

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

## **Plazminogén aktivátor inhibitorok szerepe a corneális sebgyógyulási folyamatokban**

**Dr. Steiber Zita**

**Témavezető: Dr. Csutak Adrienne**



**DEBRECENI EGYETEM**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2015.**

**Plazminogén aktivátor inhibitorok szerepe a corneális  
sebgyógyulási folyamatokban**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai  
orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Steiber Zita, MD

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai orvostudományok doktori  
iskolája (Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Csutak Adrienne, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Hernádi Zoltán, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Kolozsvári Lajos, kandidátus

Dr. Juhász Alpár Gábor, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet  
könyvtára

2015. október 21. 11:30

Az értekezés bírálói: Dr. Hidas Vanda, PhD

Dr. Nagy Béla, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Hernádi Zoltán, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Kolozsvári Lajos, kandidátus

Dr. Hidas Vanda, PhD

Dr. Juhász Alpár Gábor, PhD

Dr. Nagy Béla, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme  
2015. október 21. 13:00.

## 1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

A látásélesség tökéletes és végleges korrekciója társadalmunk egyre inkább előtérbe kerülő igénye. Ezen álmom megvalósulását az excimer lézerrel végzett refraktív lézersebészeti módszerek jelenthetik napjainkban. A refraktív lézeres sebészeti beavatkozások a szaruhártya törőerejének megváltoztatásán keresztül módosítják a szem ösztörőerejét, ezáltal a korrekciós igényt. Az első excimer lézerek, melyek működési elve a ma használatos lézerekkel azonos, az 1980-as évek végére jelentek meg. A ma már rutinszerűen használt excimer lézerkezelések után azonban mind a mai napig, a technika jelentős fejlődése ellenére is, látászavart vagy akár a látásélesség csökkenését okozó szövődmények alakulhatnak ki.

A refraktív célból használt excimer lézerkezelések manapság használt leggyakoribb típusai a fotorefraktív keratektómia (PRK), a lézer asszisztált in situ keratomileusis (LASIK), a lézer asszisztált epiteliális keratomileusis (LASEK) és az epiteliális lézer asszisztált in situ keratomileusis (Epi-LASIK).

Mai tudásunk szerint, a corneális sebgyógyulási folyamatokat két nagy rendszer szabályozza aktivátorok és inhibitorok segítségével. Az egyik rendszer a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer, melynek jelentősége a degradációban és a károsodott extracelluláris mátrix eltakarításában van. A másik rendszer az aktivált keratociták segítségével, a károsodott kollagén struktúrák helyén újonnan szintetizálódó kollagén fibrillumok létrehozásáért felel. A fenti rendszerek megfelelő működése elengedhetetlen a re-epitelizáció, a megfelelő corneális sebgyógyulás szempontjából. A két rendszer egyensúlyának felborulása elhúzódó, krónikus sebgyógyulást, súlyos esetben szaruhártya fekélyképződést idézhet elő.

Csutak és munkatársai 2000-ben számoltak be az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) aktivitás mintázatának változásáról humán könnyben PRK kezelést követően. Normál sebgyógyulás estén megfigyelték az uPA aktivitás csökkenését közvetlenül a lézerkezelést követően, majd a preoperatív értékeket meghaladó emelkedést a posztoperatív harmadik napon és visszatérésüket a preoperatív értékekre a posztoperatív ötödik napon. Corneális stromahomály (haze) kialakulása esetén ezzel szemben a posztoperatív harmadik napon az uPA aktivitás emelkedése elmaradt.

A plazminogén aktivátorok változása és a haze kialakulása közötti kapcsolatot vemhes nyulak fotorefraktív lézerkezelését követően is vizsgálták (Csutak és mtsai., 2004). Állatkísérleteik során a szerin-proteáz inhibitorral (aprotinin, Gordox, Richter Gedeon Rt., Budapest, Magyarország) kezelt szemek könnymintáiban csakúgy, mint a terhes, aprotininnel nem kezelt szemek könnymintáiban a plazminogén aktivátor aktivitás mintázata megfelelt a korábban PRK kezeléssel átesett és corneális homállal gyógyult betegek könnymintáiban mért aktivitás mintázatának. Ezekben az esetekben a posztoperatív harmadik napon a könnyben detektálható uPA emelkedés nem volt kimutatható. A vizsgálatok során 8 terhes, PRK kezeléssel átesett nyúlban 7 esetben haze alakult ki. Amennyiben a terhes nyulak szemét uPA-val kezelték, stromahomály egyik esetben sem alakult ki. Ez az eredmény, miszerint a vemhes nyulak többsége corneális homállal gyógyult excimer lézerkezelést követően, felvetette a terhesség és a kóros corneális sebgyógyulás kapcsolatának lehetőségét humán terhesekben is. Ezért kezdtük vizsgálni a terhesekben a könny plazminogén aktivátor inhibitorai szintjének változását.

A szervezetben a plazminogén aktivátorok működését plazminogén aktivátor inhibitorok gátolják, melynek két típusa ismert a PAI-1 és

PAI-2. A plazminogén aktivátor cascade számos fiziológias és patológias folyamatban játszik szerepet, mint pl. a fibrinolízis, sebgyógyulás, gyulladásoos folyamatok, angiogenezis, ovuláció, neuronális plaszticitás és a malignus daganatok növekedése és inváziója, metasztázisa.

Az inhibitorok felszaporodása a vérben, antifibrinolítikus hatásuk miatt, trombólizhoz vezethetnek. A normál terhesség együtt jár a fibrinolítikus aktivitás csökkenésével és a PAI-k koncentrációjának megnövekedésével a vérben, így hozva létre egy hiperkoagulabilis állapotot.

A trombólizis ritka az 1. trimeszterben, de a koagulációs aktivitás a terhesség előrehaladtával folyamatosan erősödik a fibrinolítikus aktivitás csökkenése miatt, különösen a 2. és 3. trimeszterben. A PAI-1 és, különösen, a PAI-2 koncentrációja, mint antifibrinolítikus faktor, a terhesség alatt folyamatosan növekszik már a korai terhességtől kezdve és komplexet képez mind a tPA-val, mind az uPA-val, ezáltal kevesebb plazminogén alakul át aktív plazminná és a fibrinolítikus aktivitás csökken. A teljes fibrinolítikus aktivitás azonban a terhes nőkbén állandó marad a tPA, uPA, PAI-1 és PAI-2 szintjeinek nagy változása ellenére.

