

Farklı Dozlarda Metotreksat İnfüzyonları Sonrası Serum ve BOS Metotreksat Düzeyleri

METHOTREXATE SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID CONCENTRATIONS AFTER DIFFERENT DOSES OF METHOTREXATE INFUSIONS

Dr. Nazmiye YÜKSEK,^a Dr. Feride DURU,^b Dr. Ulya ERTEM,^a Dr. Gürses ŞAHİN,^a Dr. Dilek BİRGEN,^a Dr. Ceyhan BOZKURT,^a Dr. Murat ÖKTEM,^c Dr. Mutlu YÜKSEK,^d Dr. Can Demir KARACAN^d

^aOnkoloji Kliniği, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

^bPediyatrik Hematoloji AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

^cBiyokimya Bölümü, Düzen Laboratuvarı,

^dDr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Farklı yüksek dozlarda uygulanan metotreksat (MTX) ile elde edilen serum ve BOS düzeylerinin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntemler: Onkoloji Kliniğinde 2001-2003 yılları arasında Burkitt lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi tanılarıyla izlenen ve tedavi protokolleri gereği, 1g/m², 2g/m² ve 3g/m² dozlarında MTX in 24 saatlik infüzyonla uygulandığı 45 hastanın MTX tedavilerinin bitiminde serum ve BOS MTX düzeyleri, Abbot Marka kit (7A12-69) kullanılarak, Fluorescence Polarization Immunoassay yöntemi ile Abbott TDX/FLX cihazında Düzen laboratuvarında çalışıldı.

Bulgular: Birinci çalışma gurubunu oluşturan ve 1 g/m² dozda MTX tedavisi alan hastaların, tedavi sonrası ortalama serum ve BOS MTX değerleri 15.4 ± 2.11 µmol/L ve 0.39±0.20 µmol/L olup, %23.7'sinin serum MTX değerleri >16 µmol/L idi. 2 g/m² dozda MTX tedavisi almış olan hastaların, tedavi sonrası ortalama serum ve BOS MTX değerleri 46.7 ± 9.21 µmol/L ve 1.09 ± 0.49 µmol/L olup, birinci gurubun değerlerinden anlamlı yüksekti. Bu olguların %93.4'ünün serum MTX değerleri >16 µmol/L, %40.3'ünün BOS MTX değerleri >1 µmol/L idi. 3 g/m² dozda MTX tedavisi alan hastaların, tedavi sonrası ortalama serum ve BOS MTX değerleri 63.2 ± 3.24 µmol/L ve 1.24 ± 0.25 µmol/L bulundu. Bu değerler, ikinci gurubun değerlerinden istatistiksel anlamlılıkta olmasa da yüksek, ancak birinci gurubun değerlerinden istatistiksel anlamlılıkta yüksekti. Bu olguların %93.4'ünün serum MTX değerleri >16 µmol/L, %46.7'sinin BOS MTX değerleri >1 µmol/L idi

Sonuç: Yirmidört saat süreli infüzyonla uygulanan MTX tedavileri arasında, 1 g/m² dozdaki MTX'in, oldukça düşük oranda sitotoksik etkiyle serum MTX düzeyi oluşturmaya karşın, etkin BOS MTX düzeyi oluşturmadığı, hem 2 g/m², hem de 3 g/m² dozlardaki MTX'in sitotoksik etkiyle serum ve BOS MTX düzeyleri oluşturduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Farklı dozlarda MTX, serum ve BOS MTX düzeyleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:77-83

Abstract

Objective: Aim of this study is to evaluate methotrexate steady state levels in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in the children received different doses of this drug.

Material and Methods: In this study we investigated methotrexate (MTX) steady state levels in serum and CSF in 15 patients with Burkitt's lymphoma who had received 1g/m² doses of MTX, in 15 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who had received 2g/m² doses of MTX and in 15 patients with ALL who had received 3g/m² doses of MTX. Methotrexate concentrations in the serum and CSF were measured with fluorescence polarization immunoassay.

Results: Mean MTX steady state levels in serum and CSF in the patients were given 1 g/m² doses of MTX, 2 g/m² doses of MTX and 3 g/m² doses of MTX were 4 ± 2.11 µmol/L and 0.39 ± 0.20 µmol/L; 46.7 ± 9.21 µmol/L and 1.09±0.49 µmol/L; 63.2 ± 3.24 µmol/L and 1.24 ± 0.25 µmol/L respectively. Serum MTX levels were greater than 16 µmol/L in 23.7% of the cases in first group and in 93.4% of the cases in both second and third groups. On the other hand, CSF MTX levels in second and third groups were greater than 1 µmol/L in 40.3% and in 46.7% of the cases respectively.

