

## Metotreksat Kullanıma Bağlı Pansitopeni

©Fatih Güneysu<sup>1</sup>, ©Ayhan Sarıtaş<sup>2</sup>, ©Ensar Durmuş<sup>1</sup>, ©Semih Güneysu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sakarya University Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup>Aksaray University, Department of Emergency Medicine, Aksaray, Turkey

<sup>3</sup>Samsun University Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Samsun, Turkey

### Özet

Metotreksat; folik asit analogu ve antagonisti olup, sık kullanılan immünsupresif ajandır. Romatoid artrit hastalarında uzun süreli ve düşük dozlu olarak kullanılmaktadır. Düşük doz MTX tedavisinin hematolojik toksisitesinde anemi, trombositopeni veya lökopeni durumları az görülmesine rağmen pansitopeni çok daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz burada, MTX kullanımına bağlı pansitopeni gelişen olguyu sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** pansitopeni, metotreksat, acil

### Abstract

Methotrexate; Folic acid analogue and antagonist, commonly used immunosuppressive agent. It is used as long-term and low-dose in patients with rheumatoid arthritis. Although anemia, thrombocytopenia or leukopenia are rare in hematological toxicity of low-dose MTX therapy, pancytopenia is rarely encountered. Herein, we aimed to present a case with pancytopenia due to MTX use.

**Key words:** pancytopeni, methotrexate, emergency

### Giriş

Metotreksat (MTX); otoimmün hastalıklar, maligniteler, dermatolojik hastalıklar ve gebeliğin sonlandırılmasında kullanılan folik asit analogu ve antagonistidir<sup>1</sup>. Pürin ve pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrofolat redüktazı inhibe eder<sup>1,2</sup>. Romatoid artrit (RA) hastalarında MTX kullanımı malignite tedavisindeki kullanıma göre uzun süreli ve düşük dozlu olarak verilmektedir. MTX'in tipik olarak RA tedavisi için kullanılan dozlarda en sık gözlenen yan etkileri, malignitelerin tedavisinde kullanılan yüksek dozların aksine, nadiren yaşamı tehdit edicidir<sup>2</sup>.

### Olgu Sunumu

59 yaşında erkek hasta, halsizlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde RA dışında ek hastalık yoktu. Hastanın RA tanısı nedeniyle metotreksat 2.5 mg tablet haftada 1 gün, folbiol tablet haftada 1 gün, deltakortil tablet günde 1 kez kullandığı öğrenildi. Hastanın ilaç kullanımını sorgulandığında son zamanlarda deltakortil ve folbiol tableti kullanmadığı, metotreksat tableti ise günde 1-2 sefer kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, oryantasyon

ve kooperasyon kısıtlı, bilinç uykuya meyilli, sklera soluk ve ağız mukozası kuru saptandı. Tansiyon: 80/40mmHg, nabız:100/saat, saturasyon: %90, ateş: 36.2°C idi. Dudakta ve ağız içinde mukozit mevcuttu. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre  $3.8 \times 10^9/L$ , hemoglobin 2.6 gr/dl, trombosit  $16.6 \times 10^9/L$ , üre 83 mg/dl, kreatinin 1.14 mg/dl saptandı. Hasta metotreksat zehirlenmesine ikincil pansitopeni nedeniyle dahiliye bölümü ile konsülte edildi. Acil yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kalsiyum folinat 50 mg yükleme, 6 saat ara ile 15 mg idame olarak tedavisi acil serviste başlandı. Hemogram takipleri ile 3 ünite eritrosit ve 1 ünite trombosit süspanasyonu replasmanı uygulandı. Replasman sonrası hemoglobin: 7.8gr/dl, trombosit:  $25 \times 10^9/L$ , beyaz küre:  $3.05 \times 10^9/L$  saptandı, sonrasında dahiliye servisine yatışı yapılan hasta 8. gününde sağlık ile taburcu edildi.

