

Neuroprotektia citikolínu u pacientov s nevysvetliteľnou stratou zrakovej ostrosti v súvislosti s tamponádou silikónovým olejom. Naše skúsenosti

Fellner Zlatica^{1,2}, Kurilová Veronika^{1,2,3}, Takáčová Adriana¹, Herdová Lucia¹, Kolář Petr^{1,2}, Majtánová Nora^{1,2}

¹Očná klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

³Fakulta elektrotechniky a informatiky Slovenskej technickej univerzity v Bratislave



Prvý autor:

MUDr. Zlatica Fellner, PhD., MBA

Korešpondujúci autor:

Doc. MUDr. Nora Majtánová, PhD., MBA, MPH

Očná klinika SZU a UNB

Antolská 11

851 07 Bratislava

Slovenská republika

E-mail: nora.majtanova@gmail.com

Do redakcie doručeno dne: 23. 3. 2025

Přijato k publikaci dne: 16. 6. 2025

Publikováno on-line: 20. 8. 2025

Autori práce vyhlasujú, že vznik aj téma odborného oznámenia a jeho zverejnenia nie sú v strete záujmov a nie sú podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Práca nebola zadaná inému časopisu, ani inde vytačená, s výnimkou kongresových abstraktov a odporúčaných postupov.

SÚHRN

Ciele: Preskúmať literárne poznatky o nevysvetliteľnom poklese zrakovej ostrosti (ZO) u pacientov s tamponádou silikónovým olejom (SO) a po jeho odstránení a vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť citikolínu ako neuroprotektívnej látky na anatomicke zmeny a zrakové funkcie u pacientov po 25-gauge pars plana vitrektómii (PPV) pre rhegmatogénne odlúčenie sietnice s veľkými/mnohopočetnými trhlinami (makula-on/off).

Materiál a metodika: Sledovali sme 96 očí, z ktorých 64 dostávalo citikolín (5 ml perorálne 3x denne) po PPV s tamponádou SO, vykonanej od 01.01.2023 do 30.06.2023 na Očnej klinike SZU a UNB. Najlepšia korigovaná zraková ostrosť (NKZO) bola meraná cez ETDRS tabuľky, zmeny vrstvy nervových vlákien (RNFL) a gangliových buniek (GCL) boli hodnotené OCT v 1., 3. a 6. mesiaci. Monitorovali sme komplikácie a výsledky štatisticky analyzovali.

Výsledky: NKZO sa zlepšila (citikolín: 19 na 48 písmen; bez citikolínu: 13 na 42 písmen, $p < 0,001$), s lepšími výsledkami v skupine s citikolínom ($p < 0,01$). Vnútroočný tlak zostal normálny (10–21 mmHg), s rozdielom po 3 mesiacoch (19 vs. 17 mmHg, $p < 0,05$). Hrúbka RNFL klesla v T a S kvadrantoch (T kvadrant: 55 na 45 μm s citikolínom, 52 na 41 μm bez, $p < 0,001$), vyššia bola s citikolínom (T kvadrant: 50 vs. 44 μm , $p < 0,01$). Hrúbka GCL najprv klesla, potom stúpla (T kvadrant: 84 na 82 na 88 μm s citikolínom, $p < 0,0033$), s vyššími hodnotami v skupine s citikolínom ($p < 0,0125$). Citikolín preukázal silnejší neuroprotektívny efekt na GCL (GEE, $p < 0,05$).

Záver: Citikolín je perspektívna neuroprotektívna látka, ktorá môže znižovať stratu ZO pri tamponáde SO, pozitívne ovplyvňuje RNFL, GCL a zrakové funkcie. Sú potrebné ďalšie randomizované štúdie.

Kľúčové slová: Citikolín, PPV, tamponáda SO, nevysvetliteľná strata ZO, OCT, RNFL, GCL

SUMMARY

Neuroprotective Properties of Citicoline in Patients with Unexplained Visual Acuity Loss Related to Silicone Oil Tamponade. Our Experience

Aims: To review the findings in the professional literature on unexplained loss of visual acuity (VA) in patients with silicone oil (SO) tamponade and post-removal, and assess the efficacy and safety of citicoline as a neuroprotective agent on anatomical changes and visual function in patients undergoing 25-gauge pars plana vitrectomy (PPV) for rhegmatogenous retinal detachment with large/multiple tears (macula-on/off).

Materials and Methods: We studied 96 eyes, 64 receiving citicoline (5 ml orally 3x daily) after PPV with SO tamponade, performed from 01.01.2023 to 30.06.2023 at the Eye Clinic of SZU and UNB. Best corrected visual acuity (BCVA) was measured using ETDRS charts, and changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell layer (GCL) were assessed using OCT at 1, 3 and 6 months. Complications were monitored and results analyzed statistically.

Results: BCVA improved (citicoline: 19 to 48 letters; non-citicoline: 13 to 42 letters, $p < 0.001$), with better results in the citicoline group ($p < 0.01$). Intraocular pressure remained normal (10–21 mmHg), with a difference at 3 months (19 vs. 17 mmHg, $p < 0.05$). RNFL thickness decreased in T and S quadrants (T quadrant: 55 to 45 μm with citicoline, 52 to 41 μm without, $p < 0.001$), but was higher with citicoline (T quadrant: 50 vs. 44 μm , $p < 0.01$). GCL thickness initially decreased, then increased (T quadrant: 84 to 82 to 88 μm with citicoline, $p < 0.0033$), with higher values in the citicoline group ($p < 0.0125$). Citicoline demonstrated stronger neuroprotection in the GCL (GEE, $p < 0.05$).

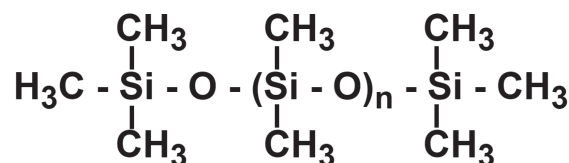
Conclusion: Citicoline is a promising neuroprotective agent which potentially reduces loss of VA upon the use of SO tamponade, with positive impacts on the RNFL, GCL and visual function. Further randomized trials are required.

Key words: Citicoline, PPV, SO tamponade, unexplained loss of VA, OCT, RNFL, GCL

Čes. a slov. Oftal., 82, 2026, No. 1, p. 14–24

ÚVOD

Silikónové oleje (SO) je termín všeobecne používaný na opis skupiny hydrofóbných monomérnych a polymérnych zlúčenín tvorených väzbami kremík-kyslík, ktoré nazývame organosiloxány. Kvôli ich viskozite a schopnosti odpudzovať vodu sa označujú ako oleje. Štandardné SO na oftalmologické použitie majú špecifické chemické a fyzikálne vlastnosti, ktoré ich robia ideálnymi na použitie ako vnútroočná tamponáda pri operácii PPV. SO sú transparentné, inertné, biostabilné, biokompatibilné 100 % syntetické silikónové polyméry, najčastejšie vo forme polydimetylsiloxánov (PDMS), ktoré sa skladajú z opakujúcich sa jednotiek dimetylsiloxánu $[-Si(CH_3)_2O-]$, kremík (Si), kyslík (O), uhlík (C) a vodík (H), a tým majú rôznu veľkosť reťazcov, t.j. rôznu molekulovú hmotnosť. Rôzna veľkosť reťazcov ovplyvňuje ich viskozitu [1]. V súčasnosti klinicky používaný rozsah viskozít SO leží medzi 1000 a 5700 mPa.s. (miliPascal-sekunda). SO s dlhšou molekulovou dĺžkou majú vyššiu viskozitu, ktorá znižuje pohyb bubliny SO v sklovcovej dutine. SO sú ďalej hydrofóbné, majú hustotu 0,97–0,98 g/cm³ (gram na kubický centimeter), t.j. sú ľahšie ako voda, refrakčný index majú 1,40 a majú vysoké povrchové napätie na rozhraní s vodou 40 dyn/cm² (dyne na centimeter štvorcový), čo im umožňuje optimálne interagovať s vnútroočným vodným prostredím. Chemická štruktúra SO je znázornená na Obrázku 1 [2]. V mikrochirurgii oka sa SO používajú od roku 1960. Ich úloha je nenahraditeľná práve pre ich vynikajúce mechanické vlastnosti, ktoré pomáhajú udržať sietnicu na správnom mieste po PPV, čo je nevyhnutné pre regeneráciu a prevenciu ďalších komplikácií. Slúžia ako náhrada sklovca počas PPV, a tým poskytujú krátkodobú až dlhodobú tamponádu sietnice, kým nenastane jej prihojenie a SO môže byť z oka odstránený. Väčšinou sa jedná o komplikované nálezy vitreoretinálneho rozhrania, kedy je dočasná plynová tamponáda nevhodná a neefektívna [3]. Tamponáda SO je indikovaná pri odlúpení sietnice s viacpočetnými, veľkými a obrovskými trhlinami, trakčnom odlúpení sietnice, proliferatívnej vitreoretinopatii, perzistujúcej makulárnej diere, recidivujúcim krvácaním do sklovca, vírusových retinitídach, endoftalmiitídach, komplikáciách pri vekom podmienenej degenerácii makuly, tumoroch, retinopatii nedonosených, venózných oklúziách, pri komplikovaných nálezoch na jedinom funkčnom oku, pri ťažko chorých a imobilných pacientoch [4]. Napriek tomu, že SO sú dôležitými a užitočnými chirurgickými nástrojmi vo vitreoretinálnej chirurgii majú v dlhodobom horizonte tamponády SO v oku dobre popísané vedľajšie účinky a komplikácie. Medzi tieto vedľajšie účinky a komplikácie patrí emulzifikácia SO, urýchlenie vzniku sivého zákalu, vnútroočný zápal, sekundárny glaukóm, zonulárna keratopatia, zmeny refrakcie, migrácia SO do prednej komory, subretinálne, subchoroidálne, pod spojovku a cez sklerotómie, ďalej je to sekundárna epiretinálna membrána, peri-SO fibróza, opätovné odlúčenie sietnice, abnormálna adherancia SO na sietnici tzv. „sticky SO“ a nevysvetliteľná strata ZO počas tamponády



Obrázok 1. Chemická štruktúra silikónového oleja.

