

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisinde L-asparaginaz kullanımına bağlı allerjik reaksiyon sıklığı ve allerjik reaksiyonlara yaklaşım

Gamze Gençalp¹, Betül Tavail³, Lale Olcay²

Dr. Abdurrahman Yurtaslan, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatrik Hematoloji Hemşiresi, ²Pediyatrik Hematoloji Doçenti, ³Pediyatrik Hematoloji Uzmanı

SUMMARY: Gençalp G, Tavail B, Olcay L. (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey). Incidence of allergic reactions due to L-asparaginase during therapy of children with acute lymphoblastic leukemia and approach to allergic reactions. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 197-203.

The aim of this study was to examine allergic reactions due to L-asparaginase (L-Asp). L-Asp administrations in our acute lymphoblastic leukemia patients were evaluated retrospectively. Twenty-seven (10.4%) acute allergic reaction and mild-moderate anaphylaxis (10.4%) and no severe anaphylaxis developed in 260 administrations. Allergy developed in 15.9% (19/119) and 5.6% (8/141) of patients who were treated via intravenous (IV) and intramuscular (IM) routes ($p<0.05$), accounting for 54.2% and 45.8% of all administrations, respectively. IV and IM routes were used in 70.4% and 29.6% of those with allergic reactions ($p<0.05$). Allergic reactions decreased in patients who received the drug after IV was changed to IM route. Our allergy incidence (10.4%) was less than that in the literature (35%) and similar to that after polyethylene glycol (PEG)-asparaginase (10%). Allergy premedication was performed in 89.2% (232/260) of all administrations. Allergic reactions were encountered in 10.8% (25/232) of the premedicated patients. Among the premedicated patients, allergy was established in 17.1% (20/117) of IV administrations and 4.3% (5/115) of IM administrations ($p<0.05$). Allergy risk can be reduced by allergic premedication and preference of IM route, so that the need for PEG-asparaginase, which is less allergenic but not available in our country, can be abolished.

Key words: L-asparaginase, childhood, acute lymphoblastic leukemia, allergy.

ÖZET: Bu çalışmanın amacı L-asparaginaz'a (L-Asp) bağlı allerjik reaksiyonları incelemektir. Servisimizde akut lenfoblastik lösemi nedeniyle yapılan L-Asp uygulamaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Saptanan 260 uygulamanın (%54.2'si intramusküler, %45.8'i intravenöz) 27'sinde (%10.4) akut allerjik reaksiyon ve hafif-orta anaflaksi geliştiği, ciddi anaflaksiye rastlanmadı. İntravenöz uygulamaların %15.9'unda (19/119), IM uygulamaların % 5.6'sında (8/141) allerji gelişti ($p<0.05$). İlaç, allerjik reaksiyon görülen uygulamaların %70.4'ünde intravenöz, %29.6'sında intramusküler uygulanmıştı ($p<0.05$). İntravenöz uygulama sonrası allerjik reaksiyon gelişen hastalarda intramusküler uygulamaya geçtikten sonra allerji sıklığı belirgin azaldı. L-Asp'a bağlı allerjik reaksiyon sıklığı literatürden daha düşük (%10.4'e %35) ve daha az allerji yapan ancak ülkemizde bulunmayan PEG-asparaginaz'ınkinde benzerdi (%10.4'e %10). İntramusküler uygulamalarla allerji gelişme sıklığı, intravenöz uygulamalara göre daha düşüktü. Uygulamaların %89.2'sinde (232/260) allerji premedikasyonu yapılmıştı. Premedikasyon yapılan hastaların %10.8'inde (25/232) allerji görülmüştü. Allerji, premedikasyon sonrası yapılan intravenöz uygulamaların %17.1'inde (20/117), intramusküler yolla yapılan uygulamaların %4.3'ünde (5/115) saptanmıştı ($p<0.05$). L-Asp'a bağlı allerji riski, allerji premedikasyonu yapılarak ve intramusküler yol tercih edilerek azaltılabilir; daha az allerji yapan ve ülkemizde bulunmayan diğer L-Asp türevlerine ihtiyacı ortadan kaldırılabilir.

