

Vér alapú topikális terápiás lehetőségek a szemfelszín patológiás folyamatainak kezelésében

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., SKRIBEK ÁKOS DR.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar;
Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi tanár)

A humán szérumból és plazmából előállított szemcseppek eredményesen alkalmazhatók a szemfelszíni rendellenességek egyre szélesedő spektrumának kezelésében. A vér alapú topikális terápiák hatékonyan és biztonságosan alkalmazhatók többek között száraz szem betegség, perzisztáló epitheldefektusok, neurotrop keratitis, a szemfelszín vegyi-, termális-, vagy irradiációs károsodása esetén – a konvencionális konzervatív kezelés mellett vagy az alkalmazott kezelésre – refrakter esetekben. A vérből származó készítmények előállításának és tárolásának folyamata jelenleg még nem standardizált, ami akadály lehet a szélesebb körű alkalmazásuknak. Jelen közleményben összefoglaljuk a leggyakrabban alkalmazott vér alapú szemcsepp készítményekről rendelkezésre álló irodalmi adatokat és terápiás eredményeket.

Blood-derived topical therapies in the treatment of ocular surface disorders

Eye drops derived from human serum and plasma can be used effectively to treat a growing spectrum of ocular surface disorders. Blood-based topical therapies can be used effectively and safely in cases of dry eye disease, persistent epithelial defects, neurotropic keratitis, chemical, thermal or irradiation damage to the ocular surface, in addition to conventional conservative treatment or in cases refractory to applied treatment. The process of preparation and storage of blood-derived products is currently not standardised, which may be an obstacle to their wider use. In this review, we summarise the available literature and therapeutic results on the most commonly used blood-derived eye drop preparations.

KULCSSZAVAK

szérum szemcsepp, vérlemezke, szemfelszín betegség

KEYWORDS

serum eyedrops, platelets, ocular surface disorders

Bevezetés

Az utóbbi években egyre népszerűbbé vált a vérből származó szemcseppek, elsősorban a saját vérsavó alkalmazása a szemfelszíni rendellenességek kezelésében. A „konvencionális” gyulladáscsökkentő, hámosító terápiákra nem, vagy csak parciálisan reagáló esetekben sokszor érhető el jelentős eredmény a

vér származék szemcseppek használatával (11, 46). A potenciális hatásmechanizmus csak részben ismert, a sejtek proliferációjának és migrációjának serkentésében jelentős szerepe lehet szemfelszínre juttatott növekedési faktoroknak és epitheliotrop citokineknek. A vérből származó szemcseppeket az elmúlt évtizedekben számos

szemfelszíni betegség kezelésére alkalmazták, kiemelendők a száraz szem, a krónikus szaruhártya hámdefektus, a szaruhártya fekély, a szemfelszíni égés, a recidiváló szaruhártya erózió és a limbális őssejt defektus-deficiencia kezelésében elért eredmények (24, 44, 51). A vérből előállított szemcseppek lehetnek autológ (a betegek

saját véreből származó) és homológ – allogén (donorok) forrásból származóak. Az autológ szérum (amelyet tehát a beteg saját perifériás véreből nyerünk), a leggyakrabban használt vér származék szemcsepp preparátum. Számos, különböző evidencia szintű klinikai vizsgálat igazolta a készítmény biztonságosságát és hatásosságát. A homológ források, például az egészséges donorokból nyert allogén szérum vagy a szüléskor gyűjtött köldökzsinórvér szérum hatékony és használható alternatívák, különösen akkor, ha az autológ szérum terápia ellenjavallt. A vér alakos elemei közül elsősorban a vérlemezkék használhatók a szemfelszín betegségek kezelésére, tekintettel arra, hogy a thrombocytalízátum igen gazdag különböző típusú növekedési-, és epitheliotrop faktorokban.

