

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda L-asparajinaz tedavisi ve komplikasyonları

Saadet Akarsu¹, Erdal Yılmaz², A. Denizmen Aygün³, Sevgi Gözdaşoğlu⁴

Özet

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi protokolleri daima L-asparajinaz enzimini içeren, birçok ilaçtan oluşan kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilir. Bu tedavinin komplikasyonları alerji, hiperglisemi, plazma proteinlerinin eksikliği, trombotik ve hemorajik diyatez, lipid anomalileri ve pankreatiti içerir. Bu makalede L-asparajinaz alan 25 ALL'li çocukta oluşan yan etkiler bildirildi ve ilacın yan etkilerinin kliniği, patofizyolojisi ve tedavisi gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, komplikasyonlar, L-asparajinaz

Summary

L-asparaginase therapy and complications in children with acute lymphoblastic leukemia

Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is treated by combination chemotherapy with a number of drugs, always including the enzyme L-asparaginase. Complications of this therapy include allergy, hyperglycemia, deficiency of plasma proteins, thrombotic and haemorrhagic diathesis, lipid abnormalities and pancreatitis. The paper reported here demonstrates adverse reactions in 25 children with ALL undergoing therapy with L-asparaginase and we discussed the clinical presentation, pathophysiology, and suggested treatment of the drug's adverse reactions.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, complications, L-asparaginase

Giriş

L-Asparajinaz'ın (L-ASP) lenfomalarda büyümeyi engellediği ilk olarak 1953'de gösterildi. Daha sonra 1970'li yıllarda antilösemik olduğu ispatlandı. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde vinkristin (VCR) ve prednizon (PRED) ile başlama tedavisinin standart bileşenidir ve başarıyı önemli oranda artırır. ALL tedavisinde 35 yıldır kullanılmasına rağmen, bu yabancı proteinin en üst düzeyde etkisini sağlamanın ve alerjik reaksiyonlarını aşağıya

çekmenin en iyi yolu bilinmemektedir. Yan etkisi daha az olan ancak etkinliği benzer tedaviler geliştirilinceye kadar, ALL tedavisinde ilk ilaç olmaya devam edecektir (1-4). Antilösemik etkisini L-Asparajin'i (L-ASN) tüketerek ve apoptozisi artırarak gösterir. L-ASN'i aspartik asit ve amonyağa çevirir. Kanda serbest ASN tükenir. Normal hücrelerde, aspartik asit ve glutaminden L-ASN sentezleyen asparajin sentetaz bulunur. Lösemik hücrelerde bu enzim eksik olduğundan, hücre için gerekli bu esansiyel aminoasit üretilemez. L-ASP'nin asteni gibi yan etkileri glutaminin

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, ELAZIĞ

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, ELAZIĞ

³ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Saadet Akarsu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, 23100 ELAZIĞ

Tel: (0424) 233 35 55/2477

Cep Tel: 0532 442 04 67

e-mail:aksaadet@yahoo.com

Alındığı tarih: 20.05.2004, kabul tarihi: 23.09.2004

tükenmesinden dolayı olur. Aynı zamanda hepatik protein (tiroksin bağlayan globulin, albümin, fibrinolitik-koagülasyon faktörleri) sentez inhibitörüdür. Tümör hücresi besinsiz kalır ve çoğalamaz. Enjeksiyondan sonra dakikalar içinde L-ASN seviyesi düşer ve etkinliği 3 hafta sürer (1,5-8).

ALL'de remisyon oranı yüksek olmasına rağmen, rölaps ve ilaç direnci önemlidir. Prekürsör B-ALL hastalarının % 25'inde görülen TEL/AML1 gen füzyonu olan çocuklarda, en etkili ilaçtır. Miyeloid antijen taşıyan ALL olgularının çoğu kemoterapotik ilaçlara dirençli iken L-ASP'a karşı duyarlıdır. M1, M4 ve M5 AML blastlarının da duyarlı olduğu gösterilmiştir (9,10). Literatürde L-ASP ile hipertrigliseridemi, alerjik reaksiyon, hiperglisemi, tromboz ve hemoraji gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (1-6,10-14,15-29). ALL'de tedavi başarısını belirgin arttırdığı için, L-ASP komplikasyonlarını ve bunlara yaklaşımı tekrar gözden geçirmek istedik.

Gereç ve Yöntem

1995-2000 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Ünitesi'nde 58 ve 2000-2003 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD'nda izlenen 26 ALL olgusu olmak üzere toplam 84 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi. L-ASP'a bağlı komplikasyon gelişen 25 kişilik hasta grubu, 3,5 ile 16 yaş (ortalama $8,4 \pm 2,6$ yaş) arasında 15 (%60) kız ve 10 (%40) erkekten oluşuyordu. Tedavide 3 adet L-ASP enziminden birini kullandık (Tablo I). Bunlar;

Tablo I: Biyolojik kökenlerine göre L-ASP preparatlarının yarılanma ömürleri (11,15,31,32)

L-ASP Şekli	Yarılanma ömrü (gün)	L-ASN tüketim süresi (gün)
E. coli	1.2	7-10
Erwinia	0-0.65	3-5
PEG	5.73	14->28

1. Escherichia coli (E. coli) kökenli form

Yarılanma ömrü 1,2 gündür. Sayı, doz, yaş, vücut düzeyi, teşhis ve karaciğer/böbrek fonksiyonları ile etkilenmez. Karaciğer, safra ve retiküloendotelial sistem (RES) ile atılır. 6000 U/m^2 IM, 3 kez/hafta ve 3 hafta uygulanır. 25000 Ü/m^2 doz önerilmektedir (11,12). Bu tedavi ile 3 yıllık

hastaliksız yaşam % 92 bulunmuştur (1,30).