Anahtar kelimeler: L-asparaginaz, çocukluk, akut lenfoblastik lösemi, allerji.

L-asparaginaz (L-Asp), çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemi (ALL) protokollerinde yer alan vazgeçilmez bir ilaçtır. L-Asparaginaz çok çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Bunların başında hayatı tehdit edici allerjik reaksiyonlar gelmektedir. Ayrıca karaciğer fonksiyonlarında bozulma, tromboz gelişimi, pankreatit, serebral disfonksiyon, parotitis ve immün fonksiyon bozukluğu, L-Asp'a bağlı olarak gelişebilecek diğer yan etkilerden bazılarıdır.¹⁻⁷

L-asparaginaz'ın ülkemizde halen bulunan ve bölümümüzde kullanılan tipi E. coli'den üretilen tip olup, çok şiddetli allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Şiddetli allerjik reaksiyon gelişen olgularda farklı bir preparat 'Erwinia L-asparaginaz' veya doz ve sıklığı değiştirilmek şartı ile PEG-asparaginaz önerilmektedir.^{4,7} Ancak her iki ilaç da ülkemizde bulunmamaktadır.

Hastalarda L-Asp'a başlandıktan sonraki ilk dakikalar içinde allerjik reaksiyon gelişebilmektedir. Allerjik reaksiyonlar hafif bir allerjik döküntü, ürtiker, bronkospazm, hipotansiyon, serum hastalığı veya anafaksi şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bu durum infüzyonun durdurulmasına, bu arada ilacın bozulmasına veya atılmasına neden olabilmekte; hastada ve ailesinde büyük gerginlik ve korku oluşmasına yol açmaktadır. L-asparaginaz'ın intramusküler yapıldığı zaman daha az allerjik reaksiyona yol açtığı bilinmektedir.⁸ Ancak indüksiyon tedavisi sırasında hastalarda zaten var olan trombositopeni ve hasta çocukların ağrılı olan intramusküler uygulamalara karşı olumsuz tepkisi intramusküler uygulamayı kısıtlamaktadır.¹

Bu çalışmada, kliniğimizde tedavi almış ve almakta olan ALL hastalarında, tedavide önemli yer tutan L-Asp'ın kullanımı sırasında gelişen allerjik reaksiyonların sıklığı, şiddeti, ilacın uygulanma biçimi, allerjik reaksiyonların uygulama biçimi ile ilişkisi incelenerek, intramusküler uygulamaların hasta trombosit sayısı ve allerjik reaksiyonlarla ilişkisi belirlenmek istenmiştir.

Materyal ve Metot

Kasım 1999-Mart 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde yatarak tedavi görmüş

olan tüm ALL'li hastaların arşiv dosyaları çıkartılmış, dosyalarda yer alan hemşire gözlemleri, geriye dönük olarak incelendi. Bilgilerine ulaşılabilen 18 hastanın gözlemleri değerlendirmeye alındı. Bu çalışma için hastaneden gerekli resmi izin alındı.

Türkiye'ye uyarlanmış St. Jude TXIII protokolü tedavisini almış veya almakta olan bu 18 hastaya, remisyon-indüksiyon ve idame tedavileri sırasında, 10 000U/m²/doz olarak yapılan L-Asp uygulamalarının her biri, ayrı ayrı kaydedildi. Her birinde uygulanan ilacın cinsi, uygulanma yolu, her uygulamadan sonra allerjik reaksiyon gelişip gelişmediği, geliştirse allerjik reaksiyonun özellikleri, ilacın uygulanma zamanı ile allerjik reaksiyon gelişimi arasında geçen süre, uygulama öncesi alerji gelişimine karşı ilaç (allerji premedikasyonu) yapılıp yapılmadığı, allerjik reaksiyon sırasında uygulanan ilaçlar, allerjik reaksiyon geliştikten sonra uygulama yolunda bir değişiklik yapılıp yapılmadığı, intramusküler enjeksiyonlar sırasındaki ortalama trombosit sayısı da kaydedildi.

