

(23)

Zmiany w warstwie wodnej łez podczas leczenia cytostatykami

Alterations in tears aqueous layer during cytostatics treatment

Katarzyna Wojciechowska¹, Marzena Więckowska-Szakiel², Barbara Różalska², Piotr Jurowski³

¹ Klinika Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Goś

² Zakład Biologii Zakażeń Katedry Immunologii i Biologii Infekcyjnej Instytutu Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii Uniwersytetu Łódzkiego
Kierownik: prof. dr hab. n. biol. Barbara Różalska

³ Zakład Diagnostyki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr hab. n. med. Piotr Jurowski, prof. nadzw. UM w Łodzi

Streszczenie:

Cel: ocena zmian wydzielania łez i ich pH oraz aktywności lizozymu w warstwie wodnej łez podczas chemioterapii stosowanej w leczeniu raka płuca, piersi i jelita grubego.

Materiał i metody: w zależności od rodzaju chemioterapii 36 chorych podzielono na trzy grupy: grupa I – 12 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, leczonych wg schematu chemioterapii PE (cisplatyna, etopozyd), grupa II – 12 chorych na raka piersi, leczonych wg schematu FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), grupa III – 12 chorych na raka jelita grubego, leczonych wg schematu FU/LV (fluorouracyl, leukoworyna).

U wszystkich chorych wykonywano test Schirmera I, pomiar pH łez oraz test lizozymowy. Badania wykonywano przed chemioterapią oraz po 2., 4. i 6. cyklach leczenia.

Wyniki: w grupach I i II wykazano istotny statystycznie spadek wydzielania łez ($p < 0,001$), w grupie III natomiast – wzrost badanych wartości ($p < 0,001$). Odczyn pH płynu łzowego w grupach I i II obniżył się po 2. cyklu chemioterapii ($p < 0,001$). W kolejnych cyklach wartości pH nie uległy już istotnej zmianie, utrzymywał się odczyn lekko kwaśny. W grupie III od wdrożenia 2. cyklu leczenia uzyskano wzrost poziomu pH łez ($p < 0,001$), który utrzymywał się na takim poziomie końca prowadzonych badań. W teście lizozymowym wykazano istotne obniżenie aktywności lizozymu u chorych ze wszystkich badanych grup ($p < 0,001$) – największe u chorych z grupy leczonej wg schematu FAC.

Wnioski: badane cytostatyki wpływają niekorzystnie na stan warstwy wodnej filmu łzowego, powodując zmiany w jej wydzielaniu, a także na zmianę pH łez, powodując zmiany w kierunku pH bardziej kwaśnego (schemat PE i FAC) lub zasadowego (schemat FU/LV), ponadto obniżają aktywność lizozymu w warstwie wodnej łez. Zmiany parametrów filmu łzowego po terapii przeciwnowotworowej mogą mieć wpływ na zaburzenia homeostazy powierzchni oka i powikłania infekcyjne.

Słowa kluczowe:

warstwa wodna łez, test Schirmera, aktywność lizozymu, pH łez.

Summary:

Purpose: the aim of the study was to evaluate tears secretion, pH and lysozyme activity in tears aqueous layer during chemotherapy in lung, breast and bowel cancer.

Material and methods: 36 patients were enrolled to the study. Depending on the type of cancer and type of chemotherapy patients were divided into three groups. Group I (12 patients) diagnosed with non-small-cell lung cancer treated with PE schema (cisplatin, etoposide), Group II (12 patients) with breast cancer treated with FAC schema (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide), Group III (12 patients) with bowel cancer treated with FU/LV schema (fluorouracil, leucovorin).

In all the patients: Schirmer's I test, pH measurements and lysozyme test were performed. Patients were examined before chemotherapy, after 2nd, 4th, 6th cycle.

Results: In group I and II lowering of tears secretion ($p < 0.001$) was revealed. In group III there was higher tears secretion ($p < 0.001$). PH was lowered after 2nd chemotherapy course in group I and II. In further treatment pH value were in the same lower level as after the second course. In group III there was higher pH – more alkaline ($p < 0.001$) after 2nd cycle of treatment and it was on the same level to the end of the examination process.

Lowering of lysozyme activity in the tears film in all groups ($p < 0.001$) was established. The higher alterations of the lysozyme activity were observed in group treated with FAC schema.

Conclusions: Cytostatic treatment has major influence on tears aqueous layer causing alterations of tears secretions. PH alterations depending on type of chemotherapy was observed.

Lowering of lysozyme activity in tears was observed. All the deteriorations aggravate with duration of chemotherapy. Alterations of tears film parameters during chemotherapy may influence upon eye surface homeostasis and infectious complication.

Key words:

tears aqueous layer, Schirmer's test, lysozyme activity, tears pH.

