

Jolanta Andrzejewska-Buczko

Rola niektórych metabolitów kwasu arachidonowego w patofizjologii oka

The role of some arachidonic metabolites in the pathophysiology of the eye

Summary: The author gives a brief review of the biochemistry and physiology of prostanoids and leucotriens. The development and contemporary knowledge regarding the participation of prostanoids and leucotriens in pathophysiological processes of the eye is also described.

Hasła: prostaglandyny, leukotrieny, oko
Key words: prostaglandins, leucotriens, eye

Kwas arachidonowy należy do grupy nienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzących w skład fosfolipidów błon komórkowych. Pod wpływem różnych czynników uszkodzających błonę komórkową oraz substancji chemicznych jest on uwalniany do środowiska w wyniku aktywacji enzymu fosfolipazy A_2 ¹³.

Jak wykazują dane z piśmiennictwa^{3,8,12-14} kwas ten może ulegać dalszej degradacji w wyniku czego powstają substancje o różnych właściwościach biologicznych^{13,15,19}.

Schemat metabolizmu kwasu arachidonowego

FOSFOLIPIDY		
Fosfolipaza A_2		
KWAS ARACHIDONOWY		
Cyklooksygenaza	Lipooksygenaza	
PGH ₂ PGG ₂	5, -12, -15 — HPETE	
	Leukotrieny A_4, B_4, C_4, D_4, E_4	
SYNTETAZA		
prostaglandyn	tromboksanu	prostacykliny
PGE PGF PGD	Tromboksan A_2	Prostacyklina
	Tromboksan B_2	Prostaglandyna 6-keto- $F_{1\alpha}$

Ze schematu wynika, że pod wpływem enzymu cyklooksygenazy powstają nadtenki PGH₂ i PGG₂, które w zależności od tkanki, w której się znajdują, mogą być przekształcone odpowiednio:

a) przez syntezę prostaglandynową do prostaglandyn serii D, E czy F (różne tkanki), które mogą wywierać bardzo różne i rozległe efekty funkcjonalne i biochemiczne^{3,12,13},

b) przez syntezę tromboksanu do tromboksanu A_2 (płytki krwi). Tromboksan A_2 jest najsilniejszym obecnie znanym induktorem agregacji płytek krwi, kurczy również naczynia krwionośne^{8,12}. Jest przy tym substancją bardzo stabilną o półokresie trwania wynoszącym 32 sekundy, szybko przechodzącą w nieaktywny TxB₂ oraz malonyldwualdehyd,

c) przez syntezę prostacykliny do prostacykliny (śródbłonek naczyniowy). Prostacyklina jest najsilniejszym ze znanych obecnie inhibitorów agregacji, unieruchamia jony wapnia oraz hamuje fosfolipazę a ponadto rozkurcza naczynia oporowe^{8,12,13}. Jest substancją nietrwałą o okresie biologicznego półtrwania wynoszącym 2-3 min. i rozkładającą się samoistnie do trwałego związku 6-keto-PGF_{1 α} .

Kwas arachidonowy może być również metabolizowany przez specyficzne lipooksygenazy do 5-, 12-, 15-HPETE, które następnie są przekształcane w leukotrieny — substancje o dużej aktywności biologicznej^{13,15}, ale niezbyt jeszcze poznanej roli w fizjologii i patologii oka¹¹.

Metabolizm kwasu arachidonowego może być hamowany na różnych piętach przez wiele czynników. I tak aktywność fosfolipazy A_2 , a tym samym uwalnianie kwasu arachidonowego wywołują glikosterydy, niesterydowe leki przeciwzapalne, a zwłaszcza indometacyna i aspiryna, anestetyki chirurgiczne

i inne¹²⁻¹⁴. Cyklooksygenazę i lipooksygenazę hamują również niesterydowe leki przeciwzapalne. Związki te w zależności od dawki hamują tworzenie prostaglandyn, tromboksanu i prostacykliny^{4,8}.

Liczne prace wskazują, że tkanka oczna zdolna jest do produkcji szeregu prostaglandyn oraz innych biologicznie aktywnych pochodnych kwasu arachidonowego (eikozanoidów)^{3,5,14}. Niestety większość tych danych uzyskano z badań na królikach, jako zwierzęciu z wyboru. Ponadto badania prowadzono w różnych laboratoriach, przy zastosowaniu różnych metod i technik badawczych, po podaniu wielu leków, co w konsekwencji do dnia dzisiejszego bardzo utrudnia interpretację uzyskanych wyników³.