Dimetylsiloxán: $-Si(CH_3)_2O-$, kremík: Si, kyslík: O, uhlík: C a vodík: H, n: opakujúca sa jednotka

SO a po vypustení SO z oka, tzv. SORVL (SO-related visual loss). V literatúre sa často SORVL spája s termínmi ako retinotoxicita SO a neurotoxicita SO. Pochopenie základných patomechanizmov SORVL a ich liečebné ovplyvnenie je nevyhnutné na zlepšenie funkčných výsledkov pacientov po PPV s tamponádou SO, ale vyžadujú sa ďalšie výskumy a randomizované štúdie [5].

Nevysvetliteľná strata ZO v súvislosti s tamponádou SO

ZO je kľúčovým klinickým ukazovateľom funkcie sietnice a zrakového nervu. Za pokles ZO v súvislosti s tamponádou SO alebo po vypustení SO sa považuje strata viac ako 2 riadkov na Snellenových optotypoch, a to bez inej zjavnej očnej patológie, nezávisle od toho, či bola makula priložená alebo odlúčená pri rhegmatogénnom odlúčení sietnice s incidenciou 5,9–10 % v prvých 6 mesiacoch tamponády SO a 1–33 % v prvom mesiaci po odstránení SO [6]. Závery v literatúre uvádzaných štúdií sa zhodujú na neuropatii zrakového nervu, makulárnej dysfunkcii a generalizovanej dysfunkcii sietnice ako príčiny SORVL. Priama a nepriama toxicita SO na SORVL je spôsobená komplexným procesom, ktorý môže byť vyvolaný viacerými faktormi a mechanizmami [7]. Ako možné vysvetlenia tohto javu bolo navrhnutých niekoľko hypotéz. Viacerí autori uvádzajú ako nepriamu toxicitu SO možnú apoptózu gangliových buniek spôsobenú poškodením K⁺ (katión draslíka) pumpy Müllerových buniek, pričom dlhodobá tamponáda SO narúša transport K⁺ do sklovca, zvyšuje jeho koncentráciu v subretinálnom priestore a po odstránení SO náhle zmeny K⁺ aktivujú apoptózu. Nedávna štúdia však nezistila zvýšené hladiny draslíka v retro-olejovej tekutine počas tamponády SO, čím túto hypotézu spochybňuje [8]. Druhou hypotézou nepriamej toxicity SO je fototoxicita po jeho odstránení, keďže SO je vysoko transparentný, rozpúšťa makulárne pigmenty (luteín a zeaxantín) a zvyšuje náchylnosť gangliových buniek foveálnej oblasti na fotooxidačné poškodenie zo zvýšenej expozície priamym svetlom. Strata ZO pri priamom osvetlení dosiahla 4,4 % oproti 1,3 % pri použití vstavaných filtrov na zníženie expozície priameho osvetlenia [9]. Niektorí autori však spochybňujú význam fototoxicity, pretože peroperačný fotostres je obmedzený krátkym trvaním zákroku a nepreukázali jej vplyv na nevysvetliteľnú stratu ZO u fakických a pseudofakických očí po vypustení SO [10]. Treťou hypotézou nepriamej toxicity SO je dlhodobé mechanické dráždenie (tlaková kompresia sietnice) spôsobené fyzikálnymi a biochemickými

interakciami SO so sietnicou, ktoré aktivujú mikrogliu a zvyšujú produkciu rastových faktorov (napr. vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), základný fibroblastový rastový faktor (bFGF) a nervový rastový faktor (NGF)). Aktivovaná mikrogliá produkuje zápalové mediátory (napr. TNF- α (tumor nekrotizujúci faktor-alfa), IL-1 β (interleukín-1 beta), proteázy, ROS (reaktívne kyslíkové formy) a rastové faktory), čím vyvoláva chronický zápal a oxidatívny stres, ktoré poškodzujú fotoreceptory, synaptické spojenia, vaskulárnu integritu, ktorá zhoršuje perfúziu, vedie k ischémii sietnice a apoptóze gangliových buniek [11]. Priama toxicita SO je spôsobená penetráciou kvapôčok SO do sietnicových vrstiev a zrakového nervu, čo vedie k poškodeniu gangliových buniek tlakom a aktiváciou mikrogliu s následnou apoptózou [12].

Indikácia vypustenia SO z oka

Vypustenie SO z oka je kľúčovým krokom oftalmologickej liečby, indikovaným na prevenciu ďalšieho poškodenia sietnice a zlepšenie zrakových funkcií. Rozhodnutie o vypustení závisí od viacerých faktorov, vrátane biomarkerov, výsledkov zobrazovacích modalít, štrukturálnych zmien sietnice a funkčných ukazovateľov [13].

OCT biomarkery a zmeny v štruktúre sietnice

OCT sa stalo klinickým štandardom pri monitorovaní pacientov s tamponádou silikónového oleja. OCT je neinvazívna zobrazovacia modalita, ktorá umožňuje veľmi detailne sledovať zmeny v štruktúre sietnice, vrátane jednotlivých vrstiev. Z tohto pohľadu sa používajú rôzne zobrazovanie ukazovateľa na hodnotenie účinkov SO na sietnicu, ktoré môžu indikovať vypustenie SO z oka [14]:

- **Stenčenie RNFL:** Signifikantné stenčenie RNFL v peripapilárnej oblasti naznačuje poškodenie gangliových buniek a ich axónov. Temporálny kvadrant, ktorý zodpovedá makule, býva poškodený ako prvý, čo preukázalo viacero štúdií. Stenčenie RNFL môže byť tak biomarkerom pre včasnú vypustenie SO z oka, aj keď štatisticky významné je až 6 mesiacov po vypustení. Stenčenie RNFL nekoreluje so stratou ZO, pretože SO pôsobí len mechanicky na vnútornú vrstvu sietnice a nepoškodzuje trvalo fotoreceptory. Po vypustení SO z oka nenastáva reštitúcia RNFL [15,16].
- **Stenčenie GCL:** Signifikantné stenčenie GCL je v parafoveolárnej oblasti. Po vypustení SO z oka dochádza k reštitúcii GCL do 6 mesiacov. Hodnota hrúbky GCL môže tak slúžiť ako prediktívny faktor na posúdenie konečnej ZO [17].
- **Zmeny denzity ciev v povrchovom kapilárnom plexe (SCP) a hlbokom kapilárnom plexe (DCP) a priemerná plocha foveálnej avaskulárnej zóny (FAZ) na angio-OCT (A-OCT):** tieto biomarkery nie sú spoľahlivé na včasnú evakuáciu SO z oka. Závěry klinických štúdií sa zhodujú v hypotéze, že ak by tamponáda SO ovplyvňovala mechanicky krvný prietok, po vypustení SO z oka by došlo k jeho obnove. Zmeny denzity ciev nie sú po vypustení SO z oka štatisticky významné [15].

- **Intraretinálne mikrocysty:** Intraretinálne mikrocysty vo všeobecnosti charakteristickým biomarkerom edému sietnice a môžu sa vyvinúť ako dôsledok zápalu, oxidačného stresu alebo mechanického tlaku. U očí s tamponádou SO vznikajú až po vypustení SO z oka ako následok stenčenia RNFL. Nie sú preto spoľahlivým biomarkerom na včasnú evakuáciu SO z oka [18].

Načasovanie vypustenia SO

U očí, u ktorých nie je možné identifikovať etiológiu straty ZO výskumy ukazujú, že dôležitú úlohu môže zohrávať vyšší vnútroočný tlak (VOT) a doba prítomnosti SO v oku. Na základe klinických pozorovaní preto potrebné udržiavať VOT vo fyziologickom rozsahu a odstrániť SO čo najskôr, ako to stav oka umožňuje. Tento časový rámec môže byť rôzny, ale bežne sa SO odstraňuje z oka po 3 až 6 mesiacoch, v prípade zhoršujúceho sa stavu, by malo byť vypustenie zvažované čo najskôr. Dlhšie vystavenie oka SO zvyšuje riziká spojené s jeho mechanickým tlakom a aktiváciou biochemických reakcií na sietnicu, ktoré vedú k zhoršeniu zrakových funkcií [19].

