

# Düşük doz metotreksat kullanımına bağlı nötropenik hastaların retrospektif analizi

## Retrospective analysis of cases with low dose methotrexate-induced neutropenia

Elif Dinçes Nas, Sevilay Batıbay

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

### Öz

**Amaç:** Düşük doz metotreksat (MTX) romatolojide en sık kullanılan ilaçların başında gelip, nadir olarak yanlış kullanım sonucunda veya toksisite için risk faktörleri bulunan hastalarda nötropeniye sebep olabilmektedir. Çalışmamızın amacı düşük doz MTX tedavisiyle ilişkili nötropeni ile hastanemiz romatoloji kliniğine başvuran hastaların klinik özelliklerini ve kısa dönem takip sonuçlarını göstermektir.

**Yöntem:** Ekim 2022 ve Nisan 2024 tarihleri arasında kliniğimize düşük doz MTX tedavisiyle ilişkili nötropeni (nötrofil <1500/mm<sup>3</sup>) nedeniyle yönlendirilen 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, MTX kullanım dozu ve süreleri, MTX toksikasyonu açısından risk faktörleri, başvurudaki laboratuvar ve klinik bulguları, aldıkları tedavi ve nötropeniden çıkma süreleri, mortalite oranı incelendi.

**Bulgular:** Düşük doz MTX ilişkili nötropeni nedeniyle takip ettiğimiz 9 hastanın 6'sı kadındı ve hastaların ortalama yaşı 71 idi. 7/9 hastada pansitopeni mevcuttu. 7/9 hastada yanlış yüksek doz (7,5-15 mg/gün) kullanım tespit edildi. 8/9 hasta acile mukozit ile başvurmuştu, hastaların 3'ünde febril nötropeni mevcuttu. Başvuruda ortalama lökosit 1520/mm<sup>3</sup>, nötrofil 600/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 8,7 g/dL, trombosit 66000/mm<sup>3</sup> saptandı. Tüm hastalara intravenöz lökovorin tedavisi başlandı. Hiçbir hastaya granülosit koloni-stimüle edici faktör uygulanmadı. Nötropeni ve lökopeninin ortalama düzelleme süresi sırasıyla ortalama 8 ve 8,6 gün olarak saptandı. Mortalite gelişen olgu saptanmadı.

**Sonuç:** Hastalarımızın çoğunda MTX ile ilişkili nötropeninin uygunsuz kullanımdan kaynaklandığı görülmüştür. Lökovorin tedavisi ve enfeksiyon kontrolü ile ortalama 8 günde nötropeni düzelmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metotreksat, nötropeni, pansitopeni, toksisite, lökovorin

### Abstract

**Objective:** Low dose methotrexate (MTX) is among the most commonly used drugs in rheumatology and rarely associated with neutropenia. It is generally observed as a result of improper use or in patients with risk factors for toxicity. This study aimed to demonstrate the clinical characteristics and short-term follow-up outcomes of patients who presented with neutropenia related to low-dose MTX therapy.

**Methods:** Patients (>18 years) who were referred to our clinic due to neutropenia (neutrophil <1500/mm<sup>3</sup>) associated with low-dose MTX use between October 2022 and April 2024 were retrospectively analyzed. We recorded patients' demographics, MTX dosage, risks for toxicity, laboratory and clinical findings at the time of presentation, the treatments, duration of recovery from neutropenia and mortality rates.

**Results:** There were 9 patients followed for low-dose MTX-associated neutropenia; 6 were female, and the mean age was 71. Seven patients had pancytopenia. Improper high-dose (7.5-15 mg/d) usage was detected in 7 patients. Eight patients presented with mucositis, and 3 had febrile neutropenia. At presentation, mean leukocyte count was 1520/mm<sup>3</sup>, neutrophil count was 600/mm<sup>3</sup>, hemoglobin was 8.7 g/dL, and platelet count was 66000/mm<sup>3</sup>. All patients were started on intravenous leucovorin without granulocyte-colony stimulating factor treatment, and the mean time to improvement for neutropenia and leukopenia was 8 and 8.6 days, respectively. No cases of mortality were detected.

**Conclusions:** In most of our cases MTX-associated neutropenia resulted from improper use. With leucovorin monotherapy and infection control, neutropenia improved within 8 days.