Jelen közleményben összefoglaljuk a leggyakrabban alkalmazott vér alapú szemcsepp készítményekről rendelkezésre álló irodalmi adatokat és eredményeket elsősorban azzal a céllal, hogy rávilágítsunk arra, hogy unikális összetételükből adódóan ezek a preparátumok eredményesen használhatók olyan esetekben is, amikor a „hagyományos” terápiás arzenállal nem sikerül elérni a kívánt eredményt.

Autológ szérum szemcseppek

A vér alvadása után keletkező fludum a vérszérum vagy vérsavó, amely nem tartalmaz sem alakos elemeket, sem aladási faktorokat. A szemfelszín különböző patológiás eltéréseinek kezelésében sikerrel alkalmazták már a 70-es években is, de igazán népszerűvé az elmúlt két évtizedben vált (26, 41, 44, 51). Az 1975-ben *Ralph és munkatársai* által közölt esetsorozat után *Tsubota és munkatársainak* 1999-es közleménye nyitott új fejezetet a saját szérum szemfelszín betegségekben történő alkalmazásának szélesebb körű elterjedésében. Kezdetben elsősorban súlyos szemfelszín be-

1. táblázat: A humán könny és a teljes szérum főbb alkotóelemeinek és fiziko-kémiai összetételének összehasonlítása. (Rauz S, Koay SY, Foot B, et al. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: full report. Eye 2017; <https://doi.org/10.1038/eye.2017.209>)

Paraméter	Humán könny	Humán szérum
pH	7,4	7,4
Ozmolaritás	298	296
EGF (ng/ml)	0,2–3,0	0,5
TGF-β (ng/ml)	2–10	6–33
NGF (pg/ml)	468,3	54,0
IGF (ng/ml)	0,31	105
PDGF (ng/ml)	1,33	15,4
Albumin (mg/ml)	0,023	53
Substance P (pg/ml)	157	70,9
A-vitamin (mg/ml)	0,02	46
Lizozim (mg/ml)	1,4	6
Szekretoros IgA (μg/ml)	1190	2
Fibronectin (μg/ml)	21	205
Lactoferrin (ng/ml)	1650	266

tegségekben (vegyszeres és égési sérülések, *Stevens–Johnson-szindróma*, *Sjögren-szindróma*), újabban azonban a szemfelszín eltérések széles spektrumában alkalmazzák (LASIK utáni recidiváló szaruhártya eróziók, a trabeculectomiát követően fellépő bleb szivárgás, orbita implantumok indukálta szövetnekrózis) (24, 43, 54).

Az autológ szérum szemcsepp formában történő alkalmazásának legnagyobb előnye, hogy számos biokémiai jellemzője, mint a pH, a tápanyagtartalom, az előforduló vitaminok, a fibronectin-, és növekedési faktor spektrum (pl. epithel növekedési faktor [EGF, a cornea epithelsejtek migrációját és proliferációját fokozza], transzformációs növekedési faktor-β [TGF-β, az epithelsejtek proliferációját csökkenti], idegnövekedési faktor [NGF]) a könnyhöz hasonlóan megtalálható a humán szérumban is. Az **1. táblázat** a humán könny és a humán szérum főbb fiziko-kémiai paramétereinek és biológiailag aktív alkotóelemeinek átlagos koncentrációját hasonlítja össze. Számos *in vitro*

és *in vivo* vizsgálat igazolta, hogy a szemfelszínre juttatott szérum fokozza a szaruhártya epithelizációját, gátolja a gyulladáshoz vezető citokinek felszabadulását, valamint növeli a kötőhártya kehelysejtjeinek számát és így a mucin expresszióját (1, 10, 13, 17, 19, 33, 52).

