

Krzysztof Kącki, Marek Paradowski i Roman Goś

## Hydrodynamika oka królików po ogólnym podaniu cytostatyków

### Hydrodynamics of the eye in rabbits after general administration of cytostatic drugs

**Summary:** The aim of the experimental studies, carried-out on 32 rabbits, was to explain the hypotensive effect of cytostatic drugs. It was found that a statistically significant lowering of the intraocular pressure without any changes in the coefficient of the outflow of intraocular fluid occurred on the 1st, 2nd, 3th and 4th day after administration of cytostatic drugs. On the 2nd and 3th day, there were also observed a decrease of sodium and an increase of potassium blood concentrations. It ought to be supposed that those changes caused disturbances in Na/K ATP-ase activity with an inhibition of the active transport in the ciliary epithelium and a decrease of the secretion of intraocular fluid in ciliary body.

Hasła: cytostatyki, hydrodynamika oka, ciśnienie wewnątrzgałkowe, współczynnik łatwości odpływu cieczy wodnistej, elektrolity, Na-K-ATP-aza, wytwarzanie cieczy wodnistej

Key words: cytostatics, eye's hydrodynamics, intraocular pressure, the coefficient of aqueous humor outflow, electrolytes, Na-K-ATP-ase, formation of the aqueous humor

Nasze obserwacje kliniczne wykazały, że cytostatyki powodują przejściowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, spowodowane prawdopodobnie zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe.

Prawidłowe wytwarzanie i skład cieczy wodnistej zapewniają prawidłową czynność przede wszystkim struktur przedniego odcinka gałki ocznej, a pośrednio całego analizatora wzrokowego.

Gdyby upośledzenie funkcji ciała rzęskowego pod wpływem cytostatyków miało charakter trwały, mogłoby w odległym czasie powodować szereg dalszych objawów ubocznych w narządzie wzroku.

Celem pracy jest próba wyjaśnienia mechanizmu hypotensyjnego działania cytostatyków.

Z Klinicznego Oddziału Okulistycznego  
Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy  
Ordynator: lek. med. Paweł Ochociński  
Z Zakładu Analitik Lekarskiej  
Szpitala Klinicznego WAM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr farm. Marek Paradowski  
Z Kliniki Okulistycznej  
Szpitala Klinicznego WAM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. Roman Goś

Reprint requests to:  
Dr med. Krzysztof Kącki  
ul. Bartłomieja z Bydgoszczy 7 m. 6, 85-796 Bydgoszcz

### Materiał i metodyka

Badania przeprowadzono na 32 dorosłych królikach płci obojga, o masie ciała 3,0 — 3,5 kg i jednolitym szarym ubarwieniu. Spośród zwierząt losowo wydzielono 8 królików, które stanowiły grupę kontrolną. Bezpośrednio przed podaniem cytostatyków królikom oprócz pełnej oceny przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej badano:

1. Ciśnienie wewnątrzgałkowe (Po).
2. Współczynnik łatwości odpływu cieczy wodnistej (c).
3. Stężenie elektrolitów (sód, potas i magnez) we krwi pobranej z żyły brzeżnej ucha.

Królikom z grupy doświadczalnej (24) podano jednorazowo do żyły brzeżnej ucha następujące cytostatyki: 5-Fluorouracyl 100 mg, Metotreksat 5 mg i Winkrystynę 0,2 mg. Dawki cytostatyków obliczane były w mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała królików.

Ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz współczynnik łatwości odpływu cieczy wodnistej oznaczano w 1, 2, 3, 4, 5, 6 i 7 dobie po podaniu cytostatyków. W 2, 3 i 7 dobie po podaniu cytostatyków oznaczano stężenie elektrolitów (Na, K, Mg):

- we krwi królików pobranej z żyły brzeżnej ucha
- w cieczy wodnistej pobranej z prawej gałki ocznej,

Stężenie sodu i potasu oznaczano z użyciem elektrod jednoselektywnych i analizatora Technicon RA 1000. Stężenie magnezu oznaczano metodą kolorymetryczną, z użyciem zestawu odczynnikowego firmy bioMerieux i analizatora RA 1000. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej stosując test t Studenta.

### Wyniki

Badania aparatu ochronnego oraz przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej przeprowadzone w czasie 7-dniowej obserwacji nie wykazały różnic w stosunku do stanu wyjściowego.

