

# Tavşan Gözlerinde Fakoemülsifikasyon Sonrası Oluşan Prostaglandin E2 Miktarının Oküler İnflamasyon Oluşumu Üzerine Etkisi

## THE EFFECTS OF PROSTAGLANDIN E2 AMOUNT ON OCULAR INFLAMMATION IN RABBIT EYES AFTER PHACOEMULSIFICATION

Dr. Sevin SÖKER ÇAKMAK,<sup>a</sup> Dr. Kaan ÜNLÜ,<sup>a</sup> Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM,<sup>b</sup>  
Dr. Şeyhmuz ARI,<sup>a</sup> Dr. Sevda İpek SÖKER<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>b</sup>Patoloji AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>c</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

### Özet

**Amaç:** Tavşan gözlerinde fakoemülsifikasyon ve göz içi lens (GİL) implantasyonu sonrası oluşan arka kapsül kesafeti ile lens epitel hücrelerinin Prostaglandin E2 (PGE2) salınımı arasındaki ilişki araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Altı tavşanın 12 gözü çalışma kapsamına alındı. Tavşanların bir gözüne fakoemülsifikasyon ve GİL implantasyonu diğerine sadece fakoemülsifikasyon uygulandı. Operasyondan sonra 1, 3, 7, 30, 60 ve 90. günlerde ön kamaradan 10 mikrolitre aköz hümör alınıp, lökosit sayısı, PGE2 seviyeleri tespit edildi. Doksanıncı gün gözlerle enükleasyon uygulanarak, arka kapsül ağırlıkları ölçüldü. Işık mikroskopunda lens epitel hücrelerinde meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelendi.

**Bulgular:** Psödoafak ve afak olan gözlerde 1, 3, 7, 30, 60 ve 90. günlerde alınan aköz hümör örneklerindeki PGE2 düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $P>0.05$ ). Aköz hümörde lökosit 1. ve 3. gün alınan örneklerde tespit edildi. Aköz hümörde ortalama lökosit düzeyi, psödoafak gözlerde 12 adet/ $\mu$ l iken, afak gözlerde 4 adet/ $\mu$ l olarak tespit edildi. Gruplar arasında lökosit düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0.05$ ). Arka kapsülün ağırlığı GİL takılan gözlerde ortalama 105.4 mg, GİL takılmayan gözlerde ise 92.1 mg olarak tespit edildi ( $P>0.05$ ). Işık mikroskopunda, lens epitel hücrelerinde proliferasyon ve inflamasyon psödoafak gözlerde afak gözlerden daha fazla bulundu.

**Sonuç:** Psödoafak gözlerde afak gözlerle göre daha fazla inflamasyon meydana gelmektedir. PGE2 düzeyleri, katarakt ameliyatı sonrası oküler inflamasyon patogenezinde önemli rol alabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Oküler inflamasyon, PGE2, Kan-aköz bariyeri, Lens epitel hücreleri

Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2004, 13:216-220

### Abstract

**Objective:** To evaluate the relation between Prostaglandin E2 (PGE2) secretion of lens epithelial cells and inflammation posterior capsule opacification occurred after phacoemulsification and intraocular lens (IOL) implantation in rabbit eyes.

**Material and Methods:** 12 eyes of 6 rabbits were studied. One eye of each rabbit was operated with phacoemulsification and IOL implantation, the other eye was operated with only phacoemulsification. After operation at 1, 3, 7, 30, 60 and 90 days 10  $\mu$ l of aqueous humor was taken, and leukocyte counts and PGE2 levels were detected. After enucleation at 90th day, posterior capsule weights were measured. Histopathologic changes that were observed in lens epithelial cells were also analyzed at light microscopy.