L-asparaginaz, trombosit sayısı düşük olgularda intravenöz yolla 20-25 dakikada 100 ml serum fizyolojik içerisinde infüzyon şeklinde veya trombosit sayısı 50.000/mm³ üzerinde olan olgularda 2 ml distile su ile sulandırılarak intramusküler yolla uygulandı. Ancak zorunluluk hallerinde trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altında olan hastalarda da intramusküler uygulama yapıldı, enjeksiyon bölgesine uzun süre bası uygulandı. İntramusküler uygulamadaki ağrıyı azaltmak amacı ile iğne ucu değiştirildi ve ilaç, iğne ucuna 1-2 diziem prilokain (Citanest® %2) çekilerek uygulandı. Bu genel uygulamanın yanı sıra intravenöz uygulamalardan sonra şiddetli allerjik reaksiyon gelişen hastalarda, ilacın doğrudan intramusküler yolla yapılması tercih edildi. Bu şekilde intravenöz uygulama sonrası allerjik reaksiyon gelişen 18 hastanın beşinde allerji gelişiminden sonraki uygulamalar tamamen intramusküler olarak yapıldı.

Premedikasyon için hastalara, ilaç uygulamalarından 10-20 dakika önce ondansetron (25 kez), prednizolon (35 kez), feniramin hidrogen maleat (222 kez), deksametazon (61 kez) çeşitli şekillerde (sadece ondansetron, veya ondansetron ve pheniramine hidrogen maleat veya ondansetron ve pheniramine hidrogen

maleat ve steroid şeklinde) verildi. Ondansetron 5 mg/m², prednizolon 2 mg/kg, deksametazon 0.3 mg/kg ve feniramin hidrogen maleat üç yaş altı çocuklarda yarım ölçek, 3-12 yaş arası çocuklarda bir ölçek olacak şekilde uygulandı.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS for Windows 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) istatistik paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler gözlem sayısı ve yüzde olarak gösterildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Khi-kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Khi-kare testiyle değerlendirildi, p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tanımlamalarda sistemik hipersensitivite reaksiyonları, aşağıda tanımlandığı üzere, 'akut allerjik reaksiyon' ve 'anaflaksi' olarak ikiye ayrıldı:

Akut alerjik reaksiyon: Yaygın mediatör salınımına bağlı olarak görülen belirtileri yalnızca ciltle sınırlı olan, yaygın döküntü, kaşıntı, rinit/konjunktivit, ürtiker, yerel ödem ve anjiödem dışında başka bir sistemik belirti ve bulgu görülmeyen reaksiyonlar.⁹

Anaflaksi: Hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi allerjik reaksiyon.¹⁰ Anaflaksi, ciddiyetine göre ikiye ayrıldı.^{9,11}

Hafif-orta anaflaksi: Akut alerjik reaksiyonda görülen deri bulgularına ek olarak solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik bulgular görülen reaksiyonlar; veya dispne, sesli ekspirium (wheezing), ses kısıklığı, bulantı veya kusma gibi belirtilerden en az birinin bulunduğu, fizik muayenede bronkospazm olup, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olduğu, solunum sayısının dakikada 25'in altında, Glaskow Koma Skoru'nun normal sınırlarda olduğu reaksiyonlar.

Ciddi anaflaksi: Hafif-orta anaflaksi bulgularına ek olarak hayatı tehdit eden aşağıdaki belirti ve bulgulardan en az birinin görüldüğü reaksiyonlar olarak tanımlandı: Bilinç kaybı, senkop veya sersemlik hissi veya baş dönmesi öyküsünün varlığı; sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması; Glaskow Koma Skoru'nun 15'in altında olması ve/veya nörolojik bozukluk varlığı (hipoperfüzyon, hipoksi ve doğrudan mediatörlerin etkisi ile) veya aşağıdaki belirtilerden en az birinin bulunduğu durumlar: nefes darlığı, sesli ekspiriumun (wheezing), ses kısıklığı öyküsü veya bronkospazm ve

beraberinde şunlardan en az birinin varlığı (stridor, siyanoz, larinks ödemi veya solunum sayısının dakikada 25 veya üzerinde olması).