**Keywords:** Methotrexate, neutropenia, pancytopenia, toxicity, leucovorin

### İletişim / Correspondence:

Dr. Elif Dinçes Nas, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: elif\_dincses@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7515-9927

Geliş Tarihi / Received: 20.09.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 03.11.2024

Atıf / Cite this article as: Dinçes Nas E, Batıbay S. Retrospective analysis of cases with low dose methotrexate-induced neutropenia. Ulus Romatol Derg. 2024;16(3):128-133



## Giriş

Folat antimetaboliti olan metotreksat (MTX) dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek DNA sentezini bozan, aktif olarak proliferen olan hücreleri etkileyen ve ayrıca enflamasyonu birçok farklı yoldan baskılayan hastalık modifiye edici bir ilaçtır. Romatoloji pratiğinde romatoid artrit (RA) başta olmak üzere psöriatik artrit, sistemik vaskülitler, bağ dokusu hastalıkları ve enflamatuvar miyozitlerde en sık kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Düşük doz (<25 mg/hafta) MTX sıklıkla geçici gastrointestinal, hafif konstitüsyonel, nörolojik veya mukokütanöz yan etkiler ve hafif transaminaz yüksekliğine neden olabilmektedir. Sık görülen bu yan etkilerin çoğunlukla haftalık folik asit desteği ile önlenildiği gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Literatürde düşük doz MTX kullanımıyla sitopeni gibi hematolojik yan etki gelişme oranı %5,5, lökopeni/nötropeni %1-3,4, pansitopeni ise %0,3-1,4 olarak bildirilmiştir.<sup>[2-4]</sup>

Hematolojik yan etkiler çoğunlukla ilacın yanlış yüksek doz kullanımı ve/veya toksisite için risk faktörleri bulunan hastalarda kullanımı ile görülmektedir. Romatolojik hastalıklarda düşük doz MTX kullanımına bağlı myelosupresyon için bu risk faktörleri; folik asit desteği kullanılmaması, hipoalbuminemi varlığı, eş zamanlı kullanılan non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi ilaç etkileşimleri ve renal fonksiyonlarda düşüş olarak bilinmektedir.<sup>[5,6]</sup>

Özellikle yanlış yüksek doz MTX kullanımında myelosupresyon riskinin arttığı bilinmektedir. Bunun nedeni; yanlış günlük alımlarda her dozun tamamen emilmesi ve birikime (yüksek toplam maruziyete) neden olmasıdır.<sup>[7]</sup> Ciddi nötropeni veya pansitopeni gelişen hastalarda tedavide folinik asit (kalsiyum folinat/lökovorin) tedavisi önerilse de literatürde dozu ve süresi ile ilgili veya diğer destek tedaviler için net öneriler bulunmamaktadır. Literatürde çoğunlukla düşük doz MTX toksikasyonunun takibi ve tedavisini içeren olgu sunumları mevcut olup tek merkezli geniş seride bildiri çok az sayıdadır.

Çalışmamızın amacı düşük doz MTX ilişkili nötropeni ile hastanemiz romatoloji kliniğine başvuran hastaların klinik özelliklerini, aldıkları tedavi ve takip sonuçlarını göstererek MTX intoksikasyonu ile karşılaşıldığında klinisyenlere pratik bilgiler sağlamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Ekim 2022 ve Nisan 2024 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'ne başvuran ve düşük doz MTX kullanımına bağlı nötropeni nedeniyle romatoloji kliniğine danışılan 18 yaş üzeri

