

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**PLAZMINOGÉN AKTIVÁTOR AKTIVITÁS VÁLTOZÁSA A
KÖNNYBEN FOTOREFRAKTÍV EXCIMER LÉZERKEZELÉS UTÁN**

DR. CSUTAK ADRIENNE

DEBRECENI EGYETEM

**ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM, ÁLTALÁNOS
ORVOSTUDOMÁNYI KAR SZEMKLINIKA**

1 BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A veleszületett és szerzett fénytörési hibák korrekciója az emberiség régi álma, ám az egész életre szóló, tökéletes látóélességet biztosító megoldást a mai napig nem sikerült megtalálni. Napjainkban ezen álmot megvalósítani célzó, nem veszélytelen és nem is korlátlanul ismételhető, refraktív sebészeti módszerek igen látványos fejlődésen mennek keresztül. A szaruhártya törőerő befolyásolására is alkalmas excimer lézerek, az 1980-as évek végére kerültek alkalmazásba. Az irodalom és saját tapasztalatunk alapján is, a leggyakoribb, látásélességet is befolyásoló komplikációik a refrakciós regresszió és a szubepiteliális lokalizációjú homályok (haze) a corneában.

A re-epitelizációt követő haze kialakulásának pontos mechanizmusa a mai napig nem ismert, de valószínűleg a stromában aktiválódó keratociták és a bevándorló gyulladásozó sejtek tehetőek érte felelőssé.

Ismereteink szerint, a sebgyógyulási folyamatokat két nagy rendszer szabályozza aktivátorok és inhibitorok útján. Az első, ún. *plazminogén aktivátor-plazmin rendszer* jelentőségét a degradációban, valamint a károsodott extracelluláris mátrix eltakarításában kifejtett szerepe adja. A másik rendszer az *aktivált keratociták* révén, a károsodott kollagén struktúrák helyére újonnan szintetizálható kollagén fibrillumok létrehozásáért felelős. A fent ismertetett rendszerek megfelelő működése elengedhetetlen a re-epitelizáció szempontjából. Amennyiben a két rendszer egyensúlya bármely okból kifolyólag felborul egyrészt hegesezés, másrészt elhúzódó sebgyógyulás vagy akár corneális fekélyképződés is lehet a végeredmény.

Munkánk során az alábbiakat tűztük ki célul:

1. Első célunk az volt, hogy a fotorefraktív excimer lézerkezelést követően megvizsgáljuk a plazminogén aktivátor aktivitás szintjének változását a könnyben.
2. Második célunk az volt, hogy összefüggést keressünk az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) szintjének változása, valamint a corneális stromahomály (haze) kialakulása között.
3. Célunk volt továbbá az alacsony uPA szint haze kialakulásában játszott szerepének további tanulmányozása, amit szerin proteináz inhibitor (SPI) lokális alkalmazásával, állatkísérletben vizsgáltunk. Fotorefraktív excimer lézerkezelést követően, a könny normál plazminogén aktivátor (PA) szintjének szupresszálásával.
4. Végül a corneális stromahomály szélesebb körű (biokémiai, immunhisztokémiai, szövettani vizsgálatok) tanulmányozására alkalmas új állatmodell létrehozását tűztük ki célul, mely további kutatások alapjául szolgálhat.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Hét évszázaddal ezelőtt a szemüveg a gazdagság és tanultság jelképe volt, modern korunkra azonban viselése már mindenki számára elérhetővé vált. A refrakciós hibák korrigálására a szemüveg mellett a kontaktlencse bizonyult választható alternatívának, mely optikailag igen jó eredményeket biztosít, de még körültekintő használat mellett is számos szövődménnyel járhat. A szemüveg és kontaktlencse viselése csak átmeneti (a viselés időtartamára szóló) látásélesség javulással járnak. Ezért nem véletlen, hogy a mikrosebészeti módszerek, hatvanas évek óta bekövetkezett, látványos fejlődése a fénytörési hibák korrigálásában is a végleges megoldást jelentő sebészeti módszerek felé irányította a figyelmet. Az excimer lézerek megalkotása és szemészetben történő felhasználása óriási érdeklődést váltott ki.

