

Sitozin Arabinozide Bağlı Gelişen Oküler Toksikite

OCULAR TOXICITY DUE TO CYTOSINE ARABINOSIDE

Dr. Ayça SARI,^a Dr. Özer DURSUN,^a Dr. Selma ÜNAL,^b Dr. Ufuk ADIGÜZEL^a

^aGöz Hastalıkları AD, ^bPediyatri AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

Özet

Lenfoma ve akut nonlenfositik lösemi tedavisinde kullanılan Sitozin arabinozide (Ara-C) bağlı gelişen miyelosupresyon, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve oküler toksisite gibi yan etkiler ilacın dozuna ve tedavi süresinin uzunluğuna bağlı olarak farklı şiddetlerde görülebilmektedir. Yüksek doz Ara-C tedavisinde yaklaşık %40-80 oranında görülen ve konjonktivada kızarıklık, santral punktate epitelyal keratit, refraktil epitelyal mikrokistler, subepitelyal opasite, kornea ödemi bulgularıyla ortaya çıkan oküler toksisite bulguları genellikle ilacın kesilmesini takiben spontan düzelmektedir. Gerek hastaların subjektif yakınmalarını gidermek, gerekse toksisite gelişiminin profilaksisi için topikal kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır. Bu çalışmada akut miyeloblastik lösemiye bağlı yüksek doz Ara-C tedavisi alan bir çocuk hastada gelişen oküler toksisite bulguları ve tedavisi tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sitozin arabinozid; toksisite; keratit

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007, 16:279-281

Abstract

Cytosine arabinoside (Ara-C) is an antineoplastic agent used in the treatment of lymphoma and acute nonlymphocytic leukemia. The severity of side effects like myelotoxicity, central nervous system, gastrointestinal system and ocular toxicity depends on the dosage and duration of the Ara-C therapy regime. Ocular toxicity findings like conjunctival hyperemia, central punctate epithelial keratitis, refractile epithelial microcyts, subepithelial deposits and corneal edema might be seen in 40-80% of the patients receiving high dose Ara-C treatment, and usually resolves spontaneously following cessation of the regimen. Topical corticosteroid drops are used both for relieving patients' subjective complaints and prophylaxis of the ocular toxicity. Here we discuss the findings and the treatment of ocular toxicity due to high dose Ara-C in a child patient with acute myeloblastic leukemia.

Key Words: Cytarabine; toxicity; keratitis

Sitozin arabinozid (Ara-C) çeşitli hematolojik malignitelerin tedavisinde tek başına ya da diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılan etkili bir antineoplastik ilaçtır.¹ Özellikle akut non-lenfositik lösemi tedavisinde yüksek dozlarda (>2 g/m², 12 saatte bir) kullanılan Ara-C'ye bağlı pek çok yan etki görülebilmektedir. Hafif şiddette gastrointestinal sistem toksisitesi ve miyelosupresyon standard doz Ara-C tedavisi ile de görülebilmekte iken, serebral/ serebellar

toksikite, ciddi miyelosupresyon, şiddetli gastrointestinal sistem toksisitesi, dermatotoksikite ve oküler toksisite özellikle yüksek doz tedavisi ile ortaya çıkmaktadır.²

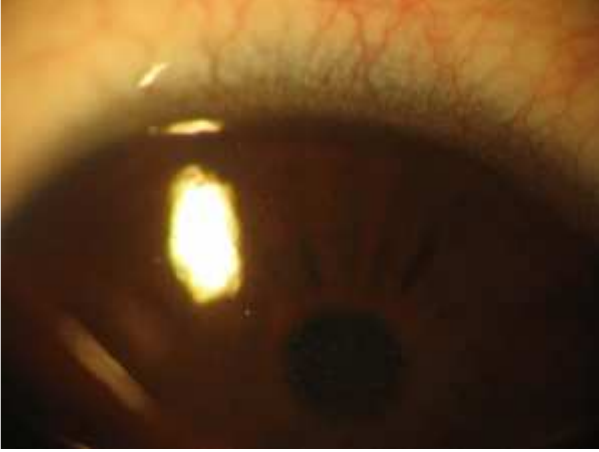
Ara-C'ye bağlı görülen oküler toksisite konjonktival kızarıklık, santral punktate epitelyal keratit, refraktil epitelyal mikrokistler, subepitelyal opasite, korneal ödem ve azalmış görme keskinliği bulgularıyla karşımıza çıkabilmektedir.^{3,4} Korneal ve konjonktival yan etkilerin çoğu spontan düzelmekle birlikte fotofobi, şiddetli sulanma ve ağrı gibi şikayetlerin eşlik etmesi sıklıkla tedaviyi gerektirmektedir.