Wstęp

Powszechnie wiadomo, że film łzowy składa się z trzech warstw. Jego frakcja zewnętrzna – tłuszczowa – wydzielana jest przez powiekowe gruczoły Meiboma. Pełni ona istotną rolę w utrzymywaniu prawidłowej grubości filmu łzowego, ułatwia jego rozprzeczanie po powierzchni oka, a przede wszystkim zapobiega nadmiernemu parowaniu leżącej pod nią warstwy wodnej (1). Środkową warstwę filmu łzowego stanowi frakcja wodna. Na całkowitą jej objętość składają się: tzw. komponenta podstawowa – część wydzielana w sposób stały w ilości 0,5–2,0 $\mu\text{l}/\text{min}$, oraz frakcja odruchowa – wydzielana znacznie obficie (2, 3). Za podstawowe wydzielanie warstwy wodnej łez odpowiedzialne są gruczoły łzowe dodatkowe – Wolfringa i Krausego (4). Największą ich liczbę zlokalizowano w obrębie istoty właściwej spojówki wzdłuż jej górnego załamka i górnego brzegu tarczki powiekowej (4). Gruczoł łzowy właściwy natomiast warunkuje sekrecję odruchową filmu łzowego. Dowiedziono, że w wyniku pobudzenia zakończeń czuciowych nerwu trójdzielnego wydzielanie części wodnej łez może wzrosnąć nawet stukrotnie (3, 4).

Jak potwierdzają liczne badania, warstwa wodna łez w 98% składa się z wody. Pozostałą jej część stanowią: elektrolity, hormony, rozpuszczona mucyna, białka, immunoglobulina IgA, lizozym, laktoferyna, czynniki wzrostu (4–6). Bogaty skład frakcji wodnej łez powoduje, że oprócz podstawowych funkcji dostarczania tlenu do nabłonka rogówki, usuwania substancji reszkowych oraz utrzymywania optycznie gładkiej przedniej powierzchni rogówki pełni ona istotną rolę przeciwbakteryjną.

Wewnętrzna warstwa łez – mucynowa – utworzona jest głównie przez śluzową wydzielinę komórek kubkowych spojówki. Przyjmuje się, że rola, jaką pełni warstwa mucynowa, polega na „kotwiczeniu” – mocowaniu – leżącej bardziej zewnętrznie warstwy wodnej, wychwytywaniu złuszczonej komórki nabłonka i mikroorganizmów oraz tworzeniu bariery immunologicznej poprzez zatrzymywanie ponad 30% wydzielniczej IgA zawartej we łzach (2, 4).

Na zmianę ilości filmu łzowego i jego składu może wpływać wiele czynników, w tym chemioterapia.

Ponieważ charakter działania cytostatyków jest antyproliferacyjny, skuteczność ich oddziaływania, a także powikłania po ich stosowaniu w głównej mierze dotyczą tkanek z dużą liczbą dzielących się komórek. W związku z powyższym można się spodziewać, że w narządzie wzroku objawy uboczne chemioterapii będą dotyczyły najaktywniejszego mitotycznie nabłonka powierzchni oka. Można również założyć, że konsekwencją oddziaływania leków cytostatycznych będą nieprawidłowości w budowie i funkcjonowaniu filmu łzowego, w tym głównie jego warstwy wodnej.

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest jednak danych nt. nieprawidłowości w poszczególnych składowych filmu łzowego w trakcie chemioterapii. Istnieją również sprzeczne doniesienia o występowaniu zarówno zespołu suchego oka (ZSO), jak i nadmiernego łzawienia. Brakuje publikacji, w których podjęto by próbę wyjaśnienia, jak funkcjonują mechanizmy zaburzeń filmu łzowego w zależności od tego, jaki rodzaj cytostatyków zastosowano. Biorąc pod uwagę powyżej przytoczone fakty oraz to, że wzrasta częstość występowania dolegliwości ocznych u chorych leczonych cytostatykami, podjęto badania na ten temat.

Cel

Celem pracy jest ocena zmian w wydzielaniu warstwy wodnej łez i w jej pH oraz aktywności lizozymu w warstwie wodnej łez podczas chemioterapii stosowanej w leczeniu raków płuca, piersi i jelita grubego.

Material i metody

Do chemioterapii uzupełniającej lub paliatywnej zakwalifikowano 36 chorych (72 oczu). W zależności od rodzaju nowotworu i typu chemioterapii podzielono ich na trzy grupy liczące po 12 osób – tab. I. Grupę kontrolną stanowili ci sami chorzy – pod uwagę brano wyniki uzyskane przed podaniem pierwszego cyklu chemioterapii.

