



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

METOTREKSAT VERİLEN PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA FOLİK ASİT DESTEĞİNİN ETKİLERİ

Dr. Ayşe PINARBAŞI

Uzmanlık Tezi

T1607/1-1

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Erdal BAŞARAN

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Sıklık	3
2.4. Patogenez	3
2.5. Presipite Edici Faktörler	4
2.6. Sınıflandırma	5
2.7. Klinik Özellikler	5
2.8. Histopatoloji	6
2.9. Tanı	6
2.10. Ayırıcı Tanı	6
2.11. Tedavi	6
2.12. Topikal Tedavi	7
2.13. Fototerapi	8
2.14. Sistemik Tedavi	9
2.15. Metotreksat Tedavisine Folik Asit Eklenmesi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Klinik ve Yan Etki İzlemi	19
3.2. PASI Değerinin Hesaplanması	20
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	21
4. BULGULAR	22
4.1. Yan Etkilerin Genel Değerlendirilmesi	25
4.2. Deri-Mukoza Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi	27
4.3. Sistemik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	27
4.4. Hematolojik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	28
4.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	29
5. İARTIŞMA	31
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
ÖZET	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A.Ü.T.F.	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
F.A	Folik Asit
M.H.C	Major Histocompatibility Complex
P.S.O.R.S.	Psoriasis Susceptibility
5-F.U.	5-Florourasil
P.U.V.A.	Psoralen Ultraviyole A
U.V.B.	Ultraviyole B
F.D.A.	Food Drug Administration
R.A.	Romatoid Artrit
D.N.A.	Deoksiribonukleik Asit
R.N.A.	Ribonukleik Asit
I.L.	İnterlökin
I.N.F.	Tumor Necrosis Factor
N.S.A.I.	Non steroid Antienflamatuvar
I.M.P.-S.M.X.	Trimetoprim-Sulfametaksazol
S.G.O.T	Serum glutamik oksalasetik transaminaz
S.G.P.T.	Serum glutamik pirüvik transaminaz
H.I.V.	Human Immundeficiency Virus
P.A.S.I	Psoriasis Area Severity Index
E.P.I-6	Epi Info version 6
S.P.S.S.	Statistical Packages For Social Sciences
χ^2	chi-square
M.C.V.	Mean Corpuscular Volume

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 3.1.	Klinik bulguların skorlandırılması ve PASI değerlerinin hesaplanması	21
Tablo 4.2.	FA alan hastaların klinik özellikleri ve tedavi seyri	23
Tablo 4.2.	FA almayan hastaların klinik özellikleri ve tedavi seyri	24
Tablo 4.3.	Tedavi gruplarının demografik özellikleri	25
Tablo 4.4.	Hastalarda gelişen yan etkiler	26
Tablo 4.5.	Tedavi gruplarında oluşan deri mukoza yan etkileri	27
Tablo 4.6.	Tedavi grupları arasındaki sistemik yan etkiler	28
Tablo 4.7.	Tedavi gruplarında oluşan hematolojik yan etkiler	29
Tablo 4.8.	Tedavi gruplarının PASI ortalamaları	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, enflamasyon ve aşırı epidermal hücre proliferasyonunun neden olduğu, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik seyirli, eritemli, skuamlı, inflamatuvar bir hastalıktır.¹⁻³

Psoriasis tedavisinde amaç, klinik şekile en uygun ilaç ve yöntemlerle, yan etki oluşturmaksızın deri lezyonlarını kontrol altına almak ve uzun remisyon dönemleri sağlamaktır. Seçilecek tedavi yöntemi, hastanın yaşı, tedaviye uyumu, hastalığın yaygınlığı, klinik şekli ve süresine bağlıdır. Şiddetli seyir gösteren psoriasis vulgaris olgularında sistemik tedavilere gereksinim duyulmaktadır. Kronik seyirli ve nükslerle seyreden bir hastalık olması nedeniyle tedaviler uzun süreli olup, yan etki gelişimine sık rastlanmaktadır.

Folik asit antagonisti (FA) bir immünsupressif olan metotreksat, psoriasis tedavisinde etkili olarak kullanılan ilk sistemik ajandır. Metotreksat, intrasellüler enzim olan dihidrofolat redüktazı kompetitif olarak inhibe eder ve bunun sonucunda FA'in folinik asite dönüşümü bloke olur.⁴ Uzun süreli düşük doz haftalık metotreksat tedavisi özellikle dirençli psoriasis hastalarında tercih edilmektedir. Ancak bu tedavide özellikle hepatik ve hematolojik bir çok yan etkiye rastlanmaktadır. Bu yan etkilerin bir kısmı folat antagonizmasına bağlı gelişmektedir.⁵ Gastrointestinal intolerans, sitopeni ve alopesi folat eksikliği olan olgularda da izlenmektedir. Ayrıca folat eksikliğinin metotreksat toksisitesi gelişmesinde bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir.⁶

Metotreksat tedavisinin kesilmesindeki ana neden ortaya çıkan yan etkilerdir. Bu nedenle tedaviye FA eklenmesiyle, metotreksatın yan etkileri ve etkinliği üzerine oluşacak sonuçlar değerlidir.

Metotreksat verilen hastalarda tedaviye FA eklenmesi ile yan etkilerin azalabileceği ya da önlenilebileceği bildirilmiştir. Ancak tedaviye FA eklenmesi ile metotreksatın etkinliğinin azalacağına dair görüşler de vardır.⁷

Randomize, kontrollü olarak planlanan bu çalışma; metotreksat tedavisine FA eklenmesinin, metotreksata bağlı gelişebilen mukozal, gastrointestinal, hepatik, renal ve hematolojik yan etkileri azaltıp azaltmayacağını saptamak amacıyla planlanmıştır. Bunun yanında, FA'in, metotreksatın psoriasisteki etkinliğini azaltıp azaltmayacağı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis, inflamasyon ve epidermiste proliferasyon artışı ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, eritemli ve skuamlı bir hastalıktır.¹⁻³

2.2. Tarihçe

Halk arasında sedef hastalığı olarak bilinen psoriasis, ilk kez Hippocrates (MÖ 460-377) tarafından "Psora Lepa" olarak tanımlanmıştır. Yüzyıllar boyunca lepra ile karıştırılan hastalık; 1809 yılında R. Willian tarafından doğru olarak tanımlanmıştır.^{1,2}

2.3. Sıklık

Her iki cinsi eşit sıklıkta tutan psoriasis, dünyanın her yerinde yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı 20-30 ve 50-60 yaşları arasında artış göstermektedir. Irk, coğrafik bölge ve çevresel faktörlere göre farklılıklar gösteren psoriasis prevalansı, %1 ile 4.8 arasında değişmektedir.¹⁻³

En sık rastlanılan klinik tip olguların %80'ni oluşturan kronik plak tip psoriasisidir.³

2.4. Patogenez

Özellikle hastalığın monozigot ikizlerde, dizigotlara göre birlikteliğinin daha fazla olması, anne veya babasında veya her ikisinde psoriasis bulunan kişilerde hastalığın sıklığının, normal popülasyondan fazla olması, hastalıkla major histocompatibility complex (MHC) antijenleri arasında disequilibrium saptanması, psoriasisli hastalarda genetik bir zemin olabileceği fikrini doğurmuştur.¹⁻³ HLA B13, B17, BW57, ve CW6 sıklığının normal popülasyondan daha fazla olduğu bilinmektedir.^{1,2} Bir çalışmada 6. kromozomdaki HLA bölgesi yakınında psoriasis hassas bir bölge olduğuna

dair güçlü kanıtlar bulunmuştur ve PSORS1 (Psoriasis Susceptibility1) olarak adlandırılmaktadır.⁸

Uzun zamandır psoriasisın epidermal bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bugün psoriasisde epidermal hücre hiperplazisinin sekonder geliştiği ve keratinositlerle inflamatuvar sitokinlerin etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir.⁹ Bir dizi kanıt, psoriasisın patogeneğinde T hücrelerin öncelikli rolü olduğuna işaret etmektedir.

Psoriasisde T hücrelerin rolü, ilk olarak immunsuprese fare modellerinde yapılan deneylerle ortaya çıkmıştır. Bu modelde, psoriasisde duyarlı hastanın sağlam deri parçasının immunsuprese fareye transplantasyonundan sonra in vitro ortamda aktive edilen T hücreleri transplante deriye enjekte edilmiştir. Klinik olarak psoriasis ile eşdeğer görünümde lezyonlar gelişmiştir. Bu verilere dayanarak psoriasisde duyarlı deride aktive T hücrelerinin psoriasisde neden olabileceği ileri sürülmektedir.¹⁰

Ayrıca, psoriasisde epidermal otoantijenlere karşı çapraz reaksiyon gösteren streptokok spesifik T hücre bağlantılı steril antibakteriyel deri reaksiyonu geliştiği gösterilmiştir.¹¹

T hücrelerin aktivasyonunu inhibe eden siklosporinin, psoriasis tedavisinde etkili olduğunun bulunması psoriasisin etyolojisinde T hücrelerin rolü olduğu ile ilgili ilk kanıtlardandır.¹²

2.5. Presipite Edici Faktörler

İlaçlar: β -Blokörler, lityum, sentetik antimalaryal, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, anjiotensin converting enzim inhibitörleri, tetrasiklinler, interferonlar mevcut lezyonların artışına ya da hastalığın ortaya çıkışının tetiklenmesine neden olabilirler.¹³

Enfeksiyon: Guttat psoriasis, A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonu ile birliktelik göstermektedir. Burada streptokokun M6 proteinine karşı gelişmiş antikorlar ile keratinin çapraz reaksiyon verdiği ya da bir superantijen reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir.¹⁴

Alkol ve sigara: Alkolün erkeklerde psoriasisin ilerlemesinde, sigaranın ise kadınlarda daha dirençli psoriasis gelişmesinde etkili oldukları bildirilmiştir.¹⁵ Ayrıca, fiziksel ve kimyasal travmalar, ruhsal stres hastalığın alevlenmesine neden olmaktadır. Hastalık üzerine sıcak ve güneşin olumlu, soğğun ise olumsuz etkisi vardır.¹⁻³

Başlatıcı faktör ne olursa olsun, deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosu psoriasisin temel mekanizmasını oluşturur. Psoriatik deride epidermal hücre siklus zamanı 8 kat kısalmış ve buna bağlı olarak turnover süresi 3-5 güne inmiştir. Prolifere olan hücre oranı 2 kat artmıştır. Dermal kapiller endotelyal hücrelerde de hiperproliferasyon saptanmıştır.¹

2.6. Sınıflandırma

Psoriasis klinik olarak;

1. Nonpüstüler Psoriasis

- a) P. Vulgaris (Kronik plak tipi)
- b) P. Guttata
- c) Eritrodermik psoriasis

2. Püstüler Psoriasis

- a) Jeneralize püstüler psoriasis
- b) Lokalize püstüler psoriasis (Palmoplantar ve Acrodermatitis continua)

