



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**



**SİMETRİK YERLEŞİMLİ PSORİAZİS PLAKLARINDA
SUBKUTAN METOTREKSAT ETKİNLİĞİ**

**Dr. Ulaş GÜVENÇ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA**

Mersin - 2009



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**



**SİMETRİK YERLEŞİMLİ PSORİAZİS PLAKLARINDA
SUBKUTAN METOTREKSAT ETKİNLİĞİ**

**Dr. Ulaş GÜVENÇ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA**

Mersin - 2009

TEŞEKKÜR

Varoluşçuluğun mutlak özgürlüğünü ve ruhunun dayanıklılığından gelen sevgisini üzerimizden esirgmeden, klinik bilgi ve akademik birikimlerini bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU'na;

Örnek yaşam tarzından, dermatolojik cerrahi ve klinik tecrübesinden istifade etme şansı bulduğum, güvenini ve manevi desteğini her zaman arkamda hissettiğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA'ya;

İhtisas eğitimim boyunca mesleki ve akademik alanda yetişmemde büyük emeği geçen, saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Ayşın KÖKTÜRK'e, Doç. Dr. Ümit TÜRSEN'e, Doç. Dr. Kıymet BAZ ve Doç. Dr. Ayça CORDAN YAZICI'ya;

Yorucu ihtisas eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan, yorulmaktan ve hayatı paylaşmaktan zevk aldığım Dr. Hale APİ, Dr. Dilek ÜSTÜNŞOY, Dr. Ayşegül USTA GÜNEY, Dr. Pınar İNANDIOĞLU KURTULUŞ, Dr. Ruken ALP, Dr. Deniz KAYA, Dr. Pınar DURSUN ve sevgili dostum Dr. Anıl Gülsel BAHALI'ya;

İstatistiksel analizleri yürüten Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Arzu KANIK ve Araş. Gör. Semra ERDOĞAN'a;

Hayatım boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim, varlıklarıyla güç bulduğum Aileme;

Hayatıma varlığıyla anlam katan, sevgili eşim Bilge Burçak GÜVENÇ'e

en içten teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Ulaş GÜVENÇ

Mersin-2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Psoriasis.....	8
Dermatolojik Tedavilerde Metotreksat	19
Farmakokinetiği ve Etki Mekanizması	19
Doz ve Uygulama	22
Folat Desteği	22
Kontrendikasyonları.....	23
Tedavi Öncesi Değerlendirme	24
Tedavinin Takibi	25
Metotreksat Toksisitesi	26
Kombinasyon Tedavileri	31
Doz aşımı	31
Spermatogenez ve Fertilite Üzerine Etkileri.....	31
Gebelik Üzerine Etkileri	32
Çocuklarda Kullanımı	33
İlaç Etkileşimleri.....	33
GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
Klinik İnceleme	35
İstatistiksel Analiz.....	37
Etik Kurulu İzni	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	46
SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	69
TABLolar DİZİNİ	70

EK-1. Hastaların klinik verileri ve demografik bilgilerine ait veriler

EK-2. Hastaların hesaplanan 'vücut PASİ' değerlerine ait veriler

EK-3. Hastaların hesaplanan 'lezyon PASİ' değerlerine ait veriler

.

.

ÖZET

Bu çalışmada simetrik yerleşimli psoriasis lezyonlarında belirli bir lezyon altına subkutan (SK) uygulanan metotreksatın sistemik etkinliğini, uygulama yapılan vücut tarafının simetriğindeki tarafa göre yanıtını ve altına enjeksiyon yapılan lezyondaki lokal etkinliğini, simetrik lezyona göre değerlendirmek amaçlanmıştır.

Haziran 2008- Haziran 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde psoriasis tanısı almış ve bu nedenle lezyonlu bölgeden haftada 20mg, toplam 8 hafta subkutan metotreksat tedavisi uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Simetrik yerleşimli plak tipi psoriasis lezyonları olan ve hâlâ takibimizde olan 22 hasta çalışmaya alınmıştır.

Haftalık uygulamalar vücudun aynı tarafına ve aynı lezyonun altına yapılmıştı. Uygulama yapılan vücut tarafı ile lezyonun ve simetriğindeki vücut tarafı ile lezyonun; tedavi öncesinde ve sonrasındaki 'psoriasis alan şiddet indeksi' (PASİ) hesaplanmış, dosyalarına yazılmıştı. Hastaların haftalık yapılan kontrollerinde lokal yan etkiler ve laboratuvar tetkikleri kaydedilmişti. Bütün hastalar 8 haftalık tedavilerini tamamladı ve analize alındı. Bütün hastalarda hem enjeksiyon yapılan vücut tarafında hem de simetriğindeki tarafta psoriasis lezyonlarında gerileme oldu. Enjeksiyon yapılan vücut tarafında PASİ skorlarında ortalama azalma %71.79, karşı tarafta %66.90 olarak, enjeksiyon yapılan lezyonların PASİ skorlarında ortalama azalma %74.06, simetriğindeki lezyonlarda ise %69.50 olarak hesaplandı. Enjeksiyon yapılan vücut tarafı ve enjeksiyon yapılan lezyon, simetriğindeki taraf ve lezyon ile karşılaştırıldığında PASİ'deki iyileşme yüzdeleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.0001$). Bu çalışmada, lezyon altı SK metotreksat enjeksiyonlarının yüksek hasta uyumu, nadir yan etki gelişimi, oral kullanıma eş değer sistemik etkinliği ve dirençli plaklarda enjeksiyon alanında artan lokal etkinliği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, özellikle lokalize dirençli plakları olan psoriasis hastalarında bu lezyonların altına yapılacak SC metotreksat uygulamalarının faydalı olabileceğini iddia edebiliriz. Fakat bu konuda daha geniş çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, subkutanöz enjeksiyon, metotreksat

ABSTRACT

Efficacy of Subcutaneous Methotrexate in Symmetrical Psoriasis Plaques

In this study, it is aimed to evaluate systemic efficacy of methotrexate which is applied subcutaneously (SC) in symmetrically localized psoriasis lesions. The response of methotrexate injected body side is compared to its symmetric side, and local action the injected lesion was also evaluated and compared to its symmetrical lesion.

The patients who are diagnosed as symmetrical chronic plaque type psoriasis and treated with 20mg weekly, sublesional SC methotrexate protocol in the outpatient clinic of Dermatology Department of Mersin University, School of Medicine between June 2008 and June 2009 were included in the study. The response of the lesions were assessed retrospectively. Twenty-two patients, which were under our close monitoring, were included in the study.

According to our sublesional SC methotrexate protocol weekly injections had been practiced under the same lesion. In the pre and post treatment, psoriasis area severity index (PASI) of the applied body side and the lesion and PASI of the symmetrical body side and the symmetrical lesion had been calculated and documented. Local side effects and laboratory examinations in the weekly patient controls had been also documented. The analysis evaluated the results of 8 weeks of treatment in all patients. In all patients, psoriasis lesions in both injected body side and symmetric side were showed some degree of improvement. PASI score decrease for the injected body side and other side were 71.79% and 66.90% and for the injected lesions and symmetrical lesions were 74.06% and 69.50% respectively. When injected body side and injected lesion are compared to the symmetric side and lesion, improvement percentages in PASI were significantly high ($p < 0.0001$). The treatment was well tolerated with minimal side-effects limited to the site of injection.

In conclusion, our results demonstrate a beneficial effect of sublesional SC methotrexate on chronic psoriatic plaques when compared to the symmetrical lesion. This finding suggest that sublesional SC methotrexate treatment can be an alternative for the treatment of localized persistent plaques of psoriasis.

Key Words: Psoriasis, subcutaneous injection, methotrexate

GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, inflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Genel popülasyonun %1-3'ünde görülen, kadın ve erkekte eşit oranda rastlanılan hastalık, her yaş grubunu etkileyebilmektedir¹. Genellikle hayati bir tehlike oluşturmamasına rağmen yaşam boyu devam etmesi, önceden tahmin edilemeyen ataklar göstermesi ve henüz kesin bir tedavinin bulunmaması nedeniyle psoriasis hastasının tedavi ve takibi büyük önem taşımaktadır. Genel olarak; lokal tedaviler ile yeterli yanıt alınamayan veya vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği durumlarda, sistemik tedavi ajanları uygulanmaktadır². Metotreksat psoriasis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ajandır³.

Bir folat antagonisti olan metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engellemekte, hücre siklusunu S fazında durdurarak hücre ölümüne neden olmaktadır⁴. İmmünesupresif ve sitostatik etkilerinin yanı sıra düşük doz metotreksat tedavisinin antiinflamatuvar etkileri de bilinmektedir. Şiddetli psoriasis tedavisinde kullanımına 1971 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, U.S. Food and Drug Administration) tarafından onay verilmiştir⁵. Myelosupresyon ve karaciğer (KC) fibrozisi gibi ciddi yan etkilere neden olabileceğinden dolayı tedavi alan hastaların laboratuvar testleri ve klinik takiplerinin dikkatli bir şekilde yapılması önemlidir.

Psoriasis tedavisinde metotreksatın oral, intravenöz (İV), intramusküler (İM) ve subkutan (SK) uygulama alternatifleri bulunmaktadır⁶. Genel olarak psoriasis hastalarında %80 oranında yanıt alınan metotreksat etkili ve güvenli bir sistemik ajan olarak kabul edilmektedir⁷. Ancak ilacın uygulama yollarına göre (oral, İV, İM veya SK) klinik cevabın düzeyi psoriasis hastalarında şimdiye kadar belirtilmemiştir.

Biz bu çalışmamızda simetrik yerleşimli psoriasis lezyonlarında SK uygulanan metotreksat etkinliğini, uygulama yapılan vücut tarafının ve altına uygulama yapılan lezyonun simetriğindeki tarafa ve lezyona göre yanıtını değerlendirmek istedik.

GENEL BİLGİLER

Psoriasis

Psoriasis keskin sınırlı eritemli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar saçlı deri, tırnaklar, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, sakral bölge ve göbek çevresini tutabilmektedir⁸⁻¹⁰. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır¹¹.

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ait ilk bilgiler Corpus Hippocraticum'da belirtilmiştir. Bu dönemde hastalık lepra ile aynı grupta sanılmakta idi. Psoriasis terimini ise ilk kez Galen, Yunanca'da kaşıntı anlamına gelen "psora" sözcüğünden türeterek kullanmıştır. 1841 yılında Ferdinand Von Hebra çeşitli görünümüleri olan psoriasis tek hastalık olarak tanımlamıştır^{9,11}.

Psoriasis dünyanın her yerinde görülebilen fakat sıklığı ırk, coğrafi durum ve çevresel faktörlerden dolayı değişkenlik gösterebilen bir hastalıktır. Psoriasis prevalansı çeşitli ülkeler ile ırklar arasında farklılık göstermekle beraber dünya çapında %0,6 ile %4,8 arasında değişmektedir¹². En sık beyaz ırkta görülen psoriasis; Asyalılar, Afrika kökenli Amerikalılar ve Kızılderililerinde çok nadir görülmektedir. Ülkemizde psoriasis prevalansı %1.3 olarak bildirilmiştir¹³. Psoriasis kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmektedir. Hastalık her yaş grubunu etkileyebilmekle beraber, başlangıç yaşı ortalama 28'dir. Hastalık genellikle 57-60 yaş arasında ikinci bir pik yapar¹⁴. Erken başlangıçlı tip genellikle ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olup, daha şiddetli seyretmekte ve tedavilere daha dirençli olmaktadır. Türkiye'den yapılan çalışmada psoriasisin kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir¹³.