Diagnostika štrukturálnych a funkčných zmien spôsobených tamponádou SO

Mechanické a biochemické dráždenie sietnice SO počas tamponády oka spôsobuje komplexné patologické procesy, ako je zvýšený oxidačný stres a zápal, ktoré vedú k aktivácii apoptózy gangliových buniek sietnice. Túto apoptózu možno identifikovať pomocou biomarkerov, ako sú proteíny spojené s apoptózou a na OCT môžeme verifikovať stenčenie RNFL a GCL. Progresívne stenčenie RNFL a GCL vrstiev je dôležitým diagnostickým markerom apoptózy gangliových buniek, čo signalizuje zhoršovanie štrukturálnych zmien a zrakových funkcií. V takýchto prípadoch je nevyhnutná intervencia, aby sa predišlo trvalému poškodeniu zrakového nervu. Objektívnym ukazovateľom zrakových funkcií je ZO [20].

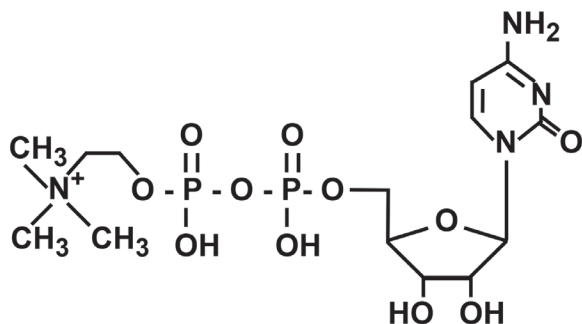
Neuroprotektívna v liečbe nevysvetliteľnej straty ZO v súvislosti s tamponádou SO

V klinickej praxi je stálou výzvou riešiť prípadné neurodegeneratívne komplikácie spojené s tamponádou SO, najmä pri nevysvetliteľnej strate ZO. V literatúre uvádzaným kľúčovým mechanizmom toxicity SO na sietnicu a zrakový nerv je apoptóza gangliových buniek vyvolaná mechanickými, oxidačnými a zápalovými faktormi. Na zabránenie apoptózy gangliových buniek sa v súčasnosti skúmajú rôzne terapeutické prístupy, vrátane podávania neuroprotektívnych látok, ktoré sa využívajú pre ich schopnosť chrániť nervové bunky pred poškodením rôznymi patologickými procesmi. Medzi neuroprotektívne látky patria: antagonisti glutamátu (memantín, takrín, amantadín, kanabínol), blokátory kalciových kanálov (nilvadipín), alfa2-adrenergne agonisti (brimonidín), ginko biloba, antioxidanty (koenzým Q10, vitamín E, B1), neurotrofické faktory (BDNF, CNTF, artemín, bFGF, IL-6, erythropoetín) a citikolín. Tieto molekuly pôsobia rôznymi mechanizmami, od regulácie excitotoxicity, cez zmiernenie

zápalu až po podporu regenerácie neurónov a prevenciu apoptózy. Citikolín je v tomto kontexte obzvlášť sľubný, keďže jeho neuroprotektívne a neuroregeneračné účinky na gangliové bunky sietnice sú dobre zdokumentované. Okrem neuroprotektívnej liečby je dôležité správne načasovať odstránenie SO, aby sa minimalizovali riziká spojené s jeho dlhodobou prítomnosťou [21].

Benefit citikolín pri liečbe nevysvetliteľnej straty ZO v súvislosti s tamponádou SO

Neuroprotektívny účinok citikolínu spočíva v ochrane nervových štruktúr a v schopnosti podporovať obnovu nervových funkcií. Citikolín (generický názov je cytidín-5'-difosfocholín (CDP-cholín)) je biogénna molekula, ktorá zohráva kľúčovú úlohu v rôznych fyziologických procesoch v ľudskom tele. Chemická štruktúra citikolínu je na Obrázok 2. Syntetizuje sa endogénne a môže sa konzumovať aj prostredníctvom výživových doplnkov a potravín na osobitné lekárske účely. V počiatočných výskumoch bol citikolín podávaný intramuskulárnymi injekciami, v súčasnosti je k dispozícii aj pre topickú liečbu vo forme očných kvapiek a perorálne vo forme roztoku a kapsúl. Jeho bezpečnosť ako potravinový nový typ potvrdil Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (EFSA) v roku 2014. Po požití sa dobre vstrebáva a rozkladá na dve základné zložky, a to cholín a cytidín, látky prirodzene sa vyskytujúce v organizme, a ktoré sa zúčastňujú na ďalších metabolických procesoch, hlavne v nervovej sústave a mozgu. Citikolín je prekursorom fosfatidylcholínu, hlavného fosfolipidu bunkových membrán, ktorý podporuje ich integritu a funkčnosť, najmä v nervových bunkách. Okrem toho udržiava v nervovom tkanive hladiny fosfolipidov, ako sú sfingomyelín a fosfatidylserín, nevyhnutné pre tvorbu myelínu a prenos signálov. Ako významný zdroj cholínu znižuje hydrolýzu fosfolipidov, chráni neuróny pred cholinergným odumieraním a podporuje syntézu glutatiónu, kľúčového antioxidantu v nervovom tkanive [22]. V nervovom tkanive má citikolín taktiež významnú úlohu pri tvorbe neurotransmiterov, čo sú chemické látky zodpovedné za prenos signálov medzi nervovými bunkami. Citikolín zohráva významnú úlohu pri tvorbe acetylcholínu, neurotransmitera podieľajúceho sa na kognitívnych funkciách. Citikolín podporuje aj metabolizmus nervových buniek tým, že poskytuje zlož-



Obrázok 2. Chemická štruktúra citikolínu

ky na produkciu energie, vrátane syntézy adenosíntrifosfátu (ATP), čo je kľúčové pre funkciu a zdravie neurónov pri procesoch ako synaptický prenos a plasticita. Na molekulárnej úrovni zlepšuje dopaminergný a cholinergný prenos, prekrvenie mozgových tkanív a inhibuje ukládanie amyloidov. Vďaka týmto vlastnostiam je intenzívne študovaný ako sľubný terapeutický prostriedok pri neurodegeneratívnych ochoreniach s pozitívnymi výsledkami [23].

Citikolín preukázal neuroprotektívny účinok v klinických štúdiách pri neurodegeneratívnych ochoreniach, ako sú Alzheimerova a Parkinsonova choroba, ischémia mozgu, úraz mozgu [21], a v oftalmológii pri glaukóme, prednej ischemickej neuropatii zrakového nervu (AION, ang. Anterior Ischemic Optic Neuropathy), amblyopii, diabetickej retinopatii, vekom podmienenej makulárnej degenerácii (VPDM) či neurodegenerácii rohovky po LASIKu [24], čo podporuje jeho použitie na zmiernenie retinotoxicity a neurotoxicity spôsobenej tamponádou SO. Jeho komplexný patomechanizmus zahŕňa obnovu membrán, zlepšenie mitochondriálnej funkcie, moduláciu apoptózy, podporu neurotransmisie, redukciu oxidačného stresu a neurozápalu, čím stabilizuje gangliové bunky sietnice a zrakové funkcie [25]. Tieto vlastnosti zdôrazňujú jeho významnú neuroprotektívnu úlohu pri poškodení SO.

Naše sledovanie

Cieľom bolo prospektívne vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť citikolínu ako neuroprotektívnej látky podávanej perorálne vo forme roztoku na anatomické zmeny sietnice a zrakové funkcie u pacientov s tamponádou SO a po vypustení SO, ktorí boli operovaní pre rhexmatogénne odlúčenie sietnice s veľkými alebo mnohopočetnými trhlinami s makulou-on alebo s makulou-off metódou 25-gauge PPV.

MATERIÁL A METODIKA

V prospektívnom sledovaní sme analyzovali 96 očí 95 pacientov, z toho 61 mužov a 34 žien, vo veku 27 až 82 rokov (v priemere 52 rokov). Pacienti boli operovaní metódou PPV s tamponádou SO v celkovom uspaní jedným chirurgom pre rhexmatogénne odlúčenie sietnice s veľkými alebo mnohopočetnými trhlinami v periférii a s makulou-on alebo makulou-off na Očnej klinike SZU a UNB v období od 01.01.2023 do 30.06.2023. Ak bola prítomná katarakta, pacient podstúpil kombinovaný výkon PPV aj s fakoemulzifikáciou a s implantáciou vnútroočnej umelej šošovky (VOŠ). Každý pacient mal pred operáciou vyšetrený VOT, NKCZO pomocou písmen ETDRS optotypov, predný a zadný segment oka na štrbinovej lampe a nepriamou oftalmoskopiou zadný segment. Pacienti, ktorí mali v anamnéze glaukóm, predchádzajúcu vitreo-retinálnu operáciu, diabeticke retinopatiu, epiretinálnu membránu alebo vysokú myopiu s axiálnou dĺžkou bulbu nad 27,0 mm neboli do súboru zaradení. Všetci pacienti

