

Yüksek Doz Metotreksat Tedavisine Bağlı Karaciğer ve Böbrek Toksisitesi

LIVER AND KIDNEY TOXICITIES DUE TO HIGH-DOSE METHOTREXATE TREATMENT

Mehmet TOTAN*, AH Rıza AK**, Davut ALBAYRAK***

* Yrd.Doe.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji AD,

** Uz.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji AD,

***Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji AD, SAMSUN

Özet

Bu çalışmada yaşları 2 ile 16 arasında değişen ve akut lenfoblastik lösemi tanısı alan 20 olguda yüksek doz metotreksat tedavisinin karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi araştırıldı. Hastalara konsolidasyon döneminde 3 gr/m² dozunda 36 kür metotreksat tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında BUN, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin ve direkt bilirubin ortalamalarında tedavi sonrası anlamlı düzeyde artış, total protein ve albümin ortalamalarında ise düşme olduğu saptandı. Sonuç olarak; yüksek doz metotreksat tedavisinin akut lenfoblastik lösemili hastalarda karaciğerde orta, böbrekte ise hafif derecede geçici bir fonksiyon bozukluğuna neden olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Metotreksat, Karaciğer, Böbrek, Toksisite

T Klin Pediatri 1999, 8:185-188

Metotreksat (MTX) lösemilerden başka lenfomalarda, baş-boyun tümörlerinde göğüs, akciğer kanserlerinde, osteosarkomda, beyin, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tümörlerinde yaygın olarak kullanılan antineoplastik ilaçlardan biridir (1,2). Standart dozlara direnç gelişimi nedeniyle 1970 yılından sonra intermedia (0.5-1 gr/m²) ve yüksek dozlarda (>1 gr/m²) kullanılmaya başlanmıştır (3). Yüksek doz metotreksat (YDMTX) kullanımıyla tedavide kür oranı artmış, morbidite

Geliş Tarihi: 22.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet TOTAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Pediatrik Hematoloji AD, SAMSUN

T Klin J Pediatr 1999, 8

Summary

In this study, the effect of high-dose methotrexate treatment on liver and kidney functions in 20 cases who were diagnosed as acute lymphoblastic leukemia ages between 2 and 16 years were examined. Thirty six cure methotrexate treatment with a dosage of 3 gr/m² were given to patients in consolidation period. When pre and post treatment biochemical parameters were compared after treatment a meaningful increase in BUN, creatinine, AST, ALT, total bilirubin and direct bilirubin and a decrease in total protein and albumin were detected. As a result, it was observed that high-dose methotrexate treatment in acute lymphoblastic leukemia patients causes a moderate transient function deficiency in liver and mild deficiency in kidney.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Methotrexate, Liver, Kidney, Toxicity

T Klin J Pediatr 1999, 8:185-188

azalmış ve merkezi sinir sistemi profilaksisinde uygulanan kranyal radyasyonun yan etkilerinden konmuşdur (3,4). Geçmiş yıllarda MTX tedavi sonrası hastaların %6'smda tedaviye bağlı mortalite bildirilmesine karşın son yıllarda lökoverin kullanımını nedeniyle tedaviye bağlı mortalite çok azalmıştır (5). Yüksek doz tedavi sonucunda mukozit, kusma, ekfoliyatif dermatit, B lenfosit bozukluğu bildirilmekte ve en belirgin toksik semptomlar kemik iliği, karaciğer (KC) ve böbrek üzerine olmaktadır (4,6). Tedavi alan hastalarda hepatit ve akut geri dönüşlü nefrotoksisite görülebilmektedir (7,8). Bu çalışmada; çocukluk çağı ALL'de YDMTX tedavisinin KC ve böbrek fonksiyonları üzerine toksik etkisi araştırılarak, bu tedaviyi alan hastaların izlenimine katkıda bulunmayı amaçladık.

185

Tablo 1. Yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı toksisitenin WHO kriterlerine göre derecelendirilmesi