A fenti eredmények birtokában kezdtük el vizsgálni a plazminogén aktivátor inhibitor-2 szintjének változásait refraktív lézersebészeti beavatkozásokat követően (PRK, LASIK), valamint egészséges terhes nőkbén, hogy a kapott eredmények birtokában közelebb kerülhessünk a corneális sebgyógyulás háttérében zajló biokémiai folyamatok háttérének pontosabb megértéséhez.

#### **Célkitűzéseink:**

1. Első célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a

plazminogén aktivátor inhibitor szint változását a könnyben fotorefraktív lézerkezeléseket követően.

2. Második célunk volt a plazminogén aktivátor inhibitor szint változásának összehasonlítása fotorefraktív keratektómiát és lézer in situ keratomileusist követően.

3. További célunk volt a plazminogén aktivátor inhibitor-2 szint változásának vizsgálata terhes nők könnymintáiban.

4. Végül megvizsgáltuk a terhesek vérében a plazminogén aktivátor inhibitor-2 szintjének változását, összehasonlítva ezen változásokat a könnymintákban mért értékekkel.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. A plazminogén aktivátor-plazmin rendszer

Emlősökben a plazminogén aktivátor rendszer több szinten kontrollált. Ezek közül az egyik legfontosabb a plazminogén aktivátor aktivitás inhibitoraik általi gátlása. A plazminogén aktivátorok specifikus szerin proteázok, melyek a humán szervezetben a plazminogén Arg<sub>560</sub>-Val<sub>561</sub> közötti kötésének felhasításáért felelősek, így az inaktív plazminogén aktív plazminná átalakításáért, ezáltal katalizálva az extracelluláris proteolízist. A plazminogén aktivátorok két típusa a szöveti típusú plazminogén aktivátor (tPA) és az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA).

A tPA elsősorban a vér fibrinolitikus aktivitásában játszik szerepet és működéséhez fibrin kofaktort igényel, termeléséért és a vérbe történő szekretálásáért elsősorban a vaszkuláris endotél sejtek felelősek. Gátlásában legfontosabb a plazminogén aktivátor inhibitor-1.

Az uPA elsődleges szerepe az extracelluláris proteolízisben van és nagy valószínűséggel szerepet játszik a tumorok metasztázis képzésében, inváziójában is. Működéséhez fibrin kofaktorra nincs szükség. Az uPA-t endoteliális sejtek, makrofágok és különböző típusú leukociták szintetizálják. Az uPA a könny egyike komponense, melyet a conjunctivális és corneális epiteliális sejtek termelnek. Az uPA aktivitás megnő különböző corneális megbetegedések, pl. fekély jelenlétekor és a corneális sebzéssel járó refraktív lézerkezeléseket követően is, amely arra utal, hogy a fibrinolitikus rendszer szerepet játszik a szem sebgyógyulási folyamataiban. Több, a corneális seb re-epitelizációjával foglalkozó vizsgálat számolt be az uPA és receptorai

jelenlétéről a keratinocitákban. Gátlásában a plazminogén aktivátor inhibitor-2 játssza a legnagyobb szerepet.

## **2.2. Plazminogén aktivátorok és azok inhibitorainak változása a corneális sebgyógyulásban**

A cornea transzparenciájának csökkenését láthatjuk sérülések, műtétek utáni hegesedés, cornea degeneráció vagy disztrófia, különféle gyulladós megbetegedések vagy egyes gyógyszer mellékhatások (pl. epinefrin) esetében. Ritkán előfordulhat, ahogy arról korábban beszámoltunk, hogy a corneális pigmentáció az irismelanomából származó, az elülső csarnokba került pigmentgranulumok endotelsejtek általi fagocitózisa és Descemet-membránon keresztüli transzportját követően, a stromában jön létre. Ezekben az esetekben a limbális területekről a corneális stromába vándorolt makrofágokban és néhány keratocitában láthatjuk a bekebelezett pigment szemcséket. A pigmentet tartalmazó makrofágok lassú clearance a limbusban kezdődik és halad a centrum felé, a pigmentet tartalmazó keratociták pedig a stromában maradnak, így okozva a cornea transzparenciájának csökkenését, végső soron a látásélesség romlását.

Mai tudásunk szerint, a corneális sebgyógyulási folyamatokat két nagy rendszer szabályozza aktivátorok és inhibitorok segítségével. Az egyik rendszer a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer, melynek jelentősége a degradációban és a károsodott extracelluláris mátrix eltakarításában van. A másik rendszer az aktivált keratociták rendszere, a károsodott kollagén struktúrák helyén újonnan szintetizálódó kollagén fibrillumok és a kollagén fibrillumokat körülvevő glükóz-aminoglikán mátrix létrehozásáért felel. A fenti rendszerek megfelelő működése

elengedhetetlen a re-epitelizáció szempontjából. A két rendszer egyensúlyának felborulása elhúzódó, kóros sebgyógyulást, akár szaruhártya fekélyképződést idézhet elő.

Plazminogén aktivátor termelésére a szaruhártya, kötőhártya és könnymirigy sejtjei is képesek. A szaruhártyában található plazminogén aktivátor urokináz típusú, míg a könnymirigy csak szöveti típusú plazminogén aktivátor termelésére képes. A kötőhártyában mindkét típusú aktivátor kimutatható. Ezekben a szövetekben az uPA valószínűleg a szaruhártya és a kötőhártya hámsejtjeiből származik, míg a tPA-t a kötőhártya vaszkuláris endotél sejtjei termelik. Tudjuk, hogy a normál könny nagyon alacsony koncentrációban tartalmazza a proteínáz inhibitorokat, azonban bizonyos szemészeti megbetegedésekben (pl. szaruhártyafekély, vernalis keratoconjunctivitisek) szenvedő betegek könnyében ezen inhibitorok koncentrációja jelentős mértékben megnő és a normál szintre csak a gyógyulást követően tér vissza.

A normál könnyben nagyon kismértékű az uPA aktivitás, és tPA aktivitás gyakorlatilag nem detektálható. Normál könnyben PAI-1-t nem sikerült kimutatni, így feltételezzük, hogy a PAI-2 játszik szerepet a szem elülső szegmentumának hámsejtjei által termelt uPA gátlásában.

A szaruhártya és a kötőhártya hámsejtjeinek károsodása során (pl. gyulladási folyamatok, egyes műtéti beavatkozások) a könnybe nagyobb mennyiségű uPA kerül. Az uPA képes a könnyben levő plazminogént aktiválni, plazminná alakítani, mely folyamat ellen dolgoznak az inhibitorok.