Psoriasisin etyopatogenezi son yıllarda büyük ivme kazanan araştırmalara rağmen hâlâ çok açık değildir. Psoriasis patogenezinde immun sistemin primer rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriasisin karakteristik özellikleri olan keratinosit hiperproliferasyonu, dermal damarlarda genişlemeler, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu hem doğal hem de kazanılmış immun sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır⁸⁻⁹. Her ne kadar son bir kaç dekadedir psoriasisin T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da, güncel görüş psoriasisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri,

nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı yönündedir¹⁵.

Demografik, epidemiyolojik, serolojik, genetik çalışmalar sonucunda ve soyağacı analizlerinde psoriazisin poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır¹⁶⁻¹⁷. Hastaların yaklaşık %30'unda aile öyküsünün olması, monozigotik ikizlerin %73'ünde, dizigotik ikizlerin %20'sinde hastalığın bulunması kalıtımın rolünü göstermektedir¹⁸⁻¹⁹. Gen düzeyinde yapılan çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunmuş ve PSORS 1 adı verilmiştir. Bunu takiben yapılan çalışmalarda farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri de araştırılmış ve günümüzde PSORS 1-9 şeklinde dokuz farklı lokalizasyonda psoriasis geni tanımlanmıştır¹⁷⁻¹⁸. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve ailesel olan psoriasis tipi özellikle HLA Cw6 başta olmak üzere HLA B13, HLA B17, HLA B37, HLA B57, HLA DR7 gibi birçok majör doku uygunluk antijeniyle de birliktelik göstermektedir⁸. Psoriazisin genetik temelini inceleyen bu çalışmalar, hastalığın poligenetik ve multifaktöriyel bir kalıtıma sahip olduğuna işaret etmektedir.

Psoriatik lezyonların ortaya çıkışında deriye uygulanan travma gibi eksojen faktörlerde rol oynayabilir. Mekanik, ultraviyole ışınları, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, genetik olarak yatkın bireylerde psoriazisi kötüleştirebilir veya alevlenmelere neden olabilir²⁰. Travmayı takiben ortalama 2-6 hafta sonra deri lezyonları ortaya çıkar. Bu olaya *Koebner* fenomeni denilir, hastalığın aktivite işaretidir ve psoriazisliilerin %25'inde görülür¹⁰⁻¹¹. Gebelik ise hastalık aktivitesinde artışa yol açabileceği gibi %50 oranında hastalıkta düzelmeye neden olur. Gebelik döneminde bayanlarda psoriazisin bir formu olan impetigo herpetiformis gelişebilir⁸⁻¹⁰. Bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlar psoriazisi tetikleyebilir veya alevlendirebilir²¹. Akut guttat psoriazisliilerin %56-97'sinde beta hemolitik streptokokkal boğaz enfeksiyonu ile birliktelik saptanmıştır^{9,22}. Püstüler psoriasis ve plak tip psoriasis de streptokokkal enfeksiyonlarla artabilir. Bu etkinin streptokokkal M proteini ile tip 1 keratin arasındaki benzerlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir²³. Sinüzitler, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem enfeksiyonları da nadiren alevlenmelerden sorumlu olabilir. Psoriatik lezyonlardaki alevlenmeler HIV enfeksiyonuyla da ilişkilendirilmiş, HIV pozitif hastalarda psoriasis görülme

sıklığında artma olmadığı ancak hastalığın şiddetinde artış olduğu saptanmıştır¹⁰. Endokrin faktörler de psoriazisi etkileyebilir. Hipokalsemi jeneralize püstüler psoriazisin tetikleyici bir faktörüdür. Gebelik döneminde genellikle düzelmeler olabilir, ancak püstüler psoriazis gelişimi bazen hipokalsemi ile ilişkili olarak bu dönemde artabilir. Menapoz ve puberte dönemlerinde de hastalık aktivitesinde artış olabilir¹⁰⁻¹¹. Hastalığın başlangıcı ve alevlenmelerinde ruhsal travmaların önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda vakaların yaklaşık %30'unda stresin psoriazisi alevlendirdiği saptanmış, fakat psoriazis ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır^{10,24}. Lityum, beta adrenerjik blokörler, antimalaryaller, tetrasiklin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve interferon gibi ilaçların psoriazisi alevlendirebildiği bilinmektedir⁹⁻¹¹. Sistemik steroidlerin aniden kesilmesi de püstüler psoriazis ataklarına veya plak tip psoriaziste alevlenmelere neden olabilmektedir²⁵⁻²⁶.

Artmış alkol tüketimi ve sigara kullanımının da özellikle erkek hastalarda psoriazisi arttırabildiği bilinmektedir⁸⁻¹⁰. Ancak major bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir²⁷⁻²⁸.

Psoriazisin genel olarak deride antijen sunan hücreler tarafından başlatılan, kronik T hücre uyarımının olduğu ve bunun sonucu olarak keratinositlerin hiperproliferasyonu ile karakterli immun aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu kabul edilmektedir²⁹. Hiperproliferasyona paralel olarak epidermal turnover normalden yaklaşık 8 kat kısalmış ve keratinosit farklılaşması yetersiz kalmıştır. Bunun yanı sıra siklik nükleotidler ve arazidinoik asit metabolizmasındaki değişiklikler de patogeneze katkıda bulunmaktadır. Ayrıca patogeneze önemli bulgulardan biri de artan lökotrien B4 etkisiyle nötrofillerin epidermise göçü ve yuvalanmalarıdır⁸.

Psoriazisin ortaya çıkabilmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immun sistem aktivasyonu, hem (regulatuvar T hücreleri gibi) inflamasyonu sınırlandıran mekanizmaların bozukluğu hem de keratinositlerin hiperaktif olması ile mümkündür³⁰. Bununla birlikte hastalığın organizmaya ait antijenlere reaktiviteden kaynaklanan otoimmun bir hastalık mı olduğu yoksa endojen veya eksojen uyarımlarla oluşan bir immun aktivasyon mu olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır.

Psoriasis lezyonlarının görünüm veya yerleşim yerlerine göre farklı klinik tiplere ayrılabilir. Lezyonlar görünümüne göre değerlendirildiğinde psoriasis vulgaris (PV), guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, palmoplantar psoriasis ve psoriatik artrit gibi tiplere ayrılmaktadır⁸⁻¹⁰. Bir hastada aynı zamanda değişik psoriasis alt tipleri bir arada bulunabilir.

Psoriasis Vulgaris; Psoriasisın en sık görülen formu olup; eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi-beyaz veya gümüş rengi skuamalar ile kaplı plaklarla karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla bilateral ve simetrik olarak dirsekler ve diz kapakları, saçlı deri, lumbosakral bölge, el ve ayaklara yerleşme eğilimindedir. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma gibi subjektif şikayetlere rastlanabilmektedir. Kepekler künt bir cisimle kazınırsa kuru-beyaz lameller halinde dökülür ve bu dökülme kurumuş mum damlasının kazınmasındaki beyazlaşmaya benzetilerek 'mum lekesi fenomeni' adını alır. Kazımanın devam etmesiyle kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ki buna 'Auspitz belirtisi' denilir⁸⁻⁹.

Psoriasis vulgaris, plakların morfolojilerine göre cografik psoriasis, gyrate psoriasis, annuler psoriasis, rupioid psoriasis, ostraceous (istridye kabugu) psoriasis gibi isimler almaktadır. Psoriasis lezyonları aksilla, genitokrural bölge ve boyun gibi major kıvrım bölgeleri tuttuğunda psoriasis inversa (fleksural psoriasis) adını alır. Bu bölgeleri tuttuğu zaman yine keskin sınırlıdır ancak skuamalar yoktur ve parlak görünümündedir.

Guttat (eruptif) psoriasis; Tipik olarak üst gövdede ve proksimal ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çaplarında lezyonlar olarak ortaya çıkar. Erken başlangıçlı psoriasisın karakteristik formudur ve sıklıkla öncesinde streptokoksik boğaz enfeksiyonu bulunur. Çocukluk döneminde daha sık gözlenen guttat psoriasis bu dönemde kendiliğinden haftalar, aylar içerisinde iyileşebilirken, erişkinlerde daha sık kronikleşme eğilimindedir. Psoriasisın bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur⁹⁻¹⁰.

Psoriatik eritrodermi; Tüm vücut bölgelerinin tutulduğu jeneralize tutulumu ifade eder. Psoriasis vulgarise göre skuam daha az iken eritem ön plandadır. Eritrodermi ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasisden de yavaş yavaş gelişebilir. Psoriasis vulgaris üzerinde, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, psoriasis vulgaris lezyonları gözlenmeden de aniden başlayabilir. Hastalarda ateş, halsizlik, lenfadenopati, sıvı ve elektrolit dengesizliği olabilir⁹⁻¹¹.

Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch); Oldukça nadir görülen, akut başlangıçlı ve mortalite riski olan bir durumdur. Püstüller, eritemli zeminde, yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlarla birden bire ortaya çıkar. Genellikle püstüllerin çevresindeki eritem yaygınlaşıp birleşerek eritrodermiye döner. Hastalık tüm vücutta görülebilirse de özellikle kıvrım bölgeleri tutulmuştur. Hastalık ateş ve püstül atakları halinde seyrebilmektedir^{9-10,31}.

Lokalize püstüler psoriasis; El içi, ayak tabanı veya parmaklarda eritemli zemin üzerinde 2-4 mm çaplı püstüllerle karakterizedir, beraberinde sarı-kahverengi maküller veya eritemli skuamli plaklar gözlenebilir. Kural olarak bu püstüller yırtılmaz, ancak bir veya iki hafta içinde kuruyarak kahverengi skuam yapar. Hastalarda %2-19 oranında başka bölgelerde kronik plak psoriasis lezyonları bulunabilir. Hastalık kronik ve relapslarla giden bir seyir izlemektedir^{9-10,32}.

Psoriatik artrit; Artropati, psoriasisın tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriasisli hastaların %5-30'unda gözlenir. %10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Psoriatik artritin önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişikliklerin bulunmasıdır. Distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Distal interfalangeal eklemlerin başlıca tutulduğu asimetric oligoartrit tablosu en sık görülen tutulum şeklidir. Romatoid artrit gibi simetric poliartiküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriatik artritin %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mutilans formu daha nadir bir tutulum şeklidir^{8,33-34}.

Psoriasisdeki tırnak değişiklikleri; Psoriasisde tırnak tutulumu %10-50 arasında değişkenlik göstermektedir³⁵⁻³⁶. Tırnak tutulumu psoriatik lezyonlara eşlik edebileceği gibi %1-5'inde izole tırnak tutulumu izlenir. Tırnak tutulumu tedavinin zorluğu ve tedaviye yanıtın yavaş olması nedeniyle hastalar için genelde büyük sorun oluşturmaktadır. Psoriasisde tırnak değişiklikleri %40 oranında hastalarda görülebilir. Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur³⁷. Tırnak matriksindeki diğer değişiklikler sonucunda lökonoşi, tırnak parçalanması, lunulada kırmızı noktaları da içeren tırnak tabakasının deformitesi görülebilir. Yağ damlaları ve salmon lekeleri; yarı saydam, sarı-kırmızı renk değişiklikleridir. Pittingin aksine yağ damlaları psoriasis için hemen

hemen spesifiktir. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onikolizis ile birlikte olan subungal hiperkeratoz ise tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlı gelişebilmektedir.

