

Piśmiennictwo

1. Castro-Munedo F.: *Development of a spontaneous permanent cell line of rabbit corneal epithelial cells that undergoes sequential stages of differentiation in cell culture.* J. Cell Science, 1994, 107, 2343-2351.
2. Chan K.Y., Haschke R.H.: *Epithelial-stromal interactions: specific stimulation of corneal epithelial cell growth in vitro by a factor from cultured stromal fibroblasts.* Exp. Eye Res., 1983, 36, 231-246.
3. Ebato B., Friend J., Thoft R.: *Comparison of central and peripheral human corneal epithelium in tissue culture.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28, 1450-1456.
4. Geggel H.S., Friend J., Thoft R.A.: *Collagen gel for ocular surface.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1985, 26, 901-905.
5. Jumblatt M.M., Neufeld A.H.: *A tissue culture assay of corneal epithelial wound closure.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1986, 27, 8-13.

6. Lamprecht J.: *Symmetric and asymmetric cell division in rat corneal epithelium.* J. Cell. Tiss. Kin., 1990, 23, 303-308.
7. Skopiński P., Żmijewski M., Portacha L., Zamłyńska A., Przyłuski J.: *Ultrastructural observations of nuclear bodies in the epithelial cells of human conjunctiva.* Folia Histochem. Cytobiol., 1993, 4, 201-205.
8. Spurr A.R.: *A low-viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy.* J. Ultrastruct. Res., 1969, 26, 31-43.
9. Vanable J., Coggeshall R.: *A simplified lead citrate stain for use in electron microscopy.* J. Cell Biol., 1965, 25, 407-408.
10. Watson H.L.: *Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals.* J. Biophys. Biochem. Cytol., 1958, 4, 475-478.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 kwietnia 1998 r. (666)

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1998, 100 (6): 359-362
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Badania nad wpływem środków hamujących aktywność i powstawanie wolnych rodników tlenowych na gojenie się doświadczalnego owrzodzenia rogówki

Streszczenie pracy doktorskiej

Evaluation of the effect of substances inhibiting the activity and generation of free oxygen radicals on the healing of experimental corneal ulceration

Doctor's thesis summary

Piotr Kawa

Abstract: The purpose of this study was to evaluate healing of experimental corneal ulceration induced by thermal injury after applying dimethylsulfoxide (DMSO) and sodium citrate. 48 rabbits after corneal ulceration were divided into 4 groups treated with: 50% DMSO, 10% sodium citrate, both and saline as control. Healing of the corneal ulcer was evaluated by clinical observation, planimetry of the corneal ulcers and the chemiluminescence of the corneas. Faster healing, smaller surface of the ulceration in groups treated with DMSO, sodium citrate comparing to control was observed on the 3rd and 6th day after injury.

Słowa kluczowe: oparzenie termiczne, rogówka, antyoksydanty, chemiluminescencja

Key words: thermal injury, cornea, antioxidants, chemiluminescence

Wolne rodniki, od dawna znane w chemii, uzyskały w ostatnim czasie istotne znaczenie w biologii i w medycynie. Stało się to z jednej strony z uwagi na zastosowanie wielu nowych metod ich wykrywania, z drugiej zaś z powodu poznania ich roli i działania w zdrowych i chorych organizmach. Nadmierna produkcja wolnych rodników tlenowych lub obniżenie aktywności mechanizmów zabezpieczających przed ich szkodliwym działaniem może prowadzić do uszkodzenia tkanki (8). Ostatnio ukazały się doniesienia na temat udziału reaktywnych form tlenu (RFT) w uszkodzeniu rogówki (1-6). W procesach zapalnych rogówki, niezależnie czy czynnikiem uszkadzającym jest zakażenie bakteryjne, uraz termiczny czy chemiczny dochodzi do migracji komórek żer-

