti egység erősen csatolt sokaságként működik, ahol az egyes alkotórészek szerkezeti változásai a velük közvetlen kapcsolatban lévő egység/ek denaturációját is elősegítik.

$-\Delta H$ az u.n. kalorimetriás entalpia, amely a hőáram-hőmérséklet görbe alatti terület. Azt az energiát adja, ami a kérdéses szerkezeti elem denaturációjához szükséges. Nagysága függ az adott egység szerkezeti stabilitásától (milyen erős kötések tartják a rendszert össze) és annak tömegétől. Adott értéke a mérő és

referencia cellák közötti termikus egyensúly fenntartásához szükséges ($T_{\text{minta}} - T_{\text{referencia}} = 0$ legyen a felfűtés során) többlet energiát adja. Denaturáció során u.i. a mintával közölt hő egy része konformáció változást okoz, így hőmérséklete elmarad a referencia celláétól. A denaturációhoz szükséges plusz energia bevitellel a minta hőmérséklete a celláéval azonos mértékben növelhető.

A hátsó lencsetokon kialakuló primér fibrotikus membránok szövettani vizsgálatával kapcsolatban **Opponens Úr** megjegyzi, hogy nem tesztek említést a fibrózis kialakulás általános mechanizmusáról, a mezenchimális tranzícióról. **Kérdezi, hogy van-e adat a fibrózist mediáló faktorok lokális szöveti expressziójáról. Válasz:** Köszönöm, hogy erre felhívta a figyelmemet, mert arról eddig is tudtam, hogy az elülső-tok alatti un. szubkapszuláris katarakta képződésben illetve a hátsó tok megvastagodásában az epitheliális-mezenchimális tranzíciónak szerepet tulajdonítanak, azt azonban eddig nem tudtam, hogy különböző jelző rendszerek, (köztük a tirozin kináz, aldóz reduktáz, citokinek, növekedési faktorok, extracelluláris mátrix fehérjék) játszanak szerepet, mint fibrózist mediáló faktorok.

Awasthi N, Guo S, Wagner BJ.: Posterior capsular opacification: a problem reduced but not yet eradicated.
ARCH OPHTHALMOL. 2009 APR;127(4):555-62.

Martinez G, de Longh RU.: The lens epithelium in ocular health and disease.
INT J BIOCHEM CELL BIOL. 2010 DEC;42(12):1945-63.

Zablocki GJ, Ruzyski PA, Overturf MA, Palla S, Reddy GB, Petrash JM.: Aldose reductase-mediated induction of epithelium-to-mesenchymal transition (EMT) in lens.
CHEM BIOL INTERACT. 2011 MAY 30;191(1-3):351-6.

Az eltávolított műlencsékben talált elemi részecskék analízisével kapcsolatban **Opponens Úr** a következő kérdéseket teszi fel: **Van-e kapcsolat a műlencse felszíni elemei és a csarnokvíz összetétele között; a szeléniumot nem vizsgáltuk, vagy nem található a műlencse felszínén; és végül, hogy a kalcium depozícióban van-e szerepe a calcifikációt elősegítő endokrin/parakrin rendszereknek? Válasz:** Köszönöm a kérdéseket. A beültetett hidrofil műlencsék calcifikációjának vizsgálata több mint tíz éve kutatott téma, az első közlemény 2001-

ben jelent meg, egy évvel később pedig diabeteszes betegtől eltávolított műlencse vizsgálatáról számoltak be.

Schmidbauer JM, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Izak AM, Trivedi RH, Macky TA, Auffarth GU, Peng Q, Arthur SN, Escobar-Gomez M, Ma L, Vargas LG.: Postoperative opacification of posterior chamber intraocular lenses - a review].
KLIN MONBL AUGENHEILKD. 2001 SEP;218(9):586-94.

Pandey SK, Werner L, Apple DJ, Kaskaloglu M.: Hydrophilic acrylic intraocular lens optic and haptics opacification in a diabetic patient: bilateral case report and clinicopathologic correlation.
OPHTHALMOLOGY. 2002 NOV;109(11):2042-51

Igen, több adat van arról, hogy a csarnokvíz összetétele és a műlencse felszíni elemei között van kapcsolat.