**Results:** The relation among PGE2 levels in aqueous humor samples, which were taken from pseudoaphakic and aphakic eyes at 1, 3, 7, 30, 60 and 90 days was not found significant ( $p>0.05$ ). Leukocytes were observed in aqueous humor samples that were taken at 1. and 3. days. While mean leukocyte level in pseudoaphakic eyes was 12/ $\mu$ l, it was 4/ $\mu$ l in aphakic eyes. There were significant differences between the groups regarding the distribution of white blood cells subsets ( $P<0.05$ ). Mean posterior capsule weight in IOL implanted eyes was 105.4 mg, but it was 92.1 mg in eyes without IOL implantation ( $P>0.05$ ). At light microscopy, proliferation in lens epithelial cells and enflamation was much more in pseudoaphakic eyes than aphakic ones (Figure 2, 3).

**Conclusion:** Inflammation in pseudoaphakic eyes was more than in aphakic eyes. PGE2 levels in aqueous humor may have an important role in the pathogenesis of postoperative inflammation in cataract surgery.

**Key Words:** Ocular inflammation, PGE2, Lens epithelial cells, blood- aqueous barrier

Geliş Tarihi/Received: 05.04.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Sevin SÖKER ÇAKMAK  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD  
21100, DİYARBAKIR  
sokers@dicle.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Sekonder katarakt modern katarakt cerrahisinden sonra görme keskinliğini azaltan en yaygın nedendir.<sup>1</sup> Arka kapsül kesafetinin primer nedeni, kalan lens epitel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonudur.<sup>2-4</sup> Katarakt cerrahisi sonrası lens epitel hücrelerinin aktivasyon nedeni tam olarak

anlaşılmamıştır. Katarakt cerrahisinde kalan lens epitel hücreleri ve lens materyali ile temas eden lens epitel hücrelerinden PGE2 salgılandığı daha önce literatürlerde belirtilmiştir. Salgılanan PGE2 kan-aköz bariyerinin bozulmasına, inflamasyonun artmasına neden olur.<sup>5</sup>

Katarakt cerrahisinde fakoemülsifikasyonun kullanımı ile küçük kesi, kapsül içi lens yerleştirilmesi, operasyon sonrası daha az inflamasyon görülmesine yol açmıştır.<sup>6</sup>

Bu çalışma fakoemülsifikasyon ameliyatı sonrası GİL takılan ve takılmayan gözlerde, PGE2 seviyesinde meydana gelen değişiklikleri tespit etmek için planlandı.

### Gereç ve Yöntemler

2-3 aylık ve yaklaşık 2 kg ağırlığında, 6 Yeni Zellanda albino tavşan çalışma grubuna alındı. Çalışma 'Araştırmada Hayvan kullanımında Görme ve Oftalmoloji Birliği Önergesi' kurallarına uyularak gerçekleştirildi. Tavşanların anestezisi için 1ml ksazin hidroklorid (20mg/ml) ve 2 ml ketamine hidroklorid (50mg/ml) karışımı intramüsküler uygulandı. Topikal anestezi için %0.4 oksibuprokain, pupil dilatasyonu için siklopentolat hidroklorid ve fenilefrin hidroklorid kullanıldı. Bütün operasyonlar tek cerrah tarafından uygulandı (K.Ü.). 3.2 mm'lik bıçak ile saydam korneadan ön kamaraya girildi. Sodyum hiyaluronat (Healon® %1) verildi. Ön kapsülöksis yapıldıktan sonra dengeli tuz solüsyonu (BSS®) ile hidrodisseksiyon uygulandı. Nükleusa fakoemülsifikasyon uygulandı. Kalan korteks materyali aspire edildi. Tavşanların bir gözüne GİL kapsül içerisine takıldı. Diğer gözleri afak bırakıldı. GİL takılan gözlerde kesi 5.2 mm'ye genişletildi. Kapsül içerisine sodyum hiyaluronate verildikten sonra 5 mm optik çaplı polimetilmetakrilat lens (PMMA, CeeON 720A) kapsül içerisine yerleştirildi. Kesi alanı bir adet 10/0 monoflaman sütür ile kapatıldı. Subkonjonktival 0.125 ml gentamisin ve 0.25 ml betametazon kombinasyonu uygulandı. Ameliyat sonrası topikal tedavi verilmedi. Ameliyat sonrası 1, 3, 7, 30, 60 ve 90. günlerde tavşanların gözlerine topikal anestezik (%0.4 oksibuprokain) damlatıl-

