

Krótkowzroczność u 2 (1%) chorych z aberacją chromosomalną, symetryczną obu oczu, wynosiła odpowiednio -2,0 D; -4,0 D i była skorygowana szklami okularowymi. Nadwzroczność stwierdzona u 8 (4,2%) badanych również dotyczyła obu oczu, miała wartość od 1,5 do 4,0 D i u 5 (2,6%) dzieci wymagała korekcji. Niezborność, nadwzroczność prosta od 2,0 do 3,0 D, obecna u 4 (2,1%) była także wyrównana okularami. Podobnie korygowano anizometrię u 2 (1%) pozostałych chorych. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że u przeważającej części pacjentów z zespołem Down'a — 98%, występowały wady refrakcji. Wady te wymagały w 50% korekcji okularowej. Inne nieprawidłowości dotyczyły przede wszystkim aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka. Stożek rogówki obserwowano u 3 (1,6%) chorych w starszej grupie wiekowej. Zarówno w przypadkach zaćmy jak i stożka rogówki nie było w okresie kilkuletniej obserwacji obaw odnośnie rozwoju ślepoty, na co zwraca uwagę Walsh¹⁵.

Porównując stan okulistyki chorych z trisomią 21 translokacyjną, nie stwierdzono istotnych różnic w narządzie wzroku u tych pacjentów w stosunku do pozostałej grupy badanych z zespołem Down'a spowodowanej regularną trisomią chromosomu 21. Z punktu widzenia okulistyki, nie ma jak się wydaje na podstawie przeprowadzonych badań, potrzeby różnicowania postaci translokacji chromosomu 21. Natomiast istotne jest wyłonienie grupy dzieci z zespołem Down'a i różnymi formami trisomii translokacyjnej 21 dla potwierdzenia rozpoznania klinicznego zespołu i poradnictwa rodzinnego, celem odróżnienia translokacji powstałych „de novo” od translokacji przekazywanych przez matkę lub ojca^{5,10}.

Piśmiennictwo

1. Aitchison C., Easty D. L., Jancar J.: Eye abnormalities in the mentally handicapped. *J. Ment. Defic. Res.* 34: 41-48 (1990). — 2. Brahe G., Tassone F., Moschetti A., Millington-Ward A., Bova R., Serra A.: Molecular study of prenatal origin of extra chromosome 21 in regular and de novo translocation trisomies. *Amer. J. Med. Genet.* 7: 125-128 (1990). — 3. Caputo A. R., Wagner R. S., Reynolds D. R., Guo S. O., Goel A. K.: Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin. Pediatr.* 28: 355-358 (1988). — 4. Daniel A., Williams K., Lam-Po-Tang P.: Higher risk to D: G. translocation carriers of t(13;21) as compared to t(14;21). *J. Med. Gen.* 17: 491-492 (1980). — 5. Fryns P. J., Kleczkowska A.: Ring chromosome 21 in the mother and 21/21 translocation in the fetus: karyotype: 45, XX -21, -21, +t(21;21)(p11;q11). *Ann. Genet.* 30: 109-110 (1987). — 6. Gralek M.: Narząd wzroku w zespole Down'a. *Klin. Oczna* 96: 168-170 (1994). — 7. Hestnes A., Sand T., Fostad K.: Ocular findings in Down's syndrome. *J. Ment. Defic. Res.* 35: 194-202 (1991). — 8. Ieshima A., Ogasawara N., Yamamoto Y., Kuroki Y.: A case of r(21) with stigmata of atypical Down syndrome. *Hum. Genet.* 55: 65-69 (1980). — 9. Jaeger E. A.: Ocular findings in Down's syndrome. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.* 78: 808-845 (1980). — 10. Rogóski A., Bąbel M.: Identyfikacja rodzin podwyższonego ryzyka wystąpienia zespołu Downa spowodowanego translokacją chromosomu nr 21. *Ped. Pol.* 64: 209-215 (1989). — 11. Roizen N. J., Mets M. B., Blondis T. A.: Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.* 36: 594-600 (1994). — 12. Shaffer G., McCaskill Ch., Haller V., Brown J. A., Jackson-Cook C. K.: Further characterization of 19 cases of r(21q;21q) and delineation as isochromosomes or Robertsonian translocations in Down syndrome. *Amer. J. Med. Genet.* 47: 1218-1222 (1993). — 13. Shapiro M. B., France T. D.: The ocular features of Down's syndrome. *Amer. J. Ophthal.* 99: 659-663 (1985). — 14. Vidal F., Templado G., Navarro J., Marina S., Egozcue J.: Meiotic and synaptonemal complex studies in a 14;21 translocation carrier. *Int. J. Androl.* 5: 21-26 (1982). — 15. Walsh S. Z.: Keratoconus and blindness in 469 institutionalised subjects with Down syndrome and other causes of mental retardation. *J. Ment. Defic. Res.* 25: 243-252 (1981).