A betegek perifériás vérből származó szérumát általában tartósítószermentes fiziológiás sóoldattal különböző koncentrációban hígítva, esetleg hígítás nélkül alkalmazhatjuk (20%-25%-50%-75%-os hígítási sorok) (12, 46). Vizsgálatok igazolják, hogy az autológ szérum szemcseppek kevés mellékhatással, igen hatékonyan alkalmazhatók a tartós epithel defektusok és a súlyos szemszárazság kezelése mellett a limbus is érintő patológiás eltérésekben (limbális őssejt-elégtelenség), illetve keratoplastika vagy fotorefraktív keratectomia utáni reepithelizációs eltérésekben (19, 30, 27, 28, 42). Az autológ szérum szemcseppek adagolási frekvenciája individuális, nagyban függ az alkalmazott hígítástól, illetve magától a patológiás állapottól. Kevés olyan klinikai

vizsgálat található az irodalomban, amely a különböző hígításokban alkalmazott szérumszemcseppek hatékonyságát hasonlítja össze. *Cho és munkatársai* prospektív vizsgálatukban 141 száraz szem betegségben vagy perzisztáló epitheldefektusban szenvedő beteg esetében hasonlították össze az 50%-os hígítású és a hígítatlan (100%-os) saját szérumszemcseppek hatékonyságát. A hígítatlan szérummal kezelt epitheldefektusok gyorsabban hámosodtak, mint az 50%-os hígítású készítménnyel kezelték. A száraz szem miatt 100%-os szérummal kezelték csoportjában a betegek szubjektív panaszai szignifikánsan gyorsabban és nagyobb mértékben csökkentek, a cornea festődési eredmények javulása is szignifikáns lett az 50%-os savót kapó betegpopulációval összehasonlítva, ugyanakkor a könnytermelésben, valamint a könnyfilm stabilitásában nem mutatkozott különbség a két különböző koncentrációjú készítménnyel kezelt betegcsoport között (9).

A szérumszemcseppek széles körű használatának egyik legnagyobb limitációja az elkészítési és tárolási körülmények standardizáltságának hiánya (18, 31). Az Egyesült Királyság kivételt képező jó példa, hiszen ott a National Health Service Blood and Transplant divíziója 2003 óta állít elő akkreditált, standardizált körülmények között szérumszemcseppeket a beteg saját véréből (Auto-SED [SED = serum eye drop]) vagy egyéni (a donált vért nem poolozzák) önkéntes férfi véradóktól származó allogén szérumszemcseppeket (Allo-SED) (36, 39, 50). A szérumszemcseppek előállításához szükséges vérvétel és a levett vér feldolgozása kijelölt, akkreditált központokban történik. Az Egyesült Királyságban a szérumszemcseppeket 50%-os hígításban (0,9%-os fiziológiás sóoldattal történik a hígítás) állítják elő és steril, fagyasztásra kész cseppentős üvegekbe töltik. Az így előállított szérumszemcseppeket $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on a véradás időpontjától számított 12 hónapig eltarthatók (34).

Allogén perifériás vérből származó szérumszemcseppek

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy a betegeknél nem lehet biztonságosan vért venni, vagy gyulladásos társbetegségek (autoimmun vagy mikrobiális) fennállása miatt a betegek vérében nemkívánatos mennyiségű szérumból származó autoantitestet vagy proinflammatorikus citokin van jelen, ami nem teszi lehetővé az autológ szérumszemcseppek hatékony alkalmazását (20). Kizárja a saját savó alkalmazásának lehetőségét továbbá a súlyos anémia, a nem kontrollált diabetes mellitus fennállása, illetve a szisztémás citotoxikus kezelés is, hiszen ezen utóbbi esetben a betegek minden biológiai produktuma, folyadék a proliferáló sejteket károsító anyagcsere-termékeket tartalmaz (pl. cyclophosphamid kezelés). Egyre nagyobb klinikai – tudományos figyelem irányul az allogén donorvérből nyert szérumszemcseppek felhasználására (8). Az allogén szérumszemcseppek gyakorlati alkalmazása azonban továbbra is számos kérdést vet fel többek között a donorok és a recipiensek közötti hemat-immunológiai kompatibilitás biztosításának kérdése szempontjából. Ismert, hogy a szemfelszínen jelen vannak az AB0 antigének, így teoretikusan az allogén savóban található anti-A és anti-B antitestek inkompatibilitás esetén gyulladásos reakciókat hozhatnak létre (40). Az allogén szérumszemcseppekkel végzett négy nagy vizsgálat közül három azonban nem vette figyelembe az AB0 vércsoport megfeleltetést az alkalmazási stratégiában, és ennek ellenére nem észleltek mellékhatásokat (47). Új-Zélandon, ahol 2007 óta a használt szérumszemcseppek közel 40%-a allogén, elsősorban AB vércsoportú donoroktól származó vérsavót használnak, miután ezen egyének szérumából hiányoztak az anti-A és anti-B antitestek (5). Mindezen adatokat figyelembe véve az egészséges donorok perifériás véréből nyert allogén