Badana grupa Rozpoznanie/ Examined group diagnosis	Liczba chorych/ Patients number	Schemat chemioterapii/ odstęp między cyklami/ Chemotherapy schema/ time duration between cycles
Grupa I – rak płuca/ Group I – lung cancer	12	PE – cisplatin, etoposyd co 21 dni/ PE schema – cisplatin/etoposide, every 21 days
Grupa II – rak piersi/ Group II – breast cancer	12	FAC – fluorouracyl, doksorubicyna cyklofosfamid co 21 dni/ FAC – fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide every 21 days
Grupa III – rak jelita grubego/ Group III – bowel cancer	12	FU/LV – fluorouracyl, leucoworyna co 28 dni/ FU/LV – fluorouracil, leucovorin every 28 days

Tab. I. Podział badanych chorych na grupy.

Tab. I. Division examined patients on groups.

Badania okulistyczne obejmowały: pełne badanie okulistyczne oraz badania dodatkowe, w tym test Schirmera I, pomiar pH płynu łzowego oraz oznaczenie aktywności lizozymu.

Na przeprowadzenie badań okulistycznych uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/32/05/KB.

Badania okulistyczne wykonywano przed chemioterapią (B0) oraz po 2., 4. i 6. cyklach chemioterapii i oznaczano odpowiednio jako B2, B4, B6. U pacjentów z grup I i II badania wykonywano po kolejnych cyklach chemioterapii, tj. co 21 dni, a u pacjentów z grupy III – co 28 dni.

Wszystkie cytostatyki podawane były w dożylnym wlewie kroplowym.

Do wykonania testu Schirmera I stosowano jałowe paski bibuły filtracyjnej Whatmann nr 41 z podziałką, o wymiarach 5 x 35 mm – „Tear-Flo” (Rose Stone Enterprises USA).

Pasek bibuły zaginano pęsetą w oznaczonym fabrycznie miejscu i wprowadzano zaokrąglonym końcem do dolnej części załamka worka spojówkowego w $\frac{1}{3}$ odległości od skroniowego brzegu powieki. Po upływie 5 minut pasek bibuły „Tear-Flo” usuwano i odczytywano z podziałki długość zwilżonego odcinka w mm, licząc od miejsca zagięcia paska. Zwilżenie odcinka bibuły poniżej 15 mm traktowano jako obniżone wartości podstawowego i odruchowego wydzielania łez.

W celu oceny pH łez z dolnego załamka worka spojówkowego pobierano mikropipetą płyn łzowy, który następnie nakrapiano na barwny pasek wskaźnikowy do badania pH (pH Indica-

tor Strips 6,5–10,0, Merck Niemcy). Porównując uzyskany na badanym pasku kolor z załączoną miarką wskaźnikową barw, odczytywano poziom pH z dokładnością do 0,2. Wykonywano po dwa pomiary dla każdego oka, a z uzyskanych wyników wyliczano średnią dla każdego oka.

Do oznaczenia aktywności lizozymu w płynie łzowym użyto pasków testu Schirmera, umieszczonego na 5 minut w worku spojówkowym (pasek bibuły „Tear-Flo”, Rose Stone Enterprises USA). Nasączony łzami krążek o średnicy 5 mm odcinano od paska bibuły i umieszczano w studziencie 24-wellowej (Greiner Bio One, Niemcy), którą przechowywano w temperaturze -20°C do czasu wykonania badania. Pomiar aktywności lizozymu we łzach wykonywano po zebraniu próbek od wszystkich chorych, po sześciu cyklach chemioterapii. Z hodowli macierzystej *Micrococcus lysodeicticus* wykonywano posiewy redukcyjne na podłoża hodowlane Columbia agar z dodatkiem 2% odwłóknionej krwi baraniej i inkubowano przez 24 godziny w temperaturze 37°C . Za pomocą nefelometru przygotowywano zawiesiny bakterii *M. lysodeicticus* o gęstości 3×10^6 k/ml. Zawiesinę bakterii wysiewano na podłoża Columbia agar z dodatkiem 2% odwłóknionej krwi baraniej. W warunkach jałowych układano na podłoża po 6 krążków wyciętych z pasków bibuły „Tear-Flo”, nasączonych łzami chorych, oraz krążek kontrolny nasączony lizozymem (Sigma, USA) o stężeniu 5 mg/ml. Tak przygotowane płytki z wysianymi drobnoustrojami i nałożonymi krążkami bibuły inkubowano wieczkiem do góry przez 24 godziny w temp. 37°C . Aktywność lizozymu oceniano po 24 godzinach poprzez pomiar (w mm) średnicy strefy zahamowania wzrostu bakterii wskaźnikowych *M. lysodeicticus* wokół krążków. Z wykonanych trzech pomiarów wyliczano średnią dla każdego oka. Punkt odniesienia stanowił krążek nasączony roztworem lizozymu o stężeniu 5 mg/ml.