3. Artropatik Psoriasis, olmak üzere 3 ana grupta değerlendirilir.¹

2.7. Klinik Özellikler

En sık görülen klinik tip olan psoriasis vulgariste, keskin sınırlı eritemli lezyonlar tipik olarak kuru, sedefi renkte, lameller skuamlar ile kaplıdır. Başlangıçta 1-5 mm çapında olan ve üzerinde çok az kepek bulunan eritemli makül veya papüller, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde plaklar oluştururlar. Lezyonlar büyüklüklerine göre; punktat, guttat, nummuler ve plak, şekil ve görünüşlerine göre ise; folliküler, annüler, sirsine, hipertrofik ve figüre gibi özel adlarla da tanımlanırlar.¹⁻²

Derinin hemen her bölgesinde görülebilirse de en sık görüldüğü bölgeler; diz, dirsek, saçlı deri, lomber bölge ve göbektir. Psoriasis, klasik yerleşimin tersine, aksiller, popliteal, antekubital ve genitokrural bölge ve boyun lokalizasyonu gösterirse, bu tabloya invers psoriasis adı verilir. El içi ve ayak tabanı lokalizasyonu ise palmoplantar psoriasis olarak tanımlanmaktadır.^{1,2}

2.8. Histopatoloji

Histopatolojisinde; hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve papillamatoz ile birlikte granüler tabakanın incelendiği ya da kaybolduğu gözlenir. Dermiste, oldukça dilate ve kıvrımlı olan kan damarlarının çevresinde lenfosit, makrofaj, nötrofil ve yoğun mast hücrelerinden oluşan bir infiltrat vardır. Polimorfonükleer lökositlerin dermal papillalardan epidermise geçişi sonucunda oluşan fokal spongioz, hücre nekrozu ve Munro mikroabseleri gözlenir.^{1,2}

2.9. Tanı

Psoriasis hastalarında tanı, sıklıkla karakteristik klinik özelliklerin izlenmesi ile koyulur. Nadiren histopatolojik incelemeye gerek duyulur. Keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklar tipik yerleşim yerlerinde izlenirler. Diz, dirsek tutulumu olmayan hastalarda saçlı deri ve intergluteal bölge muayenesinde karakteristik lezyonlar izlenebilir. Yüksük tırnak, subungual hiperkeratoz ya da diğer tırnak değişiklikleri karakteristik klinik özelliklerin yokluğunda tanı koymada yardımcı olur.³

2.10. Ayırıcı Tanı

Psoriasisin ayırıcı tanısı sınırlıdır. Yüz ve saçlı deri tutulumu seboreik dermatiti taklit edebilir. Liken simpleks kronikus, tinea corporis, liken planus, sifiliz, kutanöz T hücreli lenfoma, Bowen hastalığı ve subakut lupus eritematosus ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Eritrodermik psoriasis pitriasis rubra pilaristen ya da Sezary sendromundan ayırmak güç olabilir.^{1,3}

2.11. Tedavi

Psoriasisin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamadığı için henüz nedene yönelik bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın yaşına, cinsine, lezyonun tipine, yaygınlığına ve daha önce uygulanmış olan tedavilere göre topikal ve sistemik ajanlar veya her ikisi kombine olarak uygulanmaktadır.¹

2.12. Topikal Tedavi

Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler psoriasis tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlardır. Hızlı etkilidirler. Bir çok farklı potens ve losyon, krem, merhem, jel ve sprej şeklinde farklı formülasyon alternatifleri bulunmaktadır. Topikal kortikosteroid kullanımına bağlı deride kutanöz atrofi, telenjektazi, stria gelişir. Ayrıca taşıflaksi, iatrojenik Cushing sendromu ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın supresyonuna neden olabilir. Topikal kortikosteroidlere bağlı gelişen bu yan etkiler, kullanımlarını sınırlandırmaktadır.^{3,16-18}

Antralin ve Katran

Antralin %1 gibi yüksek konsantrasyonda kısa süre (30-60 dakika) ya da düşük konsantrasyonlarda uzun süre (gece boyunca) şeklinde uygulanmaktadır. Antralin kullanımı ile giysilerde ve uygulama alanında boyanma meydana gelir.^{3,17,18}

Topikal katran tedavisi ilk olarak Goeckerman rejiminin bir komponenti olarak UVB tedavisi ile birlikte kullanılmıştır.¹⁸

Topikal Vitamin D Analogları

Calsipotrienin %0,5'lik merhem formunun kullanımı, ilk olarak 1990 yıllarının başında Avrupa'da onaylanmıştır.¹⁸

Calsipotrien Vit D3 analogudur ve yapılan çalışmalarda orta potent steroidlere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{11,18} Calsipotrien süperpotent steroidler kadar etkili değildir.¹³ Calsipotrien kullanımına bağlı en fazla izlenen yan etki uygulama alanında irritasyon gelişimidir. Yüz ve intertrijinal alanlar irritasyon gelişimine daha eğilimli bölgelerdir ve bu bölgelerde calsipotrien kullanımı ile hastaların %20'sinde irritasyon gelişmektedir. Calsipotrien

kullanımı ile hiperkalsemi geliştiğine dair raporlar vardır. Kalsiyum metabolizması ile ilgili yapılan bir çok çalışmada haftada 100g altında kullanımın güvenli olduğu gösterilmiştir. Calsipotrien iyi tolere edilen, uzun süreli kullanımda yan etkileri minimum olan bir alternatiftir.¹⁶⁻¹⁸

Retinoidler

Topikal retinoidlerden tazaroten yeni asetilenik retinoiddir ve Amerika'da psoriasis ve akne tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁵ Ancak preparat Türkiye'de bulunmamaktadır. Kalsipotriol gibi yan etkileri azdır. En fazla izlenen yan etki uygulama alanında gelişen irritasyondur. Topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanımı irritasyonu azaltabilir.¹⁸

Diğer Topikal Tedaviler

Keratolitik etkisi nedeniyle salisilik asid psoriasis tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere salisilik asid eklenmesi steroidin penetrasyonunu arttırmaktadır.¹¹

Topikal 5-florourasil; aktinik keratoz ve psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Tırnak psoriasisinde günlük 5-FU uygulanması önerilmektedir. Lokalize plak tip psoriasis tedavisinde etkilidir. Uygulama alanında gelişen irritasyon ve sistemik etki riski nedeni ile kullanımı yaygın değildir.¹⁸

Takrolimus ve siklosporin gibi immunmodülatör ilaçlar psoriasisde sistemik olarak etkilidirler. Bu ilaçların topikal kullanımlarının etkileri araştırılmaktadır.^{17,18}

Topikal metotreksat, lökotrien inhibitörleri ve topikal modülatörlerin psoriasis tedavisindeki etkileri incelenmektedir. İzole plaklarda kriyoterapi etkili olabilir.¹⁸

2.13. Fototerapi

Ultraviyole B Tedavisi

Fototerapi üniteleri psoriasis tedavisinde kullanılmadan çok önce güneş ışığının psoriasise olan faydaları bilinmekteydi. Psoriasis hastalarında fototerapi uygulanmasına 20. yüzyılın başlarında William Goeckerman

tarafından başlanmıştır. Goeckerman'ın tedavi rejimi yıllar içerisinde çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir.¹⁸

UVB tedavisi topikal kortikosteroid, antralin, kalsipotriol ve tazaroten ile retinoidler gibi tedavi alternatifleri ile birlikte kullanılabilir.^{11,18}

UVB tedavisi geniş band ve darband (311 nm dalga boyu) olarak farklı dalga boylarında uygulanmaktadır. Darband UVB'nin geniş bandtan daha etkili olduğu bildirilmiştir.^{3,19} UVB tedavisi sırasında fotosensivite veya yanık gelişebilir.¹⁸

Psoralen ve UVA

Bu tedavide psoralenlerden 8-metoksipsoralen, 5-metoksipsoralen veya 3-5-8-trimetoksipsoralen oral alınımıyla birlikte 320 nm dalga boyunda UVA uygulanmaktadır. Derinin en fazla duyarlı olduğu dönem psoralenin oral alımını izleyen 1-3. saatlerdir. Haftada 2-3 kez toplam 20-30 seans sonrasında hastaların %90'ında lezyonlarda belirgin iyileşme izlenir.^{17,18,20}

PUVA tedavisinde en fazla rastlanılan yan etki mide bulantısıdır. Mide bulantısı psoralenin 15'er dakika aralarla ya da yiyeceklerle birlikte alımı ile azaltılabilir.¹⁸ En fazla rastlanan bir başka yan etkisi fototoksisitedir. Uzun dönem PUVA tedavisi alan hastalarda; PUVA lentijinleri ve keratozları, yassı hücreli kanser ve melanoma gelişebilir.^{3,11,16-18}

PUVA tedavisi UVB gibi diğer topikal ve sistemik tedavi alternatifleri ile birlikte kullanılabilir.¹⁸ PUVA ve retinoidlerin kombinasyonu sinerjistik etkileri ve diğer yan etkileri azaltması nedeni ile idealdir.²¹

2.14. Sistemik Tedavi

Topikal tedavilere dirençli lokalize formlar ya da vücudun %20'inden fazla tutulumu olan hastalar ile psoriatik artriti olan hastalarda sistemik tedaviye ihtiyaç vardır. Sistemik tedavide metotreksat, siklosporin, oral retinoidler ya da bu tedavilerin kombinasyonları kullanılmaktadır.^{22,23}

Ayrıca psoriasisın patogenezindeki basamaklara etki eden birçok biyolojik tedavi ajanları geliştirilmiştir. Ancak bu tedavilerin uzun dönemdeki etkileri ile ilgili yeterli deneyim yoktur.³

METOTREKSAT

Metotreksat FA'in sentetik analogudur. Akut lenfositik lösemi, osteosarkoma, nonhodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, mikozis fungoides, koryokarsinoma ve meme, akciğer, baş, boyun kanserleri gibi bir çok malignitede sık olarak kullanılan bir antimetabolit ajandır. Metotreksatın benzer mekanizmayla gelişen immunsupresif etkisinden romatoid artrit (RA) ve psoriasis tedavisinde de yararlanır.⁴

Metotreksat psoriasisin tedavisinde etkili ilk sistemik ilaçtır.⁴ Psoriasisin sistemik tedavisinde halen standart olarak kabul edilmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan antimetabolit ilaçlar psoriasisin tedavisinde yeni bir çağ açmıştır. 1951'de Gubner şiddetli psoriatik artriti olan hastalarda, bir FA analogu olan aminopterin kullanımı ile psoriatik deri lezyonlarında hızlı düzelme bildirmiştir. Aminopterin ile ilgili klinik deneyimler gelişmekle birlikte, sonraları bu ilacın yerini, çok daha kararlı bir türevi olan metotreksat almıştır.^{24,25}