2. Erwinia carotovora (E. carotovora/chrysanthemi) kökenli form

Yarılanma ömrü E. coli kökenli formdan kısadır. E. coli enzim ile aynı doz ve şekilde kullanılır. Erwinia L-ASP'ın 6000 U/m^2 'si, E. coli L-ASP'ın bir dozuna eşittir (11). Erwinia L-ASP ile tedavi edilenlerde 3 yıllık hastaliksız yaşam % 81 olarak saptanmıştır (1,30).

3. E. coli kökenli ASP'ın polietilen glikol (PEG) ile bağlanmasıyla oluşan form

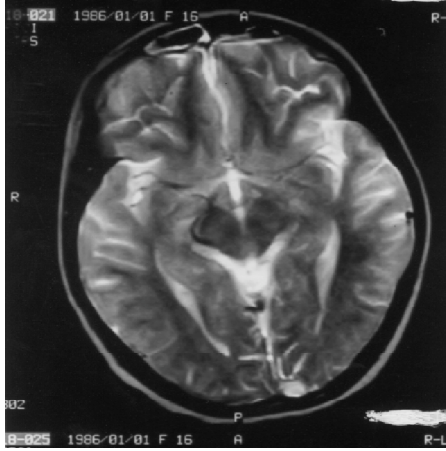
İmmünojenitesi az, uzamış absorpsiyon nedeniyle yarılanma ömrü E. coli enziminden 3-5 kat fazladır. 2500 U/m^2 'si, E. coli L-ASE'in 4-6 dozuna eşdir. İki haftadan sık verilmez (11,13,14,31,32). Son çalışmalarda 2500 U/m^2 olan standart dozdan ziyade 1000 U/m^2 IV doz önerilmektedir. Sessiz antikorların varlığında IV dozların güvenilirliği vurgulanmaktadır (1,33,34).

Meydana gelebilecek komplikasyonları saptamak için tam kan sayımı ve periferik yayma, açlık kan şekeri (AKŞ), kolesterol (K), trigliserit (TG), lipit elektroforezi, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), hastanın bulgularına göre gerekirse trombin zamanı (TT), fibrinojen (FI), antifosfolipit antikor, PC/S eksikliği, FV Leiden, MTHFR, protrombin 20210, lipoprotein (a), ekokardiyografi (EKO), elektroensefalografi (EEG), beyin omurilik sıvısı (BOS), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve tromboz için anjiyografi ve venografi işlemleri yapıldı.

Bulgular

L-ASP komplikasyonları % 29,8 (25 olgu) oranında saptandı. Hasta grubumuzun ortalama yaşları $8,4 \pm 2,6$ yıl (3,5-16 yıl) olup komplikasyon gelişen olguların % 64'ünde (16 olgu) birden fazla komplikasyon aynı anda gelişti. Olguların 7'sinde hiperglisemi-hipertrigliseridemi birlikteliği görüldü. Alerji-hipertrigliseridemi 4 ve alerji-hiperglisemi birlikteliği 2 olguda saptandı. Eş zamanlı görülen diğer komplikasyonlar ise; hipertrigliseridemi-koagülopati 3, alerji-serebral tromboz 1 ve hiperglisemi-serebral tromboz 1 olguda tespit edildi. Görülme sıklıklarına göre sırasıyla alerjik reaksiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, tromboz (Resim 1), koagülopati ve ani ölüm saptandı (Tablo IIA, IIB ve III).

Resim 1: Sol oksipital bölgede serebral korteksde enfarkt alanı (Olgu 19)



Tartışma

L-ASP alan her olguda hemostatik proteinler azalır. Ancak bazılarında komplikasyon gelişir. Olgularımızın % 29,8’inde komplikasyon gözlemlendi. Bu oranın Panosyan’ın % 26-39 değerlerine çok benzediği görülmektedir (7,8,33). Koagülasyon proteinlerinde kişiye özel artan klirens komplikasyonlara sebep olabilir. Büyük yaş çocuklar L-ASP’ı küçüklerden daha az tolere etmektedirler (1,30). Olgularımızın yaş ortalaması 8,4 yıl olarak saptandı. Literatürde komplikasyonların kızlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (2,4,11-13,16-21). Komplikasyon gelişen olgularımızın % 60’ı (15 olgu) kızdı. Komplikasyonlar % 68 oranında tedavinin başlangıcında, % 32 (geç