Niezależnie jednak od powyższych trudności dotychczasowe badania wskazują, że komora przednia oka u licznych ssaków jest zdolna tworzyć prostaglandyny oraz inne pochodne eikozanoidy. Ponadto wykazano, że rogówka, siatkówka, ale nie soczewka, zawierają cyklooksygenazę — enzym metabolizujący kwas arachidonowy^{3,5,7,14}.

W odróżnieniu od innych tkanek oko nie posiada zespołu inaktywującego wytworzone endogennie prostaglandyny i inne prostanoidy^{3,14}. Stwierdzono przy tym, że przenikanie bierne prostaglandyn z oka jest bardzo utrudnione^{3,14}. Powstało zatem pytanie, na jakiej drodze substancje te są eliminowane z miejsca ich powstania? Badania ostatnich lat wskazują, że proces ten przebiega w przedniej komorze oka^{3,9,14} oraz spłynie naczyniowym siatkówki^{8,14} na drodze bardzo sprawnego i szybkiego układu transportowego. Endogenne prostaglandyny mogą zatem wywierać efekty patologiczne tylko w dużych ilościach przy równoczesnym zaburzeniu funkcji bariery krew — oko⁸. Udział prostaglandyn w patomechanizmie zapalenia gałki ocznej oparty został na następujących przesłankach^{3,5,14}:

a) oko zdolne jest syntetyzować różne prostaglandyny,

b) w stanach zapalnych płyn oczny ludzi i zwierząt zawiera podwyższone ilości prostaglandyn,

c) podanie prostaglandyn egzogennych powoduje powstanie szeregu objawów charakterystycznych dla zapalenia gałki ocznej,

d) inhibitory syntezy prostaglandyn mogą zapobiegać lub zmniejszać niektóre postaci doświadczonego zapalenia oka.

W jednej z prac poglądowych dotyczącej roli prostaglandyn w fizjologii i patologii oka przedstawiono dane, z których wynika, że nawet wysokie stężenia prostaglandyn nie wykazują znaczącego działania na prawidłową funkcję rogówki, soczewki oraz siatkówki³. Działanie na soczewki można uzyskać, jeżeli są one w styczności z roztworem zawierającym prostaglandyny w stężeniu powyżej 10⁻⁴M, a więc 100-krotnie wyższym niż stężenie, które stwierdza się w płynie ocznym podczas ostrego zapalenia gałki ocznej³.

Wcześniej dane z piśmiennictwa wskazują, że PGE₂ i PGF_{2 α} wywołują zwięźlenie źrenicy¹⁰, co nie zostało potwierdzone przez późniejsze bardziej dokładne doświadczenia¹⁴. Przypuszcza się, że obserwowane efekty związane są prawdopodobnie z modulującym wpływem prostaglandyn na działanie innych autokoidów, amin lub peptydów³. Badania nad patomechanizmem cystowatego obrzęku płamki, który może występować jako powikłanie usunięcia zaćmy, wskazują na częściowe lub całkowite zahamowanie w oku układu transportowego dla kwasów organicznych^{3,14}. W tym przypadku powstają warunki, w których może dochodzić do gromadzenia się produktów rozpadu kwasu arachidonowego, a więc prostaglandyn lub innych eikozanoidów. Na podstawie dotychczasowych badań, nie można także wykluczyć, że powstające podczas zabiegu operacyjnego prostaglandyny uszkodzają eliminacyjny układ transportowy prowadząc tym samym do cystowatego obrzęku płamki^{3,14}.

Sugestię tę potwierdzają obserwacje poczynione na chorych, którym przed lub w czasie zabiegu podawano indometacynę — inhibitor syntezy prostaglandyn^{4,8}, która znacznie zmniejszyła liczbę tych powikłań.