Conclusion: Administration of 1g/m² dose of MTX causes less effective serum MTX levels than other MTX doses but has no cytotoxic affect on CSF MTX concentration. However, effective serum and CSF MTX concentrations were achieved by given both of the 2 g/m² and 3 g/m² doses of MTX.

Key Words: Different doses MTX, serum and CSF MTX concentrations

Geliş Tarihi/Received: 27.07.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 20.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ulya ERTEM
Yeşilyurt Sok. 25/14, 06690, Aşağı Ayrancı, ANKARA
ulyaertem@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Zaman içinde, bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar çoğalmış, santral sinir sistemi (SSS) lösemisinin önlenmesine yönelik tedavi

protokolleri geliştirilmiş ve hastaların tedaviye verecekleri yanıt konusunda ön bilgi edinilmesini sağlayan faktörler bulunarak risk grupları tanımlanmıştır. Prognozun kötü seyirli olması açısından yüksek risk taşıyan hastalara yoğun tedaviler verilirken, düşük risk gruplarına daha az yoğun tedaviler uygulanmaya başlanmıştır.^{1,2}

Bütün bu gelişmelere rağmen, SSS halen çocukluk çağı ALL'inde en önemli rölaps bölgelelerinden birisidir. Sistemik uygulanan ilaçların çoğunlukla SSS'deki blastik hücrelerin eradikasyonunu sağlayamaması ve sıklıkla hematolojik rölapsla birlikte olması SSS lösemisinde karşılaşılan en önemli sorunlardır.³ Günümüzde, SSS lösemisi için etkin bir tedavi yöntemi olan kranial radyoterapi, yan etkileri nedeni ile, ancak çok yüksek risk gurubuna giren hastalara verilmekte, diğer hastalara ise, ışına eşit etkinlikte olan diğer tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.⁴ Bu tedavilerin en çok kullanılanı, hem sistemik etki ile blastik hücreleri öldüren, hem de SSS'de daha yüksek konsantrasyonlara ulaşarak ventriküllere eşit dağılıp parankim dokusuna geçebilen ve 1-33 gr/m² arasında değişen dozlarda uygulanan yüksek doz metotreksat (YDMTX) tedavisidir.⁵ Ancak, SSS lösemisinde en etkin ve güvenli metotreksat (MTX) dozu hakkında bir fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda, aynı dozda MTX uygulanan kişilerin serum MTX düzeyleri arasındaki farklılıklar, bu ilacın vücuttan eliminasyonunun kişiden kişiye farklılık göstermesine bağlanmış, antilösemik etkinlik için serumdaki minimum MTX düzeyinin 16 µmol/L, beyin omurilik sıvısında (BOS) ise 0.5-1 µmol/L olduğu bildirilmiş, BOS da bu MTX düzeyinin ancak 3 gr/m²/24 saat, ya da üzerindeki dozlarla sağlanabileceği ileri sürülmüştür.⁶⁻¹¹

Bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada, 24 saatlik infüzyonla en düşük MTX dozu uygulanan (1 g/m²) hasta gurubu olan Burkitt lenfomalı (BL) hastalarla 2 g/m² ve 3 g/m² dozlarında MTX tedavisinin uygulandığı ALL'li hastalarda, uygulanmakta olan bu MTX dozlarının yeterli koruyuculuğa sahip serum ve BOS MTX düzeyleri oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğinde 2001-2003 yılları arasında BL ve ALL tanılarıyla izlenen ve tedavi protokolleri gereği, 1 gr/m², 2 gr/m², 3 gr/m² dozlarında MTX'in 24 saatte infüzyon tarzında uygulandığı 45 hasta çalışmaya alındı. Hasta ailelerinden 'bilgilendirilmiş olur' alındı. Hastalar uygulanan MTX dozlarına göre 3 grup altında toplandı. Yirmidört saat süreyle 1 gr/m² dozda MTX uygulanan 15 BL'li hasta 1. gurubu (median yaş: 7 yıl, E/K:2.8), 2 gr/m² dozda uygulanan 15 ALL'li hasta 2. grubu (median yaş:8 yıl, E/K:4), 3 gr/m² dozda uygulanan 15 ALL'li olgu 3. grubu (median yaş: 8 yıl, E/K:2.8) oluşturdu. Hiçbirisinde BOS tutulumu olmayan bu guruplardaki hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlendi. Birinci guruptaki hastalara Murphy, ikinci ve üçüncü guruplardaki hastalara ise St. Jude XIII tedavi protokolleri doğrultusunda YDMTX tedavisi uygulandı.^{12,13} Hastalardan MTX infüzyonunun bitiminde alınan serum ve BOS (intratekal MTX tedavisi öncesi) örnekleri -20°C de ışıktan korunarak saklanıp MTX düzeyleri, Kanseri Çocuklara Yardım Derneği (KANÇODER) tarafından finanse edilen Abbot Marka hazır kit (7A12-69) kullanılarak, Fluorescence Polarization İmmunassay yöntemi

Tablo 1. Hasta guruplarının bazı klinik ve laboratuvar bulguları.