Tablo II A: L-ASP komplikasyonları gelişen olguların özellikleri

No	Ad	Cins	Yaş (Yıl)	ALL türü	L-ASP şekli	Komplikasyon	Komplikasyon zamanı	Semptomlar	Tanusal Testler	Tedavi	Sonuç	Tedavi şeması
1	ÖÖ	Kız	6	T ALL	E. coli	Serebral tromboz-alerji (lokal, anafaksi)	8. doz (Başlama 21. gün)	Sağ periferik fasial paralizi, sol hemiparezi- enjeksiyon yeri kızarıklığı	PT:11 sn, PTT:19.6 sn, FI:94 mg/dl, EEG:Normal, MRI:Sağ sentrum semiovalede fokal enfarkt	Antihistaminik, hidrokortizon, TDP, E. carotovora kökenli ile devam	TKD (3 hafta)	CCG 1961
2	NK	Kız	13	T ALL	E. coli-PEG	Hiperglisemi-alerji (anafaksi)-hipertriglisideremi	2. doz (Başlama 5. gün)-13. doz (Ara idame I 21. gün)-6. doz (Başlama 18. gün)	Nefes darlığı	AKŞ:352 mg/dl, TG:720 mg/dl, K:214 mg/dl	İnsülin, hidrokortizon, E. carotovora kökenli ile devam	TKD	CCG 1961
3	ÖK	Erkek	3.5	Pre B ALL	E. coli	Hiperglisemi-Hipertiglisideremi	4. doz (Başlama 11. gün)-5. doz (Başlama 16. gün)	-	AKŞ:370 mg/dl, TG:600 mg/dl, K:195 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli ile devam	TKD	CCG 1952
4	HİD	Erkek	5	B ALL	PEG	Alerji (lokal)	13. doz (Ara idame I 21. gün)	Karın cildinde kaşıntı	-	Antihistaminik, PEG-L-ASP ile devam	TKD	CCG 1952
5	ŞÇ	Erkek	11.5	Pre B ALL	E. coli	Koagülopati-hipertiglisideremi	13. doz (Geç yoğunlaştırma I 14. gün)-14. doz (Pekleştirme)	-	PT:50 sn, PTT:93.3 sn, FI:68.6 mg/dl, TG:800 mg/dl, K:200 mg/dl	TDP, K vit, E. coli kökenli ile devam	TKD (3 hafta)	CCG 1961
6	RÖ	Kız	7	Early pre B ALL	E. coli	Serebral tromboz	21. doz (Geç yoğunlaştırma II 48. gün)	Motor afazi	PT:12 sn, PTT:37 sn, FI:170 mg/dl, EEG:Normal, MRI: Serebellar fossalar belirgin	TDP, L-ASP tamamlanmıştı	TKD (1 hafta)	CCG 1952
7	RÇ	Erkek	7	Pre B ALL	E. coli	Derin ven trombozu (sol femoral ven)	6. doz (Tedavinin 45. günü)	Sol uyluk- bacakta şişlik	PT:24.4 sn, PTT:33 sn, FI:104 mg/dl	TDP, heparin, warfarin, E. coli kökenli form tedaviden çıkarıldı	PKD	CCG 1882
8	EB	Kız	5	Pre B ALL	E. coli	Alerji (anafaksi)	1. doz (Başlama 4. gün)	Gözlerde şişme, karın cildinde kaşıntı-şişme, dispne	-	Deksametazon, E. coli kökenli ile devam	Yeni tedavi 2. doz yüzde eritem, sonra TKD	CCG 1952
9	FG	Kız	16	B ALL	E. coli	Hiperglisemi	4. doz (Başlama 11. gün)	-	AKŞ:406 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli ile devam	TKD	CCG 1961
10	ZÇ	Erkek	8	Pre B ALL	E. coli	Hiperglisemi	3. doz (Başlama 9. gün)	-	AKŞ:378 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli ile devam	TKD	CCG 1952
11	EB	Erkek	5	Pre B ALL	E. coli	Alerji (lokal)	2. doz (Başlama 6. gün)	Karın cildinde kaşıntı-şişme	-	Antihistaminik, E. coli kökenli ile devam	TKD	CCG 1961
12	DK	Kız	14	B ALL	E. coli	Hiperglisemi-hipertiglisideremi	2. doz (Başlama 5. gün)-6. doz (Başlama 17. gün)	-	AKŞ:276 mg/dl, TG:865 mg/dl, K:234 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli ile devam	TKD	CCG 1961
13	RY	Kız	1.5	Pre B ALL	E. coli	İntraatriyal trombüs	16. doz (Pekleştirme)	Nefes darlığı, taşikardi	EKO:Sağ atriumda kateter ucu tromboz	Kateter çıkarılma, E. coli kökenli form tedaviden çıkarıldı	Eksitus	CCG 1953

yoğunlaştırma % 16, pekiştirme % 8 ve ara idame % 8) oranında ise diğer dönemlerde görüldü. Bizim olgularımızda 9 alerjik olayın % 66,7'si tedavi başlangıcı, % 11,1'i ara idame, % 11,1'i pekiştirme ve % 11,1'i geç yoğunlaştırmada meydana gelmiştir. On hiperglisemik olayın % 80'i tedavi başlangıcı, % 10'u pekiştirme ve % 10'u geç yoğunlaştırmada saptandı. Hipertrigliseridemilerin % 100'ü tedavi başlangıcında meydana geldi. Altı trombotik olayın % 50'si tedavi başlangıcı, % 33,3'ü geç yoğunlaştırma ve % 16,6'sı pekiştirme aşamasında saptandı. Koagülopatilerin % 33,3'ü tedavi başlangıcı, % 33,3'ü geç yoğunlaştırma, % 33,3'ü pekiştirme aşaması ve ani ölüm ise tedavi başlangıcında görüldü (Tablo IIA ve IIB).

