

Vitrektómia során használt szilikonolaj emulzifikációjának vizsgálata a szem hidrofil közegeinek jelenlétében

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Dr. Soós Judit



Ph.D. program:

Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Képzési program: Klinikai és kísérletes kutatás a helyreállító és szervkímélő sebészetben

Programvezető: Prof. Dr. **Lázár György**, M.D., Ph.D., MTA doktora

Témavezetők:

Prof. dr. habil. **Facsó Andrea**, M.D., Ph.D

Dr. habil. **Budai-Szűcs Mária**, Pharm.D., Ph.D.

Szeged

2022

Az értekezés alapját képező közlemény

- I. Soós Judit, Resch Miklós D., Berkó Szilvia, Kovács Anita, Katona Gábor,
Facsó Andrea, Csányi Erzsébet, Budai-Szűcs Mária
Comparison of hydrophilic ophthalmic media on silicone oil emulsification
PLOS ONE 15 : 6 Paper: e0235067 , 12 p. (2020)
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235067>
D rangsor: D1

Rövidítések

AH	csarnokvíz
AIDS	szerezett immunhiányos szindróma
BCVA	korrigált látásélesség
BSS	balanszírozott sóoldat
C3F8	perfluoropropán
ILM	belső határoló hártya
IOFB	intraokuláris idegen test
PDMS	polidimetilsziloxán
PPV	pars plana vitrektómia
PVR	proliferatív vitreoretinopathia
SD	szórás
VB	sertés üvegtest
Zave	átlagos cseppméret

1. Bevezetés

A vitreoretinális sebészetben ma is fontos szerepet betöltő szilikonolajokat először 1962-ben Armaly és Cibis alkalmazta közvetlenül az intravitrealis térbe injektálva. Machemer és Scott is önálló terápiás eszközként tekintett a szilikonolajokra, feltételezve, hogy a szilikonolaj képes lehet a preretinalis membránok leválasztására, és a retinát érő húzó hatások csökkentésére. Scott technikáját alkalmazva más szerzők is jó eredményekről számoltak be a preretinalis membránok intravitreális szilikonolaj injekciójával történő leválasztásáról vitrektómia nélkül. A Machemer által bevezetett pars plana vitrektómia a szilikonolajok használatát még szélesebb körben tette elterjedtté, különösen komplikált retinaleválások esetében.

A szilikonolaj először 1994-ben kapta meg az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA) engedélyét AIDS-ben szenvedő betegek citomegalovírus retinitiséhez kapcsolódó retinaleválás kezelésére. 1997-ben engedélyezték az első kereskedelmi forgalomban kapható készítmény, a Silikon 1000 (Alcon, Fort Worth, TX) használatát, amelyet hosszan tartó endotamponádként alkalmaztak komplikált retinaleválások bizonyos eseteiben.

A szilikonolaj a beültetést követően gömb formát vesz fel az üvegtesti térben. A szemben a beültetett szilikonolaj az üvegtest bázisán a vitrektómiát követően megmaradt üvegtesttel, illetve a csarnokvízzel érintkezik. A beültetést követően az esetek 4-72%-ában a szilikonolaj emulgeálódik és akár a látást is veszélyeztető szövődményekhez vezethet, mint például szaruhártya dekompenzáció, band keratopathia, akut és krónikus intraokuláris nyomás változások, szürkehályog képződés, epiretinális membrán kialakulása és látóideg neuropátia. Ezen kívül beszámoltak a szilikonolajok extraocularis migrációjáról is a látóideg, a chiasma és az agykamrák felé, sőt a subarachnoidealisan térbe jutásáról is.

A szilikonolaj emulzifikációja többek között az olaj és a hidrofil fázisok (csarnokvíz, üvegtest, illetve az vitrektómia során használt infúziós folyadék) közötti határfelületi feszültségétől függ. A határfelületi feszültség csökkenésével nő az emulgeálódási hajlam. Az emulgeálódás időbeli lefolyása és mértéke meglehetősen változó, de az esetek többségében az első évben, főként az 5. posztoperatív hónap után következik be. A szilikonolajok fiziko-kémiai tulajdonságai mellett biológiai tényezők, mechanikai hatások is befolyásolhatják az emulgeálódás folyamatát. Az irodalmat áttekintve nem találtam olyan leírást, amely a szem komplex biológiai közegeinek a szilikonolaj emulgeálódására gyakorolt hatását vizsgálta.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Pars plana vitrektómia

A pars plana vitrektómia (PPV), mint sebészeti technika, az 1970-es bevezetését követően forradalmasította a retina sebészetet. Ez az innováció lehetővé tette a korábban látásvesztéssel járó retinabetegségek gyógyítását. A PPV olyan mikrosebészeti technika, amely egy zárt, kontrollált rendszerben lehetővé teszi a szem hátsó szegmenséhez való hozzáférést, lehetőséget nyújtva különböző kórképek, mint például a rhegmatogén retinaleválás, makulalyuk, epiretinális membránok, cukorbetegséggel összefüggő üvegtesti vérzés vagy trakciós retinaleválás, endophtalmitis, illetve szemet ért különböző traumák műtéti ellátását.

2.2 Endotamponádok a vitreoretinális sebészetben

A vitrektómia során az üvegtest eltávolításra kerül. Mivel az üvegtest nem képes regenerálódni vagy újra termelődni, a vitrektómia során eltávolított üvegtestet a műtét végén valamilyen anyaggal pótolni kell. Ezeknek az úgynevezett endotamponádoknak nemcsak a volumen pótlásban van szerepük, hanem támasztékot is biztosítanak a retinának, segítve a gyógyulási folyamatokat.

