

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemili Olgularda Yüksek Doz Methotreksat Uygulamasının Oral Glukoz Tolerans Testi Üzerine Etkileri

Dr. Tunç FIŞGIN¹, Dr. Neşe YARALI², Dr. Abdurrahman KARA²,
Dr. Ceyhun BOZKURT³, Dr. Cengiz KARA⁴, Dr. Ulya ERTEN³,
Dr. Feride DURU²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı¹, SAMSUN

Dr.Sami Ulus Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Pediatrik Hematoloji², Pediatrik Onkoloji³, Pediatrik Endokrinoloji Bölmeleri⁴, ANKARA

✓ Methotreksat (MTX), akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde 40 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. Yüksek doz MTX (YDMTX) tedavisine bağlı myelosüpresyon, kusma, mukozit, nörolojik bozukluklar, hepatik ve renal toksisite bildirilmiştir. Ancak, YDMTX tedavisinin oral glukoz tolerans testi üzerine etkileri bilinmemektedir. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji bölmelerinde 2001 - 2002 tarihleri arası ALL tanısı ile, St. Jude Total XIII ALL protokolünde bulunan ve YDMTX tedavisi almakta olan 20 hasta çalışmaya alındı. Yüksek DMTX tedavisi 2gr/m² dozunda, 24 saatlik infüzyon şeklinde verildi. Tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası 1. gün (TS1G) ve tedavi sonrası 7. gün (TS7G) oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Yüksek DMTX tedavisi sonrasında 1 hafta süresince glukoz metabolizmasında belirgin bir değişiklik saptamadık.
Anathar kelimeler: Yüksek doz methotrexat tedavisi, glukoz metabolizması

✓ Effects of High-Dose Methotrexate Therapy on Glucose Metabolism in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Methotrexate (MTX) has been used in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) for over 40 years. A number of the acute toxicities are common with high dose methotrexate (HDMTX) infusion, including myelosuppression, vomiting, orointestinal mucositis, hepatic and renal toxicities, neurological disturbances. On the other hand, effect of HDMTX therapy on glucose metabolism was not known. Between 2001 and 2002, twenty children with acute lymphoblastic leukemia at the Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology were treated according to the St. Jude ALL XIII protocol were eligible to this study. Dose of MTX (2 gr/m²) was infused over 24 hours. Orally glucose tolerance test was performed at before HDMTX therapy, 1 day and 1 week after the therapy. We found that HDMTX infusion did not significantly effect on orally glucose tolerance test during the first week.

Key words: High dose methotrexate therapy, oral glucose tolerance test

GİRİŞ VE AMAÇ

Pediatrik malignansiler içinde en sık görüleni lösemilerdir ve çocukluk çağı malignansilerinin %25-35'ini oluşturlar⁽¹⁾. Günümüzde uygulanan yoğun ve yüksek doz kemoterapi protokolleri ile akut lenfoblastik lösemide

(ALL) kür olma şansı %80-90'lara ulaşmıştır⁽²⁾. Akut lenfoblastik lösemide yüksek doz methotrexat (YDMTX) tedavisi hemen tüm protokollere girmiştir ve tedavinin yapı taşlarından birini oluşturmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde YDMTX'in doz aralığı 0,5-5

gr/m² arasındadır. St Jude XIII ALL tedavi protokolünde 2 gr/m², BFM ALL protokolünde 5 gr/m² dozunda verilen MTX'in etkinliği oluşan kan düzeyi ile ilişkili bulunmuştur⁽³⁻⁵⁾. Yüksek DMTX verilmesini takiben gastrointestinal sistemde mukozit-hepatotoksisite, genitouriner sistemde renal toksisite, myelosüpresyon, koagülasyon sisteminde değişiklikler ve nörolojik değişiklikler oluşabildiği bilinmektedir⁽⁶⁻⁸⁾. Ancak YDMTX uygulamasının oral glukoz tolerans testi (OGTT) üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır.