A keletkező aktív plazmin, amennyiben nem inaktiválódik, számos folyamatot indíthat el a szem elülső felszínén (pl. a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer segítségével aktivált

kollagenázzal együttesen a cornea alapállományát alkotó kollagén lebontása révén, fekélyek kialakulásához vezethet). Kóros, a szem elülső felszínét érintő állapotokban (pl. conjunctivitis, keratitis stb.) általában fokozódik a kötőhártya erek permeabilitása, miáltal proteínázok proenzim formái és proteínáz inhibitorok kerülhetnek a könnybe. Amennyiben a károsodás olyan szintet ér el, hogy az uPA aktivitás a transzszudációval a könnybe kerülő inhibitorokat kimeríti, a könny proteolitikusan aktívává válhat a plazmin folyamatos termelődése következtében. A nagy mennyiségű plazmin a prokollagenázt kollagenázzá aktiválja, melynek működése következtében akár corneális fekély is kialakulhat. Azonban a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer nem túlzott mértékű aktiválódása a sebgyógyulási folyamatok során elengedhetetlen. Aktiválódásuknak jelentős szerepe van a sejt- és szövettörmelékek eltakarításában, valamint a károsodott kollagén és extracelluláris mátrix kijávitásában.

A fentiek alapján elmondhatjuk, hogy a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer kulcsszerepet tölthet be a szem elülső szegmentuma fehérszövetének patológias folyamatok során bekövetkező degradatív lebontásában, hasonlóan más, extracelluláris fehérszövetbontó folyamatokhoz, mint pl. a malignus sejtinvaszió. Úgy tűnik, hogy az uPA-plazminogén-plazmin rendszer kulcsszerepet játszik a sebgyógyulási folyamatokban, az epiteliális defektusok patogenezisének is beleértve. Bár a pontos mechanizmus, amely a sebészeti beavatkozások utáni corneális gyógyulási komplikációk alapja is, nem ismert, feltételezhető, hogy az egyéni variációk a corneális sebgyógyulás tekintetében szintén szerepet játszanak a sebészeti beavatkozást követő refraktív regresszióban és a corneális stromahomály (haze) kialakulásában.

A plazminogén aktivátor-plazmin rendszer alacsony aktivitása elhúzódó sebgyógyuláshoz, akár krónikus epitel eróziókhöz vezethet.

### **2.3. A plazminogén aktivátor/aktivátor inhibitor rendszer változása a terhesség alatt**

A plazminogén aktivátorok működését plazminogén aktivátor inhibitorok gátolják, melynek két típusa ismert, a PAI-1 és PAI-2. A plazminogén aktivátor inhibitor-1-et a vaszkuláris simaizomsejtek, vérlemezkék és a májsejtek termelik. A plazminogén aktivátor inhibitor-2-t elsősorban a trofoblasztok termelik, és fontos szerepük van az uPA gátlásában terhesség alatt. A fibrinolitikus inhibitorok felszaporodása trombozishoz vezethet. A normál terhesség együtt jár a fibrinolitikus aktivitás csökkenésével és a PAI-k koncentrációjának megnövekedésével a vérben, így hozva létre egy hiperkoagulabilis állapotot.

A trombózis ritka az első trimeszterben, de a koagulációs aktivitás erősödik a fibrinolitikus aktivitás csökkenésével és a PAI-k koncentrációjának megnövekedésével a vérben. Ez a folyamat folytatódik a terhesség előrehaladtával, különösen a 2. és 3. trimeszterben. Így elmondható, hogy a normál terhesség egy hiperkoagulabilis állapotot jelent.

Ez a hiperkoagulabilis állapot védi a nőt a végzetes vérzéstől szülés alatt, de predisponálja őket tromboembóliás megbetegedésekre is. Terhesség során az elsődleges fibrinolitikus komponensek, a tPA és az uPA mennyisége átmenetileg csökken az első és második trimeszter alatt, míg a harmadik trimeszterben az uPA koncentrációja jelentősen megemelkedik a terhesség előtti koncentrációhoz képest. A súlyosan csökkent fibrinolitikus aktivitás terhességben preeclampsziát, placenta abrupciót és intrauterin növekedési elégtelenséget okozhat. A PAI-1 és, különösen, a PAI-2

koncentrációja, mint antifibrinolitikus faktor, a terhesség alatt folyamatosan növekszik már a korai terhességtől kezdve és komplexet képez mind a tPA-val, mind az uPA-val, ezáltal kevesebb plazminogén alakul át aktív plazminná, és a fibrinolitikus aktivitás csökken. A mai napig nem tisztázott, hogy az első két trimeszterben mérhető plazminogén aktivátor szint csökkenés a csökkent szintézis, a fokozott "turnover" vagy az inhibitorokkal kialakult komplexek eredménye-e, de a biológiailag aktív tPA és uPA szintje mérhetően csökken. A terhesség 32. hetében emelkedett uPA mennyiséget mérhetünk, amely azt sugallja, hogy a terhesség ezen fázisában az aktivátor fokozott szintézise jön létre. A teljes fibrinolitikus aktivitás a terhes nőkben állandó marad a tPA, uPA, PAI-1 és PAI-2 szintjeinek nagy változása ellenére.

Ez az állandóság és változások szükségesek ahhoz, hogy az umbilikális artériában és az artéria uterinában a hemodinamika baba-baráttá váljon (magas áramlás, alacsony rezisztencia) a terhesség előrehaladtával.

A fenti eredmények birtokában kezdtük el vizsgálni a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer változásait egészséges humán terhesekben, melyről tudomásunk szerint eddig semmilyen információ nem állt rendelkezésre az irodalomban. Ezenkívül vizsgáltuk LASIK és PRK során a PAI szintek változását, hogy a kapott eredmények birtokában közelebb kerülhessünk a corneális sebgyógyulás hátterében zajló biokémiai folyamatok hátterének pontosabb megértéséhez.