Jak już wspomniano, siatkówka królika może produkować materiał prostaglandyno-podobny⁵. Badania Kulkarni i wsp.¹¹ oraz uzyskane własne wyniki^{1,2} wskazują, że oko obok PGE₂ wytwarza PGI₂ i TxB₂. Potwierdzają to inne badania, w których podanie do ciała szklistego kwasu arachidonowego powodowało zmniejszenie amplitudy fal — B podobne do tego, które obserwuje się po podaniu PGE₁ albo PGE₂. Działanie to było znoszone przez indometacynę co sugeruje obecność w siatkówce oka aktywnej fizjologicznie cyklooksygenazy¹⁸. Należy jednak podkreślić, że bezpośredni wpływ PGE na aktywność elektryczną siatkówki obserwowano in vivo i in vitro jedynie po podaniu doszkliskowo bardzo wysokich dawek prostaglandyn (wyższych niż 1000 μ g/oko) i tylko wówczas, gdy zwierzęta uprzednio otrzymywały inhibitor transportu — eliminacji prostaglandyn. Działania takiego nie wywierała PGF_{2 α} ¹⁸.

Biorąc powyższe pod uwagę wydaje się, że prostaglandyny nie odgrywają istotnej roli w prawidłowej funkcji siatkówki, natomiast mogą one bezpośrednio lub pośrednio być odpowiedzialne za niektóre procesy patologiczne. Potwierdzają taką sugestię dane, które wskazują, że metabolity kwasu arachidonowego modulują transmisję synaptyczną^{7,14}. Sugestię taką należy brać pod uwagę przede wszystkim we wszystkich przypadkach związanych z upośledzoną eliminacją tych substancji z oka. Czy rzeczywiście prostaglandyny mogą odgrywać jakąkolwiek rolę w niektórych zwyrodnieniowych schorzeniach siatkówki czy też jej niedotlenieniu, w chwili obecnej trudno dać jednoznaczny odpowiedź^{3,8,13,14}. Pozostaje nadal bez odpowiedzi pytanie czy tylko prostaglandyny serii E i F należy brać pod uwagę w po-

szukiwaniu przyczyn stanów zapalnych gałki ocznej, czy też inne eikosanoidy jak np. tromboksan i prostacyklinę, tym bardziej, że liczne doniesienia wskazują na udział tromboksanu A₂ i prostacykliny w patologii przedniego odcinka gałki ocznej^{6,7,9,16,17}. Ich obecność w cieczy wodnistej wykazały badania wykonane na zwierzętach w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka, rogówki oraz spojówki^{5,7,16,17}. W badaniach własnych wykazano obecność Tromboksanu B₂ w płynie podsiatkówkowym w stężeniu trzykrotnie wyższym w porównaniu z wartościami obserwowanymi w osoczu¹. Badania te wskazują, że również tylny odcinek oka może produkować tromboksan A₂. Podobne obserwacje poczynił także Williams i wsp.²⁰, którzy sugerują, że związek ten może selektywnie nagromadzić się w płynie przenikającym z łożyska naczyń obwodowych. Rzeczywisty mechanizm tych zmian do dnia dzisiejszego pozostaje bez odpowiedzi.

Dużą skuteczność prostacykliny (PGI₂) w terapii doświadczalnego zamknięcia naczyń siatkówki u królików²¹ oraz zachęcające wyniki terapeutyczne przy stosowaniu PGI₂ w chorobach zarostowych naczyń siatkówki²² wydają się potwierdzać znaczenie prostacykliny i tromboksanu A₂ w patologii tylnego odcinka oka zwłaszcza w sytuacji kiedy dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy wspomnianymi prostanoidami. Na podkreślenie zasługują także wyniki ostatnich badań² wskazujących obecność w płynie podsiatkówkowym również Leukotrienu C₄ — niezwykle aktywnego produktu powstającego w wyniku działania lipooksygenazy na kwas arachidonowy⁹. W obecnej chwili otrzymane wyniki w połączeniu z równoczesną analizą układu hemostazy i krążenia nie dają podstaw do jednoczesnej interpretacji otrzymanych danych w aspekcie znaczenia niektórych prostanoidów w patologii gałki ocznej ograniczonej lub towarzyszącej wielu chorobom układowym. Nie można też wykluczyć, że na proces patologiczny składa się działanie, jak to sugeruje Bito³, nie jeden ale kilka znanych i nieznanych jeszcze metabolitów kwasu arachidonowego oraz innych czynników patologicznych dając w konsekwencji złożoność procesu chorobowego.

