

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.

Równolegle 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^{1,3,4,6,7}, 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^{2,5}.

Zmiany stężeń sodu, potasu i magnezu w cieczy wodnistej są ważnym wskaźnikiem czynności wydzielniczej ciała rzęskowego^{2,8}. Stwierdzone w przeprowadzonych badaniach u królików maksymalne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 2 i 3 dobie obserwacji, korelowało wyraźnie ze znamionym 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 zwiększenie 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., Moekel 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 uglevodnogo 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. Goš 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., Gähler 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^{1,2,4,5}.

W 1983 roku Padma i Murty³ 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*³, jak również wynikami własnych badań wstępnych, którymi objęto 13 rodzin z zaćmą wrodzoną⁸, 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 Medycyно-Śądowej Katedry Medycyny Śądowej 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

Od wszystkich członków rodzin pobierano krew i oznaczano w sposób rutynowy cechy grupowe w zakresie układu ABO, MN, Rh D układu Rh, haptoglobiny (HP), cechę GM1, kwaśną fosfatę krwinkową (HP), cechę GM1, kwaśną fosfatę krwinkową (ACPI) i esterazę D (ESD), stosując odpowiednio test aglutynacyjny, zahamowanie aglutynacji i rozdział elektroforetyczny w żelu skrobiowym.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej badając rozkład ilościowy markerów genetycznych w porównaniu z populacją kontrolną osób zdrowych^{6,7} przy zastosowaniu testu χ^2 .

Wyniki i omówienie

Na podstawie analizy statystycznej nie stwierdzono różnic pomiędzy występowaniem markerów genetycznych w zakresie układu ABO, MN, Rh, cechy GM1, kwaśnej fosfatazy krwinkowej i esterazy D w porównaniu z populacją kontrolną. *Padma* i *Murity*³, badając chorych z rozpoznaną zaćmą całkowitą, jądrową, warstwową, korową, wklajającą, wrodzoną, młodocianą i starczą, wykazali w zakresie układu ABO znamienne częste występowanie grupy krwi A i B u chorych z zaćmą warstwową oraz grupy krwi O u pacjentów z zaćmą jądrową. Ryzyko zachorowania wg metody Wolfa, obliczone dla stwierdzonych grup krwi, było znamienne. W naszym materiale, zarówno przy wstępnych badaniach⁸, jak i w obecnych zjawiska tego nie obserwowano, a różnicę w otrzymanych wynikach można zapewne odnieść do faktu, że badania *Padmy* i *Murity* dotyczyły tylko 8 przypadków zaćmy jądrowej i 11 zaćmy warstwowej. Tym samym ich wyniki mogą być przypadkowe.

Badania występowania fenotypów haptoglobiny (HP) potwierdziły nasze wstępne obserwacje zmian rozkładu typów haptoglobiny u członków badanych rodzin, obciążonych chorobą, w porównaniu z populacją kontrolną osób zdrowych.

Haptoglobiny są to glikoproteidy występujące we frakcji alfa₂-globulinowej surowicy krwi, zawierające w swej cząsteczce około 19% cukru, w tym glukozę, mannozę, N-acetyloglukozaminę, kwas sialowy i niewielkie ilości fukozy. Głównym zadaniem haptoglobiny jest wiązanie hemoglobiny uwolnionej przy rozpadzie krwinek czerwonych. Znaczne wahania w poziomie haptoglobiny obserwuje się w chorobach zakaźnych i nowotworowych. Obniżenie zaś, różnego stopnia, prowadzące nawet do ahaptoglobinemii, w anemiach hemolitycznych, chorobach wątroby i hemoglobinuriiach.

Polimorfizm haptoglobiny jest charakterystyczną cechą człowieka. Haptoglobiny uzależnione są od pary kodominujących alleli HP*1 i HP*2, które warunkują 3 genotypy: HP 1-1-, HP 2-2 i HP 2-1. Z chwilą wykrycia różnych technik wykazywania odmian wariantowych, genetycznie uwarunkowanych, między innymi polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP), wzrosła liczba badań nad związkami pomiędzy markerami genetycznymi, a różnymi chorobami. Wydaje się, iż dwa różne

mechanizmy mogą wyjaśnić ten problem, a mianowicie obecność sprzężenia pomiędzy markerami genetycznymi a genem podatności na zachorowanie lub też istnienie bezpośredniego i czynnego wpływu produktu markera genetycznego na rozwój choroby.

Wyniki badań występowania fenotypów haptoglobiny u wszystkich członków rodzin z chorymi dziećmi, uzyskane przez nas, zestawiono w tabeli 2.