Oral glukoz tolerans testi glukoz metabolizmasındaki bozuklukları göstermek için kullanılmakta ve diyabet hastalığının tanı kriterini oluşturmaktadır. Bozulmuş oral glukoz tolerans testi malnütrisyon, ağır infeksiyon, ciddi emosyonel stres durumlarında, diüretik, oral kontraseptif ilaç ve glukokortikoid kullanımlarında bildirilmiştir⁽⁹⁾. Duru ve arkadaşları ALL'li hastalarda kemoteröpatik ajanlardan biri olan L-Asparaginaz kullanımını takiben glukoz metabolizmasında hafif ve geçici bir bozulma tanımlamışlardır⁽¹⁰⁾. Ancak biz literatürde, YDMTX'in OGTT üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Biz yukarıdaki bilgiler ışığında, YDMTX tedavisinin kanda uzun süreli yüksek MTX düzeyi oluşturarak, karaciğer, pankreasta da yüksek doku konsantrasyonu oluşumu sonrası bu organ ve bölgelerden salınan hormonların etkilenebileceğini düşündük. Bu noktadan yola çıkarak YDMTX tedavisinin OGTT üzerine etkilerini incelemeyi hedefledik. Ayrıca YDMTX infüzyonunun bilinen karaciğer, böbrekler üzerine toksik etkilerini ve myelosüpresif etkilerini de inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Hematoloji ve Onkoloji bölümlerinde 2001-2002 tarihleri arası ALL tanısı ile, St. Jude Total XIII ALL protokolünde bulunan ve YDMTX tedavisi almakta olan 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ailelerine alınacak tetkikler hakkında bilgi verilerek izinleri alındı. Hastalara hidrasyon ve idrar alkalinizasyonu

sonrası 2 gr/m² dozundan YDMTX tedavisi, 24 saatlik infüzyon şeklinde verildi. Hastalara YDMTX infüzyonunun başlamasını takiben 36. saatten itibaren folinik asit uygulandı. Tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası 1. gün (TS1G) ve tedavi sonrası 7. gün (TS7G) Hb, Bk, Trombosit, BUN, kreatinin, AST, ALT düzeyleri ölçüldü ve OGTT uygulandı.

Oral glukoz tolerans testinde, 12 saatlik açlık sonrası venöz kandan glukoz ölçümü yapılmasını takiben 1,75gr/kg glukoz 200 cc'lik su içinde bir miktar limon suyu eklenerek verildi. Otuzuncu, 60., 90., 120. dakikalarda venöz kandan glukoz tayini Hitachi 911 biokimya otoanalizöründe heksokinaz yöntemi ile çalışıldı. Açlık glukoz değerinin > 126 mg/dL olmasına ek olarak 120 dakikalık sürede ölçülen glukoz değerlerinin 140-200 mg/dL arasında olması bozulmuş OGTT olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 10,0 For Windows ile yapıldı. Yaş, YDMTX doz sayısı ve ölçülen tüm kan parametre değerlerinin ortalamaları ve standart sapma değerleri hesaplandı (Ortalama ± SD). Hasta grubumuzun TÖ, TS1G ve TS7G ölçülen kan parametreleri ANOVA (Tekrarlı ölçümler varyans analizi) testi ile değerlendirilerek fark analizleri hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler kendi içlerinde Paired-T Test (Tekrar Ölçümlü T Testi) ile karşılaştırılarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar ortaya kondu. p < 0,05 istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna giren 20 hastanın 9'u (%45) kız, 11'i (%55) erkek olup, yaş ortalamaları 6,12±2,91 yıl (yaş dağılımı; 2-13 yıl) olarak saptandı.

