

KLINIKA OCZNA

ACTA OPHTHALMOLOGICA POLONICA
ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA OKULISTYCZNEGO
M I E S I Ę C Z N I K
ROK 93 WRZESIEŃ 1991 Zeszyt 9 (596)

Założony w roku 1899 przez
BOLESŁAWA WICHERKIEWI-
CZA jako Postęp Okuli-
styczny (do 1914), wznowiony
w r. 1923 przez KAZIMIERZA
NOISZEWSKIEGO jako Klini-
ka Oczna, redagowany od
1931 r. m.in. przez WŁA-
DYŚLAWA H. MELANOW-
SKIEGO, 1956-1981 przez
WITOLDA J. ORŁOWSKIEGO

JERZY TOCZOŁOWSKI

Wpływ leków hamujących aktywność prostaglandyn na pojawianie się leukocytów w łzach po doświadczalnym uszkodzeniu nabłonka rogówki

Komitet redakcyjny

Prof. dr Teresa BARANOWSKA-GEORGE (Szczecin), prof. dr Zofia FALKOWSKA (Warszawa), prof. dr Ariadna GIEREK-LAPIŃSKA (Katowice), prof. dr Kazimierz GERKOWICZ (Lublin), prof. dr Piotr HAŃCZYC (Wrocław), prof. dr Barbara IWASZKIEWICZ-BILIKIEWICZ (Gdańsk), prof. dr Tadeusz KĘCIK (Warszawa), prof. dr Zofia KRAWCZYKOWA (Łódź), prof. dr Krystyna KRZYSTKOWA (Kraków), prof. dr Jerzy MORAWIECKI (Gdańsk), prof. dr Andrzej STANKIEWICZ (Białystok), prof. dr Irena ŚWIETLICZKOWA (Łódź), prof. dr Zofia TRZCIŃSKA-DĄBROWSKA (Warszawa), doc. dr Halina WOLTER-CZERWIŃSKA (Warszawa) i prof. dr Helena ZYGULSKA-MACHOWA (Kraków)

Redakcja

Redaktor naczelny: prof. dr Józef KALUŻNY
Zastępca redaktora naczelnego: doc. dr Maria STARZYCKA
Sekretarz redakcji: dr Andrzej MIERZEJEWSKI
Redaktor działu streszczeń: dr GRAŻYNA MALUKIEWICZ-WISNIEWSKA
Streszczenia angielskie: prof. dr Marian MERZ
Sekretarz techniczny: Krystyna REWOLIŃSKA
Adres redakcji: ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. 21-21-84

Wydawca: PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH
ul. Długa 38-40, 00-238 Warszawa

Klinika Oczna jest ujęta w indeksie przez Excerpta Medica

Treść

- | | | | |
|--|-----|--|-----|
| J. Toczolowski: Wpływ leków hamujących aktywność prostaglandyn na pojawianie się leukocytów w łzach po doświadczalnym uszkodzeniu nabłonka rogówki | 241 | Z. Nawrocka: Odległe wyniki leczenia ropnego zapalenia wnętrza gałki ocznej za pomocą witrektomii | 262 |
| G. Ciszewska: Badania nad zachowaniem się aktywności urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanowej w erytrocytach u chorych z zaćmą przedstarczą | 244 | L. Glasner i D. Ben Ezra: Wstrzykiwanie toksyny botulinowej do mięśni okoruchowych w zaburzeniach ruchomości gałki ocznej | 264 |
| T. Kęciak i J. Ciszewska: Ostrość wzroku i refrakcja w pseudofakii | 247 | L. Portacha, M. Zydecki, J. Ciszewska, A. Zamińska, P. Lewandowski i M. Domosiłowski: Pemphigoid jako przyczyna znacznego upośledzenia ostrości wzroku | 266 |
| T. Kęciak i J. Ciszewska: Kąty przesaczenia w oczach pseudofakijnych | 250 | W. Omulecki i J. Sempłowska-Szewczyk: Trzy przypadki guzów tarczy nerwu wzrokowego | 268 |
| T. Kęciak i J. Ciszewska: Ciśnienie śródgałkowe w oczach pseudofakijnych | 252 | A. Filipowicz-Banachowa i E. Sidorowicz: Nerwiakowłókniak worka łzowego | 271 |
| M. Domosiłowski i J. Kasprzak: Badania reograficzne w guzach wewnątrzgałkowych | 255 | H. Niżankowska: Problemy etiopatogenetyczne w jaskrze pierwotnej otwartego kąta | 273 |
| E. Poppe i J. Grochowski: Ocena skuteczności Pentoxifyliny w leczeniu zakrzepów naczyń żylnych siatkówki. Doniesienie wstępne | 257 | Sprawozdania | 275 |
| Z. Nawrocka, J. Nawrocki i I. Świetliczko: Wyniki leczenia rozlanego cukrzycowego obrzęku płamki laserokoagulacją typu scatter grid. Doniesienie wstępne | 259 | Streszczenia z piśmiennictwa obcego | 254 |
| | | Kronika | 267 |