podstúpili v celkovej anestézii 25-gauge PPV s tamponádou SO na prístroji Constellation (Alcon). Po zavedení troch trokárov cez logo typico oblasť pars plana bola odstránená zadná kôra sklovca pod sklerálnou indentáciou, aplikoval sa DK line, pod ktorým sa sietnica priložila, realizovaním laserovej retinopexii boli ošetrené všetky nájdené trhliny a degeneratívne zmeny sietnice a cirkulárne bola vykonaná laserová baráž periférie sietnice. Na konci operácie bola pod sklerálnou indentáciou skontrolovaná periféria sietnice a oko bolo tampónované SO rôznej viskozity podľa operačných skúseností chirurga. Následne, po extrakcii trokárov boli sklerotómie, ako aj spojovka suturované vstrebatelným stehom Vicryl 7-0. Po operácii bolo pacientom doporučené polohovať v pronačnej polohe po dobu 1–2 týždňov. Citikolín (Cognizin® Citicoline, japonská spoločnosť Kyowa Hakko, Bio, vo forme perorálneho roztoku 50mg/ml) na perorálne použitie vo forme roztoku bol podávaný už v prvý deň po operácii v celkovej dávke 3-krát denne v množstve 5 ml ako potenciálna liečba na zníženie toxicity spôsobenej tamponádou SO. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín v pomere 2:1, pričom v prvej skupine bolo 64 očí pacientov, ktorým bol od prvého dňa po operácii podávaný perorálne citikolín a v druhej skupine bolo 32 očí pacientov, ktorým po operácii nebol podávaný perorálne citikolín. Vek, pohlavie a trvanie ochorenia boli medzi skupinami porovnateľné. Pacienti boli hodnotení v 1., 3. a 6. mesiaci po operácii PPV s tamponádou SO a 1., 3. a 6. mesiaci po vypustení SO. Vypustenie SO podstúpili všetci pacienti v celkovej anestézii 25-gauge PPV s tamponádou Ringerovým roztokom na prístroji Constellation (Alcon). Po zavedení troch trokárov cez logo typico oblasť pars plana bol odstránený SO zo sklovcového priestoru. Následne, po extrakcii trokárov boli sklerotómie, ako aj spojovka suturované vstrebatelným stehom Vicryl 7-0. U všetkých pacientov sme v sledovacom období po operáciách hodnotili zmenu v NKCZO pomocou písmen ETDRS optotypov, zmeny hrúbky RNFL a GCL pomocou OCT (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Germany), VOT, trvanie tamponády SO s časovým bodom odstránenia SO a výskyt komplikácií po operáciách a počas užívania perorálneho roztoku citikolínu. Získané výsledky oboch skupín očí boli štatisticky spracované, číselne vyjadrené pomocou aritmetických priemerov a zobrazené v prehľadných grafoch.

ŠTATISTICKÁ ANALÝZA

Na analýzu údajov bol použitý štatistický softvér IBM SPSS Statistics, verzia 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Normálna distribúcia údajov pre parametre bola overená Shapiro-Wilkovým testom. Na analýzu zmien kvantitatívnych premenných v rámci každej skupiny v sledovacom období bol použitý Friedmanov test pre neparametrické údaje alebo opakované merania ANOVA pre normálne distribuované údaje. Pri významných výsledkoch boli vykonané post-hoc porovnania pomocou Wilcoxonovho znamienkového testu (neparametrické údaje) alebo pá-

rového t-testu (parametrické údaje) s Bonferroniho korekciou ($\alpha = 0,05/21 = 0,0024$). Na porovnanie parametrov medzi skupinami v jednotlivých časových bodoch bol použitý Mann-Whitneyho U test pre neparametrické údaje alebo nezávislý t-test (prípadne Welchov t-test pri nerovnakých varianciách, overených Leveneho testom) pre normálne distribuované údaje. Na analýzu priebehu parametrov v sledovacom období medzi skupinami bola použitá zmiešaná ANOVA pre normálne distribuované údaje alebo generalizované odhadovacie rovnice (GEE) pre neparametrické údaje. Na zníženie rizika chyby typu I pri analýze štyroch parametrov bola použitá Bonferroniho korekcia ($\alpha = 0,05/4 = 0,0125$). Všetky analýzy boli vykonané na hladine štatistickej významnosti $\alpha = 0,05$.

VÝSLEDKY

Priemerná sledovacia doba bola 5,7 mesiacov (1–9). V prvej skupine bol priemerný časový bod odstránenia SO 161 dní, v druhej skupine 126 dní. V celom sledovanom súbore pred operáciou bola priemerná hodnota NKCZO vyjadrená pomocou písmen ETDRS optotypov 5 písmen.

Analýza funkčných výsledkov (NKCZO)

NKCZO údaje mali neparametrickú distribúciu (Shapiro-Wilkov test, $p < 0,05$). Friedmanov test ukázal významné zlepšenie NKCZO v sledovacom období po operácii ($p < 0,001$). Post-hoc analýza (Wilcoxonov test, $\alpha = 0,0033$) odhalila nárast NKCZO v skupine s citikolínom z 19 na 30 písmen (S SO 1M na S SO 3M, $p < 0,001$) a v skupine bez citikolínu z 13 na 22 písmen (S SO 1M na S SO 3M, $p < 0,001$), s ďalším zlepšením na konci sledovacieho obdobia na 48 písmen v skupine s citikolínom (Bez SO 6M, $p < 0,001$) a 42 písmen v skupine bez citikolínu (Bez SO 6M, $p < 0,001$). Mann-Whitneyho U test ($\alpha = 0,05$) ukázal vyššiu NKCZO v skupine s citikolínom vo všetkých časových bodoch po operácii ($p < 0,01$) oproti skupine bez citikolínu. GEE potvrdili rýchlejšie a konzistentnejšie zlepšenie NKCZO v skupine s citikolínom ($p < 0,01$).

Obe skupiny preukázali významné zlepšenie NKCZO po PPV (z 19 na 48 písmen v skupine s citikolínom, z 13 na 42 písmen v skupine bez citikolínu (Graf 1), čo zodpovedá zlepšeniu zrakovej ostrosti z približne 20/200 na 20/40 (Snellenova škála), typickému po úspešnej PPV pri odlúčení sietnice v dôsledku anatomického priľnutia sietnice. Skupina s citikolínom však dosiahla vyššiu NKCZO vo všetkých časových bodoch, čo naznačuje, že citikolín pravdepodobne podporil prežívanie gangliových buniek a nervových vlákien, ako potvrdzujú aj výsledky analýzy RNFL a GCL.

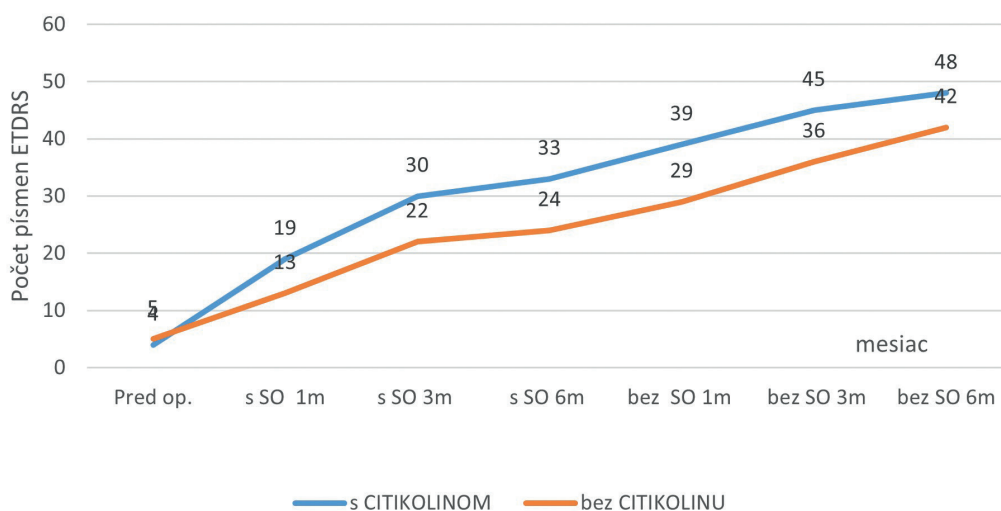
Analýza VOT

VOT údaje mali neparametrickú distribúciu (Shapiro-Wilkov test, $p < 0,05$). Friedmanov test ukázal významné zmeny VOT v oboch skupinách v sledovacom období ($p < 0,001$). Post-hoc analýza (Wilcoxonov test, $\alpha = 0,0024$)

odhalila nárast VOT po operácii v skupine s citikolínom z 10 na 19 mmHg (Pred op. na S SO 1M, $p < 0,001$) a v skupine bez citikolínu z 9 na 18 mmHg (Pred op. na S SO 1M, $p < 0,001$), pokles po vypustení SO v skupine s citikolínom z 19 na 13 mmHg (S SO 1M na Bez SO 1M, $p < 0,001$) a v skupine bez citikolínu z 18 na 13 mmHg (S SO 1M na Bez SO 1M, $p < 0,001$), a na konci sledovacieho obdobia mierny nárast v skupine s citikolínom z 13 na 15 mmHg (Bez SO 1M na Bez SO 6M, $p < 0,0024$) a v skupine bez citikolínu z 13 na 15 mmHg (Bez SO 1M na Bez SO 6M, $p < 0,0024$). Mann-Whitneyho U test ($\alpha = 0,05$) ukázal vyšší VOT v skupine s citikolínom iba 3 mesiace po PPV s tam-