Hastalarımızın tedavi sonrası 7. gün Hb (9,29±1,1 gr/dL) düzeyleri TÖ (10,38±1,3 gr/dL) değerlerine göre anlamlı derecede düşük ve anemi sınırlarında saptandı. Hematolojik bulgulardan Bk değerlerinde de TS1G (3215±1530 mm³) ve TS7G (3175±1076 mm³) değerleri TÖ (4425±1874 mm³) değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük

ve lökopenik düzeylerde bulundu. Trombosit değerlerinde TÖ (262 ± 112 1000 X mm^3), TS1G (220 ± 99 1000 X mm^3), TS7G (193 ± 77 1000 X mm^3) değerleri arası farklılık bulunmadı. Hastaların AST değerlerinde TS1G ($99,2 \pm 49,8$ U/L) ve TS7G (45 ± 25 U/L) değerlerinde, TÖ (27 ± 15 U/L) değerlere göre anlamlı düzeyde yükselme gözlemlendi. Tedavi sonrası 1. gün yüksek saptanan ALT ($67,8 \pm 29,9$ U/L) değerleri TS7G (40 ± 26 U/L) normal sınırlara geriledi. Böbrek fonksiyon testlerinden TÖ, TS1G ve TS7G kreatinin değerlerinde değişiklik bulunmadı. Tedavi sonrası 1. gün BUN ($13 \pm 6,2$ mg/dL) değerlerinde TÖ ($9,37 \pm 4,1$ mg/dL) değerlere göre hafif yükseklik gözlemlense de, bu değerler normal sınırlar içinde saptandı.

Oral glukoz tolerans testinin 60. dakikasının TS1G ($114,9 \pm 25,9$ mg/dL) ve TS7G ($115,5 \pm 17,6$ mg/dL) değerleri, TÖ ($100,8 \pm 17,3$ mg/dL) değerlere göre yüksek bulunsada normal sınırların içinde değerlendirildi. Tüm parametrelerin TÖ, TS1G ve TS7G değerleri Tablo'da verilmiştir.

TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda YDMTX, AML'li hastalarda yüksek doz ARA-C uygulaması lösemi tedavilerinin temel ilaçları olarak bilinmektedirler. Yüksek doz MTX uygulanmasını takiben mukozit, myelosüpresyon, hepatik ve renal toksisite bulguları önceki çalışmalarda tanımlanmakla birlikte, literatürü gözden geçirdiğimizde YDMTX'in endokrin sistem üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık⁽⁶⁻⁸⁾.

Hastalarımızın hematolojik parametreleri incelendiğinde anemi ve/veya lökopeni %65'inde (13 hasta) saptandı. Hematolojik yönden tedavi sonrası 1. ve 7. günde saptanan lökopeni ve 7. günde buna eklenen anemi, YDMTX'in beklenen myelosüpresif etkisinden kaynaklanmıştır. Hasta grubumuzun böbrek fonksiyon testlerinde normal sınırların üzerine çıkan bir yükseklik saptamadık. Bunun olası sebepleri; dikkatle uyguladığımız hidrasyon rejimi, idrar alkalinizasyonudur. Hastalarımızın %70'inde (14 hasta) AST ve ALT değerlerinde tedavi sonrası 1. gün 1,5-2 katlık bir yükselme saptamak-

Tablo. Hastalarımızın Tedavi Öncesi Parametreleri ile Tedavi Sonrası 1. ve 7. Gün Parametrelerinin Karşılaştırılmaları.

	YDMTX (n = 20)			
	TÖ	TS1G	TS7G	P (TÖ-TS1G/TÖ-TS7G)
Hb (gr/dL)	10,38±1,3	10,09±1,3	9,29±1,1*	-/0,02
Bk (mm^3)	4425±1874	3215±1530**	3175±1076**	0,008-/0,004
Trom (1000 X mm^3)	262±112	220±99	193±77**	-/0,000
BUN (mg/dL)	9,37±4,1	13±6,2*	10,1±4,9	0,017/-
Kreatinin (mg/dL)	0,47±0,1	0,52±0,1	0,5±0,18	-/-
AST (Ü/L)	27±15	99,2±49,8**	45±25**	0,000/0,002
ALT (Ü/L)	27,8±31	67,8±29,9**	40±26	0,001/-
OGTT 0. Dak. (mg/dL)	80,4±8,4	79,2±14,4	81,4±9,3	-/-
OGTT 30. Dak. (mg/dL)	109,3±20,2	113±25	113,4±16	-/-
OGTT 60. Dak. (mg/dL)	100,8±17,3	114,9±25,9*	115,5±17,6*	0,028/0,011
OGTT 90. Dak. (mg/dL)	94,7±14,8	106,9±20,6	108,6±21,1	-/-
OGTT 120. Dak. (mg/dL)	96,1±14,9	101,8±21,3	104,6±16,3	-/-

*p < 0,05, **p < 0,01

la birlikte, bu yükseklikler 1. haftada normal sınırlar içine geriledi. Geçici hepatotoksisite YDMTX uygulamasının bilinen etkisidir.