W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę leukocytów w procesach zapalnych rogówki. Wykazano, że leukocyty wielojądrowe są ważnym źródłem kolagenazy, enzymu, który jak wiadomo powoduje lityczną destrukcję włókien kolagenowych. Środki, które zmniejszają naciek komórek zapalnych wpływają również korzystnie na przebieg gojenia. Szybsze gojenie się rogówki obserwowano po przeprowadzeniu krioterapii, po zastosowaniu działających cytotatycznie leków immunosupresyjnych, surowicy antyleukocytarnej, jak również po założeniu miękkiej soczewki kontaktowej, która hamowała naciek komórek zapalnych w rogówce oparzonej zasadą^{3, 5, 11}.

Po zranieniu rogówki leukocyty przenikają do okolicy zranienia z łez, a następnie zaczyna się ich migracja z naczyń przyrąbkowych^{2, 9}. Dzięki temu mechanizmowi w pozbawionej naczyń rogówce może w krótkim czasie dochodzić do znacznego nagromadzenia się leukocytów. Szybkie pojawienie się leukocytów w miejscu uszkodzenia wskazuje na obecność czynników działających chemotaktycznie. Przyjmuje się obecnie, że istotną rolę odgrywa tutaj chemotaktyczny wpływ powstających po urazie prostaglandyn. Śródskórne wstrzyknięcie pochodnych kwasu arachidonowego u zwierząt doświadczalnych wywoływało intensywny naciek leukocytów w miejscu iniekcji^{1, 4}. Rochels i Busse⁸ obserwowali gromadzenie się leukocytów wielojądrowych wokół wszczepionych w rogówkę płytek etylenowinyloowych nasączonych pochodnymi kwasu arachidonowego.

W przedstawionych obecnie badaniach postanowiono po uszkodzeniu rogówki zakraplać do worka spojówkowego środki hamujące biosyntezę prostaglandyn. Do tego celu zostały użyte, po całkowitym i po częściowym usunięciu nabłonka rogówki, roztwory indometacyny i ibuprofenu. Obserwacje miały za zadanie stwierdzenie, jaki jest wpływ tych niesterydowych leków przeciwapalnych na pojawianie się leukocytów w łzach, a przez to również na dalsze przenikanie leukocytów do zranionej rogówki.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania przeprowadzono na 9 królikach albinosach obu płci. W znieczuleniu ogólnym ketalarem usuwano nożem hokejowym, przy użyciu mikroskopu operacyjnego, całkowicie nabłonek rogówki oka prawego. W oku lewym nabłonek został usunięty w ten sam sposób, na przestrzeni zaznaczonej na środku rogówki trepanem o średnicy 5 mm. Następnie zwierzęta podzielono na 3 grupy po 3 zwierzęta w każdej grupie. Bezpośrednio po usunięciu nabłonka zaczęto w grupie pierwszej zakraplać do worka spojówkowego obu oczu 1% roztwór in-

INFLUENCE OF DRUGS INHIBITING THE ACTIVITY OF PROSTAGLANDINS ON THE APPEARANCE OF LEUCOCYTES IN TEARS AFTER LESION OF THE CORNEAL EPITHELIUM

The investigations were carried out on 3 groups of rabbits in which the corneal epithelium was removed and into the conjunctival sac were instilled drugs inhibiting the activity of prostaglandins such as indomethacin solution or a 0.5 p.c. solution of ibuprofen. It was demonstrated that these drugs lead in the period of the first 8 hours to reduction of the number of leucocytes in tears from 2 to 20 times in comparison with the control group. The presented observation show that prostaglandin inhibitors may be a successful mean leading to decrease of number of leucocytes in tears after corneal injury.