1972 yılında psoriasis tedavisinde metotreksat kullanımı FDA onayı aldıktan sonra psoriasis tedavisinde metotreksat kullanımına yönelik kılavuz hazırlamak üzere alt komisyon oluşturulmuştur. Bu kılavuzda; endikasyon, kontrendikasyon, tedaviden önceki değerlendirme, tedavi takibi, doz, yan etkiler ve doz aşımı belirtilmiştir. Orijinal kılavuzda karaciğer hasarını belirlemek için karaciğer biopsisi altın standart olarak önerilmiştir.²⁶ Bu kılavuz yıllar içinde geliştirilmiş ve 4 düzeltme geçirmiştir.²⁷

Etki Mekanizması

Metotreksatın bir çok malignitede ve psoriasis tedavisindeki yeri iyi bilinmektedir ve bu hastalıklardaki etki mekanizması direkt antiproliferatif etkisine dayandırılmaktadır. Yapı olarak FA'e benzemekle birlikte, FA antagonisti olarak etki etmektedir.²⁸

Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Bu enzim dihidrofolatı tetrahidrofolata çevirir. Tetrahidrofolat pürin, primidin, ve poliaminlerin sentezinin ve fosfolipid ve proteinlerin transmetilasyonunun yapıldığı çok önemli hücre içi bir metabolik yola tek karbon atomunu vererek karışır.²⁹

Pürin ve pirimidinler DNA ve RNA sentezinde, proliferasyon ve hücre bölünmesinde gerekli olan prekürsörlerdir. Böylece DNA sentezi ve epidermal hücre proliferasyonu metotreksat tarafından engellenmiş olur. Onkolojide yüksek doz metotreksat kullanımı ile DNA ve RNA sentezinin inhibisyonuyla malign hücreler azalır. DNA sentezinin inhibisyonu sonucu metotreksat T ve B hücrelerin bölünmesini ve fonksiyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-1, interferon-gama, TNF'nin sekresyonunu ve epidermal hücrelerin çoğalmasını da bu yolla baskılamaktadır.²⁸

Düşük doz metotreksatın immunsupresif ve antienflamatuar etkisi vardır. Neoplastik olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan düşük doz metotreksat, lenfositlerin ve diğer immun yetenekli hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder. 0.1-10 µmol/L konsantrasyonundaki metotreksat, invitro ortamda insan periferik kan hücrelerindeki aktive T hücrelerin apoptozisine neden olur.²⁹

Bugün metotreksatın hücre içi transportunda poliglutamasyona uğradığı bilinmektedir. Poliglutamasyon metotreksatın plazma yarı ömrünü artırır ve bunun sonucunda sadece dihidrofolat redüktazı değil 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid transformilazı da inhibe eder. 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotidin birikimi hücre dışına bir T lenfosit toksini olan adenosin salınımına neden olur. Adenosin nötrofiller ve mononükleer hücreler üzerindeki reseptörleri ile antienflamatuar etki oluşmasına neden olur. Bu mekanizma metotreksatın immunsupresif etkisinin bir kısmından sorumlu tutulmaktadır.^{17,27,30}

Psoriasiste metotreksat hızlı çoğalan epidermal hücreleri ve aktive lenfoid hücreleri direkt etkilemektedir. Metotreksatın sistemik alımından sonra bu hücrelerde DNA sentezi durur ve mitotik aktivite kaybolur.^{5,31} Metotreksat tedavisi alan hastada normal deriye göre psoriatik epidermiste belirgin DNA inhibisyonu olduğu gösterilmiştir.³²

Farmakokinetik ve İlaç Etkileşimleri

Metotreksatın oral ya da intramusküler alımından sonra emilimi hızlıdır ve oral alımdan 1,6 saat sonra serum konsantrasyonu maksimum seviyeye ulaşır.

Birçok çalışmada intramüsküler uygulama ile oral alım arasında metotreksatın serum konsantrasyonu açısından belirgin farklılık olmadığı gösterilmiştir. Metotreksat aç karnına alınmalıdır, çünkü bir takım yiyecekler (özellikle süt ve süt ürünleri) metotreksatın emilimini azaltabilirler.^{5,28}

Serum metotreksat konsantrasyonu terapötik etkiyi göstermemektedir. Uzun süreli metotreksat tedavisi alan ve tedaviye iyi yanıt veren psoriasis hastalarında serum metotreksat konsantrasyonu geniş farklılıklar göstermektedir.²⁸

Serumda metotreksatın %50-70'i reversibil olarak proteine, genellikle de albümine bağlıdır. Salisilat, tetrasiklin ve sülfonamid gibi ilaçlarla birlikte alındığında metotreksatın plazma proteinlerine bağlanması engellenir, serbest metotreksat seviyesi yükselir ve toksisite gelişebilir.^{4,28}

Metotreksatın %50-90'ı 24 saat içinde idrarla atılır. Metotreksatın renal eliminasyonunu engelleyen ilaçlar toksisite gelişmesine neden olabilir. Özellikle NSAI (nonsteroidal anti inflamatuvar) ilaçlar psoriasis ve psoriatik artrit birlikteliğinde reçete edilmektedir. NSAI ilaçlar metotreksatın renal eliminasyonunu azaltmakta ve muhtemelen plazma proteinlerine de bağlanmasını engellemektedir.^{4,5,28,33}

Plazma proteinine bağlanma ve renal eliminasyon dışında bir diğer ilaç etkileşim mekanizması antifolat etkisindeki artıştır. Bu açıdan en önemli etkileşim trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ile olmaktadır. Metotreksatla birlikte kullanıldıklarında hayatı tehdit edecek düzeyde pansitopeni gelişebilir. Bu nedenle bu ilaçların metotreksat ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Etreinat, metotreksatın maksimum plazma konsantrasyonunu arttırmaktadır.^{5,28}

Endikasyonlar

Psoriasisde metotreksat tedavisi uzun sürelidir. Özellikle hematolojik ve hepatik yan etkiler gelişmesine neden olabileceğinden, endikasyonu olan hastalarda başlanmalıdır. Psoriatik eritrodermi, psoriatik artrit, akut püstüler psoriasis, tutulum alanının %20 ya da üzerinde olması, lokalize püstüler

psoriasis, topikal tedavilere dirençli lokalize psoriasis ve fototerapi, PUVA ve retinoidlere yanıtız hastalarda metotreksat tedavisi başlanabilir.^{4,5,24}

Rölatif Kontrendikasyonlar

Renal fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyonlarında belirgin anormallik, aktif ya da geçirilmiş hepatit, siroz, ciddi anemi, lökopeni ya da trombositopeni, ciddi alkol tüketimi, aktif enfeksiyon ve güven duyulamayan psoriasis hastalarında metotreksat tedavisi rölatif olarak kontrendikedir. Metotreksat tedavisi süresince ve erkeklerde tedavi kesildikten 3 ay sonraya, kadınlarda tedavi kesildikten sonra bir ovulasyon siklusu geçene kadar kontrasepsiyon uygulanmalıdır.^{4,5,24}

Kesin Kontrendikasyonlar

Hamilelik ve laktasyonda metotreksat kullanımı kesinlikle kontrendikedir.^{4,5,24}

Tedavi Öncesi İnceleme

Metotreksat tedavisine başlamadan önce iyi bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce istenmesi gereken tetkikler; tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, kan üre azotu, idrar analizi, yaşlı hastalarda kreatinin klirensi, AST (SGOT), ALT (SGPT), alkalen fosfataz, bilirubin, albümin ve hepatit A, B, C testleri, şüpheli hastalarda HIV antikorudur.^{5,24,33}

Doz Planı

Psoriasis hastalarının tedavisinde metotreksat kullanımı ile ilgili genel kabul görmüş 2 doz planı vardır. İlki; haftalık tek doz oral ya da intramuskuler uygulama, ikincisi; haftada bir kez üçe bölünmüş dozda 12 saat ara ile verilen oral doz planıdır.^{5,24,28,29,31} Bölünmüş dozda uygulama haftalık tek doz uygulamasına göre daha başarılıdır. Metotreksatın bölünmüş dozlarda verilmesi hem toksisitesini azaltmakta hem de tedavi süresince kan seviyelerinin kontrolü kolaylaşmaktadır.^{34,35}

Genellikle oral başlama dozu haftada 7.5 ile 15 mg, maksimum doz 25 mg'dır. Tedavi yanıtına göre iki ile dört haftalık aralarla 2.5 mg'lık doz düşümü uygulanır.^{4,5,28}

Tedavi Süresince Takip

Metotreksat tedavisine başlandıktan sonra iki haftada bir tam kan ve trombosit sayımı yapılmalıdır. Lökosit ya da trombosit sayısında belirgin düşme metotreksat tedavisini sonlandırmayı gerektirir. Lökosit ve trombosit sayısındaki maksimum azalma tedaviden 7-10 gün sonra meydana gelir. Lökopeni ($3500/\text{mm}^3$ den az) ya da trombositopeni ($100.000/\text{mm}^3$ den az) geliştirse metotreksat tedavisine 2-3 hafta ara verilmelidir. Daha sonra kan tablosu düzelirse daha düşük dozlarda tedaviye devam edilebilir.^{4,5}

Karaciğer fonksiyon testleri ayda bir kontrol edilmelidir. Karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme izlenirse 1-2 hafta metotreksat tedavisine ara verilip, test tekrarlanmalıdır. Tedaviye ara verilmesine rağmen 2-3 hafta süren karaciğer enzimlerinde yükselme halinde karaciğer biopsisi endikasyonu vardır.^{4,5}

Doz Aşımı

Akut metotreksat toksisitesi ve doz aşımı genelde renal fonksiyon bozukluğu olan ya da metotreksatla beraber TMP-SMX alan hastalarda görülür. Folinik asit (Lökovorin), metotreksatın hematolojik toksik etkilerinin antidotudur. Doz aşımı ya da akut toksisite halinde 6 saatte bir 20 mg oral veya parenteral olarak verilmelidir.^{4,5,23}

Yan Etkiler

Gastrointestinal yan etkiler

Metotreksat kullanımına bağlı en fazla gelişen yan etkidir. Yakınmalar genellikle metotreksat alımından 2-3 gün sonra gelişir. En sık rastlananlar; ülseratif stomatit, mide bulantısı, iştahsızlık daha az olarak da hepatotoksisite, diyare, kusma ve enterittir.^{24,28} Düşük doz haftalık metotreksat tedavisi verilen psoriasis hastalarında %30 oranında gastrointestinal semptom bildirilmiştir.³⁴ Düşük doz metotreksat tedavisine bağlı gastrointestinal yan etkilerin hangi mekanizmayla ortaya çıktığı bilinmemektedir.³⁶