Karaciğerin glukoz metabolizmasında çok önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda L-Asparaginaz kullanımını takiben açlıkta kan glukoz değerlerinin yüksekliği, OGTT'de bozukluk ve hatta diabetes mellitus gelişimi bildirilmiştir^(10,11). Bu çalışmalarda glukoz metabolizmasındaki bozukluklardan, L-Asparaginazın insülin biosentezini bozması ve periferde oluşan insülin rezistansı sorumlu tutulmuştur. Biz literatürde YDMTX uygulamasının glukoz metabolizması üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Yüksek doz methotrexat ilişkili hepatotoksik etki, periferik insülin direnci yada yüksek MTX konsantrasyonuna bağlı pankreatik disfonksiyon sebepleri ile glukoz metabolizmasında değişiklikler oluşabileceği düşüncelerinden yola çıkarak, hastalarımıza TÖ, TS1G ve TS7G'de OGTT uyguladık.

Hasta grubumuzun TÖ, TS1G ve TS7G'de OGTT'leri karşılaştırıldığında TS1G ve TS7G OGTT 60. dakika değerlerini, TÖ OGTT 60. dakika değerlerine göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Ancak bu değerler normal sınırlar içindeydi. Tedavi sonrası 1. gün 6 hastanın, TS7G'de 2 hastanın glukoz ölçümlerinde 140 mg/dL'nin üzerinde değerler olmakla birlikte OGTT testi bozuk diyebileceğimiz kriterler hiçbir hastada oluşmadı. Bu nedenle YDMTX uygulamasının glukoz regülasyonunda önemli bir etkisi olmadığını düşünüyoruz. Oral GTT sonuçlarında yükseklik saptasaydık, bu değişikliğin pankreastan salınım nedenli yada periferik insülin direnci ile oluşabileceği düşüncesi ile kan insülin düzeylerini de çalışacaktık. Ancak kan glukoz değerlerinde OGTT bozukluğu oluşturacak yükseklikler saptamadığımızdan insülin düzeyi çalışmadık.

SONUÇ

Yüksek DMTX uygulaması sonrası akut dönemde OGTT yönünden klinik bir sonuca yol açacak değişiklikler gözlemedik. Bazı hastalarda saptanan hafif değişiklikler hasta-

larda klinik bir sonuca yol açmamıştır. Sonuç olarak YDMTX uygulamasının OGTT üzerine anlamlı bir etkisini saptamadık.

Geliş Tarihi : 12.05.2003

Yayına kabul tarihi : 19.08.2003

Yazışma adresi:

Dr. Tunç FIŞGIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995; 75: 2186-2195
2. Pui CH, Crist MC. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pui CH (ed.) *Childhood Leukemia (First Edition)* New York, Cambridge University Press 1999; 288-312.
3. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK et al. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000; 12: 2286-2294.
4. Conter V, Arico M, Valsecchi MG et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster-based intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2497-2502.
5. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med* 1986; 314: 471-477.
6. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1094-1104.
7. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy *Clin Chem*. 1996; 42: 1322-1329.
8. Totan M, Dagdemir A, Ak AR, et al. Effects of high-dose methotrexate on the hemostatic system in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 36: 429-433.
9. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic Clinical Endocrinology*, 6th ed. London, Lange Medical Books McGraw-Hill, 1999; 647.
10. Duru F, Akıncı A, Ertem U, et al. Effect of L-Asparaginase on glucose metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turkish Journal of Cancer* 1994; 24: 157-162.
11. Whitecar JP, Bodey GP, Hill CS, et al. Effects of L-Asparaginase on carbohydrate metabolism. *Metabolism* 1970; 19: 581-586.

