

# L-TİROKSİN YERİNE YANLIŞLIKLA UZUN SÜRE METOTREKSAT KULLANIMINA BAĞLI TOKSİSİTE: HASTALARI TEDAVİLERİ KONUSUNDA YETERİNCE BİLGİLENDİRİYOR MUYUZ?

Dr. Şule Namlı, Dr. Abdullah Özkök, Dr. Yaşar Çolak, Prof. Dr. Nilgün Erten,  
Prof. Dr. M. Akif Karan, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu, Prof. Dr. Abdülkadir Kaysı  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ İstanbul

## ÖZET

Metotreksat (MTK), akut lenfoblastik lösemi, lenfoma, koriokarsinoma ve bazı solid tümörlerin tedavisinde kemoterapötik olarak; aynı zamanda romatoid artrit, psöriasis gibi neoplastik olmayan kronik hastalıkların tedavisinde de sık kullanılan bir ilaçtır. Metotreksat kullanımı sırasında tedavinin herhangi bir zamanında gastrointestinal sistem toksisitesine bağlı bulantı, kusma, oral ülserler, iştahsızlık; hepatoksisiteye bağlı karaciğer enzim seviyelerinde yükselme; kemik iliği supresyonuna bağlı lökopeni ve trombositopeni gibi ciddi yan etkiler

görülebilmektedir. Yazımızda hipotiroidi replasman tedavisi sırasında yanlışıyla 6 ay boyunca MTK almış olan, oral mukozit ve lökopeni görülen, daha sonra febril nötropeni gelişen bir hasta sunulmuştur.

Bu olgu sunumu ile hekimlerin hastaları yeterince bilgilendirmeleri, verdikleri tedavinin etkinliğini takip ederken daha dikkatli olmaları, hastadan ayrıntılı bilgi almaları gerektiği vurgulanmıştır.

• **Anahtar Kelimeler:** Metotreksat, oral ülserler, lökopeni, yanlışı kullanım. Nobel Med 2007; 3 (3):31-34

## ABSTRACT

### TOXICITY RESULTING FROM METHOTREXATE TAKEN MISTAKENLY FOR A LONG TIME INSTEAD OF L-THYROXINE: DO WE INFORM OUR PATIENTS ABOUT THEIR TREATMENT SUFFICIENTLY?

Methotrexate is a drug commonly used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, lymphoma, choriocarcinoma, and some solid tumors as a chemotherapeutic agent and also used frequently in the treatment of chronic non-neoplastic diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis. During methotrexate administration, serious adverse effects may develop at any stage of the treatment

such as nausea, vomiting, oral ulceration, anorexia caused by gastrointestinal system toxicity; increased hepatic enzyme levels because of hepatotoxicity, leukocytopenia and thrombocytopenia due to bone marrow suppression. In this article we present a case of a patient who had taken methotrexate mistakenly for 6 months instead of thyroid hormone replacement treatment. He was admitted to the hospital with leukopenia and oral ulcers and thereafter he developed febrile neutropenia. We emphasize that the physicians must obtain a detailed history from their patients, inform their patients sufficiently and be more careful when they follow up their treatment and its effectiveness.

• **Key Words:** Methotrexate, oral ulcers, leukopenia, medication errors. *Nobel Med* 2007; 3(3): 31-34

## GİRİŞ

Günümüzde 'tıbbi hatalar' içinde hastalara en çok zarar verenlerin, ilaç tedavisi sırasında yapıldığı saptanmıştır. İlaç tedavisi sırasındaki hatalar ilaç isminin karıştırılması, yanlış ilaç verilmesi veya hastanın ilacı kendisinin yanlış şekilde kullanması şeklinde olabilir. Metotreksat (MTK) kullanımı sırasında da bu tür tıbbi hatalara sık rastlanmaktadır.