hastalar retrospektif olarak incelendi. Nötropeni <1500/mm<sup>3</sup>; pansitopeni beyaz kan hücresi (WBC) <4000/mm<sup>3</sup> hemoglobin (Hb) <12 g/dL trombosit (Plt) <150.000/mm<sup>3</sup> olarak tanımlandı. Çalışmaya, MTX ilişkili nötropeni saptanan hastalar dahil edildi. Nötropeni sebebi olabilecek hematolojik malignite, başka sitotoksik/immunosupresif ilaç kullanımı, B12 ve folat vitamin eksikliği, veya yeni gelişen kanıtlanmış akut viral (HIV) enfeksiyon gibi başka etiyoloji saptanan hastalar dışlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, MTX kullanım endikasyonu, MTX dozu, kullanım şekli ve süresi (yanlış kullanım varsa MTX reçete bilgileri), ek hastalıkları, eş zamanlı kullanılan ilaçlar, folik asit desteği, öncesinde hipoalbuminemi (<3,5 g/dL) varlığı, başvuruda anındaki hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, periferik yayma, serum MTX düzeyi kaydedildi. Ayrıca hastaların başvurusu sırasındaki şikayetleri ve bulguları, hastane yatış durumu, yatış esnasında kan transfüzyonu gereksinimi, lökovorin destek tedavi dozu ve süresi, Granülosit kolonistimüle edici faktör (G-CSF) uygulanma durumu, eşlik eden enfeksiyon varlığı ve antimikrobiyal tedavi gereksinimleri, lökopeni ve nötropeniden çıkma süreleri, mortalite durumu incelenmiştir. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 18.09.2024 tarihli E-10840098-202.3.02-5682 etik kurul onayı mevcuttur. Hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama (maksimum-minimum) olarak, kategorik veriler sayısal olarak gösterildi.

## Bulgular

Ekim 2022 ve Nisan 2024 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve düşük doz MTX kullanımına bağlı nötropeni saptanan 9 hasta (6 kadın, 3 erkek) olup, hastaların ortalama yaşı 71,4 (60-87) idi. Demografik ve klinik özellikler tabloda verilmiştir (Tablo 1). Sekiz hastada komorbid hastalık mevcuttu ve 6 hastada ≥2 komorbid hastalık bulunuyordu. Eşlik eden risk faktörleri açısından 2 hastada kronik böbrek hastalığı (KBH), 8 hastada eş zamanlı PPI kullanımı saptandı. Hipoalbuminemi başvuru öncesi 1 hastada (olgu 1, mide kanseri tanılı) mevcuttu, 3 hastada ise yoktu. Beş hastanın ise başvuru öncesi albumin değerine ulaşamadı, ancak başvuru anında hipoalbuminemi mevcuttu.

Tüm hastalara başka bir merkezde (8 hastada RA, olgu 3 ise psöriazis tanısıyla) MTX tedavisi başlanmıştı. Sadece 1 hastanın mevcut MTX dozu 2,5 mg/hf'den 7,5 mg/hf'ye olacak şekilde romatoloji polikliniğimizde artırılmıştı. Hastalarının hepsinin reçetesi E-reçete sisteminde doğru yazılmıştı. Ancak 7 hastada yanlış dozda MTX kullanımı, 2 hastada folat desteği ile birlikte doğru kullanım mevcuttu.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavileri

|                     | Olgu 1  | Olgu 2        | Olgu 3                   | Olgu 4         | Olgu 5*           | Olgu 6         | Olgu 7           | Olgu 8                       | Olgu 9         |
|---------------------|---|---------------|--------------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|------------------------------|----------------|
| Yaş                 | 79  | 68            | 75                       | 66             | 87                | 60             | 63               | 68                           | 77             |
| Cinsiyet            | Kadın   | Erkek         | Erkek                    | Erkek          | Kadın             | Kadın          | Kadın            | Kadın                        | Kadın          |
| Hemogram            | Pansitopeni                                   | Pansitopeni   | Pansitopeni              | Lökopeni anemi | Pansitopeni       | Pansitopeni    | Pansitopeni      | Pansitopeni                  | Pansitopeni    |
| Başvuru şikayeti    | Mukozit, umblikus ve makatta ülsere lezyonlar | Mukozit, ateş | Mukozit, ateş, ishal     | Mukozit        | -                 | Mukozit, ishal | Mukozit, öksürük | Mukozit, ishal, melena, ateş | Mukozit, ishal |
| MTX kullanım süresi | 8 yıl   | 10 gün        | 3,5 yıl                  | 10 gün         | 10 yıl            | 7 gün          | 11 gün           | 6 ay                         | 3 gün          |
| Aldığı doz          | 15 mg/hf                                      | 15 mg/gün     | 15 mg/hf                 | 15 mg/gün      | 10 mg/hf          | 12,5 mg/gün    | 15 mg/gün        | 2,5 mg/gün                   | 7,5 mg/gün     |
| Yanlış kullanım     | -   | +             | +                        | +              | -                 | +              | +                | +                            | +              |
| Folik asit desteği  | 2/7   | 1/7           | -                        | 2/7            | 1/7               | 1/7            | 1/7              | 1/7                          | 1/7            |
| Komorbid hastalık   | DM, KBH, HT, mide Ca                          | KOAH, BPH     | HT, KOAH, BPH, Parkinson | HT, DM         | KAH, KBH          | HT             | -                | KKY, HT                      | DM, SVO        |
| Lökovorin 4x15 mg   | 4 gün   | 3 gün         | 6 gün                    | 3 gün          | Folik asit tablet | 6 gün          | 5 gün            | 5 gün                        | 8 gün          |
| Lökopeniden çıkış   | 5 gün   | Veri yok      | 6 gün                    | 4 gün          | 23 gün*           | 7 gün          | 6 gün            | 9 gün                        | 13 gün         |
| Nötropeniden çıkış  | 5 gün   | 16 gün        | 6 gün                    | 2 gün          | 23 gün*           | 7 gün          | 8 gün            | 8 gün                        | 12 gün         |
| Transfüzyon         | -   | -             | 1 Ü ES                   | -              | -                 | -              | -                | 1 Ü TS, 1Ü ES                | 1 Ü TS         |