Psoriasis tanısında özel laboratuvar bulguları yoktur. Geniş lezyonlu hastalarda hızlanmış epitelyum proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artması ile hiperürisemi saptanabilir ve hastalığın aktivasyonu ile ilişkilidir. Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein, sedimentasyon, alfa 2-makroglobulin düzeyinde artış görülebilir⁸⁻¹⁰. Ciddi psoriasis vulgaris, generalize püstüler psoriasis ve eritrodermide negatif nitrojen dengesi ve serum albümininde azalma görülebilmektedir. Psoriasisli hastalarda lipit profilinde değişiklikler saptanabilmektedir³⁸.

Psoriasis, histopatolojik olarak tanı koydurucu özelliklere sahiptir⁸. Psoriaziste gözlenen tipik histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlenmektedir. Püstüler ve guttat tip psoriazisde inflamatuvar özellikler, plak tip psoriazise göre daha belirgindir. Kronik plak psoriazisin histopatolojisinde epidermiste; rete çıkıntılarında düzenli uzama ve akantoz, genellikle hiperkeratozun da eşlik ettiği parakeratoz, suprapapiller malpighi tabakasında incelme, granüler tabakanın incilmesi veya kaybolması, mitotik aktivitede artış, stratum korneumda veya hemen altında yerleşen nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroabseler (Munro mikroabseleri) izlenebilir. Dermiste ise; papillalarda uzama, genişleme ve ödem, papiller stromada kapiller dilatasyon ve orta derecede lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrasyon vardır^{9,39}. Bunlara ek olarak; guttat psoriaziste normalden hafif uzun rete çıkıntıları ile epidermal hiperplazinin daha az izlenmesi, püstüler psoriaziste epidermiste Kogoj'un spongiform mikropüstülleri ile makropüstüllerin izlenmesi ve eritrodermik psoriaziste ise korneum tabakasının yokluğu ile üst dermiste dilate, konjesyone damarlar dikkat çekicidir⁴⁰.

Psoriazisde hiç bir tedavi yöntemi ile tam kür sağlanamadığı için tedavinin amacı; hastalığı erken ve hızlı kontrol altına almak, uzun süre remisyon sağlamak, alevlenmeleri önlemek, yan etkilerinden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır⁴¹. Hastalığı tetikleyici faktörlerden korunmak psoriasis tedavisinde alınacak en önemli önlemdir. İnfeksiyon odağının eradikasyonu, psikoterapi ve deriyi nemlendirmenin yanı

sıra *Koebner* fenomeninden korunmak amacıyla travma, ultraviyole ile kaşıntıdan kaçınma ve tetikleyici ilaçların kesilmesi önerilmelidir^{10,42}. Hastanın yaşı, cinsiyet, mesleki ve sosyal durumu, hastalığın tipi, şiddeti ve yaygınlığı tedavi seçimini etkileyen faktörlerdir. Psoriatik eritroderma, jeneralize püstüler psoriasis, psoriatik artrit gibi şiddetli tablolar haricinde, tedavide ilk önce yan etkileri sistemik tedavilere göre daha az olan topikal tedaviler tercih edilmelidir⁴³. Yaygın psoriasis lezyonları için fototerapi hala uygun maliyetli bir seçenektir. Siklosporin, retinoidler ve yarım yüz yılı aşkın bir süredir başarıyla uygulanan metotreksat da sistemik tedavi alternatifleri arasındadır. Metotreksat psoriasis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ajandır³. Bazı antibiyotikler, dapson, kolşisin ve geçtiğimiz dekatta giderek popüler olan biyolojik ajanlar da hastalığın tipine ve diğer tedavilere yanıt durumuna göre seçilebilecek tedavi yöntemleridir. Psoriasis tedavisinde klinik yanıtı objektif olarak değerlendirmek için en sık kullanılan ölçümlerden bir psoriasis alan şiddet indeksidir (PASI). Tedavi başlangıcındaki PASİ değerinde %75 ve üzerinde düzelleme sağlanması PASİ 75 skoru olarak isimlendirilir ve tedavinin başarısını gösteren objektif bir ölçümdür^{5,8-9}.

Dermatolojide 50 yılı aşkın bir süredir başarıyla kullanılan metotreksat ilk olarak, genç ve çocuklardaki lösemi tedavisinde geçici remisyonlar için başarıyla uygulanan aminopterin den geliştirilmiştir⁴⁴. Aminopterin toksite riski yüksek bir ajandır ve bundan 4-amino 10-pteroglutamik asit grubu uzaklaştırıldığında daha güvenli bir yan etki profiline sahip olan metotreksat elde edilmiştir. Folat antagonistlerinin kullanımı birkaç yıl boyunca onkoloji ile sınırlı kalmış ve sonrasında Gubner'in tesadüfen onkoloji hastasının tedavisi sırasında psoriasis lezyonlarında da gerilemeyi fark etmesiyle bu değişmiştir⁴⁵. Aslında dermatologlar metotreksatı antiinflamatuvar ve immünmodulator olarak ilk kez 1958'de Edmunson ve Guy ile beraber benimsemişlerdir⁴⁶. Metotreksatın psoriasisde kullanımında, 1971 yılında FDA tarafından 'şiddetli ve tedavi edilemeyen psoriasis' için tedavi onayı verilmiştir. Bu tarihte onay için randomize kontrollü çalışma koşulu aranmamıştır⁴¹.

Kanser hastalarında verilen oral dozdan tam olarak faydalandığı fakat psoriasisde verilen düşük dozlarda emilimin %32-98 arasında değiştiği gösterilmiştir ve emilim düzeyi d-xylose abzorbsiyonuyla korelasyon göstermektedir⁴⁶⁻⁴⁷. İlacın atılımı %95 oranında böbrekler tarafından

yapılmaktadır, fakat enterohepatik siklusa da dahil olmaktadır⁴⁸⁻⁴⁹. Metotreksat %50-70 oranında plazma albuminine bağlanmaktadır⁴⁵⁻⁴⁹. Metotreksat DNA sentezini dihidrofolat redüktazın inhibisyonuyla önlemektedir ve bu da derideki antimitotik aktivasyona neden olmaktadır⁵⁰. Metotreksatın psoriasisdeki etki mekanizması sadece bu 'antimitotik aktivite' ile açıklanamamaktadır. Metotreksatın transmembranal transportu, poliglutamat bir forma aktivasyonu, pürin-pirimidin ve folat sentezini kapsayan enzimleri inhibisyonu sonrasında adenozin seviyesi üzerine etkisi ile antiinflamatuvar özelliği ortaya çıkmaktadır⁵¹. Psoriasisdeki etki mekanizmasını aydınlatmayı amaçlayan çalışmalarda, metotreksatın 'in vitro' ortamlarda lenfoid hücrelerin inhibisyonunda kültüre keratinositlere göre 10-100 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir⁵². Bu yüzden psoriasisde lenfoid hücrelerin, keratinositlere göre daha önemli bir hedef olabileceği de tartışılmaktadır. Ayrıca metotreksat polimorf nüveli lökosit kemotaksisini de önlemektedir⁵³.

Kontrollü çalışmalar, psoriasis tedavisinde lokal aborbisyonun kanıtlanmış olmasına rağmen, topikal metotreksat uygulamasının etkisiz olduğunu göstermiştir⁵⁴. Bununla birlikte, metotreksatın lokal aborbisyonunu arttıran 'laurocapramın' kullanımıyla birlikte topikal jelin psoriasisde kullanımında önemli gelişmeler kaydedilmiştir ve metotreksatın daha iyi bir şekilde deriden emilimi sağlanırsa topikal metotreksat uygulamaları psoriasisde daha etkili kullanılabilir⁵⁵.

Metotreksat klasik olarak haftalık tek doz ya da haftalık dozun 12 saat aralıklar ile 3 seferde alınması şeklinde kullanılır. Methotrexate 2.5 mg'lık tablet ve 25 mg/ml'lik solüsyon olarak bulunur. Hem tabletler hem de solüsyon eş biyoyarlanımla oral olarak kullanılabilir⁵¹. Solüsyon, su veya portakal suyu içinde verilebilir, böylece tablet halindeki metoteksattan daha ucuza mal olur ve çocuklar gibi hap yutmada zorlananlar için mükemmel bir alternatif yoldur. Haftalık tek doz hasta uyumunu artırırken, bölünmüş dozlar şeklindeki uygulamalarda gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri daha az görünmektedir⁴¹. Metotreksat kullanımında medikasyon hataları önemli bir problem olduğu için hastaların kullanım şeklini iyi bir şekilde anladıklarından emin olunmalıdır⁵⁶. İngiltere'de bu hataları azaltmak ve kümülatif dozu daha iyi hesaplayabilmek için hastalara metotreksat kartları verilmektedir⁵⁷.

Başlangıç dozunda tedbirli olmak gerekir ve etkili dozun altında başlamak gerekir⁵⁸. Klinik cevap genellikle 7-14 gün içinde alınır fakat maksimum cevap alma süresi 4-8 haftadır. Jeneralize püstüler psoriaziste 48 saatte cevap alınabilir. Yeterli klinik cevap alındıktan sonra doz düşürülebilir veya dozlar arasındaki aralık arttırılabilir. Özellikle yaşlı hastalarda düşük dozlarla yeterli yanıt alınabilir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin, sülfonamidler ve ko-trimaksazol içeren ilaçlar albumine bağlanan metotreksat ile yer değiştirebileceğinden bu ilaçların metotreksat ile eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır⁵⁹⁻⁶⁰. Ayrıca, bir diüretik olan furosemid de fatal lökopeniye neden olabileceğinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Muhtemelen metotreksatın tübüler sekresyonu sırasında bunu azaltmaktadır. Eğer mümkünse diüretik tedaviden kaçınılmalıdır. Eğer oral kortikosteroid verilecekse, her iki ilacında GİS ve aktif enfeksiyon oluşumu üzerine yan etkilerinden dolayı dikkatli olunmalıdır⁶¹.

Tedavi öncesinde renal, hepatik ve kemik iliği (Kİ) fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmelidir. Eğer renal fonksiyonda azalma varsa metotreksat düşük dozlarda ve dikkatli bir şekilde monitörize edilerek verilmelidir. Rutin karaciğer (KC) testleri yapılmalıdır. Gerekirse KC biyopsisi yapılabilir. KC biyopsisine alternatif olarak bazı merkezlerde tip3 prokollajenin amino terminal propeptidinin (PIIINP) serum düzeyleri ölçülmeye başlanmıştır⁶²⁻⁶³. Anemi, trombositopeni, lökopeni tedaviye kontrendikasyon oluşturan durumlardır. Ayrıca aktif enfeksiyon, peptik ülser, geçirilmiş yada devam eden ülseratif kolit, alkolizm, bozulmuş immünite, gebelik, laktasyon ve uyumsuz hastalarda kontrendikedir⁵⁹.