A napjainkban alkalmazott üvegtesti tamponádok lehetnek különböző gáz halmazállapotú anyagok (pl. levegő, perfluor-karbon gázok) vagy folyadékok (pl. szilikonolaj, perfluor-karbon folyadékok). Míg a gázok spontán felszívódnak az üvegtesti térből, így fajtájuktól függően rövid, illetve középtávú tamponáló hatással bírnak, addig a szilikonolajok az üvegtesti térben az eltávolításáig ott maradnak, így tervezetten hosszú távon tamponádot biztosítanak.

2.3 A szilikonolajok és az emulgeálódás folyamata

A szemészeti célra alkalmazott szilikonolajok polidimetil-sziloxán (PDMS) szintetikus polimerek. Erősen hidrofób tulajdonságúak, vízzel szemben magas határfelületi feszültséget mutatnak, ennek köszönhetően endotamponádként használhatóak. Erősen hidrofób tulajdonságuk ellenére a szem biológiai közegeiben emulgeálódásra hajlamosak, amelynek pontos mechanizmusa még nem ismert. Az emulzifikáció során a nagy olajcseppből kis olajcseppek válnak le, amelyeket különböző endogén anyagok stabilizálhatnak, kis méretű stabilizált cseppek pedig az üvegtesti téren kívülre is elvándorolhatnak.

Vitrektomizált szemekben számos tényező segítheti, illetve gátolhatja a szilikonolaj emulgeálódását, úgymint fehérjék, felületaktív anyagok, szemmozgásból eredő nyíróerők, illetve fontos tényező az implantációtól eltelt idő. Az emulgeálódást követően a szekunder glaukóma és a

keratopathia a leggyakoribb szövődmény, de okozhat eltérést a retinában, a látóidegben, de még az extraokuláris struktúrákban is. A szövődmények csökkentésében az eddigi ismeretek alapján a legfontosabb tényező a szilikonolaj szemben töltött idejének csökkentése.

3. Célkitűzés

A szilikonolajok alkalmazása a vitreoretinális sebészetben, különösen a komplikált esetekben, napjainkban is szükséges lehet. Használatuk fontosságát és esetleges szövődményeit esetismertetéseimen keresztül mutatom be.

Kísérletes munkám során a szilikonolajok emulzifikációját vizsgáltuk *in vitro*, sertés szemből nyert hidrofil fázisok jelenlétében, annak reményében, hogy az eredményeink hozzásegíthetnek az emulzióképződés és ezzel az általa okozott szövődmények csökkentéséhez a klinikai gyakorlatban.

Kísérleti terv:

1. A szem hidrofil fázisai (csarnokvíz, üvegtest) és a vitrektómia során alkalmazott infúziós oldat (BSS) szilikonolajra gyakorolt emulgeáló hatásának mérése
 - felületi feszültség mérés
 - zeta potenciál meghatározás
 - mikroszkópos mérések
 - reológiai mérések
2. A szilikonolaj üvegtesttel képzett emulziójának stabilitás vizsgálata
 - zeta potenciál mérése
 - makroszkópos megfigyelések
 - stabilitás vizsgálatok.

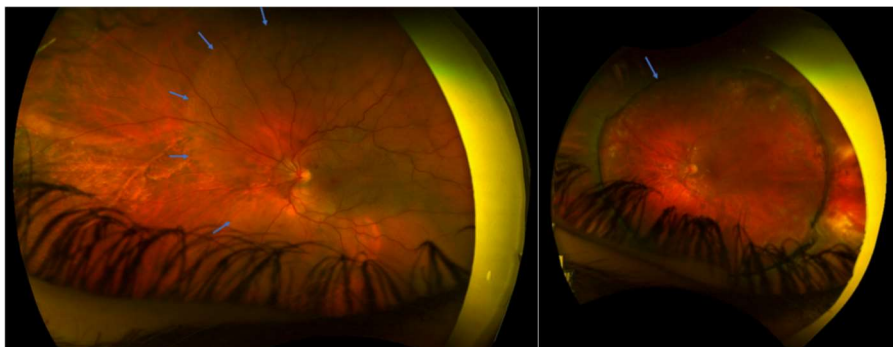
4. Szilikonolaj alkalmazása a vitreoretinális sebészetben:

Esetismertetések

4.1 Esetismertetés 1.

Bal szemem egy hete észlelt látásromlással jelentkezett a 17 éves, mindkét szemén rövidlátó férfi beteg. Bal szemem retinaleválást találtunk (a retinaleválás határait az 1. ábra bal oldalán kék nyilak jelzik), mely miatt altatásban külső bedomborító műtétet végeztünk. A limbustól 12 mm-re cerclage szalag körbevezetése és temporálisan plomba felvarrása történt. A posztoperatív első napon a subretinalis folyadék mennyisége csökkenni kezdett és a látásélesség javult. Ezt követően új

temporális szakadások jelentek meg a bedomborítástól centrálisan, mely miatt ismételt műtét vált szükségessé. A cerclage szalagot temporálisan hátrébb helyeztük és vitrektómia történt, mely során új szakadásokat találtunk nazálisan és alul, a cerclage szalagon belül és kívül is. A vitrektómia során a makulában a belső határoló hártya eltávolítása (ILM peeling) valamint a szakadások körül endolaser és cryopexia transscleralis történt, szilikonolaj implantáció mellett döntöttünk. Egy hónappal később a korrigált látásélesség 0,3, a szakadások zártak és a retina fekszik (1. ábra jobb oldal). Szilikon olaj eltávolítása tervezett.