nich – granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów, które uwalniają wolne rodniki tlenowe w procesie tzw. „wybuchu oddechowego”. Stwierdzono, że nadmiar wolnych rodników tlenowych może prowadzić do degradacji włókien kolagenowych, co klinicznie może odpowiadać owrzodzeniu rogówki. Zmiany te polegają na powstawaniu krzyżowych wiązań włókien kolagenowych, co jest związane z przejściem frakcji kolagenu rozpuszczalnego w wodzie w kolagen nierozpuszczalny. Zaobserwowano, że zarówno komórki nabłonka, jak i śródbłonna wyizolowanej rogówki o wiele dłużej zachowują swoją żywotność w obecności zmiataczy wolnych rodników (5, 15, 16). Wyniki badań sugerują negatywny wpływ wolnych rodników tlenowych na komórki śródbłonna rogówki oraz pozostałych struktur tej tkanki oka. Skłoniły one do poszukiwania sposobów leczenia owrzodzenia rogówki z zastosowaniem przeciwutleniaczy i środków hamujących powstawanie wolnych rodników (1-4, 12, 13).

Materiał i metodyka

Do badań doświadczalnych użyto 48 królików białych o wadze 2,5-3,5 kg. Znieczulane były miejscowo

Z I Kliniki Okulistyki AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Zagórski

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Dr med. Piotr Kawa
Katedra i Klinika Chorób Oczu AM
ul. Chmielna 1
20-079 Lublin

Komunikat

Uprzejmie przypominamy, że

XXIV Sympozjum Retinologiczne, odbędzie się
w **Poznaniu w dniach 8-10 kwietnia 1999 r.**

Termin zgłoszeń upływa 31 grudnia 1998 r.

Zgłoszenia prosimy przesyłać na adres:

Komitet Organizacyjny
Katedra i Klinika Okulistyki
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań

Tabela I: Zestawienie średnich wielkości powierzchni owrzdzenia rogówek (w mm²) w zależności od rodzaju leku w 3. i 6. dniu obserwacji

Table I: Mean corneal ulcer area (mm²) in all groups on the 3rd and 6th day of follow-up

Grupa Group	Liczba królików Number of rabbits [n]	$\bar{x} \pm SD$ [mm ²] (3. dzień obserwacji 3rd day of follow-up)	$\bar{x} \pm SD$ [mm ²] (6. dzień obserwacji 6th day of follow-up)	Poziom istotności Significance level
CYTR	6	16,00±7,76	8,17±4,10	p<0,05
DMSO	6	16,16±7,71	6,67±3,44	p<0,05
DMSO+CYTR	6	13,33±7,03	5,83±3,11	p<0,05
Grupa kontrolna Control group	6	27,33±8,03	22,17±2,79	p>0,05

Tabela II: Zestawienie średnich wartości wskaźników chemiluminescencji po podaniu luminolu w zależności od podawanego leku w 3. i 6. dniu obserwacji (×10³ impulsów/minutę)

Table II: Mean values of chemiluminescence of the corneas after adding luminol in all groups on the 3rd and 6th day of follow-up (×10³ impulses/minute)

Grupa Group	CYTR [$\bar{x} \pm SD$] (n=6)	DMSO [$\bar{x} \pm SD$] (n=6)	DMSO+CYTR [$\bar{x} \pm SD$] (n=6)	Grupa kontrolna Control group [$\bar{x} \pm SD$] (n=6)
3. dzień obserwacji 3rd day of follow-up	98,06±59,00	105,94±74,00	75,86±45,00	180,69±108,00
6. dzień obserwacji 6th day of follow-up	114,04±68,00	129,48±75,00	113,88±65,00	199,89±122,00

Alcainą (firmy Alcon) oraz iniekcją domięśniową ketaminy w dawce 50 mg/kg. Następnie przez 7 sekund oparzano termicznie rogówkę oka prawego za pomocą bagietki szklanej średnicy 6 mm i o temperaturze około 107-108°C. Pomiaru temperatury dokonano za pomocą elektronicznego termometru EMT-08, o zakresie pomiaru od 50 do 200°C. Ze względu na zakraplane do worka spojówkowego leki zwierzęta podzielono na cztery grupy, w których znajdowało się po 12 królików. W I grupie 12 zwierzętom zakraplano 6 razy dziennie 10-proc. roztwór wodny cytrynianu (CYTR) sodu o pH=7,4. W II grupie 12 zwierzętom 6 razy dziennie zakraplano 50-proc. wodny roztwór dwumetylosulfotenu (DMSO) – selektywny zmiatacz rodnika wodorotlenowego. W III grupie 12 zwierzętom 6 razy dziennie zakraplano obydwa wyżej wymienione związki (DMSO+CYTR).