Tabela I

Wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (Po) u królików po podaniu ogólnym cytostatyków

Czas obserwacji	Ciśnienie wewnątrzgałkowe (Po) mm Hg
Przed podaniem leków	22,50 ± 1,41 n = 64
1 doba	19,25 <sup>x</sup> ± 2,12 n = 64
2 doba	15,70 <sup>x</sup> ± 1,66 n = 64
3 doba	14,70 <sup>x</sup> ± 1,83 n = 48
4 doba	19,73 <sup>x</sup> ± 1,98 n = 32
5 doba	21,02 ± 2,13 n = 32
6 doba	22,28 ± 1,66 n = 32
7 doba	22,33 ± 2,65 n = 32

Objaśnienia: n = liczba oczu  
x = różnica statystycznie znamienne p < 0,05

Tabela II

Wartości współczynnika łatwości odpływu cieczy wodnistej u królików po podaniu ogólnym cytostatyków

Czas obserwacji	Współczynnik łatwości odpływu cieczy wodnistej (c)
Przed podaniem leków	0,29 ± 0,047 n = 64
1 doba	0,30 ± 0,025 n = 64
2 doba	0,28 ± 0,028 n = 64
3 doba	0,28 ± 0,042 n = 48
4 doba	0,29 ± 0,055 n = 32
5 doba	0,27 ± 0,036 n = 32
6 doba	0,28 ± 0,042 n = 32
7 doba	0,29 ± 0,038 n = 32

Objaśnienia: n = liczba oczu

Tabela III

Wartości stężenia sodu, potasu i magnezu we krwi u królików po ogólnym podaniu cytostatyków

Czas oznaczenia	Stężenie elektrolitów		
	sód (mEq/l)	potas (mEq/l)	magnez (mmol/l)
Przed podaniem leków	144,12 ± 3,90	4,68 ± 0,34	1,11 ± 0,06 n = 32
2 doba	134,00 <sup>x</sup> ± 4,14	5,88 <sup>x</sup> ± 0,23	1,20 <sup>x</sup> ± 0,12 n = 32
3 doba	132,62 <sup>x</sup> ± 5,52	6,05 <sup>x</sup> ± 0,48	1,16 ± 0,10 n = 24
7 doba	143,75 ± 3,15	4,92 ± 0,13	1,12 ± 0,09 n = 16

Objaśnienia: n = liczba królików  
x = różnica statystycznie znamienne p < 0,05

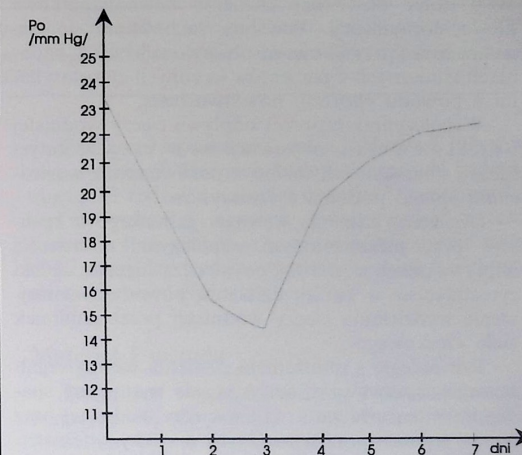
Wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego i współczynnika łatwości odpływu cieczy wodnistej u królików przed podaniem cytostatyków oraz w kolejnych dobach obserwacji przedstawiono w tab. I i II.

W 1, 2, 3 i 4 dobie obserwacji wykazano znaczne, statystycznie znamienne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Maksymalne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego wystąpiło w 2 i 3 dobie po podaniu cytostatyków. W dalszych dniach obserwacji stwierdzono stopniową normalizację ciśnienia wewnątrzgałkowego, które w 7 dobie osiągnęło wartość wyjściową.

Współczynnik łatwości odpływu cieczy wodnistej w czasie obserwacji, nie wykazywał statystycznie zmiennych różnic.

Przeprowadzone badania stężenia elektrolitów (Na, K, Mg) we krwi wykazały w 2 i 3 dobie znaczny, statystycznie znamienne spadek stężenia sodu, statystycznie znamienne zwiększenie stężenia potasu oraz w 3 dobie statystycznie znamienne zwiększenie stężenia magnezu.



Ryc. 1. Zachowanie się ciśnienia wewnątrzgałkowego u królików po ogólnym podaniu cytostatyków

Tabela IV

Wartości stężenia sodu, potasu i magnezu w cieczy wodnistej u królików po podaniu ogólnym cytostatyków

Czas oznaczenia	Stężenie elektrolitów		
	sód (mEq/l)	potas (mEq/l)	magnez (mmol/l)
Przed podaniem leków	145,12 ± 1,03	4,86 ± 0,37	0,68 ± 0,12 n = 8
2 doba	136,12 <sup>x</sup> ± 4,15	4,98 <sup>x</sup> ± 0,44	0,67 <sup>x</sup> ± 0,10 n = 8
3 doba	134,87 <sup>x</sup> ± 3,39	5,08 <sup>x</sup> ± 0,39	0,70 ± 0,11 n = 8
7 doba	144,37 ± 4,03	4,85 ± 0,57	0,68 ± 0,09 n = 8

Objaśnienia: n = liczba oczu  
x = różnica statystycznie znamienne p < 0,05

W 7 dobie po podaniu cytotatyków stężenie sodu, potasu i magnezu we krwi osiągnęło wartość wyjściową.