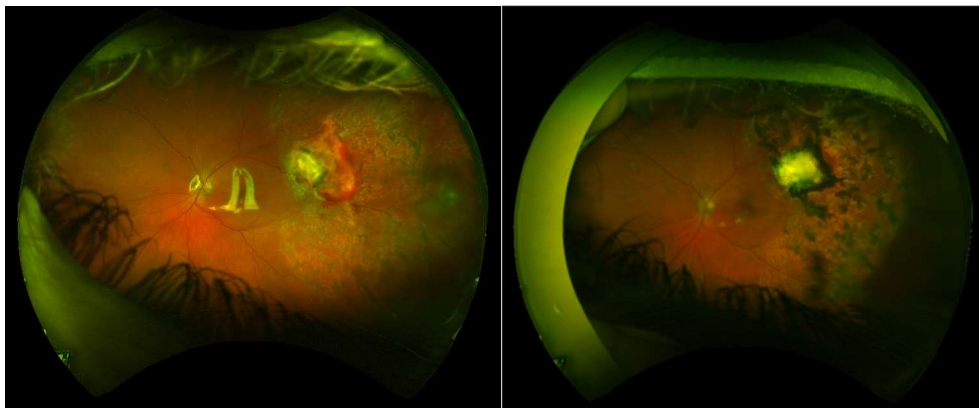


1. ábra Bal oldal: Retinaleválás, melynek határát a kék nyilak jelzik. Jobb oldal: 1 hónappal később a retina fekszik, kék nyíl jelzi a külső bedomborítást.

4.2 Esetismertetés 2.

39 éves nő betegünk bal szeméhez idegentest csapódott, miközben otthonában figyelte, ahogyan a párja falat fűr. Réslámpás vizsgálat során a bal szemén 5 mm-es corneoscleralis seb volt látható, melybe az írisz herniálódott, a lencsében traumás szürkehályog kezdett kialakulni. CT vizsgálat alapján a bal oldalon az orbita külső-felső kvadránsában intraconalisan, közvetlenül a szemgolyó és a külső izom között elhelyezkedve 4 mm-es fém idegentest ábrázolódt. Altatásban a corneoscleralis sebet varratokkal zártuk. Vitrektómia során az üvegtesti térben lévő vér eltávolítását követően láthatóvá vált a makula temporális részén egy csillag alakú kimeneti nyílás, melyben az idegentest már nem volt látható, az a szem hátsó falán teljes vastagságban áthaladt. A műtét közben a kimeneti seben át folyamatosan áramlott a szemgolyó mögé az infúzió, egyre torzítva a szemgolyó alakját, kifejezett exophthalmust okozva. Így a műtétet be kellett fejezzük. Szoros obszerváció mellett döntöttünk, időt hagyva a hátsó pólus sebének spontán záródására. Ultrahanggal szorosan követve a beteget, 20 nappal később temporálisan retinaleválást észleltünk, ezért ismételt műtét történt. Altatásban a traumás szürkehályogot eltávolítottuk, ép hátsó tok és temporális zonulolysis mellett a tokba sikerült a műlencsét implantálni. Az ismételt vitrektómia során a sclera seb zártnak bizonyult, a határhártya leválasztását követően a seb körül retinectomia történt, majd a heget körben a scleráig

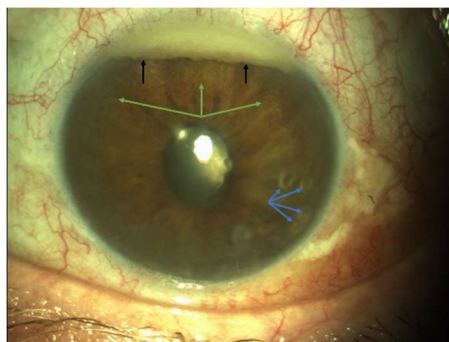
diathermizáltuk. A műtét végén szilikonolajat implantáltunk, melyet 7 hónappal később sikeresen eltávolítottunk (2. ábra)



2. ábra Bal oldal: Szilikonolaj implantációt követően hegesedő retina. Jobb oldal: 7 hónap után, a szilikonolaj eltávolítást követően, gyógyult, heges kimeneti nyílás, fekvő retina.

4.3 Esetismertetés 3.

A 78 éves férfi retinaleválás miatt 2017-ben kombinált phaco-vitrektómia műtéten esett át, mely során C3F8 gázt alkalmaztunk endotamponádként. A műtét után 3 hónappal a gáz felszívódását követően a teljes retina levált. Ismét vitrektómia történt, de már szilikon olaj beültetésével. Az alsó retinafél ezt követően sem feküdt vissza a helyére, de a hátsó póluson retinaleválás nem volt látható. A covid 19 vírus okozta lezárások miatt a beteg kontrollon nem járt, majd 2021 júniusában jelentkezett ismét vizsgálatra, fél éve kialakult látásromlásról számolt be. Látásélessége fényérzésre romlott, szemnyomása 50 Hgmm volt, a szaruhártya transzparenciája is jelentősen lecsökkent. A tünetek háttérben az elülső csarnokban nagy mennyiségben látható emulgeálódott szilikon olaj állt (3. ábra).



3. ábra Emulgeálódott szilikonolaj az elülső csarnokban. A zöld nyilak az íriszen látható szilikonolaj cseppeket jelölik, a fekete nyilak a csarnokban felül úszó emulgeálódott szilikonolaj alsó határára mutatnak, míg a kék nyilak jelölik a következményes magas szemnyomás miatt kialakult bullous keratopathiát.