Czwarta grupa tworzyła grupę kontrolną, w której królikom zakraplano roztwór soli fizjologicznej. Wszystkim zwierzętom 2 razy dziennie podawano do worka spojówkowego 0,3-proc. roztwór Gentamycyny w celu uniknięcia wtórnej infekcji. Zwierzęta codziennie badano w biomikroskopie, rogówki barwiono 0,1-proc. roztworem fluoresceiny i oceniano wielkość ubytku. W 3. i 6. dniu po oparzeniu wykonano zdjęcia rogówek królików. Wielkość powierzchni ubytku rogówki na zdjęciu określano w mm² za pomocą wykalibrowanej siatki. W 3. i 6. dniu po oparzeniu od 6 zwierząt z każdej grupy pobrano rogówki za pomocą trepanu średnicy 10 mm i umieszczono je w plastikowej folcie zawierającej 0,5 ml wody destylowanej. Rogówki były przechowywane w pojemniku z lodem do momentu wykonania chemiluminescencji wg metody podanej przez Chusid i Shea przy życiu

spektrofotometru Beckman LS 6000 TA (7). Przebieg gojenia oceniano na podstawie: 1) obserwacji klinicznych, które prowadzono codziennie przez 6 dni, 2) pomiarów wielkości owrzdzenia rogówki w 3. i 6. dniu po oparzeniu za pomocą zdjęcia rogówek i wykalibrowanej siatki nanoszonej na zdjęcia, 3) pomiarów chemiluminescencji rogówki badanej w 3. i 6. dniu obserwacji.

Wyniki

Wykazano, że w grupach I, II i III (tzn. u królików, którym zakraplano CYTR, DMSO, DMSO+CYTR) średnia wielkość powierzchni owrzdzenia w 3. i 6. dniu obserwacji była istotnie mniejsza w porównaniu ze średnią wielkością powierzchni owrzdzenia w grupie kontrolnej (p<0,05), natomiast pomiędzy grupami nie były to różnice istotne statystycznie. Średnia wielkość powierzchni owrzdzenia rogówki w 6. dniu obserwacji istotnie zmniejszyła się w grupie I, II, III w porównaniu ze średnią powierzchnią owrzdzenia w tych grupach w 3. dniu obserwacji (p<0,05). W grupie kontrolnej nie była to różnica istotna statystycznie (p>0,05).

W badaniu chemiluminescencji rogówek w 3. i 6. dniu obserwowano znacznie niższy średni wskaźnik chemiluminescencji w grupach I, II i III w porównaniu ze średnim wskaźnikiem chemiluminescencji w grupie kontrolnej (p<0,05). W badanych grupach I, II i III obserwowano różnice pomiędzy średnimi wartościami wskaźnika chemiluminescencji rogówek, lecz nie były to różnice istotne statystycznie (p>0,05). Średnie wartości wskaźników chemiluminescencji dla poszczególnych grup były większe w 6. dniu w porównaniu ze średnimi wskaźni-

kami dla odpowiednich grup w 3. dniu obserwacji, ale tylko w grupie III były to różnice istotne statystycznie.

Mniejszy średni wskaźnik chemiluminescencji w grupach królików, którym zakraplano CYTR, DMSO i DMSO+CYTR w porównaniu ze średnim wskaźnikiem w grupie kontrolnej odpowiadał mniejszej średniej powierzchni owrzdzenia rogówki w tych grupach w porównaniu z grupą kontrolną.