MTK dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek hücrelerdeki tetrahidrofolat düzeylerinin azalmasına neden olan bir folik asit antagonistidir. Böylece DNA sentezi için gerekli olan timidilat sentezini engeller.<sup>1</sup> MTK çeşitli malign hastalıkların tedavisinde diğer sitostatik ilaçlarla birlikte kansere karşı bir ajan olarak sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Bunun yanında, romatoid artrit ve psöriazis gibi immün sistem hastalıklarının tedavisinde de düşük dozlarda kullanılır.<sup>1,2</sup> Verilen MTK dozu tedavi edilen hastalığa göre değişir. Düşük doz tedavide bile pansitopeniden agranüloziye kadar giden kemik iliği süpresyonu, müköz membranlarda inflamasyon ve nekrotik değişiklikler, karaciğerde hücre nekrozu ve karaciğer sirozu, pulmoner fibroz, böbrek fonksiyon bozuklukları, cilt eritemi ve vaskülit gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Metotreksat kullanımı sırasında hastalara ilaç kullanımı hakkında yetersiz bilgi verilmesine ve kullanım hatalarına bağlı olarak ciddi MTK intoksikasyonu olguları bildirilmiştir.<sup>3-7</sup> Bu yazımızda hipotiroidi replasman tedavisi yerine yanlışlıkla MTK kullanmış olan ve buna bağlı lökopeni, oral ülser ve daha sonra febril nötropeni gelişen bir vaka sunulmuştur. Bu olguda tıbbi hataların sebep olabileceği sonuçlar ve bunları önleme yolları ele alınmıştır.

## OLGU SUNUMU

Elli üç yaşında erkek hasta, 10 gündür devam eden ağzı içinde yaralar, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Bir yıl önce guatr nedeni ile tiroidektomi operasyonu geçirmiş olan hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verilmiş. Yaklaşık 6 ay boyunca Tefor tablet kullanmakta olan hastanın ilacı kendisini takip eden doktoru tarafından 6 ay önce değiştirilmiş. Başka bir oral preparat olan Euthyrox (L-tiroksin) 25 µg tablet 1x2 dozunda reçete edilmiş. İki hafta önce yapılan kontrollerinde bakılan TSH değerinin yüksek bulunması üzerine kendisini takip eden doktoru tarafından ilacın dozu artırılmış. Son on gündür halsizliği olan ve ağız içinde yaralar çıkan hastanın yakınmalarına bulantı, kusma, karın ağrıları, yemek yiyememe şikayetlerinin de eklenmesi üzerine kliniğimize yönlendirilmiş. Hastadan anamnez alınırken, kullandığı ilaçlar sorgulandığında, guatr operasyonu sonrasında verilen ilacın dozunun son 15 gündür sabah 3 tablete çıkarıldığı öğrenildi. Hastadan ilacı göstermesi istendi. Hasta Emthexate 2,5 mg tablet kutusunu gösterdi. Son 6 aydır Euthyrox 25 µg tablet 1x2 yerine, Emthexate 2,5 mg tablet 1x2 ve son 15 gündür Emthexate 2,5 mg tablet 1x3 kullanan hasta, MTK toksisitesi ve hipotiroidi tanıları ile servisimize yatırıldı. Özgeçmişinde tiroidektomi operasyonu ve benign prostat hiperplazisi öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde cildi soluk, ağız içinde ülserler ve geçirilmiş tiroidektomi operasyonuna bağlı insizyon skarları mevcuttu. Başka bir patolojik fizik muayene bulgusu saptanmadı. Laboratuvar incelemeleri Tablo'da gösterilmiştir.