4.4 Esetismertetések összefoglalása

A szilikonolajokat napjainkban is széles körben használják a vitreoretinális sebészetben, elsősorban a komplikált esetek megoldásában, ahogyan azt az esetbemutatók is szemléltetik. Alkalmazásuk során azonban nem ritkán előfordulnak szövődmények is, amelyek nagy része a szilikonolajok emulgeálódásával függ össze. A szilikonolajoknak a mai napig nincs széles körben elfogadott alternatívája, ezért használatuk továbbra is nélkülözhetetlen. Doktori munkámban olyan tényezők vizsgálatát tűztük ki célul, amelyek összefüggésbe hozhatóak a szilikonolaj emulzifikáció jelenségével, amelyek esetleges kiküszöbölése csökkentheti a szövődmények kialakulását. Ennek megfelelően *in vitro* vizsgálati terv készült, amelynek részleteit a továbbiakban ismertetem.

5. *In vitro* vizsgálatok: Anyagok és módszerek

5.1 Anyagok

A vizsgált szilikonolaj a Oxane 1300 (Bausch & Lomb GmbH, Németország) (SiO) volt. Az emulziók hidrofil fázisához BSS oldatot (BSS, Alcon Laboratories, Inc., USA), sertés szemből nyert csarnokvizet (AH) és üvegtestet (VB) használtunk. A sertésszemeket a vágóhídról frissen szereztük be (Pick Szeged Zrt., Szeged, Magyarország) és a szükséges közegeket frissen eltávolítottuk. Az *in vivo* vitrektomizált (és szilikonolajjal feltöltött) szemek modellezésére az üvegtest és a BSS keverékeit is előállítottuk, amely az üvegtest eltávolítását követően a műtét során visszamaradt üvegtest emulgeáló hatását jellemezheti. Az emulziók/keverékek előállításához a szilikonolajat és a hidrofil fázisokat Vortex keverővel homogenizáltuk. Az emulziókat/keverékeket közvetlenül az elkészítés után mértük. Minden emulziót/keveréket háromszor készítettünk el. Az olajos és vizes fázist többféle arányban alkalmaztuk. A keverékek alatt a nem stabil cseppeket tartalmazó, szétváló rendszereket értjük, míg emulziók alatt a tartósan megmaradó cseppeket tartalmazó diszperziókat.

5.2 Módszerek

A szilikonolaj és a vizes fázisok felületi feszültségét OCA 20 készülékkel határoztuk meg (Dataphysics Instruments GmbH, Filderstadt, Németország) függő csepp módszert alkalmazva.

A makroszkópos megfigyelésekhez az emulziók hidrofil fázisait 0,001 % metilénkékkel festettük (Sigma-Aldrich GmbH, Németország). Az emulziókat nagyítás nélkül lefényképeztük, az emulzióminta vékony rétegében nagyítás nélkül látható volt a tiszta szintelen olajcsepp a kék vizes fázis mellett.

A mikroszkópos megfigyelésekhez az emulziók hidrofil fázisait 0,001% fluoreszcein-nátriummal festettük (Sigma-Aldrich GmbH, Németország). A mikroszkópos felvételeket Leica DMB6 mikroszkóppal (Biomarker GmbH, Magyarország) fluoreszcens módban készítettük

Az *in vitro* emulziók zéta potenciálját Zetasizer Nano ZS (Malvern Instrument, UK) készülékkel mértük. Az emulziós cseppeket elektromos kettős réteg veszi körül, amely adott zéta potenciál (ζ , mV) érték mellett stabilizálja az emulziós cseppet. Minél nagyobb a zéta potenciál abszolút értéke, annál stabilabb az emulzió.

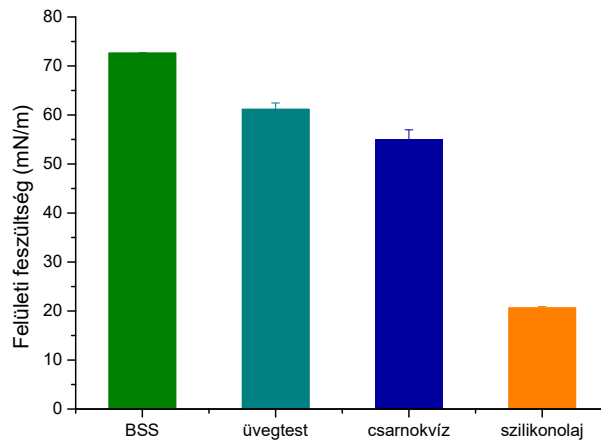
A szilikonolaj és az *in vitro* képződött emulziók/keverékek viszkozitását Physica MCR 101 reométerrel (Anton Paar, Ausztria) mértük. A minták viszkozitását értékeltük három párhuzamos méréssel. Ezzel a módszerrel 2:8 olaj-vizes fázisarányú emulziókat vizsgáltunk.

A statisztikai értékeléshez t-tesztet alkalmaztunk GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., USA) szoftver segítségével. A $p < 0,05$ esetén tekintettük a különbséget szignifikánsnak.

6. Eredmények és értékelésük

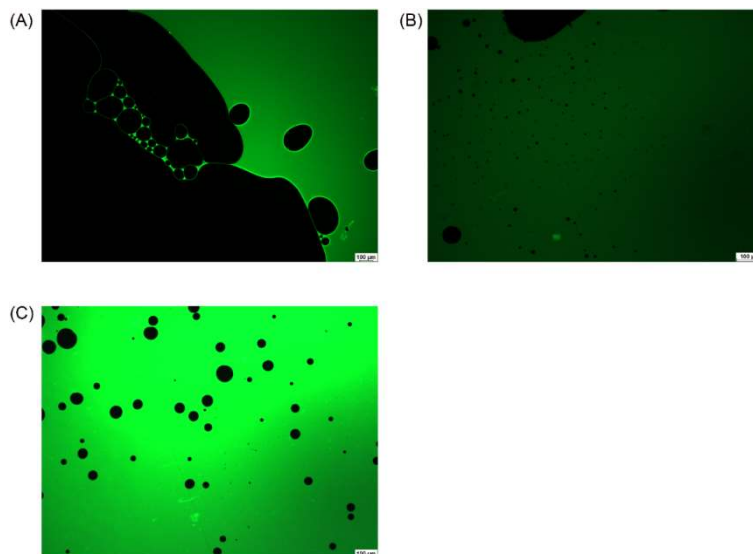
6.1 A különböző szemészeti közegek összehasonlítása különböző módszerekkel