Omówienie

Przedstawione wyniki badań wykazują, że zastosowanie środków hamujących aktywność i powstawanie wolnych rodników, tj. CYTR, DMSO i obu związków jednocześnie, zmniejszało istotnie powierzchnię owrzdzenia i powodowało szybsze gojenie się doświadczonego owrzdzenia rogówki w porównaniu z grupą kontrolną. Skrypuch i Tokarewicz badali wpływ DMSO na przebieg gojenia się owrzdzenia rogówki wywołanego poparzeniem zasadą. Zaobserwowali oni znaczne zmniejszenie zmętnienia i owrzdzenia rogówki królików, u których zakraplano do oczu 20-proc. roztwór DMSO na metylcelulozie (13). Korzystny wpływ DMSO na przebieg gojenia owrzdzenia rogówki został potwierdzony w innych badaniach (14).

Ando i wsp. wykazali korzystny wpływ na przebieg zapalenia rogówki acetylowej pochodnej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) stosowanej w postaci kropli (4). Pfister i Paterson w swoich badaniach oceniali wpływ cytrynianu sodu na przebieg gojenia się owrzdzenia rogówki po oparzeniu zasadą i wyjaśnili mechanizm jego korzystnego działania w leczeniu tego schorzenia (10, 12). Obserwacje te zostały potwierdzone w innych badaniach (11).

W ostatnich badaniach Alio i wsp. wykazali niekorzystny wpływ antyoksydantów na przebieg bakteryjnego zapalenia rogówki królików (1). Autorzy sugerują, że zastosowanie przeciwutleniaczy w leczeniu aseptycznych stanów zapalnych ma korzystny wpływ, natomiast w przypadku zapalenia bakteryjnego może pogłębić uszkodzenie na skutek wytłumienia przeciwbakteryjnego działania wolnych rodników tlenowych.

W badaniu chemiluminescencji wykorzystuje się pomiar energii świetlnej uwalnianej przez wolne rodniki tlenowe, które jako związki wysoce reaktywne przechodzą w formy bardziej stabilne, uwalniając kwant światła. W badaniach własnych niższe średnie wartości wskaźników chemiluminescencji w grupach I, II i III odpowiadały mniejszym średnim powierzchniom owrzdzenia rogówek w tych grupach w porównaniu z grupą kontrolną. Tak więc, zastosowane przez nas środki zmniejszające aktywność i powstawanie wolnych rodników tlenowych przyspieszały gojenie się i zmniejszały powierzchnię owrzdzenia po oparzeniu termicznym rogówki. Średnia wartość wskaźnika chemiluminescencji w 6. dobie była wyższa niż w 3. dobie od oparzenia. Obserwacje te wymagają dalszych badań. Prawdopodobnie w 6. dobie gojenia mogą brać udział inne mechanizmy generujące wolne rodniki tlenowe. Cusid i Shea po raz pierwszy wykorzystali pomiar chemiluminescencji do oceny procesu zapalnego rogówek świnek morskich (7). Obserwowali obniżenie wskaźnika o ponad 70% po podaniu dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy.

Alio i wsp. obserwowali istotne zmniejszenie powierzchni owrzdzenia rogówki wywołanego oparzeniem zasadą oraz obniżenie wskaźnika chemiluminescencji po zakraplaniu środków zmniejszających uwalnianie wolnych rodników tlenowych w 5. dniu obserwacji (2). Według autorów reaktywne formy tlenu są wytwarzane głównie przez leukocyty obecne w ognisku zapalnym zarówno w procesie „wybuchu oddechowego”, jak również w czasie metabolizmu prostaglandyn. W innych badaniach, w których owrzdzenie rogówki było wywołane przez infekcję bakteryjną, obserwowali oni zmniejszenie wskaźnika chemiluminescencji, ale przy jednoczesnym powiększeniu nacisku zapalnego rogówek leczonych antyoksydantami (1).

Cusid natomiast obserwował w swoich badaniach zmniejszenie nacisku zapalnego i wskaźnika chemiluminescencji po zakraplaniu antyoksydantów w leczeniu zapalenia bakteryjnego rogówki (7). Wyniki przeprowadzonych przez nas badań potwierdzają korzystny wpływ środków hamujących powstawanie i aktywność wolnych rodników tlenowych na przebieg gojenia się owrzdzenia rogówki.