Psoriasis tedavisinde metotreksat kullanımı sonucu %80'e varan oranda yanıt alınır⁶⁴. Eritrodermik ve yaygın püstüler lezyonları olan hastalarda plak tip psoriasis olanlara göre daha iyi yanıt alındığı gözlenmektedir⁶⁵. Metotreksat psoriasis tedavisinde yarım yüzyılı aşkın bir süredir kullanılmasına rağmen ilk kontrollü çalışma 2003 yılında Heydendael ve arkadaşları tarafından yapılmıştır⁶⁶. Heydendael ve ark. metotreksat ve siklosporini karşılaştırdıkları plasebo grubu olmayan çalışmalarında 45'er hastalık 2 grubu takip etmiştir. Onikinci haftadaki PASİ 75 skoru metotreksat grubunda %60, siklosporin grubunda %71 bulmuştur. Metotreksat tedavisi alan 45 hastanın 14'ü (yaklaşık %30) anormal yükselen KC testleri nedeniyle tedaviyi yarım bırakmıştır. Buna

rağmen tedaviye devam eden hastalara foik asit desteği verilmemiştir. Ortalama metotreksat dozu bu çalışmada belirtilmemiştir. Svenson ve ark. da metotreksat ve siklosporini plasebo grubu olmaksızın karşılaştırmışlardır⁶⁷. Çalışmaya aldıkları 84 hastanın 68 tanesi analiz edilmiştir. Metotreksat grubunda PASİ skorunda %58, siklosporin grubunda PASİ skorunda %72 düzelve saptamışlardır. Siklosporin grubu istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuş fakat bu grupta daha fazla hasta tedaviyi yarım bırakmıştır. Bu çalışmada da başlangıç ve ortalama metotreksat dozları belirtilmemiştir. Siklosporin ile metotreksatın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 16 hafta boyunca, 15 mg/hafta metotreksat kullanımıyla hastaların %66'sında PASİ 75 skoru elde edilmiştir⁶⁸. Saura ve ark. çift kör, kontrollü ve plasebo grubu da olan bir çalışmada metotreksat ve adalimumabı karşılaştırmışlardır⁶⁹. Bu çalışma ayrıca psoriasis tedavisinde metotreksat ile ilgili literatürdeki ilk plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 16 hafta boyunca hastalar takip edilmiş, metotreksat başlangıçta ilk 2 hafta 7,5 mg, sonraki 2 hafta 10 mg ve sonraki 4 hafta boyunca 15 mg dozunda verilmiştir. Sonrasında laboratuvar anormalliği olmadıkça klinik yanıt alınana kadara yavaşça doz arttırılmıştır. Sekizinci hafta sonunda PASİ 50 yakalayamayanlar çalışmadan çıkarılmıştır. 16 haftanın sonunda ortalama metotreksat dozu 19 mg olarak belirtilmiştir. Çalışma sonunda PASİ 75 skoruna göre, 3 grup karşılaştırıldığında plasebo grubu %19, metotreksat grubu %36 ve adalimumab grubu %80 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada metotreksat alan hastalar daha sonra adalimumab tedavisi almaya yönlendirilerek çalışma tamamlanmıştır. Yani metotreksatın maksimum etkisi ortaya çıkmadan veya mevcut etkisi devam etmekteyken adalimumab tedavisi aldığı için buradaki PASİ 75 sonuçları metotreksatın psoriasisdeki etkisini tam olarak yansıtamamaktadır.

Metotreksatın oral yol ile kullanımı dışında SK, İM veya İV olarak da kullanımı vardır⁷⁰. Metotreksatın uygulama yolu hakkında genel bir konsensüs yoktur, ülkelerdeki alışkanlıklara, mediko-sosyal sistemlere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde oral yol ile uygulama ön plandayken, Fransa'da İM uygulama yaygındır. İntramusküler kullanımı oral yola oranla daha iyi abzorbisyona sahiptir, İV yolla da benzer pik konsantrasyona sahiptir⁷¹. Aksine oral kullanım azalmış GİS toleransı ile ilgilidir⁷². Oral yol ile SK kullanımının ile karşılaştırıldığında yan etki profili benzer ama SK uygulamada etkinlik daha

fazla bulunmuştur⁷³. Daha önceki çalışmalarda İM uygulamanın etkinlik, bioyaranım, absorpsiyon açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir⁷⁴. Ancak uygulama yollarının etkinliği açısından yapılan çalışmalar romatoloji hastalıkları ile ilgilidir⁷¹⁻⁷⁶. İlginç olarak, literatürde psoriasis hastalarında metotreksatın SK kullanımının diğer uygulamalarla karşılaştırıldığı veya tek başına değerlendirildiği hiç bir çalışma yoktur.

Metotreksatın en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, iştahsızlık gibi GİS yakınmalarıdır. Özellikle oral uygulamalarda daha fazladır. Akciğer fibrozu, lenfoma ve Kİ baskılanmasına bağlı anemi, lökopeni, trombositopeni ve makrositik anemi gelişmesi ciddi yan etkileridir⁶⁵. Ülseratif stomatit iyi bilinen yan etkilerinden biri olup, metotreksat kullanımına bağlı deri ülserleri de bildirilmiştir⁷⁷. Kısa süreli ciddi yan etki Kİ toksisitesi iken, uzun süreli kullanımda en çok korkulan yan etki KC toksisitesidir. Metotreksat kullanımı sırasında folik asit desteği alınması ile bu yan etkilerin azaldığına dair yayınlar mevcuttur⁷⁸.

Metotreksat ucuz, uygulanması kolay ve uzun süredir kullanılıyor olmasından dolayı yan etkileri iyi bilinen bir ilaçtır. Psoriasis tedavisinde kullanılan diğer sistemik ilaçlarda sadece siklosporin ve adalimumab ile karşılaştırmalı sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Diğerleri ile ilgili çalışmalara ise gereksinim vardır⁷⁹. Psoriasis tedavisinde dekadlardır kullanılmasına, çok sayıda sistemik tedavi ajanı olmasına ve yenilerinin piyasaya çıkmasına rağmen, ucuz ve etkili bir tedavi seçeneği olan metotreksat psoriasis tedavisinde etkinliği iyi dökümanite edilmiş önemli ve geçerli bir seçenek olarak yerini korumaktadır.

Dermatolojik Tedavilerde Metotreksat

Metotreksat dermatolojide en yaygın kullanılan sistemik ajanlardan biridir. Metotreksat (4-amino 4-deoksi N10 metil pteroil glutamik asit), yapısıyla folik asite benzer. Dihidrofolat redüktazı (DHFR) geri dönüşü olmayacak şekilde inhibe eder, DNA sentezini S fazında durdurarak hücre ölümüne neden olur⁵⁹. Monoterapi ve kombinasyon terapileri şeklinde dermatolojideki yaygın kullanımı psoriasis ve psoriatik artrit başta olmak üzere, sarkoidoz, dermatomyozit ve piyoderma gangrenosum gibi hastalıkları kapsamaktadır⁸⁰⁻⁸². Metotreksatın tedavide kullanıldığı dermatolojik hastalıklar Tablo 1'de listelenmiştir⁸³. Metotreksatın psoriasisdeki kullanımı 1972 yılında ilk yönergeden sonra birkaç revizyon geçirmiş ve en son 2009 yılında tekrar güncellenmiştir⁵⁶.

Tablo 1:Metotreksatın dermatolojide kullanımı⁸³

FDA onayı aldığı hastalıklar	
Şiddetli psoriasis (Psoriatik artrit dahil) Mikozis fungoides	
FDA onayı almadığı hastalıklar	
Dermatomyozit Kutanöz lupus eritematozus Skleroderma Pemfigus vulgaris Büllöz pemfigoid Kutanöz poliarteritis nodoza Behçet hastalığı	Piyoderma gangrenozum Lenfomatoid papülozis PLEVA Sarkoidoz Şiddetli atopik dermatit Kronik el egzeması Pitriazis rubra pilaris (PRP)

Farmakokinetiği ve Etki Mekanizması

Metotreksat İM, İV, SK ve oral olarak uygulanabilir. İnflamatuvar hastalıklarda genellikle metotreksatın İM ve oral formları kullanılmaktadır. Kas içine uygulanan metotreksat, damar içine uygulanan ile aynı biyoyararlanıma sahiptir. Bu yüzden ve parenteral olarak uygulandığında GİS toksisitesini azalttığı için, İM uygulama bazı romatologlar tarafından tercih edilmektedir⁸³. Alışkanlıklar ve uygulama kolaylığı yüzünden, çoğu dermatolog ve hastaları oral kullanımı tercih etmektedir. Genel olarak metotreksatın iyi bir oral biyoyararlanımı vardır⁷⁵. GİS'de, proximal jejunum başta olmak üzere hızlı bir şekilde abzorbe olmaktadır. Düşük dozlarda (haftalık 7.5 mg), biyoyararlanım parental uygulamadaki gibidir. Doz arttırıldığında, özellikle 15 mg ve üzerindeki dozlarda, abzorbisyon %30'a ulaşan miktarlarda azalmaktadır⁸⁴⁻⁸⁵. Bu azalmanın, mide lümeninde metotreksat alımında rol oynayan aktif taşıyıcının saturasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir⁸⁶. Abzorbisyondaki değişiklikleri belirleyen bütün faktörler henüz netleştirilememiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, yetişkinlerde metotreksat emilimi gıdalardan etkilenmemektedir^{85,87-88}. Ancak bir bildiride, gıdalarla birlikte verilen metotreksatın serum konsantrasyonlarında anlamlı derecede azalma tespit edildiğinden dolayı; yüksek dozlara yetersiz cevap veren hastalar için, metotreksatı aç karnına almak veya İM uygulamaya geçmek metotreksat etkinliğini arttırabilmektedir⁸⁶.

Metotreksat ve en önemli aktif metaboliti olan 7-hidroksi metotreksat (7-OH-metotreksat) sırasıyla %35-50 ve %90-95 oranında proteine bağlı olarak dolaşıma geçmektedir. Bu yüzden metotreksatı albuminden ayıran ilaçlar, hem metotreksatın etkinliğini hem de toksisitesini arttırabilmektedir. Salisilatlar, probenasid, barbituratlar ve sülfonamidler bunlardan bir kaçıdır ve detaylı olarak ilaç etkileşimleri bölümünde tartışılacaktır. İlacın uygulanmasından 12-24 saat sonra, metotreksat ve 7-OH-metotreksat aktif transport aracılığıyla hücreler tarafından hızlıca alınır. Metotreksatın; hepatik hücreler, myeloid prekürsörleri, eritrositler ve fibroblastlar için özel affinitesi vardır. Hücre içinde metotreksat, uzun süreli etkilerinden ve haftalık kullanımından sorumlu olan aktif formu poliglutamat haline dönüşür⁹⁰. Metotreksat poliglutamatları hücre içinde tutulur ve DHFR enzimine bağlanarak dihidrofolat ile yer değiştirir⁹⁰.