HASŁA: prostaglandyny, indometacyna, ibuprofen, nabłonek rogówki, płyn łzowy, leukocyty

KEY WORDS: prostaglandins, indomethacin, ibuprofen, corneal epithelium, tears, leucocytes

dometacyny 4 razy dziennie. W drugiej grupie zakraplano 0,5% roztwór ibuprofenu 4 razy dziennie, a w grupie trzeciej, kontrolnej, do obu oczu był zakraplany jałowy roztwór soli fizjologicznej również 4 razy dziennie. Po upływie 1, 2, 4, 6, 8, 24 i 48 h po usunięciu nabłonka rogówki określano liczbę leukocytów w łzach obu oczu. Postępowano według metody podanej przez Srinivasana i Kulkarniego⁹ oraz Patersona i wspólr.⁷. 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. U 4 królików albinosów zakraplano 1% roztwór indometacyny i 0,5% roztwór ibuprofenu do worka spojówkowego oka bez uszkodzenia nabłonka rogówki. Następnie pobierano płyn łzowy w opisany poprzednio sposób, w celu ustalenia, czy roztwór tych leków nie powoduje pojawiania się leukocytów w łzach w oku zdrowym.

Uzyskane dane liczbowe określające liczbę leukocytów w płynie łzowym u 3 grup zwierząt poddano analizie statystycznej. W tabeli zestawiono średnie arytmetyczne (M) liczby leukocytów. Określono odchylenia standardowe (SD). Istotność różnic między średnimi wykazującymi wpływ indometacyny i ibuprofenu oraz różnice w liczbie leukocytów zależne od całkowitego bądź częściowego usunięcia nabłonka rogówki, sprawdzono za pomocą odpowiednich form testu t Studenta, lub testu C Cochra i Coxa. Przyjęto 5% ryzyko błędów wnioskowania.

WYNIKI

Liczbę leukocytów w łzach po zastosowaniu leków hamujących aktywność prostaglandyn oraz w grupie kontrolnej przedstawiono w tab. I.

Z Kliniki Okulistycznej AM w Lublinie, kierownik: prof. dr med. Kazimierz Gerkowicz

Reprint requests to: Doc. dr med. Jerzy Toczolowski, ul. Łukowska 77; 20-723 Lublin, Poland

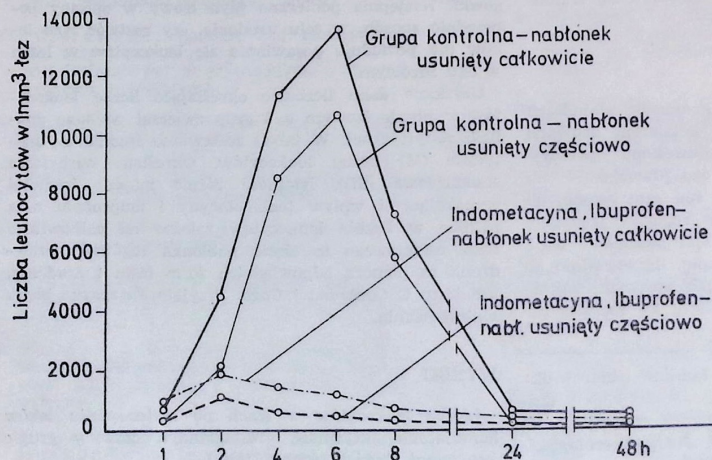
Tabela I. Liczba leukocytów w łzach po zastosowaniu indometacyny i ibuprofenu

Nazwa leku		Liczba leukocytów w 1 mm ³ łez						
		godziny po usunięciu nabłonka rogówki						
		1	2	4	6	8	24	48
Indometacyna	nabł. usunięty całkowicie	900	1633	1 067	1 133	767	400	267
	nabł. usunięty częściowo	333	1067	567	567	233	267	233
Ibuprofen	nabł. usunięty całkowicie	933	2167	1 767	1 100	667	433	233
	nabł. usunięty częściowo	267	1233	639	467	367	233	267
Kontrola (sól fizjolog.)	nabł. usunięty całkowicie	867	4500	11 333	13 833	8333	633	467
	nabł. usunięty częściowo	333	2033	8 500	9 667	5900	267	233

Przedstawione dane liczbowe wykazują, że różnice dotyczące liczby leukocytów w łzach między grupą pierwszą zwierząt, u których stosowano indometacynę, a grupą drugą, u których zakraplano ibuprofen, nie były istotne statystycznie. W związku z tym obie te grupy łącznie porównywano z grupą kontrolną.