Bulgular	Hasta Gurupları		
	Gurup I n:15	Gurup II n:15	Gurup III n:15
Hb ≥ 10 g/dl	9	3	4
BK ≥ 50 000/mm ³	-	3	2
Plt ≤ 100 000/mm ³	1	12	12
LAP	7	7	11
HM		9	10
SM	1	9	8
Mediastinal kitle	-	4	3
Blast IFT			
B Prekürsör		11	9
T hücreli		4	6

Gurup I: 1 gr/m²/24 saatte MTX uygulanan BL li hastalar
Gurup II: 2 gr/m²/24 saatte MTX uygulanan ALL li hastalar
Gurup III: 3 gr/m²/24 saatte MTX uygulanan ALL li hastalar
LAP: Patolojik boyutta lenfadenopati
HM: Hepatomegali
SM: Splenomegali
Blast IFT: Blast immünofenotipi

ile Abbott TDX/FLX cihazında Düzen laboratuvarında çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 for Windows ile yapılarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Uygulanan MTX dozlarına göre 3 guruba ayrılan BL ve ALL tanılı hastaların yaş ve cins dağılımı, tanı anındaki Hb ve BK değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Guruplar tanı anındaki klinik özellikleri açısından değerlendirildiklerinde, splenomegalinin BL lı hasta gurubunda, diğer guruplardan anlamlı miktarda daha az oranda görüldüğü, LAP, HM ve mediastinal kitle varlığı açısından ise guruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta fark olmadığı bulundu ($p = 0.024$, $p > 0.05$). Lösemi gurupları arasında blastların morfolojik ve immünofenotipik özellikleri bakımından da fark yoktu ($p > 0.05$).

Birinci çalışma gurubunu oluşturan ve 1 gr/m^2 dozda MTX'in 24 saatte infüze edildiği BL'lı hastaların infüzyon bitimindeki serum MTX düzeyleri $1.9-89 \mu\text{mol/L}$ arasında olup, ortalama $15.49 \pm 2.11 \mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Bu hastaların %23.7 sinin MTX tedavisi sonrası serum MTX değerleri $>16 \mu\text{mol/L}$ idi. Bu gurubun BOS MTX düzeyleri ise $0.01-0.85 \mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte olup, ortalama $0.39 \pm 0.20 \mu\text{mol/L}$ idi. Bu guruptaki hastalarda belirlenen en yüksek serum MTX değerinin, ölçülen en düşük serum MTX değerinden 46 kat fazla bulunduğu, en yüksek BOS MTX değerinin ise, en düşük BOS MTX değerinin 85 katı olduğu görüldü.

İkinci çalışma gurubunu oluşturan ve 2 gr/m^2 dozda MTX'i 24 saate infüzyon yoluyla alan ALL li hastaların, tedavi sonlandığında ölçülen serum MTX düzeyleri $4.5-112 \mu\text{mol/L}$ arasında olup, ortalama $46.7 \pm 9.21 \mu\text{mol/L}$, BOS MTX düzeyleri ise $0.2-2.4 \mu\text{mol/L}$ arasında olup, ortalama 1.08 ± 0.49 olarak hesaplandı. Bu olguların %93.4'ünün MTX tedavisi sonrası serum MTX değerleri $>16 \mu\text{mol/L}$, %40.3'ünün ise BOS MTX değerleri $>1 \mu\text{mol/L}$ idi. Bu guruptaki hastaların en düşük ve en yüksek serum MTX düzeyleri arasında 24.8 kat,