Do analizy statystycznej uzyskanych wyników zastosowano:

- porównując wyniki badań w czasie chemioterapii: nieparametryczny test Friedmana, a jako test post-hoc: test kolejności par Wilcoxon'a,
- porównując między sobą poszczególne schematy leczenia: nieparametryczny test Kruskala-Wallis'a, a jako test post-hoc: test U Manna-Whitney'a.

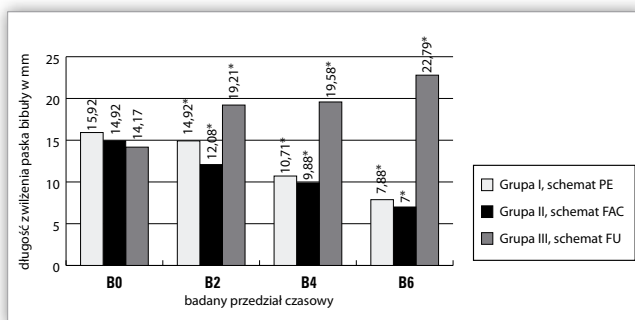
Za istotne statystycznie uznano te wyniki, dla których $p < 0,05$. Ze względu na małe liczebności grup wskaźników nie podawano w procentach, lecz przedstawiono w postaci frakcji.

Wyniki

Oceniając testem Schirmera I podstawowe i odruchowe wydzielanie łez, stwierdzono istotny statystycznie spadek ich wydzielania ($p < 0,001$) u pacjentów z grup I i II. U pacjentów z grupy III natomiast uzyskano systematyczny wzrost badanych wartości ($p < 0,001$) (ryc. 1.).

Dokonano porównań badanych grup pacjentów – między grupami I a II nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach testu Schirmera I w żadnym analizowanym przedziale czasu, w grupie III uzyskano istotnie wyższe wartości w porównaniu z wartościami w grupach I i II ($p < 0,001$).

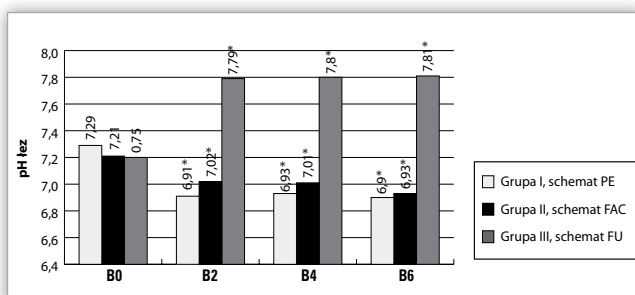
Po włączeniu 2. cyklu chemioterapii u pacjentów z grup I i II odczyn pH płynu łzowego istotnie się obniżył w porównaniu do wartości wyjściowej ($p < 0,001$). Po włączeniu kolejnych cykli chemioterapii wartości pH nie uległy już istotnej zmianie, utrzy-



Ryc. 1. Średnie wartości wydzielania łez – pomiar testem Schirmera I – u chorych leczonych wg różnych schematów chemioterapii w badanych przedziałach czasowych.

Fig. 1. Mean values of tears secretion in Shirmer's I test in patients treated with different chemotherapy schemas.

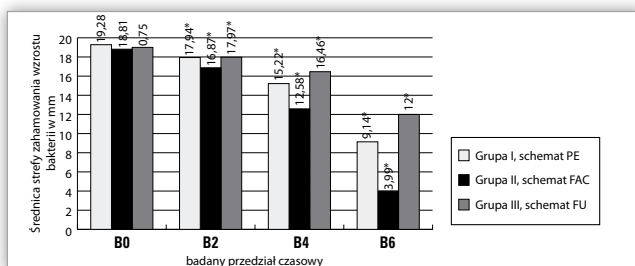
* różnica istotna statystycznie w badanej grupie/ statistically significant difference in examined group



Ryc. 2. Średnie wartości pH łez u chorych leczonych różnymi schematami chemioterapii w poszczególnych przedziałach czasowych.

Fig. 2. Mean values of tears pH in patients treated with different chemotherapy schemas.

* różnica istotna statystycznie w badanej grupie w stosunku do wartości wyjściowej B0/ statistically significant difference in examined group in relation to B0 value



Ryc. 3. Aktywność lizozymu u chorych leczonych różnymi schematami chemioterapii w poszczególnych przedziałach czasowych.

Fig. 3. Lysozyme activity in patients treated with different chemotherapy schemas.

* różnica istotna statystycznie w badanej grupie/ statistically significant difference in examined group

mywały się na zbliżonym poziomie i pozostawały w zakresie pH bardziej kwaśnego. U pacjentów z grupy III uzyskano istotny statystycznie wzrost wartości pH po włączeniu 2. cyklu leczenia ($p < 0,001$). Także u tych pacjentów po włączeniu kolejnych cykli chemioterapii nie obserwowano dalszej zmiany wartości pH łez, utrzymywały się one na stałym podwyższonym poziomie pH zasadowego (ryc. 2.). Nie wykazano istotnej różnicy między zmianami pH u pacjentów z grup I i II ($p > 0,05$).