A fotorefraktív keratektómiát (PRK) követően a hámfosztott területen a hámrégeneráció néhány óra múlva megkezdődik, az epitél sejtek 1-3 napon belül befedik a hámfosztott területet. Jelenleg még ismeretlen okok miatt azonban, a sebgyógyulás későbbi szakaszában az epitélium hiperpláziássá válhat, amely az elért refrakciós hatást csökkenti. A kezelést követően a Bowman membrán regenerációjára nincsen lehetőség. 24 óra elteltével a PRK kezelést követően a stromában polimorfonukleáris granulociták jelennek meg, melyek a könnyfilm felől vándorolnak a stromába. A könnyfilm plazminogén szintje megemelkedik és a plazminogén aktivátor-plazmin rendszer bekapcsolódásával a szöveti és sejtörmelékek eltakarítása, valamint a károsodott kollagén és extracelluláris mátrix kijavítása megkezdődik. Az epitélium regenerációja szempontjából a keletkező szöveti- és sejtörmelékek eltávolítása hasznos és kívánatos, ugyanakkor a stromális keratociták fokozott szintetizáló tevékenysége hegeképződéssel, ezáltal stromahomályok kialakulásával járhat, minek következtében az elért refrakciós hatás gyengülhet.

3 BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Munkánk során 42 páciens (26 nő és 16 férfi) 77 szemén végeztünk PRK beavatkozást. Hét páciens kivételével (3 nő és 4 férfi), akik csak az egyik szemből történő mintavételre vállalkoztak, mindkét szem könnymintáit vizsgáltuk. Kontrollként 20 páciensünk még nem operált szemének könnymintáit használtuk. A műtét előtti refrakciós hiba tartomány $+5,0$ D értéktől $-10,0$ D értékig terjedt, melynek átlag értéke $-3,0$ ($\pm 3,0$) D. A műtét során 18 esetben került sor astigmia korrekciójára is $-1,0$ D- $-2,75$ D refrakció tartományban.

Állatkísérleteink során 8 új-zélandi nyúl (2–3,5 kg, ♀,♂) mindkét szemén azonos időben végeztünk fotorefraktív keratektómiát és 3 hasonló súlyú és korú állatot használtunk kontrollként a kísérlethez. A kontroll állatokat nem operáltuk.

A refrakciós hibák kezelését excimer lézerrel (Keratom II ArF [193nm], Schwind, Kleinostheim, Németország,) végeztük. A **humán műtéteknél**, lokális érzéstelenítés mellett keratom késsel távolítottuk el a corneális epitéliumot, markerként Hoffer trepánt alkalmaztunk. Azoknál a pácienseknél, akiknél csak szférikus korrekciót végeztünk az ablációs zóna átmérője 6,0-6,5 mm volt, átlag 6,1 ($\pm 0,2$) mm. Ahol szükség volt astigmia korrekciójára, az astigmias ablációs maszk átmérője 6,0 – 8,1 mm volt, átlag 7,5 ($\pm 0,6$) mm, az alkalmazott szférikus maszk átmérője pedig 5,3 – 6,0 mm volt, átlag 5,7 ($\pm 0,1$) mm. Az ablációs mélység 12-120 μm között volt, átlag 48 (± 22) μm .

A fotorefraktív keratektómiát **állatkísérleteink** során a nyulak mindkét szemén, általános anesztézia mellett végeztük intravénás ketamin-xylazin (2,2:1,0) alkalmazásával 10 mg/kg dózisban. A kísérlet során a szemkorrekciós műtétekhez $-3,0$ D szférikus refrakciós hibának megfelelő ablációs maszkot használtunk a humán tanulmányban leírtaknak megfelelően.