szérum használható alternatívája lehet az autológ szérumnak számos olyan esetben, amikor a saját szérumszemcseppek alkalmazhatósága kérdéses vagy nem lehetséges.

Miután az allogén szérumszemcseppek, donált vért felhasználva foglalkozó egységekből származik, a betegség-transzmisszió gátlása a transzfúziós készítményekre vonatkozó igen rigorózus szabályok alkalmazása miatt nem vet fel ad-dicionális kérdéseket, problémákat. Ugyanakkor mind az autológ, mind az allogén szérumszemcseppek esetében igen fontos kérdés a preparátum potenciális befertőződése, illetve ennek meggátolása (48). A szérumszemcseppek minden esetben tartósítószer mentes formában kerülnek alkalmazásra, tekintettel a tartósítószeres epithel károsító hatására. A szérumszemcseppek magas protein koncentrációja ugyancsak fokozott veszélyt jelent a mikrobiális kontamináció szempontjából. *López-García* és *García-Lozano* a sterilizáló filtert tartalmazó palackban történő tárolás biztonságosságát vizsgálva azt találta, hogy ily módon jelentősen sikerült csökkenteni a mikrobiális kontamináció/befertőződés veszélyét (32). *Fischer és kollégái* valamint *Bradley és munkatársai* a különböző hőmérsékleten tárolt szérumszemcseppek stabilitását vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a saját savó $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 6 hónapig stabilan tárolható, a legbiztonságosabb felhasználási mód az egyadagos (napi dózist egy ampullában tartalmazó) alkalmazás, amelynek során az aznapi dózis $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolandó (7, 14). Ugyan általánosságban megállapítható, hogy az autológ szérumszemcseppek szemfelszíni alkalmazása fertőződés/kontamináció szempontjából is biztonságos, az azt használó betegek – különösen, ha lokális szteroidterápiában is részesülnek – folyamatos és szoros szemorvosi obszervációt igényelnek.

A szérumszemcseppek egyéb potenciális – igen ritkán előforduló – komplikációi lehetnek immunglobulin depozitumok megjelenése a

cornea stromában, illetve immunkomplex limbitis kialakulása. Ezek az elváltozások a szérumból nyert cseppek használatának felfüggesztése után maradványtünetek nélkül gyorsan, spontán szűnnek (37, 53).

Összefoglalva megállapítható, hogy az autológ és/vagy allogén szérumból nyert szemcseppek hatékonyan alkalmazhatók az alábbi betegcsoportokban:

- súlyos szemfelszín betegség,
 - száraz szem (*non-Sjögren, primer* vagy szekunder *Sjögren-szindróma*),
 - immunobullosus betegségek (mucus membrán pemphigoid, ocularis pemphigoid, *Stevens–Johnson-szindróma*, graft versus host disease),
- perzisztáló vagy rekuráló cornea epitheldefektusok,
- neurotrophias keratopathia,
- szupportív terápia,
 - szemfelszín rekonstrukció,
 - szaruhártyán végzett műtétek (keratoplastica, fotorefraktív műtétek),
 - a szemfelszín akut vegyi-, termális-, irradiációs sérülései,
 - egyéb intenzív terápiát igénylő állapotok szemfelszíni következményei: pl. expozíciós keratopathia, toxikus epidermális necrolysis okozta szemfelszín desquamatio.