### 3.BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1.1.Excimer lézerkezelésen átesett páciensek

A *corneális sebgyógyulás* vizsgálatát a Helsinki Declariatióban foglaltaknak megfelelő, a helyi Etikai Bizottság által jóváhagyott etikai engedély aláírását követően végeztük. 38 páciens 46 szemén PRK (8 páciens mindkét szemén) és 8 páciens 13 szemén (5 páciens mindkét szemén) LASIK kezelés történt. PRK esetében a műtét előtti refrakciós hiba átlag értéke  $-4,11 (\pm 2,22)$  D, míg LASIK esetében  $-5,13 (\pm 1,89)$  D volt. A preoperatív refrakciós hiba PRK és LASIK kezelésen átesett páciensek esetében kétmintás t-próbával vizsgálva nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p=0,152$ ). Azok esetében, akiknél mindkét szemből sikerült könnymintát venni, a két szem közötti refrakciós hiba különbsége  $1,2 (\pm 1,4)$  D volt. F-próbát használva összehasonlítottuk azon betegek refrakciós hibáját, akiknél mindkét szemén lézerkezelést végeztünk azokkal, akiknél csak egy szemén végeztük el a lézerkezelést, de szignifikáns különbséget ebben az esetben sem találtunk ( $p=0,17$ ). A PRK-n átesettek átlagéletkora  $26 (\pm 5)$  év volt, a LASIK-kel kezelt pácienseké pedig  $28 (\pm 9)$  év. Az átlagéletkorok között sem találtunk szignifikáns eltérést ( $p=0,535$ ) t-próbát használva.

#### 3.2.Lézerkezelések

A fénytörési hibák korrekcióját lokális érzéstelenítés mellett excimer lézerkezeléssel (193 nm Inpro ArF excimer lézer, Intraocular Prosthetic GmbH, Norderstedt, Germany) végeztük, az operatőr minden esetben ugyanaz a szemész szakorvos volt.

PRK kezelés esetén a szaruhártya epiteliális sejtrétegének eltávolítására keratóm kést használtunk, markerként Hoffer trepánt alkalmaztunk, melynek átmérője szférikus korrekció esetén 6,0-6,5 mm, asztigmias korrekció esetén pedig 7,5-8,0 mm volt. Az epitélium lekaparását a cornea perifériájáról a centrum felé haladva óvatosan végeztük, hogy lehetőleg elkerüljük a Bowman-membrán sérülését. Az epitélium maradékok eltávolításához steril szivartampont használtunk.

LASIK esetében a corneális lebeny elkészítéséhez Hansatome Model HT 230 mikrokeratómot használtunk (Chiron). A lebeny 180  $\mu\text{m}$  vastagságú volt minden szemben, amikor a refraktív korrekciót követő corneális vastagság (a lebeny vastagság levonását követően) legalább 250  $\mu\text{m}$  vastagságú maradt. Amennyiben a szaruhártya vastagság vékonyabb volt a lebeny vastagságát 160  $\mu\text{m}$ -re csökkentettük. Az ablációs zóna 6,5 mm átmérőjű volt.

Az ablációs zónák mélységét összehasonlítva a két műtéti típus között nem találtunk szignifikáns különbséget (PRK esetében  $48 \pm 20$   $\mu\text{m}$ , LASIK esetében  $59 \pm 13$   $\mu\text{m}$ ,  $p=0,074$ ).

### **3.2.1.Pre-és posztoperatív kezelés, kontroll vizsgálatok, a corneális stromahomály értékelése lézerkezelésen átesett páciensek esetében**

A lézeres műtétek előtt lokális érzéstelenítő cseppeket, Humacain (Oxybuprocaine hydrochloride, TEVA Gyógyszergyár) adtunk. A műtétet követően antibiotikus cseppeket, Ciloxan (Ciprofloxacín HCL 0.3%, Alcon) alkalmaztunk óránként a műtétet követő első napon, majd további öt napig 5x naponta. Öt nap múlva szteroid tartalmú Flucont (Fluorometholone 0.1%, Alcon) és Tears Naturale (Dextran/Hydroxypropyl Methylcellulose, Alcon)

műkönyvet cseppentettünk. Ezt a kezelést az első hónapban naponta 5x, a második hónapban naponta 4x, a harmadik hónapban naponta 3x alkalmaztuk. Minden páciens kontroll vizsgálatát elvégeztük egy és három hónappal a lézeres beavatkozást követően is.

Protokoll szerinti könnymintavételt végeztünk preoperatíven, közvetlenül posztoperatíven mindkét típusú lézerkezelést követően, valamint PRK esetében a 3. és 5., míg LASIK esetében a műtétet követő 1. napon a szokásos kontroll időpontoknak megfelelően.

A corneális stromahomály értékelése a tanulmányban Hanna-féle stádium beosztás szerint történt.

### **3.3.1. Terhes pácienseink**

További vizsgálatainkban 32 terhestől könny és vérmintákat gyűjtöttünk, a terhességük 8. és 36. hete között 4 alkalommal és 1 héten belül a szülést követően a Helsinki Declarióban foglaltaknak megfelelő, a helyi Etikai Bizottság által jóváhagyott etikai engedély aláíratását követően. A mintavételeket a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika ambulanciáján végeztük.

A terhesek életkora 19-33 év között volt, átlag 27,42 ( $\pm 4,13$ ) év. Mindegyik terhesség normál terhesség volt szülés előtti és utáni szövödmények nélkül. Terhes pácienseink anamnézisében nem fordult elő vérképzőrendszeri vagy egyéb megbetegedés, gyógyszeresedés. Két terhes kismagú myopia miatt lágyszemlencsét viselt.

### **3.3.2. Terhesek kontroll vizsgálata**

A terhességi korokat az alábbiak szerint kategorizáltuk: 8-13., 16., 23-26. és 34-36. hét, valamint a szülést követő 1 hét. A terhesek kontroll vizsgálata ennek a beosztásnak megfelelően történt.

### **3.4. Könnymintavétel lézerkezelt páciensek és terhesek esetében**

A könnymintákat üvegapillárisokba gyűjtöttük közvetlenül a lézeres műtét előtt és azt követően, valamint a szokásos kontroll napokon. A terhesek könnymintavételét a fenti kontrollokon, a lézerkezélen átesett betegekével azonos módon végeztük. A mintavétel minden esetben szemcsepp használat előtt üvegapillárisal (hossza: 10 mm, átmérője: 1 mm) történt (megelőző csepp használatához képest minimum két óra elteltével), a szemhéjszél alsó marginális vonalának közelében lévő precorneális könnyfilmből, vigyázva arra, hogy ne sértsük, ne érintsük meg a kötőhártyát. A mintagyűjtés időtartamát és a könnyminta mennyiségét rögzítettük. A szekréciós ráta lézerkezelt betegek esetében 5-15  $\mu\text{l}/\text{perc}$ , terhesek esetében 5-18  $\mu\text{l}/\text{perc}$  volt. Az összes mintát centrifugáltuk (1800-as fordulatszámon) közvetlenül a mintavétel után, és a felülúszót  $-80^\circ\text{C}$ -on tároltuk felhasználásig. Felolvasztásukra közvetlenül a méréseket megelőzően, egyetlen alkalommal került sor. Kontroll mintáink esetében az operált szem mintavételeivel azonos időben és módon történt a könnyminták gyűjtése.