Minden biológiai eredetű hidrofil fázis felületi feszültsége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a BSS-é. A legalacsonyabb felületi feszültséggel a csarnokvíz rendelkezett ($54,99 \pm 1,98$ mN/m), ezt követte az üvegtest ($61,16 \pm 1,30$ mN/m), míg a BSS felületi feszültsége volt a legmagasabb ($72,62 \pm 0,08$ mN/m). A szilikonolaj felületi feszültsége $20,64 \pm 0,29$ volt (4. ábra). A legkisebb felületi feszültséggel a csarnokvíz rendelkezett, ez alacsony határfelületi feszültség kialakulását prediktálja az olaj és csarnokvíz tartalmú diszperzióknál. A határfelületi feszültség csökkenése azt eredményezi, hogy kisebb mechanikai hatásra is könnyen képződhetnek emulziós cseppek.



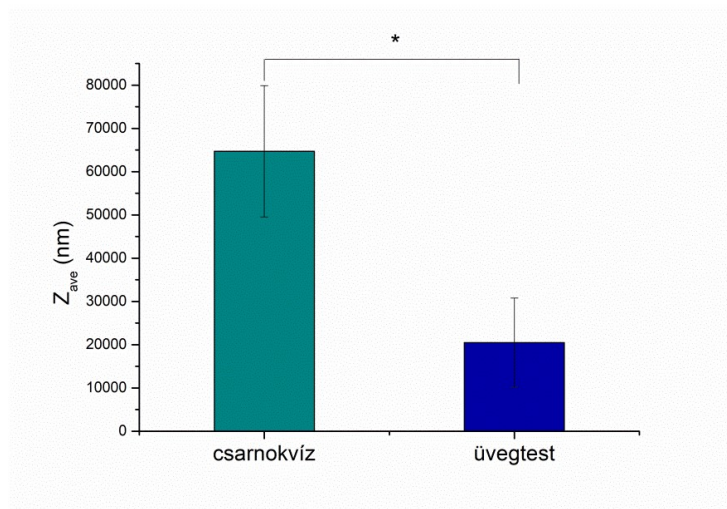
4. ábra A vizes fázisok és a szilikonolaj felületi feszültsége.

A hidrofil és a lipofil fázisok könnyebb megkülönböztetése érdekében a mikroszkópos mérések során fluoreszcens festéket alkalmaztunk. A zöld fluoreszcein-nátrium az emulziók vizes fázisát festi meg, míg a szilikon olaj fekete színnel látható a képeken. Magas víztartalom mellett (80%) a zöld színű vizes fázisban néhány nagy és sok kis fekete olajcsepp figyelhető meg a mikroszkópos felvételeken (5. ábra A, B és C), ami arra utal, hogy ennél az olaj-víz aránynál olaj a vízben (o/v) típusú emulzió képződik.



5. ábra Fluoreszcens mikroszkópos képe a BSS (A), üvegtest (B) és csarnokvíz (C) tartalmú emulzióknak/keverékeknek 2:8 olaj-vizes fázisarány mellett.

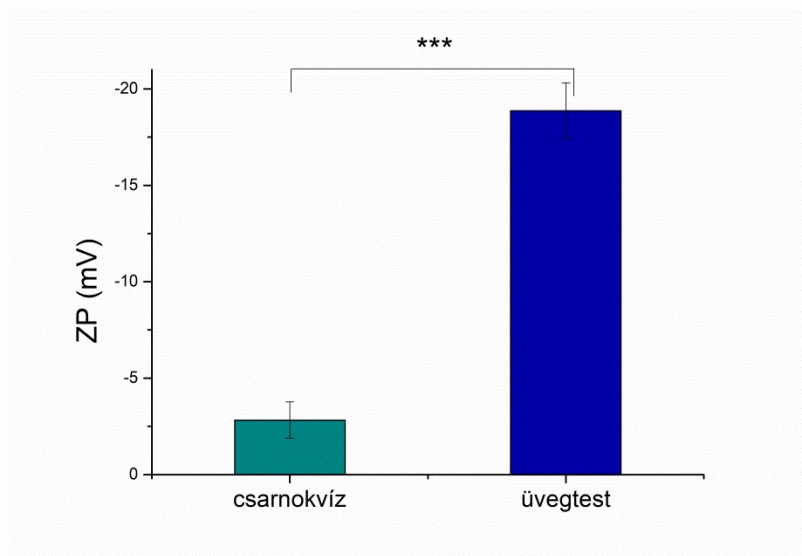
Az emulgeált cseppek méretének nanométertől több mikrométerig történő meghatározására és a határfelületi réteg zéta potenciáljának mérésére Zetasizert alkalmaztunk. Ezzel a technikával csak a 20% szilikonolajat tartalmazó emulziók cseppméretét és zéta -potenciálját tudtuk megmérni (6. ábra), mivel az ennél nagyobb olajtartalom pontatlan mérést eredményez.



6. ábra Az emulziós cseppek hidrodinamikai átmérője csarnokvíz és üvegtest, mint külső emulziós fázis mellett (* $p \leq 0.05$).