Praca wpłynęła: 14.04.1995 (285)

Jerzy Toczolowski i Wojciech Kątski

Wpływ inhibitorów prostaglandyn na nacieki leukocytny i na leukocyty w łzach po doświadczalnym uszkodzeniu nabłonka rogówki

The effect of prostaglandin inhibitors on leucocytary infiltrate and on leucocytes in tears after experimental injury of the corneal epithelium

Summary. The effect of drug inhibiting prostaglandinbiosynthesis on permeation of leucocytes to tears and cornea after experimental removal of the epithelium was observed. It was shown that 1% indometacine solution and 0,5% ibuprophen solution considerably decreased the number of leucocytes in tears and their infiltration to the proper substance and negatively affected regeneration of corneal epithelium. The investigations have shown that prostaglandin inhibitors inhibit leucocyte infiltration and may, in effect, decrease the number of proteolytic enzymes that are secreted by these cells.

Hasła: inhibitory prostaglandyn, uszkodzenie nabłonka rogówki, leukocyty w łzach
Key words: prostaglandin inhibitors, corneal epithelium lesion, leucocytes in cornea and tears

Szybkie pojawienie się leukocytów w miejscu uszkodzenia rogówki wskazuje na obecność czynników działających chemotaktycznie. Uważa się obecnie, że istotną rolę odgrywają tutaj powstające po urazie prostaglandyny. Po wszczepieniu w rogówkę płytki etylenowej nasączonej pochodnymi kwasu arachidonowego dochodziło do szybkiego gromadzenia się w tym miejscu leukocytów wielojądrowych⁶. Podobnie śródskórne wstrzyknięcie prostaglandyn wywoływało intensywny nacieki leukocytów w miejscu iniekcji². Jak wiadomo leukocyty wielojądrowe są źródłem kolagenazy powodującej lityczną destrukcję włókien kolagenowych rogówki. Środki, które zmniejszają nacieki leukocytny wpływają również korzystnie na przebieg gojenia. Należą tutaj działające cytotaktycznie, leki immunosupresyjne, surowica antyleukocytna, a także krioterapia^{3,8,10}.

W przedstawionych badaniach, po usunięciu nabłonka rogówki zastosowano leki hamujące biosyntezę prostaglandyn tj. indometacynę i ibuprofen. Celem obserwacji było stwierdzenie jaki jest wpływ tych środków na nacieki leukocytny w łzach i na pojawianie się leukocytów w łzach, a także na przebieg odnowy usuniętego nabłonka rogówki.

Material i metodyka

Badania przeprowadzono na 10 królikach albinosach. W znieczuleniu ogólnym ketalarem usunięto nożem hokejowym, przy użyciu mikroskopu operacyjnego, nabłonek rogówki z obu oczu. Następnie króliki podzielono na 2 grupy po 5 zwierząt każda. Bezpośrednio po usunięciu nabłonka, do oka prawego zwierząt pierwszej zaczęto zakraplać 1% roztwór indometacyny 4 razy dziennie, a u zwierząt grupy drugiej 0,5% roztwór ibuprofenu, także 4 razy dziennie. Do oka lewego, które było okiem kontrolnym, u wszystkich królików zakraplano tylko roztwór soli fizjologicznej 4 razy dziennie. Po upływie 1, 2, 4, 6, 8, 24 i 48 h po usunięciu nabłonka określano zawartość leukocytów w łzach prawego i lewego oka. Postępowano według metody podanej przez Srinivasan i Kulkarni¹² oraz przez Patersona i wsp.⁹. Do worka spojówkowego zakraplano 50 µl jałowego roztworu soli fizjologicznej, przy rozwartej szparze powiekowej, tak by została obmyta cała powierzchnia rogówki. Następnie z załamka dolnego pobierano 20 µl płynu i określano zawartość leukocytów w 1 mm³ przy użyciu komory Thomy-Zeissa.

Rogówki do badań histologicznych pobierano po upływie 24 i 48 h od usunięcia nabłonka. Były one utrwalane w oziębionym płynie Backera, a następnie cięte w mikrotomie mrożeniowym na skrawki grubości 10 µm i barwione hematoksyliną i eozyną.