Bulgular

Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenmekte olan 18 hastaya Türkiye'ye uyarlanmış ALL- St. Jude Total XIII remisyon-indüksiyon ve idame tedavileri sırasında toplam 260 doz, ortalama 17.7± 8.2 (7-35) kez, L-Asp uygulaması yapılmıştı.

L-Asparaginaz tedavilerinin 141'i (%54.2) intramusküler ve 119'u (%45.8) intravenöz yolla uygulanmıştı.

Tüm uygulamaların %10.4'unda (27/260) allerjik reaksiyon gelişmişti; 233 (%89.6) uygulamada ise herhangi bir sorun yaşanmamıştı. İntravenöz uygulamaların %15.9'unda (19/119), intramusküler uygulamaların %5.6'sında (8/141) allerji geliştiği dikkat çekti (p<0.05). Allerji gelişen 27 uygulamanın 19'unda (%70.4) intravenöz uygulama sonrası, sekizinde (%29.6) ise intramusküler uygulama sonrası allerji geliştiği (p<0.05) gözlenmişti (Tablo I).

Uygulamaların 232'sinde (tüm uygulamaların %89.2'sinde) allerji premedikasyonu yapılmıştı. Premedikasyon yapılan hastaların %10.8'inde (25/232) allerji görüldü. Premedikasyon sonrası yapılan uygulamaların 117'si intravenöz, 115'i intramusküler yol ile olmuştu. Allerji, premedikasyon sonrası yapılan intravenöz uygulamaların %17.1'inde (20/117), intramusküler yolla yapılan uygulamaların %4.3'ünde (5/115) saptandı (p<0.05) (Tablo II).

Premedikasyon yapıldıktan sonra gelişen allerjik reaksiyonların (n=25), 20'si akut alerjik reaksiyon (geçici kızarıklık, döküntü), beşi hafif-orta anaflaksi (döküntü, kızarıklık, ürtiker, dispne) şeklinde idi; hastaların hiçbirinde ciddi anaflaksi görülmediği saptandı. Geriye dönük olarak yapılan bu dosya taramasında, diğer allerjik bulgular olan öksürük, sesli ekspirium (wheezing), stridor, yutma güçlüğü, inatçı kusma, ishal, karın ağrısı konusunda herhangi bir kayda rastlanmadı. Ancak intramusküler olarak yapılan üç uygulamada, uygulamadan bir süre sonra (süre konusunda kayda rastlanmadı) uygulama yeri çevresinde çapı 3-15 cm arasında değişen, kızarıklık, şiş, sıcak ve ağrılı olan bir

Tablo I. İntramusküler ve intravenöz L-asparaginaz uygulamaları, allerji gelişim sıklığı ve trombosit sayısı düşük olgularda L-asparaginaz uygulamaları.

Uygulama şekli	Toplam uygulamaların (%)	IM ve IV uygulamalardaki allerji sıklığı (%)	Allerji gelişen 27 uygulamanın ilacın verilme şekline göre dağılımı (%)	Trombosit sayısı <50000/mm ³ olan uygulamaların (%)	Trombosit sayısı <20000/mm ³ olan uygulamaların (%)
IM	141 (54.2)	8 (%5,6)*	8 (29.6)**	15 (34.9)	3 (9.7)
IV	119 (45.8)	19 (15,9)*	19 (70.4)**	28 (65.1)	28 (90.3)-
Toplam	260 (100)	27 (10.4)	27 (100)	43 (16.6)	31 (12)

*p<0.05, **p<0.05

lezyon ortaya çıktığı, bu lezyonların izlem süresinde kendiliğinden kaybolduğu gözlemlendi. Bu lezyonların kaybolma süreleri konusunda da bir kayda rastlanmadı.