Uzun süreli metotreksat kullanımının en önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir.²³ Metotreksat alan hastalarda sık olarak karaciğer enzim düzeylerinde yükselme izlenmektedir. Ancak karaciğer enzim düzeylerindeki

değişiklikler karaciğerdeki fibrotik değişikliklerin göstergesi değildir. Bununla birlikte karaciğerde toksiste gelişme riski uzun süreli düşük doz metotreksat alan hastalarda yüksektir ve risk total kümülatif doz ve alkol alımı ile uyumlu olarak artmaktadır.^{4,28} Bir çalışmada benzer total kümülatif dozda metotreksat ile tedavi edilmiş RA'li hastaya göre psoriasisli hastada 2.85 kat daha fazla karaciğer toksisitesi gelişme riski olduğu bildirilmiştir.²³

Metotreksat tedavisi sırasında karaciğerde fibrotik değişikliğin gelişip gelişmediğine dair en spesifik test karaciğer biopsisidir.^{4,5,23,28,31} Karaciğer biopsi endikasyonu koyduran risk faktörleri; ciddi alkol alımı öyküsü, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde ilerleyici yükselme, ailevi karaciğer hastalığı öyküsüdür. Risk faktörleri yoksa kümülatif doz 1.5 gr'a ulaşınca dek karaciğer biopsi endikasyonu yoktur. Biopsi yapılan hastalardan evre IIIB ve evre IV karaciğer değişikliği olan hastalarda metotreksat tedavisi sonlandırılmalıdır.^{5,23}

Hematopoetik yan etkiler

Hematopoetik yan etkiler genellikle metotreksat tedavisi süresince ortaya çıkar. Lökopeni, anemi, trombositopeni, kanama, megaloblastik anemi gelişebilir.^{4,5,23,24} Metotreksata bağlı hematolojik toksisite gelişen hastaların hemen hepsinde bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri; folat eksikliği, renal fonksiyon bozukluğu, yaşlılık, ortalama eritrosit volümünde artış ya da beraberinde TMP-SMX, probenesid ya da NSAİ ilaç kullanımıdır.^{5,37}

Doz düzenlemesi ya da ilacın kesilmesi ile genelde tüm hastalarda kan sayımı normal seviyelere gelir.^{24,28}

Mukokutanöz yan etkiler

Kaşıntı, ürtiker, alopesi, ekimoz, fototoksik cevabın reaktivasyonu, mukozal membranlarda ülserasyon ya da yanma hissi gelişebilir.^{5,24,28,33}

Enfeksiyon

Lökopeni gelişmediyse, metotreksat tedavisi ile birlikte fırsatçı enfeksiyonlara çok nadir rastlanır. Metotreksat tedavisi alan ve sonrasında enfeksiyon gelişen hastaların çoğunda pansitopeni tablosu vardır. Metotreksat alan hastalarda

tüberküloz, hepatit B, dissemine histoplasmoz, kriptokokkoz, varisella zoster, pnömonitis karini enfeksiyonları bildirilmiştir.⁵

Ürogenital yan etkiler

Metotreksat tedavisi ile gelişebilen ürogenital yan etkiler; azotemi, mikroskopik hematüri, sistit, oligospermi, spermatogenezde defekt, oogeneze defekt, teratogenez, menstrual disfonksiyon ve nefropatidir.^{4,5}

Neoplazi

Birçok ciddi olgu raporunda metotreksat kullanımı ile lenfoproliferatif hastalık arasında ilişkiden bahsedilmiştir. Metotreksat tedavisi alan hastalarda lenfoma, malign teratoma, akciğer kanseri, yassı hücreli karsinoma geliştiği bildirilmiştir.⁵

Ayrıca metotreksat kullanımı ile yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi,^{28,33} osteopati,⁵

ventriküler aritmi,²⁸ pnömoni,³⁸ tad alımında bozulma,³⁹ kutanöz ülserasyonlar,⁴⁰ toksik epidermal nekroliz,⁴¹ kromozom anomalileri⁴² bildirilmiştir.

Yan etkilerin ciddiyeti genellikle doza, renal ve hematolojik fonksiyonlara bağlıdır.

2.15. Metotreksat Tedavisine Folik Asit Eklenmesi

Metotreksat kullanımına bağlı minör yan etkilere sık olarak rastlanmaktadır. Metotreksat tedavisine kısa süreli ara verilmesi, doz azaltımı ya da FA'in tedaviye eklenmesi ile bu yan etkilerde genellikle düzelme izlendiği bildirilmiştir.⁵

Düşük doz metotreksat tedavisine folat eklenmesi teorik olarak kabul edilebilir olmasına rağmen henüz bu konuda alınmış ortak bir karar yoktur.⁷

1990'lı yıllardan itibaren Amerika'da metotreksat tedavisine FA eklenmesine standart bir uygulama olarak başlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda FA'in ya da folinik asidin tedaviye eklenmesi ile metotreksat kullanımına bağlı mukozal, gastrointestinal yan etkilerde, sitopenide, karaciğer enzim anormalliklerinde azalma olduğu bildirilmiştir.⁷

Bir çok araştırmacı folat ile metotreksat alan hastalarda oluşan etkinlik ve toksisite bağlantısını araştırmışlardır. Bu araştırmalar, özellikle metotreksat tedavisi alan RA'li hastalarda yapılmıştır.⁴³

Metotreksat kullanımına bağlı gastrointestinal semptomların giderilmesinde tedaviye FA eklenmesi tartışmalı bir konudur. Metotreksat tedavisi alan psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada, tedaviye 5 mg/gün dozunda FA eklenmesiyle gastrointestinal yan etkilerin azaldığı ve metotreksatın etkinliğinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.³⁶ Bu alışma metotreksat tedavisi alan psoriasisli hastalarda tedaviye FA eklenmesinin yan etkiler ve metotreksatın etkinliği üzerine literatürde saptanan tek kontrollü çalışmadır.

Bir çalışmada metotreksat tedavisi alan RA'li hastalarda, metotreksat verilmeyenlere göre lenfositlerde folat bağımlı enzim sisteminin aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada lenfositlerde folat koenzim seviyelerindeki miktar bir azalmanın RA'te klinik cevaba neden olduğu ancak tamamen kaybının toksik yan etkilere neden olabileceği tartışılmıştır.⁴³

Bir başka çalışmada metotreksat tedavisi alan ve hematolojik toksisite gelişen RA'li hastaların tümünde folat eksikliği olduğu bildirilmiştir.⁴³

Metotreksata bağlı gelişen yan etkilerin bir bölümü folat antagonizmasına ve özellikle pürin, timidin ve metionin ihtiyaı gösteren hızlı hücre yenilenmesi olan dokulardaki (kemik iliği, gastrointestinal sistem gibi) sitotoksik etkisine bağlıdır.⁴³

Metotreksat alan RA'li hastaların karaciğer biopsisinde metotreksat poliglutamatlarının biriktiği ve bu hastalarda aynı zamanda folat eksikliği olduğu gösterilmiştir.⁴⁴

Metotreksat tedavisi alan RA'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada, serum ALT yüksekliği olan 14 hastada tedaviye FA eklenmesi ile ALT düzeylerinde 3 ay içerisinde azalma izlendiği bildirilmiştir.⁴⁵

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kanda düşük folat seviyeleri ve MCV de artış ile metotreksat toksisitesi arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir.⁶

Uzun dönem düşük doz metotreksat tedavisi alan ve ciddi megaloblastik anemi gelişen bir psoriasis hastası rapor edilmiştir. Bu raporda megaloblastik

aneminin metotreksat kullanımına bağı olarak geliştiğı ve tedaviye folat eklenmesinin bu yan etkiyi önleyebileceğı öngör÷lm÷ştür.⁴⁶

Metotreksat tedavisine FA'in eklenmesinin bu yan etkilerini azaltacağı tartışılmaktadır. Bununla birlikte tedaviye FA eklenmesinin metotreksatın etkinliğini azaltabileceğı de bir başka tartışma konusudur.⁴⁷ Bununla birlikte řu ana kadar yapılan hiçbir çalışmada FA'in tedaviye eklenmesi ile metotreksatın etkinliğini azalttığı saptanmamıştır. Son 10 yılda RA hastalarında yapılan çalışmalarda, tedaviye FA'in eklenmesinin metotreksatın etkinliğini azaltmadığını bildiren çalışmalar vardır.^{5,7,43}

Tedaviye folinik asid eklenen hastalarda metotreksatın etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Bu durum metotreksat ile folinik asidin hücresel transport molek÷llerine bağlanmada birbirleri ile yarışması ile açıklanabilir.^{5,7,47}

Metotreksat tedavisinde tedaviye eklenecek FA'in dozu ile ilgili herhangi bir ortak karar olmamakla birlikte randomize kontroll÷ çalışmalarda 5-27.5 mg/hafta dozunda yan etkileri azalttığı bildirilmiştir.⁴⁸ Metotreksatın serum konsantrasyonu 24 saat sonra azalır ve aktif metaboliti metotreksat poliglutamatları karaciğerde uzun süre tutulur. Bu nedenle, FA metotreksat alımından 36 saat sonra verilmelidir.^{5,29,48}

Ayrıca metotreksat tedavisine eklenen FA'in plazma homosistein seviyelerini arttırdığı ve kardiovask÷ler hastalık gelişme riskini azaltabileceğı tartışılmaktadır.^{7,48}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; 1.10.2002 ile 10.10.2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında yürütüldü. Çalışma açık, randomize ve kontrollü olarak planlandı. AÜTF Dermatoloji polikliniğine başvuran yaşları 17 ile 88 arasında değişen 30 erkek 12 kadın psoriasis vulgarisli 42 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya, tutulum alanı %20 ya da üzerinde olan, lokalize püstüler psoriasis, topikal tedavilere cevapsız lokalize psoriasis ve fototerapi, PUVA ve retinoidlere cevapsız psoriasis vulgarisli olgular alındı. Renal fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyonlarında belirgin anormallik, aktif ya da geçirilmiş hepatit, siroz, ciddi anemi, lökopeni ya da trombositopeni, ciddi alkol tüketimi, aktif enfeksiyon, hamilelik ve laktasyon döneminde olan psoriasis hastaları çalışma dışı bırakıldı. Metotreksat tedavisine başlamadan hastaların anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, kan üre azotu, idrar analizi, yaşlı hastalarda kreatinin klirensi, AST (SGOT), ALT (SGPT), alkalen fosfataz, bilirubin, albümin ve hepatit A, B, C testleri istendi. Bulgular kaydedildi. Ayrıca hastalardaki psoriasis yaygınlığı ve şiddeti PASI ile skorlandırıldı. Metotreksat tedavisi 15-22,5 mg/hafta (2 gün içinde, 3'e bölünmüş olarak, 5 veya 7,5 mg dozda) dozunda tüm hastalara başlandı. Hastalar randomize olarak, FA verilen ve verilmeyen olarak iki gruba ayrıldı. FA 5 mg dozda ve metotreksat tedavisinin uygulanmadığı günlerde (haftanın 5 günü) verilecek şekilde planlandı. Psoriasis etki edebilecek sistemik veya topikal başka bir ilaç tedaviye eklenmedi.

