

İdarubisine bağlı ani kardiyak arrest: Bir vaka takdimi

İbrahim Bayram¹, Oğuz Canan¹, Atila Tanyeli², Sevcan Erdem¹

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Bayram İ, Canan O, Tanyeli A, Erdem S. (Department of Pediatrics, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey). Idarubicin related cardiac arrest: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 284-286.

Idarubicin is a derivative of anthracyclines and has the same cytotoxicities. Toxic effects of idarubicin on the heart are acute and chronic, but it is less cardiotoxic than other anthracyclines. We present a case who experienced cardiac arrest during intravenous infusion of idarubicin. A 14-month old boy, diagnosed AML-M1, had been under chemotherapy treatment for six months. He was lost to follow-up after three cycles of chemotherapy. He was admitted to the hospital and diagnosed as relapse. He had cardiac arrest during the third dose of idarubicin and resuscitation was successful, but he was lost on the third day.

Key words: idarubicin, cardiotoxicity, childhood.

ÖZET: İdarubisin bir antrasiklin türevidir olup, sitotoksik etkisi ve yan etkileri benzerdir. Antrasiklinlerin kalp üzerine toksik etkileri akut ve kronik olarak görülebilmektedir. İdarubisinin bu etkisi diğer türevlere göre düşük oranda meydana gelmektedir. Bu yazıda idarubisin venöz yolla puşe yapılırken ani kalp durması olan bir vaka sunulmuştur. On dört aylık erkek hasta, altı aylıktan itibaren akut miyeloblastik lösemi (AML-M1) tanısı alarak kemoterapisi başlandı. Üç kür kemoterapi alan hasta dört ay aile tarafından kontrole getirilmedi. Ateş, ishal, kusma nedeniyle tekrar getirildi. Yapılan incelemeler sonucunda rölaps saptanması üzerine olguya tekrar kemoterapi başlandı. Üçüncü doz idarubisin yapılırken ani kardiyak arrest gelişmesi üzerine hasta, yeniden canlandırıldı. Fakat üç gün sonra tekrar solunum ve dolaşım durması üzerine kaybedildi.

Anahtar kelimeler: idarubisin, kardiyak toksisite, çocukluk çağı.

Antrasiklinler, DNA'nın tek ve çift zincirinde kırıklar yaparak ve/veya hücre membranını ile doğrudan etkileşerek sitotoksik etki oluşturur¹⁻³. Akut toksisiteleri kemik iliği süpresyonu, mukozit, ishal, bulantı, kusma ve alopesidir. Bunun yanında deri, karaciğer, ösefagus, akciğer ve kalp üzerine de etkileri ortaya çıkabilir⁴. Kalp üzerine akut ve kronik etkileri vardır. Akut toksik etki, aritmi ve iletim anormallikleri ile karakteristiktir. Bununla birlikte sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olabilir. Bu olay 24 saati geçebilir ve iyileşmesi değişkenlik gösterebilir⁵. Antrasiklinlerin kronik etkileri kümülatif dozları ile ilişkilidir. Kümülatif doz; doksorubisin için 450 mg/m², daunorubisin için 700 mg/m² üstünde ise kardiyak toksisite riskinin arttığı belirtilmiştir^{6,7}. İdarubisin için

kümülatif güvenlik dozu belirlenememekle birlikte, 150 mg/m²'nin üstündeki toplam dozların tolere edildiği görülmüştür⁸. Bu yazıda, idarubisin intravenöz yolla puşe yapılırken kardiyak arrest gelişen bir vaka sunulmuştur.

Vaka Takdimi

On dört aylık erkek hasta, altı aylıktan itibaren akut miyeloblastik lösemi (AML-M1) tanısıyla kemoterapi başlandı. Toplam üç kür kemoterapi sonrasında hasta, aile tarafından izleme getirilmedi. Dört ay kadar sonra; ateş, ishal ve kusma nedeniyle acil polikliniğine başvuran hasta Pediyatrik Hematoloji Onkoloji Servisi'ne yatırıldı. Yapılan incelemelerde hastanın rölaps olduğu saptandı. İlk fizik muayenesinde deride yaygın peteşi ve ekimotik lezyonları, akciğerde

dinlemekle ronkusler vardı. Karaciğeri 7 cm, dalağı 5 cm palpabldı. Hematokrit %29, lökosit sayısı 83.000/mm³, trombosit sayısı 77.000/mm³ idi. Periferik kan yaymasında %80 oranında blastik hücreler görüldü. Akciğer grafisinde bilateral retikülo-nodüler infiltrasyonları vardı. Serum ürik asit 10.2 mg/dl ve laktik dehidrogenazın 1727 U/L olması dışındaki değerleri normaldi. Telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografide patoloji saptanmadı. Diğer laboratuvar bulguları normal sınırlardaydı. Viral serolojik inceleme sonuçlarında özellik yoktu.