### **3.4. Vérvétel terhesektől**

A vizsgálatunk során 25 terhestől (87 minta) 4 ml vért

gyűjtöttünk az ulnaris vénából a fenti kontrolloknak megfelelő időpontokban, valamint a szülést követő egy héten belül PAI-2, valamint 10 terhéstől (20 minta) PAI-1 meghatározásra a fentiekkel azonos időpontokban és módon. Ezenkívül 17 terhéstől (51 minta) a kontrollokon progeszteron és ösztradiol szint meghatározásra is vettünk vért. A gyűjtés antikoaguláns-tartalmú (0,5 ml, 0,105 M Trisodium Citrate) csövekbe történt, melyet a vér levétele után jégre tettünk. Centrifugálást (1800 rpm, 10 min) követően a plazmát különválasztva azt -80°C-ra fagyasztottuk és csak a mérés alkalmával engedjük fel.

### **3.5.Plazminogén aktivátor inhibitor meghatározás**

Enzim-kötött immunoassay segítségével (Imubind Elisa, American Diagnostica GmbH, Pfungstadt, Germany) meghatároztuk a könny és vér PAI-2 szintjét egyaránt a gyártó általi utasításnak megfelelően. Az Imubind ELISA a PAI-1 és PAI-2 mérésére egy enzim-kötött immunoassay, amely segítségével a humán PAI-1 és PAI-2 meghatározását végezhetjük el humán biológiai folyadékokban.

PAI-2 esetében a detektálhatóság alsó határa 1 ng/ml a lézerkezelt páciensek esetében. A szabad PAI-2 és a PAI-2/uPA komplex ugyanolyan szenzitivitással detektálható. Az Imubind PAI-2 ELISA poliklonális antitestet használ a humán PAI-2 antitest ellen. A mintákat előre bevont mikroteszt cellákban inkubáltuk és hozzáadva az antitesteket, a megkötött PAI-2 molekulákat detektáltuk. A hozzáadott streptavidin-kötött torma peroxidáz teljessé teszi az antitest-enzim komplexek kialakulását ebben az esetben is. A perborát/3,3',3,5'-tetrametilbenzidin szubsztrát hozzáadása és ezen szubsztrátnak a torma peroxidázzal kialakult végső reakciója egy kék oldatot eredményez. A szenzitivitást szulfursav oldattal

megnövelhetjük, amely megállítja a folyamatot és a végső színreakció sárgára változik. A PAI-2 szintet kvantitatív módon, 450 nm-en mérhetjük és összehasonlíthatjuk a kapott eredményeket egy standard görbe eredményeivel.

Lézerkezelésen átesett páciensek esetében a PAI-2 meghatározását 46 szem PRK kezelése során nyert 146 könny minta és 13 szem LASIK kezelése során nyert 35 könny minta esetében végeztük el. Továbbá 19 terhes 56 könny mintájából és 25 terhes 87 vérmintájából is meghatároztuk a PAI-2 szinteket (a detektálás alsó határa 100 pg/ml volt).

A PAI-1 meghatározását szintén enzim-kötött immunoassay segítségével (Imubind Elisa, American Diagnostica GmbH, Pfungstadt, Germany) segítségével végeztük a gyártó által kiadott utasításnak megfelelően. Az Imubind PAI-1 ELISA során egy murine anti-human PAI-1 antitestet használunk. A PAI-1 detektálása ezt követően a PAI-2 meghatározásnál leírtakkal azonos módon történt. A detektálhatóság alsó határa a lézerkezelésen átesett pácienseknél 1 ng/ml volt. A szabad és komplexben levő PAI egyaránt ugyanolyan szenzitivitással identifikálható. Az assay a PAI-2-re inszenzitív.

A PAI-1 szinteket 61 PRK során nyert könny mintában, 13 terhes 45 könny mintájában, valamint 10 terhes 20 vérmintájában mértük. A méréseink során egyik minta PAI-1 értéke sem volt az általunk alkalmazott assay detektálhatósági határa felett PRK során, ezért a PAI-1 mérését LASIK-en átesett betegek könny mintáiban nem végeztük el.

A terhesek könny mintáinak vizsgálata során, összehasonlításképp, kor-azonos könny PAI-1 (64 könny minta) és PAI-2 (37 könny minta) szinteket használtunk negatív kontrollként, melyeket a corneális lézerkezelésen átesett, nem terhes nőkből származó könny minták

vizsgálata során kaptuk.

### **3.6.Ösztradiol és progeszteron meghatározása**

A terhesek közül 17 nő 51 plazmájában határoztuk meg az ösztradiol és progeszteron szinteket. A meghatározást mindkét esetben „electro-chemiluminescence immunoassay” (ECLIA, Elecsys Estradiol CalSet II. és Elecsys Progesterone II. CalSet, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) segítségével határoztuk meg a gyártó utasítása szerint.

### **3.7.Statistikai módszerek**

Az excimer lézerkezelés utáni corneális sebgyógyulás során és a terhesség különböző szakaszaiban történő PAI változások elemzésére standard statisztikai analízist végeztünk. A PRK és LASIK PAI-2 eredményeinek összehasonlítását, valamint a terhesekben mért vér és könny PAI-2, progeszteron és ösztradiol szintjeinek összehasonlítását kétmintás t-próbával végeztük a különböző időszakban vett minták esetében.

A különbséget szignifikánsnak tekintettük, amikor  $p < 0,05$  volt és kifejezett szignifikanciáról beszéltünk abban az esetben, amikor  $p < 0,01$  érték volt.

## 4.EREDMÉNYEK

### 4.1.PAI mennyisége humán könnyben refraktív lézeres beavatkozást követően

A PAI-1 ELISA meghatározását 61 PRK-s könnymintán végeztük el, mely érintette mind a négy időpontban vett mintát. Egyik PAI-1 érték sem érte el a detektálhatóság alsó határát.