Bu çalışmada akut miyeloblastik lösemiye bağlı yüksek doz Ara-C tedavisi alan bir çocuk hastada gelişen oküler toksisite bulguları ve tedavisi tartışılmıştır.

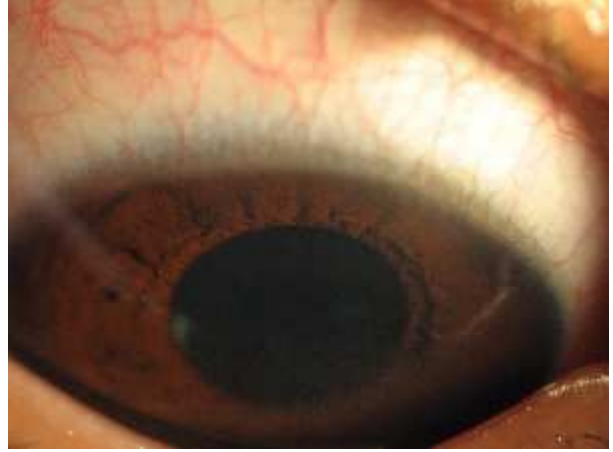
Geliş Tarihi/Received: 30.01.2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.03.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayça SARI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, MERSİN
aycasari@mersin.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri



a) Sağ göz

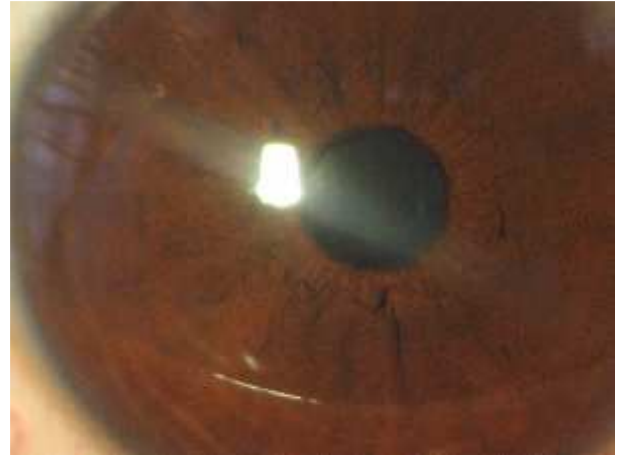


b) Sol göz

Resim 1. İlk muayenede saptanan korneal subepitelyal depozitler.

Olgu Sunumu

Akut miyeloblastik lösemi-M4 tanısı alarak, pediatri bölümünce AML-BFM kemoterapi protokolü başlanan ve protokol gereği 3 g/m² (12 saat arayla) sitozin arabinozid tedavisi verilen 4 yaşındaki erkek hastada, tedavisinin 3. gününde her 2 gözde şiddetli sulanma, fotofobi, batma ve bulanık görme şikayetleri gelişmiştir. Öyküsünden, protokolünde bulunan topikal deksametazon tedavisinin, Ara-C blokları bitmeden kesildiği öğrenilen hastanın görme keskinliği değerlendirilememiş, biyomikroskopik muayenesinde her 2 gözde konjonktival hiperemi, yaygın korneal punktat epitelyopati ve subepitelyal depozitler görülmüştür (Resim 1 a, b). Ailesinden “bilgilendirilmiş olur” alınan hastanın fundus ve diğer ön segment bulguları doğal olarak değerlendirilmiştir. Hastada yüksek doz Ara-C'ye bağlı oküler toksisite geliştiği düşünülerek topikal deksametazon 1mg/ml, 5x1 dozda başlanmıştır. Topikal tedavinin 3. gününde yapılan kontrol muayenesinde sulanma, fotofobi ve ağrı şikayetlerinin ve muayene bulgularının her 2 gözde de gerilemeye başladığı, altıncı gününde ise tümüyle kaybolduğu (Resim 2) görülmüştür. Kontrol muayenesinde de görme keskinliği değerlendirilemeyen hastanın subjektif olarak bu şikayetinin de düzeldiği öğrenilmiş, takiben 7. günde topikal deksametazon tedavisi kesilmiştir.



Resim 2. Topikal tedavinin 6. gününde sol göz korneasındaki depozitler tümüyle kaybolmuştur.