İntravenöz uygulama sonrası allerjik reaksiyon gelişen beş hastada allerji gelişiminden sonraki uygulamalar tamamen intramusküler olarak yapıldı. Beşinci hastada intravenöz yolla yapılan on uygulamanın birinde (%10) allerji gelişirken, aynı hastada intramusküler uygulamaya geçildikten sonra yapılan sekiz uygulamanın hiçbirisinde allerji görülmedi (Tablo II). Bir, üç, dört numaralı hastalarda da intramusküler uygulamaya geçildikten sonraki çok sayıda uygulama sorunsuz şekilde tamamlandı. İki numaralı hastada ise intravenöz uygulamalarda (2/2) allerji (hafif-orta anafilaksi) gelişimi sonrası intramusküler yolla yapılan uygulamaların (15/17) büyük bir kısmında sorun yaşanmadı, ancak iki uygulamada akut allerjik reaksiyon gelişmişti (Tablo III). Böylece intravenöz uygulama ile allerjik reaksiyon geliştikten sonra intramusküler uygulamaya geçilen hastalarımızın sadece birinde, 17 intramusküler uygulamasının ikisinde olmak üzere allerjik reaksiyon saptandı; ancak her iki reaksiyonun da intravenöz uygulama sonrası görülenden daha hafif olduğu gözlemlendi (Tablo III).

Toplam 260 L-Asp uygulamasının 43'ünde (%16.6) hasta trombosit sayısı 50.000/mm³'ün, 31'inde (%12) ise hasta trombosit sayısı 20.000/mm³ altında iken uygulama yapılmıştı. İlaç, trombosit sayısı 50.000/mm³ altında olan 43 uygulamanın 15'inde (%34.9) intramusküler, 28'inde (%65.1) ise intravenöz şekilde uygulandı; 43 uygulamadan 20 (%46.5) uygulama öncesinde antihistaminik ve steroid,

23 (%53.5) uygulama öncesinde yalnız antihistaminik uygulandı, 43 uygulamanın beşinde (%11.6) allerji gelişmişti. Bunların biri intramusküler uygulama sonrası (1/15, %6.7), 4'ü intravenöz uygulama sonrası (4/28, %14.3) gelişmişti (Tablo I ve IV). Uygulama sırasında trombosit sayısı 20.000/mm³ altında olan 31 uygulamanın üçü (3/31, %9.7) intramusküler, 28'i (28/31, %90.3) ise intravenöz şekilde yapıldı, 31 uygulamanın yedisinde (%22.6) önce antihistaminik ve steroid, 24'ünde (%77.4) önce yalnız antihistaminik verildi, 31 uygulamanın yalnız ikisinde (%6.4) allerji geliştiği saptandı. Bu reaksiyonların ikisi de intravenöz uygulamadan sonra gelişmişti (Tablo I ve IV). Trombosit sayısı 50.000/mm³'ün altında olan hastalara önceki intravenöz uygulamalarda allerjik reaksiyon gelişmesi ve/veya damar yolu problemi yaşanması nedeni ile intramusküler yola başvurulmuş, enjeksiyondan sonra en az yarım saat süre ile enjeksiyon yerine bası yapıldı. Hiçbir hastada hematoma gözlenmedi. Trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olan, 20.000-50.000/mm³ olan, 50.000-100.000/mm³ olan ve 100.000/mm³'ün üzerinde olan hasta gruplarının birbiri ile yapılan karşılaştırmalarında, allerji sıklığı yönünden aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Tablo IV). Aynı karşılaştırma, intramusküler uygulaması, premedikasyon yapıldıktan sonra yapılan hastalar için yapıldığında da, allerji sıklığının farklı trombosit sayılarına sahip hasta gruplarının hepsinde benzer olduğu görüldü (Tablo V).

Tartışma

L-asparaginaz çocukluk çağı ALL tedavisinde oldukça etkili ve hipersensitivite reaksiyonlarına en fazla neden olan antineoplastik ilaçtır. İlk

Tablo II. Sadece allerji premedikasyonu yapılan hastalarda görülen allerji gelişim sıklığının ilacın verilme şekline (intravenöz ve intramusküler) göre dağılımı.

	Uygulama sayısı	Allerji gelişen uygulama sayısı	%
Tüm hastalar (IV ve IM yapılanlar)	232	25	10.8
IV yolla yapılan uygulamalar	117	20	17.1*
IM yolla yapılan uygulamalar	115	5	4.3*

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.002$). IV yolla uygulama yapılan olgulara göre IM yoluyla uygulama yapılan olgularda uygulama başına görülen allerji oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.002$).