A humán tanulmányban a műtét után antibiotikum tartalmú szemcseppet, Ciloxan (Ciprofloxacin HCL 0,3%, Alcon) alkalmaztunk óránként az operáció első napján, melyet napi 5x cseppentés követett további 5 napig. Az első 5 nap után szteroid tartalmú Flucon (Fluorometholone 0,1%, Alcon) és műkönnyet tartalmazó Tears Naturale (Dextran/Hydroxypropyl Methylcellulose, Alcon) használatára tértünk át. Ezeket az első hónapban napi 5x, a második hónapban napi 4x, majd a harmadik hónapban napi 3x cseppentés mellett alkalmaztuk. Betegeink követése minimum 1 éven keresztül történt a műtét után 1, 3, 6 hónap és 1 éves kontrollok mellett.

Az állatok posztoperatív kezelése, a humán tanulmányban ismertetteknek megfelelően történt mindkét szemén, azzal a módosítással a baloldalon, hogy a korai posztoperatív szakban (1 hét), szerin proteináz inhibitor, Gordox (Aprotinin 20.000 IU/ml, Richter Gedeon RT) alkalmazására is sor került az operáció napján óránkénti, majd napi 5x cseppentéssel az első posztoperatív hét folyamán.

A corneális sebgyógyulás, haze értékelése mindkét tanulmányban, Hanna féle stádium beosztás alapján történt. Az értékelést végző személy nem rendelkezett előzetes ismerettel a könny plazminogén aktivátor aktivitásáról.

A plazminogén aktivátor aktivitás analízisére a humán könnymintákat, PRK kezelés előtt és után közvetlenül, valamint a 3. és 5. posztoperatív napokon gyűjtöttük, ingerlés nélkül. A mintavétel minden esetben a szemcsepp használata előtt történt, üvegapillárisal (hossza: 10mm, átmérője: 1mm) a szemhéjszél alsó marginális vonalának közelében, a precorneális könnyfilmből réslámpa alatt, vigyázva arra, hogy ne sértsük a kötőhártyát. A mintavételek időtartamát és a gyűjtött minták mennyiségét feljegyeztük. Az összes mintát centrifugáltuk

(1800-as fordulatszám) közvetlenül a mintavétel után, és a felülűszót -80°C -on tároltuk felhasználásig.

Állatkísérleteink során, tekintettel a nyulak igen alacsony könnysekreációs értékére, 5 mg/kg pilocarpin im. injekció adását követően vettünk könnymintát mindkét szemből, a humán tanulmányban leírtaknak megfelelően. A PRK beavatkozás előtt és után, a corneális sebgyógyulás kezdeti szakaszában (1 hét) minden nap, majd ezt követően 3 hónapon keresztül 4 naponta került sor a könnyminták gyűjtésére.

A plazminogén aktivátor aktivitás mérése spektrofotometriás módszerrel történt, humán plazminogén és plazmin specifikus kromogén peptid szubsztát, D-valin-l-leucil-l-lizil-pNA (S-2251) felhasználásával. Ez a módszer elsősorban az urokináz típusú plazminogén aktivátor aktivitás meghatározására alkalmas. A PAA és plazminszerű aktivitás meghatározását Shimada és munkatársai módszerével végeztük.

A PAA corneális sebgyógyulás során történő változásának elemzésére standard statisztikai analízist végeztünk. A különböző betegcsoportok összehasonlítása „equal variance” t-teszt segítségével, a kontroll csoportokkal való összevetés páros t-teszt alapján történt. Szignifikánsnak tekintettük a különbséget akkor, ha $p < 0,05$ és kifejezett szignifikanciáról beszéltünk, ha $p < 0,001$ értéket kaptunk.