Gartaganis SP, Kanellopoulou DG, Mela EK, Panteli VS, Koutsoukos PG.: Opacification of hydrophilic acrylic intraocular lens attributable to calcification: investigation on mechanism.
AM J OPHTHALMOL. 2008 SEP;146(3):395-403.

Lee SJ, Choi JH, Sun HJ, Choi KS, Jung GY.: Surface calcification of hydrophilic acrylic intraocular lens related to inflammatory membrane formation after combined vitrectomy and cataract surgery.
J CATARACT REFRACT SURG. 2010 APR;36(4):676-81.

Katsimpris JM, Theoulakis PE, Kouzi-Koliakos K, Pavlidou E, Petropoulos IK, Koliakos G, Vouroutzis N, Konstas AG.: Late postoperative opacification of hydrogel intraocular lenses: analysis of 13 explanted lenses.
KLIN MONBL AUGENHEILKD. 2009 APR;226(4):264-71.

Drimtzias EG, Rokidi SG, Gartaganis SP, Koutsoukos PG.: Experimental investigation on mechanism of hydrophilic acrylic intraocular lens calcification.
AM J OPHTHALMOL. 2011 NOV;152(5):824-33

Az elemek részben a gyártás során, részben a beültetés során kerülhettek a lencse felszínére, illetve a csarnokvízből az évek alatt. Újabb vizsgálatok a műlencse-beültetésen már átesett szemeken végzett üvegtesti műtétek során alkalmazott anyagokat (szilikon-olaj, különböző gázok) is felelőssé teszik a műlencse felszínén, vagy annak állományába berakódott elemi részecskékért.

Purbrick RM, Stavrakas P, Porooshani H, Patel CK, Ferguson DJ.: Calcification of a Rayner Centerflex 570H hydrophilic acrylic intraocular lens following vitrectomy for retinal detachment: a clinicopathologic report.
EUR J OPHTHALMOL. 2010 NOV-DEC;20(6):1082-5.

Walker NJ, Saldanha MJ, Sharp JA, Porooshani H, McDonald BM, Ferguson DJ, Patel CK.: Calcification of hydrophilic acrylic intraocular lenses in combined phacovitrectomy surgery.
J CATARACT REFRACT SURG. 2010 AUG;36(8):1427-31.

Az eltávolított műlencsékben talált elemeket a koncentrációjuk alapján magas koncentrációjú (un. „main elements”) illetve alacsony koncentrációjú (un. „minor elements”) csoportba soroltuk. A magas koncentrációban kimutatott nátrium, magnézium, alumínium, szilícium, foszfor, kén, klór, kálium, kalcium és vas közül a még fel nem használt, eredeti csomagolású műlencséből a nátriumot, magnéziumot, foszfort és a ként egyáltalán nem sikerült kimutatni, míg a többi elem koncentrációja is értelemszerűen sokkal alacsonyabb volt, mint a szemekből eltávolított lencsékben. Az eltávolított műlencsékben négy un. „minor” elemet találtunk (ezek a cink, stroncium, ittrium és jód), amik közül a még nem beültetett (eredeti csomagolású) műlencsékben a cinket és a stronciumot nem sikerült kimutatnunk. Véleményem szerint az elemek egy nagyobbik része a csarnokvízből, egy kisebbik része a műlencse gyártása során kerülhetett a műlencse felszínére, amit magyaráz a kimutatott elemek jelentős mennyiségi különbsége is az explantált, illetve az eredeti csomagolású műlencsék között.

Szeléniumot az általunk alkalmazott igen érzékeny hisztokémiai módszerrel illetve röntgen-fluoreszcencia spektroszkópiával sem sikerült kimutatni, bár ismert, hogy a szelénium fontos szerepet játszik a lokális antioxidáns rendszerek működésében.

Még egyszer köszönöm Opponens Úr figyelem felhívó és egyben segítő szándékú észrevételeit, és kérdéseit. Hálásan köszönöm, hogy, a glükózaminoglikánok és a fibrózis mediáló faktorok esetleges szerepére is felhívta a figyelmemet.

Végezetül még egyszer köszönöm Opponens Úr gondos és igen részletes bírálatát, megjegyzéseit és véleményalkotását, és kérem, hogy opponensi véleményére és kérdéseire adott válaszaimat szíveskedjék elfogadni.

P é c s, 2012. április 20.

Tisztelettel:

Dr. Biró Zsolt