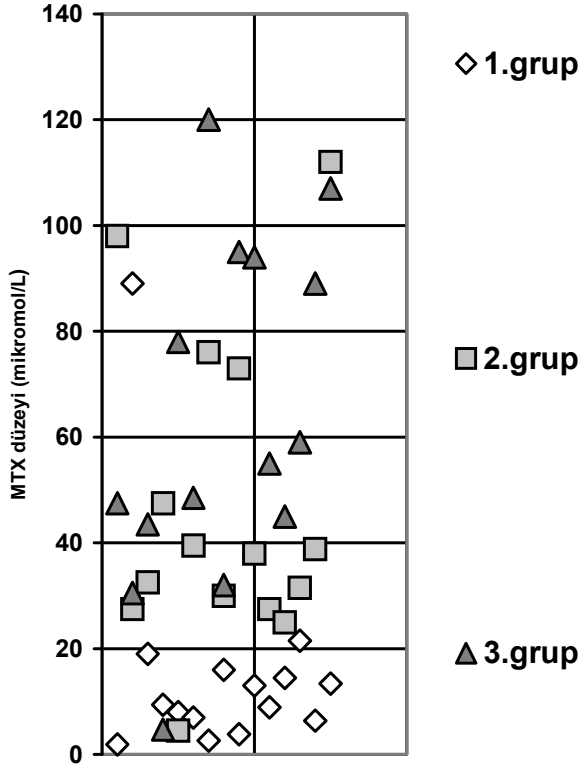
BOS MTX düzeyleri arasında ise 12 kat fark olduğu görüldü.

Metotreksatın 3 gr/m^2 dozda 24 saat süreyle infüze edildiği üçüncü çalışma gurubu hastalarının, tedavi bitimindeki serum MTX düzeyleri $4.7-120 \mu\text{mol/L}$ arasında olup, ortalama $63.2 \pm 3.24 \mu\text{mol/L}$, BOS MTX düzeyleri ise $0.03-1.3 \mu\text{mol/L}$ arasında olup ortalama $1.24 \pm 0.25 \mu\text{mol/L}$ bulundu. Olguların %93.4'ünün tedavi sonrası serum MTX değerleri $>16 \mu\text{mol/L}$, %46.7'sinin ise BOS MTX değerleri $>1 \mu\text{mol/L}$ idi. Bu gurup hastaların en düşük ve en yüksek serum MTX düzeyleri arasında 25.5 kat, BOS MTX düzeyleri arasında ise 43.3 kat fark olduğu görüldü.

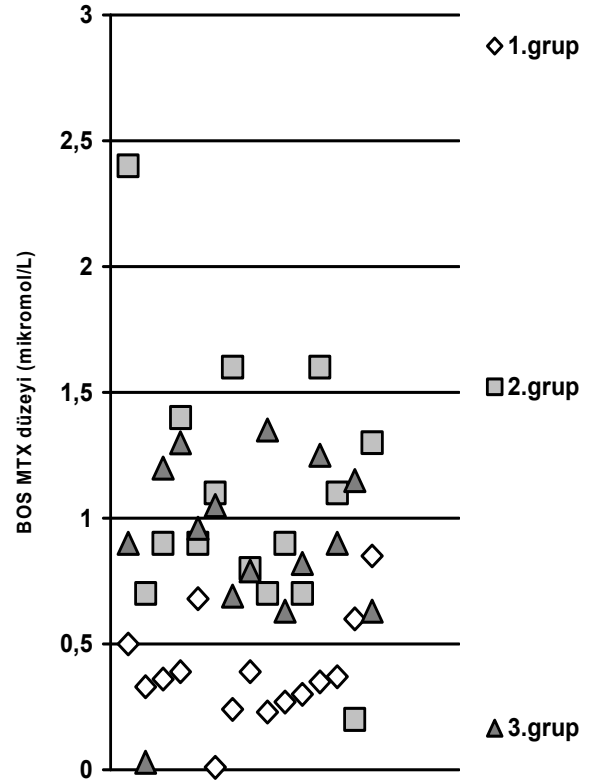
Çalışma gurupları, MTX tedavisi sonrası serum ve BOS MTX değerleri açısından karşılaştırıldıklarında, 1 gr/m^2 dozda MTX alan gurubun serum ve BOS MTX düzeyleri ortalamasının diğer iki gurubun ortalama değerlerinden istatistiksel olarak çok anlamlı miktarda düşük olduğu saptandı ($p = 0.000$, $p = 0.000$). İkinci ve üçüncü çalışma guruplarının tedavi sonrası serum ve BOS MTX değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Gurupların serum MTX düzeylerinin dağılımı Şekil 1'de, BOS MTX düzeylerinin dağılımı Şekil 2'de, serum ve BOS MTX düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 3'de görülmektedir.