Metotreksat, DHFR'ı inhibe eder bu yüzden tetrahidrofolatın (THF) azalmasına neden olur. Metotreksat poliglutamatları 5,10 metilen THF redüktaz, glisinamid ribozil 5 fosfat (GAR), formiltransferaz ve aminoimidazol karboksamid ribozil 5 fosfat (AICAR) formiltransferaz enzimlerini doğrudan inhibe eder. Bu enzimlerdeki inhibisyon pürin ve pirimidin metabolizmasında inhibisyonla sonuçlanır⁸⁹. Takiben DNA ve RNA sentezini S fazında inhibe eder. 5-metil THF'in azalması homosisteinin remilasyonunda azalmaya ve homosistein ile adenozin düzeylerinde artmaya neden olur. Metotreksat, S-adenozil metionin miktarındaki azalmaya ek olarak doğrudan metionin sentetazı ve metionin transportunu inhibe edebilir⁹¹. Transmetilasyonun azalmasını takiben poliaminlerin sentezini de azaltır⁸⁹. Poliaminlerin hücre proliferasyonu, farklılaşması ve immün yanıtta önemli görevleri vardır⁹². Metotreksatın immunomodulator etkisi poliaminlerin sentezindeki inhibisyon ile ilişkili olabilir^{89,92}. Metotreksat, yüksek dozlarda kanser tedavisinde antiproliferatif olarak kullanılır^{89,93}. Bununla birlikte, romatoid artrit (RA) ve psoriasisde düşük doz metotreksat tedavisinin mekanizması sadece antiproliferatif etki ile açıklanamaz. Hirata; RA tedavisinde düşük doz metotreksat ile endotel hücre proliferasyonunun doğrudan inhibe edildiği görüşünde olmakla birlikte bazı araştırmacılar da lenfosit ve keratinosit proliferasyonunun kuvvetli inhibisyonu hakkında bildirimlerde bulunmuşlardır^{52,94}. Diğer bir etki mekanizmasında neovaskülarizasyonu inhibe etmesidir⁹⁴. Metotreksat, psoriasis, psoriatik artrit

ve RA tedavisinde antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. TNF-alfa, interlökin 1-beta gibi sitokinler ile metalloproteinazlar gibi inflamasyonun mediatörlerinin metotreksat tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir⁹⁵. Cronstein metotreksatın, homosisteinin yeniden metilasyonunu önlemesi ve adenozin salınımına yol açmasının antiinflamatuvar etkisinden sorumlu olduğunu bildirmiştir⁹⁶. Adenozin antiinflamatuvar etkide merkezi role sahiptir⁹⁶.

Yakın zamandaki çalışmalar, metotreksatın adenozin üzerindeki etkilerinin, antiinflamatuvar özellikleri açısından kritik olduğuna odaklanmıştır⁹⁷⁻⁹⁸. Metotreksat, de novo pürin sentezinin final fazlarından birini katalize eden AICAR formiltransferazı inhibe eder ve bunun sonucunda AICAR birikir, bu da sonuçta hücre içi ve dışında adenozin seviyelerinde net bir artışa sebep olur⁸⁹. Adenozin, farklı hedef hücrelerde güçlü antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilen bir pürin nükleoziddir⁹⁷⁻⁹⁸. Nötrofilerde ve monositlerdeki oksidatif patlamayı, lökosit kemotaksisini, TNF-alfa, IL-10 ve IL-12 gibi sitokinlerin monosit ve makrofajlardan salınımını engellemektedir. Ayrıca, adenozin reseptörleri, adenozinin antiinflamatuvar etkileri için başka bir hedef olan endotel hücrelerde de görülmüştür. Metotreksatın etki mekanizmasında adenozinin oynadığı rolün önemi ve büyüklüğü hala aktif olarak tartışılmalı; adenozin inhibisyonunun tam olmasa bile en azından kısmen metotreksat etkinliğini tersine çevirdiğine dair, hem hayvan hem de insan modelleri için geniş miktarda yayın bulunmaktadır⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Metotreksatın apoptozis üzerine olan etkisi seçicidir. Prolifere olan CD 4⁺ T hücrelerinin apoptozisini diğerlerine oranla 6 kat daha fazla indükler¹⁰¹⁻¹⁰². Vasküler endotel hücrelerin VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu TNF-alfa'ya bağlı olarak baskıladığı gösterilmiştir¹⁰³. Ayrıca IL-1 aktivitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Metotreksat kullanımına bağlı olarak organizmada gerçekleşen bu değişikliklerin ilacın folat metabolizması ve adenozin üzerindeki etkilerden mi, yoksa bunlardan bağımsız olarak başka yollar üzerinden mi gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir.

Doz ve Uygulama

Metotreksat tedavisi haftada bir kez verilir, bazen de 15 günde bir verilebilirken günlük rejimler tehlikeli olduğundan terkedilmiştir. Metotreksat tedavisinde 2.5 mg/hafta test dozuyla başlanabileceği gibi test dozu uygulanmaksızında tedavi verilebilmektedir. Metotreksatın dermatolojik

uygulamalarda kullanılan doz aralığı 5-30 mg/hafta olup başlangıçta sıklıkla 5-15 mg/hafta dozda kullanılmaktadır. Ayrıca haftalık 30 mg'ın üzerine çıkılmaması önerilmektedir¹⁰⁴. Klinik yanıtı göre doz artırımı veya azaltılması ayarlanmalıdır. İyi tolere edilirse her iki haftada bir 2.5 mg arttırılarak maksimum 30 mg/haftaya kadar çıkılabilmektedir. Metotreksat dozuna yanıt 4-8 haftada ortaya çıkar. Klinik düzelme sağlandıktan sonra doz, aylık 2.5 mg düşülerek tedavi sonlandırılabilir. Metotreksat tedavisinde üzerinde görüş birliğine varılmış tek bir doz şeması olmamasından dolayı, hastalar belli bir kalıba bağlı olarak değerlendirilmemeli, her hasta kendi gösterdiği klinik yanıtı göre değerlendirilmelidir. Hedef hem kümülatif dozu düşük tutmak hem de hastanın tolerasyonunu arttırmaktır. Yaşlı hastalarda azalmış renal klirensine bağlı olarak daha düşük dozlarda tedavi uygulanmalıdır. Haftalık doz 25 mg'ın üzerine çıktığı durumlarda, oral biyoyararlanımın düşmesinden dolayı SK veya parenteral uygulamalar tercih edilebilmektedir¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Folat Desteği

Bazı merkezler bütün hastalara folat desteğini önermektedir. Bazı merkezler ise sadece KI toksisitesi veya GIS yan etkileri ortaya çıkan hastalarda folat desteğini gerekli görmektedir. Aslında folat desteği alan hastalarda doz artırımı sırasında belirtilen yan etkilere daha az rastlandığı bilinmektedir. Folat desteği için günlük 1 mg folik asit ya da haftalık folinik asit tedavileri verilebilir. Folinik asit uygulaması, son metotreksat dozundan 12 saat sonra başlamak kaydıyla 12 saat arayla 3 doz 5 mg verilmesi şeklindedir. Folat desteği alan hastalarda metotreksat etkinliği değişmeden hepatotoksik, GIS ve KI yan etkilerinde azalma kaydedilmiştir¹⁰⁹. Son dönemde bildirilen bir çalışmada günlük 5 mg folik asit uygulamasıyla tedavi etkinliğinde küçük bir azalma belirtilmiş fakat bu çalışmanın da metodolojisi çok sorgulanmıştır¹¹⁰⁻¹¹¹. Sonuç olarak metotreksat tedavisi alan hastalarda folik asit desteğinin etkinliği azaltmadan yan etkileri azalttığı söylenebilmektedir.

Kontrendikasyonları

Psoriasis tedavisinde metotreksat kullanımı ile ilgili olarak 2009 yılında yayınlanan yönergede gebelik veya laktasyon döneminde olanlar için ve anlamlı dercede anemi, lökopeni ya da trombositopenisi olanlarda metotreksat kullanımı kesinlikle kontrendikedir⁵⁶. Aynı yönergede, metotreksat kullanımında rölatif olarak kontrendikasyon oluşturan durumlarda tanımlanmıştır:

1. Renal fonksiyonlardaki anormallik
2. KC fonksiyonlarındaki önemli anormallikler, bu durumda KC fonksiyon testleri takip edilmeli ve herhangi bir düzensizlikte yakın izleme alınmalıdır
3. Aktif ya da tekrarlayıcı hepatit
4. Siroz
5. Düzenli olarak çok miktarda alkol tüketimi
6. Hepatotoksik ilaçlar ile birlikte metotreksat kullanımı
7. Aktif enfeksiyon durumu yada tedavi edilmemiş aktif tüberküloz, ilerlemiş HIV (Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) enfeksiyonu gibi metotreksatın immunsupresif etkisiyle kötüleşecek kronik enfeksiyonların olması. Aktif enfeksiyonlar sırasında metotreksat tedvisi askıya alınmalıdır.
8. İmmunsupresif durumlar
9. Metotreksat tedavisi sırasında konsepsiyon mutlaka uygulanmalıdır. Erkeklerde tedavi sonrası 3 ay, bayanlarda en az 1 ovulatuvar siklus konsepsiyona devam edilmelidir.
10. Metotreksat tedavisine başlamadan önce aşılınmış olmak (Özellikle canlı aşı)
11. Obesite (vücut kitle indeksi>30)
12. Diabetes mellitus
13. Uyumsuz hasta

Rölatif kontrendikasyonlarda bir veya daha fazlasının bulunması durumunda, hastanın metotreksat tedavisinden göreceği fayda ve zararlar karşılaştırılmalı, tedavi alacak olan hastalarda dikkatli takip edilmelidir.

Tedavi Öncesi Değerlendirme

Metotreksat tedavisi öncesinde iyi bir anamnez alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Alınan anamnezde psoriasis, psoriatik artrit, daha önceki tedavilere cevap ve metotreksat tedavisine kontrendikasyon varlığına odaklanılmalıdır. Fizik muayenede de psoriasis, psoriatik artrit ve olası renal-hepatik veya enfeksiyon hastalığı bulgularına odaklanılmalıdır. Geçenlerde yayınlanan bir derlemede tedavi öncesi yapılabilecek testler şöyle özetlenmiştir⁸⁴:

1. Tam kan sayımı ve trombosit sayısı

2. Böbrek fonksiyon testleri (kan üre azotu ve serum kreatinini). Glomerular filtrasyon hızı veya kreatin klirensi gerekli olduğunda hesaplanır. Kreatin klerensini hesaplamak için Cockroft ve Gault tarafından önerilen formül kullanılabilir¹¹².
3. KC fonksiyonları ve gerekli olduğunda Hepatit B ve C serolojisine bakılır. Bazı otörler hepatit serolojisine rutin bakılmasını savunurken bazıları da sadece KC fonksiyonlarında yükseklik varsa bakılmasından yanadır.
4. Doğurganlık çağındaki bayanlarda gebelik testi gerekli durumlarda yapılmalıdır.
5. HIV enfeksiyonu riski olanlarda serolojik inceleme yapılmalıdır.
6. Bazı otörler tedavi öncesi purfiriye protein derivesi testi (PPD) yapılmasını standart olarak önerirken, bazıları da sadece risk faktörü taşıyanlarda yapılmasını önermektedir. Ama CDC'nin (Centers of Disease Control and Prevention, Hastalıkları Kontrol Etme ve Önleme Merkezi) web sayfasındaki önerilerine göre immunsupresif tedavi öncesinde her hastaya PPD yapılmalıdır¹¹³.
7. Anlamli derecede KC hastalığı öyküsü olanlar KC biyopsisi ile değerlendirilmelidir.