Az üvegtestet tartalmazó emulziók átlagos cseppmérete ($Z_{ave} \sim 20 \mu\text{m}$) szignifikánsan kisebb volt ($p = 0,018$), mint a csarnokvizet tartalmazó emulzióké ($>60 \mu\text{m}$).

Az üvegtesttel készült emulzió abszolút zéta potenciálja jelentősen nagyobb volt, mint a csarnokvízzel készült rendszereké (7. ábra). A zéta potenciál értéke az olajcseppeket körülvevő és stabilizáló elektromos kettős réteg kialakulását jelzi. A nagyobb abszolút zéta potenciál érték stabilabb határfelület kialakulását jelenti, ami gátolja a cseppek aggregációját, összefolyását, azaz a fázisok szétválását. Az üvegtestet tartalmazó diszperzióknál mért kisebb átlagos hidrodinamikai átmérő jó egyezést mutat a korábbi mikroszkópos cseppméret-analízisünk eredményével. Továbbá az üvegtestet tartalmazó összetételek abszolút zéta potenciál értéke is szignifikánsan nagyobb volt, mint a csarnokvizet tartalmazó emulziók esetében. Ezek alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az üvegtest, amely az implantált szilikonolajjal érintkezik, nagyobb eséllyel képez emulziót, tehát az emulgeálódás folyamatának kiindulópontja lehet. Ehhez hozzáadódik az a tény is, hogy a képződött olajcseppek stabilabbak az üvegtestben (magasabb abszolút zéta potenciál érték mérhető), kisebb az esély a fázisok szétválására, egy központi nagy olajcsepp kialakulására, azaz az eredeti állapot visszatérésére.



7. ábra Zéta potenciál értéke a 2:8 olaj-vizes fázis arányú emulzióknak (***) $p \leq 0.001$.

Az eredeti Oxane 1300 olaj viszkozitását $1313,3 \pm 5,8$ mPa·s-nak (átlag \pm SD) mértük. Az általunk készített emulzióban az olaj koncentrációja 20 %, míg a vizes fázis koncentrációja 80% volt.

A csarnokvizet tartalmazó emulzió viszkozitása alacsonyabb volt az Oxane 1300 olajénál, a szórás is jelentősebb volt. Ezzel szemben az üvegtestet tartalmazó emulziók mérsékelt szórással magasabb viszkozitási értékeket mutattak (1. táblázat). Amikor két különböző polaritású fázis adott aránya mellett víz az olajban típusú (v/o) emulzió képződik, az emulgeált cseppek növelik a folytonos, külső fázis viszkozitását, esetünkben a szilikonolaj viszkozitását. A csarnokvízzel képzett rendszerek esetében alacsonyabb viszkozitás értékeket látunk, jelentős szórással – ami egy instabil szerkezetre utal – azaz ilyen olaj-víz aránynál nem várható stabil v/o emulziós szerkezet, míg az üvegtestet tartalmazó emulzió viszkozitása növekedést mutatott, ami a korábban leírt stabil v/o rendszer kialakulását jelzi.

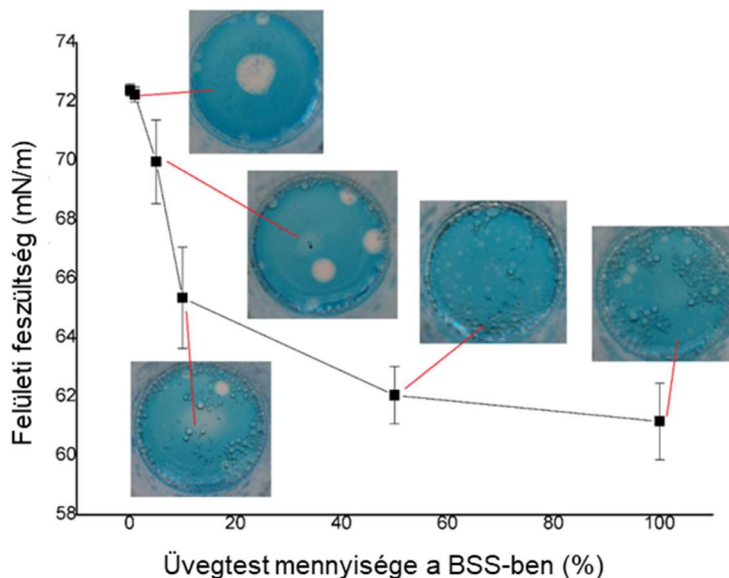
1. táblázat A szilikonolaj és az emulziók viszkozitásértékei 2:8 olaj-vizes fázis arány mellett

	Viszkozitás (mPa·s)				
	Minta 1	Minta 2	Minta 3	Átlag	SD
Oxane 1300	1310	1320	1310	1313.3	5.8
Csarnokvíz tartalmú emulzió	1000	702	65	589.0	477.6
Üvegtest tartalmú emulzió	1490	1540	1320	1450.0	115.3

6.2 Az üvegtest emulgeáló hatásának értékelése

Kiemelten az üvegtest emulgeáló potenciáljának elemzésére BSS - üvegtest elegyekkel, mint hidrofil fázissal dolgoztunk. Először a BSS-sel hígított üvegtest felületi feszültségét mértük. Az üvegtestből és a BSS-ből álló keverékeknél a felületi feszültség jelentős csökkenését figyelhettük

meg 1 % és 10 % üvegtesti koncentráció között. Tovább növelve az üvegtest mennyiségét a felületi feszültség tovább csökkent, de jelentős mértékű változások az 50 % és 100 % -os üvegtest tartalom közötti tartományban már nem figyelhetőek meg. (8. ábra).