üretilen L-Asp preparatı *Escherchia coli* (*E. coli*) kültürlerinden elde edilmiştir. Daha sonra geliştirilen *Erwinia carotovora* ise bitki patojen kültürlerinden elde edilmiştir. En son olarak da polyetylen glycol (PEG)-asparaginase, *E. coli* asparaginaz'ın süksinik asit ve PEG ile kombine edilmesi sonucunda geliştirilmiştir. Tüm asparaginaz preparatları ekstraselüler asparagin'i aspartik asit ve amonyağa hidrolize ederek ve kanser hücreleri için gerekli asparagin'i ortadan kaldırarak etkili olur. Böylece kanser hücreleri, yaşamaları için gerekli asparagini temin edemez ve ölür. Buna karşın normal hücreler asparagin sentezleyebilir ve bu mikrobiyal enzimlerden çok az düzeyde etkilenir. L-asparaginaz yapısında bitki veya bakteri kökenli yabancı proteinler yer aldığı için L-Asp'a karşı allerji gelişimi beklenen bir olaydır. Ancak L-Asp'a karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonları ilacın kullanımını sınırlayıcı önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. L-asparaginaz'a karşı hipersensitivite reaksiyonlarının gelişimi durumunda öncelikle *E.coli* asparaginaz yerine *Erwinia* asparaginaz'a geçilmelidir. Bu değişime rağmen allerjik reaksiyon gelişimi tekrarlırsa PEG-Asparaginaz'a geçilebilir. Ancak bizim ülkemizde *Erwinia* asparaginaz ve PEG-Asparaginaz preparatları yurt dışından getirilmektedir.

L-Asparaginaz'a karşı allerji gelişimi durumunda bir diğer başvurulacak yol da uygulama şeklinin değiştirilmesi olmalıdır. İntravenöz yol yerine subkutan veya intramusküler yolun kullanımı allerjik reaksiyon sıklığını azaltmaktadır.⁸ L-asparaginaz'ın intramusküler kullanımı ile allerjik reaksiyon sıklığı azalmaktadır; ancak gecikmiş allerjik reaksiyonlar, intramusküler uygulamadan saatler sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların da ilaç uygulamasından sonra birkaç saat izlenmesi gerekmektedir.

İntravenöz uygulama ile allerjik reaksiyon geliştikten sonra intramusküler uygulamaya geçilen beş hastamızdan dördünde, hiçbir intramusküler enjeksiyondan sonra allerji gelişmemiş, yalnızca birinde (hasta 2, Tablo II), yapılan 17 intramusküler uygulamanın yalnızca ikisinde olmak üzere allerji gelişmiştir. İntravenöz yolla yapılan uygulamadan sonra gelişen allerjik reaksiyonu 'hafif-orta anaflaksi' ile uyumlu olan bu hastanın, ilacın intramusküler yolla yapılmasından sonra gelişen iki allerjik reaksiyonunun 'akut allerjik reaksiyon' tipi ile uyumlu olması da intramusküler enjeksiyonun şiddetini belirgin azaltarak klinik uygulamalarda faydalı olabileceğini göstermektedir.

Tablo III. İntravenöz uygulama ile allerjik reaksiyon geliştikten sonra intramusküler uygulamaya geçilen hastaların, intramusküler uygulama sonrası verdikleri cevapları.

Hasta no	IV uygulama sayısı	IV uygulama sonrasında gelişen allerji sayısı	Allerji gelişme oranı (%)	IM uygulama sayısı	IM uygulama sonrasında gelişen allerji sayısı	Allerji gelişme oranı (%)
1	1	1*	100	15	-	-
2	2	2**	100	17	2*	11.70
3	7	1*	14.20	9	-	-
4	4	2*	50	5	-	-
5	10	1*	10	8	-	-

*Akut allerjik reaksiyon

** Hafif-orta anaflaksi

Tablo IV. İlacı intramusküler yapılan hastaların tamamında gelişen allerjinin trombosit sayısına göre dağılımı.