Tedavinin Takibi

Metotreksat kullanan hastalarda tedavi süresince aşağıdaki laboratuvar testleri yapılmalıdır⁵⁶:

1. Tam kan sayımı ve trombosit sayısı tedavi başlangıcından sonra 7-14 günde kontrol edilmeli ve tedavinin ilk birkaç ayında 2-4 haftada bir tekrarlanmalıdır. Sonrasında lökosit sayısının stabilitesine göre 1 ya da 3 aylık periyotlarda tekrarlanabilir. Hematolojik toksisite için risk faktörlerine sahip olan hastalar (Tablo 2), tedavi başlangıcında ve doz artırımlarından sonra daha sık aralıklarla takip edilmelidir.
2. Böbrek fonksiyon testleri: Kan üre azotu ve serum kreatinini 2-3 aylık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Fonksiyonlarda azalma olması halinde glomerular filtrasyon hızı hesaplanmalıdır.
3. KC fonksiyonları: Fonksiyon testleri 3-4 haftalık aralıklarla kontrol edilmelidir. Eğer hastada hepatotoksisite riski varsa daha sık aralıklarlada takip edilebilir.

4. Gerekli durumlarda, doğurganlık çağındaki bayanlarda gebelik testi yapılmalıdır.
5. Eşlik eden başka bir medikasyon veya doz artırılması gibi durumlarda daha sık aralıklarla takip gerekmektedir.

Lökosit veya trombosit seviyelerindeki anlamlı azalma metotreksat tedavisine ara vermeyi ya da dozu düşürmeyi gerektirebilir. Lökosit ve trombosit sayılarındaki maksimum azalma ilaç uygulananından sonraki 7 ve 10. Günler arasında olur. Klinik olarak anlamlı lökopeni veya trombositopeni durumlarında oral ya da İV olarak 20 mg folinik asit tedavisi önerilmektedir. Progresif olarak artan 'mean korpuskuler volüm' (MCV) metotreksat tedavisinden dolayı oluşan makrositer aneminin habercisidir ve folik asit desteği almayan hastalarda daha sık görülmektedir.

KC fonksiyonları hesaplanacağı zaman son metotreksat dozundan en az 5 gün sonra ölçüm yapılmalıdır, çünkü normal olarak metotreksat dozundan 1-2 gün sonra testlerde geçici bir yükselme gözlenebilir. Tekrarlayan testlerde tespit edilen anlamlı yükselmeler olursa metotreksat tedavisine 1-2 hafta ara verilmelidir. KC fonksiyonları da 1-2 haftada normale döner. Birkaç ay boyunca KC fonksiyon testleri yüksek seyrederse KC biyopsisi ile gereklidir.

Tablo 2: Hematolojik toksisite için risk faktörleri

Metotreksat tedavisi sırasında hematolojik toksisite gelişimi için risk faktörleri	
Böbrek yetmezliği	İlaç etkileşimleri
İleri yaş	Hipoalbuminemi
Folat desteği alınmaması	Aşırı alkol tüketimi
Medikasyon hataları	Eş zamanlı çoklu medikasyon

Metotreksat Toksisitesi

Metotreksat kullanımı organ toksitesi riski nedeniyle sınırlanmaktadır. Kİ supresyonu, hepatotoksite ve pulmoner fibrozis metotreksat kullanımına bağlı temel problemlerdir. İngiltere'de yayınlanan bir raporda, 1969 ve 2004 yılları arasında metotreksat kullanımına bağlı olduğu düşünülen 164 ölüm vakasından 67'si Kİ supresyonu, 30'u pulmoner fibrozis ve 8'i KC toksisitesi ile ilgiliydi¹⁴.

Biyolojik tedavilerin ortaya çıkmasıyla beraber psoriasisli hastalarda birçok çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Buna paralel olarak da metotreksat kullanımına bağlı gelişen yan etkiler de daha yakından incelenmiştir. Son dönemlerde yapılan bildirimlerde özellikle Epstein Barr virus ile ilgili lenfoma, tüberküloz reaktivasyonu ve hepatit gibi yan etkiler bildirilmiş ve metotreksatın da biyolojilere benzer yan etkileri olduğu vurgulanmıştır, ancak bu çalışmalar sıklıkla romatoloji hastalarında raporlanmıştır¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Metotreksat kullanan hastalarda normal populasyona göre melanom gelişme riskinde 3 kat, lenfoma gelişme riskinde 5 kat, akciğer (AC) kanseri gelişme riskinde yaklaşık 3 kat artma saptanmış ve genel olarak malignensi gelişme riskinde de %50 oranında artış olduğu bildirilmiştir¹¹⁹.

Metotreksatın istenmeyen yan etkilerinden bahsederken beklenmeyen faydalarına da değinmek gereklidir. Metotreksat kullanımının kardiyovasküler sistem hastalıklarına karşı koruyucu etkisi bildirilmiştir¹²⁰. Metotreksat tedavisinin antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkilerinin buna bağlı olabileceği vurgulanmıştır¹²¹.

Hematolojik toksisite açısından önemli risk faktörleri böbrek yetmezliği, ilerlemiş yaş, folat desteği alınmaması, medikasyon hataları ve ilaç etkileşimleri olarak bildirilmiştir (Tablo 2). Metotreksat kullanan hastalarda hematolojik toksisite gelişimi ile ilgili bilgilerimizin çoğu romatoloji hastalarından elde edilmiştir ve Kİ supresyonu açısından romatoloji hastalarına göre psoriasisli hastalardaki rölatif risk oranı bilinmemektedir. Ancak elimizdeki veriler ışığında, hematolojik toksisite için başka risk faktörü taşımayan ve iyi takip edilen hastalarda anlamlı Kİ supresyonunun nadir geliştiğini söylemek mümkündür⁵⁶.

Haftalık düşük doz metotreksat tedavisi sırasında pansitopeni görülmesi nadir olmakla beraber risk faktörlerine sahip olanlarda ortaya çıkabilmektedir¹²²⁻¹²⁵. Bütün olgularda risk faktörlerinde bir veya birkaçı olmakla beraber bozulmuş böbrek fonksiyonları ve medikasyon hataları ön plandadır.

Metotreksat tedavisi sırasında pansitopeni her zaman ortaya çıkabilmekle beraber asıl önemli olan tam kan sayımının düzenli olarak yapılmasıdır. Hastalara tedavi detaylı anlatılmalı ve doğru kullandıklarından emin olunmalıdır. Bazı raporlanan vakalarda pansitopeni ilaç dozu arttırıldıktan 4-6 hf sonra ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden benzer şekilde doz değişimlerinden sonra hastaların monitörizasyonunda dikkatli olunmalıdır.

Risk faktörlerinin yokluğunda pansitopeni gelişimi oldukça nadirdir. Metotreksat başlandıktan sonra, hastanın laboratuvar takiplerinin düzenli yapılması önemlidir. Risk faktörü olmayan hastalarda ilk değerlendirme tedaviden sonraki 2 hafta içerisinde yapılmalıdır. Kas kütlesi düşük ya da yaşlı hastalar gibi böbrek yetmezliği için risk faktörü olan hastalar normal kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerine sahip olsalar da glomerular filtrasyon hızı hesaplanmalıdır. Herhangi bir problemle karşılaşmadığı durumlarda laboratuvar takiplerinin sıklığı 1-3 aya kadar azaltılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastaların tek doz metotreksat uygulamasından sonra bile büyük risk altında olduğu unutulmamalıdır ve bu hastalar çok dikkatli monitörize edilmelidir. İkinci dozdan önce başlangıç değerleri mutlaka tekrar edilmelidir. Doz artırımlarında bir sonraki dozdan önce mutlaka laboratuvar tetkikleri tekrarlanmalıdır.

Hepatotoksisite açısından değerlendirilen metotreksat kullanan hastaları kapsayan, son yıllardaki raporlar metotreksata bağlı KC fibrozisi ve sirozun önceden bildirildiği kadar agresif olmadığını göstermiştir¹²⁶⁻¹²⁷. Metotreksat planlanan hastalar KC toksitesi açısından alkol tüketimi, obezite, hiperlipidemi, diyabet, KC toksinlerine önceden maruz kalma ve hepatit gibi risk faktörleri sorgulanarak değerlendirilmelidir¹²⁸. Dermatoloji yönergelerine göre psoriazisli hastalarda görülen hepatotoksite romatoloji hastalarına oranla daha fazladır ve dermatologların daha temkinli davranması gerekmektedir. Romatoloji hastalarının çoğunlukla bayan olması ve daha az alkol tüketmeleri bu hastalarda daha az görülen hepatotoksiteyi açıklayabilir. Ayrıca psoriazisli hastalarda obezite, diyabet ve alkolizm daha sık görülmektedir¹²⁹.

Metotreksata bağlı KC toksitesinde görülen histopatolojik özellikler; obez, diyabetik veya hiperlipidemik insanların KC histolojisinde görülen nonalkolik steatohepatitis (NASH) olarak adlandırılan bir paterne benzerlik göstermektedir¹³⁰. Aslında NASH için risk faktörlerine sahip psoriazis hastalarında, risk faktörü taşımayanlara göre daha düşük kümülatif metotreksat dozlarında KC fibrozisi gelişebilir. Ayrıca metotreksat kullanımı daha önceden gelişmiş olan NASH'ı şiddetlendirebilir, yani obez, diyabetik ve fazla alkol tüketen psoriazis hastaları metotreksat kullanırken daha fazla risk altındadır¹³¹. Bu risk faktörleri belkide psoriazisli hastaların fenotipini tanımlamaktadır ve artmış hepatotoksite riski de bundan dolayıdır. Eğer romatoloji hastaları ve psoriazisli

hastaların bütün değişkenleri kontrol edilebilseydi KC hasarlanma oranları büyük bir ihtimalle benzer olacaktı¹²⁷⁻¹³⁰.

Güncellenen derlemelere göre metotreksat planlanan hastalar KC toksitesi açısından risk faktörlerine göre 2 gruba ayrılırlar⁵⁶ (Tablo 3). Risk faktörüne sahip olmayan hastalar KC fibrozisi için düşük risk grubundadır ve bazı otörlere göre bu gruptaki hastalar metotreksat tedavisi sırasında Amerikan Romatoloji Birlięi (ACR) kriterlerine uygun olarak takip edilebilir¹³². Metotreksat kullanan hastanın KC testlerinde 2 kata kadar bir yükselme olduğunda testlerin 2-4 hafta aralıklarla tekrarlanıp, hastanın takibi; 2 katta daha fazla yükselme olduğunda ek olarak doz düşürülmesi önerilmektedir. Tekrarlanan KC testlerinde düzelme olmaması halinde 1-3 ay sonra tekrarlamak koşuluyla KC biyopsisi yapılmalıdır. Hastanın takibi sırasında, 12 aylık periyotta yapılan 9 AST değerinden 5'i yüksekse veya normal beslenme durumuna rağmen serum albumin seviyesi düşüyorsa 1-3 ay sonra tekrarlamak koşuluyla KC biyopsisi yapılmalıdır. Bu yaklaşım uygulandığında biyopsi sayılarında güvenli bir düşüş gözlenmiştir¹³³.