Allogén köldökzsinórvér szérumból készült szemcseppek

Az allogén köldökzsinórvér szérumból nyert cseppek a szüléskor vett köldökzsinórvérből nyerhetők. Az allogén köldökzsinórvérből származó szérumból nyert cseppek magasabb koncentrációban tartalmaznak növekedési faktorokat, A-vitamin koncentrációja azonban alacsonyabb. Amennyiben hozzáférhető, igen hatásos terápiás alternatíva lehet graft-versus host betegség és súlyos *Sjögren-szindróma* esetén, amikor az autológ szérumból nyert cseppek használata a keringő proinflammatorikus citokinek és immunkomplexeik magasabb koncentrációja miatt

nem javasolt (29). Kémiai sérülések, perzisztáló epithel defektusok esetében a köldökzsinórvérből származó szérumból készült cseppek hatásosabbnak bizonyultak, mint a perifériás vérből származó autológ szérumból készült cseppek (45). Egy adott donációból származó köldökzsinórvér feldolgozása során számos adag szérumból nyerhető, amelyek lefagyasztva szükség esetén promptan és gazdaságosan felhasználhatók. Az esetleges vérral fertőző betegségek kizárására a donáció előtt az édesanyát tesztelni szükséges.

Thrombocyta származék szemcseppek

A vérlemezke-eredetű szemcseppek (platelet derived tears: PDT) több különböző, perifériás vérből származó preparátum gyűjtő elnevezése. A főbb preparátumok a vérlemezkékben gazdag plazma (platelet rich plasma: PRP) és a növekedési faktorokban gazdag plazma (plasma rich in growth factors: PRGF) (2, 21, 35). Az elkészítés módja nem teljesen egységes ugyan, de abban megegyeznek a különböző leírások, hogy a teljes vér alvadást követően centrifugálással tárhatók fel a thrombocyta. A centrifugálás során keletkező szupernatáns a plazma, amely növekedési faktorokban gazdag. A PRGF nem tartalmaz trombint, míg a PRP egy újabb centrifugálási lépéssel állítható elő. A PDT-k rendkívül kedvező koncentrációban tartalmaznak növekedési faktorokat és citokineket. Elviekben mind allogén, mind autológ források használhatók, bár lehetőség szerint az utóbbiakat célszerű előnyben részesíteni (15, 47).

A beteg plazmájából készülő PRGF szemcseppek a szérumból származó szemcseppekhez képest magas koncentrációban tartalmaznak növekedési faktorokat. Vizsgálatok szerint a PRGF szemcseppek a szérumból készült cseppekhez képest gyorsabb szemfelszíni hámosodást indukálnak (4, 16, 22, 23, 25). Az effektívebb regeneráló és gyulladáscsökkentő hatások ré-

vén a PRGF szemcseppek a szérumból készült cseppekhez képest minimalizálják a hegképződést, így biztonságos és hatékony kezelési alternatívát jelenthetnek a terápia refrakter szemfelszíni elváltozások kezelésére (38). A PRGF szemcseppek terápia egy újabb típusa a hővel inaktivált forma, amely fokozza a szemfelszíni sejtek proliferációját és migrációját. Egy tanulmány szerint a hővel inaktivált PRGF szemcseppek csökkentik a komplement aktivitást, valamint az IgE-szintet, miközben a PRGF biológiai aktivitása megmarad, ami előnyös lehet az autoimmun betegségekben szenvedő betegek számára (3).

Bár a thrombocyta-eredetű plazmaterápiák hatásosságának vizsgálata a szemfelszíni betegségek kezelésére jelenleg még viszonylag kezdeti szakaszban van, az eddigi vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a szérumból készült cseppekkel összehasonlítva magasabb hatékonysággal és ugyanolyan jó biztonságossági profillal rendelkeznek a szemfelszín érintő epitheldefektusok kezelésében.

Ujj-prick autológ vér

A többi vérkészítményhez képest az ujjbegyes autológ vér teljes kapilláris vért használ, és ugyan olcsó, de számos tűszúrást igényel, így nem feltétlenül kényelmes alternatíva. Több közlemény számol be sikeres alkalmazásáról terápia rezisztens perzisztáló epithel defektusokban és száraz szem betegség esetén is (6, 49).