3.1. Klinik ve Yan Etki İzlemi

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve hastalık süreleri sorgulanarak kaydedildi. Hastalar tedavi öncesinde, 2., 4., 6., 8., 10., 12., 14., 16. haftalarda aynı hekim tarafından kontrol edildi. Kontrollerde hastalığın klinik şiddeti ve seyri, PASI (Psoriasis Area Severity Index) esas alınarak değerlendirildi. Metotreksatın neden

olabileceği; deri-mukoza, gastrointestinal, hepatik, renal ve hematopoetik sistem yan etkileri, ayrıntılı anamnez, sistemik muayene, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler kayıt edildi. Düzenli kontrole gelmeyen veya tedavinin seyrini etkileyebilecek ek ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tedavi süresince ciddi yan etki geliştiren hastalarda metotreksat tedavisine iki hafta ara verildi. Semptomlarında gerileme olan hastalarda metotreksat dozu düşürülerek tedaviye devam edildi. Metotreksata ara verilmesine rağmen şiddetli yan etkilerin devam ettiği hastalarda tedavi sonlandırıldı. Bu süre içindeki hastaya ait tüm veriler değerlendirmeye alındı. PASI skorlarının tedavi öncesine göre %95 azalması tam iyileşme olarak kabul edildi. Klinik yanıtı paralel olarak metotreksat dozu tedricen azaltılarak, yeni lezyon çıkışının gözlenmediği en düşük dozda (2,5 – 5 mg) 4 ay devam edildi. Ancak, FA tedavisi metotreksat kesilinceye kadar aynı şekilde uygulandı. 2 aylık metotreksat tedavisine karşın PASI skoru azalması %25'ten az olan hastalar metotreksat tedavisine yanıtızsız kabul edildi. Tedavi sonlandırıldıktan sonra hastalar 6 ay süreyle takip edildi.

3.2. PASI Değerinin Hesaplanması

Lezyonların dağılımı; baş, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité olarak bölgelere ayrıldı. Her bir lokalizasyonda yer alan lezyonlar eritem, skuam, infiltrasyon ve püstülün varlığı ve şiddetine göre 0 ile 3 arasında skorlandı. Hastalığın tuttuğu vücut alanı yüzdesi tespit edildi. Tutulum yüzdesini belirten "A" sayısı haline getirilmesinde; %1-10=1, %11-30=2, %31-50=3, %51-70=4, %71-90=5 ve %91-100=6 oranları esas alındı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Klinik bulguların skorlandırılması ve PASI değerlerinin hesaplanması

	3	2	1	0
Eritem	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
Skuam	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
İnfiltrasyon	Belirgin	Orta	Hafif	Yok
Genel PASI skoru formülü; BAŞ: $0.1 \times A_x(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ GÖVDE: $0.3 \times A_x(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ ÜST EKSTREMİTE: $0.2 \times A_x(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ ALTI EKSTREMİTE: $0.4 \times A_x(\text{eritem} + \text{skuam} + \text{infiltrasyon})$ PASI (toplam): BAŞ+GÖVDE+ÜST EKST+ALTI EKST				

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler EPI-6 ve SPSS (Statistical Packages For Social Sciences) for MS Windows programıyla yapılmıştır.

Gruplar arasında hasta özellikleri açısından fark olup olmadığını saptamak amacıyla; cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve başlangıç PASI değerleri karşılaştırıldı. İzlem süresince gruplar arasında deri-mukoza, sistemik, hematolojik yan etkilerin gelişimi, metotreksatın tedavideki etkinliği ve hastalığın klinik şiddeti karşılaştırıldı.

FA verilen ve verilmeyen grupların tedaviye yanıtlarını araştırmak amacıyla, tedavi öncesi, 2., 4., 6., 8., 10., 12., 14.,16. hafta PASI değerleri kendi içinde ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Her grubun kendi içindeki değişimleri; paired-t testi (iki eş arasındaki farkın önemlilik testi) ile, gruplar arasındaki fark; student-t testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) ile değerlendirildi. Gruplar arasında cinsiyet ve deri-mukoza, gastrointestinal ve hematolojik yan etki farkları ; khi-kare (χ^2) testi ile değerlendirildi. Değerler; ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. İstatistiksel olarak; $p \leq 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sistemik metotreksat tedavisi alan 42 psoriasis vulgarisli hasta randomize olarak, FA alan ve FA almayan olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı. FA grubunda 2 (1 tedaviye uyumsuzluk, 1 ek ilaç kullanımı) ve FA almayan grupta 7 hasta tedaviye uyumsuzluk nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan hasta sayısı gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. FA alan grupta 19 ve FA almayan grupta 14 toplam 33 hasta değerlendirmeye alındı. Şiddetli yan etkiler nedeniyle, FA alan grupta 7 ve FA almayan grupta 5 hastanın tedavileri kesildi. Ancak, bu hastalara ait veriler değerlendirmeye alındı. FA alan gruptan 12 ve FA almayan gruptan 9 hasta dört aylık tedavi protokolünü tamamlamıştır. Tedavi sırasında bütün kontrollerde yan etki gözlenmeyen 7 hasta (%58,3) FA grubundaydı. Buna karşın FA almayan grupta tüm hastalarda yan etki gözlemlendi. FA alan grubun ayrıntılı verileri Tablo 4.1 ve FA almayan grubun verileri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.1. FA alan hastaların klinik özellikleri ve tedavi seyri

H No	A S	Cins	Yaş	Süre	PASI0	PASI1	PASI2	PASI3	PASI4	PASI5	PASI6	PASI7	PASI8
1	MD	E	45	22	11,30	2,7	5,6	6,3	6	3,3	2,3	2,3	2,5
2 ^b	FÖ	K	88	0,3	17,70	6,2	5,6						
3 ^b	BÜ	E	40	15	4,30	2,2	2,7	3	3				
4 ^b	İF	E	24	6	4,50	4,6	4,5	2,4	1,8	0,6			
5 ^b	HB	E	27	15	10,80	7,8	2,2	1,9	1,9				
6 ^a	AK	E	78	50	6,0								
7	İA	E	54	1	8,10	6,3	5,1	3,3	4	2,3	2	1	0,6
8	EA	E	42	10	9,50	6,6	5,5	4	2,8	0,5	0,3	0,4	0,4
9	FZ	E	46	25	5,70	3,3	3,6	1,5	1,1	0,9	0,3	0,9	0,7
10 ^b	BB	E	32	20	3,90	2,2	2,4	1					
11	SU	E	28	13	3,90	3,3	3,9	1,6	1,7	1,2	1,1	1,1	1,4
12 ^a	MG	E	59	30	10,0								
13	KG	E	55	15	3,60	4	3,7	3,7	2,8	2,3	1,8	1,8	1,4
14 ^b	DŞ	E	27	15	6,00	0,1	0,1						
15	KÖ	E	27	8	4,00	3	1,7	1,2	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6
16	CK	E	48	6	9,70	2,2	1,2	0,6	0,6	0,4	0,4	0	0
17	HB	E	30	3	5,30	2,5	1,7	0,6	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2
18	TP	E	28	7	3,40	2,2	1,3	0,9	0,2	0	0,2	0,9	0,9
19	İE	E	70	10	2,40	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,6
20 ^b	SG	K	59	3	3,30	3,3	2,4	1,2	1,2	1,2	0,6		
21	MU	K	53	1	3,60	3,6	1,9	0,7	0,7	0,8	0,7	0,3	0

(a) Çalışma dışı bırakılan hastalar

(b) Metotreksat tedavisini kesmeyi gerektiren yan etki gelişen hastalar

Tablo 4.2. FA almayan hastaların klinik özellikleri ve tedavi seyri

H no	A S	Cins	Yaş	Süre	PASI0	PASI1	PASI2	PASI3	PASI4	PASI5	PASI6	PASI7	PASI8
1 ^b	FÖ	K	58	5	7,20	3,8	5,1	1,6					
2 ^b	MS	E	20	0,25	10,80	7,2	5,2	1,2	1				
3	ZŞ	E	52	20	6,40	4,8	3,9	3,6	2,3	2,6	1,5	1,5	1,2
4 ^a	AT	E	26	7	5,40								
5	ÖA	E	53	17	5,90	5,1	4,5	1,4	1,8	2,4	2	0,3	0,7
6	GD	K	44	20	6,20	3,8	1,7	0,8	0,4	5,4	4,2	1	0,7
7 ^a	SA	K	49	20	7,80								
8 ^a	DE	K	52	25	11,70								
9	İA	E	70	25	4,90	6	5,8	3,9	2	1,6	1,6	1,6	1,6
10	EA	E	54	0,3	14,00	11,6	9,3	5,8	3	1,7	0,4	0,3	0
11 ^a	BK	E	32	7	6,60								
12 ^b	RK	E	25	2	17,20	12	10,4						
13	MY	E	37	1	14,20	14,5	15,7	7,1	1,2	0,8	0,4	0,3	0,2
14	MS	K	43	30	6,00	6	6,4	4,6	2,6	1,8	0,4	0,5	0,9
15 ^a	EK	K	49	20	4,70								
16	DA	K	38	9	7,20	5,6	5,8	4	3,6	1,8	0,6	0,7	0,5
17 ^b	MT	E	60	8	6,60	6,6	5	1,1	1,2	0,5			
18 ^a	TS	K	23	8	8,10								
19	SK	K	17	8	5,10	5,1	2	2,2	2	3,2	3,2	3,2	3,2
20 ^b	YO	E	37	6	7,20	5,9	4,4						
21 ^a	BB	E	28	5	9,20	7,40							

(a) Çalışma dışı bırakılan hastalar

(b) Metotreksat tedavisini kesmeyi gerektiren yan etki gelişen hastalar

FA alan grupta 16 erkek ve 3 kadın hasta vardı. Hastalık süreleri 3 ay ile 25 yıl arasında değişen olguların yaş ortalamaları $43,3\pm3,9$ idi. FA almayan grupta 9 erkek, 5 kadın hasta vardı. Hastalık süreleri 3 ay ile 30 yıl arasında değişen olguların yaş ortalamaları $43,4\pm4,2$ idi

FA verilen grup ile FA verilmeyen grup arasında yaş, cins, hastalık süreleri ve tedavi öncesi hastalığın şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tablo 4.3’de tedavi gruplarının demografik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Tedavi gruplarının demografik özellikleri