Test lizozymowy wykazał istotne obniżenie aktywności lizozymu u pacjentów ze wszystkich badanych grup ($p < 0,001$) (ryc. 3.).

Porównując wyniki uzyskane u pacjentów ze wszystkich grup, wykazano, że aktywność lizozymu była najniższa u pacjen-

tów z grupy II – te wartości były istotnie niższe niż u pacjentów z grupy III ($p < 0,01$) i grupy I ($p < 0,001$).

Omówienie

Autorzy licznych doniesień wskazują, że wiele leków – w tym również te, stosowane w leczeniu chorych na raka płuca, piersi i jelita grubego – wpływa niekorzystnie na wydzielanie frakcji wodnej łez (7, 8). Zostało to potwierdzone również w naszych badaniach – obserwowano w nich zmniejszone wydzielanie łez podczas leczenia cytostatykami według schematów PE i FAC (grupy I i II). Mechanizm zmniejszenia sekrecji płynu łzowego podczas chemioterapii nie jest do końca jasny. Co więcej, w dostępnym piśmiennictwie brakuje danych na temat wpływu cisplatyny i etopozydu (schemat PE) na wydzielanie łez. Poza pojedynczymi opisami zaburzeń ERG i VEP obserwowanych w trakcie leczenia etopozydem nie znaleziono doniesień, w których by dowiedziano innych toksycznych działań tego leku na narząd wzroku (9). Jedyne dostępne informacje, które mogą wyjaśnić mechanizm zaburzeń filmu łzowego, są związane z uogólnionym występowaniem obwodowej polineuropatii podczas leczenia cisplatyną.

W wielu pracach naukowych niezwiązanych z okulistyką podkreśla się, że u większości chorych leczonych cisplatyną występują różnego stopnia objawy obwodowej polineuropatii, głównie czuciowej (10). Mechanizm ich powstania nie jest jeszcze dokładnie poznany. Postuluje się, że jest on wywołany uszkodzeniem komórek nerwowych przez atomy metalu ciężkiego, jakim jest platyna (10, 11). W piśmiennictwie dane na temat ocznej neurotoksyczności cisplatyny dotyczą porażań nerwów okoruchowych oraz zapaleń wewnątrzgałkowego i pozagałkowego nerwu wzrokowego (12). Nie znaleziono informacji na temat czuciowych zaburzeń unerwienia rogówki w trakcie leczenia tym cytostatykiem. Nasze badania również nie obejmowały oceny czucia rogówkowego. Niemniej jednak można przypuszczać, że neuropatia toksyczna może znacząco wpływać na obniżenie wydzielania łez w trakcie leczenia cytostatykami, które wchodzi w skład schematu PE. Może ona dotyczyć nerwu trójdzielnego (wówczas skutkuje osłabieniem czucia rogówkowego) oraz włókien przywspółczulnych nerwu twarzowego, stanowiących unerwienie gruczołu łzowego.

Także u pacjentów stosujących schemat chemioterapii FAC stwierdzono obniżone wydzielanie składowej wodnej łez. Wydaje się, że w tym przypadku mechanizm niedoboru warstwy wodnej jest odmienny niż w przypadku leczenia cisplatyną i etopozydem. Dane z piśmiennictwa nie wskazują, aby polineuropatia występowała jako powikłanie po terapii lekami, które wchodzi w skład schematu FAC.

Jak podają różni autorzy – zarówno doksorubicyna, jak i fluorouracyl (wchodzące w skład schematu FAC) powodowały łzawienie oraz zadrażnienie spojówek. Objawy te występowały nawet u 25% chorych (13). Nasze badania nie potwierdziły tej obserwacji, przeciwnie – dowiodły, że wydzielanie składowej wodnej łez podczas leczenia z zastosowaniem tego schematu było najniższe w kontekście wszystkich badanych schematów. Odmienność wyników badań – naszych i innych autorów – może być spowodowana tym, że cytostatyki zastosowane w badaniach innych autorów wchodziły w skład schematów chemioterapii, które różniły się od naszych, lub były stosowa-

ne w monoterapii. To, że leki stosowano odmiennie, ma związek z różnym dawkowaniem tych samych cytostatyków, różnym czasem trwania terapii oraz różnymi drogami podania leku – doustną lub pozajelitową.