Tablo 3: Hepatotoksisite için risk faktörleri

Metotreksat tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişimi için risk faktörleri
Hiperlipidemi
Obezite
KC hastalığı, Hepatit B veya C öyküsü
Tekrarlayıcı anormal KC testleri
Diabetes mellitus
Fazla alkol tüketimi olması veya öyküde bulunması
Folat desteği alınmaması
Anlamalı derecede hepatotoksik ilaç veya kimyasal madde maruziyeti öyküsü
Kalıtsal KC hastalığı öyküsü

Bir diğer kabul gören yaklaşım da herhangi bir KC patolojisi olmayan ve risk faktörü taşımayan hastalarda ilk KC biyopsisinin 1-1.5 gr kümülatif doz yerine 3.5-4 gr kümülatif doz tamamlandığında yapılmasıdır¹³⁴⁻¹³⁵. KC testleri, fizik muayene ve anamnezi normal olan düşük risk grubundaki hastalar için

biyopsi kararı verilirken rölâtif risk faktörlerini de sorgulayıp her hastayı ayrı değerlendirmek uygundur. Buna benzer hastalar biyopsi alınmadan 3.5-4 gr kümülatif doza ulaştıklarında ya biyopsi alınır, ya metotreksat tedavisi başka bir sistemik ajanla değiştirilir ya da metotreksat tedavisi kesilir. Hepatik fibrozis açısından bir ya da daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda ilk yaklaşım başka bir sistemik ajan kullanıp kullanamayacağı yönünde olmalıdır. Eğer hastanın metotreksat kullanmasıyla göreceği fayda alacağı risklerden fazlaysa, öncelikle metotreksat tedavisine başlayabilmek için KC biyopsisi yapılmalıdır. Çok küçük bir hasta grubu 5-6 ay sonrasında itibaren yan etkilerden, klinik etkisizlikten ya da başka nedenlerden dolayı metotreksat tedavisine devam edememektedir. Bu yüzden kısa süreli tedavi alacak hastalarda başlangıç biyopsisi ertelenebilir, eğer uzun süreli tedavi verilecekse, risk faktörlerine sahip hastalara mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer tedavi süresi bilinmiyorsa klinik olarak anlamlı KC hastalığı varsa biyopsi yapılmalıdır. KC hastalığı için risk faktörlerine sahip hastalarda kümülatif doz 1-1.5 gr olduğunda biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Tekrarlayıcı tarzda KC testlerinde anlamlı bozukluklar saptanan hastalarda da KC biyopsisi endikedir. Bu hastalarda her 1-1.5 grlık dozlarda biyopsi tekrarlanmalıdır. Herhangi bir hastada biyopsinin faydaları risklerini aşıyorsa biyopsi iptal edilebilmekte veya ertelenebilmektedir.

KC biyopsisi masum bir işlem değil, girişimsel bir olaydır. İlerlemiş fibrozis riski KC biyopsisinin komplikasyonları ile dengelenmelidir. Psoriasisli hastalarda komplikasyon gelişme riski diğer hastalıklardakine (romatoloji hastaları gibi) oranla daha düşüktür. Subkapsüler hemoraji, safra kesesi perforasyonu, pnömotoraks ve hemoperitonyum bu komplikasyonlar arasındadır¹³⁶. KC biyopsisi ile ilgili çok daha fazla komplikasyona rastlanılabilir ve Kremer ve ark. bunları özetlemiş, komplikasyon gelişme riskinide %0.15 olarak bildirmiştir¹³⁷.

Maalesef elimizde KC fibrozisi, için biyopsinin yerini alabilecek etkinlikle ve güvenlikte görüntüleme yöntemleri şimdilik yoktur. Son yıllarda prokollajen 3'ün amino terminal peptidi (PIIINP) potansiyel bir marker olarak kullanılmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda sunulan bir çalışmada PIIINP kullanımı sonrasında, KC biyopsisi ihtiyacınının 7 kat azaldığı bildirilmiştir¹³⁸. Başka bir çalışmada PIIINP'ın kararlı bir şekilde kullanılması halinde, KC biyopsisi gereksiniminin tamamen ortadan kalkacağı iddia edilmektedir¹³⁹. İngiltere'deki

dermatologların çoğunluğu bu testi KC fibrozisini değerlendirmede kullanırken ABD'de FDA onayı olmadığı için tercih edilmemektedir¹⁴⁰.

Biyopsi yapılan hastalarda bunun sonucuna göre metotreksat tedavisine devam edip etmeyeceğine karar verilmektedir. Roenigk skalası kullanılarak KC biyopsisi derecelendirilir ve hasarın şiddetine göre karar alınır¹⁴¹:

- Grade 1 ve 2 değişiklikleri olan hastalar metotreksat tedavisine devam edebilirler.
- Grade 3a değişikliği olan hastalar metotreksat tedavisine devam edebilir fakat yaklaşık 6 ay sonra biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Başka bir sistemik ajanda düşünülebilir.
- Grade 3b ve 4 değişikliği olan hastalara metotreksat tedavisi kesilmelidir.

Kombinasyon Tedavileri

Kombinasyon tedavilerinin amacı her ajan için etkinliğin artmasını ve toksisitenin azalmasını sağlamaktır. Uygun metotreksat dozu alan hastalarda 2. bir ajanın eklenmesi bu iki etkiyi de sağlayabilmektedir. Hepatotoksisitenin kümülatif doz ile ilişkisi anlaşıldığından beri total dozun azaltılması istenmektedir. Metotreksat tedavisine başka bir ajanın eklenmesi normalden daha düşük dozlarda haftalık metotreksat etkinliğini arttırabilecektir¹⁴².

Geniş band UVB, dar band UVB ve psoralen UVA tedavileri etkili bir şekilde metotreksat ile kombinasyon tedavilerinde kullanılmıştır¹⁴³⁻¹⁴⁵. Nadiren fotosensitivite raporlanmıştır. Ayrıca daha önce güneş yanığı olan alanlarda metotreksat alınmasıyla beraber alevlenmeler de gözlenmiştir. Metotreksat psoriasis ve psoriatik artrit tedavilerinde onay almış olan tüm biyolojik ajanlarla birlikte kombine kullanılabilir¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Bir çalışmada düşük doz asiretin kombinasyonunun da etkili sonuçlar verdiği bildirilmiştir¹⁵⁰. Psoriatik artrit ve RA hastalarında anti-TNF tedavisinin metotreksat ile kombinasyonunun etkili ve güvenli sonuçları bildirilmiştir. Ayrıca infliksimab alan hastalarda metotreksat kullanımıyla insan-şimerik antikör gelişiminin azaldığı da gözlenmiştir¹⁵¹.

Doz Aşımı

Renal fonksiyonlardaki bozulma, trimetoprim veya trimetoprim sulfometaksazolun beraber kullanımı ya da medikasyon hatalarından dolayı akut metotreksat toksisitesi oluşabilir. Hematolojik toksisiteye karşı kullanılan tek antidot lökovorin sodyumdur (folinik asit). Herhangi bir nedenden dolayı

yüksek doz metotreksat alımı veya toksitesi gerçekleşirse hızlı bir şekilde lökovorin verilmelidir. Acil durumlardaki lökovorin dozu 20 mg (10 mg/m²) olup parenteral veya oral olarak verilmelidir. Sonrasında 6 saat arayla serum konsantrasyonu 10⁻⁸ mol/l'ye düşene kadar devam edilir⁷⁸. Metotreksat alımıyla lökovorin verilmesi arasındaki süre arttıkça metotreksatın hematolojik yan etkilerine karşı koruyuculuk azalmaktadır⁵. Eğer mümkünse hematoloji konsültasyonunda uygundur.

Spermatogenez ve Fertilite Üzerine Etkileri

Metotreksat mutajenik değildir. Bölünen hücreler üzerine ise toksik etkisi vardır (spermatogenezis gibi). Metotreksatın erkek fertilitesi üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir¹⁵². Etkileri genellikle ilacın kesilmesiyle geri dönüşümlüdür.

Metotreksatın erkek fertilitesi ve spermatogenezini üzerinde bir anlaşmazlık vardır¹⁵². Metotreksatın hormon düzeylerini değiştirmeden ciddi derecede, reversible olarak oligospermi yaptığına dair bulgular vardır¹⁵³. Bununla beraber metotreksat kullanan babaların çocuklarında anomali sayısında artış saptanmamıştır¹⁵⁴. Oligospermi fertilizasyonu inhibe edecek düzeyde olabilir ya da sperm fertilizasyonu yapmasını engelleyecek kadar fonksiyonel kaybı olabilir¹⁵⁵. Spermatogenezin ve sperm sayısının değişmediğine dair yayınlar da vardır¹⁵⁶.

Spermatogenezin 74 günlük bir periyotta tamamlandığı düşünülürse, metotreksata bağlı olası etkilerin tam olarak geçmesi için 3 ay kontrasepsiyon uygulamak gerekmektedir. Son bilgilerimizin ışığında, metotreksat tedavisi alan erkeklerin bu dönemde çocuk sahibi olmaları çok uygun olmamakla beraber, olası gebelik durumunda da çocukta anomali riskinde artış beklenmemektedir. Böyle bir durumda da tıbbi genetik konsültasyonu uygun olabilir.

Gebelik Üzerine Etkileri

Metotreksat bilindiği gibi teratojenik ve abortif etkili bir ilaçtır ve FDA gebelik kategorisi 'X'dir. Metotreksata bağlı olarak karakteristik iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve kardiyak fetal anomaliler oluşabilir¹⁵⁷. Doğurganlık döneminde metotreksat kullanan hastalar kesinlikle ek bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. Metotreksat kullanan bayanların gebelik planlaması dahi kontrendikedir.

Fetal dönemde metotreksat maruziyetinin bildirildiği çok sayıda yayın vardır. Konsepsiyondan 6-8 hafta sonrasında, haftalık 10 mg veya daha yüksek dozda metotreksat maruziyeti kritik öneme sahiptir. Ancak gebeliğin her döneminde, düşük ya da yüksek dozlarda maruziyetlerle fetal anomaliler bildirilmiştir. Bununla birlikte çok sayıda, ilk trimesterde yüksek doz maruziyeti sonra gelişimsel yada doğumsal anomali gelişmeyen vakada bildirilmiştir¹⁵⁸.

Gebelikte metotreksat maruziyetiyle ilgili geniş bir romatolojik hasta grubu değerlendirilmiş ve medikasyon ile risk artışı saptanmamıştır¹⁵⁹. Ancak haftalık düşük doz metotreksat tedavisi sırasında gebe kalanlarda çok sayıda sağlıklı doğum ve çok sayıda anomalili doğum bildirildiği akılda tutulmalıdır¹⁶⁰⁻¹⁶³. Eger metotreksat kullanan bir bayan istemeden gebe kalırsa, genetik uzmanına yönlendirilmesi uygundur. Hastanın maruziyeti kritik dönem olan 6-8 hafta öncesinde sonlanmışsa, gebeliğin devamına yakın takip ile izin verilebilir.

Çocuklarda Kullanımı

Metotreksat FDA tarafından yetişkin psoriasis ve juvenil RA için onay almıştır. Çocukluk çağında metotreksatın dermatolojik ve romatolojik kullanımda iyi tolere edildiği görülmüştür¹⁶⁴. En sık rastlanılan yan etkileri bulantı, kusma, stomatit, KC enzimlerinde yükselmedir ve bunlar ilacın kesilmesiyle düzelir. Hepatotoksiteyi takibi açısından risk faktörü olmayan yetişkinlere uygulanan protokol uygulanabilir. Tedavinin etanercept ile kombinasyona edilmesi çocuk hastalarda metotreksat dozunun daha düşük verilmesini sağlayabilir¹⁶⁵.