	FA alanlar (n= 19)	FA almayanlar (n=14)	P
Yaş	$43,3\pm3,9$	$43,4\pm4,2$	0,985
Cins			
Erkek	16	9	0,18
Kadın	3	5	
Hastalık süresi	$10,3\pm1,7$	$10,7\pm2,6$	0,873
PASI 0	$6,4\pm3,9$	$8,5\pm3,9$	0,1

4.1. Yan Etkilerin Genel Değerlendirilmesi

Çalışmada 33 hastanın 26’sında (%79) metotreksat kullanımına bağlı yan etki gelişti. Bu yan etkilerden %43 oranla sistemik yan etkiler en sık izlenirken, sırasıyla %32 ve %25 oranlarla hematolojik ve deri-mukoza yan etkileri saptandı. Sistemik yan etkilerden en sık mide bulantısı kayıt edildi. Deri-mukoza yan etkilerinden en çok oral ülserlere rastlandı. Hematolojik yan etkilerden en fazla lökopeni izlendi. Tablo 4.4’de çalışmaya alınan hastalarda gelişen tüm yan etkiler ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastalarda gelişen yan etkiler

Yan etkiler	Sayı (%)
Sistemik	70 (51,2)
Mide bulantısı	41 (30)
ALT’de yükselme	15 (11)
Kusma	5 (4)
AST’de yükselme	3 (2)
Regürjitasyon	1 (0,7)
Halsizlik	2 (1,4)
Baş ağrısı	2 (1,4)
Diyare	1 (0,7)
Hematolojik	38 (27,4)
Lökopeni	16 (12)
Anemi	13 (9)
MCV’de yükselme	7 (5)
Nötropeni	2 (1,4)
Deri-mukoza	30 (21,4)
Oral ülser	28 (20)
Burun içinde yara	1 (0,7)
Kaşıntı	1 (0,7)
Toplam	138 (100)

Metotreksat tedavisi; 33 hastanın 12’sinde (%36), gelişen farklı yan etkiler nedeniyle sonlandırılmıştır. Tedaviyi sonlandırmayı gerektiren yan etkiler; 6 hastada şiddetli gastroenterolojik semptomlar gelişmesi, 3 hastada akut ilaç toksisitesi, 2 hastada ALT, AST düzeylerinde iki katın üzerinde yükselme izlenmesi ve 1 hastada gelişen derin anemi olarak saptanmıştır. Bu hastaların 7’si FA alan grupta, 5’i FA almayan gruptaydı. Her iki grup arasında bu açıdan anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır.

4.2. Deri-Mukoza Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

FA alan ve FA almayan hasta gruplarında gelişen deri-mukoza yan etkileri Tablo 4.5’de verilmiştir. Toplam kontrol sayısına göre FA alan grupta %7,4, FA almayan grupta %23,8 oranında deri-mukoza yan etkisi saptandı. Her iki grup arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00075$).

Tablo 4.5. Tedavi gruplarında oluşan deri mukoza yan etkileri

Kontroller	FA alanlar /n	FA almayanlar /n
1.	1 /19	0/14
2.	2/19	3/14
3.	2/17	5/12
4.	2/16	4/11
5.	0/14	2/10
6.	0/13	2/9
7.	1/12	2/9
8.	1/12	3/9
Toplam	9/122	21/88

4.3. Sistemik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

FA alan ve FA almayan hasta gruplarında gelişen sistemik yan etkiler Tablo 4.6’da verilmiştir. Toplam kontrol sayısına göre FA alan grupta %17,2, FA almayan grupta %34 oranında sistemik yan etki saptandı ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.005$).

Tablo 4.6. Tedavi grupları arasındaki sistemik yan etkiler

Kontroller	FA alanlar /n	FA almayanlar /n
1.	5/19	7/14
2	5/19	5/14
3.	3/17	6/12
4.	3/16	3/11
5	2/14	3/10
6.	1/13	2/9
7.	2/12	2/9
8.	0/12	2/9
Toplam	21/122	30/88

4.4. Hematolojik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

FA alan ve FA almayan hasta gruplarında gelişen hematolojik yan etkiler Tablo 4.7’de verilmiştir. Toplam kontrol sayısına göre FA alan grupta %7,4, FA almayan grupta %31,8 oranında hematolojik yan etki saptandı. Bu fark, istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıydı ($p=0.0000045$).

Ayrıca, yedinci kontrolde FA alan 12 hastanın hiçbirinde hematolojik yan etki izlenmezken, FA almayan 9 hastanın 4’ünde hematolojik yan etki saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.7. Tedavi gruplarında oluşan hematolojik yan etkiler

Kontroller	FA alanlar /n	FA almayanlar /n
1.	2/19	4/14
2.	2/19	3/14
3.	2/17	5/12
4.	2/16	3/11
5.	0/14	3/10
6.	1/13	3/9
7.	0/12	4/9
8.	0/12	3/9
Toplam	9/122	28/88

4.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

FA alan hastalarla FA almayan hastaların %95'inde PASI değerlerinde belirgin gerileme olduğu izlendi. Her iki gruptan birer hastanın PASI değerlerinde ise %50'den az bir gerileme gözlemlendi. Her iki grubun tedaviye verdikleri yanıt karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Tablo 4.8'de tedavi gruplarının PASI ortalamaları izlenmektedir.

Tablo 4.8. Tedavi gruplarının PASI ortalamaları

PASI	FA alanlar	FA almayanlar
0.	6,36±3,89	8,49±3,91
1.	3,57±1,94	7,00±3,28
2.	2,99±1,66	6,08±3,62
3.	1,98±1,56	3,10±2,04
4.	1,9±1,54	1,91±0,93
5.	1,13±0,26	2,18±1,38
6.	0,91±0,21	1,43±1,37
7.	1,02±0,20	0,94±0,95
8.	1.03±0.22	0.90±0.95

Çalışmada, 33 hastanın 9'unda (%27) tedavi sonlandırıldıktan sonraki takiplerindeki 6 ay içerisinde tekrar sistemik bir tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde nüks geliştiği izlenmiştir. Bu hastaların 4'ü FA ve 5'i FA almayan grupta idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Metotreksat psoriasis tedavisinde etkili ilk sistemik ilaçtır ve bugün de psoriasisin sistemik tedavisinde standart olarak kabul edilmektedir.^{4,5,29} Metotreksat 30 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır ve bu nedenle uzun dönem etkisi ve yan etkileri iyi bilinmektedir.²⁸ Metotreksat, orta ve şiddetli psoriasisde veya topikal ya da diğer sistemik tedavi modellerine dirençli psoriasisin sistemik tedavisinde endikedir.^{4,5,28,29,33}

Retrospektif bir çalışmada metotreksatın psoriasis vulgarisli hastaların % 85'inde etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, metotreksatın eritrodermik ya da püstüler psoriasisli hastalarda, kronik plak tipe göre daha etkili olduğu belirtilmiştir.³³ Çalışmamızda metotreksat tedavisinin hastaların %95'inde etkili olduğunu saptadık.

Psoriasis tedavisinde kullanılan bütün sistemik tedavi modellerinin uzun dönemde farklı toksik etkileri vardır. Uzun dönem toksik etkileri en az seviyeye indirmek için monoterapi tedavi modeli tercih edilmektedir. Ancak kümülatif toksik etkiyi azaltmak için bir tedavi modeli diğer bir tedavi modeli ile değiştirilebilir ve bu rotasyonel tedavi olarak adlandırılmaktadır.⁴ Metotreksat tedavisinde 1-1.5 gr kümülatif dozlarda karaciğer toksisitesi gelişebilmektedir. Bu nedenle metotreksat tedavisi alan hastalarda kümülatif doz 1-1.5 gr'a yaklaşmışsa karaciğer toksisitesi riskini en aza indirmek için başka bir tedavi modeli tercih edilmektedir. Fototerapi, fotokemoterapi, retinoidler ve siklosporin gibi bir çok rotasyonel tedavi alternatifi bulunmaktadır.^{4,5,22,33} Kliniğimizde de orta ve şiddetli psoriasis hastalarında sistemik tedavide rotasyonel tedavi modeli kullanılmaktadır. Hastalarımızda, PUVA tedavisinden sonra rotasyonel modelde ilk seçeneğimiz metotreksat tedavisi olmaktadır. Çalışmaya aldığımız ve daha önce sistemik tedavi alan 18 hastanın 15'i en son PUVA tedavisi almıştı. Bu hastalarda, rotasyonel tedavi modeli göz önünde bulundurularak metotreksat tedavisi planlanmıştır.

Metotreksat tedavisi genellikle etkisiz olduğundan değil, yan etkileri nedeniyle sonlandırılmaktadır. Bir çalışmada 113 psoriasis hastasının 71'inde metotreksat tedavisinin farklı nedenlerle sonlandırıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada metotreksat tedavisini sonlandırmada sistemik tedaviye bağlı gelişen yan etkiler en sık sebep olarak belirtilmiştir. RA hastalarında metotreksat tedavisinin birinci yılında %60'ın üzerinde orta şiddette yan etki geliştiği ve %7-30 oranındaki hastada tedavinin yan etkiler nedeniyle sonlandırıldığı bildirilmiştir. Gastrointestinal intolerans, serum karaciğer enzim düzeylerinde asemptomatik yükselmeler ve stomatit metotreksat tedavisinin erken sonlandırılmasına en fazla neden olan yan etkiler olarak bildirilmiştir.⁴⁹ Çalışmaya aldığımız 42 hastanın 21(%50)'i çalışmayı sonuna kadar tamamlayabilmiştir. Hastaların 9'u uyumsuzluk nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer 12(%36)'sinde ise tedavi süresince şiddetli yan etkiler gelişmiş ve tedavi sonlandırılmak zorunda kalınmıştır. Metotreksat tedavisi sonlandırılmasına en fazla neden olan yan etki, sistemik yan etkiler içinde değerlendirdiğimiz şiddetli gastrointestinal semptomlardır. Tedaviyi sonlandırmamıza neden olan diğer yan etkiler; ALT, AST düzeylerindeki iki katın üzerindeki yükselmeler, akut ilaç toksisitesi ve derin anemidir.