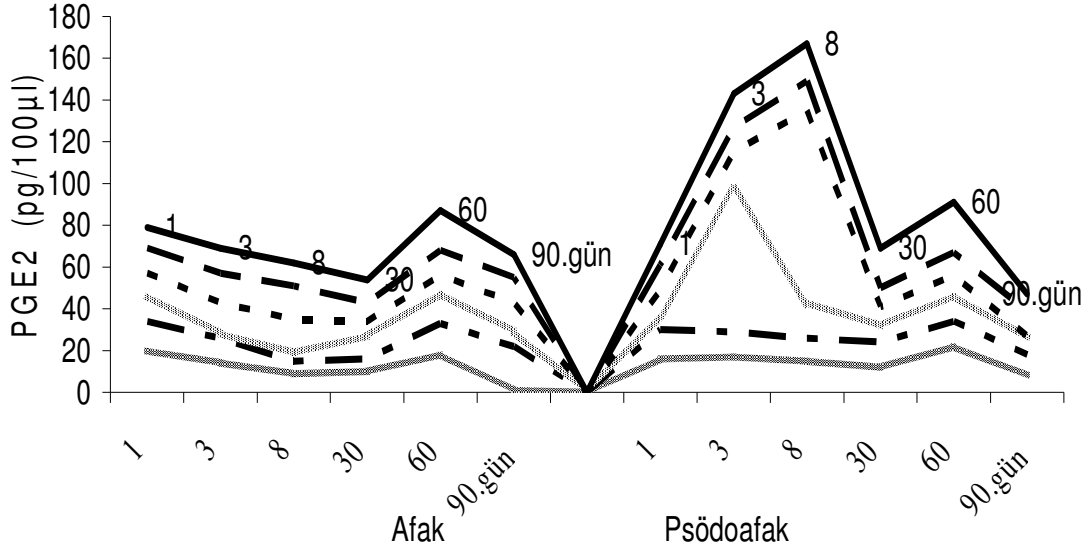
dıktan sonra, ön kamaradan 25 gauge'luk insülin enjektörü ile 10 mikrolitre aköz hümör alınıp, lökosit sayısına bakıldı. Kalan 8 mikrolitre aköz hümör PGE2 tespiti için biriktirmek üzere -70°C' de derin dondurucuda saklandı. Ameliyat sonrası 1, 3, 7, 30, 60, 90. günlerde alınan aköz hümör örnekleri, 1,2,3,4,5,6. örnek olarak sınıflandırıldı. Doksanıncı gün tüm gözlerle enükleasyon uygulandıktan sonra tavşanlar sakrifiye edildi. Arka kapsül ağırlık ölçümü için, kapsül zonüler fibrillerden disseke edildi. Birlikte tartıldı. Çıkan sonuçtan GİL ağırlığı çıkartılarak arka kapsül ağırlığı tespit edildi. GİL çıkartıldıktan sonra arka kapsülde lens epitel hücrelerinde meydana gelen değişiklikler ışık mikroskopunda incelendi. İstatistiksel olarak Khi- Kare, Mann Withney-U ve Wilcoxon Signed Ranks testleri uygulandı.

### Bulgular

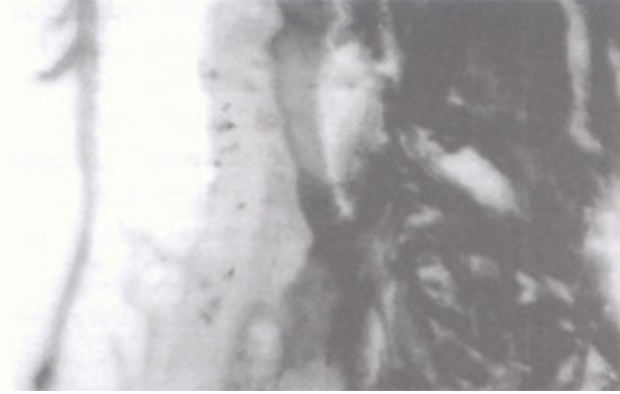
Alınan aköz hümör örneklerinde lökosit miktarı ilk ve ikinci örneklerde yüksek bulundu. Fakat 3. ve daha sonraki örneklerde ise aköz hümör örneklerinde lökosit tespit edilmedi. Psödofak gözlerde ortalama lökosit sayısı 12 adet/µl iken, afak gözlerde 4 adet/µl idi. Psödofak ve afak gözlerde aköz hümör örneklerinde tespit edilen lökosit sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05).