Kullanmakta olduğu MTK kesildi. Hafta sonu olması →

Tablo 1: Laboratuvar incelemeleri	
Eritrosit sedimentasyon hızı	57 mm/s
Hemoglobin	13,2 g/dl
Hematokrit	%37
Lökosit	3.600/mm <sup>3</sup>
Trombosit	184.000/mm <sup>3</sup>
MCV	105 fl
BUN	18 mg/dl
Kreatinin	0,7 mg/dl
AST	78 U/l
ALT	182 U/l
ALP	78 U/l
GGT	60 U/l
Total protein	6 g/dl
Albümin	3,4 g/dl
TSH	12,7 Miu/l
Serbest T4	12,8 pmol/l
Vit B12	393 pg/ml
Folat	20 ng/ml (folinik asit sonrası)

nedeniyle hastanın folik asit düzeyine bakılmadı ancak genel durumu kötü olduğu için hastaya uzun süreli MTK kullanımına bağlı folik asit eksikliği düşünülerek folinik asit parenteral (Leucovorin amp.) 4x15 mg IV tedavisi başlandı. Oral ülserleri için topikal gargara eklendi. Ayrıca L-Tiroksin 50 µg tablet 1x1/2 tiroid replasman tedavisi verildi.

Gelişinde lökosit 3600/mm<sup>3</sup> saptanan hastanın tedavi altında 3. günde bakılan lökosit düzeyi 1700/mm<sup>3</sup> bulundu. Leucovorin tedavisine aynı dozlarda devam edildi. Bu dönemde ateş şikayeti de başladı. Bunun üzerine yapılan tam idrar tetkikinde 17 lökosit saptandı. Hastaya idrar yolu infeksiyonuna yönelik seftriakson 1x2 gr parenteral tedavisi başlandı. Çekilen akciğer grafisinde de özellik saptanmadı. Hastanın takiplerinde nötrofilleri 300/mm<sup>3</sup>'e kadar düştü. Hasta febril nötropeni olmakla beraber odak bulunduğu için seftriakson tedavisine devam edildi. İdrar kültüründe üreme olmadı ve bu tedavi 7 gün sonra kesildi. Takiplerinde lökosit, eritrosit ve trombosit değerleri ve transaminazları normale döndü. Bundan dolayı hastanın Leucovorin tedavisi 15. günde kesildi. Gelişinde mevcut olan lökopeni ve mukozit kayboldu. Şikayetleri tamamen kaybolan hasta, tedavisi ayrıntılı bir şekilde anlatılıp bilgilendirilerek tiroid replasman tedavisi ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Tıbbi hatalar içinde en sık olarak tedaviye ilişkin hatalar yapılmaktadır. Bu hatalar hastanın ölümüne yol açacak

kadar ciddi boyutta olabilirler. Tıbbi hatalar, istenmeyen yan etkileri olsun ya da olmasın bir ilacın reçete edilmesi, dağıtımı veya uygulanması sırasındaki herhangi bir hata olarak tanımlanmakta olup, hastanın zarar görmesinin engellenebileceği sebeplerdendir.<sup>8,9</sup> Bu hatalar ilaç kullanımının herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. En son verilere göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tıbbi hatalar her yıl 44.000 ila 98.000 arasında ölüme neden olmaktadır.<sup>10</sup> ABD'de ciddi tıbbi hata oranının yaklaşık %7 olduğu ileri sürülmektedir.<sup>9</sup> Bu tür hatalar hastaların sağlık sistemine olan güvenini azaltmakta ve buna ek olarak da sağlıkla ilgili harcamaların artmasına neden olmaktadır.<sup>11</sup> ABD'de istenmeyen ilaç etkilerinin maliyeti bunların büyük bir bölümü tıbbi hatalar olmak üzere 700 yataklı bir hastanede yılda 5,6 milyon dolardır.<sup>12</sup> Tedaviye ilişkin yapılan hatalar reçetenin yazılması, eczanede verilmesi, hastanın kullanımı sırasında olabilir. İlacın adının ya da dozunun okunaklı yazılmaması ya da yanlış yazılması, eczanede okuma hatası ya da dalgınlıkla farklı bir ilacın verilmesi, hastanın ilacı yanlış kullanması ya da ilacın yanlış uygulanması, ilacın hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşmesi; hastada tedavi ile beklenen düzelmenin olmamasına, beklenmedik etkilerin görülmesine, hastaların kötüleşmesine ve hatta sonuçta ölümüne yol açabilir.