	Grade 0 (n)	Grade 1 (n)	Grade 2 (n)	Grade 3 (n)	Grade 4 (n)
Hemoglobin (gr/dl)	33	2	!	-	-
Lökosit (/mnv')	17	12	6	1	-
Trombosit ($\times 10^3/L$)	31	3	1	1	-
Total Bilirubin (mg/dl)	14	18	4	-	-
AST (U/L)	11	19	5	1	
ALT (U/L)	7	21	5	2	1
BUN(mg/dl)	14	22	-	-	-
Kreatinin (mg/dl)	15	21	-	-	-
Mukozit	22	7	3	2	2
Kusma-Buanti	16	7	7	5	1

n: kür sayısı.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında Mayıs 1997-Nisan 1998 tarihleri arasında ALL tanısıyla izlenen, yaşları 2 ile 16 arasında değişen 13'ü erkek ve 7'si kız 20 hasta çalışmaya alındı (ortalama yaşları 6.2 ± 0.6 yıl). Hastalara Saint-Jude Protokol XIILe göre konsolidasyon döneminde 3 gr/m^2 dozunda 36 kür MTX tedavisi verildi. Hastaların tedavi öncesinde ayrıntılı öyküsü alınıp, fizik incelemeleri yapılarak enfeksiyon bulgusu olanların tedavileri ertelendi. Tam kan sayımları yapılarak periferik yayma bulguları değerlendirildi ve hepatit serolojisine bakıldı. Hastaların tedavi öncesinde serum BUN, kreatinin, ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein ve albumin düzeyleri ölçüldü. Biyokimyasal bozukluğu olanlara tedavi verilmedi. Total nötrofil sayısı 1500'ün üzerinde olan, KC ve böbrek fonksiyon testleri normal bulunan hastalara 3000 cc/m^2 intravenöz sıvı ve idrar pH'sı 7'nin üzerine çıkana kadar da NaHCO_3 tedavisi oral veya intravenöz olarak uygulandı. Hastalara 24 saatlik sıvı alımını takiben $200 \text{ cc } \%5$ dekstroz + 3 gr/m^2 MTX üç saatlik sürede intravenöz infüzyonla verildi. Tedaviden 27 saat sonra 25 mg/m^2 dozunda Ca folinat verilmeye başlandı ve 6 doz devam edildi. Hastalara kemoterapi kum sırasında kan ürünü verilmedi. Kusması olan hastalara antiemetik, mukozit için lokal antienflamatuar ajanlar verildi. Enfeksiyon saptanan hastaların kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların KC ve

böbrek fonksiyon testleri tedaviden 24 saat sonra tekrar ölçüldü. Tedavi sonrası gerekli görülen durumlarda tedavinin 7. ve 14.günlerinde tam kan sayımı ve periferik yayma bulguları ile birlikte biyokimyasal incelemeler tekrarlandı. Metotreksata bağlı toksisiteyi değerlendirmek için WHO'nun önerdiği akut ve subakut toksik etki derecelendirme cetveli kullanıldı (Tablo 1). Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri standart yöntemlerle ölçüldü.

İstatistiksel analizler SPSS programı ile yapıldı. Çalışılan biyokimyasal parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı ($M\pm SEM$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değerler arasında paired-t testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı. P olasılık değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bulgular

Tedavi alan hastaların yaş ortalamaları 6.2 ± 0.6 yıl ve yaş dağılımı 2 ile 16 yıl arasında değişiyordu. Çalışmaya alınan 20 hastanın 13'ü (%65) erkek ve 7'si (%35) kızdı. Erkeklerle 25, kızlara 11 kür YDMTX tedavisi uygulandı. Kür alan hastaların 20'si (%55.6) ALL L1 ve 16'sı (%44.4) ALL L2 tipinde idi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında BUN, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin ve direkt bilirubin ortalamalarında tedavi sonrası anlamlı düzeyde artış, total protein ve albumin ortala-

Tablo 2. Yüksek doz metotreksat verilen ALL'li hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası BUN, kreatinin, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT ve Glomerüler Filtrasyon Hızı ortalama değerlerin karşılaştırılması (M±SEM)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
BUN (mg/dl)	10.2 ± 0.6	14.6 ± 0.8	p < 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.4 ± 0.0	0.6 ± 0.0	p < 0.05
Total Protein (gr/dl)	7.0 ± 0.1	6.0 ± 0.1	p < 0.05
Albumin (gr/dl)	4.6 ± 0.1	3.9 ± 0.1	p < 0.05
Total Bilirubin (mg/dl)	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.1	p < 0.05
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	p < 0.05
AST (U/L)	40.0 ± 5.5	55.9 ± 6.3	p < 0.05
ALT (U/L)	41.0 ± 5.8	65.9 ± 9.3	p < 0.05
Glomerüler Filtrasyon Hızı (dk/ml)	104.4 ± 15.8	109.1 ± 16.8	p > 0.05