\*: Ayaktan poliklinikten takip edilen hasta (hemogram kontrolünde gecikme yaşanmıştır)

BPH: Benign prostat hiperplazisi, DM: Diabetes mellitus, ES: Eritrosit süspansiyonu, HF: Hafta, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay, TS: Trombosit süspansiyonu

Yanlış kullananlar arasında; 1 hastada folat desteği almadan doğru dozda (15 mg/hf) MTX kullanımı; 1 hastada ise folat desteği almadan 2,5 mg/gün şeklinde yanlış kullanım mevcuttu. Diğer yanlış kullanan 5 hastada ise MTX dozu ortalama 8,2 (3-11) gün boyunca 7,5-15 mg/gün şeklindeydi.

MTX 10 mg/hf şeklinde doğru kullanımı olan 87 yaşındaki hastada kreatininin 0,68 mg/dL idi ancak glomerüler filtrasyon hızı (eGFR): 54 mL/dk olup evre 3 KBH saptandı. Pansitopeni dışında bulgu olmaması ve şikayeti veya fizik muayenesinde anormal bulgu olmaması nedeniyle oral folik asit tedavisi ile ayaktan takip edildi. Doğru kullanımı olan diğer hastada (olgu 1) ise risk faktörü olarak tanımlı ancak takipsiz evre 4 KBH mevcuttu.

Sekiz hasta acil servis başvurusu sonrası hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Hepsinde mukozit mevcuttu, 4 hastada ishal (2'si febril nötropeni), toplam 3 hastada febril nötropeni mevcuttu. Yedi hastada pansitopeni, 1 hastada bisitopeni (lökopeni ve anemi) mevcuttu. Başvuruda ortalama WBC: 1520 (400-2900)/mm<sup>3</sup>, ortalama nötrofil: 600 (200-1330)/mm<sup>3</sup>, ortalama Hb: 8,7 (4,3-11,2) g/dL,

ortalama Plt: 66000 (3000-204000)/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Tüm hastalarda periferik yayma değerlendirildi, atipik hücre veya hematolojik malignite yönünden şüpheli bulgu saptanmadı.

Yatırılarak tedavi edilen tüm hastalara intravenöz (İV) 6 saatte bir 15 mg folinik asit ortalama 5 (3-8) gün boyunca verildi. Sadece 1 hastada (olgu 8) servisimize alınmadan önce yapılmış olan tek doz G-CSF uygulaması dışında, hiçbir hasta G-CSF desteği almadı. Mukozit nedeniyle tüm hastalara oral nistatin ve semptomatik topikal tedavi verildi.

Hastaların hiçbirinde başvuruda transaminaz yüksekliği yoktu. Akut böbrek hasarı ise 2 hastada mevcuttu. Bunlardan birinde KBH zemininde gelişmiş olup ve bazal kreatinin değerine 6 günde geriledi. Diğer hastada ise yeni akut böbrek hasarı tablosu (kreatinin: 1,37 mg/dL, üre: 89 mg/dL) 18 günde düzeldi.