A PAI-2 ELISA meghatározását 146 PRK-s és 35 LASIK-es könnymintán végeztük el. A PAI-2 átlagértékei PRK során, négy alkalommal vett könnyminták esetében: preoperatívén 19,8 ng/ml, közvetlenül a posztoperatív szakban levett mintákban 112,7 ng/ml, a posztoperatív 3. napon 12,1 ng/ml és a posztoperatív 5. napon 15,5 ng/ml. LASIK során, három alkalommal vett könnyminták esetében mért PAI-2 átlagértékei a következőképpen alakultak: a preoperatív minták esetében 19,0 ng/ml, közvetlenül a posztoperatív szakban 111,5 ng/ml és a posztoperatív 1. napon 15,7 ng/ml.

A PRK és LASIK PAI-2 eredményeit egymással kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze a preoperatív és a közvetlen posztoperatív minták esetében. Egyik esetben sem találtunk szignifikáns különbséget ( $p>0,9$ , kétmintás t-próba). Mind a PRK mind a LASIK esetén a posztoperatív PAI-2 szint szignifikánsan magasabb volt minden más időpontban vett minta PAI-2 szintjéhez képest ( $p<0,001$  minden esetben, kétmintás t-próba). Minden lehetséges kombinációt elvégeztünk a preoperatív, az 1., 3. és 5. posztoperatív napon vett könnyminták eredményei között, de szignifikáns eltérést egyik esetben sem találtunk ( $p>0,1$ ).

40 PRK-n átesett szem esetén találtunk tiszta corneát a műtétet követő 3 hónapos kontroll időszakban. Egy PRK-s betegnél detektáltunk haze-t (grade 2) a 3. hónapra. Ennek a betegnek csak egy szeme volt bevonható a vizsgálatunkba. További öt, PRK beavatkozáson átesett szemén detektáltunk enyhe corneális opacifikációt. Ezen páciensek közül egynek emelkedett preoperatív PAI-2 szintet tudtunk kimutatni ( $>2$  SD), egy másik páciensnek emelkedett volt a lézerkezelést közvetlenül követő PAI-2 szintje ( $>2$  SD). A 3. és 5. posztoperatív napon, corneális opacifikáció esetén, a PRK-s betegek mintáiban olyan PAI-2 értékeket mértünk, amelyek a PAI-2 átlagértékének 1 SD értékén belül voltak. Tiszta cornea esetében egyik páciensnek sem volt emelkedett preoperatív PAI-2 szintje. Jóllehet, 3 szemén a PAI-2 érték a 3. napon a 2 SD érték felett volt és egy másik esetben a PAI-2 értéke az 5. napon meghaladta a 2 SD értéket. Ez a 2 SD szint feletti PAI-2 érték eloszlás a 146 mérés között várható és így nem lehet szignifikanciáról beszélni azokban az esetekben, amikor a PAI-2 érték magas volt, akár kialakult cornea homály akár nem. Így nem tudtunk igazolni szignifikáns összefüggést a preoperatív emelkedett PAI-2 szint és a corneális homály kialakulása között.

Minden LASIK kezelésén átesett betegnél tiszta corneát találtunk a követési idő alatt. Jóllehet, egy szem mintáiban a preoperatív PAI-2 átlag a 2SD felett volt. Egy másik, LASIK-en átesett szem könnymintáiban az első posztoperatív napon a PAI-2 szint a saját átlag 2SD érték felett volt. Statisztikailag szignifikáns eltéréseket nem tudtunk kimutatni a LASIK-kel kezelt csoportban sem.

#### **4.2. A PAI-1 és PAI-2, valamint az ösztradiol és progeszteron szintjének változása terhes nők könny-és vérmintáiban**

Az egészséges terhesek vizsgálata során corneális sebzés vagy szaruhártya sérülés nem történt a vizsgálati idő alatt. A terhesség alatt a vérmintákban az ösztradiol, a progeszteron és a PAI-2 értéke erősen korrelált a terhességi korrall, az irodalmi adatoknak megfelelően szintjük fokozatosan emelkedett. Ezzel ellentétben, a könny PAI-2 szintje a terhességi korrall nem korrelált. A könnymintákban a PAI-1 szintje a detektálhatósági határ alatt maradt. A PAI-1 átlagértéke (SD) 85,8 (29,0), 90,5 (32,2) és 125,9 (26,1) ng/ml a 8.-13., a 16. és a 23-26. héten levett vérmintákban. Mivel a könnyben nem volt detektálható mennyiségű PAI-1, ezért nem vehettük ezeket az értékeket alapul a könny-vér PAI-1 szint összehasonlításában.

A könny PAI-2 értékeit összehasonlítottuk a nem terhesek könnymintáiban kapott eredményekkel. Az átlagértékek nem különböztek szignifikánsan a terhesség különböző időpontjaiban, kivéve a nem terhesek eredményeit összehasonlítva a 16 hetes terhesekével, amikor a  $p=0,022$  volt.

A vér PAI-2 vonatkozásaiban, a 8-13. hét közötti és a 16. terhességi heti értékeket a szülés utáni 1 héten belül mért értékekhez viszonyítva nem találtunk szignifikáns különbségeket. Jóllehet, meredek emelkedést találtunk a vér PAI-2 szintekben a 23-26 és a 34-36 hetes terhességi korok átlagértékeit vizsgálva. A terhesség alatt a vér PAI-2 értékei tehát szignifikáns összefüggést mutattak a terhességi korrall. A fentiekkel ellentétben, a könny PAI-2 szintjei nem korreláltak a terhességi korrall, a könnymintákban mért értékek alapvetően konstansak maradtak a terhesség folyamán.

## 5. MEGBESZÉLÉS

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a plazminogén aktivátor/inhibitor rendszer számos fiziológias és patológias folyamatban igen fontos szerepet játszik.

Korábbi vizsgálatokból kitűnik, hogy a szemfelszíni, corneális sebést követően (pl. PRK esetében) a PAA lecsökken, akár a nem megfelelő termelés vagy a PAI-2 szintjének jelentős emelkedése miatt, a cornea homállyal gyógyul, haze kialakulása figyelhető meg.

A tanulmányunk eredményei azt mutatták, hogy a könnyben hiányzik a mérhető mennyiségű PAI-1 antigén a PRK beavatkozás előtt és után is, de a PAI-2 mérhető koncentrációban van jelen a PRK és LASIK kezelés előtt és azokat követően is. LASIK során a PAI-2 szint lecsökkent a preoperatív mért szintre már az első posztoperatív napra. Nem volt információnk a PRK kezelést követő első napról, de a harmadik napon, mikor a könnymintákat vettük, a PAI-2 szint a preoperatíven mért szinten volt detektálható. Úgy találtuk, hogy az időbeli mintázat PRK és LASIK esetében is alapvetően megegyezik. Az általános hasonlóság a PAI-2 időbeli mintázatában PRK és LASIK kezelés esetén azt sugallja, hogy a corneális sebgyógyulásban közös enzimatikus kontroll válasz van még akkor is, ha úgy gondolnánk, hogy a sebgyógyulás különbözik a két eljárást követően.