Biorąc pod uwagę przytoczone argumenty, należy podkreślić, że każdy schemat leczenia powinien być analizowany oddzielnie. Wydaje się, że analiza działań ubocznych fluorouracylu, poprzez porównanie ze sobą schematów FAC i FU/LV (mimo że oba w swoim składzie zawierają fluorouracyl), może ujawnić nieco rozbieżne wyniki. Ze względu na stosowanie w terapii wielolekowej (schemat FAC) niższej dawki fluorouracylu, innej drogi jego podawania (doustnie w ciągu jednego dnia) – w porównaniu do schematu jednolekowego FU/LV (dożylnie przez 5 dni), może prowadzić do błędnej interpretacji wyników. Można oczekiwać, że w trakcie leczenia schematem FAC efekty uboczne działania fluorouracylu będą znacznie słabiej wyrażone niż w przypadku jego podawania w monoterapii (FU/LV). Przytoczone fakty mogą tłumaczyć duże rozbieżności w publikowanych wynikach badań, a nawet sprzeczne wyniki.

Niedobór składowej wodnej łez w trakcie chemioterapii według schematu FAC może wynikać z dwóch zasadniczych przyczyn. Po pierwsze, z powodu kumulacji toksycznego wpływu trzech cytostatyków na nabłonek wydzielniczy spojówki, gdzie znajdują się gruczoły łzowe – główny i dodatkowe. Po drugie, w efekcie oddziaływania cyklofosfamidu – trzeciego leku w tym schemacie. W wielu badaniach obserwowano spadek wydzielania łez nawet u 50% chorych leczonych cyklofosfamidem – zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi cytostatykami (13, 14).

W przypadku trzeciego badanego schematu chemioterapii – FU/LV – test Schirmera I już od pierwszego badania kontrolnego wykazał stopniowy wzrost badanych wartości. Ponieważ nie podaje się w piśmiennictwie górnej granicy normy testu, trudno odnieść się do tego, jaka jest liczba chorych, u których uzyskane wyniki były nieprawidłowe. Otrzymane wyższe wartości testu Schirmera I można tłumaczyć występowaniem odruchowego łzawienia, które jest związane z podrażnieniem powierzchni oka wywołanym zmianą pH łez z 7,2 na 7,8 i przechodzeniem roztworu fluorouracylu do łez podczas wielogodzinnych infuzji leku (schemat FU/LV – 22 godziny). Fakt ten potwierdzają także niektóre publikacje (15, 16).

Jednym z istotniejszych testów (oprócz testu Schirmera I), który służy ocenie funkcji wydzielniczej gruczołu łzowego oraz świadczy o przeciwniekcyjnej funkcji łez, jest badanie aktywności lizozymu.

Lizozym (muramidaza) jest białkiem z zakresu nieswoistej humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Należy do enzymów z grupy hydrolaz, rozkładających się w mureinie ściany komórkowej bakterii – wiązania β 1,4-glikozydowe zawarte między cząsteczkami kwasu N-acetylmuraminowego a N-acetyloglukozaminą (1). To białko odpornościowe wykazuje swoją aktywność głównie wobec bakterii Gram-dodatnich (6). Stężenie lizozymu we łzach jest wyższe niż w surowicy krwi i wynosi od 1 do 2 mg/ml (1, 4).

W doniesieniach z ostatnich lat wykazano, że większość białek płynu łzowego jest syntetyzowana w gruczole łzowym, a tylko 1% przechodzi na drodze filtracji z naczyń krwionośnych (6, 17).

Obecnie uważa się, że za produkcję lizozymu odpowiedzialny jest nabłonek wyścielający gruczoł łzowy. Według niektórych autorów obecność w tych komórkach cząsteczek lizozymu potwierdza fakt czynnego procesu produkcji enzymu w nabłonku gruczołu łzowego (1, 6, 17).

Wiadomo, że obniżenie poziomu stężenia lizozymu wskazuje na upośledzone wytwarzanie białek przez gruczoł łzowy. Obserwuje się to wyraźnie m.in. u pacjentów cierpiących na zespół suchego oka spowodowany niedoborem warstwy wodnej łez.

W naszych obserwacjach już od pierwszego badania kontrolnego zaobserwowano obniżenie aktywności lizozymu w czasie leczenia badanymi schematami chemioterapii. Stwierdzono, że spadek aktywności tego enzymu jest proporcjonalny do liczby cykli chemioterapii. Aktywność lizozymu była najniższa u chorych leczonych cytostatykami według schematu FAC. Prawdopodobnie wynika to z kumulacji toksycznego działania trzech leków na nabłonek gruczołu łzowego. Wiadomo, że zmniejszone wydzielanie łez i obniżona aktywność lizozymu u chorych leczonych cytostatykami stwarzają warunki do rozwoju flory bakteryjnej w worku spojówkowym, a w konsekwencji predysponują do infekcji powierzchni oka. Wyniki te mogą potwierdzać liczne obserwacje kliniczne innych autorów nt. częstego występowania zapaleń spojówek i rogówki w trakcie chemioterapii. Nasze badania nie obejmowały oceny częstości występowania tych powikłań.