Literatürde L-ASP ile hipertrigliseridemi (% 67), alerjik reaksiyon (% 20-28), hiperglisemi-ketoasidoz (% 10), pankreatit (% 2-16), tromboz (% 2-11), hemoraji (% 1-2), peritonit ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Aşırı duyarlık enzimin yarılanma ömrünü azaltabilir. Olgularımızda alerjik reaksiyon ve hiperglisemi literatür ile uyumlu olarak % 11,9 ile en yüksek oranda gözlemlendi. E. coli ve Erwinia L-ASP ile başlama fazında % 2-5, yoğunlaştırma fazında % 30-80 alerjik reaksiyon görülür (1-6,10-14,15-29). Anafilaksi komplikasyonların % 5,9'unu oluşturuyordu. Toplam 10 (5'inde lokal, 4'ünde anafilaksi, 1'inde lokal reaksiyon-anafilaksi) olguda alerji gelişti (Tablo II ve III).

Tablo IIB: L-ASP komplikasyonları gelişen olguların özellikleri

No	Ad	Cins	Yaş (Yıl)	ALL türü	L-ASP şekli	Komplikasyon	Komplikasyon zamanı	Semptomlar	Tanısal Testler	Tedavi	Sonuç	Tedavi şeması
14	SBY	Erkek	5,5	Pre B ALL	E. coli	Serebral tromboz	9. doz (Başlama 28. gün)	Pitozis, motor afazi, hemiparezi, hipertansiyon	MRI: Oksipital lobda tromboz, iskemi	TDP, E. coli kökenli form tedaviden çıkarıldı	TKD (2 ay)	CCG 1952
15	NÜ	Kız	12	Pre B ALL	E. coli	Hiperglisemi	3. doz (Başlama 10. gün)	-	AKŞ:556 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1952
16	ÖP	Kız	5	Bifen otipik ALL	E. coli	Alerji (anafilaksi)-hipertrigliseridemi	9. doz (Ara idame 10. gün)	Göz kapakları- yüzde şişlik, nefes darlığı, hipotansiyon	TG:700 mg/dl, K:300 mg/dl	Epinefrin, deksametazon, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1882
17	DO	Kız	9	Pre B ALL	E. coli	Hiperglisemi-alerji (lokal)	6. doz (Pekiştirme)	Sol kolda şişlik- kaşıntı	AKŞ:450 mg/dl	İnsülin, antihistaminik, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1882
18	EY	Kız	6	Pre B ALL	E. coli	Alerji (anafilaksi)	11. doz (Geç yoğunlaştırma I 8. gün)	Solunum durması, siyanoz, tüm vücutta kızamıklık	-	Epinefrin, deksametazon, E. coli kökenli form tedaviden çıkarıldı	TKD	CCG 1952
19	GÇ	Kız	15	T ALL	E. coli	Hiperglisemi-Serebral tromboz	16. doz (Geç yoğunlaştırma II 5. gün)	Baş ağrısı, kusma, konvulsiyon, mental durum değişikliği	BOS:Normal, EEG:Anormal, MRI:Sol oksipital bölgede serebral korteksde enfarkt alanı (Resim 1)	E. coli kökenli form tedaviden çıkarıldı	Eksitus	CCG 1961
20	MA	Erkek	5	Pre B ALL	E. coli	Hiperglisemi-hipertrigliseridemi	4. doz (Başlama 15. gün)	-	AKŞ:504 mg/dl, TG:532 mg/dl, K:318 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1952
21	SG	Erkek	6	Pre B ALL	E. coli	Alerji (lokal)-hipertrigliseridemi	1. doz (Başlama 1. gün)- 5. doz (Başlama 18. gün)	Enjeksiyon yerinde kızamıklık	TG:450 mg/dl, K:257 mg/dl	Antihistaminik, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1952
22	ŞA	Kız	9	B ALL	E. coli	Alerji (lokal)	6. doz (Başlama 17. gün)	Enjeksiyon yerinde kızamıklık-kaşıntı	-	Antihistaminik, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1952
23	EB	Erkek	9	Pre B ALL	E. coli	Hiperglisemi-hipertrigliseridemi	3. doz (Başlama 9. gün)- 8. doz (Başlama 26. gün)	-	AKŞ:432 mg/dl, TG:560 mg/dl, K:313 mg/dl	İnsülin, E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1952
24	AA	Kız	4	Pre B ALL	E. coli	Ani ölüm	4. doz (Başlama 11. gün)	Kalp atımı ve solunum durması	BOS:Normal, MRI:Normal	-	Eksitus	CCG 1952
25	SA	Kız	8	B ALL	E. coli	Koagülopati-hipertrigliseridemi	4. doz (Başlama 11. gün)	-	PT, PTT: Okunmayacak kadar uzun, FI:170 mg/dl TG:550 mg/dl, K:307 mg/dl	E. coli kökenli form ile devam	TKD	CCG 1961

FI: Fibrinojen, K: Kolesterol, TG: Trigliserid, TKD: Tam klinik düzelme, PKD: Kısmi klinik düzelme Komplikasyon zamanı: Parantez öncesi veriler komplikasyonun geliştiği ana kadar alınan L-ASP doz sayısıdır. Parantez içi veriler ise tedavi protokolünün başlandığı ilk günden itibaren (tedavi aşamasına göre) komplikasyon geliştiği güne kadar geçen süredir

L-ASP ve steroidle başlama fazı tedavisi süresince hiperglisemi gelişebilir. İnsülin direncini gösteren insülin ve C-peptid seviyeleri artabilir. Semptomlar hafif glikoz entoleransından ölümcül diyabetik ketoasidoza kadar değişebilir (19-21). Hiperglisemi, alerjik reaksiyonlar gibi % 11,9 ile olgularımızda en yüksek oranda görülen komplikasyonlardan oldu.

