

Steroid premedikasyonunun yüksek doz sitozin arabinozid tedavisinden sonra gelişen ilaç ateşi üzerine etkisi

Özlem Güvenir¹, Ayşe Develi¹, Ahmet Gül², Lale Olcay³

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Çocuk Hematoloji Hemşiresi, İstatistik Dünyası ²İstatistik Uzmanı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Pediyatri Profesörü
E-posta: laleolcay@hotmail.com.tr

SUMMARY: Güvenir Ö, Develi A, Gül A, Olcay L. (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Research and Training Hospital, Ankara, Turkey). The effect of steroid premedication on drug fever developing after high dose cytosine arabinoside therapy. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2017; 60: 7-15.

To establish the effect of steroid premedication (SP) before cytosine arabinoside (AraC) on development of AraC fever, in our clinic, 179 high-dose AraC (2x1-3 gr/m²/dose x 1-3 days) administrations given to patients with acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia (ALL, AML) were evaluated retrospectively. Although the outcome was better with SP and ALL, as to fever, there was no significant difference between the administrations in which (a) steroids (dexamethasone, methylprednisolone) were and weren't given, (b) steroids were given 12-13 hours before AraC, just before AraC or both just before and after AraC (c) SP was given (as 'just before AraC') for AML and ALL patients. The frequency of AraC fever was similar during AraC cycles for which SP was and wasn't administered in AML, ALL and ALL+AML patients as well. In conclusion, SP, in these styles had no role in preventing AraC fever, although its frequency in cycle basis was less than that in the literature. However, further studies are needed.

Key words: high dose cytosine arabinoside, cytarabine, AraC, fever, leukemia.

ÖZET: Kliniğimizde, sitozin arabinozid (AraC) öncesi yapılan steroid premedikasyonunun (SP), AraC ateşi üzerine etkisini saptamak amacıyla akut lenfoblastik ve miyeloblastik lösemili (ALL ve AML) olgulara yapılan 179 yüksek-doz AraC (2x1-3 gr/m²/doz x1-3 gün) uygulaması geriye dönük olarak incelendi. Sonuçlar SP yapılanlarda ve ALL'de daha iyi olmakla birlikte, ateş yönünden (a) Premedikasyon yapılan (deksametazon, metil prednizolon) ve yapılmayan uygulamalar arasında, (b) Ara-C'den 12-13 saat önce, AraC'den hemen önce veya AraC'den hem hemen önce, hem de sonra yapılan uygulamalar arasında, (c) Her AraC'den önce SP yapılan AML/ALL hasta uygulamaları arasında anlamlı fark yoktu. AML, ALL ve AML+ALL hastalarında, SP'nun uygulandığı ve uygulanmadığı AraC döngüleri arasında AraC ateşi sıklığı da benzerdi. Sonuç olarak, döngü temelinde ateş sıklığı literatüre göre düşük olmakla birlikte, bu şekilde SP'nin AraC ateşini önlemede rolü yoktu. Ancak, bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: yüksek doz sitozin arabinozid, sitarabin, AraC, ateş, lösemi.

Lösemi tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi ajanlarından biri sitozin arabinozid'dir. (sitarabin veya AraC). AraC tedavisi sırasında veya sonrasında (6-12 saat), ilacın kendisine bağlı olarak gelişen ateş, aynı anda veya daha önce gelişen halsizlik, miyalji, kemik ağrısı, ekzantem, konjunktivit ve daha seyrek eşlik eden göğüs ağrısı, perikardit, karın ağrısı "sitzozin arabinozid sendromu" olarak

isimlendirilmektedir.¹⁻³ Erişkinlerde, AraC'den sonra, şok ve pulmoner ödem ile birlikte giden akut respiratuvar distres sendromu benzeri reaksiyon görülebilmektedir.^{1,4}

AraC uygulamalarından sonra gelişen 'ateş', klasik 'sitarabin sendromu'nun bir parçası olarak değil, tek başına da görülebilmektedir.^{5,6}

Tümör nekrosis faktör-alfa başta olmak üzere,

AraC'nin arttırdığı inflamasyon mediatörleri,¹ AraC ateşi gelişen bazı hastalarda CRP, prokalsitonin gibi laboratuvar testlerinin, enfeksiyon bulunmamasına rağmen yüksek çıkmasına neden olmakta, bu da bu laboratuvar parametrelerinin enfeksiyona bağlı ateş ile AraC'nin kendisine bağlı ateş arasındaki ayırmda kullanılmasını imkansız hale getirmektedir.⁷ Diğer taraftan, yüksek doz AraC alan hastaların Streptococcus viridans enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturduğu da bilinmektedir. Yüksek doz AraC verilen hastalara sıklıkla eşlik edebilen mukozit ve derin nötropeni, bu yatkınlığı arttırmaktadır.⁸ Bütün bu nedenlerle klinik uygulamalarda, genellikle aksi kanıtlanana kadar, AraC sonrasında gelişen ateş, bir kısmı bu sırada nötropenik olan ve/veya mukoziti bulunan bu hastalarda, 'enfeksiyon ateşi' olarak değerlendirilmekte, kemoterapiye ara verilerek, kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır.