Objawem ubocznym leków przeciwnowotworowych, rzadko brany pod uwagę, jest ich niekorzystny wpływ na zmiany pH filmu łzowego. W celu zachowania prawidłowej homeostazy powierzchni oka oprócz ciągłego jej nawilżania i odżywiania przez płyn łzowy niezbędne jest utrzymywanie stałego pH łez, które w warunkach fizjologicznych wynosi 7,2. Wiele leków przyjmowanych doustnie i/lub pozajelitowo ulega filtracji z osocza krwi do płynu łzowego. Zmiana pH łez może powodować podrażnienie powierzchni oka. Wielu autorów wykazało obecność cytostatyków w płynie łzowym u chorych nimi leczonych, którzy zgłaszali objawy okulistyczne (16, 18, 19). Dodatkowo należy mieć na uwadze fakt, że u osób, u których wydzielanie komponenty wodnej łez jest zmniejszone, stężenie leków w płynie łzowym może osiągać względnie wyższe wartości z powodu braku możliwości ich rozcieńczenia i wypłukiwania.

Christophidis donosił o obecności fluorouracylu we łzach u chorych z objawami nadmiernego łzawienia. Co ciekawe, przy braku łzawienia nie obserwowano obecności cytostatyku we łzach (16).

Doroshov udowodnił, że płyn łzowy, w którym poziom metotreksatu był porównywalny do jego stężenia we krwi, miał pH obniżone do wartości 6,5 – to wywoływało zaczerwienienie spojówek i łzawienie. Objawy subiektywne ustępowały po normalizacji pH łez oraz wtedy, kiedy cytostatyk nie był obecny we łzach (18).

Inni autorzy donoszą, że u chorych leczonych fluorouracylem, którym przed podaniem cytostatyku w celu obkurczenia naczyń krwionośnych nakładano na powieki woreczki z lodem, uzyskiwano zmniejszenie przesączania się leku do łez. U tych chorych obserwuje się znacznie mniej objawów toksycznych (19). Obserwacje te potwierdzają teorię o przenikaniu cytostatyków do płynu łzowego.

Oceniając odczyn łez u badanych chorych, wykazano, że w przypadku leczenia cytostatykami schematów PE i FAC pH łez już w pierwszym badaniu kontrolnym uległo nieznacznej

zmianie w kierunku odczynu kwaśnego z 7,2–7,3 do 6,9. W kolejnych cyklach chemioterapii pH utrzymywało się na podobnym poziomie. Z kolei podczas leczenia fluorouracylem w monoterapii (schemat FU/LV) obserwowano wzrost pH łez – z 7,2 do 7,8, również od pierwszego badania kontrolnego. Do końca okresu obserwacji pH utrzymywało się na tym samym poziomie.

Podkreślenia wymaga fakt, że pH roztworów cytostatyków: cisplatyny, etpozydu, dokсорubicyny i cyklofosfamidu, wchodzących w skład schematów PE i FAC, jest kwaśne, z kolei pH roztworu fluorouracylu – zasadowe. Obserwacja ta służy potencjalnemu wyjaśnieniu, że za zmiany pH łez w trakcie leczenia odpowiedzialne są cytostatyki przenikające do płynu łzowego. Mniejsza różnica w zmianie odczynu pH w przypadku schematów PE i FAC mogła wynikać z krótszego okresu ich podawania (odpowiednio 3 dni schemat PE i 1 dzień schemat FAC). Natomiast w przypadku fluorouracylu uzyskano większą różnicę zmian pH. Schemat ten obejmował podawanie leku przez 5 dni w ciągłym wlewie dożylnym. Dzięki temu fluorouracyl mógł osiągnąć wyższe stężenie w płynie łzowym i tym samym mógł wpływać na większe zróżnicowanie zmian pH łez.

Mechanizm uszkodzenia powierzchni oka przez cytostatyki zawarte we łzach może być analogiczny do zmian obserwowanych podczas wynacynienia leku w miejscu jego podania dożylnego. Stwierdzono, że znajdujący się poza naczyniem cytostatyki wiąże się z DNA komórki i indukuje jej uszkodzenie. Udowodniono, że cytostatyki z grupy np. antracyklin mogą być obecne w tkankach otaczających wynacynienie nawet przez kilka tygodni. Z tego powodu, aby zapobiec niekorzystnym powikłaniom cytostatyków po ich wynacynieniu, stosuje się zimne okłady, żeby obkurczyć naczynia i ograniczyć wchłanianie leku. Autorzy wykazali, że podobny efekt mniejszej toksyczności fluorouracylu można osiągnąć po zastosowaniu u chorych przyjmujących ten lek chłodnych kompresów na powieki (19). Biorąc pod uwagę przytoczone fakty, warto rozważyć zastosowanie zimnych okładów na powieki u chorych, u których ryzyko filtracji cytostatyku do łez jest zwiększone (np. w wyniku kilkunastogodzinnych wlewów dożylnych leku).