Stosowanie roztworu indometacyny lub ibuprofenu powodowało istotne zmniejszenie się liczby leukocytów w łzach. Po 2 h liczba ta była około 2 razy mniejsza, po 4 h była około 9 razy mniejsza u zwierząt z całkowicie usuniętym nabłonkiem rogówki i aż 14 razy mniejsza u zwierząt z nabłonkiem usuniętym częściowo, w porównaniu z grupą kontrolną. Po 6 h leukocytów było 12 i 19 razy mniej. Największą różnicę obserwowano po 8 h, w tym czasie liczba leukocytów była mniejsza około 12 razy po całkowitym usunięciu nabłonka i około 20 razy po usunięciu nabłonka częściowym. Po 24 h i po 48 h nie obserwowano już istotnych różnic między królikami, którym zakraplano indometacynę bądź ibuprofen, a zwierzętami kontrolnymi, jeżeli nabłonek był usunięty częściowo, natomiast przy całkowitym usunięciu nabłonka liczba leukocytów była jeszcze o około połowę mniejsza niż w grupie kontrolnej.

W grupie kontrolnej stwierdzono istotne statystycznie różnice między liczbą leukocytów w oku prawym, po całkowitym usunięciu nabłonka rogówki i w oku lewym, w którym nabłonek był usunięty częściowo. Największe różnice stwierdzano po 1 h, 2 h i po 24 h, kiedy w płynie łzowym oka prawego liczba leukocytów była od 2,6 do 2,3 razy większa niż w łzach oka lewego. Po 4 h, 6 h i 8 h leukocytów było od 1,3 do 1,4 razy więcej, a po 48 h było 2 razy więcej w oku prawym niż w oku lewym.



Ryc. 1.

Omawiane wartości średnich liczby leukocytów w łzach przedstawiono za pomocą wykresu na ryc. 1.

Przeprowadzone obserwacje wykazały również, że w oku zdrowym zakraplanie roztworu indometacyny lub ibuprofenu nie prowadzi do pojawienia się leukocytów w łzach.

OMÓWIENIE

Powstałe po uszkodzeniu rogówki prostaglandyny powodują rozszerzenie się naczyń spojówki i naczyń przyrąbkowych i zwiększają gwałtownie przenikanie leukocytów do łez⁷. Przedstawione badania wykazują, że zastosowanie indometacyny lub ibuprofenu, tj. leków hamujących aktywność prostaglandyn, prowadziło do znacznego zmniejszenia się liczby leukocytów w łzach. Po zakraplaniu indometacyny lub ibuprofenu liczba leukocytów wzrastała tylko do drugiej godziny po uszkodzeniu nabłonka, następnie ulegała stopniowemu zmniejszeniu, natomiast w grupie kontrolnej liczba ta zwiększała się gwałtownie aż do 6 h.

Obserwowano, że liczba leukocytów w łzach zależała od rozległości usuniętego nabłonka. Po częściowym usunięciu nabłonka leukocytów było od 1,3 do 2,6 razy mniej, niż wtedy gdy był on usunięty całkowicie.

Uważa się, że hamowanie aktywności prostaglandyn może wywierać korzystny wpływ w wielu schorzeniach ocznych. Niesterydowe leki przeciwzapalne przyspieszają gojenie się ran rogówki, nie osłabiając przy tym, jak kortykosteroidy, siły zrętu tkanki⁸. Zmniejszają również naciek komórek zapalnych w rogówce po oparzeniu zasadą lub po zranieniu nabłonka^{9,12}. Inhibitory prostaglandyn nie uszkadzają tkanki, nie wywołują rów-

nież niekorzystnych odczynów ogólnych jak leki immunosupresyjne. Zmniejszenie liczby leukocytów w łzach może mieć natomiast istotne znaczenie dla hamowania nacieku komórek zapalnych w zranionej rogówce i związanego z tym zmniejszenia się ilości powstających enzymów proteolitycznych. Przedstawione wyniki wykazują, że inhibitory prostaglandyn mogą być wartościowym środkiem w leczeniu niektórych schorzeń zapalnych rogówki.