4 EREDMÉNYEK

Munkánk során 42 páciensünk 77 szemét vizsgálva, 5 páciens (4 nő és 1 férfi) 6 szemén (8%) észleltünk, szubepiteliális corneális stromahomály képződést (Hanna, grade 1-2) a posztoperatív 3. és 6. hónap között, mely a látásélesség csökkenésében is megnyilvánult. A korai posztoperatív időszakban, illetve a haze kialakulását megelőzőleg semmilyen klinikai eltérés nem volt diagnosztizálható. A posztoperatív corneális stromahomály megjelenését 1 páciensünk mindkét szemén és 4 páciensünk egyik szemén diagnosztizáltuk. A fentiekben ismertetett esetek közül 1 páciensünknél csak az egyik szem operációjára került sor.

Tanulmányunkban 77 operált és 20 nem operált szem (kontroll) könnymintáinak vizsgáltuk a PAA és plazminszerű aktivitás változását a preoperatív szakban, közvetlenül az operáció után, a 3. posztoperatív, valamint az 5. posztoperatív napokon. Mintáinkban plazminszerű amidolitikus aktivitás ezeken a napokon nem volt detektálható. Ezzel szemben a PAA változás jellegzetes változást mutatott. Ezeket két csoportra oszthattuk.

Az egyik csoportban (71 eset) a könny PAA értéke közvetlenül az operáció előtti 0,259 (\pm 0,082) IU/ml értékről a fotorefraktív kezelést követően 0,027 (\pm 0,029) IU/ml-re csökkent, a 3. posztoperatív napra 0,366 (\pm 0,109) IU/ml-re nőtt, majd az 5. posztoperatív napra 0,269 (\pm 0,085) IU/ml-re csökkent. A statisztikai analízis kimutatta, hogy a PAA átlagérték operációt követő csökkenése illetve a 3. posztoperatív napon mért növekedése szignifikánsan különböztek a műtét előtti értéktől (mindkét esetben $p < 0,001$). Az 5. posztoperatív napon mért PAA átlagérték azonban nem különbözött szignifikánsan a műtét előtti átlagértéktől ($p = 0,15$).

A másik csoportban (6 eset) a könny PAA változása eltért a fentiekben ismertetettektől. A PAA átlagértéke az operáció előtt 0,188 (\pm 0,045) IU/ml

értékről a fotorefraktív kezelést követően $0,043 (\pm 0,015)$ IU/ml-re csökkent, mely a 3. posztoperatív napra $0,046 (\pm 0,041)$ IU/ml-re nőtt. Az 5. posztoperatív napon mért PAA átlagérték $0,218 (\pm 0,056)$ IU/ml-nek adódott. A statisztikai analízis kimutatta, hogy az operációt követően mért PAA érték csökkenése kifejezetten szignifikáns ($p < 0,001$). Az előző csoporttal ellentétben a 3. posztoperatív napon mért PAA értéke hasonlóan alacsony szinten maradt ($p = 0,81$). Az 5. posztoperatív napon azonban a PAA szint szignifikánsan magasabb volt a műtétet megelőző értékhez képest ($p = 0,02$).

A PAA változás ezen adatait összevetve a klinikai képpel azt találtuk, hogy haze kialakulása csak abban a csoportban volt megfigyelhető, ahol a PAA 3. posztoperatív napon való emelkedése elmaradt. Ezért ezeket az eseteket ($n = 6$) „*komplikált csoport*”-ba, míg a többi esetet ($n = 71$) a „*normál csoport*”-ba soroltuk.

A preoperatív PAA átlagértéke szignifikánsan alacsonyabbnak adódott a komplikált eseteknél a normál csoporthoz képest ($p = 0,04$). A komplikált csoportnál a PRK után közvetlenül mért PAA átlagértékek vonatkozásában szignifikáns statisztikai különbséget nem lehetett kimutatni a normál csoporthoz képest ($p > 0,14$). A 3. posztoperatív napon azonban, a mért PAA átlagértékek közötti különbség igen kifejezett volt a fent említett két csoportnál ($p < 0,001$). A komplikált csoportnál az 5. posztoperatív napon mért PAA átlagértékek vonatkozásában szignifikáns statisztikai különbséget nem lehetett kimutatni a normál csoporthoz képest ($p > 0,15$).