Wnioski

Badane cytostatyki wpływają niekorzystnie na stan warstwy wodnej łez, a zmiany nasilają się wraz z czasem trwania chemioterapii.

Chemioterapeutyki obniżają aktywność lizozymu we łzach, ma to potencjalny wpływ na miejscową odporność powierzchni oka.

Cytostatyki wpływają niekorzystnie na zmianę pH łez.

Zmiany nawilżenia powierzchni oka, aktywności lizozymu i poziomu pH zależą od rodzaju stosowanego schematu chemioterapii.

Piśmiennictwo:

1. Stankiewicz A., Mikita A.: *Fizjologia i patologia filmu łzowego w przebiegu zespołu suchego oka*. Klin. Oczna 1998; 100 (5): 323–329.
2. Jacobi C., Dietrich T., Cursiefen C.: *Das trockene Auge*. Ophthalmologie 2006; 1: 9–23.
3. Pojda S.: *Rozpoznawanie zespołu suchego oka*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna 2001; 2: 71–75.

4. Zagórski Z., Naumann G., Watson P.: *Choroby rogówki, twar-dówki i powierzchni oka*. Wydawnictwo Czelej sp. z o.o., wyda-nie I, Lublin 2008: 1–15, 53–55, 138–159.
5. Moses R.A., Hart W.: *Adler's Physiology of the Eye*. Clinical Ap-plication. 8th edition, C.V. Mosby Comp. St. Louis-Washington-Toronto, 1987: 15–35.
6. Boersma H., Bijsterveld O.: *The lactoferrin test for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice*. Ann. Ophthal-mol. 1987; 19 (4): 152–154.
7. Kacki K., Goś R., Tujakowski J.: *Hydrodynamika oka u pacjen-tów z chorobą nowotworową po ogólnym podaniu cytostaty-ków*. Klin. Oczna 1993; 95: 390–392.
8. Wojciechowska K., Jurowski P., Więckowska-Szakiel M., Różal-ska B.: *Ocena wpływu systemowej chemioterapii stosowanej w leczeniu raka sutka na aktywność lizozymu zawartego we łzach – doniesienie wstępne*. Klin. Oczna 2012; 114 (1): 33–37.
9. Katz B., Ward J., Digre K., Creel D., Mamalis N.: *Persistent severe visual and electroretinographic abnormalities after intravenous cisplatin therapy*. J. Neuroophthalmol. 2003; 23: 132–135.
10. Krzakowski M.: *Onkologia kliniczna*. Wydawnictwo Borgis, Warszawa, 2006: 164–178.
11. Caruso R., Wilding G., Ballintine E.: *Cisplatin retinopathy*. In-vest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985; 3: 26–34.
12. Imperia P., Lazarus H., Lass J.: *Ocular complications of systemic cancer chemotherapy*. Surv. Ophthalmol. 1989; 34: 209–230.
13. Al-Tweigeri T., Nabholtz J., Mackey J.: *Ocular toxicity and cancer chemotherapy – a review*. Cancer 1996; 78, (7): 1359–1373.
14. Schmid K., Kornek G., Scheithauer W.: *Update on ocular com-plexions of systemic cancer chemotherapy*. Ophthalmol. 2006; 51(1): 19–40.
15. Shapiro M., Thoft R., Friend J.: *5-fluorouracil toxicity to the ocu-lar surface epithelium*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985; 26: 580–583.
16. Christophidis N., Vajda F., Lucas I., Drummer O., Moon W., Louis W.: *Excessive lacrimation associated with detectable concentration of 5-fluorouracil in tears and plasma*. Proc. Aust. Soc. Clin. Exp. Pharmacol. 1977; 23: 56–59.
17. Saari K., Aine E., Posz A.: *Lysozyme content of tears in normal subject and in patients with external eye infections*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1983; 221: 86–88.
18. Doroshow J., Locker G., Gaasterland E.: *Ocular irritation from high-dose methotrexate therapy: Pharmacokinetics of drug in the tear film*. Cancer 1981; 15 (48): 2158–2162.
19. Eiseman A., Flanagan J., Brooks A., Mitchell E., Pemberton C.: *Ocular surface, ocular adnexal and lacrimal complications as-sociated with the use of systemic 5-fluorouracil*. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2003; 19(3): 216–224.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.12.2012 r. (1428)
Zakwalifikowano do druku 26.03.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Katarzyna Wojciechowska
Klinika Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej UM w Łodzi
ul. Janosika 79 92-102 Łódź
e-mail: kasia2w@poczta.onet.pl

Zapraszamy na naszą stronę internetową

www.okulistyka.com.pl