1999-2008 yılları arasındaki uygulamalarımızı geriye dönük olarak değerlendiren bir çalışmamızda, yüksek doz AraC aldıktan sonra ateş gelişen hastaların %77'sinde kemoterapiye ara verdiğimiz, hepsine parenteral antibiyotik başladığımız, %24'ünün kemoterapisine antibiyotik altında devam ettiğimiz, aldığımız kültürlerin ise % 84'ünde üreme olmadığı, dolayısı ile hastaların büyük çoğunluğunda gereksiz yere kemoterapiye ara vererek, gereksiz antibiyotik başlamış olduğumuz ortaya çıkmıştı.⁵

Literatürde, AraC uygulamalarından önce steroid enjekte edilerek yapılan premedikasyonun, ilaca bağlı ateşi azalttığı yönünde yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu yayınlar olgu sunumlarından oluşmakta³ ve/veya uygulanan steroidin cinsi, dozu, süresi, zamanlaması konusunda sınırlı derecede ayrıntıya yer vermektedir.^{2,7,9} Diğer taraftan, AraC ateşi gelişimi, steroid premedikasyonu ile önlenemeyen^{3,7,10,11} veya AraC ateşi gelişimi ancak steroid sıklığı artırılınca önlenebilen^{3,10} olgular da bildirilmiştir. Bütün bunlar, yeterli etkinliğin sağlanabilmesi için, verilen steroidin cins, doz ve verilme sıklığının bazı özellikleri olması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Kliniğimizde, Aralık 2009'dan beri, yüksek doz AraC alacak olan tüm hastalara, 2008 öncesi uygulama sonuçlarımız⁵ ve literatür bilgisi ışığında, AraC uygulaması öncesinde 0.5;1;2 mg/kg metil prednizolon veya deksametazon

0.5-2 mg/m² damar yolu ile uygulanmaktadır. Ancak bu uygulamada kullanılan steroidin cinsi ve uygulama sıklığı, hastanın almakta olduğu kemoterapinin cinsine ve uygulama şekline göre değişiklik göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde yüksek doz AraC almış olan hastaların dosyalarını geriye dönük olarak taramak, AraC öncesi premedikasyon amacıyla uygulanan steroidin AraC ateşini önlemedeki etkisinin en fazla olduğu doz ve sıklığı belirlemek ve bundan sonrası için standart bir premedikasyon protokolü oluşturmaktır.

Materyal ve Metot

Aralık 2009-Aralık 2012 yılları arasında kemoterapi almış olan ve kemoterapi rejimlerinde yüksek doz AraC (1-3 gr/m²/doz) bulunan hasta dosyaları ve hemşire gözlemleri geriye dönük olarak incelendi. AraC verildiği gün ve sonrasındaki iki gün boyunca tespit edilen ateş ölçümleri kaydedildi. Ateş gelişen durumlarda, ateşin ilaçtan kaç saat sonra çıktığı, ateş süresi, herhangi bir uygulama yapıp yapılmadığı, kemoterapinin kesilip kesilmediği, antibiyotik başlanıp başlanmadığı, fizik muayene ve radyolojik yönden patolojik bir bulgu saptanıp saptanmadığı, kültürlerde üreme olup olmadığı, hemşire gözlemleri ve hasta dosyaları incelenerek kaydedildi.

Yüksek doz AraC içeren protokoller ve özellikleri Tablo I'de özetlendi. İlk dozuna öğleden sonra başlanmak zorunda kalınan hastalarda gün içi de verilmesi gereken ikinci dozun ertesi güne kaldığı uygulamalar 1x1 olarak kaydedildi. Uygulamalar, üç farklı biçimde değerlendirildi:

Her AraC uygulaması tek başına olacak şekilde: Her tek uygulama, 'bir birim' olarak değerlendirildi. Bunun nedeni şöyle özetlenebilir: Ateş, AraC uygulaması bittikten saatler ve günler sonra gelişebilmekte ve bu kürlerde gelişen ateşin hangi AraC dozundan sonra geliştiğinin belirlenmesinde güçlük yaşanabilmektedir (örneğin, üçüncü AraC'den bir saat sonra gelişen ateşin, üçüncü AraC'nin etkisi ile verilişinden bir saat sonra mı, yoksa birinci AraC'nin etkisi ile verilişinden 37 saat sonra mı geliştiğinin değerlendirmesini yapmak mümkün olmayabilir). Ayrıca, AraC'nin etkisi ile ateşin ortaya çıkma saati, kişiden kişiye ve aynı kişide (kişisel gözlem) farklı zamanlardaki uygulamalara göre değişkenlik gösterebilir.⁵

Bu nedenle, amacımız AraC ateşinin gelişme saatini ve sıklığını belirlemek değil, steroid uygulamasının ateş gelişimi üzerine olan etkisini değerlendirmek olduğundan, değerlendirmede bir standard olabilmesi için her uygulama, sonrasında ateşe yol açması yönünden, ayrı ayrı değerlendirildi.

Her AraC döngüsü tek başına olacak şekilde: Literatürdeki değerlendirmeler ile karşılaştırma yapılabilmesi yönünden, literatürde olduğu gibi⁶ serimizdeki her döngü, kaç uygulama içerirse içersin (Tablo I), tek başına 'bir birim' olarak da ayrıca değerlendirildi. Bu döngünün herhangi bir döneminde veya döngü bittikten sonra gelişen ateş, 'bir' ateş pozitifliği' olarak değerlendirildi.

Lösemi türüne göre değişecek şekilde: ALL olgularında yüksek doz AraC'nin uygulandığı döngüler, aynı zamanda protokol gereğince aynı dönem içinde yüksek doz steroidin de uygulandığı olgular olduğundan (deksametazon 20 mg/m² x 5 gün, Tablo I), ALL ve AML hastaları, AraC sonrası gelişen ateşin sıklığı yönünden, döngü ve uygulama sayısı temel alınarak iki

farklı biçimde ayrıca karşılaştırıldı.