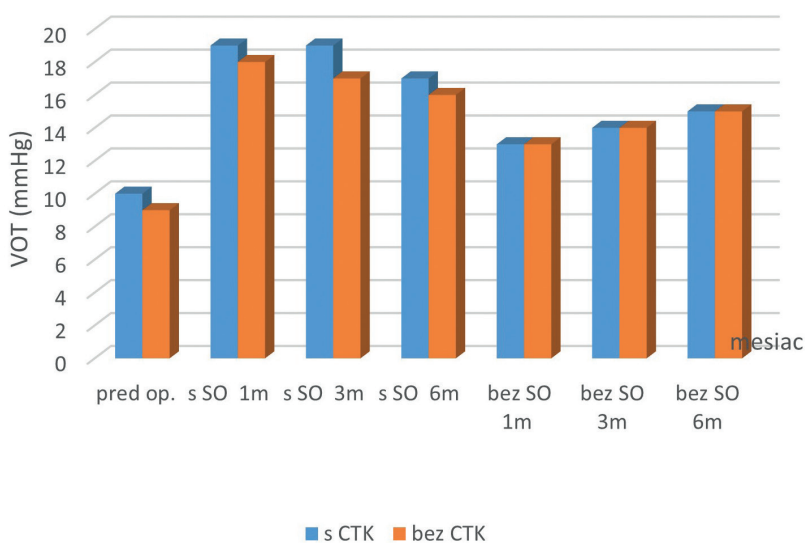
ponádou SO (19 vs. 17 mmHg, $p < 0,05$); v ostatných časových bodoch neboli rozdiely významné ($p > 0,05$). GEE nepotvrdili významnú interakciu čas \times skupina ($p > 0,05$).

VOT sa v oboch skupinách menil podobne a stabilizoval sa v normálnom rozmedzí (10–21 mmHg). Citikolín nemal významný vplyv na priebeh VOT, čo je očakávané, keďže nepôsobí na reguláciu vnútroočného tlaku. Jediný štatisticky významný rozdiel v skupine s citikolínom 3 mesiace po PPV (19 vs. 17 mmHg) je klinicky nevýznamný, pretože obe hodnoty sú v normálnom rozmedzí a rozdiel je malý. Priemerné hodnoty VOT oboch skupín v sledovacom období sú dokumentované v Grafe 2.



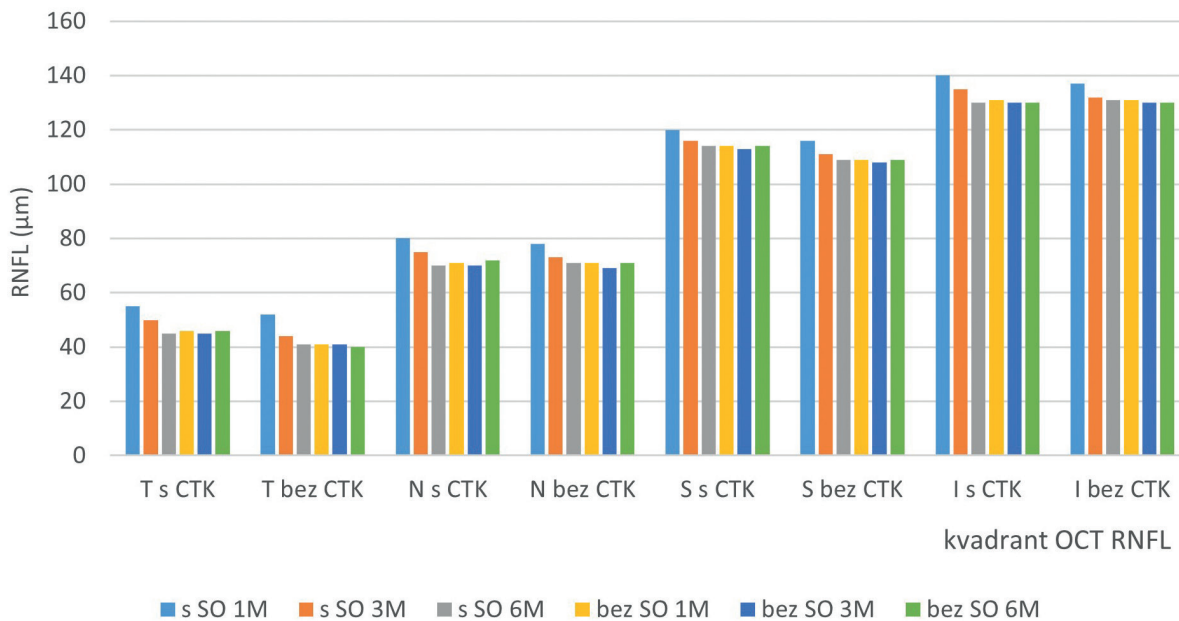
Graf 1. Čiarový graf vývoja priemernej hodnoty NKCZO vyjadrená počtom písmen ETDRS optotypu pred operáciou a jej postupne narastajúce zlepšenie v čase 1, 3, 6 mesiacov po operácii PPV s tamponádou SO a 1, 3, 6 mesiacov po vypustení SO (bez SO), v súbore očí s citikolínom a očí bez citikolínu

NKCZO – najlepšie korigovaná centrálna zraková ostrosť, SO – silikónový olej, PPV – pars plana vitrektómia, m – mesiac, predop. – pred operáciou, ETDRS – ang. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study



Graf 2. Stĺpcový graf vývoja priemernej hodnoty VOT (mmHg) v sledovacom období pred operáciou, a 1, 3, 6 mesiacov po PPV s tamponádou SO a 1, 3, 6 mesiacov po vypustení SO (bez SO), v súbore očí s citikolínom a očí bez citikolínu

VOT – vnútroočný tlak, mmHg – milimeter ortuti, PPV – pars plana vitrektómia, SO – silikónový olej, m – mesiac, CTK – citikolín



Graf 3. Stĺpcový graf priemerných hodnôt hrúbky RNFL (μm) v jednotlivých kvadrantoch OCT RNFL v sledovacom období 1, 3, 6 mesiacov po PPV s tamponádou SO a 1, 3, 6 mesiace po vypustení SO (bez SO), u očí s citikolínom a bez citikolínu RNFL – vrstva nervových vlákien (ang. The retinal nerve fiber layer), μm – mikro meter, PPV – pars plana vitrektómia, SO – silikónový olej, m – mesiac, CTK – citikolín, T – temporálny kvadrant OCT RNFL, N – nasálny kvadrant OCT RNFL, S – superiórny (horný) kvadrant OCT RNFL, I – inferiórny (dolný) kvadrant OCT RNFL

Štatistická analýza RNFL

RNFL v kvadrantoch (T, N, S, I) mala neparametrickú distribúciu (Shapiro-Wilkov test, $p < 0,05$). Friedmanov test ukázal významné zmeny RNFL v čase ($p < 0,01$). Post-hoc analýza (Wilcoxonov test, $\alpha = 0,0033$) odhalila pokles RNFL v T kvadrante v skupine s citikolínom z 55 na 45 μm (S SO 1M na S SO 6M, $p < 0,001$) a v skupine bez citikolínu z 52 na 41 μm (S SO 1M na S SO 6M, $p < 0,001$), a v S kvadrante v skupine s citikolínom z 120 na 114 μm (S SO 1M na S SO 6M, $p < 0,0033$) a v skupine bez citikolínu z 116 na 109 μm (S SO 1M na S SO 6M, $p < 0,001$). RNFL hrúbka klesala v oboch skupinách v prvých 6 mesiacoch po vitrektómii so silikónovým olejom (S SO 1M na S SO 6M), najmä v T a S kvadrante, a po vypustení SO (Bez SO 1M na Bez SO 6M) sa stabilizovala s nevýznamnými zmenami hrúbky ($p > 0,05$).

Mann-Whitneyho U test ($\alpha = 0,0125$) ukázal vyššiu RNFL hrúbku v T kvadrante v skupine s citikolínom (S SO 3M: 50 vs. 44 μm ; Bez SO 6M: 46 vs. 40 μm , $p < 0,01$) a v S kvadrante (S SO 3M: 116 vs. 111 μm ; Bez SO 6M: 114 vs. 109 μm , $p < 0,01$); v N a I kvadrante neboli rozdiely významné ($p > 0,0125$). GEE potvrdili pomalší pokles RNFL v T ($p < 0,01$) a S kvadrante ($p < 0,05$) v skupine s citikolínom, zatiaľ čo v N a I kvadrante interakcia čas \times skupina nebola významná ($p > 0,05$). Citikolín tak preukázal protektívny efekt na RNFL v temporálnom a superiornom kvadrante, kde skupina s citikolínom vykazovala pomalší pokles hrúbky oproti skupine bez citikolínu.