Következtetések

A szérumból készült szemcseppek alkalmazása hasznos kiegészítő kezelési lehetőség a súlyos szemfelszíni betegségekben szenvedő betegek esetében. A szérumból készült cseppek olyan epitheliotrop faktort tartalmaznak, amelyek a könnyben is jelen vannak. Valószínűleg ezek a faktorok felelősek a szérumból készült cseppek hatásáról.

használata során megfigyelt terápiás előnyökért a hagyományos, kereskedelmi forgalomban kapható különböző típusú lubrikáló készítményekkel szemben. A könnypótló készítmények elsősorban a sűrűdés és a nyíróerő csökkentésével enyhítik a tüneteket, amelyeket a pislogás okozta biomechanikai trauma okoz. Ezzel szemben a szérum/plazma alapú szemcseppek különféle tápanyagmolekulákat, vitaminokat, glükózt, növekedési faktorokat és immunglobulinokat tartalmaznak, amelyek a szemfelszín-preocularis könnyfilm-homeosztázisának helyreállítása mellett és azzal ösz-

szefüggésben optimalizálják a re-epithelizációs folyamatokat. A vér alapú szemcseppek készítésével, tárolásával és használatával kapcsolatban jelenleg még számos kérdés megoldandó és tisztázandó. Szükség van egyrészt az előkészítésre, elkészítésre és tárolásra vonatkozó szabványosított, konszenzusos protokollok bevezetésére, másrészt randomizált klinikai vizsgálatok eredményein alapuló, betegségfüggő kezelési stratégiák kidolgozására (vér származék szemcsepp típusa, kórképfüggő optimális koncentrációja, a kezelés időtartama stb.). A vérből származó szemcsepp preparátumok jövőbeli

perspektívája a standardizált bioaktív anyag tartalmú, személyre szabott szemcseppek bevezetése lehet, amelyek a növekedési faktorokat és citokineket az adott betegségre optimalizálva tartalmazzák.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy összefoglaló, továbbképző közleményük megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006; 25(10): 1178e81. <http://doi.org/10.1097/O1.icc.0000208817.40237.8c>
2. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res* 2015; 135: 118–26. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2015.02.016>
3. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, Merayo-Llodes J, Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp Eye Res* 2014; 119: 27–34. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2013.12.005>
4. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res* 2016; 151: 115–21. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2016.08.012>
5. Badami KG, McKellar M. Allogenic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1151–2. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301668>
6. Balal S, Nitiahpapand R, Hassan A, et al. Finger-prick autologous blood in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2020; 39: 594–7. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002230>
7. Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, et al. Time-and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea* 2009; 28: 200–5. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318186321e>
8. Campos E, Versura P, Buzzi M, et al. Blood derived treatment from two allogenic sources for severe dry eye associated to keratopathy: a multicentre randomised cross over clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1142–7. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314859>
9. Cho YK, Huang W, Kim GY, et al. Comparison of autologous serum eye drops with different diluents. *Curr Eye Res* 2013; 38: 9–17. <http://doi.org/10.3109/02713683.2012.720340>
10. Dalmon CA, Chandra NS, Jeng BH. Use of autologous serum eyedrops for the treatment of ocular surface disease: first US experience in a large population as an insurance-covered benefit. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1612e3. <http://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1652>
11. Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of non-infectious corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs* 2022; 82: 145–167. <http://doi.org/10.1007/s40265-021-01660-5>
12. Dietrich T, Weisbach V, Seitz B, et al. Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy: cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department. *Ophthalmologie* 2008; 105: 1036e8. 40–2. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1692-4>
13. Esquenazi S, He J, Bazan HE, Bazan NG. Use of autologous serum in corneal epithelial defects postlamellar surgery. *Cornea* 2005; 24(8): 992e7. <http://doi.org/10.1097/O1.icc.0000160967.65953.ea>
14. Fischer KR, Opitz A, Boeck M, Geerling G. Stability of serum eye drops after storage of 6 months. *Cornea* 2012; 31(11): 1313e8. <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182542085>
15. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Durán JA, Morales MC. In vitro effects of three blood derivatives on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5571–8. <http://doi.org/10.1167/iov.11-7340>
16. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernaez-Moya R, Duran JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea* 2014; 33(6): 614e20. <http://doi.org/10.1097/ICO.000000000000109>
17. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, Cree IA, Khaw PT. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 948e56.
18. Geerling G, Grus F, Seitz B, Hartwig D, Schirra F. Legal regulations to produce serum eye drops: when is it necessary, and how can it be obtained? *Ophthalmologie* 2008; 105: 632e8. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1751-x>
19. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(11): 1467e74. <http://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347>
20. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Muller M, Geerling G. Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 200e6. <http://doi.org/10.1055/s-2008-1027199>
21. Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004; 44(12): 1724e31. <http://doi.org/10.1111/j.0041-1132.2004.04079.x>
22. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005; 15(2): 107e13. <http://doi.org/10.1111/j.0958-7578.2005.00559.x>
23. Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Dibbelt L. Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation. *Ophthalmologie* 2004; 101: 998e1005. <http://doi.org/10.1007/s00347-003-0979-8>
24. Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res* 2016; 41(1): 15e9. <http://doi.org/10.3109/02713683.2014.1002051>
25. Huang C-J, Sun Y-C, Christopher K, et al. Comparison of corneal epitheliotropic capacities among human platelet lysates and other blood derivatives. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171008>
26. Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjogren syndrome. *Cornea* 2014; 33(7): 663e7. <http://doi.org/10.1097/ICO.000000000000147>
27. Kamble N, Sharma N, Maharana PK, et al. Evaluation of the role of umbilical cord serum and autologous serum therapy in reepithelialization after keratoplasty: a randomized controlled clinical trial. *Eye Contact Lens* 2017; 43: 324–9. <http://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000277>