Z II Kliniki Okulistyki AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Toczolowski

Reprint requests to:
Prof. dr hab. Jerzy Toczolowski
ul. Łukowska 7, 20-723 Lublin

Wyniki badań

Liczbę leukocytów w płynie łzowym przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1
Liczba leukocytów w łzach po zastosowaniu indometacyny i ibuprofenu

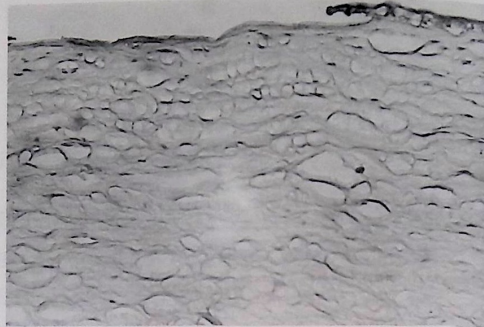
| Nazwa leku | Liczba leukocytów w 1 mm ³ łez | | | | | | |
|------------------------------|---|------|-------|--------|------|-----|-----|
| | godziny po usunięciu nablönka rogówki | | | | | | |
| | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 24 | 48 |
| Indometacyna | 800 | 1500 | 800 | 900 | 700 | 350 | 200 |
| Ibuprofen | 900 | 2200 | 1800 | 1200 | 750 | 400 | 350 |
| Kontrola (sól fizjologiczna) | 900 | 4500 | 11500 | 14.000 | 8500 | 600 | 500 |

Po usunięciu nablönka rogówki liczba leukocytów w łzach zwierząt grupy pierwszej w ciągu 2 pierwszych godzin wynosiła 800 i 1500/mm³ i 900-1200/mm³ grupie drugiej. W ciągu 4-8 następnych godzin malała i wynosiła w grupie pierwszej po zakraplaniu indometacyny, od 900 do 700/mm³, a po zakraplaniu ibuprofenu w grupie drugiej od 1800 do 750/mm³. Po 24 h wynosiła 350-200/mm³, w grupie pierwszej i 400-350 w grupie drugiej. W oku lewym, kontrolnym, liczba leukocytów po 1 h wynosiła 900/mm³, a po 6 h wzrastała do 14.000/mm³. Po 8 h zmniejszała się do 8500/mm³, a po 24 h i 48 h była zbliżona do liczby leukocytów stwierdzanych w łzach u zwierząt, u których stosowano indometacynę i ibuprofen i wynosiła 600/mm³ i 400/mm³.

Badania histologiczne

W obrazie histologicznym rogówek oka prawego pobranych po 24 h obserwacji od królików grupy pierwszej, widoczny był odnawiający się od obwodu nablönka. Jedna warstwa owalnych komórek pokrywała blaszkę graniczną przednią. W powierzchniowych warstwach istoty właściwej można było stwierdzić pojedyncze leukocyty (ryc. 1). W rogówkach oka prawego pobranych od zwierząt grupy drugiej po 24 h obserwacji w powierzchniowych warstwach istoty właściwej, w pobliżu warstwy granicznej przedniej również widoczne były pojedyncze leukocyty. Od obwodu rogówka pokrywała się jedną warstwą odnawiającego się nablönka (ryc. 2).

W preparatach histologicznych rogówki oka lewego, które było okiem kontrolnym, odnowa nablönka postępowała wolniej niż w oku prawym. Natomiast po 24 h obserwacji w powierzchniowych warstwach istoty właściwej, pod blaszką graniczną przednią występowały liczne leukocyty, tworzące w niektórych miejscach większe skupiska. Pojedyncze leukocyty widoczne były także w warstwach głębszych istoty właściwej (ryc. 3).



Ryc. 1. Preparat histologiczny rogówki po 24 h stosowania indometacyny. Widoczna jedna warstwa komórek odnawiających się od obwodu nablönka. W istocie właściwej rogówki pojedyncze leukocyty H+E, pow. 400 ×



Ryc. 2. Obraz mikroskopowy rogówki królika po 24 h stosowania ibuprofenu. Odnawiający się nablönka pokrywa od obwodu rogówkę. W istocie właściwej widoczne pojedyncze leukocyty. Barwienie H+E, pow. 400 ×



Ryc. 3. Preparat histologiczny rogówki kontrolnej po 24 h obserwacji. W powierzchniowych i głębszych warstwach istoty właściwej widoczne liczne leukocyty tworzące w niektórych miejscach skupiska pod blaszką graniczną przednią. Barwienie H+E, pow. 400 ×

W preparatach histologicznych rogówek pobranych po 48 h stosowania indometacyny i ibuprofenu obserwowaliśmy odnawiający się od obwodu nablönka w postaci kilku warstw komórek pokrywają-

cych ubytek. W istocie właściwej występowały pojedyncze leukocyty. W tym samym czasie w rogówkach kontrolnych widoczna była 1 warstwa komórek nablönka rozrastającego się od obwodu. W istocie właściwej utrzymywały się dość liczne leukocyty występujące przede wszystkim w warstwach powierzchniowych i w mniejszym stopniu w warstwach głębszych istoty właściwej.