A normál csoportban, a kontroll (nem operált) szemek könnymintáinak PAA átlagértéke az ellenoldali szem műtétét követően egyik alkalommal sem mutatott szignifikáns eltérést, a műtétet megelőző értékhez képest. A komplikált csoportban a nem operált szemeken a PAA átlagérték hasonlóan változatlan volt. A preoperatív PAA átlagérték, a komplikált csoport nem operált szemén szignifikánsan alacsonyabb volt a normál csoport ugyanezen értékeihez képest.

Kísérleti állataink *jobb szemén* a posztoperatív kezelés minden tekintetben, a humán tanulmányban leírtaknak megfelelően történt. A kontroll vizsgálatok során (6 hónapos követés) sem haze sem egyéb komplikációra utaló klinikai jel nem volt látható.

A könny PAA változása ezekben a mintákban a humán normál csoport esetében ismertett enzิมaktivitás változásának felelt meg. A PAA átlagértéke ezekben a könnymintákban az első posztoperatív napon szignifikánsan kifejezetten alacsonyabb még a 2. és 3. posztoperatív napokon szignifikánsan kifejezetten magasabb volt a preoperatív átlag értékhez képest ($p < 0,001$). A 4. posztoperatív napon mért PAA átlagérték szignifikánsan magasabb volt a preoperatív értékhez képest, de kifejezett szignifikancia már nem volt megfigyelhető ($p = 0,02$). Az 5. posztoperatív napra visszatért a kiindulási szintre és a tanulmány további követési időtartama során (3 hónap) már nem változott szignifikánsan.

Ezzel ellentétben a *bal szemén* a fotorefraktív keratektómiát követően, a humán tanulmányban alkalmazott terápiát szerin proteináz inhibitor (Aprotinin) alkalmazásával egészítettük ki, a corneális sebgyógyulás kezdeti időszakában (7 nap). A kontroll vizsgálatok során minden kísérleti állat esetében a 2.-3. hónapban corneális stromahomály (haze) volt diagnosztizálható.

A könnyminták PAA átlagértékei ezeken a szemeken, az első hét folyamán 0,13 ($\pm 0,15$) IU/ml-nek adódtak, mely kifejezetten szignifikánsan alacsonyabb volt a preoperatív PAA átlagértékhez képest ($p < 0,001$). A 11. posztoperatív napon mért PAA átlagérték is szignifikánsan alacsonyabbnak adódott ($p = 0,002$). A könnyminták PAA átlagértékei fokozatosan tértek vissza a kiindulási értékre és a 19. naptól aktivitási szintjük stabilizálódott 2,88 ($\pm 0,22$) IU/ml. Szignifikáns különbség a 19. posztoperatív nap után már nem volt detektálható a preoperatív PAA átlagértékhez képest ($p = 0,18$).

Nem tudunk szignifikáns különbséget kimutatni a könnyminták PAA átlagértékeiben a szerin proteináz inhibitorral kezelt, illetve nem kezelt csoportok között sem preoperatívén ($p=0,46$) sem a 19. posztoperatív napot ($p=0,06$) követően.

A kontroll állatok könnymintáiban a PAA átlagértéke, a 91 napos követési periódus alatt, mindvégig állandónak $3,1(\pm 0,13)$ IU/ml bizonyult.

5 MEGBESZÉLÉS

A PRK kezelést követően vett könnyminták vizsgálata során, arra a megállapításra jutottunk, hogy a PAA jellegzetes változást mutat mind a normál mind a komplikált corneális sebgyógyulási folyamatokban. A normál és komplikált csoportot a 3. posztoperatív napon, a könnyben mért PAA érték alapján különítettük el egymástól.