28. Kasper K, Godenschweger L, Hartwig D, Unterlauff JD, Seitz B, Geerling G. On the use of autologous serum eyedrops in Germany: results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG). *Ophthalmologie* 2008; 105: 644e9. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1776-1>
29. Katzman LR, Jeng BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. *Saudi J Ophthalmol* 2014; 28: 168–72. <http://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.06.011>
30. Kim BY, Riaz KM, Bakhtiari P, et al. Medically reversible limbal stem cell disease: clinical features and management strategies. *Ophthalmology* 2014; 121: 2053–8. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.025>
31. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimized protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(7): 706e14. <http://doi.org/10.1007/s00417-004-1106-5>
32. López-García JS, García-Lozano I. Use of containers with sterilizing filter in autologous serum eyedrops. *Ophthalmology* 2012; 119: 2225–30. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.028>
33. Lopez-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Gimenez C, Acera A, Suarez-Cortes T. Effects of autologous serum eye drops on conjunctival expression of MU-C5AC in patients with ocular surface disorders. *Cornea* 2016; 35(3): 336e41. <http://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000726>
34. Lopez-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Ramírez N, Mendez MT, Raposo R. Stability of growth factors in autologous serum eyedrops after long-term storage. *Curr Eye Res* 2016; 41(3): 292e8. <http://doi.org/10.3109/02713683.2015.1016180>
35. Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 3S–22S.
36. MacLennan S, Hartwig D, Geerling G. Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England. *Ophthalmologie* 2008; 105: 639e43. <http://doi.org/10.1007/s00347-008-1753-8>
37. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1423–5. <http://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060140587028>
38. Merayo-Loves J, Sanchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Autologous plasma rich in growth factors eyedrops in refractory cases of ocular surface disorders. *Ophthalmic Res* 2015; 55: 53–61. <http://doi.org/10.1159/000439280>
39. Partal A, Scott E. Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfus Med* 2011; 21(4): 271e7. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01072.x>
40. Pleyer U, Schlickeiser S. The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 488–97. <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01596.x>
41. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975; 93(10): 1039e43. <http://doi.org/10.1001/archophth.1975.01010020815015>
42. Read SP, Rodriguez M, Dubovy S, Karp CL, Galor A. Treatment of refractory filamentary keratitis with autologous serum tears. *Eye Contact Lens*. 2017; 43: e16–8. <http://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000217>
43. Sagara H, Iida T, Saito K, Noji H, Ogasawara M, Oyama H. Conservative treatment for late onset bleb leaks after trabeculectomy with mitomycin C in patients with ocular surface disease. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1273e9. <http://doi.org/10.2147/OPHT.S33427>
44. Semeraro F, Forbice E, Braga O, Bova A, Di Salvatore A, Azzolini C. Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 826970. <http://doi.org/10.1155/2014/826970>
45. Sharma N, Goel M, Velpandian T, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1087–92. <http://doi.org/10.1167/iovs.09-4170>
46. Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, Hammersmith KM, Li JY, Weikert MP. Autologous serum-based eye drops for treatment of ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2020; 127: 128–33. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.018>
47. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:22–27. <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842>
48. Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Koegler G, Geerling G. Comparison of application systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res* 2014; 39(6): 571e9. <http://doi.org/10.3109/02713683.2013.855237>
49. Than J, Balal S, Wawrzynski J, et al. Fingerprick autologous blood: a novel treatment for dry eye syndrome. *Eye* 2017; 31: 1655–63. <http://doi.org/10.1038/eye.2017.118>
50. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye* 2018; 32: 44–48. <http://doi.org/10.1038/eye.2017.208>
51. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(4): 390e5. <http://doi.org/10.1136/bjo.83.4.390>
52. Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res* 2008; 33(8): 641e52. doi: 10.1080/02713680802254790
53. Welder JD, Bakhtiari P, Djallilian AR. Limbitis secondary to autologous serum eye drops in a patient with atopic keratoconjunctivitis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011; 2011: 576521. <http://doi.org/10.1155/2011/576521>
54. Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38(7): 683e7. <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02304.x>