Vakamızda tiroid replasman tedavisi yerine yanlışlıkla kullanılan metotreksatın başlıca toksik etkileri myelosüpresyon ve gastrointestinal mukozittir. Mukozit genellikle MTK tedavisinden 3-7 gün sonra, granülosit ve trombosit sayısındaki düşüşten birkaç gün önce ortaya çıkar. Myelosüpresyon ve mukozit, ilacın eliminasyon mekanizmalarında bozukluk olmadığı sürece, genellikle 14 gün içinde tamamen düzelme gösterir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda, çok düşük MTK dozları bile ciddi toksisiteye neden olabilir.

MTK'ya bağlı nefrotoksisite MTK ve metabolitlerinin (7-OH-MTX ve DAMPA) intratübüler birikimleri sonucu meydana gelir. İyi hidrasyon ve idrarnın alkalileştirilmesi, böbrek yetersizliği insidansında önemli oranda azalmaya yol açar.<sup>13</sup>

MTK, hem akut hem de kronik hepatotoksisite ile ilişkilidir. Yüksek doz tedavi rejimlerinde karaciğer enzim seviyelerinde akut yükselmeler ve hiperbilirübinemi sıklıkla gözlenir. Psöriazis tedavisinde olduğu gibi günlük oral MTK kullanımı, hastaların %25'i gibi fazla bir oranda karaciğer fibrozunun gelişmesine neden olmaktadır. Bu grup hastada karaciğer sirozu da bildirilmiştir. MTK aynı zamanda yeterince iyi tanımlanamamış, kendini sınırlayan, ateş, öksürük ve interstisyel pulmoner infiltratlarla karakterize bir pnömonite neden olabilir.

→ L-TİROKSİN YERİNE YANLIŞLIĞLA UZUN SÜRE METOTREKSAT KULLANIMINA BAĞLI TOKSİSİTE: HASTALARI TEDAVİLERİ KONUSUNDA YETERİNCE BİLGİLENDİRİYOR MUYUZ?

lir. Bu genellikle romatoid artrit için kronik, düşük doz MTK kullanan hastalarda görülür.

Yüksek doz sistemik MTK tedavisi verilen bazı hastalarda parezi, afazi, epileptik nöbetler ve davranışsal anormalliklerle seyreden akut, geçici bir serebral disfonksiyon görülebilmektedir.<sup>14</sup> Bununla birlikte bazı hastalarda tedaviden iki veya üç ay sonra ortaya çıkmaya başlayan, demans ve motor parezi ile karakterize ensefalopatinin görüldüğü kronik tipte bir nörotoksosite de gelişebilmektedir.<sup>13</sup>

Bu olguda ilaç doğru yazılmış, ancak eczacı tarafından yanlış okunarak farklı bir ilaç verilmişti. Altı ay boyunca her gün Eutyrox (L-thyroxin) yerine yanlışlıkla MTK kullanımı mevcuttu. Ancak şikayetler son 10 günde ilaç dozunun artırılması ile ortaya çıkmıştı. Bulantı, kusma, iştahsızlık, oral ülserler ilacın kesilmesinden, topikal tedavi ve kalsiyum folinat tedavisi ile düzelmişti.

Hastanın hipotiroidisi düzelmemiş, hasta gereksiz MTK toksisitesine maruz kalmış ve hayatına mal olabilecek bir enfeksiyon geçirmişti. Bu olguda eczacının dikkatsizliğine ek olarak hasta-hekim ilişkisinin ya da işbirliğinin de istenen düzeyde olmadığını düşünmekteyiz. Hastaya tedavinin ne olduğu ve tedaviden neler beklendiği hakkında yeterli bilgi verilmemişti. Bunun yanı sıra hasta eczacı tarafından verilen ilaç kutusunu okumamıştı. Aslında genellikle non-neoplastik