Piśmiennictwo

1. Andrzejewska-Buczko J., Stankiewicz A., Kień E.: Zawartość tromboksanu B₂ i prostaglandyny 6-keto-F₂ w płynie podsiatkówkowym. Klin. Oczna 89: 295-296 (1987). — 2. Andrzejewska-Buczko J., Stankiewicz A., Buczko W.: Zawartość leukotrienu C₄ w płynie podsiatkówkowym. Klin. Oczna 95: 105-106 (1993).

— 3. Bito L.: Prostaglandins and ather eicosanoids: their ocular transport, pharmacokinetics and therapeutic effects. Trans. Ophthalm. Soc. UK 105: 162-170 (1986). — 4. Bhattacherjee P., Eakins K. E.: Inhibition of the prostaglandin synthetase system in ocular tissues by indomethacin. Brit. J. Pharm. 50: 227-230 (1974). — 5. Bhattacherjee P., Kulkarni P. S., Eakins K. E.: Metabolism of arachidonic acid in rabbit ocular tissues. Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 18: 172-178 (1979). — 6. Crawford C. G., Van Alphen H. W. H. M., Cook H. W., Lands W. E. M.: The effects of precursors, products and product analogs of prostaglandin cyclooxygenase upon iris sphincter muscle. Life Sci. 23: 1255-1262 (1978). — 7. Flower R. W., McLead D. S., Wajar S. D., Sendi G. S., Enger P. G., Dubin N. H.: Prostaglandins as mediators of vasotonia in the immature retina. Pediatrics 73: 440-444 (1984). — 8. Havlicek K., Macek K., Rehak S.: Prostanoids and leukotriens in ophthalmology. Results of clinical study of local administration of indomethacin in preoperative and postoperative care. Čs. Oftal. 46: 360-366 (1990). — 9. Kass M. A., Holmerg N. J.: Prostaglandin and thromboxane synthesis by microsomes of rabbit ocular tissues. Invest. Ophthalm. 18: 166-171 (1979). — 10. Kass M. A., Holmerg N. J., Smith M. E.: Prostaglandin and thromboxane synthesis by microsomes of inflamed rabbit ciliary body and iris. Invest. Ophthalm. 20: 442-449 (1981).

11. Kulkarni P. S., Rodriguez A. V., Srinivasan B. D.: Human anterior uvea synthesis lipoxygenase products from arachidonic acid. Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 25: 221-223 (1984). — 12. Moncada S., Vane J. R.: Arachidonic acid metabolites and interaction between platelets and blood vessel walls. N. Engl. Med. J. 300: 1142-1147 (1979). — 13. Macek K., Havlicek K., Rehak S.: Prostanoids and leukotriens in ophthalmology. Basic biochemistry and physiology of prostanoids and leukotriens. Česk. Ophthalmol. 46: 349-355 (1990). — 14. Macek K., Havlicek K., Rehak S.: Prostanoids and leukotriens in ophthalmology. Role of prostanoids and leukotriens in the physiology and pathophysiology of the eye. Čs. Oftal. 46: 356-359 (1990). — 15. Lehs L. G., Cirino M.: Vascular action of leukotrienes. Leukotrienes cardiovascular and pulmonary function. Ed. Alan R. Liss, Luc: 47-58 (1985). — 16. Rochels R., Busse W. D., Hackelbusch R., Knieper P.: Prostaglandinkonzentrationen bestimmung in Kakkerwasser nach Bindehaut-Hornhaut-Verätzung: Korelation biochemischer, funktioneller und morfologischer Befunde. Fortschr. Ophthalm. 80: 145-147 (1983). — 17. Sieber R., Block U. H., Tost M., Forster W.: Intracamerally applied prostacyclin raises the intraocular pressure in the rabbit. Prostaglandins Leukotriens Med. 18: 9-17 (1985). — 18. Siminoff R., Bito L. Z.: The effects of prostaglandins and arachidonic acid on electroretinogram: evidence for functional cyclooxygenase activity in the retina. Curr. Eye Res. 1: 635-639 (1982). — 19. Weksler B. B., Goldstein I. M.: Prostaglandins: Interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. Amer. J. Med. 68: 419-428 (1980). — 20. Williams G. A., Reeser F., O'Brien W. J., Fleischmann J. A.: Prostacyclin and thromboxane A₂ derivatives in rhegmatogenous subretinal fluid. Arch. Ophthalm. 101: 463-464 (1983).