LEVELEZÉSI CÍM

Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit, SZTE, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail: tme@tmedit.hu, toth-molnaredit@med.u-szeged.hu

Március 15-i pályázat

A Magyar Szemorvostársaság március 15-e alkalmából minden évben pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb szemész orvosok részére. 2023-ban három téma kerül meghirdetésre.

A pályázat maximális terjedelme 10 szabvány oldal, a szöveg a Szemészet újságban elvárt formátumot kell, hogy kövesse (lásd Tájékoztató a szerzőknek)

A pályázatot elektronikus úton kell beküldeni a Magyar Szemorvostársaság címére: elnokseg@szemorvostarsasag.hu

A pályázat jelíges, kérjük 2 külön pdf fájlt küldjön:

1. Kézirat olyan formában, hogy sem a szerző neve, sem a munkahelye ne legyen beazonosítható. A fájl neve a jelíge legyen (pl. „Vision2020_kezirat.pdf”)
2. A pályázó nevét, munkahelyét, e-mail címét, valamint telefonszámát tartalmazó fájl. A fájl neve a jelíge legyen (pl. „Vision2020_palyazo.pdf”)

Az e-mail tárgyszavába írja: „Március 15. pályázat”.

Beküldési határidő: 2023. március 31.

Az elnökség biztosítja a pályázat elbírálásának anonimitását. A pályázatok elbírálását a Magyar Szemorvostársaság által felkért zsűri végzi, a díjak átadása a Magyar Szemorvostársaság 2023. évi kongresszusán történik.

A 2023 évre meghirdetett témák

1. Kihívások a szemészeti diagnosztikában és kezeléseken
2. Kazuisztika
3. A szemészet története: nagy elődök a magyar és nemzetközi szemészetben, a Szemészet folyóirat archívumának feldolgozása

Díjazás (kategóriánként):

I. díj: 100 000 Ft

II. díj: 60 000 Ft

III. díj: 40 000 Ft

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, MSZT elnök sk.

Prof. Dr. Csutak Adrienne, MSZT főtítkársk.