Tartışma

Sitozin arabinozid, DNA sentezinin inhibisyonunu sağlayarak antineoplastik etki gösteren bir antimetabolittir.¹ Lenfoma ve akut nonlenfositik lösemi tedavisinde kullanılan Ara-C'ye bağlı gelişen yan etkiler ilacın dozuna ve tedavi süresinin uzunluğuna bağlı olarak farklı şiddetlerde görülebilmektedir.² Yüksek doz Ara-C tedavisinde yaklaşık %40-80 oranında görülen oküler toksisite, ilacın gözyaşına geçerek konjonktivada ve korneada epitelyal DNA sentezini inhibe etmesiyle ortaya çıkan inflamasyon sonucu gelişmektedir.⁴⁻⁶ Genellikle ilacın kesilmesini takiben spontan düzelebilen

toksisite bulguları, gözde sulanma, fotofobi, görme keskinliğinde azalma ve ağrı gibi subjektif yakınmalara neden olabilmektedir. Bu durumda başlanacak olan topikal kortikosteroid tedavisi semptom ve bulguların gerilemesini sağlamaktadır. Profilaktik topikal kortikosteroid (%1 prednizolon) ile oküler toksisite insidansının ve oluşan toksik tablodaki semptomların şiddetinin azaltılması mümkün olabilmektedir.^{2,7} Ayrıca Ara-C ile kompetitif inhibisyona giren deoksitimidinin de benzer şekilde profilaksizde kullanılabileceği gösterilmiştir.^{8,9} Higa ve ark. oküler toksisite insidansının azaltılmasında topikal kortikosteroidler ile suni gözyaşı preparatlarının etkinliklerini eşit olarak değerlendirmişlerdir.¹⁰ Matteucci ve ark. ise topikal deksametazon ve diklofenak preparatlarının birlikte kullanımının tek başına deksametazon kullanımına kıyasla çok daha etkili bir profilaktik etki sağladıklarını bildirmişlerdir.¹¹ Topikal deksametazonun kornea epitelinden penetrasyonu prednizolona göre daha yüksektir ve antiinflamatuvar etkinliğinin de daha fazla olmasından dolayı Ara-C'ye bağlı oküler toksisite profilaksisinde ya da oluşmuş yan etkilerin tedavisinde tercih edilmelidir.¹²

Yüksek doz Ara-C blokları içeren kemoterapi protokollerinde, Ara-C'ye bağlı oküler toksisitenin önlenmesi için, topikal deksametazonun 6x1 dozda, esas tedaviden 24 saat önce başlanması ve tedavi bitiminden 24 saat sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Bu olgu sunumunda, aslında nadir olmayan Ara-C'ye bağlı gelişen oküler yan etkilerin, doğru yapılacak bir profilaktik tedavi ile önlenebileceği vurgulanmak istenmiş, ayrıca bu

tür malignite tedavilerini yapan uzman hekimler ile oftalmologlara bu yan etkinin bir kez daha hatırlatılması amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 88; 754-5.
2. Stentoft J. The toxicity of cytarabine. *Drug Saf* 1990;5:7-27.
3. Barletta JP, Fanous MM, Margo CE. Corneal and conjunctival toxicity with low-dose cytosine arabinoside. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:587-8.
4. Ritch PS, Hansen RM, Heuer DK. Ocular toxicity from high-dose cytosine arabinoside. *Cancer* 1983;51:430-2.
5. Graves T, Hooks MA. Drug induced toxicities associated with high dose cytosine arabinoside infusions. *Pharmacotherapy* 1989; 9:23-8.
6. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, Phillips GL, Karanes C, Herzig GP. High dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood* 1983;62:361-9.
7. Lass JH, Lazarus HM, Reed MD, Herzig RH. Topical corticosteroid therapy for corneal toxicity from systemically administered cytarabine. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:617-21.
8. Lazarus HM, Hartnett ME, Reed MD, Murphy BF, Lass JH. Comparison of the prophylactic effects of 2-deoxycytidine and prednisolone for high dose intravenous cytarabine-induced keratitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 476-80.
9. Lazarus HM, Imperia PS, Botti RE, Mack RJ, Lass JH. An invitro method which assesses corneal epithelial toxicity due to antineoplastic, preservative and antimicrobial agents. *Lens Eye Toxic Res* 1989; 6: 59-85.
10. Higa GM, Gockerman JP, Hunt AL, Jones MR, Horne BJ. The use of prophylactic eye drops during high dose cytosine arabinoside therapy. *Cornea* 1991;68:1691-3.
11. Matteucci P, Carlo-Stella C, Di Nicola M, et al. Topical prophylaxis of conjunctivitis induced by high dose cytosine arabinoside. *Haematologica* 2006; 91:255-7.
12. McGhee CN. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 1992;76:681-4.