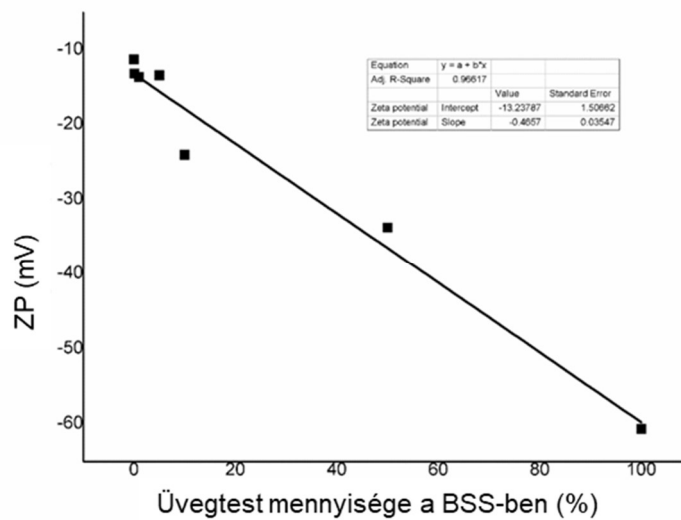


8. ábra Az üvegtest-BSS keverékek felületi feszültsége az üvegtest koncentrációjának növekedésével, valamint a 10 % szilikonolajat és az üvegtest-BSS keveréket tartalmazó emulziók képe az üvegtest koncentrációjának növelésével.

Az üvegtestet és különböző hígításait (üvegtest-BSS elegyek) szilikonolajjal összekeverve vizsgáltuk az üvegtest emulzifikációra gyakorolt hatását. Az üvegtest koncentrációt 0,01-10 %-os tartományban változtatva, jelentős makroszkópos változásokat figyelhattunk meg. A vizes fázisban az üvegtesti koncentráció növekedésével egyre több és kisebb emulgeált olajcsepp látható, míg 10 % feletti üvegtesti koncentráció esetében az emulgeált cseppek száma nem nőtt számottevően, amint az a fotókon is megfigyelhető volt (8. ábra). Vizsgálatunkból az a következtetés vonható le, hogy az üvegtest akár 10-szeres hígítás mellett is megőrzi emulgeáló hatását.

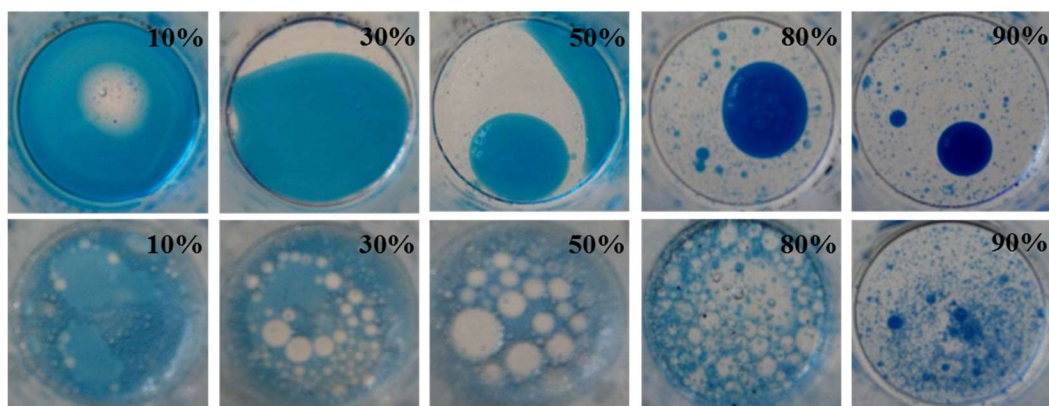
Az üvegtestből, illetve annak BSS-sel való hígításaiból szilikonolajjal képzett emulziók stabilitását zéta-potenciál méréssel igazoltuk. Az üvegtesti koncentráció növekedésével a zéta-potenciál abszolút értéke nőtt, a két tényező között lineáris összefüggést találtunk (9. ábra), azaz az üvegtest mennyiségét növelve az emulziók stabilitása folyamatosan növekszik. Az üvegtestet tartalmazó emulziók kiemelkedően magas abszolút zéta-potenciál értékeket mutatnak. A vizes fázisban 10 % -os üvegtestet tartalmazó emulzió esetében -25 mV a zéta potenciál érték, ami már igen jó stabilitást biztosít a diszpergált cseppek számára. A fenti megállapítások alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az üvegtest még 10-szeres hígítás mellett is emulgeálhatja a szilikonolajat, és stabil emulziós rendszert képez.

A zéta potenciál csak alacsony olajkoncentráció mellett mérhető, ezért makroszkópos megfigyeléseket alkalmaztunk a magasabb olajtartalom esetében.



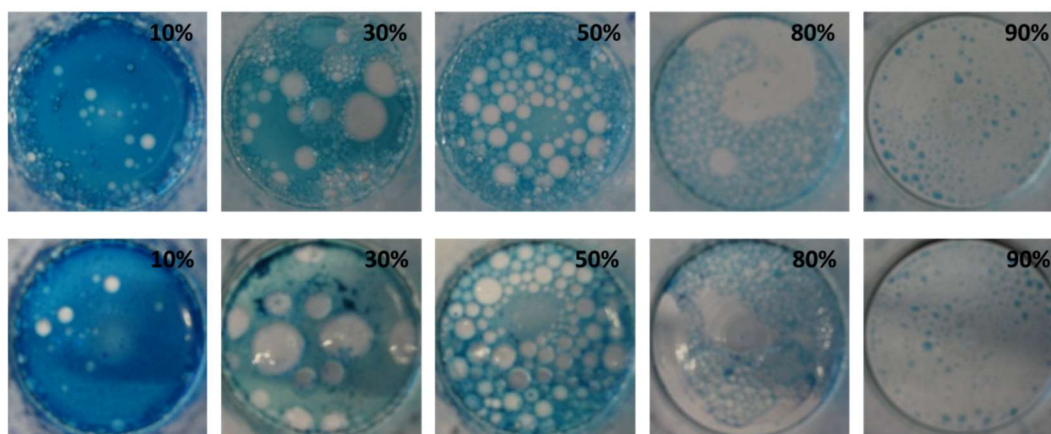
9. ábra 10 % szilikonolajat és 90 % üvegtest-BSS keveréket tartalmazó emulziók zéta potenciálja az üvegtest koncentráció növelésével.