PIŚMIENNICTWO

1. Borgeat P., Sirois P.: Leukotrienes: a major step in the understanding of immediate hypersensitivity reactions. *J. Med. Chem.* 24: 121-126 (1981). — 2. Chusid M.J., Davis S.D.: Polymorphonuclear leukocyte kinetics in experimentally induced keratitis. *AMA Arch. Ophthalmol.* 103: 270-274 (1985). — 3. Foster C.S., Zelt R.P., Tuet Mai Phan i współpr.: Immunosuppression and selective inflammatory cell depletion. *AMA Arch. Ophthalmol.* 100: 1820-1824 (1982). — 4. Higgs G.A., Salmon J.A., Spayne J.A.: The inflammatory effects of hydroperoxy acid products of arachidonate lipoxygenase in rabbit skin. *Brit. J. Pharm.* 74: 429-433 (1981). — 5. Kenyon K.R., Berman M., Rose J., Gage J.: Prevention of stromal ul-

ceration in the alkali burned rabbit cornea by glued on contact lenses. *Invest. Ophthalmol.* 18: 570-587 (1979). — 6. Lee B.P., Kupferman A., Leibowitz H.M.: Effect of suprofen on corneal wound healing. *AMA Arch. Ophthalmol.* 103: 95-97 (1985). — 7. Paterson C.A., Williams R.N., Parker A.W.: Characteristics of polymorphonuclear leukocyte infiltration into the alkali burned eye and the influence citrate. *Exp. Eye Res.* 39: 701-708 (1984). — 8. Rochels R., Busse W.D.: In vivo evidence for the chemotactic activity of cyclooxygenase and lipoxygenase dependent compounds using a corneal implantation technique. *Ophthalm. Res.* 16: 194-197 (1984). — 9. Srinivasan B.D., Kulkarni P.S.: The role of arachidonic acid metabolites in the mediation of the polymorphonuclear leukocyte response following corneal injury. *Invest. Ophthalmol.* 19: 1087-1093 (1980). — 10. Struck H.G., Tost M.: Therapie bei Augenverätzungen. *Folia Ophthalmol.* 10: 325-335 (1985).

11. Toczolowski J.: Studies of the effect in immunosuppressore and low temperature on the activity of collagenase in the cornea. *Ann. Ophthalmol.* 20: 64-67 (1988). — 12. Toczolowski J.: Einfluss der Prostaglandin-Inhibitoren auf den Heilvorgang der Hornhaut nach experimenteller Entfernung des Epithels. *Folia Ophthalmol.* 13: 251-255 (1988).

Praca wpłynęła: 26.06.1989 (nr 5583).



JELENIOGÓRSKIE ZAKŁADY OPTYCZNE

58-500 JELENIA GÓRA

ul. WARYŃSKIEGO 10/12

OFERUJĄ SZKŁA OKULAROWE NAJLEPSZEJ JAKOŚCI

• sferyczne bezbarwne w zakresie od -16 do +16 dioptrii
 UWAGA: w zakresie od -3 do +3 dioptrii ze stopniowaniem co 0,25 dioptrii

oraz

nowości na rynku krajowym

- szkła bezbarwne IZOKRON UV chroniące oczy przed szkodliwym działaniem promieni ultrafioletowych. Doskonale dla osób o szczególnej wrażliwości na światło.
- szkła fotochromowe renomowanej firmy amerykańskiej CORNING o bardzo krótkim czasie zaciemnienia i rozjaśniania
- szkła astygmatyczne z torą wewnętrzną bezbarwne i fotochromowe
- szkła okularowe z warstwami antyrefleksyjnymi, dzięki którym zwiększa się przepuszczalność światła i likwidowane są odbicia światła od powierzchni tych szkieł. Szczególnie polecane dla kierowców i osób pracujących w zmiennych warunkach oświetlenia.