Bu süre zarfında yüksek doz AraC alan, fakat ilaç öncesinde steroid ile premedikasyon yapılmamış olan uygulamalarda da AraC sonrası gelişen ateş sıklığına bakıldı.

Kliniğimizde, 2009'dan sonra AraC öncesinde premedikasyon olarak uygulanan steroidin cinsi ve uygulama sıklığı, hastanın almakta olduğu kemoterapinin cinsine ve uygulama şekline göre değişiklik göstermiştir. Steroid, bazı hastalara AraC uygulamasından hemen önce yapılmış; günde iki kez (12 saatte bir) yapılan AraC enjeksiyonlarının bazılarında sadece birinci dozdan önce, bazılarında ise her iki dozdan da önce yapılmıştır. Bazı hastalar ise, kendilerine AraC öncesinde premedikasyon olarak uygulanan steroidden bağımsız biçimde, almakta oldukları kemoterapi protokolü gereği olarak düzenli biçimde steroid almışlardır (ALL hastaları). Steroid verilmesine rağmen ateşi azalmayan veya yükselmeye devam eden hastalarda ateşin, enfeksiyon ateşi olarak değerlendirilmesi, antibiyotik başlanarak kemoterapi protokolüne ara verilmesi ilkesi

Tablo I. Hastalara uygulanan sitozin arabinosid doz ve sıklığının tedavi protokolüne göre dağılımı.

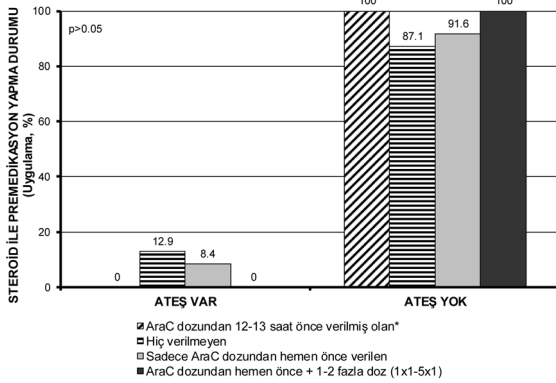
Hasta sayısı	Tedavi protokolü	Protokolün döngüsü	Doz, gün	ALL protokolünde yer alan steroid	ALL protokolündeki AraC'nin deksametazon tedavisinin kaçınıcı gününde yapıldığı	
ALL 8	TR-ALL 2000	HR 1**	2x2 gr/m ² , x1 gün	Deksametazon 20 mg/m ² , 1-5 gün	5. gün	
		Yüksek risk	HR1*	2x2 gr/m ² , x1 gün	Aynısı	5. gün
		HR3*	2x2 gr/m ² , x2 gün üst üste	Aynısı	1. ve 2. gün	
AML 10	BFM AML 2004	HAM**	2X3 gr/m ² , 1, 2, 3. günler			
		haM**	2x1 gr/m ² , 1, 2, 3. günler			
		HAE**	2x3 gr/m ² , 1, 2, 3. günler			

*TR ALL-BFM Tedavi Protokolü (modifiye ALL-BFM 95 protokolü): HR1'(HR1') Bloğu: Deksametazon 20 mg/m²/gr oral (po)/intravenöz (iv);1-5.günler); methotreksat 1 gr/m² (1.gün); siklofosamid 200 mg/m² 2x1; 2,3,4.günler, 5 doz), mesna 70 mg/m² (siklofosamid sonrası 0, 4, 8. saatlerde); L-asparaginaz 25000 U/m² (6.gün), Ara-C 2 gr/m² (5.gün; 2x1). HR3 bloğu: Deksametazon 20 mg/m²/gr po/iv (1,2,3,4,5.günler); L-asparaginaz 25000 U/m² (6.gün), Ara-C 2 gr/m² (1, 2. günler; 2 x 1, 4 kez), etoposid 100 mg/m² (3,4,5.günler; 2x1; 5 kez); HR1 bloğu: HR1'bloğunun aynısı ve vinkristin 1.5 mg/m² (en fazla 2 mg, 1-6.günler).

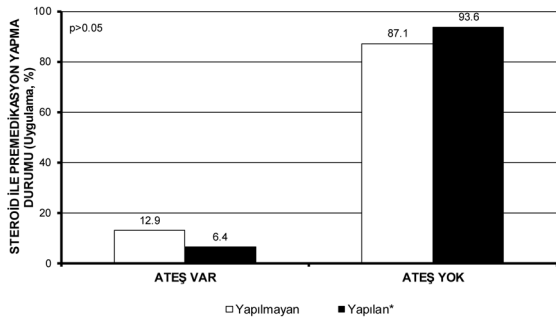
**AML- BFM 2004 Protokolü: HAM Bloğu: Ara C 3 gr/m², 2x1, 6 doz, (1,2,3.günler); mitoksantron 10 mg/m² (3, 4.günler); intratekal Ara C, yaşa uygun dozda (1.gün). haM Bloğu: Ara C: 1 gr/m², 2 x 1, 6 doz, 1,2,3.günler; mitoksantron 10 mg/m² (3,4.gün); intratekal Ara C yaşa uygun dozda (1, 6.günler). HAE Bloğu: Ara C 3 gr/m² 2 x 1, 6 doz, 1,2,3.günler); etoposid 125 mg/m² (2,3,4,5.günler); intratekal Ara C yaşa uygun dozda (1.gün).

izlenmiştir.

Çalışmada koltuk altı termometresinin üç dakika süre ile bekletilmesi sonrasında ölçülen ve 37.3-40 °C (ve üzeri) bulunan vücut ısısı “ateş” olarak değerlendirildi; 37.3-37.5°C arasında bulunan vücut ısısı “subfebril ateş” olarak değerlendirilirken, 37.6°C ve üzerindeki değerler “hipertermi” olarak değerlendirildi. Ateş ifadesi ile hem subfebril ateş, hem de hipertermi birlikte olarak değerlendirildi. Her AraC dozundan sonra gelişen ateşin kaç saat sonra çıktığı kaydedildi.

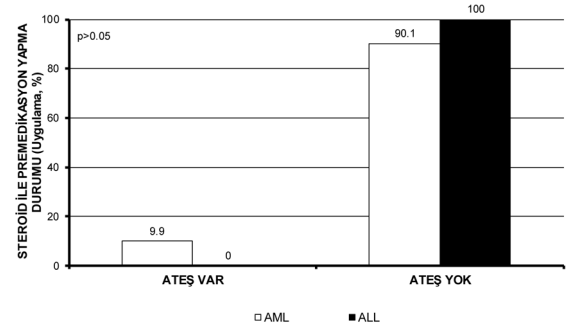


Şekil 1. Her uygulama ayrı ayrı değerlendirildiğinde, yapılan farklı steroid premedikasyonları ile ateş-ilişkisi.
*Aynı gün içinde verilen 2. AraC dozu olup, hemen öncesinde steroid yapılmamış olan; ancak steroid, 12-13 saat önce uygulanmış olan ilk AraC'den önce yapılmış olan AraC dozları

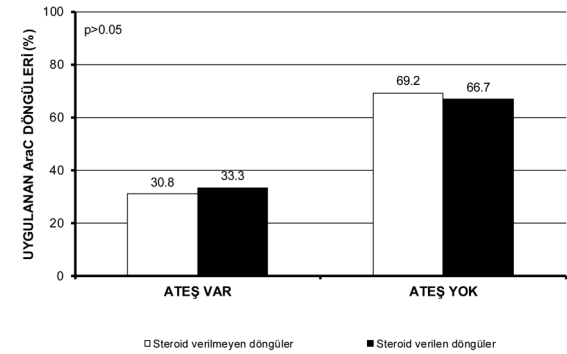


Şekil 2. Her uygulama ayrı ayrı değerlendirildiğinde, steroid ile premedikasyon yapılan ve hiç yapılmayan uygulamalar ile ateş ilişkisi.

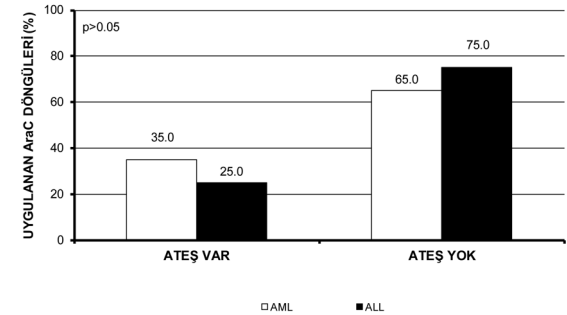
Steroid verilen ve verilmeyen uygulama grupları, farklı doz ve sürelerde steroid verilen uygulama grupları, ateş gelişim sıklığı yönünden, SPSS istatistik paket programı ile değerlendirildi. İki grup arasındaki farkın önemliliği için Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare veya Fisher ki-kare testi kullanıldı.



Şekil 3. AraC'den sonra subfebril ateş gelişme sıklığının AML ve ALL uygulamalarına göre değişimi (steroidin sadece her AraC'den önce yapılmış olduğu uygulamalar).



Şekil 4. Premedikasyon olarak hiç steroid verilmeyen ve steroid verilen lösemi hastalarında AraC verildikten sonra ateş gelişme sıklığının uygulama döngülerine göre değişimi.



Şekil 5. Premedikasyon olarak çeşitli sıklıklarda steroid verilen hastalarda AraC verildikten sonra ateş gelişme sıklığının AML ve ALL uygulama döngülerine göre değişimi.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için, geriye dönük çalışmaların yapılmasından sorumlu olan Hastane Eğitim Planlama Kurulu'nundan resmi izin (Karar no: 2013/344/8) alındı.

Bulgular

Aralık 2009-Aralık 2012 arasında, kliniğimizde tedavi almış olan 10 AML, sekiz ALL olmak üzere, toplam 18 hasta [yedisi kız, 11'i erkek yaş ortalaması 10.05 ± 5.80 yıl (1-17)] çalışmaya alındı ve bu hastalara yapılmış olan 179 AraC uygulaması değerlendirildi.

Hastalar, bir seferde ortalama 2000.3 ± 1320.7 mg AraC aldı. AraC sıklığı günde 1-2 arasında değişti (ortalama 1.6 ± 0.5). Ateşin, AraC uygulamasından 5.6 ± 5.4 (0,16-20,66) saat sonra geliştiği, 2.6 ± 1.7 (0.5-6.0) saat sürdüğü görüldü. Ateş çıktığı sırada hastalardaki beyaz küre sayısı 11524 ± 19092 (420-65960), nötrofil sayısı 5479 ± 6422 (220-22630/mm³) idi. Ateşin $37.3-38.9$ °C arasında değiştiği görüldü.

Ateş sırasında tüm hastalara yapılan sistemik muayene sırasında, sadece bir hastada, bir uygulama sırasında bilateral servikal bölgede lenfadenomegali (2 x 2 cm) ve hepatomegali saptandığı, diğer uygulamalar sırasındaki fizik muayene bulgularının normal olduğu saptandı. Bir hasta dışında tüm hastalar remisyonda idi.

Hiçbir hastaya düzenli antipiretik verilmediği, ateşi 37.5 °C'nin üzerine çıkanlara tek doz parasetamol verildiği, ateşin sadece iki uygulamada dirençli yüksek olduğu, bu iki AraC uygulamasına ateş nedeni ile ara verildiği (%10.5) görüldü. Ateş gelişen 19 uygulamanın dördünde (%21.1) antibiyotik başlandığı, sekiz uygulamada (%42.1) kültür alındığı, bunlardan üçünde üreme olduğu (%37.5), bu hastalardan sadece ikisinde ateş nedeni ile kemoterapiye ara verildiği (%10.5) belirlendi. Kültürlerinde üreme olan iki hastanın kemoterapisine ara verilmeyip, üreme olmayan bir diğerinin kemoterapisine ise ara verilmiş olduğu göze çarptı.

Uygulamaların, steroid ile premedikasyon uygulama zamanına, dozuna ve yapılıp yapılmamasına göre dört farklı alt grup oluşturduğu saptandı: (1) Steroid 12 -13 saat önce yapılmış olan uygulamalar: Aynı gün içinde AraC'i 2x1 olarak alan hastalar içinde günün ikinci doz AraC'si uygulamalarını oluşturan,

hemen öncesinde veya sonrasında steroid premedikasyonu yapılmamış olan, ancak 12-13 saat önce yapılan günün ilk AraC'sinden önce steroid yapılmış olan AraC uygulamaları; (2) Steroid ile premedikasyon hiç yapılmamış olanlar; (3) Steroid premedikasyonu, AraC dozlarından hemen önce yapılan uygulamalar; (4) Steroid premedikasyonu, her AraC dozundan hemen önce yapılan ve buna ek olarak gün içinde fazladan bir veya iki doz steroid verilen uygulamalar (1x1-5x1)

Steroid premedikasyonu hiç yapılmayan AraC uygulamalarının (n:70) dokuzunda (%12.9) ateş (dört subfebril, beş hipertermi) saptandı.

Steroidi, AraC'den 12-13 saat önce verilmiş olan (n:10) uygulamaların hiçbirinde ateş görülmedi. Steroidin AraC'den hemen önce verildiği 83 uygulamada ise yedi (%8.4) ateş (bir subfebril, altı hipertermi) görüldü. Hem her AraC dozundan önce, hem de fazladan bir veya iki doz steroid yapılan 16 uygulamanın hiçbirinden sonra ateş görülmedi. Bununla birlikte, bu alt grupların hiçbirinde, AraC sonrası görülen ateş sıklığı yönünden fark yoktu ($p=0.265$) (Şekil 1).

Steroid verilen tüm uygulamalar (n:109) ile hiç steroid verilmeyen uygulamalar (n:70) dan sonra gelişen ateş sıklığı incelendiğinde, hiç steroid verilmeyen (n:70) uygulamaların dokuzunda (%12.9) ateş (dört subfebril, beş hipertermi) geliştiği görüldü. Steroid verilen uygulamaların (n:109) yedisinde (%6.4) ateş geliştiği (bir subfebril, altı hipertermi) saptandı (Şekil 2). Steroid ile premedikasyon yapılanlarda ateş sıklığı daha düşük görünmekle birlikte, premedikasyon ($p=0.141$) yapılanlarla yapılmayanlar arasında ateş gelişme sıklığı yönünden fark bulunmadı (Şekil 2).

ALL ve AML olgularını ayrı değerlendirmek için standard olması ve vaka sayısının elverişli olması nedeni ile her iki gruptan da, steroidi aynı şekilde sadece her AraC'den önce almış olanlar seçildi. Yetmiş bir AML uygulamasının yedisinde (%9.9) ateş (bir subfebril, altı hipertermi) geliştiği görüldü. On iki ALL uygulamasının ise hiçbirinden sonra ateş gelişmediği saptandı (Şekil 3). Her uygulamadan önce yapılan steroid premedikasyonu, AraC ateşini önlemede ALL hastalarında, AML hastalarına göre çok daha başarılı görünmekle birlikte, istatistiksel olarak ateş gelişme sıklığı yönünden iki grup arasında fark bulunmadı ($p=0.321$) (Şekil 3).

AraC uygulamaları döngü şeklinde değerlendirildiğinde 1-3 gün süren döngüler süresince, herhangi bir AraC uygulamasından önce en az bir kez olmak üzere herhangi bir şekilde steroid verilen döngüler olduğu gibi, döngülerin hiçbir AraC uygulamasından önce steroid verilmemiş olan döngüler de olduğu görüldü.

Tüm 1-3 gün süren AraC döngüleri ister ALL, ister AML protokolüne ait olsunlar, protokol ayrımı yapılmaksızın, döngü süresince herhangi bir doz ve sıklıkla AraC öncesinde steroid premedikasyonu yapılan ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Steroid premedikasyonunun hiç uygulanmadığı 13 döngünün dördünde (%30.8) ateş geliştiği, dokuzunda (% 69.2) ateş gelişmediği, steroid premedikasyonunun yapıldığı 24 döngünün sekizinde (%33.3) ateş geliştiği, 16'sında (%66.7) hiç ateş gelişmediği saptandı. Steroid ile premedikasyonun herhangi bir biçimde yapıldığı AraC döngüleri ile steroid premedikasyonunun hiç yapılmadığı döngüler arasında, ateş gelişme sıklığı yönünden istatistiksel bir fark yoktu ($p=1$) (Şekil 4).

Steroid uygulanan döngüler incelendiğinde, 20 AML'ye ait AraC döngüsünün yedisinde (%35) ateş varken, 13'ünde (%65) ateş gelişmediği; dört adet ALL'e ait AraC döngüsünün ise 1'inde (%25) ateş varken, üçünde (%75) ateş gelişmediği gözlemlendi. Steroid uygulaması sonrası AraC ateşi sıklığı, ALL döngülerinde daha az görünmekle birlikte, AraC ateşi gelişme sıklığı yönünden her iki grup arasında fark tespit edilemedi ($p=1$) (Şekil 5).

Hiç steroid verilmeyen döngüler incelendiğinde, 13 AML ye ait AraC döngüsünün dördünde (%30.8) ateş varken, dokuzunda (%69.2) ateş gelişmediği görüldü. Hiç steroid premedikasyonu verilmemiş olup, ALL hastalarına ait olan AraC döngüsünün çalışmada yer almadığı görüldü. Bu nedenle karşılaştırma yapılamadı.

Tartışma

Bu çalışmada, lösemi hastalarında AraC'ye bağlı ateşin önlenmesi için çeşitli doz ve sıklıklarda uygulanan steroidin etkinliği incelendi. Buna göre steroid ile premedikasyon yapılan uygulamalarda ateş oranının steroid yapılmayanlara göre düşük görüldüğü (Şekil 1 ve 2), ALL'de AraC ateşi gelişme sıklığının AML'ye göre daha düşük görüldüğü, ancak hem steroid uygulanan ve uygulanmayan

gruplar, hem de ALL ile AML arasında AraC ateşi gelişme sıklığı yönünden istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı gösterildi. Steroidin her AraC dozundan hemen önce ve buna ek olarak gün içinde fazladan bir veya iki doz verildiği ve steroidin AraC'den 12-13 saat önce yapılmış olduğu uygulamalar AraC ateşini önlemede, diğer uygulamalara göre daha etkin görünmekle birlikte uygulama biçimleri arasında da istatistiksel olarak fark yoktu. Böylece, steroidin premedikasyon ajanı olarak, tek başına AraC ateşi üzerine etkisi, karşılaştırmalı olarak, bildiğimiz kadarı ile literatürde ilk kez incelenmiş oldu.

Gerek düşük (40 mg/m²/doz), gerek yüksek doz (1000-3000 mg/m²/doz) AraC uygulanmasından sonra gelişebilen ^{5,6} ateşin sıklığı, kliniğimizde sırası ile % 5.6 ve % 22.7 olarak saptanmış⁵ iken, yüksek doz uygulamalarından sonra gelişen ateş sıklığı diğer çalışmalarda %67⁷, %43⁶, %81,3¹ dür.

Ek ve arkadaşları¹, yüksek doz AraC alan (2x2 gr/m² x 3 gün) yüksek riskli ALL ve Hodgkin dışı lenfoma olguları üzerinde yaptığı bir çalışmada 12. saatten itibaren sırasıyla tümör nekrosis faktörün (TNF-alfa), bunu izleyerek interlökin-6 (IL-6), interferon-gama (IFN-gama) ve interlökin-1 reseptör antagonisti'nin (IL-1ra) yükselerek, ateşin başladığı 30. saatte doruğa ulaştığını göstermişlerdir. Bu pro enflamatuvar sitokinler yavaş yavaş azalırken, interlökin-10 (IL-10) düzeylerinin arttığı görülmüştür. Sitarabin sendromunun genellikle kendi kendini sınırlayabilir olması, iki inhibitör sitokin olan IL-1ra'nın ve tedavinin geç döneminde yükselen IL-10'un artışına bağlı olabilir.¹ Sitokin salınımının moleküler mekanizması ve pirojen sitokinlerin hücrel kaynakları bilinmemektedir. İncelenmiş olan hastaların hepsi zaten remisyonda olduğu için, tümör hücrelerindeki apoptozun ateş kaynağı olması gibi bir açıklama geçerli değildir.⁷ Diğer taraftan, hem enfeksiyon, hem de AraC'ye bağlı olarak gelişen ateşte enflamatuvar belirteçlerin yükselmesi, bu iki durumun kısa sürede ayırıldığını güçleştirmektedir. Bu durum, AraC ateşinin daha oluşmadan önlenmesine yönelik olarak yapılan steroid premedikasyonunun önemini arttırmaktadır.^{2,3,7,9-11}

Çalışmamızda, hiçbir farklı steroid uygulaması ile ateş sıklığında istatistiksel olarak farklılık olmaması çarpıcıdır. Bu bulgu, bazı literatür

bulguları ile uyumlu değildir. Rose ve Bateman¹², birinci ve üçüncü AraC kürlerinde, ateşi 39-40°C'ye yükselen, ikinci kürde sadece cilt döküntüsü olan 67 yaşındaki bir AML hastasında, daha sonraki AraC dozlarını 100 mg hidrokortizon ile birlikte verdiklerinde hiçbir reaksiyon gözlemediklerini belirtmişlerdir. Castleberry ve arkadaşları⁹ bir gün önce verilen kortikosteroidin, daha önce sitarabin sendromu görülen hastalarda yakınmaların tekrarlamasını önlediğini bildirmiştir. Ek ve arkadaşları⁷ 169 yüksek doz AraC döngüsünü değerlendirdikleri çalışmalarında, hastalarının bir kısmına AraC ateşi geliştikten sonra hidrokortizon veya betametazon; bir kısmına AraC ateşi geliştikten sonra veya ilaçtan önce betametazon + hidrokortizon vermiş; bir kısmına da AraC öncesinde betametazon uygulamış; bir kısmına da steroid vermemiştir. AraC öncesinde betametazon verdikleri 16 hastanın üçünde (%18.8; ortanca betametazon dozu altı) ateş saptarken, AraC uygulamalarının premedikasyonsuz yapıldığı 153 uygulamanın 110'unda (%71.9) AraC ateşi gözlediklerini bildirmişlerdir (p<0.001).⁷ Diğer taraftan ateş başladıktan sonra hidrokortizon verilen dört hastada IL-6, IL-1ra düzeyleri daha düşük bulunmuştur.¹ Chng² ilk dört yüksek doz AraC (3 gr/m²) dozundan sonra yüksek ateş (38.5-40.5°C) gelişen bir AML hastasında hidrokortizon ile premedikasyon yapıldıktan sonra yapılan iki yüksek doz AraC uygulamasından sonra en yüksek ateşin 37.5°C olduğunu göstermiştir.

Ancak spesifik doz ve zamanlama konusunda tek görünen Metz ve arkadaşlarının³ yazısında söz edilen ve steroide rağmen ateşi yükselen, ateşi sitarabin sendromunun diğer belirtileri ile birlikte bulunan 16 aylık AML hastası dikkate alındığında, bizim sonuçlarımız çok da şaşırtıcı görünmemektedir. Bu hastada, birinci kür yüksek doz AraC tedavisi sırasında (yanında etoposid ve daunomisin) herhangi bir ateş olmadığı ancak ikinci kürde ateş geliştiği, ateşe rağmen AraC ye devam edildiği, hipotansiyon, periferik perfüzyon bozukluğu ve döküntü (antibiyotiğe bağlı olabileceği düşünülen) geliştiği, AraC kesilince tüm yakınmaların geçtiği bildirilmiştir. Aynı hastaya 2 mg hidrokortizon intravenöz ile premedikasyon yapıldıktan sonra yüksek doz AraC'nin tek başına uygulandığı, ancak ilaç bittikten 12 saat sonra yüksek ateş, taşikardi ve kusma geliştiği ve AraC tedavisinin kesildiği

ifade edilmiştir. Hastaya, bunun üzerine 2x2 mg hidrokortizon, dört gün süre ile verilmiş ve ateşin tedavi sonunda düşmesi sağlanmıştır. Aynı yazarlar, bu hasta için etiyolojide immün gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ve ayrıca AraC'e bağlı proenflamatuar sitokin salınımı olduğu düşüncesi ile oluşturdukları yeni bir premedikasyon protokolünü AraC sonrası hiçbir reaksiyon gelişmeksizin başarı ile uyguladıklarını belirtmişlerdir. Bu premedikasyon protokolü, AraC tedavisinden iki gün önce başlayıp, tedavi bittikten bir gün sonra daha devam edecek ve toplam beş gün olacak şekilde şöyledir: metil prednizolon 4x1 mg/kg intravenöz, difenhidramin 4x1 mg/kg intravenöz, ranitidin 2x1 mg/kg intravenöz. Bu araştırmacılar, IgE aracılıklı mekanizmanın sorumlu olmamasına rağmen, AraC'e bağlı hayatı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonlarının bildirilmesi nedeni ile histamin ve histamin-2 reseptör blokerlerini tedavi protokolüne eklediklerini belirtmişlerdir.³ Aynı şekilde Jirasek ve arkadaşları¹⁰ AraC öncesi bir kez yüksek doz steroid (deksametazon 8 mg) yapılmasına rağmen AraC ateşi gelişen bir olgu bildirmiş ve aynı olguya AraC premedikasyonu olarak daha yüksek doz steroidin artan sıklıkla verilmesinden sonra (deksametazon 4 mg intravenöz, sonra 2x8 mg oral) AraC ateşinin gelişmediğini göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise premedikasyon olarak verilen hidrokortizonun (100 mg) AraC ateşini engellemeye yetmediği görülmüş ve bu nedenle AraC, desensitizasyon yapılarak uygulanmıştır.¹¹

Bizim çalışmamızda, ateşin iki hastada dirençli olup, kemoterapiye ara verilmesini gerektirmesi ve gelişen ateşin kontrol edilmesinde tek doz parasetamolün çoğunlukla yeterli olması, steroid uygulamalarının en azından ateşin daha kolay kontrol altına alınmasını sağladığı şeklinde değerlendirilebilir. Ayrıca, yapılan döngü başı değerlendirmeye göre de ateş sıklığının, steroid verilen tüm döngülerde (%33,3), steroid verilen AML (%35), steroid verilen ALL (%25) döngülerinde eski çalışmamıza göre (yüksek doz AraC alanlarda %22.7⁵) yüksek görünmekle birlikte, başka çalışmalara göre düşük (%67⁷, %43⁶, %81.3¹) bulunması da steroidin ateş sıklığını azaltmada kısmen de olsa etkili olabildiğini düşündürmektedir. Ancak, ayrıntılı olarak yaptığımız değerlendirmeler ve yüksek doz steroidin zaten AraC verilirken tedavi protokünde bulunduğu için verildiği

ALL'lerdeki uygulama sonuçları, steroidin AraC ateşini engellemede tek başına yetersiz olduğunu ve başka tedavilerin veya tedavi kombinasyonlarının denenmesinin uygun olduğunu düşündürmektedir. Patogenezde sitokin artışından^{1,7} başka etkenlerin de sorumlu olduğunu, bunların daha önce belirtilmiş olan hipersensitivite ve vaskülit¹ ile immün gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu³ gibi etkenlerin de olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Literatürde AraC ateşi geliştikten sonra yapılan steroid uygulamalarından sonra ateş düşmesinde pek yarar sağlanmadığı (hidrokortizon ve betametazon), ancak AraC öncesinde uygulanan steroid uygulanan döngülerin ancak bir kısmında ateş görüldüğü bildirilmiştir.⁷ Bizim çalışmamızda, ateş çıktıktan sonra steroid uygulaması yapılmamıştır.