Serviste takip edilen 6/8 hastanın başvuruda bakılan serum MTX düzeyi ortalama 0,08 (0,04-0,13) mikromol/L ölçüldü. Serum MTX düzeyi ile pansitopeni ağırlığı arasında ilişki görülmedi.

Nötropeni düzelme (nötrofil  $>1500/\text{mm}^3$ ) süresi ortalama 8 (2-16) gün; lökopeni düzelme (WBC  $>4000/\text{mm}^3$ ) süresi ortalama 8,6 (4-19) gün olarak izlendi. 1 hastada eritrosit süspansiyonu, 1 hastada trombosit süspansiyonu, 1 hastada ise hem eritrosit hem trombosit süspansiyon transfüzyon ihtiyacı oldu. Tek doz G-CSF alan 1 hastanın nötropeniden çıkış süresi 8, lökopeniden çıkış süresi 9 gün idi.

Yatırılarak tedavi edilen 2 hasta pnömoni, 1 hasta yüzeysel yumuşak doku enfeksiyonu, 3 hasta febril nötropeni (2 hastada kültürlerde üreme) nedeniyle uygun antibiyoterapi aldı. Başvuruda ortalama C-reaktif protein: 109 (64-181) mg/dL idi. Yalnızca 2 hasta ateş olmaması veya enfeksiyon odağı olmaması nedeniyle antibiyotiksiz takip edildi. Yoğun bakım ihtiyacı ya da mortalite gelişen hasta olmadı.

## Tartışma

Düşük doz MTX tedavisi alan hastalarda yanlış günlük yüksek doz MTX kullanımına bağlı nötropeni nadir ama hayatı tehdit edebilen ciddi bir komplikasyon olup literatürde görülme oranı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir.<sup>[2-4]</sup> Tek merkezli retrospektif değerlendirmemizde 19 ayı içeren süreçte 9 hastada düşük doz MTX tedavisine bağlı gelişen nötropeni saptanmış olup hiçbir hastada mortalite gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki hastaların hepsine başka merkezlerde MTX başlanmış ve hepsinin reçetesinde MTX kullanımını doğru yazılmıştı ancak 7/9 hastada yanlış kullanım öyküsü mevcuttu. Sadece yeni tedavi başlanan hastalarda değil; biri hastanemizde diğeri başka bir romatoloji polikliniğinde olmak üzere önceden doğru şekilde kullandığı MTX dozu (yine düşük doz sınırlarında kalacak şekilde) artırılan 2 hastada yanlış kullanımın sonradan da olabileceği görüldü. Fransız Zehir Danışma ve Farmakovijilans Merkezi'nden 7 yıllık tarama ile yapılan bir çalışmada yanlış yüksek doz kullanımı bildirilen 74 hastada %23 yanlış reçetelenme, %56 hasta veya evde bakan kişi kaynaklı yanlış kullanım, %20 ise sağlık çalışanı tarafından ilacın yanlış verildiği saptanmıştır.<sup>[8]</sup> Çalışmamızda yanlış yüksek doz kullanımının hepsi hasta kaynaklıydı. Bunu önlemek amacıyla doğru reçetelemenin yanı sıra hastaya sözlü ve gerekirse ayrıntılı yazılı ek açıklama ve uyarıda bulunmanın önemi ortaya çıkmaktadır.

Hem onkolojik tedavide kullanılan yüksek doz MTX hem de haftalık düşük doz MTX'in etki ve yan etkilerinin bir kısmı folik asidin aktif formu olan folinik aside dönüşmesinin engellenmesi ile açıklanmaktadır. Yüksek doz MTX tedavi protokolünde toksisite yönetiminde İV lökoverin kurtarma tedavisi kullanılmaktadır. Lökoverin tedavisinin myelosupresyon, gastrointestinal toksisite ve nörotoksisite açısından etkinliği kanıtlanmıştır.<sup>[9]</sup> Düşük doz MTX yan etkisini azaltmak için ise haftalık ( $\leq 7$  mg/hf) hem folik

asit hem de folinik asit desteğinin etkinliği bilinmektedir ve aralarında fark gösterilmemiştir. Shea ve ark.'nın<sup>[1]</sup> yaptıkları metaanalizde bu desteği alanlar ve almayanlar arasında gastrointestinal ve hepatik yan etkiler açısından anlamlı fark bulunsa da; hematolojik yan etkilerin nadir görülmesi nedeniyle myelosupresyon riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilememiştir, ancak myelosupresyonun azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu açıdan haftalık 5-10 mg oral folik asit kullanımı önerilmekte olup maliyet etkinliği nedeniyle oral folinik asit tercih edilmemektedir.