Különböző olajtartalmú emulziókat állítottunk elő üvegtest, illetve BSS felhasználásával (10. ábra). 10-50 %-os olajkoncentrációnál BSS-t tartalmazó rendszerek nem mutattak emulziós szerkezetet, a fázisok elkülönültek. Nagyobb olajtartalomnál az összefüggő olajfázisban emulgeált BSS cseppek figyelhetők meg (kék cseppek az átlátszó olajfázisban). Ez a jelenség a viszkózus olajfázis sztérikus stabilizáló hatásával magyarázható, azaz a viszkózus olajfázis akadályozza a cseppek összefolyását. Üvegtestet alkalmazva vizes fázisként olaj a vízben típusú emulzió képződik még 80 %-os olajtartalomnál is (átlátszó olajcseppek a kék színű üvegtestben). Ennél magasabb, 90 %-os szilikonolaj tartalom mellett már a BSS-hez hasonlóan a vizes fázis képez cseppeket az olajfázisban, számos apró cseppet alkotva.



10. ábra Oxane 1300-ból (átlátszó folyadék) és különböző vizes közegekből (kék szín) készített rendszerek makroszkopikus képei. Az ábrák jobb felső sarkában az Oxane 1300 koncentrációja látható. Az 1. sorban BSS, a 2. sorban üvegtest a hidrofíl közeg.

Az üvegtest szilikonolajjal történő diszpergálása emulziós rendszert eredményezett, amelyek stabilitását szemlélteti a 11. ábra. Függetlenül az olajkoncentrációtól, mindegyik rendszer stabil maradt az összekeverés utáni egy hét elteltével is (11. ábra 2. sor). Az emulzió típusa (o/v vagy v/o) és a cseppek megjelenése (mérete és száma) egy hét elteltével is változatlan volt. Ez a megfigyelés alátámasztja a zéta potenciál mérésekkel prediktált stabilitást, ahol is megállapítottuk, hogy a csepp körüli elektrokinetikai potenciál biztosítja a rendszerek hosszú távú stabilitását.



11. ábra A szilikonolajból (átlátszó folyadék) és üvegtestből (kék színű) előállított emulziók makroszkópos megjelenése. Az ábrák jobb felső sarkában a szilikonolaj koncentrációja látható. Az 1. sorban a diszpergálás utáni állapot, a 2. sorban az 1 hét utáni állapot.

7. Összefoglalás

Ph.D. munkám során endotamponádként használatos szilikonolaj emulgeálódásának folyamatát vizsgáltuk sertés szemből nyert hidrofil fázisok és BSS jelenlétében. Kutatómunkám eredményeiből az alábbi új megállapítások vonhatók le.

- Az üvegtest növeli a szilikonolaj emulgeálódásának kockázatát.
- Az üvegtest jelentősebb emulgeáló képességgel rendelkezik, mint a BSS, illetve a csarnokvíz.
- Az üvegtest 10-szeres hígításban is megőrzi emulgeáló képességét.
- Az üvegtest szilikonolajjal képzett *in vitro* emulziói stabilak, a már kialakult emulziók fázisszétválást nem mutatnak. Az emulgeálódott szilikonolaj eredeti formájává, összefüggő olajgömbbé, nem alakul vissza.
- A szilikonolaj koncentrációjától függően mindkét típusú emulzió (v/o és o/v) kialakul.

In vitro vizsgálataink eredményei felvetik annak lehetőségét, hogy vitrektómiát követően a maradék üvegtest emulgeáló hatást fejthet ki. Nem teljes olajkitöltöttség esetén az üvegtesti térbe a csarnokvíz beszivárgásával az olaj-víz határfelület növekszik, ami tovább fokozhatja az emulgeálódás folyamatát.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőimnek, **Prof. Dr. Facskó Andreának**, akitől a lehetőséget és a maximális szakmai támogatást megkaptam, hogy a vitreoretinalis sebészet felé vehessem az irányt, és **Dr. Budai-Szűcs Máriának**, aki kísérletes munkám során határtalan türelemmel mindvégig segített és irányított. Nélkülük ez a munka nem készülhetett volna el.

Hálás köszönetemet fejezem ki **társszerzőimnek** az együttműködésért.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Prof. Dr. Tóth Molnár Editnek**, a **Szemészeti Klinika** tanszékvezetőjének, hogy a munkámat támogatta és a szükséges időt biztosította, és **Prof. Dr. Csóka Ildikónak**, a **Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet** vezetőjének, aki helyet és lehetőséget biztosított a kísérletes munkám kidolgozásához.

Köszönöm a **Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet** és a **Szemészeti Klinika valamennyi dolgozójának** a segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban a **családomnak** szeretném megköszönni azt az állandó és mindig magától értetődő támogatást, amit tanulmányaim során kaptam, és amiért végig bíztak bennem.