Aköz hümör örneklerinde PGE2 düzeyleri operasyondan sonraki ilk hafta yüksek bulundu. PGE2 düzeyi 3. ve 4. örneklerde ilk örneklere göre düşük bulundu. 5. ve 6. örneklerde ise PGE2 düzeylerinde minimal artış tespit edildi. Psödofak ve afak gözlerde PGE2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (P>0.05) (Şekil 1).

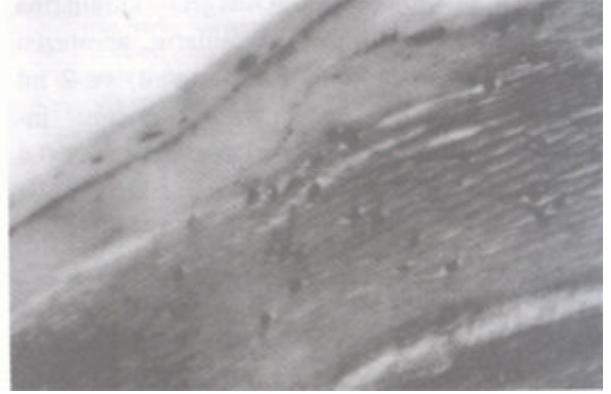
GİL bulunan gözlerde arka kapsül ağırlığı ortalama 105.4 mg, GİL olmayan gözlerde ise ortalama 92.1 mg olarak tespit edildi. Psödofak ve afak olan gözlerde ortalama arka kapsül ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). Arka kapsülün ışık mikroskopunda incelenmesinde; histopatolojik olarak psödofak gözlerde inflamasyon ve lens epitel hücrelerinde proliferasyonun, afak gözlerden daha fazla olduğu tespit edildi (Şekil 2, 3).



Şekil 1. Afak ve psödoafak tavşan gözlerinde aköz hümorede PGE2 düzeyleri.



Şekil 2. Psödoafak tavşan gözlerinde arka kapsülün görünümü (hematoksilen-eosin; original büyütme x200).



Şekil 3. Afak tavşan gözlerinde arka kapsülün görünümü (hematoksilen-eosin; original büyütme x200).

## Tartışma

Katarakt cerrahisi sonrası inflamasyon derecesini etkileyen birçok faktör vardır. Kesi büyüklüğü, GİL implantasyonu, implante edilen lensin lokalizasyonu, uygulanan ameliyat yöntemi sayılabilir. Fakoemülsifikasyon ile katarakt cerrahisi küçük kesi, daha az cerrahi travma, kapsül içi lens uygulaması gibi avantajları sonucunda geleneksel ekstrakapsüler katarakt ameliyatına göre daha az inflamasyon gelişmesine neden olmaktadır.<sup>6</sup>

Katarakt cerrahisi sonrası inflamasyon varlığının kantitatif göstergesi aköz hümorede lökosit sayısı ve PGE2 düzeyidir.<sup>6</sup> Laurell ve ark.<sup>7</sup> fakoemülsifikasyon uyguladıkları tavşanlarda ilk gün lökosit sayısını yüksek bulmuşlar. Ameliyat sonrası 28. günde alınan aköz hümorede çok düşük düzeyde tespit etmişler. Fakat 56. günde lökosit sayısında belirgin bir artış tespit etmişlerdir. Laurell ve ark.<sup>6</sup> yaptığı bir başka çalışmada tavşanların bir gözüne ekstrakapsüler katarakt ameliyatı diğer gözlerine fakoemülsifikasyon uygulamışlar

ve ameliyat sonrası 1. ve 3. gün alınan aköz hümör örneklerinde lökosit sayısını istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda beyaz küre sayısı ameliyat sonrası 1. ve 3. gün yüksek bulundu. Daha sonra alınan aköz hümör örneklerinde ise lökosit tespit edilmedi.