hastalıklar için verilen MTK'yi satın alan hastalar, eğer ilaç konusunda bilgilendirilmemişse kanser oldukları ve kendilerinden saklandığı korkusuyla hekimlerine geri dönmekte ve hekimi ilaç konusunda sorgulamaktadırlar. Dikkatsizlik, bilgilendirme eksikliği, takipsizlik nedeniyle hastanın asıl tedavisi gecikmiş, yanlış ilaç kullanımından kaynaklanan toksisite ile hayati tehlike atlatmış ve tedavi maliyeti gereksiz yere yükselmiştir.

Bu nedenle tıbbi hataları önlemek amacıyla ilaç reçetelenmesinden kullanımına kadar tüm evrelerde gerekli önlemler alınmalıdır. Reçeteleme sırasında hastaya bilgi verilmeli, ilaç kullanımı ile ilgili ilacın adı, dozu, tedavi süresi gibi ayrıntılar anlatılmalı; reçeteler okunaklı ve benzer kelimeler açısından dikkatli olunacak şekilde yazılmalıdır. Hekimle ilgili hususlar dışında ilacın reçetelenmesinden sonra dağıtımında görevli olan kişilerin, özellikle eczacının dikkatli olması ve gerekli konularda hastayı bilgilendirmesi, okunaklı olmadığı takdirde reçeteyi sorgulaması ve gereğinde hekimle bağlantı kurması büyük önem arz etmektedir. Aynı zamanda ilacı kullanan kişinin de ilaç içeriği, yan etkileri, dozu ve kullanım şekli hakkında bilgi edinmesi ve hekimle sürekli işbirliği içinde bulunması gereklidir.

Sonuç olarak ilaç reçetelenmesi ve kullanımı hakkında hastalar yakından bilgilendirilmelidir. Reçeteleme aşamasından ilaç kullanımına kadar tüm basamaklar kontrol altına alınmalıdır.

	<b>İLETİŞİM İÇİN: Dr. Şule Namlı, İÜ, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı /İSTANBUL</b> <a href="mailto:sulenamli@yahoo.com">sulenamli@yahoo.com</a>
	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 16 / 11 / 2006 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 03 / 04 / 2007

#### KAYNAKLAR

- 1 Moisa A, Fritz P, Benz D, et al. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: A series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006; 156: 154-157.
- 2 Leeb BF, Smolen JS. Low dose methotrexate therapy in chronic polyarthritis-an update. *Acta Medica Austriaca* 1996; 23: 114-119.
- 3 Yeoh S, Siderov J. Methotrexate misadventure: a case for counselling. *Rheumatology* 2001; 40: 230-232.
- 4 Schott JM, Rigby SP, McNally JD, et al. Oral methotrexate: hazard of different tablet strength. *Rheumatology* 1999; 38: 382.
- 5 Gibbon BN, Manthey D. Pediatric case of accidental oral overdose of methotrexate. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 98-100.
- 6 Brown MA, Corrigan AB. Pancytopenia after accidental overdose of methotrexate. A complication of low dose therapy for rheumatoid arthritis. *Med J Aust* 1991; 155: 493-494.
- 7 Bauer J, Fartasch M, Schuller G, et al. Ulcerative stomatitis as clinical clue to inadvertent methotrexate overdose. *Der Hautarzt* 1999; 50: 670-673.
- 8 Leape LL. Preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 379-382.
- 9 Weingart SN, Wilson RM, Gibberd RW, et al. Epidemiology of medical error. *BMJ* 2000; 320: 774-777.
- 10 Kohn et al (eds) *To Err is Human, Building a safer health care system*. Institute of Medicine. Washington DC Academy Press 1999.
- 11 American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medications errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 305-314.
- 12 Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; 277: 312-317.
- 13 Chu E, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 109.
- 14 Walker RW, Allen JC, Rosen G, et al. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *Cancer* 1984; 53: 1849.