Trombosit sayısı (mm ³ de)	Toplam uygulama sayısı	Allerji görülen uygulama sayısı	%
<20.000	3	0	0.0*
20.000-50.000	12	1	8.3*
50.000-100.000	34	1	2.9*
>100.000	92	4	4.3*

* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0.847). Yukarıdaki tabloda trombosit sayısına göre oluşturulan gruplar arasında uygulama başına görülen alerji oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.847).

Literatürde L-Asp sonrası allerji gelişme sıklığı %16-35, ciddi hipotansiyon ve anafaksi görülme oranı %10'dan düşük olarak bildirilmiştir.^{11,12} Bizim servisimizde gelişen allerji sıklığının (%10.4) literatüre göre oldukça düşük olması, hem intravenöz (%15.9), hem de intramusküler (%5.6) uygulamalardan sonra gelişen allerji sıklığının da literatürdeki bu rakamdan düşük olması, hastalarımızın hiçbirinde ciddi anafaksinin görülmemesi, ayrıca görülen reaksiyonların tamamının 'akut alerjik reaksiyon' ve 'hafif-orta anafaksi' olması; uygulamaların %89.2'sinde (260 uygulamanın 232'sinde) tedavi öncesinde antihistaminik ve/veya steroid ile premedikasyon yapılmış olmasına bağlı olabilir. Nitekim, Soyer ve arkadaşlarının¹¹, hipersensitivite reaksiyonlarını, tedavinin remisyon indüksiyon döneminde, idame dönemindekenden belirgin biçimde daha düşük oranda saptamış olmaları, bunun remisyon indüksiyon döneminde verilen steroidlerin yaptığı premedikasyon etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca bu oranın (%10.4), L-Asp allerjisi olan hastalarda geçilmesi önerilen ve ülkemizde

bulunmayan PEG-Asparaginaz'da bildirilen oran (%10) kadar olması da dikkat çekicidir⁹. Bu nedenle, L-Asp öncesi tüm hastalara premedikasyon (antihistaminik \pm steroid) yapılması, alerjik hastalarda oldukça allerjen olan L-Asp'ın ülkemizde bulunan tek şekli olan ve E.coli'den üretilen biçiminin güvenle kullanılabileceğini telkin etmektedir. Bunun dışında, allerji sıklığının ilacı intramusküler alan hastalarda, intravenöz yolla alan hastalarda olduğundan anlamlı derecede düşük olması, intramusküler yolla yapılan uygulamalardan sonra gelişen allerji oranının (%5.6) PEG-Asp için bildirilen allerji sıklığının (%10) da altında olması bu ilacın premedikasyon uygulamasının yanı sıra intramusküler yolla verilmesinin alerjik reaksiyon riskini daha da azaltacağını ve böylece yurt dışından allerji yapıcı etkisi düşük olan diğer L-Asp türevlerinin (PEG-Asparaginaz gibi) temini için girişimlerde bulunulmasına gerek kalmayacağını telkin etmektedir. Bu ilacın, trombositopenik hastalarda bile, dikkatli olmak kaydı ile intramusküler kullanılması düşünülebilir.

Tablo V. İlacı intramusküler yolla ve premedikasyon yapıldıktan sonra uygulanan hastalarda gelişen allerjinin trombosit sayısına göre dağılımı.

Trombosit sayısı (mm ³ de)	Uygulama sayısı	Allerji sayısı	%
<20.000	3	0	0.0 ^a
20.000-50.000	12	1	8.3 ^a
≤50.000	15	1	6.7 ^b
50.000-100.000	29	0	0.0 ^a
>100.000	71	3	4.2 ^a
≥50.0000	100	3	3.0 ^b

^aGruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0.393), ^bGruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0.433). Yukarıdaki tabloda trombosit sayısına göre oluşturulan gruplar arasında uygulama başına görülen alerji oranları (yüzde kolonu içerisinde "a" sembolüyle gösterilen dört grup arasında) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,393). Yine trombosit sayısına göre oluşturulan gruplar arasında uygulama başına görülen alerji oranları (yüzde kolonu içerisinde "b" sembolüyle gösterilen iki grup arasında) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,433).