Akköz hümörde enflamasyonun derecesini belirten diğer bir gösterge PGE2 miktarıdır. Nishi ve ark.<sup>5</sup> operasyondan sonraki ilk hafta cerrahi travmanın etkisi ile PGE2 seviyesinin yükseldiğini belirtmişler. Şayet operasyonda lens epitel hücreleri kalmışsa, operasyondan yaklaşık iki ay sonra lens epitel hücrelerinin PGE2 salgılamalarına bağlı olarak tekrar yükseldiğini, lens epitel hücreleri alınırca bu ikinci PGE2 artışının görülmediğini belirtmişlerdir. PGE2 artışı ile inflamasyon artar ve kan-aköz bariyeri yıkılır. Ratlarda ve tavşanlarda lens epitel hücrelerinin PGE2 salgıladığı Keeting, Fleisher ve ark tarafından tespit edilmiştir.<sup>8-10</sup>

İnflamasyon oluşumunu etkileyen bir diğer faktör, GİL'nin lokalizasyonudur. Sulkus fiksasyonlu lenslerde kapsül fiksasyonlu lenslere göre daha fazla inflamasyon meydana gelir. Sulkus fiksasyonunda haptikler iris ve siliyer cisme sürtünerek inflamasyonu artırabilir.<sup>7</sup> Tsuboi ve ark.<sup>11</sup> ise kapsül içi fiksasyon yapılan olgularda kan aköz bariyerinin sulkus fiksasyonlu lenslere göre daha fazla kan aköz bariyerini yıktığını belirtmişlerdir. Bu sonucu lens materyalinin ön kapsül ile temasının fazla olmasına bağlamışlardır. Şayet GİL yerleştirilecek ise ön kapsül ile minimal temas etmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Polimetil metakrilat lens ön kapsül ile temas edince fibröz proliferasyon meydana gelir. Lens epitelinin fibröz metaplazisi sonucunda inflamatuvar mediatörler artar. Miyake ve ark.<sup>12</sup> kapsül içi fiksasyonunun en az inflamatuvar etki oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Fakat bu olgularda can opener kapsülötomisi uygulamışlardır. Fibröz ön kapsül kesafeti afak gözlerde psödo-fak gözler kadar izlenmez.<sup>13</sup> Afakik gözlerde arka kapsül kesafeti; ekvator öncesi bölgede kalan lens epitel hücrelerinin veya travmatize ön kapsül kenarından lens epitel hücrelerinin proliferasyonu sonucunda meydana gelir. Nishi ve ark.<sup>13</sup> polimetil metakrilat lensin lens epitel hücreleri ile teması sonucu PGE2 ve interlökin-1alfa