Serum lipidleri ve kanser arasındaki ilişkinin patofizyolojik mekanizması belirlenmemiştir. Lipidler immünoregülatuar etkilidir. ALL'de her türlü lipid anormallikleri ile lipolitik enzimlerde baskılanma olabilir. Bu hematolojik malignensilere özel ve tümör yükü ile ilgili olabilir. İmmün sistem bozukluk nedeniyle salgılanan sitokinler yönlendirilebilir. Hipertrigliseridemi ALL risk durumu ya da L-ASP formu ile değişmez. Azalmış lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ile ilişkilidir. ALL tanısında aşırı düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), yükselmiş trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) saptanmış, remisyonda bu değerler normale dönmüştür. Bazı çalışmalarda TG normal seviyelerde saptanmıştır. HDL tümör yükü için en özgül olandır. Kötücül hücreler lipid metabolizasyonunu normal hücrelerden farklı yaparlar. TG ve LDL tümör hücresinin enerji kaynağıdır. Kortikosteroidler TG üretimini ve plazmadan uzaklaştırılmasını sağlayan LPL aktivitesini artırır. L-ASP ve kortikosteroidler ayrı verilince hipertrigliseridemi hafif olur. Hipertrigliseridemi 8-14 gün sonra görülür. L-ASP tedavisinde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) artmış, LDL ve HDL azalmıştır. Bundan önce TG'den zengin LPL inhibitörü/aktivatörü apo CIII/CII'de artma ve FI'de azalma olur. Hipertrigliseridemi

geçici, kolesteroldeki değişimler ise geçici değildir. Kortikosteroidlere L-ASP sonrası devam edildiği için kolesterol % 20 olguda yüksektir. Literatürde hipertrigliseridemi (% 67) yüksek iken (16,25-28,35,36), olgularımızda % 10,7 oranında gelişti. L-ASP süresince olgularımızda TG 532-865 mg/dl ve kolesterol 234-318 mg/dl bulundu. Tedavi öncesi TG 108-134 mg/dl, kolesterol ise 85-97 mg/dl saptandı. VLDL ve şilomikronlarda artış belirlendi. Her olguda TG normale döndü. Kolesterol ise komplikasyon gelişen 3 olguda (% 12) yüksek devam etti. ALL'de tromboemboli hastalık, kemoterapötik ilaçlar ya da her ikisine bağlı gelişebilir. ALL'de FVIII, IX, vWF, a2 makroglobin (a2M) ve protein S (PS) artar, FXIII, prekalkrein ve protein C (PC) azalır. FV seviyesindeki artma VCR/PRED ile ilişkili ya da diğer pıhtılaşma faktörlerindeki azalmaya bağlıdır. Kemoterapötik ilaçlar FII, IX, X, XI, antitrombin III (ATIII), heparin kofaktör II (HCII), a2 antiplazmin (a2AP) ile PC/S'i artırır. L-ASP HMWK, FVIII, IX, XI, vWF, ATIII ve a2M'yi azaltır. Aynı hastada hemoraji ile enfarkt birlikte olabilir. En sık komplikasyon FI ve ATIII azalmasıdır. ALL'de ve tedavi süresince trombin üretimi artar. Başlama fazında hipofibrinojenemi, hipoantitrombinemi, hipoplazminojenemi, artmış trombosit sayısı, FV, VIII ve azalmış FIX, XI seviyeleri gözlenir. Glikokortikoidler FI ve a2M'yi azaltır. Hipofibrinojenemi ALL'ye bağlı olarak da görülebilir. Glikokortikoidler FVIII, vWF, ATIII ve PC'yi artırır. L-ASP tedavisi ile FI, plazminojen, ATIII ve PC düşer. Bu değişiklikler glikokortikoidler ve L-ASP kesildikten sonra düzelir. L-ASP tedavisinde FII, VII ve X normal veya geçici

Tablo III: L-ASP komplikasyonları

Komplikasyonlar	Olgularımız % (n)	Kaynak %	Kaynak no
Alerjik reaksiyon	11,9 (10)	2-5, 20, 28, 30-80	1,4,10-13,16-21,29,28
Lokal	7,1 (6)	-	4,11-13,16-21,29
Anaflaksi	5,9 (5)	-	10,16-21,29
Hiperglisemi, ketoasidoz	11,9 (10)	10	19,20
Hipertrigliseridemi	10,7 (9)	67	16,25-28
Tromboz	7,1 (6)	2-11, 36,3	2,3,16,18,37
Serebral	4,8 (4) (Resim 1)	1-2	2,16,24
Derin ven	1,2 (1)	-	2,4,6
İntraatrial	1,2 (1)	-	2
Hemoraji-Koagülopati	2,4 (2)	1-2	2,3,16,24
Pankreatit	-	2-16, 4-7	16,25-28
Peritonit	-	-	16
Parotit	-	-	19,20
Ani ölüm	1,2 (1)	-	29
Toplam	29,8 (25)		