A PAI-2 mintázatát kiegészíti az uPA aktivitás mintázata, melyet megelőző tanulmányok során igazoltak: általában, normál esetekben a PAI-2 alacsony, amikor az uPA aktivitás magas és ugyanez igaz fordítva is. Igazolták, hogy amikor az uPA aktivitás

alacsony a műtétet követő három napon keresztül az kísérő jele volt azon PRK-s eseteknek, melyekben haze alakult ki. A PRK-t követő alacsony uPA aktivitás és a később kialakult haze közötti kapcsolat vagy az uPA csökkent expressziója vagy a magasabb PAI koncentráció miatt alakulhatott ki. A jelenlegi tanulmányunkban emelkedett PAI-2 koncentrációt figyelhettünk meg a PRK utáni 3. és 5. napon, LASIK után az 1. napon néhány esetben. Jóllehet ezen esetek egyikében sem alakult ki haze. Következésképpen, eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a csökkent uPA expresszió, a nem emelkedett PAI-2, oka lehet a későbbiekben kialakult opacifikációnak és hazeknek.

Ezek a megfigyelések valamint az a korábbi tanulmány során megállapított tény, hogy terhes nyulak fotorefraktív lézerkezelését követően corneális haze alakult ki, indított el minket, hogy a humán terhésekben a terhességi kor előrehaladtával megfigyeljük a PAI-2 szint változását a vérben és a könnyben egyaránt. A plazminogén aktivátor inhibitorok könnybeli szintjének változását terhesség alatt ezt megelőzően még nem vizsgálták. Ahogyan azt nem terhes nőkben is láthattuk korábban, a könny PAI-1 szintje itt sem érte el a kimutathatósági küszöböt. Ez a helyzet végig fennállt a terhesség alatt, valamint a terhességet követő egy héten belül is. Ezért úgy gondoljuk, hogy a könny PAI-1 szint változását a terhesség szignifikánsan nem befolyásolta.

Kimutatható volt, hogy a terhes nők könny PAI-2 szintje nem magasabb, mint a nem terhes nők könnyében található PAI-2 szintek.

A vér PAI-2 szint folyamatos emelkedését láthattuk a terhesség folyamán, míg a könnyben mért PAI-2 szintek nem korreláltak a terhességi korrall, azok szintjében szignifikáns változást nem találtunk. Így megállapíthatjuk, hogy a szisztémás, vérben mért

PAI-2 szint emelkedése nem vezetett a könny PAI-2 szintjének emelkedéséhez.

Feltételezzük azonban, hogy a szemfelszínt ért sérüléseket követően az erek permeabilitásának fokozódásával az emelkedett mennyiségű vér PAI-2 átjuthat az erek falán, így növelve a könny PAI-2 szintjét. Feltételezésünk szerint a könnyben a PAI-2 komplexben található és szintjének változásához, a komplexből történő felszabadulásához valamilyen trigger szükséges, mint pl. a corneális sebzés. A könnyben található komplexekből felszabadulva és a szemfelszíni sérült epitél sejtekből kikerülve a PAI-2 szintjének további emelkedése jöhet létre, normál PAA mellett is. A PAI-k ilyen típusú abnormális növekedése a terhesek szemfelszíni sérülése esetén, a corneális sebgyógyulás zavarát vagy esetenként corneális fekélyképződést eredményezhet.

A terhesek könnymintáinak PAI szintjeit meghatározva elmondhatjuk, hogy a PAI értékek nem emelkednek a normál terhesség alatt sebzés vagy sebészi beavatkozás hiányában. Szemfelszíni betegségek, sebzés vagy sebészeti beavatkozás hiányában a könnyszintek függetlenek az enzimek vérszintjének változásától. Ez azt sugallja, hogy a proteolízis a könnyben és a szemfelszínen lokális kontroll alatt állhat. Az előzőek alapján elmondható, hogy a szervezet - a könnyet is beleértve - proteolitikus aktivitása érzékeny szabályozás alatt áll, melyben bekövetkező zavar súlyos szövődményekkel járhat.

Ezen bonyolult enzimatis rendszer további kutatása szükséges ahhoz, hogy a terhesség alatt esetlegesen szükségessé váló szemészeti beavatkozásokat minél nagyobb biztonsággal végezhessük a jövőben.

## 6.ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Megvizsgáltuk a plazminogén aktivátor inhibitor szint jellegzetes változását a könnyben fotorefraktív lézerkezelést követően. PRK kezeléseket követően egy szem esetében haze volt detektálható a kezelést követő harmadik hónapra, és további öt szemben enyhe corneális opacifikáció. Ezek közül a páciensek közül egy esetben mértünk emelkedett PAI-2 szintet preoperatíven, egy másik esetben pedig magasabb PAI-2 szintet találtunk a közvetlen posztoperatív mintában. A 3. és 5. posztoperatív napokon azon PRK kezelésen átesett pácienseink könnymintáiban, akiknél corneális opacifikáció volt megfigyelhető, a PAI-2 átlagértékek saját 1SD értékein belül adódtak. Azoknál a PRK-s pácienseinknél, akiknél tiszta corneát találtunk, nem volt a preoperatív PAI-2 átlagérték emelkedett, jóllehet 3 szemben a PAI-2 érték a 3. napon és egy másik esetben a PAI-2 értéke az 5. napon meghaladta a 2 SD értéket. A kapott eredmények tükrében nem lehet szignifikanciáról beszélni abban a két esetben ahol corneális opacifikációt figyeltünk meg, amikor a PAI-2 érték magas volt. Így nem tudtunk igazolni szignifikáns összefüggést a preoperatíven emelkedett PAI-2 szint és a corneális homály kialakulása között.

2. A PRK és LASIK PAI-2 eredményeit egymással kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze a preoperatív és a közvetlen posztoperatív minták esetében. Nem találtunk szignifikáns különbséget a PRK és LASIK eredmények között. Mind a PRK mind a LASIK lézerkezelések során minden esetben a közvetlen posztoperatív eredmények és a többi időpontban vett minták eredményei között kifejezett szignifikáns különbséget találtunk. Minden lehetséges kombinációt elvégeztünk a preoperatív, az 1. 3.