salgıladıklarını belirtmişler. GİL takılan olgularda daha fazla inflamasyon meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Polimetilmetakrilat lenslerin lens epitel hücreleri üzerine olan etkileri; lens epitel hücrelerinin proliferasyonu, arka kapsül kesafeti, GİL dislokasyonu, GİL implante edilen gözlerde meydana gelen fibrin reaksiyonu gibi komplikasyonların patogenezinide açıklamaktadır. Arka kapsülde kesafet oluşumunu etkileyen bir diğer faktör kalan lens epitel hücrelerinin proliferasyonudur. Nishi ve ark.<sup>5</sup> katarakt ameliyatından sonra kalan lens epitel hücrelerinin özellikle GİL implante edilen gözlerde PGE2 salgıladıkları ve inflamasyonu artırdıklarını tespit etmişlerdir. PGE2 düzeyinde operasyondan sonraki 4.haftadan sonra belirgin artış tespit etmişlerdir. Nishi ve ark.<sup>14</sup> yaptıkları bir başka çalışmada 13 hastanın 26 gözüne fakoemülsifikasyon ve göz içi arka kamara lens implantasyonu uygulamışlar. Olguların bir kısmında lens epitel hücrelerini almamışlar, diğer kısmında ise aspirasyon irrigasyon ile lens epitel hücrelerini almışlar. Lens epitel hücrelerini almadıkları grupta ameliyat sonrası 6 ila 14 günden sonra fibrin reaksiyonu ve kan aköz bariyerinde bozulma tespit etmişler, diğer grupta ise aköz flare ve fibrin reaksiyonu tespit etmemişlerdir. Sonuç olarak kalan lens epitel hücrelerinin inflamasyonda önemli rol aldığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ameliyat sonrası ilk iki aköz hümör örneğinde PGE2 düzeyinde artış mevcuttu. PGE2 düzeyinde ikinci artış son iki aköz hümör örneğinde minimal tespit edildi. Olgularımızda PGE2 düzeyinde erken dönemde artış tespit edildi. Bu artış cerrahi travmaya bağlı olarak meydana gelirken, geç dönemde minimal bir artış tespit edildi. Bu sonuç ameliyat edilen gözlerde tüm lens materyalinin mümkün olduğunca temizlenmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, aköz hümörde PGE2 düzeyi, afak ve psödo-fak gözlerde inflamasyonun şiddetinin en önemli göstergelerindedir. Ameliyat sonrası PGE2 seviyesindeki meydana gelen değişimler, kalan lens epitel hücrelerinin proliferasyonuna bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Oluşan inflamasyon sekonder katarakt oluşumunu tetikleyici bir faktör olabileceği için, katarakt cerrahisinde ameliyat sonrası inflamasyonu azaltmak için farklı çalışmalar planlanabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR et al. Posterior capsule opacification. *Surv Ophthalmol* 1992;37(2):73-116.
2. Cobo LM, Ohsawa E, Chandler D, Arguello R, George G. Pathogenesis of capsular opacification after extracapsular cataract extraction. An animal model. *Ophthalmology* 1984;91(7):857-63.
3. McDonnell PJ, Stark WJ, Green WR. Posterior capsule opacification: a specular microscopic study. *Ophthalmology* 1984;91(7):853-6.
4. Kappelhof JP, Vrensen GF. The pathology of after-cataract. A minireview. *Acta Ophthalmol Suppl* 1992; (205):13-24.
5. Nishi O, Nishi K, Imanishi M. Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E2 by lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol* 1992;76(6):338-41.
6. Laurell CG, Wickstrom K, Zetterstrom C, Lundgren B. Inflammatory response after endocapsular phacoemulsification or conventional extracapsular lens extraction in the rabbit eye. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(4):401-4.
7. Laurell CG, Zetterstrom C, Lundgren B. Phacoemulsification and lens implantation in rabbit eyes: capsular bag versus ciliary sulcus implantation and 4.0 versus 7.0 mm capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(2):230-6.
8. Keeting PE, Lysz TW, Centra M, Fu SC. Prostaglandin biosynthesis in the rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(8):1083-6.
9. Fleisher LN. Effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism on endotoxin-induced ocular inflammation. *Curr Eye Res* 1988;7(3):321-7.
10. Fleisher LN, McGahan MC. Endotoxin-induced ocular inflammation increases prostaglandin E2 synthesis by rabbit lens. *Exp Eye Res* 1985;40(5):711-9.
11. Tsuboi S, Tsujioka M, Kusube T, Kojima S. Effect of continuous circular capsulorhexis and intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Arch Ophthalmol* 1992;110 (8):1124-7.
12. Miyake K, Asakura M, Kobayashi H. Effect of intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol* 1984;98(4):451-5.
13. Nishi O, Nishi K, Sakka Y, Sakuraba T, Maeda S. Inter-capsular cataract surgery with lens epithelial cell removal. Part IV: Capsular fibrosis induced by poly(methyl methacrylate). *J Cataract Refract Surg* 1991;17(4):471-7.
14. Nishi O, Nishi K. Disruption of the blood-aqueous barrier by residual lens epithelial cells after intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg* 1992;23(5):325-9.