Akut yüksek doz MTX kullanımı ile bizim hasta serimizde olduğu gibi yanlışlıkla yüksek günlük MTX alımına bağlı arasındaki toksisite arasında fark vardır. Bunun nedeni MTX'in oral emiliminin doygun hale gelebilmesidir. Günlük 25 mg'den fazla dozlarda biyoyararlanım belirgin şekilde azalır ve serum konsantrasyonları 24 saat sonra hızla tespit edilemez hale gelir. Bunun nedeni, metotreksatın hızlı bir dağılım yarı ömrü (2 saat) ve eliminasyon yarı ömrü (6 ila 8 saat) olmasıdır. MTX'in hücreye alımı da doyurulabilir, bu nedenle akut yüksek doz durumunda, dozun çoğu emilmez ve sadece küçük bir kısmı hücreler tarafından alınır. Ancak hastalarımızdaki tekrarlanan yanlış günlük alımlarda, her doz tamamen emilir ve hücreye tamamen alınır, bu da birikime ve çok daha yüksek toplam maruziyete neden olur.<sup>[7,10]</sup> MTX'in hedef bölgesi olan hücrelere yavaş alımı ve eliminasyonu, serum MTX konsantrasyonlarının toksisite şiddetini yansıtmadığı anlamına gelir. Serum MTX düzeyi tespit edilemezken, hücre içi konsantrasyonlar çok daha yüksek olacaktır. Bu hasta grubunda rutin serum MTX düzeyi bakılması önerilmemektedir; çünkü nötropeni derecesi veya mortalite ile korelasyon gösterilmemiştir.<sup>[6,7]</sup>

Literatürde düşük doz MTX ilişkili pansitopeni/nötropeni olgularında İV lökoverin kurtarma tedavisi konusunda standart veya kanıtlanmış bir tedavi dozu veya süresi bulunmamakla birlikte genel uygulama 3 gün boyunca 4x15 mg/gün şeklindedir. Ayrıca nötropenik hastalarda G-CSF kullanımı açısından da net öneri bulunmamaktadır. Düşük doz MTX ilişkili pansitopeni olgularında 3 gün boyunca 4x15 mg/gün lökoverin kurtarma tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada; lökoverin kurtarma tedavisi tek başına veya G-CSF ile birlikte verildiğinde, tek başına G-CSF tedavisi veya diğer tedavilere göre hematolojik tabloyu daha kısa sürede düzelttiği gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> Lökoverin kurtarma tedavisi alanlarda pansitopeniden çıkış süresi G-CSF'den bağımsız olarak ortalama 5,4 ( $\pm 2,9$ ) gün iken, lökoverin kurtarma tedavisi almayanlarda ortalama 10 ( $\pm 3,7$ ) gün bulunmuştur.<sup>[11]</sup> Çalışmamızdaki hastalara (1 hastada tek doz dışında) G-CSF tedavisi verilmedi, nötropeni

ve lökopeni tablosunun ortalama 8 günde düzeldiği saptandı. Literatürde G-CSF eklenmesiyle de bu süre açısından ve mortalite açısından benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[7,12]</sup>