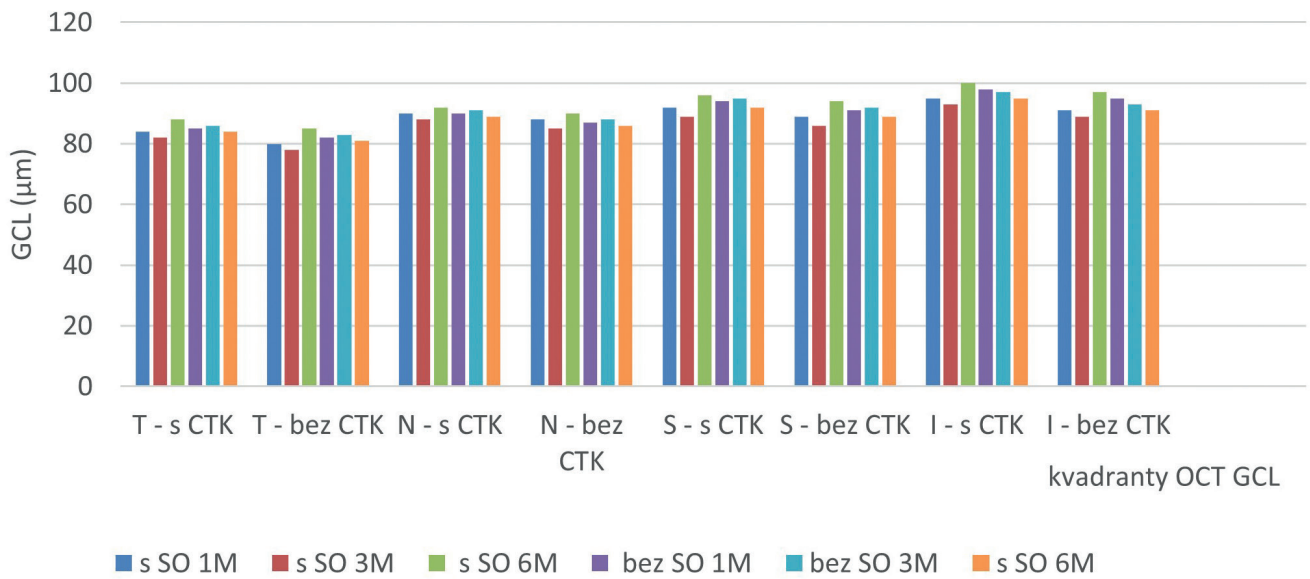
Zmenu hrúbky vrstvy RNFL v temporálnom, hornom, dolnom a nazálnom kvadrante v čase u očí s tamponá-

dou SO a po vypustení SO v oboch skupinách môžeme sledovať v Grafe 3.

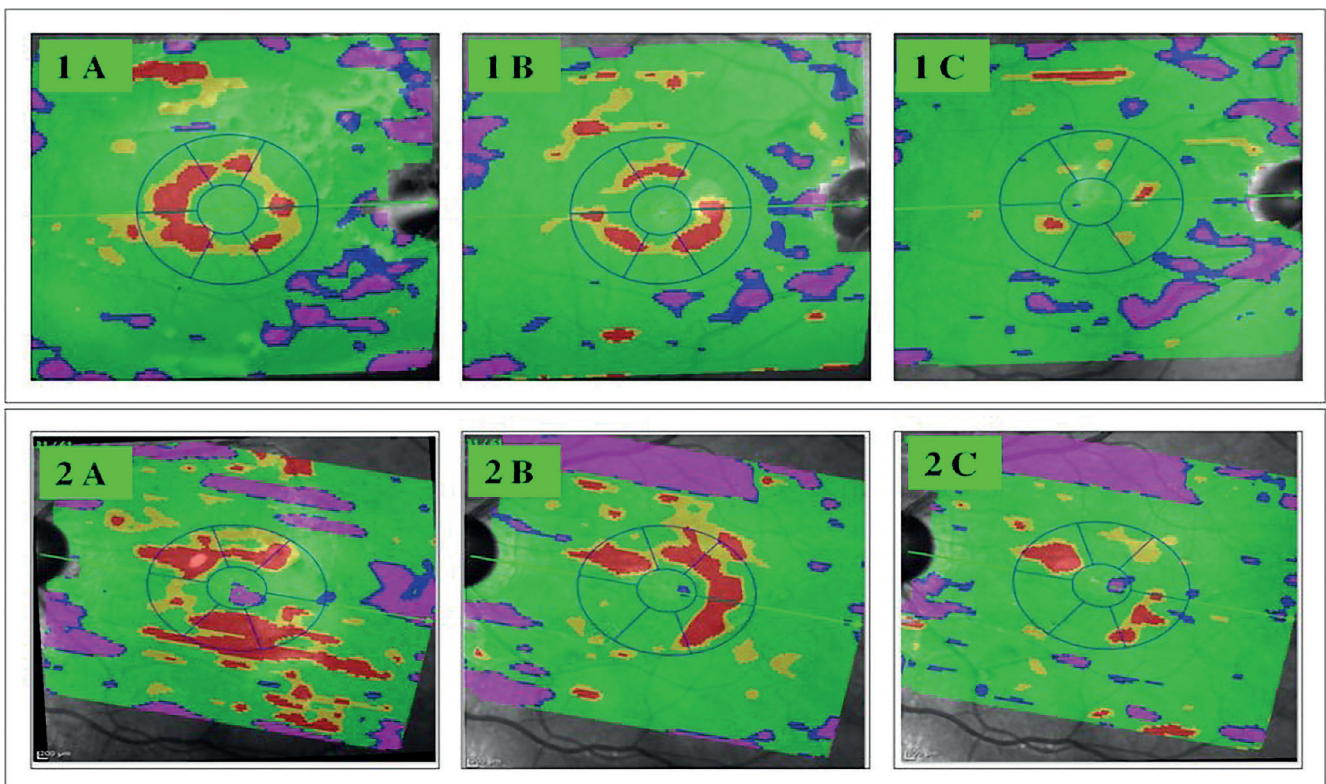
Štatistická analýza GCL

GCL v kvadrantoch (T, N, S, I) mala neparametrickú distribúciu (Shapiro-Wilkov test, $p < 0,05$). Friedmanov test ukázal významné zmeny GCL v sledovacom období ($p < 0,01$). Post-hoc analýza (Wilcoxonov test, $\alpha = 0,0033$) odhalila pokles GCL v T kvadrante v skupine s citikolínom z 84 na 82 μm (S SO 1M na S SO 3M, $p < 0,0033$) a v skupine bez citikolínu z 80 na 78 μm (S SO 1M na S SO 3M, $p < 0,0033$), s následným nárastom v 6. mesiaci po PPV s tamponádou SO na 88 μm v skupine s citikolínom (S SO 6M, $p < 0,001$) a na 85 μm v skupine bez citikolínu (S SO 6M, $p < 0,001$). V S kvadrante došlo k poklesu v skupine s citikolínom z 92 na 89 μm (S SO 1M na S SO 3M, $p < 0,0033$) a v skupine bez citikolínu z 89 na 86 μm (S SO 1M na S SO 3M, $p < 0,0033$), s nárastom v 6. mesiaci po PPV s tamponádou SO na 96 μm v skupine s citikolínom (S SO 6M, $p < 0,001$) a na 94 μm v skupine bez citikolínu (S SO 6M, $p < 0,001$). GCL hrúbka sa v oboch skupinách menila v čase – najprv klesla, potom stúpala.

Mann-Whitneyho U test ($\alpha = 0,0125$) ukázal konzistentne vyššiu GCL hrúbku vo všetkých kvadrantoch v skupine s citikolínom v období s SO aj po vypustení SO ($p < 0,0125$) oproti skupine bez citikolínu, čo naznačuje pozitívny vplyv citikolínu na zachovanie väčšieho počtu gangliových buniek. GEE potvrdili pomalší pokles GCL hrúbky vo všetkých kvadrantoch v skupine s citikolínom ($p < 0,05$). Po vypustení SO z oka došlo k reštitúcii GCL v oboch skupinách, výraznejšie u pacientov užívajúcich citikolín, čo zobrazuje Graf 4 a Obrázok 3.