Tabela II
Rozkład fenotypów haptoglobiny (HP) u członków rodzin

Członek rodziny	N	Częstość fenotypów			Porównanie z populacją
		1-1	2-2	2-1	
Ojcowie	32	10,3	20,7	69,0	p<0,01
Matki	32	3,1	37,5	59,4	0,05<p<0,1
Dzieci	66	9,1	33,3	57,6	p<0,05
Ojcowie zdrowi	24	12,5	16,7	70,8	p<0,01
Matki zdrowe	24	0,0	33,3	66,7	p<0,05
Dzieci zdrowe	23	17,4	34,8	47,8	NS
Dzieci chore	43	4,6	32,6	62,8	p<0,01
Populacja kontrolna	22 296	13,1	46,3	40,6	

Jak wynika z tabeli 2 częstość występowania heterozygotycznego fenotypu Hp 2-1 u ojców, matek i dzieci badanych rodzin w porównaniu z populacją kontrolną, jest istotnie statystycznie wyższa przy równoczesnym zmniejszeniu się częstości występowania homozygoty Hp 2-2. Przy odrębnym rozpatrywaniu grupy chorych i zdrowych członków rodzin dane te potwierdzają się we wszystkich grupach z wyjątkiem grupy dzieci zdrowych, u których rozkład fenotypowy haptoglobiny nie różni się od populacji kontrolnej.

Padma i *Murity*³ w swych badaniach nie obserwowali różnic w występowaniu częstości fenotypowej haptoglobiny w zaćmie wrodzonej, stwierdzili natomiast obniżenie częstości występowania fenotypu Hp 2-2 w porównaniu z grupą kontrolną w zaćmach jądrowej, warstwowej i starczej. Odmienność uzyskanych wyników naszych badań własnych jest trudna do wyjaśnienia. Być może, że i w tym przypadku zjawisko to wiąże się z różną liczbą badanych chorych.

Wytłumaczenie stwierdzonego w naszym materiale zjawiska częstszego występowania heterozygoty Hp 2-1 u chorych z zaćmą natrafia na trudności interpretacyjne, gdyż trudno jest którąkolwiek z funkcjonalnych właściwości haptoglobiny wiązać z patogennością zaćmy wrodzonej. Zjawisko to wymaga więc dalszej obserwacji.

Wnioski

Częstsze występowanie heterozygoty Hp 2-1 u chorych z zaćmą wymaga dalszych badań na większym materiale. Pozwoli to na zastosowanie dokładniejszych metod statystycznych potwierdzających lub negujących obserwowane zjawisko.

Piśmiennictwo

1. Beckman L., Fröhlander N.: Heterozygosity Effects in Studies of Genetic-Markers and Disease. Hum. Hered. 40: 322-329 (1990).
2. Norrgård O., Fröhlander N., Beckman G., Angqvist K.A.: Association between Haptoglobin Groups and Aortic Abdominal Aneurysms. Hum. Hered. 34: 166-169 (1984).
3. Padma T., Murity J.S.: Association of Genetic Markers with some Eye Diseases. Acta Antropogenetica 7: 1-12 (1983).
4. Theodoropoulos G., Archimandritis A., Germenis A., Malamas N., Tjivras M., Fertakis A.: Serum Protein Groups (Hp, Gc, C3) in Patients with Gastric Carcinoma. Hum. Hered. 42: 168-171 (1992).
5. Turowska B., Leiko J., Turowski G.: Blood groups, serum

proteins and enzymes in patients with carcinoma of the prostate. Acta Med. Pol. 23: 106-112 (1982).

— 6. Turowska B., Marek Z., Jaegermann K.: Blood groups and serum protein investigations in a South Polish population. Acta Antropogenetica 1: 9-17 (1977).

— 7. Turowska B.: Red cell enzyme polymorphism in a Polish population. Acta Antropogenetica 1: 1-8 (1977).

— 8. Żygulska-Mach H., Turowska B., Starzycka M., Górniak-Bednarz A.: The relationship between genetic markers and ophthalmic diseases. Proc. of the XXVth Inter. Con. of Ophthal., Rome, May 4-10: 684-686 (1986).

Praca wpłynęła: 21.12.1993

Komunikat

Zarząd Sekcji Strabologicznej PTO uprzejmie zawiadamia, że Walne Zebranie członków Sekcji połączone z konferencją naukową na temat oczopląsu odbędzie się dnia 5 listopada 1994 r. o godzinie 9.00 w Collegium Medicum UJ w Krakowie, ul. św. Anny 12. Termin XV Sympozjum Sekcji Strabologicznej zostanie ustalony w czasie trwania tego zebrania.