Humán tanulmányunk során 6 páciensünknél találtuk a PAA szintet $< 0,1$ IU/ml a 3. posztoperatív napon és a későbbiekben corneális stromahomály kialakulását diagnosztizáltuk ezekben az esetekben. Az általunk vizsgált komplikált esetek, ellenoldali (nem operált) szemek könnymintáinak preoperatív PAA átlagértékei is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a normál csoport ugyanezen értékeihez képest. Feltételezhető tehát, hogy a műtét előtt a könnyben mért alacsony PAA szint, mintegy predispozíciós faktornak tekinthető a corneális stromahomály kialakulásában. A két csoport ezen értékei azonban átfedik egymást, ezért sajnos messzemenő következtetéseket nem vonhatunk le belőlük a PRK követő sebgyógyulási folyamatra vonatkozólag.

Állatkísérleteinkben sikerült humán tanulmányunk során tett megfigyeléseinket alátámasztanunk. A fotorefraktív keratektómiát követő elhúzódóan alacsony PAA mind a humán mind a nyúl-kísérlet során korrelált a corneális stromahomály kialakulásával a későbbiekben.

A fotorefraktív keratektómiát követően, egyes esetekben a corneális sebgyógyulás során megfigyelt komplikációk (haze, myopiás regresszió) pontos mechanizmusa a mai napig nem ismert, de valószínűsíthető az egyéni sajátosságok jelentős szerepe kialakulásukban. Eredményeink alapján nem tudjuk ugyan megmondani, vajon az alacsony PAA érték a könnyben a 3. posztoperatív napon kísérő jelensége-e a komplikációk kialakulásának vagy felelőssé tehető érte. Ismerve azonban a PAA jelentős szerepét a sebgyógyulási

folyamatban, a fotorefraktív excimer lézerkezelést követően elhúzódóan alacsony könny PAA egy lehetséges okként szerepelhet a műtét utáni komplikációk kialakulásában.

A corneális sebgyógyulásban résztvevő plazminogén aktivátor-plazmin rendszer elemei kölcsönhatásának pontos ismerete a fotorefraktív excimer lézerkezelést követően, új terápiás lehetőségeket vet fel a corneális homályok kialakulásának megakadályozására, melyek tanulmányozását a jövőben kívánjuk elvégezni.

6 AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZOK LEHETSÉGES GYAKORLATI ALKALMAZÁSÁNAK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Fotorefraktív excimer lézerkezelést követően, humán tanulmányunkban sikerült a könny urokináz típusú plazminogén aktivátor szintjében jellegzetes változást igazolni. Normál sebgyógyulás esetén a könny PAA szignifikánsan alacsonyabbnak adódott közvetlenül a műtétet követően a preoperatív, illetve az 5. posztoperatív napokon mért értékekhez képest, míg a 3. posztoperatív napon szignifikáns emelkedés volt detektálható.
2. Corneális stromahomály kialakulása esetén, szintén sikerült jellegzetes PAA változást kimutatnunk a könnyben. Ezekben az esetekben a könny PAA közvetlenül a fotorefraktív kezelést követően és a 3. posztoperatív napon szignifikánsan nem különbözött egymástól, ellenben szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott a preoperatív és az 5. posztoperatív napokon mért aktivátor szintekhez képest.
3. Nyúlkísérletünk során sikerült alátámasztanunk, a humán beteganyagon tett megfigyeléseinket. A szerin proteináz inhibitor nélkül kezelt csoport esetében a könny PAA változása, a humán tanulmányban ismertett normál csoport PAA változásának felelt meg. Az inhibitorral (Aprotinin) kezelt csoport, szintén jellegzetes PAA változást mutatott, mely a humán tanulmányban komplikált esetként ismertett PAA változásnak volt megfelelő. A re-epitelizáció folyamán szerin proteináz inhibitorral szupresszálva a könny PA szintjét, corneális stromahomály kialakulását sikerült előidézni.
4. Szerin proteináz inhibitor alkalmazása révén, egy új állatmodell létrehozásával további lehetőséget nyitottunk a fotorefraktív excimer lézerkezelést esetenként követő corneális stromahomály, gyógyszeres befolyásolásának kutatására.