dönemde anormal bulunmuştur (2-6,11-18,23,31,32). Protein sentezlerinin normale dönmesi aynı oranda olmayabilir. FVII'nin normal düzeyi protrombotik etki yapabilir. FI'in, ATIII ya da plazminojenden daha hızlı normale dönmesi trombotik eğilim yapabilir. Aynı kaynaktan elde edilen iki L-ASP dahi fibrinolizis ve koagülasyonu farklı etkiler. E. coli kökenli iki preparat dahi birbiriyle değiştirilemez. L-ASP sonrası ilk hafta PC seviyesi düşerek trombotik komplikasyon riski artar. ATIII düşüklüğü ise aylarca sürer ve trombotik komplikasyonlar ile birliktelik gösterir. PTT, PT ve TT dönüşümlü uzar (2-6,11-18,23,31,32). Arteriyel ve özellikle venöz tromboz L-ASP tedavisi ile görülebilir. Olgularımızdaki tromboz oranı % 7,1 ile literatür verileri ile uyumluydu. Santral sinir sistemi (SSS), akciğerler ve miyokart gibi önemli sistemlerde trombotik olaylar % 4,2 oranında görülür. Olgularımızda hayati sistemlerdeki trombotik komplikasyonlar % 5,9 oranında saptandı (Tablo IIA ve IIB, III, Resim 1). Bu hastalarda trombositoz, PC/S eksikliği, FV Leiden, MTHFR, protrombin 20210 ve yüksek lipoprotein (a) gibi tromboz eğilimi yapan bir faktör saptanmadı (2-4,11,13).

İliyo-femoral, femoral, safen ve peroneal ven gibi derin ven trombozları; L-ASP tedavisinin 3-4. haftaları ya da hemen sonra meydana gelir. Olgularımızda derin ven trombozu % 1,2 oranında tespit edildi. Trombozlar tedavinin 21-45. günleri arasında gözlemlendi. Fibrinolitik faktörlere etkili ilacın kesilmesinden 7 gün sonra kaybolur. Serebral venler ya da dural sinüslerin trombozu yaygındır. Sistemik uygulama BOS L-ASN'yi tüketir. Trombosit agregasyonu artıp tedavi sonrası normale döner. ADP, epinefrin ve kollajen ile trombosit agregasyonu tedavinin 4. haftasında normal olur. Trombosit ve vWF'nin niteliksel anormallikleri vardır. Tromboemboliden daha az olarak PT ve PTT uzaması, FI azalması ile hemoraji olur. Protein seviyelerindeki dengesizlik hemostazı etkileyebilir. Olgularımızda koagülopati gelişmesine rağmen hemorajiye rastlamadık. Koagülopati % 2,4 oranında gelişti. Fibrinolizis de etkilenecek plazmin, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörünün fibrinolitik aktivitelerinde azalmış inhibisyon meydana gelir. Kanama eğilimi koagülasyon faktörlerindeki azalma ile a2AP'deki geçici eksikliğe bağlıdır (2-4,13,15-18,31,32).

Hemoraji ve tromboz semptomları başağrısı, mental durum-kişilik değişiklikleri, hemiparezi, kranial sinir paralizileri, afazi, nöbetler ve kusma gibi benzerdir. Ekstremitelerde trombozlarında lokal ağrı, şişme ve renk değişikliği gözlenir

(11,13,18,31,32). Yalnızca bir olgumuzda derin ven trombozu saptandı.

Pankreatit pankreas kanalının kasılması, immünosüpresyon, ozmotik basınç, metabolik etki, arteriyoller tromboz ve direkt toksisite ile olabilir ve insidansı % 7'dir. PEG-L-ASP (% 18) ile E. coli ASP'dan (% 1,9) yüksektir. Serum tripsin ve elastaz-1'in tedaviden 10-20 gün sonra yüksek bulunması ile tahmin edilebilir (16,19,25-27). Olgularımızda pankreatite rastlanmadı.

Komplikasyon gelişen olguların % 84'ünde tam ve % 4'ünde kısmi klinik düzelme görüldü. Üç olgu (% 12) eksitus oldu. Bunların % 4'ünde ilaç sonrası ani ölüm oldu (Tablo IIA ve IIB).

Etkili L-ASP süresi de önemlidir. Yan etkiler ya da alerjik reaksiyonlar nedeniyle 25 haftadan az L-ASP alanlarda 5 yıllık hastalıksız yaşam % 73 iken; 26 haftadan fazla tolere edenlerde % 90'dır (1,30).

Bir komplikasyon olmadan L-ASP'nin bir ya da daha fazla dozu tolere edilebilir. Komplikasyon gelişeceğini tahmin etmek genellikle mümkün değildir (2,3). Olgularımızdan 1'inde E. coli L-ASP ile bütün tedavi tamamlandıktan 10 gün sonra motor afazi gelişti. Olguların 14'ünde E. coli L-ASP'a aynı şekilde devam edildi ve 2'sinde E. coli L-ASP Erwinia L-ASP ile değiştirildi. Olguların 1'inde E. coli L-ASP yerine PEG-L-ASP verildi. Olguların 1'inde PEG-L-ASP'a devam edildi. Olguların 4'ünde E. coli L-ASP tedaviden çıkarıldı ve tekrar verilmedi. Olguların 1'inde E. coli L-ASP sonrası ani ölüm gelişti. Olguların 15'inde komplikasyon öncesi kullanılan preparatla devam edildi ve problem olmadı.