Hastaya, idarubisin 8 mg/m² (toplam doz 16.4 mg), citarabin 100 mg/m² (12 gün) ve etoposid 100 mg/m² 4, 5, 6. günde (üç gün), intratekal citarabin (bir gün) oluşan kemoterapi tekrar başlandı. Hastaya üçüncü doz idarubisin, periferik venden puşe yapılırken ani kardiyak arrest gelişti. Yapılan resüstasyona yanıt alınan hastaya bir süre hava ve kese (Ambu) ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı ve daha sonra ekstübe edildi. Kemoterapisine ara verildi. Akciğerlerinde dinlemekle kreptan rallerinin olması nedeniyle seftazidim 100 mg/kg/gün, amikasin 15 mg/kg/gün dozunda başlandı. Nazal oksijen desteğine devam edildi. Hastada üç gün sonra tekrar açıklanamayan kardiyopulmoner arrest gelişti. Fakat bu defa resüstasyona cevap vermedi ve eksitus kabul edildi. Aile postmortem izni vermedi.

Tartışma

Antrasiklinler, 3-4 haftada bir veya haftalık bolus enjeksiyon şeklinde veya altı saatten 96 saate kadar süren devamlı infüzyon şeklinde değişik dozlarda kullanılabilir. Antrasiklinlerin bilinen en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Antrasiklinler hematolojik maligniteler ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Fakat ilaçların kullanımı sırasında yüksek miyelotoksik etkileri yanında, kümülatif dozda miyokardiyal toksisite gelişebilmektedir⁹. Çocukluk çağı lösemi ve solid tümörlerinin tedavisinden birkaç yıl sonra bile gelişen konjestif kalp yetersizliği vakaları bildirilmiştir. Protokollerdeki doz düşürülerek antrasiklinlerin kardiyotoksisite riski azaltılabilir. Ancak bu da tedavi protokolünün etkinliğini azaltmaktadır. Birçok antrasiklin türevlerinin geliştirilmesindeki amaç, kardiyak toksisiteyi azaltmaktır¹⁰⁻¹². Pouna ve arkadaşlarının¹³ kobaylarda yaptığı bir çalışmada, antrasiklinlerin sol ventrikül işle-

vindeki değişiklikleri incelenmiş. Daunorubisin ve idarubisinin, doksorubisinden anlamlı olarak daha az kardiyotoksik olduğunu gözlemlemiştir. Piranbisin ve daunoksome'da ise anlamlı olarak kalp işlevinde değişiklik saptamamışlardır¹³. Platel ve arkadaşları¹⁴ sıçanlardan izole edilmiş kalp modellerinde antrasiklinlerin kardiyak etkisini incelemişler. Kardiyak toksisite, doksorubisine göre idarubisinle daha düşük risk saptamışlardır. Dolaşımdaki idarubisinin, doksorubisine oranla daha fazla kalp dokusu tarafından alınmasına rağmen kardiyak toksisitenin daha az oranda görüldüğünü bildirmişlerdir.

Sunduğumuz vakada daha önce yapılan kalp ile ilgili incelemelerde kardiyomyopati ve iletim bozukluğu yoktu. İdarubisin için tolere edilebilen kümülatif dozu (150 mg/m²)⁸ aşmamamıza rağmen kardiyak arrest gelişmesini, akut olarak iletim tipinde bozukluk oluşturmaya bağladık.

Kliniğimizde 1994 yılından itibaren idarubisin, 70'ın üzerindeki AML'li vakada ve 23 rölaps ve dirençli akut lenfoblastik lösemili vakada intravenöz puşe şeklinde kullanılmıştır. Ancak ilk defa akut kardiyak arrest geliştiği izlenmiştir. İdarubisin intravenöz bolus uygulamasında böyle bir etkisi literatürde bulunamamıştır. Sonuç olarak idarubisin, akut etkileri (büyük olasılıkla kalp iletim sistemi üzerine olan yan etkileri) de göz önüne alınarak intravenöz infüzyon şeklinde uygulama yapılmasını gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pommier Y, Leteultre F, Fesen MR, et al. Cellular determinants of sensitivity and resistance to DNA topoisomerase inhibitors. *Cancer Invest* 1994; 12: 530-542.
2. Cummings J, Anderson L, Willmott N, Smyth JF. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. *Eur J Cancer* 1991; 27: 532-535.
3. Goormaghtigh E, Ruyschaert JM. Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Biochim Biophys Acta* 1984; 779: 271-288.
4. Wong KY, Lampkin BC. Anthracycline toxicity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5: 93-97.
5. Singer JW, Narahara KA, Ritchie JL, et al. Time- and dose-dependent changes in ejection fraction determined by radionuclide angiography after anthracycline therapy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 945-948.
6. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard MW, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *Am J Med* 1977; 62: 200-205.

7. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710-717.
8. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2827-2834.
9. Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Wilkins, 2002: 237-308.
10. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the cardiology committee of the children's cancer study group. *Pediatrics* 1992; 89: 942-949.
11. Leondro J, Dyck J, Pope D, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1152-1156.
12. Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, et al. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics* 1994; 93: 433-437.
13. Pouna P, Bonoron-Adele S, Gouverneur G, et al. Development of the model of rat isolated perfused heart for the evaluation of anthracycline cardiotoxicity and its circumvention. *Br J Pharm* 1996; 117: 1593-1599.
14. Platel D, Pouna P, Bonoron Adele S, Robert J. Comparative cardiotoxicity of idarubicin and doxorubicin using the isolated perfused rat heart model. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 671-676.