21. Wizemann A., Maier T., Wizemann V.: Wirksamkeit unterschiedlicher therapieprinzipien bei experimentellen Netzhaut-Defassverschlossen. Fortschr. Ophthalm. 80: 176-178 (1983). — 22. Żygulska-Machowa H., Kosika-Trąbka E., Niton A., Dembaska-Kieciowa A., Kędziór A., Basista M., Gryglewski R. J.: Wpływ prostacykliny (PGI₂) na naczynia tętnicze siatkówki. Klin. Oczna 86: 149-151 (1984).

Praca wpłynęła: 18.02.1994

Ariadna Gierek-Łapińska, Małgorzata Formińska-Kapuścik, Sławomir Janiec i Marek Rzendkowski

Wpływ fotokoagulacji siatkówki laserem argonowym na wyniki pomiarów fluorofotometrycznych u chorych z retinopatią cukrzycową

The influence of argon laser retinal photocoagulation on vitreous fluorophotometry results in patients with diabetic retinopathy

Summary: The authors performed vitreous fluorophotometry in 16 cases of diabetic retinopathy before and after argon laser focal coagulation of retina. They have found rising tendency of the permeability of the blood-retinal barrier during the two months after laser treatment, which depended on its intensity.

Hasła: laserokoagulacja, fluorofotometria, wskaźnik przepuszczalności

Key words: lasercoagulation, fluorophotometry, permeability index

W leczeniu przedproliferacyjnych stadiów retinopatii cukrzycowej (RC) metodą wieloetapowej laserokoagulacji^{2,5}, istotny problem stanowi sposób oceny skuteczności poszczególnych etapów leczenia. Jedną z metod pozwalających na dokładniejszą ocenę uzyskanych wyników jest fluorometryczne badanie bariery naczyniowo-siatkówkowej. W niniejszej pracy przedstawiamy wstępne wyniki badań przeprowadzonych tą metodą.

Material i metodyka

Badania wykonano u 16 chorych na cukrzycę insulinozależną z przedproliferacyjną retinopatią cukrzycową, w wieku od 25 do 69 lat, zakwalifikowanych do celowanej laserokoagulacji siatkówki. Czas trwania cukrzycy wynosił od 4 do 28 lat. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi nie przekraczało 145 mmHg. Ostrość wzroku z odpowiednią korekcją wahała się od 5/12 do 5/5. U wszystkich badanych chorych wykonano fluorofotometrię ciała szklстого po doustnym podaniu fluoresceiny w dawce 20 mg/kg wagi ciała, aparatem Fluorotron Master firmy Coherent⁶. Określano wskaźnik przepuszczalności dla fluoresceiny (permeability index — PI), dla

pomiarów wykonanych w 120 minucie od podania barwnika.

Analizę poszczególnych pomiarów i obliczenia PI przeprowadzono dla tylnego odcinka ciała szklстого, tzn. obszaru w zakresie od 0,5 do 6,0 mm od siatkówki. Do tego celu wykorzystano załączone przez producenta oprogramowanie. Fluorofotometrię wykonywano dwa tygodnie przed laserokoagulacją i powtarzano dwa miesiące po zabiegu. We wstępnym etapie koagulację wykonywano w oku o większym nasileniu zmian, dobierając optymalny zakres parametrów wiązki laserowej, indywidualnie dla każdego przypadku. Fotokoagulację przeprowadzano przy użyciu lasera argonowego, przez panfundoskop, po rozszerzeniu źrenicy 1% roztworem Tropicamidu. W zależności od intensywności zastosowanej koagulacji laserowej, chorych podzielono na dwie grupy: A i B. Charakterystykę parametrów wiązki laserowej w obu grupach przedstawiono w tab. I.

Tabela I

Grupa	A		B	
Liczba oczu	7		9	
Parametry wiązki laserowej				
średnica [um]	200	500	200	500
zakres mocy [W]	0.3-0.6	0.65-0.8	0.3-0.6	0.65-0.8
czas ekspozycji [s]	0.15			
ilość ognisk	40-100	8-20	101-180	21-23

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Śląskiej AM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. Ariadna Gierek-Łapińska

Reprint requests to:
Prof. dr hab. Ariadna Gierek-Łapińska
ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice