

# Akut Lösemili Çocuklarda Sitozin Arabinozide Bağlı Olarak Gelişen Ateş

## Fever Arised Due to Cytosine Arabinoside in Children with Acute Leukemia

Dilek CANPOLAT,<sup>a</sup>  
Dr. Lale OLCAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Hematoloji Bölümü,  
Dr. Abdurrahman Yurtaslan  
Ankara Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.06.2010

*Bu çalışma, 18. Ulusal Kanser Kongresi  
(21-26 Nisan 2009, Antalya)'nde poster  
olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Lale OLCAY  
Dr. Abdurrahman Yurtaslan  
Ankara Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Pediyatrik Hematoloji Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
laleolcay@hotmail.com.tr

**ÖZET Amaç:** Sitozin arabinozid (AraC) uygulamasına bağlı gelişen ateşin özelliklerini ve ateşin yüksek ve düşük doz AraC uygulamaları ile ilişkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** AraC uygulanan 27 akut lenfoblastik, 7 akut miyeloblastik lösemi olgusunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tedavi sonrası aksiller ateşi en az bir saat süre ile 38°C'nin üzerine çıkan olgular değerlendirildi. **Bulgular:** Uygulamaların %10.4'ünde uygulama bittikten 16.8 ± 15.3 saat sonra (1-93 saat), 38.4 ± 0.4 °C (38-39.7 °C)'ye yükselen ateş saptandı. Ateşin 26.5 ± 25.3 saat (aralık 1-72) sürdüğü, hastaların hepsinin fizik incelemesinin normal olup parenteral antibiyotik aldığı, uygulamaların %23.7'sinde kemoterapiye antibiyotik altında devam edildiği, %76.3'ünde kültür sonuçları çıkıncaya kadar kemoterapiye ara verildiği görüldü. Kan ve idrar kültürlerinin sırasıyla %13.2 (n= 5) ve %2.6 (n= 1)'sında üreme oldu. AraC sonrası ateş gelişen uygulamaların %84.2 (n= 32)'sinde ateş, "AraC ateşi", %15.7 "enfeksiyona bağlı ateş" (n= 6)'sinde olarak değerlendirildi. Böylece, kliniğimizde, AraC ateşinin sıklığı %8.7 olarak bulundu. AraC'yi düşük dozda alanlarda AraC ateşi gelişme oranları (%5.6) yüksek dozda alanlardan (%22.7) düşük idi (p< 0.05). Kültürlerinde üreme olan ve olmayan gruplarda, ateşin başlama zamanı, ateş süresi, tedavinin ertelenme süresi benzer bulundu. **Sonuç:** AraC'ye bağlı ateş yüksek doz uygulamalarından sonra daha sık olmakla birlikte, düşük doz AraC uygulamalarından sonra da görülebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Lösemi, sitarabin, ateş, çocuk

**ABSTRACT Objective:** To examine characteristics of fever after cytosine arabinoside (AraC) administration and its relations with low and high doses AraC. **Material and Methods:** The charts of 27 patients with acute lymphoblastic and 7 acute myeloblastic leukemia were reviewed retrospectively. Those who developed axillary fever of more than 38 °C, for minimum one hour, after AraC administration were evaluated. **Results:** Fever of 38.4 ± 0.4 °C (38-39.7) was established in 10.4% of administrations, 16.8 + 15.3 (1-93 hours) hours after the administration ended. It was established that fever sustained for 26.5 + 25.3 (range 1-72) hours. All patients displayed normal physical findings and received parenteral antibiotics. In 23.7% of the administrations, chemotherapy was given under antibiotics therapy, and in 76.3% of administrations, chemotherapy was interrupted until culture results were attained. Blood and urine cultures yielded microorganism by 13.2% (n= 5) and 2.6% (n= 1) respectively. Of the AraC administrations after which fever developed, 84.2% (n= 32) was considered to be due to AraC fever and 15.7% (n= 6) due to infection. Thus in our clinic, the incidence of AraC fever was found as 8.7%. The rate of AraC fever in patients who received AraC in in lower doses (5.6%) was found less than that who received it in high doses (22.7%) (p< 0.05). Time of onset and duration of fever, the duration of interruption in chemotherapy were similar in both groups whose cultures yielded and not yield microorganism. **Conclusion:** Although AraC fever is encountered mostly after high dose administrations, it might be encountered after low dose administrations also.

**Key Words:** Leukemia, cytarabine, fever, children

Sitozin arabinozid (AraC) tedavisi sırasında veya sonrasında, genellikle ilaçla temastan 6-12 saat sonra, ilaca bağlı olarak ateş geliştiği, buna halsizlik, miyalji, kemik ağrısı, nadiren göğüs ağrısı, ekzantem ve konjunktivit de eşlik ettiği bilinmektedir. Bu reaksiyon Castleberry ve ark.<sup>1</sup> tarafından "sitozin arabinozid sendromu, AraC sendromu" olarak adlandırılmıştır. Bunun, AraC'nin uyardığı proinflamatuvar sitokinlerin salınımına bağlı bir inflamatuvar reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Bu sendromda görülen konjunktivit gerek patogenez gerekse klinik belirti ve bulgular yönünden, yüksek doz AraC kullanımına bağlı olarak gelişen oküler toksisiteden<sup>2</sup> farklı ve hafif seyirlidir. Erişkinlerde bu reaksiyon çok ağır olabilmekte ve erişkin respiratuvar distres sendromuna bile yol açabilmektedir. Reaksiyon kendi kendine geçmekle birlikte enfeksiyon kökenli ateşle karıştırılması mümkündür. Bu, immün sistemi zaten zayıf olan lösemili hastalarda, ilaca bağlı ateş ile enfeksiyona bağlı ateş arasında kesin bir ayırıcı tanı yapılmasını, ateşin enfeksiyona bağlı olmadığı gösterilene kadar kemoterapiye ara verilmesini gerektirmektedir. Yüksek doz AraC'nin, fatal olabilen (mortalite %10) *Streptococcus viridans* sepsisi için bağımsız bir risk faktörü olduğu, bilinen inflamasyon göstergelerinin hiçbirinin ayırıcı tanıda yardımcı olamadığı bilinmektedir.<sup>3,4</sup>

Kliniğimizde AraC verildikten sonra ateş gelişen hastalarda, ateşin, aksi gösterilinceye kadar, enfeksiyon ateşi gibi değerlendirilip kemoterapiye ara verilmesi ve alınan kültürlerde üreme olunca kadar antibiyotik tedavisi verilmesi şeklinde bir uygulamaya eğilim vardır. İlacın kesilip kesilmemesine hastanın kişisel özellikleri göz önüne alınarak karar verilmektedir.

Bu çalışmada, bölümümüzde lösemi nedeni ile tedavisi sürdürülen, AraC tedavisi sırasında veya sonrasında ateş gelişen lösemi hastalarının özelliklerini ve izlemleri sırasında yaptığımız uygulamaları gözden geçirmeyi, AraC'ye bağlı ateşin sıklığını saptamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, 'AraC ateşi' şeklinde bir tanımlama yapmaksızın, AraC uygulaması sırasında ateş gelişen

tüm hastaların değerlendirilmesine dayandırıldı. Bu hastaların içinden, ateş sırasında alınan kültürlerinde üreme olmayan ve klinik olarak enfeksiyon saptanmamış olan hastalardaki ateş, "AraC ateşi" olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında veya tedavi başladıktan sonraki 24-96 saat içinde aksiller 38°C'nin üzerine çıkan ve en az bir saat devam eden ateş ölçümleri değerlendirmeye alındı.

Kliniğimizde AraC, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) protokollerinde yer almaktadır. Bu nedenle, 1999-2008 yılları arasında hastanemize başvurmuş olan tüm ALL (n= 42) ve AML (n= 23) hastalarının dosyaları ve hemşire gözlemleri incelendi. Ancak bu hastalardan 6'sı (1 ALL, 5 AML) AraC içeren kemoterapi protokollerini almadan kaybedildiğinden, 8 (6 ALL, 2 AML)'i de tanı aldıktan sonra kemoterapilerine sosyal nedenlerle memleketlerinde devam etmek istediklerinden, çalışmaya 35 ALL, 16 AML hastası alındı. Ancak, bunların da sırasıyla 8 ve 9'u hemşire gözlemlerinin yeterli olmaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya 34 hasta (27 ALL, 7 AML) alındı. Bu hastalarda AraC uygulamaları sırasında veya tedavi bittikten 0-92 saat sonraki zaman diliminde gelişen ateş, ateşin çıkış saati, ateşin kaç saat devam ettiği, eş zamanlı fizik muayene bulguları, alınan kültür sonuçları, eş zamanlı beyaz küre sayısı, kemoterapiye ara verilip verilmediği, antibiyotik başlanıp başlanmadığı, ateşin tekrarlayıp tekrarlamadığı, verilen AraC'nin dozu ve sıklığı, verilme yolu [intravenöz (IV), intramüsküler (IM), subkutan (SC)], her hasta için ayrı ayrı hazırlanan çizelgelere kaydedildi. Kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastalar da ayrıca ateşin süresi, ateş sırasındaki beyaz küre sayısı ve ateş nedeni ile tedaviye verilen aranın süresi yönünden değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

**AraC içeren tedavi protokolleri:** Kliniğimizde 1999-2008 yılları arasında ALL ve AML için toplam dört farklı protokol kullanıldı.

ALL tedavi protokollerinden St Jude TXIII'e göre AraC, indüksiyonda 300 mg/m<sup>2</sup> dozu ile 22., 25. ve 29. günlerde, IV yolla puşe edilerek ve be-

raberinde etoposid (300 mg/m<sup>2</sup>) ve prednizolon (40 mg/m<sup>2</sup>) kullanılarak; aynı protokolün orta-yüksek risk grubunun idame tedavisi sırasında ayda bir kez 300 mg/m<sup>2</sup> dozu ile gene IV yolla puşe edilerek dönüşümlü olarak etoposid (300 mg/m<sup>2</sup>) ve metotreksat (40 mg/m<sup>2</sup>) ile birlikte kullanılmaktadır.<sup>5</sup>

ALL tedavi protokollerinden TR-BFM 2000 protokolüne göre AraC, Protokol I, Faz 2'de 75 mg/m<sup>2</sup>/g olarak, 38-41., 45-48., 52-55., 59-62. günler arasında; standart, orta ve yüksek riskli olgularda uygulanan Protokol II'de 75 mg/m<sup>2</sup>/g olarak, 38-41., 45-48. günler arasında IV yolla puşe edilerek kullanılmaktadır. Aynı protokolün yüksek risk grubunda uygulanan HR1 ve HR1' bloklarında AraC, 2 g/m<sup>2</sup> x 2/g dozu ile (5. gün) ve HR3 bloğunda (1. ve 2. günler) verilmektedir.<sup>6</sup>

AML tedavi protokollerinden Hacettepe AML 2000 protokolüne göre, AraC, indüksiyonda 2 x 10 mg/m<sup>2</sup> 4-18. günlerde SC, 5 mg/kg/g dozu ile 25-26. günlerde IV yolla puşe edilerek; konsolidasyonda 3 hafta ara ile 2 x 1.5 g/m<sup>2</sup>/gün (3 yaş altında 500 mg/m<sup>2</sup>/g) 1-3. günlerde, daunomisin (30 mg/m<sup>2</sup>/g) ile birlikte; 1. yılın sonunda 2 x 1 g/m<sup>2</sup>, 1-3. günler, 1. gün Vincristin (0.05 mg/kg) ile birlikte uygulanmaktadır.<sup>7</sup>

Relaps AML'de kullanılmış olan IDA-FLAG protokolüne göre AraC, 2 g/m<sup>2</sup>/g 1- 4. günler, fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>, 1-4. günler) ve idarubisin (12 mg/m<sup>2</sup>, 2-4. günler) şeklinde uygulanmaktadır.<sup>8</sup>

Bu çalışmada, yüksek doz AraC uygulamaları, 1 g/m<sup>2</sup>/g ve üzerindeki dozlar olarak kabul edildi. Yüksek doz ilaçlar 1 g/50 cc serum fizyolojik içinde olacak şekilde, ışıktan korunarak, 1.5 ve 2 g/m<sup>2</sup>/g dozları sırasıyla iki ve üç saat içinde paralel mayi infüzyonu (3000 cc/m<sup>2</sup>/g), deksametazonlu göz damlası, piridoksin (2 x 150 mg/m<sup>2</sup>), suni göz yaşı ile birlikte uygulanmaktadır. Düşük doz AraC uygulamaları, 10-500 mg/m<sup>2</sup> olarak yapılan uygulamalar olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS-12 paket programı yardımı ile değerlendirildi. Verilere

ilişkin frekans ve yüzdesel dağılımlar belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalara geçmeden önce yapılan verilerin normallik testleri ile verilerin normal dağılımadıkları tespit edildi. Bu aşamadan sonra iki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, kategorik düzeyde ölçülen değişkenlere ilişkin bağımlılık testleri için ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi olarak 0.05 kullanılmış olup, p< 0.05 olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, p> 0.05 olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtildi. Bu çalışmanın yapılması için hastane Eğitim Planlama Kurulundan resmi izin alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 27 ALL ve 7 AML hastasının yaş ortalamaları 7.9 ± 5.3 (1-16 yaş) yıl olup, 16'sı kız, 18'i erkekti. Bu hastalara 367 kez AraC uygulanmıştı. Bu uygulamaların 301'inde AraC'nin düşük dozda, 66'sında ise yüksek dozda kullanıldığı saptandı (Tablo 1). Bu uygulamaların 275 (%74.9)'i serum fizyolojik içinde infüzyonla, 29 (%7.9)'u SC yolla, 63 (%17.1)'ü IV puşe edilerek yapılmıştı.

Uygulamaların hiçbirinde uygulama sırasında ilaç verilirken ateş gözlenmediği, 38 (%10.4)'inde uygulama bittikten 16.8 ± 15.3 (1-93) saat sonra, 38.4 ± 0.4 °C (38-39.7 °C)'ye yükselen ateş saptandığı belirlendi. Otuz dört hastanın 15 (%44.1)'inde en az bir uygulamada ateş gelişmişti. Ateş, bir hastada 39°C'nin üzerinde (39.7°C) (düşük doz AraC uygulaması sonrasında), 37'sinde 38-39°C arasında

**TABLO 1: AraC\* sonrası ateş gelişen hasta ve uygulamaların bazı özellikleri.**

Hasta sayısı	34
Toplam uygulama sayısı	367
Uygulamaların ilaç dozuna göre dağılımı	
Düşük doz (50-500 mg/m <sup>2</sup> /g)	301 (%82.0)
Yüksek doz (>1 g/m <sup>2</sup> /g)	66 (%18.0)
AraC sonrası ateş gelişen uygulama sayısı	38 (%10.4)
AraC ateşi saptanan uygulama sayısı	32 (%8.7)
AraC'yi düşük dozda alanlarda AraC ateşi sıklığı	17/301 (%5.6)
AraC'yi yüksek dozda alanlarda AraC ateşi sıklığı	15/66 (%22.7)

\*AraC: Sitozin arabinosid.

idi (20'si düşük doz, 17'si yüksek doz uygulaması sonrasında). Hastaların hepsine oral ateş düşürücü verilmiş idi. Ateşin  $26.2 \pm 25.5$  (1-72) saat sürdüğü görüldü. Hastaların hepsi enfeksiyon yönünden klinik, hematolojik, mikrobiyolojik, bazıları da bunlara ek olarak radyolojik yönden değerlendirilmiş, fizik incelemede hiçbir hastada ateş dışında patolojik bir bulgu saptanmamış idi. İdrar incelemeleri ve çekilen akciğer grafileri normal idi. Ateş görülen 38 uygulamanın 6'sında, hastalar nötrope-nik idi (beyaz küre sayısı:  $1.110 \pm 397/\text{mm}^3$ ) idi. Hastaların hepsine parenteral antibiyotik başlan-dığı, uygulamaların ancak 9 (%23.7)'unda kemote-rapiye antibiyotik tedavisi altında devam edildiği, 29 (%76.3) uygulamada ise kültür sonuçları çıkın-caya kadar kemoterapiye ara verildiği saptandı. Alınan kan kültürlerinin ancak 5 (%13.2)'inde, id-rar kültürlerinin 1 (%2.6)'inde üreme olduğu, di-ğerlerinde ise hiçbir mikroorganizma ve/veya patojen mikroorganizma üremediği belirlendi (Tablo 2). Böylece, AraC sonrası ateş gelişen uygu-lamaların %84.2 (38 uygulamanın 32'si)'sinde ateş, "AraC ateşi", %15.7 (38 uygulamanın 6'sı)'sinde "enfeksiyona bağlı ateş" olarak değerlendirildi. Do-layısıyla, bizim kliniğimizde, AraC ateşinin, tüm AraC uygulamalarının %8.7'sinde geliştiği saptan-dı.

AraC ateşinin, düşük doz AraC uygulamala-rının (n= 301) 17 (%5.6)'sinde geliştiği, bu oranın AraC'yi yüksek dozda alan hastalarinkine göre (66 hastanın 15'i, %22.7) anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (ki-kare= 17.8; p= 0.0001) (Şekil 1).

Kültürlerinde üreme olan ve olmayan iki grup arasında, AraC uygulaması ile ateşin gelişmesi ara-sında geçen süre, ateş süresi ve AraC tedavisinin er-

telenme süresi açısından anlamlı bir farklılık görül-medi. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmamak-la birlikte, kültürü negatif olanlarda AraC uygulaması ile ateş arasında geçen süre ve ateş sü-resi daha kısa idi. Beyaz küre değerleri kültürü ne-gatif olan ateşli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu ( $2188 \pm 1450$ 'a  $5140 \pm 3200/\text{mm}^3$ , p= 0.011) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

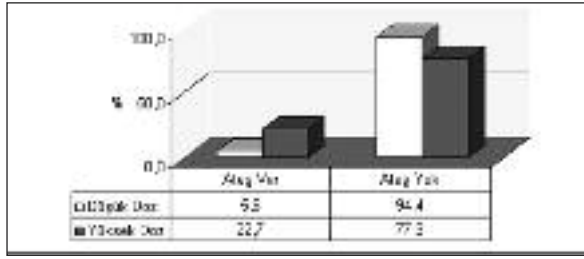
Yüksek doz AraC uygulamalarının değerlendirildi-ği çalışmalarda, AraC sendromu veya AraC'ye ba-ğlı ateş %50-67 oranında bildirilmiştir.<sup>3,9,10</sup> Castleberry ve ark.,<sup>1</sup> düşük doz AraC uygulanan ço-cukluk çağı non-Hodgkin lenfoma ve ALL hastala-rının %33'ünde AraC'ye bağlı ateş geliştiğini saptamıştır. Sıklıkla klasik AraC sendromu belirti-lerinin tümü değil, sadece ateş görülebilmektedir.<sup>10</sup> Çalışmamızda da, hiçbir hastada ateş dışında pato-lojik bir bulgu saptanmamıştır. Bu çalışmada, AraC'ye bağlı ateş (AraC ateşi) oranı %8,7 olup, li-teratürdekinden düşüktür (Tablo 1). Ancak, hasta-lar düşük ve yüksek doz ilaç alanlar olarak ayrıldığında, yüksek doz ilaç alanlarda AraC ateşi sıklığının, düşük doz alanlara göre anlamlı biçimde fazla olduğu (%22.7'ye %5.6) görülmüştür (Şekil 1). Bu sonuç, bu reaksiyonun doz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim sonuçlarımız ile litera-tür arasındaki bu farkın nedeni, bizim çalışmamız-daki düşük doz uygulamaların, yüksek doz uygulamalardan daha çok olması olabilir. Litera-türdeki çalışmalar daha çok yüksek doz AraC uygu-lamaları üzerinedir.

İlaç infüzyonu ile ateş başlangıcı arasında ge-çen süre 22-28 saat (9-87 saat)<sup>10,11</sup> olarak bildiril-miştir. Bizim sonucumuz da  $16.81 \pm 15.34$  (1-93) saat olarak bulunmuştur. Erken ateş gelişiminin bi-

**TABLO 2:** Ateş sırasında alınan kültürlerinde üreme olan olgular.

Kültür	Üreyen mikroorganizma	Mikroorganizma üreyen olgu	Verilen AraC* dozu
Kan	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	Yüksek doz (n= 1), düşük doz (n= 3)
İdrar	<i>Staphylococcus hominis</i>	1	Düşük doz (n= 1)
	<i>Candida tropicalis</i>	1	Yüksek doz (n= 1)

\*AraC: Sitozin arabinosid.



**ŞEKİL 1:** AraC'yi düşük dozda alanlarda AraC ateşi gelişme oranları (%5.6), aynı ilacı yüksek dozda alanlardaki AraC ateşi gelişme oranından (%22.7) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

(ki-kare= 17.8 ; p= 0.0001).

zım hastalarımızda daha fazla görünüyor görünmesi ve diğerlerinde daha geç çıkıyor görünmesi, uygulama sayısının diğer yayınlarda daha az olup, bizim çalışmamızda daha fazla olması olabilir. Ancak, daha fazla sayıda hasta serisinin değerlendirilmesi, bu konuda daha sağlıklı sonuca varılmasını sağlayacaktır.

Literatüre göre, ateş reaksiyonlarının %23'ü ilk 24 saat içinde gelişmekte, ortanca 10.2 (1-72 saat) saat sürmekte ve 72 saatten uzun sürmemektedir.<sup>10</sup> Bizim serimizde, ateş, ilaç uygulandıktan 16.8 ± 15.3 (1-93) saat sonra ortaya çıkmış, 26.5 ± 25.3 saat sürmüş, 72 saatten uzun süren olguya rastlanmamıştır (Tablo 3). Literatürde, ateşin 38.0-39.7 °C (38.8 ± 0.5 °C) olup, çok yüksek ateş (40°C ve üzeri) ve toksik reaksiyonların gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>10</sup> Çalışmamızın bulguları, bu yönden de literatür ile uyumludur.

Kan kültürlerinde üreme olan 5 hastada ağırlıklı olarak stafilocok epidermitis (dördünde stafilocok epidermitis, birinde stafilocok hominis) üremiş olması, bunun kültür alınırken, laboratuvara götürülürken veya laboratuvarında gelişen bir

kontaminasyonuna bağlı olabileceğini düşündürmekte ise de kesin bir yargıya varılamadığından, bu uygulamalarda gelişen ateş de enfeksiyon ateşi olarak kabul edilmiştir. Bilindiği gibi, pozitif kan kültürlerinin en az %25'i gerçek bakteriyemiden çok kontaminasyona bağlı olarak yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Bu durumlarda, kültürde sıklıkla üreyen ve cilt florasında bulunan koagülaz-negatif *Staphylococcus* veya *Bacillus* cinsi gibi mikroorganizmalar, hayatı tehdit edici enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Bu nedenle, pozitif bir kan kültürünün psödobakteriyemiye mi, gerçek bakteriyemiye mi işaret ettiğine karar vermek zordur.<sup>12</sup>

Hastalarımızda, ateşi enfeksiyona bağlı olanlarla olmayanlar arasındaki tek fark beyaz küre sayısı olarak bulunmuştur. Kültüründe üreme olanlarda beyaz küre sayısı 2188 ± 1450/mm<sup>3</sup> iken kültüründe üreme olmayanlarda bu sayı 5140 ± 3200/mm<sup>3</sup>tür (p< 0.05). Bu da, beyaz küre sayısı düşük olan hastaların enfeksiyona eğilimlerinin daha fazla olması ile kolayca açıklanabilir.

Literatürde sunulan olguların hepsinde, tedaviye ateşe rağmen devam edilmiş, antibiyotik başlanmamış ve alınan hiçbir kültürde de üreme olmamıştır.<sup>10,11</sup> Ek ve ark.,<sup>11</sup> ateş görülen 13 hastanın 10'unda, tedaviye devam edilmesine rağmen ateşin kendiliğinden düştüğünü göstermişlerdir. Ancak, aynı grubun daha sonra bildirdiği daha geniş bir olgu serisinde 169 uygulamanın 12'sinde sepsisten şüphe edilerek antibiyotik başlandığı, hiçbirinin kan kültüründe üreme olmadığı ve ateşin devam etmemesi üzerine, antibiyotiklerinin 1-3 günde kesildiği bildirilmiştir. Uygulamaların bir

**TABLO 3:** Ateşin kültürde daha sonra üreme saptanan ve saptanamayan hastalara göre dağılımı.

	Tüm uygulamalarda (n= 38)	Kültür ± olanlarda (n= 6)	Kültür olanlarda (n= 32)	p
AraC uygulaması ile ateş arasında geçen süre (saat)	16.8 ± 15.3 (1-93)	34.3 ± 32.6 (1-93)	13.5 ± 6.3 (3-24)	0.061
Ateşin süresi (saat)	26.2 ± 25.5 (1-72)	30.3 ± 20.6 (3-48)	25.5 ± 26.6 (1-72)	0.481
BK* sayısı (/mm <sup>3</sup> )	4676 ± 3176 (790-11700)	2188 ± 1450 (790-4730)	5140 ± 3200 (1000-11700)	0.011**
Ateş nedeni ile kemoterapiye ara verilen süre (gün)	8.8 ± 6.9 (2-24)	8.3 ± 6.4 (2-17)	9 ± 7.2 (2-24)	0.765

\*BK: Beyaz küre \*\*İstatistiksel anlamlı fark bulundu.



kısımında ise (169 uygulamanın 6'sı) dördüncü infüzyondan sonra yüksek doz AraC'nin, şüpheli sepsis ve varisella ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile durdurulduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> AraC'ye bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın sepsisten ayrılması güçtür. İnflamasyon göstergeleri olan CRP ve prokalsitoninin de AraC ateşi sırasında yükseldiği ve ateşin en yüksek olduğu dönemde en yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>3,4,11</sup> Bu nedenle, bu iki göstergenin, AraC ateşi ile enfeksiyon ateşinin ayrımında yeri olmadığı düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Diğer taraftan, tedavi başlanmadan önce sınırda miyelosüpresyonu olan bu hastalarda, AraC uygulamalarından sonra nötropeninin ağırlaşması sonucunda da enfeksiyon gelişme riski vardır. Ayrıca yüksek doz AraC'nin, fatal olabilen (mortalite %10) *Streptococcus viridans* sepsisi için bağımsız bir risk faktörü olduğu da göz önüne alındığında, AraC uygulaması sonrasında ateşi olan hastalarda, enfeksiyon ateşi ile AraC ateşi ayrımının yapılmasının önemi daha iyi anlaşılabilir. Enfeksiyon ateşi ayrımının yapılabilmesi için yapılan incelemelerin tedavi maliyetini arttırması beklenen bir durumdur.

Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Ancak, yüksek doz AraC tedavisi sırasında endojen pirojen olarak bilinen tümör nekrozis faktörü-al-

fa (TNF-a), interlökin (IL)-6 ve interferon (IFN)-y salınımı olduğu ve bu reaksiyonların sorumlusu olduğu gösterilmiştir. Bir hipoteze göre, AraC, bir transkripsiyon faktörü olan NF-kappa B aktivasyonu yaparak, sitokin gen transkripsiyonuna ve inflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır.<sup>4</sup> NF-kappa B aktivasyonunu engellediği bilinen steroidlerin, AraC verilmeden önce uygulandığında ilaç ateşini engellemesi;<sup>10,13</sup> yine steroid uygulanan çocuklarda IL-6 ve IL-1ra düzeylerinin belirgin olarak azalması<sup>11</sup> bu hipotezi desteklemektedir.

Sonuç olarak AraC'ye bağlı ateş yüksek doz uygulamalarından sonra daha sık olmakla birlikte, düşük doz AraC uygulamalarından sonra da görülebilmektedir. AraC ateşi ile enfeksiyon ateşinin ayrımında, şimdiye kadar bilinen inflamatuvar göstergelerin hiçbirinin yardımcı olamayacağı göz önüne alınarak, tedavi öncesi bir miktar steroid verildikten sonra AraC uygulaması yapılması düşünülebilir. Ancak, hastanın kemoterapisine devam edilip edilmemesi, antibiyotik başlanıp başlanmaması kararlarının, hastanın klinik durumuna göre, hastayı izleyen hekim tarafından verilmesi gerekir. AraC ateşi için en uygun tanı ve tedavi biçiminin kararlaştırılabilmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Maluh A, Gaddy D. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981;9 (3):257-64.
2. Sarı A, Dursun O, Unal S, Adiguzel U. [Ocular toxicity due to cytosine arabinoside]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16(4): 279-81.
3. 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(7):364-9.
4. 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(5):459-64.
5. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24 (2):371-82.
6. Yüksel-Soycan L, Aydogan G, Tanyeli A, et al. BFM-TR ALL 2000: First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(4):426-7.
7. Hiçsönmez G, Cetin M, Yenicesu I, Olcay L, Koç A, Aktaş D, et al. Evaluation of children with myelodysplastic syndrome: importance of extramedullary disease as a presenting symptom. *Leuk Lymphoma* 2001;42(4):665-74.
8. Estey E, Thall P, Andreeff M, Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994;12(4):671-8.

9. Barrios NJ, Tebbi CK, Freeman AI, Brecher ML. Toxicity of high dose Ara-C in children and adolescents. *Cancer* 1987;60(2):165-9.
10. Gonen C, Celik I, Cetinkaya YS, Haznedaroglu I. Cytarabine-induced fever complicating the clinical course of leukemia. *Anticancer Drugs* 2005;16(1):59-62.
11. Ek T, Abrahamsson J. The paediatric cytarabine syndrome can be viewed as a drug-induced cytokine release syndrome. *Br J Haematol* 2004;124(5):691.
12. Shahar E, Wohl-Gottesman BS, Shenkman L. Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth? *Postgrad Med J* 1990;66(782):1053-8.
13. Chng WJ. Cytarabine syndrome revisited. *Br J Haematol* 2003;122(6):875.