Metoteksat tedavisine bağlı gelişen yan etkilerden en fazla bildirilen mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Karın ağrısı ve baş ağrısı gibi subjektif yakınmalar da sık bildirilmiştir. Ülseratif stomatit metotreksatın iyi bilinen yan etkilerindendir.^{4,5,23,28,29,33} Metotreksat kullanımına bağlı kemik iliğinin supresyonu sonucu lökopeni, anemi, trombositopeni ve makrositik anemi geliştiği gösterilmiştir.^{4,5,37} Uzun dönem metotreksat kullanımına bağlı en sık gelişen yan etki karaciğer toksisitesidir. Metotreksat tedavisi alan hastalarda sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlenir.^{4,5,23,28,29}

Düşük doz metotreksat tedavisi uygulanan bir çalışmada hastaların %73'ünde bir veya birden fazla yan etki izlendiği bildirilmiştir. Bu yan etkilerden en sık rastlanılan gastrointestinal yan etkiler olarak belirtilmektedir.²⁸ Metotreksat verilen 411 RA'li hastada %32 oranla en sık rastlanan yan etki mide bulantısı

olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, tedaviyi sonlandırmaya en fazla neden olan yan etki karaciğer toksisitesi olarak bildirilmiştir.⁵⁰

Metotreksat tedavisi alan 78 psoriasis hastasını içeren bir çalışmada en sık rastlanan yan etki, %32 oran ile gastrointestinal yan etkiler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada mide bulantısı en sık izlenen gastrointestinal yan etki olarak belirtilmiştir.³⁶ Çalışmamızda, hastaların %79'unda metotreksat kullanımına bağlı bir veya birden fazla yan etki gelişti. Bu yan etkilerden sistemik yan etkiler %43 oranla en sık izlendi. Sistemik yan etkilerden en sık mide bulantısı (%30) kayıt edildi. Hastalarda %25 oranında deri-mukoza yan etkisi saptandı. Deri-mukoza yan etkilerinden en çok oral ülserlere (%20) rastlandı. Hematolojik yan etkiler %32 oranında saptandı ve hematolojik yan etkilerden en sık lökopeni (%12) izlendi.

Metotreksat verilen psoriasis hastalarında total kümülatif dozun siroz gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmiştir.⁵¹ Bununla birlikte transaminazlardaki asemptomatik yükselmelere çok daha sık rastlanmaktadır.⁴⁵ Çalışmamızda sistemik yan etki gelişen hastaların %13'ünde ALT, AST düzeylerinde yükselmeler izlendi. Bu hastalarda metotreksat tedavisine ara verilmesi ya da doz düşürülmesi ile enzim düzeyleri normal seviyeye geldi.

Metotreksata bağlı gelişen gastrointestinal intolerans, stomatit, sitopeni gibi bir çok yan etki, folat eksikliğinde izlenen klinik bulgulara benzemektedir. Bu durum metotreksatın anti-folat etkisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle metotreksat alan hastalarda FA ya da folinik asidin tedaviye eklenmesinin yan etkiler ve metotreksatın etkinliği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar daha çok metotreksat tedavisi alan RA hastalarında yapılmıştır.⁴⁹ Metotreksat ile tedavi edilen RA'li hastalarda tedaviye FA eklenmesi ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışmalar 1990'lı yılların başlarında yapılmıştır. İki çalışmada FA eklenen hastalarda metotreksatın toksisitesinde azalma bildirilmiştir.⁷ Çalışmamızda FA desteği alan hastalarda tüm yan etkilerde benzer şekilde bir azalma saptadık. Ayrıca, çalışmamızda tedaviye uyumsuz olan 9 hastadan 7'sinin FA verilmeyen grupta oluşu dikkat çekiciydi. Kontrollere gelmeme sebeplerinin, metotreksata bağlı gelişen

herhangi bir yan etki olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle, hastaların ilacı kendiliğinden bırakma olasılıkları akla yakın gelmektedir. FA grubundaki hastaların kontrolleri aksatmamasını ise yan etkilerin daha az rastlanmış olmasının yanısıra, hastaların metotreksatın toksik bir ilaç olduğu bilincinde oldukları ve yanında bir vitamin ekleniyor olması ile hastada güven duygusu yaratmasına bağlanabilir. Bir başka dikkat çekici sonuç tedavi sırasında hiçbir kontrolde yan etki gelişmeyen 7 hastanın (%58) hepsinin FA alıyor olmasıydı. Metotreksata bağlı gelişen deri mukoza yan etkileri kaşıntı, ürtiker, alopesi, ekimoz, fototoksik cevabın reaktivasyonu, mukozal membranlarda ülserasyon ya da yanma hissi olarak bildirilmiştir.^{5,24,28,33} Çalışmamızda metotreksata bağlı deri mukoza yan etkilerinden en sık oral ülserleri saptadık. Oral ülser hikayesi olan hastalarda ülser sıklığında ve şiddetinde artma izledik. Ayrıca hastalarda kaşıntı ve burun içinde ülsere lezyonlar gelişti. FA alan hastalarda deri-mukoza yan etkileri daha az saptandı ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Metotreksat tedavisine bağlı gelişen deri-mukoza yan etkileri ve FA desteğinin etkisi ile ilgili olgu raporları dışında literatürde yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bir çalışmada metotreksat tedavisi alan 434 RA'li hastada tedaviye folik ve folinik asid eklenmiştir. FA 1 mg/gün, folinik asid 2,5 mg/hafta dozunda verilmiştir. Her iki folat verilen gruplar arasında sonuçlar açısından bir fark gözlenmemiştir. Çalışmada folat ve plasebo grubu arasında metotreksata devam sürelerinin farklı olduğu ve karaciğer enzim düzeylerindeki artışa göre karar verildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada folat ve plasebo grubu arasında daha önce yapılan meta analizin tersine gastrointestinal yan etkilerde azalma saptanmamıştır.⁵²

Metotreksat tedavisi alan psoriasisli hastalarda tedaviye FA eklenmesi üzerine yapılmış tek kontrollü çalışma olan çalışmada Duhra; psoriasis hastalarında tedaviye 5 mg FA eklenmesi ile gastrointestinal semptomların azaldığını bildirmiştir. Gastrointestinal yan etkilerin metotreksatın hücre içinde biriken metabolitlerinin folat seviyelerini azaltmasına bağlı olduğunu ileri sürmüştür. Folat santral sinir sistemindeki nörotransmitterlerin metabolizmasında ve

sentezinde kullanılmaktadır. Bu bağlantıya dayanarak metotreksata bağlı gelişen gastrointestinal yan etkilerin santral sinir sistemine bağlı yan etkiler olduğu ve bunun hücre içindeki folat düzeyindeki azalma sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir.³⁶ Metotreksat tedavisine bağlı gelişen tekrarlayan gastrointestinal semptomlarda toksik olduğu düşünülen bir ilacın alımı ile gelişen korku ve rahatsızlık hissinin de rolü olduğu düşünülmektedir.⁴⁹

Metotreksat tedavisi alan RA'li ve serum ALT düzeylerinde yükselme olan 14 hastada tedaviye FA eklenmiş ve 3 ay içinde tüm hastaların ALT düzeylerinde azalma izlenmiştir.⁴⁵ Bir başka çalışmada transaminaz düzeylerindeki yükselme ile folat seviyesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte, karaciğerinde metotreksat poliglutamatları biriken RA hastalarında aynı zamanda folat eksikliği olduğu gösterilmiştir.⁴³ Çalışmamızda metotreksat verilen psoriasis hastalarında en fazla rastladığımız yan etki gastrointestinal intolerans olarak kayıt edilmiştir. Gastrointestinal semptomlardan en fazla izlenen mide bulantısının yanısıra hastalarda kusma, regürjitasyon, diyare saptanmıştır. Çalışmamızda sık rastlanan yan etkilerden biri de ALT ve AST düzeylerindeki yükselmelerdi. Her iki grubun karşılaştırılmasında FA desteği ile tüm sistemik yan etkilerde azalma olduğunu saptadık. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Metotreksat tedavisine bağlı gelişen trombositopeni, anemi, lökopeni gibi bir çok hematolojik yan etki bildirilmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu, yaşlı hastalar, ortalama eritrosit hacminde artış, beraberinde TMP-SMX tedavisi alınması hematolojik yan etki gelişimindeki risk faktörleri olarak bildirilmiştir.³⁷ Metotreksat verilen hastaların %25'inde hematolojik yan etki geliştiği bildirilmiştir. En fazla bildirilen hematolojik yan etki lökopenidir.⁵³ Bir olgu raporunda eritrosit ortalama hacimindeki artışın metotreksata bağlı folat eksikliğini saptamada iyi bir gösterge olduğu ve folat eklenmesinin metotreksat toksisitesini azaltacağı belirtilmiştir.⁴⁶ Metotreksata bağlı hematolojik yan etkilerin oluşumunda dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonu sonucu DNA sentezindeki bozulma ve hızlı hücre değişimine sahip kemik iliğinin baskılanması sorumlu tutulmaktadır.⁵⁴ FA alan hasta

grubumuzda, lökopeni, nötropeni, eritrosit ortalama hacminde artış, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde düşmeyi içeren hematolojik yan etkiler diğer gruba göre daha az izlenmiştir. Hastaların toplam kontrol sayısına göre değerlendirilmesinin dışında, 7. kontrolde FA alan 12 hastanın hiçbirinde yan etki gelişmezken, FA almayan 9 hastanın 4'ünde hematolojik yan etki saptandı. Tek kontrolde saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Metotreksat tedavisi verilen hastalarda tedaviye FA eklenmesi ile teorik olarak etkinliğinde azalma olması beklenmekle beraber çalışmalarda bunu doğrulayacak anlamlı bir sonuç saptanamamıştır.

Randomize çift-kör 75 RA'li hastada yapılan bir çalışmada tedaviye 5mg dozunda FA eklenenlerde nötropeni ve mide bulantısı insidansında belirgin azalma izlenmiştir. Bununla birlikte metotreksatın etkinliğinde ılımlı bir azalma saptanmış ancak bu azalma klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.⁴³

Metotreksat tedavisi verilen psoriasis hastalarında FA verilen grup ile FA verilmeyen grup arasında metotreksatın etkinliği açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Elde edilen bu sonuç ile metotreksat tedavisi verilen psoriasis hastalarında tedaviye FA eklenmesi ile tedavi etkinliğinde azalma olmadığının izlenmesi, bu konudaki kararsız yaklaşımlar açısından değerlidir.

Metotreksat tedavisine FA eklenmesinin tedavinin etkinliği üzerine olumsuz etkisi olduğunu gösteren bir çalışma olmamakla birlikte folinik asid eklenmesiyle tedavi etkinliğinin azaldığına dair bir takım sonuçlar vardır. Metotreksat tedavisi alan 10 psoriasis hastasında yapılan bir çalışmada, beşine metotreksat alınan günlerde diğer beş hastaya metotreksat verilmeyen günlerde folinik asid verilmiş. Metotreksatla aynı gün folinik asid alan hastalarda psoriasis tedavisi olumsuz etkilenmiş ve metotreksatın etkinliği azalmıştır.⁵⁵

Metotreksat tedavisi alan RA'li hastalarda yapılan bir çalışmada tedaviye folinik asid eklenmesiyle metotreksatın yan etkilerinde hiçbir değişiklik izlenmezken, RA'te alevlenme olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

FA'in, metotreksatın immunsupresif etkisini azaltmaması için metotreksat alımından en az 24 saat sonra alınması önerilmektedir. FA metotreksat

alımından 3-4 gün sonra verildiğinde mide bulantısını kontrol etmede plasebodan farkı olmadığı bildirilmiştir.²⁹ Biz de çalışmamızda hastaların metotreksat almadıkları haftanın diğer 5 gününde 5 mg/gün dozunda FA almalarını sağladık.