Her üç çalışma gurubu, MTX tedavisi öncesi ve sonrası serum ortalama BUN, kreatinin, ALT, AST ve bilirübin değerleri açısından karşılaştırıldıklarında, guruplar arasında tedavi öncesi bu değerler açısından anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$), tedavi sonrası ise serum ortalama kreatinin ve AST değerlerinin birinci gurupta diğer iki guruba oranla anlamlı miktarda daha düşük bulunduğu ($p = 0.025$, $p = 0.031$), serum ortalama BUN, ALT ve bilirübin değerleri açısından ise guruplar arasında önemli bir farklılığın olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Çalışma guruplarını oluşturan hastaların, MTX tedavisi sonrası serum ve BOS MTX değerlerinin, bu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile ilişkisi incelendiğinde; birinci gurubu oluşturan BL lı hastaların serum MTX değerleri ile, bu hastaların tedavi sonrası serum bilirubin değerleri arasında



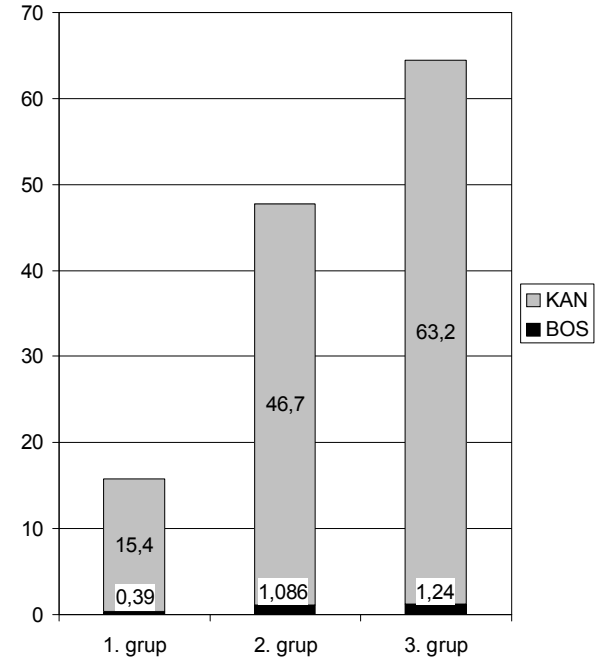
Şekil 1. Grupların serum MTX düzeylerinin dağılımı.



Şekil 2. BOS MTX düzeylerinin dağılımı.

pozitif korelasyon olduğu, diğer bir ifade ile bu grupta, tedavi sonrası serum MTX düzeyi yüksek olan hastaların, tedavi sonrası serum bilirubin değerlerinin de yükseldiği bulundu ($r= 0.6$, $p= 0.017$).

İkinci gurubu oluşturan hastaların $2g/m^2$ dozda MTX tedavisi almalarından sonra değerlendirilen serum MTX düzeyleri ile; tedavi öncesi serum kreatinin değerleri ($r= 0.56$, $p= 0.027$), tedavi sonrası serum bilirubin değerleri ($r= 0.54$, $p= 0.035$) ve BOS MTX ($r= 0.54$, $P=0.034$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bir başka deyişle, bu hastalardan MTX tedavisi öncesi serum kreatinin değeri yüksek olanların, tedavi sonrası serum MTX değerlerinin grup içerisindeki diğer hastalara oranla daha yüksek olduğu, ayrıca tedavi sonrası serum MTX değerleri yüksek olan hastalarda, MTX tedavisi sonrası serum bilirubin değerlerinin de yükseldiği ve serum MTX düzeyindeki artışın BOS MTX düzeylerinin de artmasına yol açtığı saptandı.



Şekil 3. Grupların Kan ve BOS MTX düzeylerinin karşılaştırılması.

Üçüncü çalışma gurubunu oluşturan ve 3 g/m² dozda MTX uygulanmış olan hastaların serum MTX düzeyleri ile serum ALT (r= 0.63, p= 0.012) AST (r= 0.6, p= 0.017) ve bilirubin (r= 0.74, p= 0.001) değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Yani tedavi sonrası serum MTX düzeyleri yüksek bulunan hastaların karaciğer fonksiyon testleri de yükselmekte idi.

Tartışma

Daha etkili ve çoklu kemoterapötik ajanlarla yapılan tedaviler sayesinde, akut lenfoblastik lösemili çocuk hastaların prognozunda belirgin iyileşmeler elde edilmişse de daha etkin, daha spesifik, daha az toksik ve her hastanın bireysel farmakokinetik özelliklerine göre dozların ayarlanabileceği tedavi yöntemlerini geliştirmek için çok yoğun çalışmalar devam etmektedir.