5. Eredményeink alapján egyértelműen nem volt megállapítható, vajon a könny PRK utáni alacsony PAA szintje, a haze kialakulásának kísérő jelensége vagy felelőssé tehető érte. Ismerve azonban a plazminogén aktivátor plazmin rendszer sebgyógyulási folyamatokban betöltött lényeges szerepét, a 3. posztoperatív napon történő könny PAA meghatározása jóval a komplikációk kialakulása előtt hívhatja fel figyelmünket a később kialakuló problémákra. Jövőbeli lehetséges diagnosztikus alkalmazás, a hiányzó enzim pótlása pedig esetleg kivédheti a corneális stromahomályok kialakulását.

7 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

7.1 Az értekezésben felhasznált saját közlemények és absztraktok

- 1. Csutak A**, Tózsér J, Hassan Z, Berta A, Silver DM. (2001): Plasminogén aktivátor aktivitás változásának jelentősége a könnyben Fotorefraktív Excimer Lézerkezelés után. Szemészet (Közlésre elfogadva, megjelenés alatt).
- 2. Csutak A**, Tózsér J, Békési L, Hassan Z, Berta A, Silver DM. (2000): Plasminogen Activator Activity in Tears after Excimer Laser Photorefractive Keratectomy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 41:3743-3747 (Impakt faktor: 4.858).
- 3. Csutak A**, Silver DM, Tózsér J, FacskóA, Berta A. (2001): Plasminogen activator activity and inhibition in rabbit tears after photorefractive keratectomy. Invest Ophthalmol Vis Sci. (Submitted for publication).
- 4. Csutak A**, Berta A, Radics E, Hassan Z, Békési L. (1998): Low plasminogen activator activities in the tears of patients with prolonged wound healing following excimer laser PRK. (absztrakt) Invest Ophthalmol Vis Sci. 39:S535 (Impakt faktor: 4,858).
- 5. Csutak A**, Silver DM, Tózsér J, Hassan Z, Berta A. (2000): Plasminogen activator activity in rabbit tears after excimer laser photorefractive keratectomy. (absztrakt) Invest Ophthalmol Vis Sci. 41:S69 (Impakt faktor: 4,858).

7.2 *Egyéb az értekezésben fel nem használt közlemények és absztraktok*

1. Módis L, Németh G, Takács L, **Csutak A**, Kettesy B, Berta A. (2001): Corneakonzerváló folyadékok összehasonlító vizsgálata. Szemészet 138:5-10.
2. Takács L, **Csutak A**, Balázs E, Módis L, Berta A. (1999): Expression of β IG-H3 is lower than normal in keratoconus, but increases upon scarring. Cornea 18: 599-605 (Impakt faktor: 1.198).
3. Takács L, **Csutak A**, Balázs E, Berta A. (1999): Epithelial cells and fibroblasts of scarring human corneas secrete increased amounts of β IG-H3. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 237:529-534 (Impakt faktor: 1.177).
4. Silver DM, **Csutak A**, Tózsér J, Berta A. (2001): Chemical kinetic model of plasminogen activator activity in corneal wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci. (Submitted for publication).
5. Radics E, Békési L, **Csutak A**, Berta A. (1997): Introduction of Clinical Laboratory Methods Indicating Graft Rejection Following Perforating Keratoplasty. (absztrakt) Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 211:S3-4 (Impakt faktor: 0,423).
6. Berta A, Radics E, Békési L, **Csutak A**. (1998): Increased levels of cytokines detected by ELISA in the tears of patients with corneal graft rejection. (absztrakt) Invest Ophthalmol Vis Sci. 39:S536 (Impakt faktor: 4,858).
7. Silver DM, **Csutak A**, Tózsér J, Berta A. (2000): Chemical kinetic model of plasminogen activator activity in corneal wound healing. (absztrakt) Invest Ophthalmol. Vis Sci. 41:S69 (Impakt faktor: 4,858).