Omówienie

Powstające po uszkodzeniu rogówki prostaglandyny powodują rozszerzenie się naczyń spojówki i przyrąbkowych i zwiększają gwałtownie przenikanie leukocytów do łez. Po urazie następuje uwalnianie się kwasu arachidonowego z fosfolipidów błon komórkowych, a następnie dochodzi do jego biotransformacji i do tworzenia się prostaglandyn. Dzięki temu mechanizmowi, w pozbawionej naczyń rogówce może w krótkim czasie dochodzić do znacznego nagromadzenia się leukocytów. Najpierw przenikają one do okolicy zranienia z łez, a następnie rozpoczyna się migracja z rozszerzonych naczyń przyrąbkowych^{1,7}. Przedstawione badania wykazują, że zastosowanie inhibitorów prostaglandyn tj. roztworu indometacyny i ibuprofenu, prowadziło do znacznego zmniejszenia się liczby leukocytów w łzach, w pierwszych godzinach po usunięciu nablönka rogówki. W 2, 4, 6 i 8 h liczba leukocytów w 1 mm³ łez była od kilku do kilkunastu razy mniejsza niż w oku kontrolnym. W obrazie histologicznym rogówki można było stwierdzić, że wyraźnie mniej leukocytów gromadziło się w powierzchniowych i głębszych warstwach istoty właściwej oka, do którego zakraplano niesterydowe środki przeciwzapalne, niż w istocie właściwej oka kontrolnego. Obserwowano również korzystny wpływ stosowanych leków na regenerację rogówki, co wyrażało się w szybszym narastaniu nowych warstw komórek odnawiającego się nablönka. Uwa-

ża się, że hamowanie aktywności prostaglandyn może wywierać korzystny wpływ w wielu schorzeniach ocznych^{5,10,11}. Inhibitory prostaglandyn nie wywołują niekorzystnych odczynów ogólnych i nie hamują gojenia jak leki immunosupresyjne lub kostykosterydy. Jednym z istotnych sposobów ich działania może być hamowanie infiltracji leukocytów i zmniejszenie przez to ilości enzymów proteolitycznych wydzielanych przez te komórki.

Piśmiennictwo

1. Chusid M. J., Davis S.D.: Polymorphonuclear leukocyte kinetics in experimentally induced keratitis. Arch. Ophthalmol. 103: 270-274 (1985).
2. Higgs G. A., Salmon J. A., Spayne J. A.: The inflammatory effects of hydroperoxy and hydroxy acid products of arachidonate lipoxygenase in rabbit skin. Br. J. Pharmacol. 74: 429-433 (1981).
3. Kenyon K. R.: Inflammatory mechanisms in corneal ulceration. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 83: 610-617 (1985).
4. Paterson C. A., Williams R. N., Parker A. V.: Characteristic of polymorphonuclear leukocyte unfiltration into the alkali burned eye and the influence of sodium citrate. Exp. Eye Res. 39: 701-708 (1984).
5. Robin J. B., Regis-Pacheco L., Kash R. L., Schanzlin D. J.: The histopathology of corneal neovascularization. Arch. Ophthalmol. 103: 384-388 (1985).
6. Rocheles R., Busse W. D.: In vivo evidence for the chemotactic activity of cyclooxygenase and lipoxygenase dependent compounds using a corneal implantation technique. Ophthalmic Res. 16: 194-197 (1984).
7. Srinivasan B. D., Kulkarni P. S.: The role of arachidonic acid metabolites in the radiation of the polymorphonuclear leukocyte response following corneal injury. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19: 1087-1093 (1980).
8. Toczolowski J.: Badania doświadczalne nad hamowaniem nacieku komórek zapalnych w rogówce. Klin. Oczna 89: 285-287 (1987).
9. Toczolowski J.: Studies on the effect of immunosuppressore and low temperature on the activity of collagenase in the cornea. Ann. Ophthalmol. 20: 64-67 (1988).
10. Toczolowski J.: Einfluss der Prostaglandin - Inhibitoren auf der Heilvorgang der Hornhaut nach experimenteller Entfernung des Epithels. Folia Ophthalmol. 13: 251-255 (1988).
11. Toczolowski J.: Wpływ leków hamujących aktywność prostaglandyn na pojawianie się leukocytów w łzach po doświadczalnym uszkodzeniu nablönka rogówki. Klin. Oczna 93: 241-243 (1991).

Praca wpłynęła: 14.04.1995 (286)