Przeprowadzone badania stężenia elektrolitów (Na, K, Mg) w cieczy wodnistej wykazały w 2 i 3 dobie statystycznie znamienne spadki stężenia sodu oraz statystycznie nieznamienne zwiększenie stężenia potasu.

W 7 dobie po podaniu cytotatyków stężenie sodu i potasu w cieczy wodnistej osiągnęło wartość wyjściową.

Stężenie magnezu w cieczy wodnistej w czasie obserwacji nie wykazywało znamienych różnic w stosunku do wartości sprzed podania cytotatyków.

### Omówienie

Ogólne podanie cytotatyków u królików powoduje statystycznie znamienne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 1, 2, 3 i 4 dobie obserwacji. Maksymalne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego stwierdzono w 2 i 3 dobie po podaniu cytotatyków. W 7 dobie obserwacji ciśnienie wewnątrzgałkowe uległo normalizacji. Podobne zachowanie się ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowaliśmy w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych cytotatykami z powodu choroby nowotworowej.

Współczynnik łatwości odpływu cieczy wodnistej u królików w czasie obserwacji nie wykazywał statystycznie znamienych różnic w porównaniu z wartościami sprzed podania cytotatyków.

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u królików przy niezmiennym współczynniku łatwości odpływu cieczy wodnistej, potwierdza sugestie, że leki cytotatyczne w swoim działaniu powodują zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej przez nabłonek ciała rzęskowego.

Równoległe z obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwowano statystycznie znamienne spadki stężenia sodu we krwi i w cieczy wodnistej oraz wzrost stężenia potasu we krwi i w cieczy wodnistej.

Uzyskane wyniki badań stężeń elektrolitów w krwi po podaniu ogólnym cytotatyków są zgodne ze spostrzeżeniami Gardnera i innych autorów<sup>1,3,4,6,7</sup>, którzy w badaniach u pacjentów leczonych cytotatykami stwierdzali także obniżenie stężenia sodu oraz zwiększenie stężenia potasu we krwi.

W mechanizmie wytwarzania cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe ważną rolę spełniają jony sodu i potasu wchodzące obok magnezu w skład  $Na^+ K^+ - ATP$  — azy, odgrywającej decydującą rolę w procesie czynnego transportu w nabłonku wydzielniczym ciała rzęskowego<sup>2,5</sup>.

Zmiany stężeń sodu, potasu i magnezu w cieczy wodnistej są ważnym wskaźnikiem czynności wydzielniczej ciała rzęskowego<sup>2,8</sup>. Stwierdzone w przeprowadzonych badaniach u królików maksymalne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 2 i 3 dobie obserwacji, korelowało wyraźnie ze znamienym spadkiem stężenia sodu we krwi i w cieczy wodnistej oraz zmienną zwykłą stężenia potasu i magnezu we krwi.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań można przypuszczać, że obniżenie stężenia sodu i zwykła stężenia potasu we krwi powodują zakłócenie czynności  $Na^+ K^+ - ATP$  — azy, co hamuje czynny transport w nabłonku wydzielniczym ciała rzęskowego i upośledzenie wytwarzania cieczy wodnistej.

Normalizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz stężeń elektrolitów we krwi i w cieczy wodnistej w 7 dobie obserwacji wskazuje na przejściowy charakter zmian pod wpływem cytotatyków.

### Wnioski

1. Stwierdzone w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po podaniu ogólnym cytotatyków, spowodowane jest zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe.

2. Mechanizm hypotensyjnego działania cytotatyków polega prawdopodobnie na odwracalnym zaburzeniu czynności  $Na^+ K^+ - ATP$  — azy, czego potwierdzeniem może być spadek stężenia sodu i wzrost stężenia potasu we krwi i w cieczy wodnistej.

### Piśmiennictwo

1. Decaux G., Ungen J., Brimiouille S., Moeckel J.: Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *JAMA* 247: 471-474 (1982).
2. Diamond J.M.: 6-hydroksydopamina in treatment of open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 94: 41-47 (1976).
3. Dunajev V., Butov V.: Vliianie kortikosteroidov, vitaminov i ikh sochetanii s tiofosamidom na pokazateli uglevodnovo i elektrolitnogo obmena u zhivotnykh s opukhol, iu. *Farmakol. Toksikol.* 30: 312-316 (1976).
4. Gardner H.: Originalarbeiten Elektrolytveränderungen bei der akuten Leukämie in Kindesalter. *Pädiatrie und Pädologie.* 20: 117-126 (1985).
5. Goś R., Stankiewicz A.: Współczesne poglądy na mechanizm działania i możliwości klinicznego stosowania leków adrenergicznych w okulistyce. *Klin. Oczna* 44: 287-293 (1974).
6. Höcker P., Rezenstein P.: Calcium and potassium disturbances in acute Leukemia. *Blut.* 29: 398-406 (1974).
7. Riehm H., Gahner H., Henze G., Langerman H.J., Odenwald E.: The Berlin Childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study. *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2: 299-306 (1980).
8. Wettrill K., Pandolfi M.: Early dose response analysis of ocular hypotensive effects of propranolol in patients with ocular hypertension. *Brit. J. Ophthalmol.* 60: 680-683 (1976).