Piśmiennictwo

1. Alio J.L., Artola A., Serra A., Ayala M.J., Mulet M.E.: *Effect of topical antioxidant therapy on experimental infectious keratitis*. Cornea, 1995, 4, 175-179.
2. Alio J.L., Ayala M.J., Mulet E., Artola A., Bellot J.L., Ruiz-Moreno J.: *Treatment of experimental acute corneal inflammation with inhibitors of the oxidative metabolism*. Ophthalmic Res., 1993, 25, 331-336.
3. Alio J.L., Ayala M.J., Mulet M.E., Artola A., Ruiz J.M., Bellot J.: *Antioxidant therapy in the treatment of experimental acute corneal inflammation*. Ophthalmic Res., 1995, 27, 136-143.
4. Ando E., Ando Y., Inoue M., Morino Y., Kamata R., Okamura R.: *Inhibition of corneal inflammation by an acetylated superoxide dismutase derivative*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1990, 31, 1963-1967.
5. Artola A., Alio J.L., Bellot J.L., Ruiz J.M.: *Protective properties of viscoelastic substances (Sodium hyaluronate and 2% Hydroxymethylcellulose) against experimental free radical damage to the corneal endothelium*. Cornea, 1993, 12, 109-114.
6. Bilgihan K., Bilgihan A., Akata F., Hasanreisoglu B., Turkozan N.: *Excimer laser corneal surgery and free oxygen radicals*. Jpn. J. Ophthalmol., 1996, 40, 154-157.
7. Chusid M.J., Shea M.J.: *Quantitation of corneal inflammation by chemiluminescence*. Arch. Ophthalmol., 1986, 104, 1540-1544.
8. Fantone J.C., Ward P.A.: *Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions*. AJP, 1982, 107, 397-418.
9. Paterson C.A., Williams R.N., Parker A.V.: *Characteristics of polymorphonuclear leucocyte infiltration into the alkali burned eye and the influence of sodium citrate*. Exp. Eye Res., 1984, 39, 701-708.
10. Pfister R.R., Haddox J.L., Yuille-Barr D.: *The combined effect of citrate/ascorbate treatment in alkali-injured rabbit eyes*. Cornea, 1991, 10, 100-104.
11. Pfister R.R., Haddox J.L., Snyder T.L.: *Topical citrate inhibits the adherence of neutrophils to postcapillary venules*. Cornea, 1990, 9, 238-245.

12. Pfister R.R., Paterson C.A., Spiers J.W., Anderson-Hayes S.: *The efficacy of ascorbate treatment after severe experimental alkali burns depends upon the route of administration*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1980, 19, 1526-1529.
13. Skrypuch O.W., Tokarewicz A.C., Wills N.R.: *Effects of dimethyl sulphoxide on a model of corneal alkali injury*. Can. J. Ophthalmol., 1987, 22, 17-20.
14. Toczolowski J., Wolski T., Klamut-Sory K.: *Wpływ środków hamujących powstawanie rodników wodorotlenowych na gojenie się doświadczalnego owrzedzenia rogówki*. Klin. Oczna, 1992, 94, 83-85.
15. Yuen V.H., Zeng L.-H., Wu T.-W., Rootman D.A.: *Comparative antioxidant protection of cultured rabbit corneal epithelium*. Curr. Eye Res., 1994, 13, 815-818.
16. Zeng L.-H., Rootman D.S., Fung K.-P., Wu T.-W.: *Comparative cytoprotection of cultured corneal endothelial cells by water-soluble antioxidants against free-radical damage*. Cornea, 1995, 14, 509-514.

Praca wpłynęła do Redakcji 17 marca 1998 r. (658)

Komunikat

Zapraszamy do udziału w **III Sympozjum Sekcji Informatyki Medycznej PTO**, które odbędzie się w **Pułtusk w dniach 27-29 maja 1999 r.**

Tematyka Sympozjum:

- Badania diagnostyczne w okulistyce wspomagane techniką komputerową
- Wykorzystanie nowoczesnej aparatury do oceny działalności leków okulistycznych
- Tematy wolne

Wszelkich informacji udziela **Komitet Organizacyjny Sympozjum:**

Klinika Okulistyczna CMKP
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa
tel./fax: (022) 629 71 09

Koszty uczestnictwa:

- dla członków sekcji – 80 PLN
- dla pozostałych osób – 90 PLN

Nr konta:

Sekcja Informatyki Medycznej PTO
Klinika Okulistyczna CMKP
II O/PKO BP Warszawa
10201026-192213-270-1-PLN

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1998, 100 (6): 363-368
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Topografia rogówki przed i po keratotomii radialnej

Corneal topography before and after radial keratotomy

Joanna Stafiej, Józef Kałużny, Ewa Kropińska

Purpose: Evaluation of corneal topography of patients examined before and after radial keratotomy.