Graf 4. Stĺpcový graf hodnôt priemernej hrúbky GCL (μm) v jednotlivých kvadrantoch OCT GCL v sledovacom období 1, 3, 6 mesiacov po PPV s tamponádou SO a 1, 3, 6 mesiacov po vypustení SO (bez SO), v súbore očí s citikolínom a bez citikolínu
 GCL – vrstva gangliových buniek (ang. The ganglion cells layer), μm – mikro meter, PPV – pars plana vitrektómia, SO – silikónový olej, M – mesiac. CTK – citikolín, T – temporálny kvadrant OCT GCL, N – nasálny kvadrant OCT GCL, S – superiorný (horný) kvadrant OCT GCL, I – dolný (inferio) kvadrant OCT GCL



Obrazok 3. Mapa odchýlok pre hrúbku vrstvy makulárnych gangliových buniek (GCL) pri užívaní citikolínu (1A, 1B, 1C) a bez požívania citikolínu (2A, 2B, 2C):

1A a 2A – pred odstránením SO, 1B a 2B – 1M po odstránení SO, 1C a 2C – 3M po odstránení SO. V oboch skupinách sa pred odstránením SO parafoveálna hrúbka GCL znížila (1A, 2A), menej v skupine pacientov, ktorí užívali citikolín (1A), viac v skupine, ktorí neužívali citikolín (2A). Naopak, po odstránení SO sa hrúbka postupne obnovila (1B, 2B, 1C, 2C), viac v skupine očí, ktorí užívali citikolín (1B, 1C), menej v skupine, ktorí neužívali citikolín (2B, 2C)

GCL – vrstva gangliových buniek, SO – silikónový olej, M – mesiac

Porovnanie priebehu RNFL a GCL v čase

RNFL vykazovala konzistentný pokles v T a S kvadrante v oboch skupinách v sledovanom období (S SO 1M na S SO 6M), čo môže naznačovať väčšie poškodenie nervových vlákien v dôsledku vitrektómie alebo silikónového oleja. Naopak, GCL hrúbka v T a S kvadrante najprv klesla (S SO 1M na S SO 3M), ale potom stúpila (S SO 3M na S SO 6M) v oboch skupinách, čo môže naznačovať určitú regeneráciu alebo adaptáciu gangliových buniek, pravdepodobne ovplyvnenú citikolínom.

Porovnanie rozdielov medzi skupinami (Mann-Whitneyho U test)

Skupina s citikolínom mala vyššiu RNFL hrúbku iba v T a S kvadrante, zatiaľ čo v N a I kvadrante neboli rozdiely významné, čo naznačuje obmedzený efekt citikolínu v týchto oblastiach. Naopak, skupina s citikolínom mala vyššiu GCL hrúbku vo všetkých kvadrantoch (T, N, S, I), čo poukazuje na silnejší protektívny účinok citikolínu na gangliové bunky v porovnaní s nervovými vláknami.

Porovnanie priebehu v čase (GEE)

GEE potvrdili pomalší pokles RNFL v T ($p < 0,01$) a S kvadrante ($p < 0,05$) v skupine s citikolínom, zatiaľ čo v N a I kvadrante nebola interakcia čas \times skupina významná ($p > 0,05$). Pri GCL GEE ukázali pomalší pokles a stabilnejší priebeh hrúbky vo všetkých kvadrantoch (T, N, S, I) v skupine s citikolínom ($p < 0,05$). Citikolín tak preukázal výraznejší neuroprotektívny efekt na GCL, čo je kľúčové pre zachovanie zrakovej funkcie, ako potvrdzujú aj výsledky NKCZO.

Výskyt pooperačných komplikácií bol relatívne nízky. U žiadneho oka sme nezaznamenali opätovné odlúčenie sietnice. Vzostup vnútroočného tlaku v celom súbore v sledovacom období bol zaznamenaný u 13 pacientov (13,5 %) a zvládnutý bol podávaním lokálnej antiglaukómovej terapie. U 4 pacientov (4,2 %) z celého súboru nastal tesne po operácii rozvoj disperzie erytrocytov do sklovcového priestoru so spontánnym ústupom maximálne do 1 týždňa od operácie. Všetky uvedené pooperačné komplikácie, ktoré sa v našom súbore vyskytovali neboli závažné a boli dobre zvládnuteľné medikamentózne. Pri užívaní citikolínu sme nezaznamenali v našom súbore výskyt žiadnych komplikácií.

DISKUSIA

V databáze PubMed je dostupných relatívne málo prác o citikolíne v oftalmológii, pričom väčšina z nich sa zameriava na jeho potenciál pri neurodegeneratívnych ochoreniach, ako sú glaukóm, AION, amblyopia, diabetická retinopatia, VPDM a neurodegenerácia rohovky po refrakčných zákrokoch, napr. LASIK.

Skorší výskum sa sústredil na intramuskulárne podávanie citikolínu. V roku 1995 Campos a kol. v placebom kontrolovanej štúdii u 50 pacientov s amblyopiou zazna-

menali významné zlepšenie zrakovej ostrosti až u 92 % pacientov (46 z 50) bez vedľajších účinkov [26]. V rokoch 1999 a 2005 Parisi a kol. v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom potvrdili pozitívny vplyv intramuskulárneho citikolínu na funkciu sietnice, zrakovú dráhu a bioelektrickú odpoveď kortexu [27,28].

Perorálne podávanie citikolínu bolo predmetom viacerých štúdií. V roku 2008 Parisi u 26 pacientov s nearterickou AION preukázal zlepšenie pattern-elektroretinogramu, zrakových potenciálov a zrakovej ostrosti v skupine s citikolínom v porovnaní s placebom [29]. Pri chronickom glaukóme v roku 2013 Ottobelli a kol. zaznamenali spomalenie progresie ochorenia [30], v roku 2019 Lanza a kol. v dvojročnej prospektívnej štúdii zlepšenie RNFL hrúbky a zorného poľa [31], a v roku 2023 Arrico a kol. stabilizáciu zorného poľa pri dlhodobom užívaní citikolínu [32]. Významná multicentrická, dvojito maskovaná, placebom kontrolovaná cross-over štúdia Rossettiho a kol. z roku 2023 na 155 pacientoch z piatich európskych očných kliník preukázala štatisticky významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zrakom u pacientov s glaukómom, najmä u tých s vyšším zrakovým postihnutím [33].

Citikolín vo forme očných kvapiek rovnako potvrdil svoje regeneračné a ochranné vlastnosti. V roku 2019 Cinar a kol. zaznamenali zlepšenie obnovy rohovkovej citlivosti po LASIK zákroku [34]. V roku 2020 Parravano a kol. preukázali spomalenie neuroretinálnej degenerácie a mikrovaskulárnych zmien u pacientov s diabetickou retinopatiou po trojročnej aplikácii očných kvapiek s citikolínom a vitamínom B12 [35]. V tom istom roku Rossetti a kol. potvrdili priaznivý vplyv na progresiu glaukómu pri súbežnej antiglaukomatóznej terapii [36], a Fogagnolo a kol. zaznamenali regeneráciu rohovkových nervov u pacientov s diabetickou neuropatiou [37]. V roku 2021 Parisi a kol. u pacientov s miernou neproliferatívnou diabetickou retinopatiou preukázali zlepšenie makulárnych bioelektrických odpovedí (mfERG) po trojročnej aplikácii očných kvapiek s citikolínom a vitamínom B12 [38].

Tieto štúdie s citikolínom podávaným, či už perorálne alebo topicky, preukázali na jeho ochranný a regeneračný účinok na gangliové bunky sietnice, zmierňovanie oxidačného stresu a podporovanie regenerácie neurónov, čo sú kľúčové mechanizmy pri liečbe chronických neurodegeneratívnych procesoch v rôznych oftalmologických diagnózach. Žiadna z uvedených prác neskúmala jeho účinok v kontexte retinotoxicity a neurotoxicity indukovanej silikónovým olejom, čo zdôrazňuje originalitu nášho výskumu. Naše výsledky ukázali, že citikolín v skupine očí s citikolínom spomalil pokles RNFL hrúbky v T a S kvadrante ($p < 0,05$), znížil úbytok GCL hrúbky vo všetkých kvadrantoch ($p < 0,05$) a prispel k rýchlejšiemu a konzistentnejšiemu zlepšeniu NKCZO (z 19 na 48 písmen, $p < 0,01$) v porovnaní so skupinou očí bez citikolínu (z 13 na 42 písmen). Naše zistenia podporujú hypotézu o neuroprotektívnom účinku citikolínu aj v kontexte poškodenia sietnice spôsobeného silikónovým olejom.

ZÁVER

Súčasným cieľom PPV s tamponádou SO nie je len dosiahnutie anatomického úspechu, ale aj zmiernenie retinotoxicity a neurotoxicity, ktoré prispievajú k SORVL. Liečba citikolínom, ktorý má neuroprotektívne, protizápalové a regeneračné účinky, môže zlepšiť ZO a chrániť štruktúru sietnice pred poškodením spôsobeným SO. Naše výsledky ukázali, že citikolín spomaľuje pokles hrúbky RNFL, chráni gangliové bunky a zlepšuje ZO, hoci nemá významný vplyv na VOT. Aj keď citikolín nedokáže úplne eliminovať toxické účinky SO, znižuje závažnosť štrukturálnych a funkčných zmien sietnice a zrakového nervu. Ako sľubné nootropné terapeutikum zmiernuje retinotoxicitu a neurotoxicitu spôsobenú tamponádou SO, zlepšuje funkčné výsledky a chráni vrstvu ganglio-

vých buniek po PPV, najmä počas a po odstránení SO. Na potvrdenie účinnosti citikolínu a určenie optimálnych dávok sú potrebné ďalšie randomizované klinické štúdie s väčšími vzorkami pacientov. Tieto štúdie by mali preskúmať aj molekulárne mechanizmy, ako je apoptóza gangliových buniek a oxidačný stres spôsobený SO, čím by rozšírili poznatky o jeho terapeutickom potenciáli.

Podľa dostupných údajov v databáze PubMed doposiaľ neexistujú publikácie, ktoré by sa tejto problematike venovali. Naša štúdia tak kladie základy pre otvorenie novej oblasti klinického výskumu zameranú na využitie citikolínu pri zmiernovaní toxických účinkov SO, čím prispieva k rozšíreniu poznatkov v oftalmológii. Naša práca ako prvá prispela k poznatkom o terapeutickom potenciáli citikolínu pri retinotoxicite a neurotoxicite indukovanej silikónovým olejom.