Mediastinal kitle, tanı anında SSS tutulumu, yaş, lökosit sayısı, hemogloblin değeri, blast morfolojisi ve immünolojik özellikler gibi risk faktörlerinin yanı sıra, ALL tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaç olan MTX'in bireysel farmakokinetiği de ALL'li çocuklarda prognozu etkilemektedir.¹⁴ Yüksek serum MTX konsantrasyonlarının ilacın hücrelere ve SSS'ne pasif geçişini, poliglutammat oluşumunu, muhtemelen de MTX'a karşı gelişen direncin azalmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir.¹⁵ Yüksek dozlarda ve uzun süreli infüzyonlar yoluyla MTX uygulananın özünü teşkil eden bu görüşün ışığında, bu çalışmada, MTX'in 24 saatlik infüzyonla 1 g/m² dozda uygulandığı BL'lı hastalarla 2 g/m² ve 3 g/m² dozlarda uygulandığı ALL'li hastalarda infüzyon bitimindeki serum ve BOS MTX düzeylerinin antilösemik etkinliğe ulaşım ulaşımadığı araştırılmıştır.

Literatürde 1 gr/m² ve daha yüksek dozlarda infüze edilen MTX için bildirilen sitotoksik etkinlikteki en düşük serum MTX düzeyi 16 x 10⁻⁶ mol/L'dir.^{6-9,14} Evans ve ark., 1 gr/m² dozda MTX'ı 24 saate infüze ederek 5.4-33.7 µmol/L arasında değişen serum MTX ve 0.27 ± 0.1 µmol/L değerinde ortalama BOS MTX konsantrasyonları elde ettiklerini bildirmişlerdir.^{16,17} Bizim çalışmamızda da 1 gr/m² dozda MTX'in 24 saate infüze edilme-

sinden sonra, hastaların serum MTX düzeylerinin (ortalama:15.49 ± 2.11 µmol/L) literatürde bildirilen minimum sititoksik etkinlikteki serum MTX düzeyine oldukça yakın değerlerde saptandığı, fakat bu gurubun ancak %23.7'sinin 16 x 10⁻⁶ mol/L ve üstünde serum MTX düzeyine sahip oldukları görüldü. Literatürde, sitotoksik etkinlik için gerekli olduğu ileri sürülen minimum BOS MTX değerinin 0.5-1 µmol/L olduğu dikkate alınarak, 1 gr/m² dozda MTX uygulamasının 0.01-0.85 µmol/L arasında değişen BOS MTX düzeyleri ile etkin BOS MTX düzeyini oluşturmadığı sonucuna varıldı.^{9-11,18}

İkinci çalışma gurubunu oluşturan ve 2 gr/m² dozda MTX tedavisinin uygulandığı ALL tanılı hastaların tedavilerinin sonlanmasından sonra değerlendirilen ortalama serum MTX düzeyinin (46.7 µmol/L ± 9.21 µmol/L) ve bu hastaların %93.4 ünün serum MTX düzeylerinin literatürde bildirilen sititoksik etkinlikteki minimum serum MTX değerinin üstünde olduğu belirlendi. Bu değerlerimizin, literatürde 2gr/m² ve 2.5 gr/m² dozlardaki MTX infüzyonları sonrası, bildirilen ortalama serum MTX değerinden oldukça yüksek olduğu dikkati çekti.^{19,20} Uyguladığımız bu MTX dozu ile, literatür bilgilerine uyumlu ortalama BOS MTX düzeyi elde edilirken, bu guruptaki hastaların %40.3'ünün BOS MTX değerlerinin sitotoksik etkinlikte olduğu saptandı.¹⁹ İkinci çalışma gurubundaki hastalarımızın serum ve BOS ortalama MTX değerlerinin, birinci guruptaki hastalarımızın ortalama serum ve BOS MTX değerlerinden istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek değerlerde bulunması ve bu guruba giren hastaların, birinci guruptaki hastalardan daha yüksek oranlarda sitotoksik etkinlikteki serum ve BOS MTX düzeylerine sahip olmaları, 2 gr/m² dozda uygulanan MTX'in, 1 gr/m² dozda uygulanan MTX'dan çok daha etkin serum ve BOS düzeyi sağladığı sonucunu doğurarak MTX tedavisinin yüksek dozlarda uygulanması gerekliliğini savunan görüşleri destekledi.^{6,15,19,21}

Üçüncü çalışma gurubumuzu oluşturan ve 3 gr/m² dozda MTX tedavisi uygulanan ALL tanılı hastaların tedavi bitimindeki ortalama serum MTX değerinin literatürde aynı dozda MTX uygulanması

sonucu ölçüldüğü bildirilen değerlerden daha yüksek olduğu görülerek bu hastaların %93.4'ünün serum MTX düzeyleri, sitotoksik etkinliğe sahip minimum değer üzerinde bulundu.^{9,19} Bu hastaların MTX tedavisi sonrası ortalama BOS MTX değerinin ve gurubun %46.7'sinin BOS MTX düzeylerinin minimum sitotoksik etkinlik için bildirilen değer üzerinde olduğu saptandı. Üçüncü gurubu oluşturan hastaların MTX tedavisi sonrası ortalama serum ve BOS MTX düzeyleri birinci guruptaki hastaların MTX tedavisi sonrası ortalama serum ve BOS MTX düzeylerinden istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulunurken, ikinci guruptaki hastaların MTX tedavisi sonrası ortalama serum ve BOS MTX değerlerinden de daha yüksekti. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı.