### Tartışma

MTX'in farmakokinetiği oldukça değişkendir. Oral uygulamadan sonra hızla emilir, bir saat sonra serum üst seviyelerine ulaşır ve %50 oranında albümine bağlanır<sup>2</sup>. Böbrekler, karaciğer ve sinovyal sıvı da dahil olmak üzere ekstravasküler kompartmanlara dağılır<sup>3</sup>. Karaciğerde kısmen daha az

**Corresponding Author:** Fatih Güneysu e-mail: fatihguneysu55@hotmail.com

**Received:** 25.11.2019 • **Accepted:** 07.09.2020

**Cite this article as:** Guneysu F, Sarıtaş A, Durmuş E, Guneysu S. Metotreksat kullanıma bağlı pansitopeni. Eurasian J Tox. 2020;2(3):76-77

aktif bir metabolit olan 7-hidroksi-metotreksata oksitlenir ve esas olarak böbreklerden ve daha az miktarda karaciğerden atılır<sup>2</sup>. Eliminasyon yarı ömrü 5 ila 8 saattir, ancak özellikle ileri evrelerde böbrek yetmezliği varlığında bu süre belirgin şekilde artar<sup>3</sup>. Romatoid artritli ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, önerilen doz haftada 5-7.5 mg ile 15 mg arasındadır<sup>3</sup>.

MTX; DNA ve timidilat sentezi üretimini azaltarak özellikle oral mukoza, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi hızlı çoğalma özelliği olan dokuları etkiler<sup>4</sup>. MTX kullanımına bağlı mukozit düşük dozlarda dahi ortaya çıkabilmektedir, doz arttırıldığında ise görülmesi daha olasıdır. Mukozit ilaç dozu azaltılması, folik asit ve lökoverin takviyesi ile kontrol altına alınmaya çalışılır<sup>3</sup>.

Pansitopeni, tüm periferik kan hücre miktarlarının düşmesidir ve üç hücre grubunun tamamı normal referans aralığının altında olduğu durumdur. Pansitopeni, hayatı tehdit eden çok sayıda hastalık durumu ile ilişkilendirilebilir<sup>5</sup>. Tanı koyabilmek ve uygun tedaviyi seçmek için ayrıntılı anamnez, sistemik fizik muayene ve laboratuvar değerleri gereklidir. RA tedavisinde kullanılan düşük doz MTX'a bağlı pansitopeni görülme oranı %1-2 gibi düşük olmasına rağmen mortal seyredebilmektedir<sup>6</sup>. Düşük doz MTX ile miyelosupresyon oluşması, genellikle akut bir hastalığın araya girmesi, nonsteroid-antiinflamatuvar bir ilacın eklenmesi veya değiştirilmesi gibi böbrek fonksiyonunun bozulması sonucu ile gerçekleşmektedir<sup>7</sup>. MTX alan hastalar, tam kan sayımı ve trombosit sayımı ile periyodik olarak izlenmelidir. Kronik olarak düşük doz MTX alan tüm hastalarda folik asit ile tedavi önerilmektedir. Semptomlarına göre 5 mg/gün'e kadar doz artırılabilir<sup>7</sup>. Lökoverin ise yalnızca folik aside yeterli yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Bizim hastamızda ise hasta uzun süredir MTX kullanımı olmasına rağmen poliklinik takiplerine gitmemesi ve folik asit tedavisine devam etmemesi nedeniyle pansitopeni tablosunun oluştuğu düşünülmüştür.

## Sonuç

Pansitopeni görülen hastada onkolojik aciller, kanama, enfeksiyon durumları mutlaka ekarte edilmelidir. Acil servise başvuran MTX kullanan hastalarda pansitopeni ve benzeri toksik etkilerin ortaya çıkabileceği göz önüne alınmalı ve rutin kan parametrelerinin kontrol edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu hasta gruplarını erken tanımak, erken tedavi başlamak mortalite ve morbidite üzerinde etkili olabilir.

## Kaynaklar

1. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277-92

2. Joel M Kremer, James R O'Dell, Paul L Romain, Major Side Effects Of Low-Dose Methotrexate. In *uptodate.com*, Oct 2019.
3. Boulanger H, Launay-Vacher V, Hierniaux P, Fau JB, Deray G. Severe methotrexate intoxication in a haemodialysis patient treated for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1087.
4. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ. Effect Of Folic Or Folinic Acid Supplementation On The Toxicity And Efficacy Of Methotrexate In Rheumatoid Arthritis: A Forty-Eight Week, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1515.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM. American College Of Rheumatology 2008 Recommendations For The Use Of Nonbiologic And Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs In Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762.
6. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated Mean Corpuscular Volume As A Predictor Of Hematologic Toxicity Due To Methotrexate Therapy. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1592
7. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO. Pancytopenia Secondary To Methotrexate Therapy In Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:272.
8. Kremer JM, Maini RN, Romain PL. Major Side Effects Of Low-DoseMethotrexate. *Uptodate* 2009; 17.1Version. 3. Altındağ Ö, Küçükoğlu B. Intoxication Due To High Dose Methotrexate In A Patient With Arthritis: A case report. *Turk J Rheumatol* 2011; 26: 58-60.