LITERATÚRA

1. Mladenovic T, Zivic F, Petrovic N, et al. Application of Silicone in Ophthalmology: A Review. *Materials*. 2024 Jul;17(14), 3454. doi: /10.3390/ma17143454
2. Oliveira RAD, Magalhaes Junior O, Rossia JPDs, et al. Complications of Silicone Oil as Vitreous Tamponade in Pars Plana Vitrectomy: A Mini Review. *Curr Eye Res*. 2024 Oct; 50(4):353-361. doi: 10.1080/02713683.2024.2409883
3. Altindal EU, Bilgin AB. Evaluation of the factors affecting visual outcome after successful pars plana vitrectomy surgery for rhegmatogenous retinal detachment. *Eur Eye Res* 2022;2(2):54-61. doi: 10.14744/eer.2022.80664
4. Chen Y, Kearns VR, Zhou L, et al. Silicone oil in vitreoretinal surgery: indications, complications, new developments and alternative long-term tamponade agents. *Acta Ophthalmol*. 2021 May;99(3):240-250. doi: 10.1111/aos.14604
5. Shariati mm, Darvish A. Retinal toxicity of silicone oil. *Med Discov*. 2023 Feb;2(1): 1018.
6. Williams PD, Fuller ChG, Scott IU, Fuller DG, Flynn Jr HW. Vision loss associated with the use and removal of intraocular silicone oil. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):955-959.
7. Roca JA, Wu L, Berrocal M, et al. Unexplained visual loss following silicone oil removal: results of the Pan American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. *Int J Retina Vitreous*. 2017 Jul; 3:26. doi:10.1186/s40942-017-0079-6
8. Scheerlinck LM, Kuiper JJ, Liem AT, et al. Electrolyte composition of retro-oil fluid and silicone oil-related visual loss. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):449-453 doi:10.1111/aos.12959
9. Dogramaci M, Williams K, Lee E, Williamson TH. Foveal light exposure is increased at the time of removal of silicone oil with the potential for phototoxicity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan;251(1):35-39. doi: 10.1007/s00417-012-2033-5
10. Herbert EN, Laidlaw DA, Williamson TH, et al. Loss of vision once silicone oil has been removed. *Retina*. 2005 Sep;25(6):808-809. doi: 10.1097/00006982-200509000-00032
11. Kaneko H, Takayama K, Asami T, et al. Cytokine profiling in the sub-silicone oil fluid after vitrectomy surgeries for refractory retinal diseases. *Scientific Repots*. 2017 May;7: 2640. doi:10.1038/s41598-017-03124-x. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03124-x>
12. Ebnetter A; Gilhotra JS. Intraretinal silicone oil after retinal detachment repair. *Retinal Cases Brief Reports*. 2012;6(4):388-389. doi: 10.1097/ICB.0b013e3182437d8e
13. Pakravan P, Shaheen A, Patel V. Unexplained Vision Loss Associated With Intraocular Silicone Oil Tamponade in Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair. *J Vitreoretin Dis*. 2023 Jun;7(4):299-304. doi: 10.1177/24741264231161121
14. Lee J, Cho H, Minh Kang M, Hong R, Seong M, Shin Y. Retinal Changes before and after Silicone Oil Removal in Eyes with Rhegmatogenous Retinal Detachment Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *J Clin Med*. 2021;10:5436. doi: 10.3390/jcm10225436
15. Lee JY, Kim JY, Lee SY, Jeong JH, Jeong JH, Lee EK. Foveal Microvascular Structures in Eyes with Silicone Oil Tamponade for Rhegmatogenous Retinal Detachment: A Swept-source Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Sci Rep*. 2020 Feb;13(10):2555. doi: 10.1038/s41598-020-59504-3
16. Karaca U, Kucukcilioglu M, Durukan AH, Akincioglu D. The effect of longstanding silicone oil on retina choroid and optic nerve in eyes with retinal detachment: an optical coherence tomography study. *BMC Ophthalmol*. 2022 Jan;22:11. doi: 10.1186/s12886-021-02239-0
17. Aly HAW, Mostafa MH, Mohammed EA, Elmenofy TMI. Evaluation of Ganglion Cell Layer in Silicone Filled Eyes by Optical Coherence Tomography. *Al-Azhar Int Med J*. 2024 Jul;5(7):4. doi:10.58675/2682-339X.2522
18. Kontou EP, Karakosta Ch, Kounas K, et al. Macular Edema Following Silicone Oil Tamponade for Retinal Detachment: A Literature Review. *Cureus*. 2023 Dec;15(12):e51233. doi: 10.7759/cureus.51233
19. Oliveira-Ferreira C, Azevedo M, Silva M. Unexplained Visual Loss After Silicone Oil Removal: A 7-Year Retrospective Study. *Ophthalmol Ther*. 2020 Aug;9(3):523-535. doi: 10.1007/s40123-020-00259-5
20. Barth T, Helbig H, Maerker D, Gamulescu MA, Radeck V, Barth T. Unexplained visual loss after primary pars-plana-vitrectomy with silicone oil tamponade in fovea-sparing retinal detachment. *BMC Ophthalmol*. 2023 Feb;23:75. doi: 10.1186/s12886-023-02823-6
21. García-López C, García-López V, Matamoros JA, et al. The Role of Citicoline and Coenzyme Q10 in Retinal Pathology. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar; 24:5072. doi: 10.3390/ijms24065072
22. Merwe Y, Murphy MC, Sims JR, et al. Citicoline Modulates Glaucomatous Neurodegeneration Through Intraocular Pressure-Independent Control. *Neurotherapeutics*. 2021 Apr;18(2):1339-1359. doi: 10.1007/s13311-021-01033-6
23. Cavalu S, Saber S, Ramadan A, et al. Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders. *The FASEB Journal*. 2024 Sep;38(17):70030. doi: 10.1096/fj.202400823R
24. Prolekare.cz. Citikolin jako užitečný pomocník v léčbě diabetické retinopatie a glaukomu. [internet]. 31.1.2024. Available from: <https://www.prolekare.cz/novinky/citikolin-jako-uzitecny-pomocnik-v-lecbe-diabeticke-retinopatie-a-glaukomu-136321>
25. Oddone F, Rossetti L, Parravano M, et al. Citicoline in Ophthalmological Neurodegenerative Disease: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*. 2021 Mar;14(3):281. doi: 10.3390/ph14030281
26. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, Bolzani R, Porciatti V. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1995;233(5):307-312.
27. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1126-1134. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90269-5

28. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2005;110(1):91-102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7
29. Parisi V, Coppola G, Ziccardi L, Gallinaro G, Falsini B. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur. J. Neurol.* 2008;15(5):465-474. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02099.x
30. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Lester M, Allevena F, Rossetti L. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica.* 2013;229(4):219-226. doi: 10.1159/000350496
31. Lanza M, Gironi Carnevale UA, Barone A, De Bernardo M, Gioia M, Rosa N. Morphological and functional evaluation of oral citicoline therapy in chronic open-angle glaucoma patients: a pilot study with a 2-year follow-up. *Front Pharmacol.* 2019 Sep 26;10:1117. doi:10.3389/fphar.2019.01117
32. Arrico L, Bonasera M, Abbouda A, Malagola R. Oral citicoline: influence of long-term therapy on perimetric glaucoma defects. *Panminerva Med.* 2023 Mar;65(1):96-99. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04005-2
33. Rossetti L, Digiuni M, Centofanti M, et al. The effect of citicoline oral solution on quality of life in patients with glaucoma: the results of an international, multicenter, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023 Jun;261(6):1659-1668. doi: 10.1007/s00417-022-05947-5
34. Cinar E, Yuce B, Aslan F, Erbakan G. Neuroprotective effect of citicoline eye drops on corneal sensitivity after LASIK. *J Refract Surg.* 2019 Dec 1;35(12):764-770. doi: 10.3928/1081597X-20191021-01
35. Parravano M, Scarinci F, Parisi V, et al. Citicoline and vitamin B12 eye drops in type 1 diabetes: results of a 3-year pilot study evaluating morpho-functional retinal changes. *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1646-1663. doi:10.1007/s12325-020-01284-3
36. Rossetti L, Digiuni M, Centofanti M, et al. Can treatment with citicoline eyedrops reduce progression in glaucoma? The results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Glaucoma.* 2020 Jul;29(7):513-520. doi:10.1097/IJG.0000000000001565
37. Fogagnolo P, Rossetti L, Sacchi M, et al. Topical citicoline and vitamin B12 versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Ophthalmol.* 2020 Aug 1;20(1):315. doi: 10.1186/s12886-020-01584-w
38. Parisi V, Ziccardi L, Barbano L, et al. Citicoline and vitamin B12 eye drops in type 1 diabetes: results of a 36-month pilot study evaluating macular electrophysiological changes. *Adv Ther.* 2021 Jul;38(7):3924-3936. doi:10.1007/s12325-021-01771-1