Bilindiği üzere, MTX tedavisinin etkinliği, oluşturulan serum düzeyi ile ilişkilidir. Yüksek serum konsantrasyonlarındaki MTX'in SSS'ne geçişinin daha kolay olduğu, serum MTX düzeyinin ancak %1-5'ini oluşturan BOS MTX düzeyinin yükseltilebilmesinin yüksek serum MTX düzeyi sağlayarak, yani yüksek dozlarda sistemik MTX uygulayarak sağlanabileceği bildirilmiştir.^{9-11,18,21-23} Bizim çalışmamızda, MTX tedavisi sonrası gruplardaki hastaların serum ve BOS MTX düzeyleri değerlendirildiğinde, serum MTX düzeyindeki artışların BOS MTX düzeyinde de yükselme sağladığı, literatür bilgilerine paralel olarak BOS MTX değerlerinin, serum MTX değerlerinin %1.35'i olduğu saptanmıştır.

Hastaların, MTX tedavisi sonrası bazı böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, aldıkları MTX tedavi dozlarına göre karşılaştırıldığında, en düşük MTX tedavi dozunu almış olan birinci grup hastaların serum kreatinin ve AST değerlerinin, diğer gruplardan anlamlı miktarda düşük olduğu görüldü. Tüm çalışma gruplarında, serum MTX düzeyleri ile, MTX tedavisi sonrası serum bilirubin değerleri arasında, 3 g/m² dozda MTX tedavisi alan üçüncü çalışma gurubunda ise serum MTX düzeyleri ile, serum bilirubinine ilaveten serum ALT değerleri ile de pozitif korelasyon olduğu saptandı. Bu da, doza bağımlı gelişen MTX toksisitesinden öncelikle serum bilirubininin, uygulanan doz artı-

mına bağlı olarak da serum ALT'nin etkilendiğini düşündürdü. İkinci çalışma gurubumuzu oluşturan hastaların tedavi öncesi serum kreatinin değerleri ile, MTX tedavisi sonrası serum MTX düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun varlığı, literatür bilgileri ışığında, hastaların serum kreatinin değerlerinin normalin üst sınırına yakın olmasının, MTX klerensini etkilemiş olabileceğini akla getirdi. MTX düzeyini etkilemesi beklenen en önemli üç faktör uygulanan doz, infüzyon süresi ve lökoverin (LV) tedavisidir. Aynı dozu, aynı infüzyon süresinde ve aynı LV şeması ile alan hastalar arasında her 3 gurubumuzda da çok büyük serum ve BOS MTX düzey farklılıklarını saptamış olmamız, literatürde belirtildiği gibi, serum ve BOS MTX düzeyleri üzerinde, öncelikle MTX klerensinin belirlendiği bu ilaca ait bireysel farmakokinetiğin de önemli bir faktör olduğunu düşündürdü.²⁴

Bu çalışma sonucunda, serum ve BOS MTX değerlerinin, uygulanan sistemik MTX dozunun artırılması ile artabildiği, 2 g/m² ve 3 g/m² MTX dozlarının her ikisinin de etkin serum ve BOS MTX düzeyi sağladığı, 1 g/m² dozda uygulanan MTX in ise çok düşük etkinlikte serum MTX düzeyi oluşturmaya karşın BOS'da sitotoksik etkinliğe sahip minimum düzeye bile erişemediği, BOS MTX düzeyinin serum MTX düzeyindeki artışa bağlı olarak yükseldiği, literatürde de vurgulandığı üzere, aynı dozda MTX tedavisi alan hastaların serum ve BOS MTX düzeyleri arasında çok belirgin farklılıklar saptanarak, MTX farmakokinetiğinin kişiye bağlı belirgin değişkenlikler gösterdiği sonucuna varıldı. Sitotoksik açıdan daha etkin BOS MTX düzeylerine daha yüksek dozlarda uygulanan sistemik MTX tedavileri ile ulaşılabileceği düşünülerek SSS tutulumu olan veya SSS tutulum riski taşıyan hastalara sistemik MTX tedavisinin 3g/m² ve üzeri dozlarda uygulanması gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: By Pizzo PA and Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology ed. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 2002. p.489-544.

2. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America* 1997;44:831-46.
3. Bleyer WA. Central Nervous System Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:789-814.
4. Moe PJ, Holen A. High-Dose Methotrexate in Childhood ALL. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:615-22.
5. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, Dodge R, Look AT, Bowman WP, George SL, Pui CH. Clinical Pharmacodynamics of High Dose Methotrexate in Acute Lymphocytic Leukemia. *New Engl J Med* 1986;314:471-6.
6. Treon SP, Chabner BA. Concepts in Use of High-Dose Methotrexate Therapy. *Clin Chemist* 1996;42:1322-9.
7. Rodman JH, Relling MV, Stewart CF, Synold TW, McLeod H, Kearns C, Stute N, Cron WR, Evans WE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anticancer Drugs in Children. *Semin Oncol* 1993;20:18-29.
8. Borsi JD, Moe JP. Systemic Clearance of Methotrexate in the Prognosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Cancer* 1987;60:3020-4.
9. Lippens RJJ, Winograd B. Methotrexate Concentration Levels in The Cerebrospinal Fluid During High-Dose Methotrexate Infusions An Unreliable Prediction. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5:115-24.
10. Millot F, Rubie H, Mazingue F, Mechinaut F, Thyss A. Cerebrospinal Fluid Drug Levels of Leukemic Children Receiving Intravenous 5 gr/m² Methotrexate. *Leukemia and Lymphoma* 1994;14:141-4.
11. Hill FGH, Richards S, Gibson B, Hann I, Lillieyman J, Kinsey S, Mitchell C, Harrison CJ, Eden OB. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *British J Haematol* 2004;124:33-46.
12. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M. Results of treatment of advanced stage Burkitt's lymphoma and B cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732.
13. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK. Long-term results of total therapy studies XI, XII and XIIIa for childhood acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000;14:2286-94.
14. Borsi JD, Moe PJ. Systemic Clearance of Methotrexate in the Prognosis of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Cancer* 1987;61:3020-4.
15. Slordal L, Kolmanskog S, Moe PJ, Prytz PS, Aarbakke J. High-Dose Methotrexate Therapy (6-8 g/m²) in Childhood Malignancies: Clinical Tolerability and Pharmacokinetics. *Pediatr Hematol Oncol* 1987;4:33-42.
16. Evans WE, Relling VM, Rhodman JH, Cron WR, Boyett JM, Pui JH. Conventional Compared with Individualized Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Med* 1998;338:499-505.
17. Evans WE, Hutson PR, Stewart CF, Cairnes DA, Bowman WP, Rivera G, Cron WR. Methotrexate cerebrospinal fluid and serum concentrations after intermediate-dose methotrexate infusion. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:301-7.
18. Gilchrist NL, Caldwell J, Watson JC, Cunningham D, Forrest GJ, Soukop M, Stewart M, Fitch W. Comparison of Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of Methotrexate in Man During High-Dose Chemotherapy for Agressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1985;15:290-4.
19. Borsi JD, Moe PJ. A Comparative Study on the Pharmacokinetics of Methotrexate in a Dose Range of 0,5 g to 33,6 g/m² in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1987;60:5-13.
20. Evans WE, Relling MV, Boyett JM, Pui CH. Commentary does pharmacokinetic variability influence the efficacy of high-dose methotrexate for the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia: What can we learn from small studies? *Leukemia Res* 1997;21:435-7.
21. Bode U, Erps M, Schiffer D. 42-Hour Methotrexate Infusions as Relapse Therapy for Childhood Malignancies: Toxicity and Efficacy of 109 Infusions. *Pediatr Hematol Oncol* 1987;4:15-24.
22. Seidel H, Andersen A, Kvaloy JT, Nygaard R, Moe PJ, Jacobsen G, Lindqvist B, Slordal L. Variability in Methotrexate Serum and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: Relation to Assay Methodology and Physiological Variables. *Leukemia Res* 2000;24:193-9.
23. Balis FM, Holcenberg JS. General Principles of Chemotherapy; Antimetabolites in Principles and Practice of Pediatric Oncology ed. By Pizzo PA and Poplack DG, Fourth Edition, JB Lippincott Company Philadelphia 2002. p.261-4.
24. Crom WR, Glynn AM, Abromowitch M, Pui CH, Dodge R, Evans WE. Use of automatic interaction detector method to identify patient characteristics related to MTX clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:592-7.