és 5. posztoperatív napon vett könnyminták eredményei között, de szignifikáns eltérést egyik esetben sem találtunk egyik lézerkezelés típus esetében sem. Fenti eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a vizsgált refraktív sebészeti eljárások corneális sebgyógyulási folyamatában közös enzimatikus kontroll válasz állhat még akkor is, ha úgy gondolnánk, a sebgyógyulási folyamatok nagymértékben különböznek a két eljárást követően.

3. A terhes nők könnymintáinak PAI-2 szintje a terhességi korról nem korrelált, a könnymintákban mért értékek alapvetően konstansak maradtak a terhesség folyamán. A könny PAI-2 értékeit összehasonlítottuk a nem terhes nők könnymintáiban kapott eredményekkel. Az átlagértékek nem különböztek szignifikánsan a terhesség különböző időpontjaiban, kivéve a nem terhesek eredményeit összehasonlítva a 16 hetes terhesekével, amikor a  $p=0,022$  volt. A könnymintákban a PAI-1 szintje a detektálhatósági határ alatt maradt.

4. A különböző terhességi korokban a vér PAI-2 szintjeit összehasonlítva az alábbiakat figyelhettük meg: a 8-13. hét és a 16. terhességi hét értékei a szülés utáni 1. hét értékeihez viszonyítva szignifikáns különbséget nem mutattak. Ezzel szemben jelentős különbség volt megfigyelhető 23-26. hét és a 34-36. hetes terhességi korok átlagértékei között. A vér PAI-2 szintje a terhességi korról előrehaladva fokozatosan emelkedett.

Összefoglalva: a terhesek PAI értékei a könnyben nem emelkednek a normál terhesség alatt sebzés vagy sebészi beavatkozás hiányában. Szemfelszíni betegségek vagy sebzés hiányában a könnyszintek függetlenek az enzimek vérszintjének változásától.

## **Kulcsszavak**

plazminogén aktivátor; plazminogén aktivátor inhibitor; excimer lézer; terhesség; corneális sebgyógyulás

## **7.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Csutak Adrienne egyetemi adjunktusnak, hogy munkámat folyamatosan figyelemmel kísérte, messzemenően támogatta és mindenben segítséget nyújtott. Köszönöm Prof. Dr. Berta András egyetemi tanárnak, főnökömnek és kollégáimnak, hogy a munkámban támogattak. Szeretném kifejezni hálámat Hassan Ziad doktornak, amiért lehetőséget biztosított a könnyminták gyűjtésére operált betegeinél. Köszönet illeti Dr. Bazsáné Dr. Kassai Zsuzsát a terhes nők vérmintáinak feldolgozásában és elemzésében nyújtott pótolhatatlan segítségéért. Utoljára, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak, hogy munkám során mindvégig mellettem állt és biztosította számomra azt a háttérrel, mely nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.

### **Támogatás**

A munka sikeres megvalósításához az alábbi pályázat jelentős mértékben hozzájárult: Vaszkuláris és kardiális kutatóhálózat: Az ér- és a kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusa, diagnosztikái, farmakológiai befolyásolhatóságuk az alap kutatás szintjén”. TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045.

## **8.FÜGGELÉK**



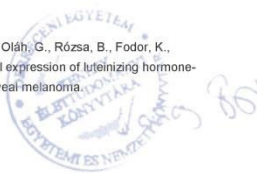
Jelölt: Steiber Zita  
Neptun kód: D08K4O  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10034850

#### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Steiber, Z.**, Tózsér, J., Silver, D.M., Jakab, A., Németh, G., Berta, A., Csutak, A.: Plasminogen activator inhibitor type 2 in human tears and blood during pregnancy.  
*Int. J. Ophthalmol. Eye Res.* 3 (7), 121-125, 2015.
2. **Steiber, Z.**, Ehlers, N., Heegaard, S., Hjortdal, J., Berta, A., Prause, J.U.: Brown cornea.  
*Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 246 (4), 537-541, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-007-0736-9>  
IF:1.77
3. Csutak, A., Silver, D.M., Tózsér, J., **Steiber, Z.**, Bagossi, P., Hassan, Z., Berta, A.: Plasminogen activator inhibitor in human tears after laser refractive surgery.  
*J. Cataract. Refract. Surg.* 34 (6), 897-901, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.02.024>  
IF:2.508

#### További közlemények

4. Treszl, A., **Steiber, Z.**, Schally, A.V., Block, N.L., Dezső, B., Oláh, G., Rózsa, B., Fodor, K., Buglyó, A., Gardi, J., Berta, A., Halmos, G.: Substantial expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor type 1 in human uveal melanoma.  
*Oncotarget.* 4 (10), 1721-1728, 2013.  
IF:6.627





5. Oláh G., **Steiber Z.**, Halmos G.: Iránytű műkönyvekhez: Gyógyszereszeknek.  
*Gyógyszerészet.* 57 (65-128), 77-80, 2013.
6. Oláh G., **Steiber Z.**, Halmos G.: Mi folyik a műkönyvekkel?  
*Gyógyszerészet.* 56 (11), 663-666, 2012.
7. Nagy, V., Takács, L., **Steiber, Z.**, Pfliegler, G., Berta, A.: Thrombophilic screening in retinal artery occlusion patients.  
*Clin. Ophthalmol.* 2 (3), 557-561, 2008.
8. Balázs, E., Nagy, E., Tóth, K., **Steiber, Z.**, Kertész, K., Szűcs-Farkas, Z., Berta, A.: Erfahrungen mit transpalpebraler orbitaler Lipektomie.  
*Ophthalmologie.* 103 (6), 517-522, 2006.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00347-006-1342-7>  
IF:0.762
9. Nagy, V., **Steiber, Z.**, Takács, L., Vereb, G., Berta, A., Bereczky, Z., Pfliegler, G.: Trombophilic screening for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.  
*Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 244 (1), 3-8, 2006.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-005-1154-5>  
IF:1.609
10. Módos L., **Steiber Z.**, Komár T., Tóth E., Berta A.: Amnionmembrán-transzplantációval kezelt corneabetegségek.  
*Szemészet.* 142 (3), 153-159, 2005.
11. Vámosi P., **Steiber Z.**, Berta A.: A hátsó toki homály incidenciájának vizsgálata extracapsularis cataracta-extractiót követő hátsó csarnoki lencse beültetése után.  
*Szemészet.* 138 (4), 185-190, 2001.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13,276**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján a szolgáltató közleményekre): 4,278**

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.08.31.