Tedavide başlangıçta E. coli L-ASP kullanılır. L-ASP alan hastalarda, asparajinaz aktivitesini nötralize eden ya da proteinin hızlı klirensine neden olan dolaşımsal antikorlar olduğu zaman; sessiz alerji gelişebilir. Ancak klinik olarak alerji semptomları meydana gelmez. Dolaşımsal antikorlar % 60'ın üzerinde saptanmıştır. Yüksek riskli ALL hastalarında E. coli ve PEG-L-ASP için çok yüksek insidansda antikorlar saptanmıştır. Rölaps oranı sessiz antikor gelişen hastalarda % 29'dan daha yüksektir. Bu antikorlar asparajinaz aktivitesini nötralize ettikleri için bu çocuklar etkili L-ASP'a tedavisini daha kısa süre alırlar. Klinik olarak alerji görülmediği için Erwinia L-ASP almazlar. Bu sessiz antikorlar ya da asparajinaz aktivitesinin kaybının takibi Erwinia L-ASP'a değiştirme imkanı ve böylece başarının artmasını sağlayabilir (1,32,33). Bunların ölçülmesi ile alerji tahmin edilebilir.

İlacın yarılanma ömrünü kısaltan nötralizan antikorlar gelişerek ASN tüketilemez. Lenfoblastlarda asparajin sentetazı artırarak direnç gelişir. Asparajinaz aktivitesi 0,1 IU/ml üzerinde olmalıdır (1,7). Başlangıç tedavisinde uygulanan 9 doz L-ASP nedeniyle, çok immunojenik olan CCG-1961 protokolü alan yüksek risk ALL tanılı hastalarda; tespit edilemez düzeyde asparajinaz aktivitesi ile birlikte antiasparajinaz antikorlar bulunmuştur. Bu yüksek risk ALL'nin yan etkilerinin nedeni olabilir (33).

E. coli enzimine hipersensitivite gelişenlerde, Erwinia L-ASP kullanılır. E. coli ve Erwinia L-ASP'a hipersensitivitesi olanlarda PEG-L-ASP kullanılabilir. Ürtiker, hışıltı, laringospazm, hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında Erwinia ya da PEG-L-ASP yapılır. Enjeksiyon yerinin ağrı ve alerjik olmayan enflamasyonu durumunda ilaç değişimi yapılmaz. Anaflakside PEG-L-ASP öncesi almamışsa, Erwinia L-ASP kullanılabilir. Erwinia L-ASP'a alerjik reaksiyonu olanlar PEG-L-ASP almalıdır. Anaflakside 0,01-0,02 mg/kg İ.V. epinefrin uygulanır (2-4,11,13-15,18,22,29,31,32).

L-ASP yan etkilerini (alerjik reaksiyonlar, sessiz alerji) azaltmak için güçlü bir immünosüpresifi (siklofosfamid 1 g/m², standart doz sitozin arabinozid, VCR, 6-merkaptopürin) takiben vermeli ve en düşük etkili dozu kullanılmalıdır. L-ASP'ın IV dozları IM dozundan daha az immünojenik olabilir. Klinikde asparajinaz aktivitesi için rutin testler yapılmalıdır. Bu testler antikor ve ASN seviyesinden çok daha kolay yapılabilir ve yorumlanabilir. En düşük asparajinaz aktivitesini devam ettirebilmeleri için belli aralıklarla takip edilmelidirler. Çok düşük seviyelerde olanlar Erwinia L-ASP'a döndürülmelidir (1).

Yan etki olarak hiperglisemi gelişenlerde tedavide değişiklik yapılmaz. Gerekirse insülin kullanılır ve ketoasidozda kan şekeri düzenlenmedikçe L-ASP uygulaması ertelenir (19-21,28).

Trombotik olayları önlemek için birincil profilaksinin dikkatlice planlanmış klinik çalışmaları gereklidir. Trombozda düşük plazminojen nedeniyle streptokinaz ve düşük ATIII nedeniyle heparin etki etmez. TDP tromboz riski yüksek hastalarda, FI düştüğünde ve TT uzadığında verilebilir. Profilaktik TDP veya faktör desteği önerilmez. L-ASP tedavisi sırasında profilaktik ATIII (2. günden başlayarak 7-10 gün 20-25 U/kg/gün) alanlarda, D-dimer ve trombin-antitrombin kompleksi (TAT) düzeyinin azalması hiperkoagülabilitenin göstergesidir (13,17). L-ASP ile birlikte ATIII kullanıldığında

tromboz riskinin azalmadığını bildiren literatürler de vardır. L-ASP ile tedavi edilen ALL'li çocuklarda profilaktik ATIII replasmanı (PARKAA) çalışmasında trombotik olaylar % 36,7 oranında saptanmıştır. Bu çocuklarda Faktör V Leiden, protrombin 20210 pozitif bulunmamıştır. Antifosfolipit antikorlu 8 çocuğun 4'ünde ise trombotik olaylar saptanmıştır (37).

Kanama/trombozsuz koagülopatide L-ASP bekletilmez. Santral sinir sisemi enfarktında 2. kez L-ASP verilmesinde serebrovasküler olay nadirdir. Bu durumda PC/S, vWF, ATIII, FVIII, protrombin-fragment 1+2 (F1+2) ve fibrinopeptit A (FpA) düzeyleri izlenmelidir (2-4,17, 18, 23,24).

TG'lerin >2000 mg/dl olduğu pankreatit riskinde ilaç değişimi yapmadan yakın klinik takip yapılmalıdır. Pankreatitte tedavi sonlandırılır ve yeniden başlanılmaz. Psödokist, nekroz, fulminan pankreatit ve ağır steatoz gelişebilir (16,19-21,25-27).