Material and methods: There were 23 patients (40 eyes) examined at our department. The corneal shape was evaluated by use of EYE-SYS company equipment.

Results: Postoperatively marked flattening of the central cornea was noticed with hypercorrection which decreased during postoperative period up to six months. Good postoperative results persisted after 18 months. Additional corneal incisions during RK decreased astigmatism effectively.

Conclusion: Examination and corneal shape analysis before and after RK enabled an objective and quantitative evaluation of this procedure.

Słowa kluczowe: topografia rogówki, chirurgia refrakcyjna, keratotomia radialna, niezborność rogówkowa

Key words: corneal topography, refractive surgery, radial keratotomy, corneal astigmatism

W związku z rozwojem chirurgii refrakcyjnej w ostatnich 20 latach wzrosło zainteresowanie metodami oceny przedniej powierzchni rogówki. Pojawiło się komputerowe badanie topografii rogówki, stanowiące znaczny postęp w stosunku do znanej od stu lat keratometrii i nieco młodszej fotokeratometrii. Keratometr, który nadal znajduje najbardziej powszechne zastosowanie, ma jednak parę ograniczeń. Mierzy on tylko cztery punkty zlokalizowane w około 3-milimetrowej strefie optycznej wzdłuż dwóch prostopadłych osi. Informacje jakie uzyskuje się dzięki użyciu fotokeratometru mają zaś charakter jedynie jakościowy, stwierdza się tu tylko występowanie nieprawidłowości w kształcie rogówki. Wideokeratografia komputerowa (CVK) wprowadzona do praktyki klinicznej na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych niesie ze sobą znacznie większą liczbę informacji. W systemie EYE-SYS rejestruje się odbicie ok. 6 tysięcy punktów z powierzchni rogówki,

które następnie analizuje układ komputerowy. W efekcie uzyskuje się mapy barwne dokładnie obrazujące topografię rogówki. Ta nowa metoda diagnostyczna jest obecnie wykorzystywana przede wszystkim do oceny stożka rogówki, niezborności, przy doborze soczewek kontaktowych oraz monitorowaniu zmian topografii rogówki po operacjach zaćmy, keratoplastyce i po zabiegach refrakcyjnych. Dzięki dostarczaniu precyzyjnych danych, co do powierzchni rogówki, CVK pozwala na lepszą kwalifikację do zabiegów refrakcyjnych, wykrucie wczesnych stadiów stożka rogówki bądź rogówki kulistej, co stanowi przeciwwskazanie do operacji refrakcyjnych. Metoda ta ma także duże znaczenie dla samego planu zabiegu. W przypadku keratotomii radialnej (KR) pozwala ustalić średnicę części optycznej, liczbę, głębokość i rozłożenie nacięć, a także prognozować ostateczny wynik. Wiadomo, że w przypadkach rogówek płaskich efekt KR jest mniejszy niż w bardziej wypukłych (4, 5, 8). Po wykonaniu KR przebudowa rogówki trwa do jednego roku, a nawet dłużej (1). CVK, umożliwiając precyzyjne śledzenie zmian ukształtowania rogówki, pozwala na ocenę przebiegu gojenia po operacjach refrakcyjnych. Celem niniejszej pracy jest analiza topografii rogówki przed i po KR w materiale własnym, a także ocena przydatności CVK do tego celu.

Z Kliniki Okulistycznej AM w Bydgoszczy
Kierownik: prof. dr hab. Józef Kałużny

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Lek. med. Joanna Stafiej
ul. Podhalańska 7/47
85-132 Bydgoszcz