Ateş kendini sınırlayıcı olduğundan (<72 saat) ve diğer toksik belirtiler de sık olmadığından, ateş odağı aramak için yapılan ilgisiz araştırmaların maliyeti arttıracığı, hastada rahatsızlık ve komplikasyonlar yaratacağı ve kaliteli hizmet planlamasına ters düşeceği belirtilmiştir.⁶ Nitekim, Gönen ve arkadaşları⁶ kemoterapiye ateşe rağmen devam etmişler; ateş sırasında alınan kan kültürlerinin hiçbirinde üreme olmamıştır. Ek ve arkadaşları⁷ Streptococcus viridans septisemisini 169 uygulamanın ikisinde (%1.2) saptamış, 12'sinde intravenöz antibiyotik uygulanmış; hepsinde de kan kültürü alınmış; üreme olmayınca 1-3 gün içinde antibiyotikler kesilmiştir.⁷

Bizim çalışmamızda da, 1999-2008 yıllarını kapsayan eski deneyimize dayanarak⁵ antibiyotik başladığımız (eski ve yeni çalışmalar %100'e %21.1) ve kemoterapisine ara verdiğimiz (eski ve yeni çalışmalar %76.3'e %10.5) hastaların sayısının belirgin azaldığı, ancak yine de ateşi çıkan hastaların önemli bir kısmından (eski ve yeni %100'e %42.1) kültür alındığı görüldü, ancak bu çalışmamızda taradığımız 2009-2012 döneminde, AraC'den sonra ateş gelişen tüm hastalardan kültür alınmamış olduğu için, enfeksiyon ateşi sıklığını belirlememiz mümkün olmadı.

Ancak AraC ateşinin farkında olunması, kemoterapisine ara verilen hasta sayısını azaltmakla birlikte,⁵ merkezlerin ateş karşısında ihtiyatsız kalınmasını sağlamaya yetmemiş,⁵⁻⁷ en azından kültürler alınarak antibiyotik başlandığı görülmüştür. Çünkü, AraC'den

sonra gelişen ateşin, bizim⁵ ve literatürdeki veriler dikkate alındığında, çoğunluğunu AraC ateşinin oluşturduğu (%84.2), ancak enfeksiyon ateşi de olabileceği (%15.7⁵) ve ateşin Streptococcus viridans septisemisi (%1.2) ile birlikte bulunabileceği de görülmektedir.⁷ Önlem niteliğinde yapılan bu uygulamaların bile bir maliyetinin olduğu ve peşinen AraC ateşinin gelişmesinin önüne geçilebilmesi için etkin bir premedikasyonun belirlenmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Diğer taraftan, çalışmamızdaki döngü sayısının azlığı, çalışmanın prospektif değil retrospektif olması, uygulanmış olan steroidin doz, sıklık ve zamanlamasında bir standardizasyon olmaması, deksametazon ve metil prednizolon dışında bir steroid cinsinin (hidrokortizon, betametazon ve diğerleri) denenmemiş olması sonuçlarımızın sınırlı kalmasına neden olmakta, AraC öncesi uygulanan steroidin cinsi, dozu, süresi, zamanlaması konusunda bir standart uygulama saptamamamıza olanak tanımamaktadır.

Ancak çalışmamız, döngü temeline göre saptadığımız ateş sıklığının, yukarıda söz edildiği gibi literatüre göre düşük olması nedeni ile, steroidin AraC ateşini azaltmada kısmen de olsa etkili olduğunu göstermekte ve bu çalışmanın ileride özellikle steroid sıklığı arttırılarak daha fazla hasta ile yapılması gerektiğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ek T, Jarfelt M, Mellander L, Abrahamsson J. Proinflammatory cytokines mediate the systemic inflammatory response associated with high-dose cytarabine treatment in children. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 459-464.
2. Chng WJ. Cytarabine syndrome revisited. *Br J Haematol* 2003; 122: 875.
3. Metz KA, Johnson T, Hershey GK, et al. Successful administration of cytarabine in a 16-month-old girl with acute myelogenous leukemia and cytarabine syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 173-174.
4. Andersson BS, Luna MA, Yee C, Hui KK, Keating MJ, McCredie KB. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. *Cancer* 1990; 65: 1079-1084.
5. Canpolat D, Olcay L. Akut lösemili çocuklarda sitozin arabinozide bağlı olarak gelişen ateş. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2010; 19: 203-209.
6. Gonen C, Celik I, Cetinkaya YS, Haznedaroglu I. Cytarabine-induced fever complicating the clinical course of leukemia. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 59-62.

7. Ek T, Pinkava M, Abrahamsson J. Ara-C fever and infections after high-dose Ara-C treatment in pediatric lymphoid malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 364-369.
8. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK, Shenep JL, Pui C-H, Razzouk BI. Viridans streptococcal sepsis: Clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 696-703.
9. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 257-264.
10. Jirasek MA, Herrington JD. Cytarabine syndrome despite corticosteroid premedication in an adult undergoing induction treatment for acute myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Practice* 2016; 22: 795-800.
11. Lim KH, Kim JY, Kang MG, Park HK, Kang HR. Two cases of cytarabine syndrome successfully resolved by desensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 55-82.
12. Rose MS, Bateman DN. Pyrexia with cytosine arabinoside. *Br Med J* 1972; 4: 115.