Praca wpłynęła: 17.11.1993.

Helena Żygulska-Mach, Bożena Turowska, Krystyna Krukar-Baster i Marek Księżyk

## Markery genetyczne a zaćma wrodzona

### Genetic markers and congenital cataract

**Summary:** In this work an attempt has been made to analyze the relationship between genetic markers and the occurrence of congenital cataract in children. The study included 32 families with 66 children in whom various clinical forms of congenital cataract had been diagnosed. In all examined patients, genetic markers such as ABO, MN, Rh systems, Gm1 factor, acid phosphatase (ACP1), esterase D and haptoglobin group were determined. The results were compared with the control population. It was found that the frequency of occurrence of heterozygote phenotype Hp 2-1 is higher in families with congenital cataract with simultaneous decrease of the frequency of occurrence of homozygote Hp 2-2. The obtained data were compared with those of other authors.

**Hasła:** zaćma wrodzona, markery genetyczne, grupy krwi, haptoglobiny, cecha GM1, esteraza D (ESD), kwaśna fosfataza (ACP1)  
**Key words:** congenital cataract, genetic markers, blood groups; haptoglobins, GM1 system, esterase D (ESD), acid phosphatase (ACP1)

W świetle dotychczasowych obserwacji nad zachowaniem się serologicznego polimorfizmu u ludzi przyjmuje się, że przynależność grupowa człowieka nie ulega zmianie w ciągu całego życia, natomiast stale aktualnym problemem jest śledzenie ewentualnego związku pomiędzy chorobą a genetycznie uwarunkowanymi markerami. W szeregu chorób wykazano związek z czynnikami grupowymi czerwonych krwinek, białek surowicy i enzymów, a antygeny białych ciałek krwi w tym przypadku odgrywają szczególną rolę<sup>1,2,4,5</sup>.

W 1983 roku Padma i Murty<sup>3</sup> przeprowadzili badania w różnych chorobach oczu uzyskując zarówno pozytywne jak i negatywne korelacje pomiędzy markerami genetycznymi a chorobą.

Jak wynika z danych z piśmiennictwa zaćmy wrodzone okołojądrowe są uwarunkowane genetycznie i występują rodzinnie. Zaćmy biegunowe i podtorebkowe pojawiają się sporadycznie, w wyniku aberracji chromosomalnych. Natomiast zaćmy błoniaste łączą się często z innymi wadami rozwojowymi gałki ocznej i występują w zespołach chorobowych.

Zachęci wynikiem *Padmy i Murty*<sup>3</sup>, jak również wynikami własnych badań wstępnych, którymi objęto 13 rodzin z zaćmą wrodzoną<sup>8</sup>, postanowiliśmy na większym materiale przeprowadzić badania oznaczeń cech grupowych, celem prześledzenia zależności pomiędzy występowaniem choroby, a niektórymi markerami genetycznymi.

### Materiał i metoda

Badaniami objęto 32 rodziny z 66 dziećmi zgłaszającymi się do Kliniki Okulistycznej Collegium Medicum UJ w Krakowie. W materiale rozpoznawano zaćmy: okołojądrowe w 33 oczach, biegunowe i podtorebkowe w 9 oczach, piramidowe w 2 oczach, zaćmy całkowite, błoniaste w 13 oczach i inne postaci w 6 oczach. Dane z wywiadu wykazały, że żadna z matek w okresie ciąży nie przechodziła różyczki ani innych chorób zakaźnych, które mogłyby być przyczyną zaćmy. Występowanie choroby u poszczególnych członków rodzin przedstawia tabela I.

Tabela I  
Występowanie choroby u członków badanych rodzin

Członek rodziny	Zdrowi	Chorzy	Razem
Ojcowie	27	5	32
Matki	24	8	32
Dzieci	23	43	66
Razem	74	56	130

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum UJ w Krakowie

Kierownik: *prof. dr hab. Helena Żygulska-Mach*

Z Pracowni Seroimmunologii Medyczo-Sądowej Katedry Medycyny Sądowej Collegium Medicum UJ w Krakowie

Kierownik: *prof. dr hab. Bożena Turowska*

Reprint requests to:

*Prof. dr hab. Helena Żygulska-Mach*

Rynek Kleparski 6 m. 2, 31-151 Kraków