malarında ise düşme olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 2). Tedavi öncesi ve sonrası glomerüler filtrasyon hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2). Tedavi verilen hastaların dördünde (%11) mukozit, 6'sında (%16.6) kusma ve bulantı görüldü. Tedavi sonrası 6 (%16.6) hastada kemik iliği süpresyonuna bağlı nötropeni görüldü ve ortalama nötropeni süresi 8.5±3.2 (3-21) gün oldu. Nötropenik sepsis gelişen üç hastaya kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi, gerektiğinde granülosit makrofaj koloni stimulan faktör ve kan ürünleri verildi. İzlenen hastalardan iki hasta taburcu olurken, bir hasta eksitus oldu. Bu hasta tedavi sonrası 20.günde nötropenisinin düzelmemesi, antibiyotik ve diğer tedavilere cevap alınamaması sonucu septik şok nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Akut lenfoblastik lösemide kullanılan kemoterapötiklerin kombinasyonu ve yüksek dozlarda uygulanabilmesi ile kür oranı artmıştır. Bunun yanında kemolcrapötiklere bağlı toksisite insidansı da yüksek oranlarda görülmeye başlamıştır (9,10). Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulması ilaç dozlarında değişikliklere veya tedavinin geçici olarak ertelenmesine neden olabilir. Bu tedaviyi alan hastaların KC ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini saptamak, komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (3,4).

Yirmi hastaya uygulanan 36 kür YDMTX infüzyonunun toksik etkileri tolere edilebilir dere-

cede bulundu. Hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı mortalite görülmedi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında serum BUN, kreatinin ALT, AST, total bilirubin ve direkt bilirubin ortalamalarında artış, total protein ve albumin düzeyleri ortalamalarında ise düşüş saptandı (p<0.05). Literatürde hastaların %80'inde geçici KC fonksiyon bozukluğu görülmektedir (6). Çalışmamızda; %69.4 olguda KC enzimlerinde, %53.3 olguda böbrek fonksiyon testlerinde geçici yükselme görülmüş, fakat hiçbir hastada KC veya böbrek yetmezliğine ait klinik bulgu ortaya çıkmamıştır. Hafif veya orta derecede yükselen serum transaminazları ortalama bir hafta sonra spontan olarak normal değerlere döndü. Transaminazları yükselen üç hastanın enzimleri ise iki hafta sonra normale geldi. Ayrıca YDMTX tedavi sonrası böbrek toksisite riski düşüktür (Literatürde şiddetli böbrek toksisite görülme oranı %1.4 olarak bildirilmektedir) (4,6). Hastalarımızda YDMTX tedavisine bağlı toksisitenin WHO kriterlerine göre derecelendirilmesinde grade II-IV de böbrek toksisitesi görülmemiştir. Hastalarımızda YDMTX tedavisi KC'de böbreklere göre daha şiddetli toksisiteye neden olmaktadır. Mukozit, bulantı ve kusma en çok gördüğümüz yan etkiler olup literatürdeki- lere benzer orandadır (%12).

Sonuç olarak; YDMTX tedavisinin ALL'li hastalarda iyi tolere edildiğini, KC'de orta, böbrekte ise hafif derecede geçici bir fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu saptadık. Ayrıca bunun klinik olarak önemli olmadığını gözledik.

KAYNAKLAR

1. Brovver M, Canicy DN, Ihde DC, Eddy J, Bunn PA, Cohen MH, et al. High-dose methotrexate with leucovorin rescue in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1983; 52: 1778-82.
2. Breithaupt H, Ktienzlcu E. High-dose methotrexate for osteosarcoma: Toxicity and clinical results. *Oncology* 1983; 40: 85-9.
3. Hochler GD. High-dose methotrexate in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 1996; 72: 194-201.
4. Green DM, Brecher ML, Blumenson LE, Grossi M, Freeman AI. The use of intermediate dose methotrexate in increased risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1982; 50: 2722-7.
5. Frei E, Blum RH, Pitman SW, Kirkwood JM, Handerson IC, Skarin AT, et al. High-dose methotrexate with leucovorin rescue. *Am J Med* 1980; 68: 370-6.
6. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* 1996; 42: 1322-9.
7. McIntosh S, Davidson DL, O'Brien RT, Pearson HA. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr* 1977; 90: 1019-21.
8. Pappo AS, Bowman LC, Furman WL, Rao BN, Kun LE, Jenkins JJ. A phase II trial of high-dose methotrexate in previously untreated children and adolescents with high-risk unresectable or metastatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:438-42.
9. Bernard S, Etienne MC, Fischel JL, Formento P. Critical factors for the reversal of methotrexate cytotoxicity by folinic acid. *B J Cancer* 1991; 63: 303-7.
10. Pearson AD, Amineddine HA, Yule M, Mills S, Long DR, Craft AW. The influence of serum methotrexate concentration and drug dosage on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *B J Cancer* 1991; 64: 169-73.