Bizim olgularımızın ortaya koyduğu bir diğer önemli nokta da, bu ilacın damar yolu bulunamama problemi olan ve port katater takılamayan hastalarda da, trombosit sayıları düşük olmasına rağmen, dikkatle ve bası ile verilmek zorunda kalınmış olmasıdır. Bu hastalarda, glutea veya biceps kası kullanılmıştır. Bu hastalarda, gözle görülebilen veya görülemeyen kanamanın emilimi bozması veya ilacın kana intravenöz yolla olduğundan daha uzun sürede ancak intramusküler yolla olduğundan daha kısa sürede karışması ve normal bir hastada yapılan intramusküler uygulamaya göre daha fazla allerji yapması beklenebilir. Bu nedenlerle, hastalarımız Tablo IV ve V'de görüldüğü gibi, allerjik reaksiyonların trombosit sayısına göre değişimi yönünden de ayrıntılı biçimde değerlendirilmiş ve önceden premedikasyon yapılan ve yapmayan tüm olgularda, farklı trombosit sayılarında olan hasta gruplarının hepsinde (trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altında olan, 20.000-50.000/mm³ olan, 50.000-100.000/mm³ olan ve 100.000/mm³'ün üzerinde olan hasta grupları) görülen allerji sıklığının benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

İlaç allerjilerinde, ilacın desensitizasyon yapıldıktan sonra verilmesi de tıbbi uygulama seçenekleri arasındadır. Nitekim, Soyer ve arkadaşlarının¹¹ tamamına intramusküler yolla verilen E. coli asparaginaz uygulaması sonrası anaflaksi gelişen 11 olgularına, aynı ilacı, hem premedikasyon, hem de desensitizasyon sonrası uygulamışlardır. Ancak, hastaların dördünde yine anaflaksi gelişmiş, bu hasta aileleri yurt dışından PEG-Asparaginaz temin etmek durumunda kalmışlardır.

Bizim hastalarımızda, desensitizasyon yapma olanağımız olmamıştır. Deneyimlerimiz ve literatür olguları şunu göstermektedir ki, premedikasyon, intramusküler uygulama ve desensitizasyon, bizim ülkemiz gibi allerji yapmayan ilaçların ruhsatlı olmayıp yurt dışından getirilmek zorunda kalındığı ülkelerde denenmesi gereken uygulama seçenekleri arasında olduğundan, mutlaka uygulama öncesi değerlendirilmelidir. Ancak şurası unutulmamalıdır ki, bu uygulamaların hiçbiri allerji riskini tamamı ile ortadan kaldırmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bryant R. Use of a protocol to minimize hypersensitivity reactions with asparaginase administration. J Intraven Nurs 2001; 24: 169-173.
2. Alfieri DR. Pegaspargase. Pediatr Nurs 1995; 21: 471-4, 490.
3. Kyonen LM, Folatre BI, Zolezzi RP, Badilla MV, Marín HF. Adverse reactions to L-asparaginase in children with acute lymphatic leukemia. Rev Med Chil 2006; 134: 1530-1534.
4. Imamura T, Morimoto A, Kato R, et al. Cerebral thrombotic complications in adolescent leukemia/lymphoma patients treated with L-asparaginase-containing chemotherapy. Leuk Lymphoma 2005; 46: 729-735.
5. Dellinger CT, Miale TD. Comparison of anaphylactic reactions to asparaginase derived from Escherichia coli and from Erwinia cultures. Cancer 1976; 38: 1843-1846.
6. Holle LM. Pegaspargase: an alternative? Ann Pharmacother 1997; 31: 616-624.
7. Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 1293-1302.
8. Spiegel RJ, Echelberger CK, Poplack DG. Delayed allergic reactions following intramuscular L-asparaginase. Med Pediatr Oncol 1980; 8: 123-125.
9. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 861-866.
10. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary Report Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-397.
11. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 895-899.
12. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. <http://ctep.cancer.gov/form/CTCAEv3.pdf>.