Literatürde metotreksat tedavisinin kesilmesinden sonra relaps sürelerini belirten çalışmalar az sayıdadır.⁵⁶ Bir çalışmada hastaların %45'inde ilk 6 ay içinde relaps geliştiği bildirilmiştir.²⁸ Çalışmamızda hastaların %27'sinde tedavi sonlandırıldıktan sonraki 6 ay içerisinde tekrar sistemik bir tedaviyi gerektirecek düzeyde nüks geliştiği izlenmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar metotreksat tedavisine FA eklenmesi ile tüm yan etkilerde azalma olduğu, tedavinin etkinliğinde değişikliğe yol açmadığı ve hastalarda güven duygusu sağladığı yönündedir. Bu çalışmanın sonucu olarak, metotreksat tedavisi verilen psoriasis vulgarisli hastalarda metotreksatın verilmediği günlerde 5 mg/gün dozunda FA desteği yan etki riskini azaltacak, dolayısıyla tedaviye uyumu güçlendirecektir.

SONUÇLAR

1. Çalışmada yaşları 17 ile 88 arasında değişen 30 erkek 12 kadın psoriasis vulgarisli 42 hasta çalışmaya alındı.
2. Sistemik metotreksat tedavisi alan hastalar randomize olarak, FA alan ve FA almayan olmak üzere iki gruba ayrıldı.
3. FA grubunda 2 ve FA almayan grupta 7 hasta tedaviye uyumsuzluk nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı.
4. FA alan grupta 19 ve FA almayan grupta 14 toplam 33 hasta değerlendirmeye alındı. Şiddetli yan etkiler nedeniyle, FA alan grupta 7 ve FA almayan grupta 5 hastanın tedavileri sonlandırıldı.
5. FA alan gruptan 12 ve FA almayan gruptan 9 hasta dört aylık tedavi protokolünü tamamladı.
6. Tedavi sırasında bütün kontrollerde yan etki gözlenmeyen 7 hasta (%58,3) FA grubundaydı.
7. Çalışmada 33 hastanın 26'sında (%79) metotreksat kullanımına bağlı yan etki gelişti. Bu yan etkilerden %43 oranla sistemik yan etkiler en sık izlenirken, sırasıyla %32 ve %25 oranlarla hematolojik ve deri-mukoza yan etkileri saptandı.
8. Toplam kontrol sayısına göre FA alan grupta %7,4, FA almayan grupta %23,8 oranında deri-mukoza yan etkisi saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00075$).
9. Toplam kontrol sayısına göre FA alan grupta %17,2 ve FA almayan grupta %34 oranında sistemik yan etki saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.005$).
10. Toplam kontrol sayısına göre FA alan grupta %7,4 ve FA almayan grupta %31,8 oranında hematolojik yan etki saptandı. Her iki grup arasındaki bu fark, istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıydı ($p=0.0000045$).
11. Her iki grubun tedaviye verdikleri yanıt karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi.

12. Hastaların %27'sinde tedavi sonlandırıldıktan sonraki 6 ay içerisinde tekrar sistemik bir tedaviyi gerektirecek düzeyde nüks geliştiği izlendi.
13. Çalışmamızın sonucunda metotreksat tedavisi verilen psoriasis vulgarisli hastalarda, metotreksatın verilmediği günlerde 5 mg/gün dozunda FA desteğini önermekteyiz.

ÖZET

Folik asit (FA) antagonisti bir immünsupressif olan metotreksat, psoriasis tedavisinde etkili olarak kullanılan ilk sistemik ajandır. Uzun süreli ve düşük doz haftalık metotreksat tedavisi, özellikle dirençli psoriasis hastalarında tercih edilmektedir. Ancak, bu tedavide mukozal, gastrointestinal, hepatik, renal ve hematolojik birçok yan etkiye rastlanmaktadır. Bu yan etkilerin bir kısmı folat antagonizmasına bağlı gelişmektedir. Bu çalışma; metotreksat tedavisine FA eklenmesinin, metotreksata bağlı gelişebilen yan etkileri azaltıp azaltmayacağı, ve metotreksatın psoriasisteki etkinliğini azaltıp azaltmayacağı değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Açık, kontrollü ve randomize olarak planlanan çalışmaya, sistemik metotreksat tedavisine uygun 42 psoriasis hastası alındı. Tüm hastalara, 12 saat arayla 3 bölünmüş dozda toplam 15-22,5 mg/hafta metotreksat verildi. Randomize olarak FA grubuna alınan hastalara tedavi dışındaki 5 günde 5 mg/gün FA desteği verildi. Hastalar 2 haftalık aralarla ayrıntılı olarak yan etki ve klinik yanıt açısından kontrol edildi. Klinik etkinliğin değerlendirmesi PASI ile yapıldı.

FA grubunda 2, FA almayan grupta 7 hasta uyumsuzluk nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 25 erkek 8 kadın toplam 33 hasta değerlendirmeye alındı. FA almayan grupta, deri-mukoza ($p=0.00075$), hematolojik ($p=0.0000045$) ve sistemik ($p=0.005$) yan etkiler FA desteği alan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. FA grubunda 7 ve FA almayan grupta 5 hastada metotreksat tedavisini kesmeyi gerektirecek derecede şiddetli yan etki gelişmiştir. FA alan ve almayan hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuçlarımız; metotreksat tedavisi alan psoriasis hastalarına FA desteğinin, metotreksatın etkinliğinde değişikliğe yol açmadan, tüm yan etkileri azalttığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, Psoriasis vulgaris, Folik asit

KAYNAKLAR

1. Christophers E, Sterry W. Epidermis: Disorders of cell kinetics and differentiation In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology In General Medicine*, 4th ed, New York: McGraw-Hill Inc, 1999;495-521.
2. Camp RDR. Psoriasis In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FSG, Champion RB, Burton JL. *Textbook of Dermatology*, 5th ed, Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1998;1589-643.
3. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
4. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
5. Said S, Jeffes E, Weinstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol* 1997;15:781-97.
6. Morgan SL. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-41.
7. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004;43:267-71.
8. Bowcock MA, Barker NJ. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:51-6.

9. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhes JJ, Cooper KD. Intralesional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1995;105:89-94.
10. Mehlis LS, Gordon BK. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50.
11. Prinz JC. Psoriasis vulgaris- a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-32.
12. Bos JD, Meinardi MM, Van Joost IH, Heule F, Powles AV, Fry L. Use of cyclosporine in psoriasis. *Lancet* 1989;23:1500-5.
13. Isanov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:333-51.
14. Ramussen JE. The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:151-4.
15. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.
16. Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:159-73.
17. Mendonca CO, Burden AD. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003;99:133-47.
18. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.

19. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Kreger JG. Suberythemagenic narrow-band UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893-900.
20. Yılmaz E, Yılmaz F, Yerebakan Ö. Psoriasis vulgaris tedavisinde etkili bir seçenek: asitretin ile PUVA kombinasyonu (Re-PUVA). *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 2002;12:204-8.
21. Roedingk HH. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:18-21.
22. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney IE, Mease P, Menter A et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:897-9.
23. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeilli T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: What are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
24. Rees RB, Bennett HJ, Hamlin ME, Maibach HI. Aminopterin for psoriasis. *Arch Dermatol* 1964;90:544-52.
25. Ryan TJ, Vickers HR, Salem SN, Badenoch J. The treatment of psoriasis with folic acid antagonist. *Br Assoc Dermatol* 1964;555-64.
26. Roeding HH, Maibach HI, Weinstein GD. Guidelines on methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1972;105:363-5.
27. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-9.
28. Kuijpers AL, Vandekerckhof PC. Risk-benefit assessment of methotrexate in the treatment of severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:27-39.

29. Grim J, Chladek J, Martinkova J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:139-51.
30. Cream JJ, Pole DS. The effect of methotrexate and hydroxyurea on neutrophil chemotaxis. *Br J Dermatol* 1980;102:557-63.
31. Weinstein GD. Methotrexate. *Ann Intern Med* 1977;86:199-204.
32. Weinstein GD, McCullough JL. Effects of methotrexate esters on normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol* 1975;111:471-5.
33. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
34. Roedingk HH, Bergfeld WF, Curtis GH. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses. *Arch Dermatol* 1969;99:86-93.
35. Spiro JM, Demis DJ. Treatment of psoriasis with minute divided oral doses of methotrexate. *Arch Dermatol* 1969;99:459-64.
36. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:466-9.
37. Al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJ. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy : a regional survey. *J Rheumatol* 1993;20:1121-5.
38. Mazokopakis LE, Katsogridakis K, Koutsopoulos A, Voloudaki A, Froudarakis M et al. Fatal methotrexate induced pneumonitis in a psoriatic patient. *Military Medicine* 2004;169:298-300.

39. Duhra P, Foulds IS. Methotrexate-induced impairment of taste acuity. *Clin Exp Dermatol* 1998;13:126-7.
40. Kazlow DW, Federgrun D, Kurtin S, Lebwohl MG. Cutaneous ulceration caused by methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:197-8.
41. Primka EJ, Camisa C. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:815-8.
42. Ryan TJ, Boddington MM, Spriggs AI. Chromosomal abnormalities produced by folic acid antagonists. *Br J Dermatol* 1965;77:541-55.
43. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatol* 2000;39:1102-9.
44. Hendel J, Poulsen H, Nyfors B, Nyfors A. Changes in liver histology during methotrexate therapy of psoriasis correlated to the concentration of methotrexate and folate in erythrocytes. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985;56:321-6.
45. Suzuki Y, Uehara R, Tajima C, Noguchi A, Ichikawa Y, Mizushima Y. Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 1999;28:273-81.
46. Casserly CM, Stange KC, Chren MM. Severe megaloblastic anemia in patient receiving low-dose methotrexate for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:477-80.
47. Guttman C. Folic acid used with methotrexate psoriasis treatment for variety of reasons. *Dermatology Times* 2000;21:27.

48. Kirby C, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:265-8.
49. Endresen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:129-34.
50. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga IW, Kruijsen MW et al. Factors associated with toxicity, final dose and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423-6.
51. Roeing HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1545-56.
52. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga IW, van de Laar MA, van Denderen CJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-24.
53. Jih DM, Werth VP. Trombocytopenia after a single test dose of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:349-51.
54. Baker RI. Cytopenias induced by methotrexate in inflammatory arthritis. *Aust NZ J Med* 1989;19:747.
55. Hills RJ, Ive FA. Folinic acid rescue used routinely in psoriatic patients with known methotrexate sensitivity. *Acta Derm Venerol* 1992;72:438-40.
56. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:51-9.