Dokuz hastalık olgu serimizde mortalite izlenmedi ancak MTX ilişkili pansitopeni olgu serilerinde mortalite %10-28 olarak raporlanmıştır.<sup>[4,11,13,14]</sup> Mortalitenin sepsis nedeni olduğu ve bunun gelişmesinde en önemli risk faktörünün nötropeni olduğu düşünüldüğünde; nötropeniden çıkış süresini lökovorin tedavisiyle kısaltmanın sepsis yönetimine ve mortaliteye katkısı olacağı düşünülmektedir. Ancak bu konuda kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda 5 hastada şiddetli (<500), 1 hastada orta derecede (500-1000), 3 hastada hafif nötropeni (1000-1500) mevcuttu. Ortalama yaşın 71 olduğu hasta serimizde mortalite veya yoğun bakım ihtiyacı görülmemesinin sebeplerinden biri enfeksiyon bulgusu olan tüm hastalarda (7/9 hasta) erken antibiyoterapi ve lökovorin başlanması olarak gösterilebilir. Ayrıca stabil seyreden komorbid hastalıkları olsa da 1 hasta (kronik üzerine akut böbrek hasarı) dışında ek organ yetmezliği olan hastamız yoktu.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları az sayıda hasta içermesi, retrospektif karakterde olması, lökoverin tedavi süresinin hastalar arasında değişiklik göstermesi ve sınırlı popülasyon nedeniyle farklı tedavi süreleri ve yanıt oranları ile ilgili karşılaştırma yapılamaması olarak sayılabilir. Literatürde düşük doz MTX ilişkili nötropeni/lökopeni; 11 yılda 15 hasta; 10 yılda 40 hasta; 8 yılda 10 hasta; 5 yılda 25 hasta sayıları ile raporlanan olgu serileri düşünüldüğünde 1,5 yılda saptanan 9 hastalık serimizde daha düşük oranda değildir.<sup>[3,5,11,13]</sup>

Hastaların klinik özellikleri, mevcut riskleri, takip ve yönetim süreçleri ayrıntılı olarak belirtilip sonuçlarımızın klinik pratikte MTX intoksikasyonu yönetimine ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bu açıdan riskli hastalarda, bulgularımızın tedavi başlangıcında ilaç seçimine katkısı olabilir. Örneğin serimizde doğru kullanmasına rağmen toksisite gelişen 2 hastada da KBH mevcuttu. Literatürde kreatinin klirensi 50 mL/dk altında olanlarda doz azaltılması önerilmiştir.<sup>[15]</sup> Buna dikkat edilmeden ve/veya böbrek fonksiyonlarının stabil seyretmeyeceği 2 hastada başladığında gelişen toksisiteyi vurguladık.

### Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızdaki hastaların çoğunun nötropeni sebebi MTX yanlış yüksek günlük doz kullanımı, doğru kullanımda ise KBH risk faktörü varlığı (eGFR <55 mL/dk) olarak saptandı. Yanlış kullanma riski olan özellikle yaşlı hastalarda tedavi başında ve doz değişikliğinde yazılı

ve sözlü olarak ayrıntılı açıklama önemlidir. Bu tabloda gelen hastalarda erken dönemde İV lökovorin tedavisi ve enfeksiyon kontrolü mortalite ve morbidite yönetiminde etkilidir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 18.09.2024 tarihli E-10840098-202.3.02-5682 etik kurul onayı mevcuttur.

**Hasta Onayı:** Hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

### Dipnotlar

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.D.N., S.B., Konsept: E.D.N., S.B., Dizayn: E.D.N., S.B., Veri Toplama veya İşleme: E.D.N., S.B., Analiz veya Yorumlama: E.D.N., S.B., Literatür Arama: E.D.N., Yazan E.D.N., S.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;2013:CD000951.
2. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:61-6.
3. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL, Verstappen SMM. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: results from a nationwide UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61:3930-8.
4. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:272-6.
5. Mori S, Hidaka M, Kawakita T, et al. Factors associated with myelosuppression related to low-dose methotrexate therapy for inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One.* 2016;11:e0154744.
6. Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, Pauzner R, Mouallem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1109-13.
7. Davey E, Isbister GK. Repeated daily dosing of weekly methotrexate therapy causing multiorgan toxicity: a case report. *Toxicology Communications.* 2023;7.
8. Vial T, Patat AM, Boels D, et al. Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. *Joint Bone Spine.* 2019;86:351-5.

9. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21:1471-82.
10. Chan BS, Dawson AH, Buckley NA. What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55:88-96.
11. Cansu D, Teke H, Bodakçi E, Korkmaz C. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol*. 2018;37:3419-25.
12. Dhillon, GS, Chauhan S, Jalal Y, Ghobrial Y, Ahmed B. Low-dose methotrexate toxicity presenting as pancytopenia. *Cureus*. 2022;14.
13. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1051-5.
14. Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:846-51.
15. Aronoff GR. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007, p.101.