Karaciğer bozukluğunda total bilirubin >2mg/dl ise L-ASP bekletilir. 1,5-1,9 arası total bilirubin değerinde yarı doz olarak uygulanır (25,28).

Çocukluk çağı ALL, L-ASP'ı içeren kemoterapi ilaçları ile tedavi edilir. L-ASP tedavide birincil ilaçtır. Tedavi başarısını belirgin olarak arttırsa da komplikasyonları fazladır. L-ASP kadar tedavi başarısını arttıran ilaçlar elde edilmedikçe, tedavide asıl ilaç olmaya devam edecektir. Bu nedenlerle, takip ettiğimiz hastalarda meydana gelen komplikasyonları belirleyerek; yapılabilecek yaklaşımları tekrar gözden geçirmenin faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Holcenberg J. Optimal asparaginase therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 273- 4.
2. Küçük O, Kwaan HC, Gunnar W, Vazquez RM. Thromboembolic complications associated with L-asparaginase therapy: etiologic role of low ATIII and plasminogen levels and therapeutic correction by FFP. Cancer 1985; 55: 702- 6.
3. Priest JR, Ramsay NKC, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1982; 100: 990- 5.
4. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA, et al. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid

- leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 120- 6.
5. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14: 2234- 9.
6. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000; 24: 559- 65.
7. Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). *Anticancer Res* 2004; 24: 1121- 5.
8. Grigoryan RS, Panosyan EH, Seibel NL, Gaynon PS, Avramis IA, Avramis VI. Changes of amino acid serum levels in pediatric patients with higher-risk acute lymphoblastic leukemia (CCG-1961). *In Vivo* 2004; 18: 107- 12.
9. Den Boer ML, Kapaun P, Pieters R, Kazemier KM, Janka-Schaub GE, Veerman AJ. Myeloid antigen co-expression in childhood acute lymphoblastic leukaemia: relationship with in vitro drug resistance. *Br J Haematol* 1999;105: 876- 82.
10. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 1094- 9.
11. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1780- 6.
12. Otten J, Philippe N, Suciu S, et al. The children leukemia group, 30 years of research and achievements. *Eur J Cancer* 2002; 38: 44- 9.
13. Ulrike NG, Elvira A, Petra SW, Joachim B. Changes in coagulation and fibrinolysis in childhood ALL: a two-step dose reduction of one E. coli asparaginase preparation. *Br J Haematol* 1996; 95: 123- 6.
14. Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, Bradley P, Buchanan GR. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96: 1709- 15.
15. Rizzari G, Zucchetti M, Conter V, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with ALL receiving i.m. or i.v. Erwinia or E. Coli L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol* 2000; 11: 189- 93.
16. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 89: 1886- 95.
17. Feinberg WM, Swenson MR. Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 1988; 38:127- 33.
18. Christine MK, Ralf J, Ulrich G, Ulrike NG. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. coli asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost* 2000; 83: 840- 3.
19. Sicca S, Pagano L, Salutati P, Di-Mario A, Rutella S, Leone G. Acute parotitis during induction therapy including L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 1994; 68: 91- 2.
20. Uysal K, Uguz A, Olgun N, Sarialioglu F, Buyukgebiz A. Hyperglycemia and acute parotitis related to L-asparaginase therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 627- 9.
21. Cetin M, Yetgin S, Kara A, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 1994; 25: 219- 29.
22. Aslanian AM, Fletcher BS, Kilberg MS. Asparagine synthetase expression alone is sufficient to induce L-asparaginase resistance in MOLT-4 human leukaemia cells. *Biochem J* 2001; 1: 321- 8.
23. Pui CH, Jackson CW, Chesney C, et al. Sequential changes in platelet function and coagulation in leukemic children treated with L-asparaginase, prednisone, and vincristine. *J Clin Oncol* 1983; 1: 23- 6.
24. Foreman NK, Mahmoud HH, Rivera GK, Crist WM. Recurrent cerebrovascular accident with L-asparaginase rechallenge. *Med Ped Oncol* 1992; 20: 532- 4.
25. Alvarez OA, Zimmerman G. Pegaspargase-induced pancreatitis. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 200- 5.
26. Garrington T, Bensard D, Ingram J.D, Silliman CC. Successful management with ocreotide of a child with L-Asparaginase induced hemorrhagic pancreatitis. *Med Ped Oncol* 1998; 30: 106- 9.
27. Underwood W, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharmacy* 1993; 12: 440- 7.
28. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 64- 7.
29. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992; 19: 458- 77.
30. Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, et al. Erwinia L-asparaginase is less toxic and less effective than E. coli L-asparaginase in

- children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 389a.
31. Muller HJ, Loning L, Horn A, et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. Br J Haematol 2000; 110: 379- 84.
 32. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. Randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood 2002; 99: 1986- 94.
 33. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 217- 26.
 34. Appel IM, Pincheire JPV, den Boer ML, et al. Lack of asparaginase depletion in the cerebrospinal fluid after one intravenous dose of PEG-asparaginase: a window study at initial diagnosis of childhood ALL. Leukemia 2003;17: 2254- 6.
 35. Moschovi M, Trimis G, Apostolakon F, Papassotiriou I, Tzortzaton-Stathopoulou F. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 289- 93.
 36. Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, et al. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1998; 83: 379- 84.
 37. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the prophylactic antithrombin replacement in kids with acute lymphoblastic leukemia treated with asparaginase (PARKAA) Study. Cancer 2003; 97: 508- 16.