İlaç Etkileşimleri

Birçok ilaç değişik mekanizmalarla metotreksat ile etkileşime girebilir ve bunun sonucunda artan ilaç seviyeleriyle, ölüm ve pansitopeni gibi toksisite riski artabilir. Metotreksat ile ilgili ölümcül etkileşimler bildirilmiştir. Bir olgu serisinde 12'si ölüm ile sonuçlanan 70 pansitopeni vakası bildirilmiş ve bunların çoğunun temelinde ilaç etkileşimleri olduğuna dikkat çekilmiştir¹¹⁹.

Trimetoprim sulfometaksazol en sık karşılaşılan ilaçtır¹⁶⁶. Metotreksatın hepatotoksite riski göz önünde bulundurularak, statinler gibi potansiyel olarak hepatotoksik etkisi olabilecek ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır. İbuprofen, salisilatlar ve naproksen gibi birçok geleneksel NSAİİ metotreksatın serum düzeylerini arttırırlar¹⁶⁷. İlginç olarak metotreksat tedavisiyle beraber lansoprazol kullanan hastalarda günde iki kez 500 mg dozunda naproksen alınmasına rağmen metotreksat serum düzeyinde değişme görülmemiştir¹⁶⁸. Penisilin

infüzyonunun ve piperasilinin de renal klirensini azaltarak metotreksatın serum konsantrasyonunu arttırdığı hayvan modellerinde gösterilmiştir¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Metotreksat kullanımında dikkat edilecek bazı ilaçlar Tablo 4'de⁵⁶ özetlenmiştir.

Tablo 4: Metotreksat toksisitesini arttırabilecek ilaçlar

Metotreksat ile etkileşime girerek toksisite riskini arttıran ilaçlar		
NSAİİ	Antibiyotikler	Diğerleri
Salisilatlar	Trimetoprim sulfometaksazol	Barbitüratlar
Naproksen	Sülfonamidler	Kolşisin
İndometazin	Penisilinler	Etanol
İbuprofen	Tetrasiklinler	Probenesid
Fenilbutazon	Siprofloksasin	Fenitoin
		Sülfonilüre
		Furosemid
		Tiazid grubu diüretikler

Dermatolojik tedavilerde kullanılmaya başlamasının üzerinden 50 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen hâlâ çok iyi bir tedavi seçeneği olan metotreksat; biyolojiklerin kullanımının artmasına rağmen bunların rotasyonel ya da kombinasyon tedavilerinde veya monoterapi olarak bir çok dermatolojik hastalıkta güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Hasta takibinde edinilen yüksek tecrübe, ilaç teminindeki düşük maliyet ve alternatif uygulama yollarının varlığı ile metotreksatın, dermatolojik tedavilerdeki önemini uzun bir süre daha koruyacağı söylenebilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 01.06.2008 ve 01.06.2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde psoriasis tanısı almış ve bu nedenle lezyonlu bölgeden 20 mg/hafta dozunda, toplam 8 hafta subkutan metotreksat tedavisi uygulanmış, simetrik yerleşimli plak tipi psoriasis lezyonları olan 22 hasta alındı. Kliniğimizde planlayıp uyguladığımız yüzeysel lezyonaltı subkutan metotreksat tedavi protokolünü uyguladığımız hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmamız tek merkezli, vücudun karşı tarafı ile kontrollü olarak yürütüldü. Tüm uygulamalar ve hasta takipleri tek bir doktor tarafından yürütüldü.

Hastaların metotreksat tedavisi öncesindeki son 2 ayda herhangi bir psoriasis tedavisi almamış olması, 18 yaşını doldurmuş olması ve tanı konulmuş başka bir sistemik hastalığının olmamasına dosya seçimi sırasında dikkat edildi. Hastalara ait bütün veriler dosya taraması yapılarak elde edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalar, subkutan metotreksat tedavisi öncesinde 'Hasta Onam Formu' imzalamıştı ve bunlar dosyalarında mevcut idi.

Klinik İnceleme

Çalışmamıza dahil edilen 22 hasta Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde, simetrik yerleşimli plak tipi psoriasis lezyonları nedeniyle 8 hafta boyunca 20 mg/hafta dozunda SK metotreksat tedavisi almıştır. Hastalara diz veya dirsek bölgesinden, lezyon altına olacak şekilde intralezyonel etkiye benzer bir etki elde edebilmek için daha yüzeysel bir SK uygulama, deriye dik olarak 26 gauge iğne ile 6mm derinliğe uygulanmıştır. Bütün enjeksiyonlarda mililitresinde 10 mg metotreksata eşdeğer oranda, metotreksat disodyum içeren 2 ml'lik solüsyonlar kullanılmıştır (Metoject®, Medac GmbH, Hamburg, Almanya). Haftalık uygulamalar vücudun aynı tarafına ve aynı lezyonun altına yapılmıştır. Uygulama yapılan vücut tarafının ve diğer tarafın; tedavi öncesinde ve sonrasındaki hastalık şiddetini gösteren 'psoriasis alan şiddet indeksi' (PASI) hesaplanmış, dosyalarına yazılmıştır. Hastalarda gelişebilecek olası sistemik yan etkilerin saptanması açısından tedavinin ilk dozundan önce ve sonrasında haftalık olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri yapılmış, fakat hiç bir hastada anormal labaratuvar değerlerine rastlanmamıştır. Hastaların ilk enjeksiyon gününden itibaren yapılan haftalık

kontrollerinde enjeksiyon yerindeki ağrı, morarma gibi lokal yan etkiler de hafif, orta, şiddetli veya hiç yok şeklinde kaydedilmiştir. Belirtilen hastalar tedavi sonrasında aylık kontrollerde değerlendirilmiş ve remisyon süreleri de not edilmiştir.

Hastalarımızın enjeksiyon yapılan vücut tarafı ile simetriğindeki diğer taraf ayrı ayrı değerlendirildi ve enjeksiyon yapılan taraf, simetriğindeki vücut tarafı ile karşılaştırıldı. Hastalarımızın enjeksiyon yapılan vücut taraflarındaki PASİ skorları 'PASİ 1', vücut karşı taraflarının PASİ skorları 'PASİ 2' olarak isimlendirildi. Hastaların SK tedavileri diz veya dirsek bölgesinde lezyon altına uygulanmıştı. Uygulama yapılan lezyon ile tam simetriğinde bulunan lezyonun, bulunduğu ekstremiteye göre PASİ skorları hesaplandı. Uygulama yapılan lezyon 'PASİ lezyon 1', simetriğindeki lezyon 'PASİ lezyon 2' olarak kaydedildi. Hastaların vücut ve lezyon PASİ skorlarına ait tedavi öncesi-sonrası ölçümleri de alındı. PASİ skorlarının öncesi-sonrası arasındaki klinik düzelme ile korelasyon gösteren bu ölçümler yüzde (%) değeri olarak hesaplandı. PASİ değerlerinde %75 ve üzeri düzelmeyi ifade eden PASİ 75 skorları dikkate alındı.

Çalışmamıza dahil edilen ve bilgilerine dosyalarından ulaşılan tüm hastalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi (yıl olarak), daha önce aldığı tedaviler, ailesinde psoriasis öyküsü, klinik düzelme başlayan vücut tarafı, tedavi sonrası remisyon süresi (ay olarak) ve hesaplanan PASİ skorları açısından değerlendirildi. Hastaların uygulama yapılan vücut tarafı ve simetriğindeki vücut tarafının tedavi öncesi-sonrası PASİ skorları, kendi aralarında karşılaştırılarak analiz edildi. Ayrıca uygulama yapılan lezyonun, bulunduğu ekstremiteye göre hesaplanan PASİ skoru, simetriğindeki lezyonun PASİ skoru ile de karşılaştırılarak analiz edildi.

PASİ skora sistemi gereğince değerlendirilen vücut tarafı; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ayrı kısımda incelendi. Alan (A) hesaplanırken tutulan alanın, değerlendirilen vücut tarafına oranı dört bölge için ayrı ayrı hesaplanarak 0-6 arasında sayısal bir değer verildi.

- 0: tutulum olmamasını,
- 1: %10'dan küçük alan tutulumunu,
- 2: %10-30 arası tutulumunu,
- 3: %30-50 arası alan tutulumunu,

- 4: %50-70 arası alan tutulumunu,
- 5: %70-90 arası alan tutulumunu,
- 6: %90-100 arası alan tutulumunu göstermektedir.

Psoriasis lezyonlarının şiddetini değerlendirmede; baş, gövde, üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler için eritem (E), indurasyon (İ) ve deskuamasyon (D) 0-4 arasında ayrı ayrı derecelendirildi.

- 0: Tutulum olmamasını,
- 1: Hafif derecede tutulumu,
- 2: Orta şiddette tutulumu,
- 3: "Şiddetli derecede tutulumu,
- 4: En şiddetli derecede tutulumu göstermektedir.

PASİ:0,1(Eb+İb+Db)Ab+0,2(Eü+İü+Dü)Aü+0,3(Eg+İg+Dg)Ag+0,4(Ea+İa+Da) şeklinde hesaplandı.

Hastaların demografik bilgileri, klinik verileri, hesaplanan vücut ve lezyonlara ait PASİ değerleri ile ilgili veriler eklerde (Bkz: Ek-1, Ek-2 ve Ek-3) verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağıldığı gözlenmiştir. Her bir parametreye ait tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma) verilmiştir. PASİ şiddet skorlarının tedavisi öncesi ve sonrası ölçümleri arasındaki farklılıkları test etmek için, ayrıca her iki PASİ şiddet skorlarını karşılaştırmak için Paired samples t testi (Eş yapma t testi) kullanılmıştır. Şiddet skorları ölçümleri ile demografik özellikler arasındaki farklılıkları test etmek için Student t testi (Independent samples t testi) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Likelihood ratio ki-kare testi kullanılarak test edilmiştir.

Etik kurulu izni

'Simetrik yerleşimli psoriasis plaklarında subkutan metotreksat etkinliği' başlıklı bu tez çalışması Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2009/88 karar numaralı etik kurulu izni ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda simetrik yerleşimli plak tipi psoriasis lezyonları nedeniyle 8 hafta boyunca, 20 mg/hafta dozunda subkutan metotreksat tedavisi alan 22 olgu incelendi. 22 kişilik çalışma grubumuzun 15'ini erkekler (%68.2), 7'sini kadınlar (%31.8) oluşturuyordu. Bütün hastalar çalışmayı tamamlayarak değerlendirmeye alındı. Olgularımızın yaş ortalamaları 42.8 idi. Hastalık süreleri 2 yıl ile 49 yıl arasında değişmekte olup ortalama 11,5 yıl olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 6'sında (%27.3) aile öyküsü vardı ve 13 hasta (%59.1) daha önceden psoriasis için sistemik tedavi veya fototerapi almıştı. Tedavi sonrası iyileşmeye başlayan vücut tarafı sorgulanan hastaların 9'unda (%40.9) her iki vücut tarafında eş zamanlı iyileşme başlarken, 13 hastada da (%59.1) enjeksiyon yapılan vücut tarafında iyileşme daha önce başlamıştı. Hiçbir hastamızda enjeksiyon yapılmayan vücut tarafında daha önce iyileşme gözlenmedi.

Çalışmamıza katılan hastalarımızın hiçbirinde, tedavi öncesinde ve tedavi süresince haftalık olarak yapılan laboratuvar tetkiklerinde anlamlı bir anormallik ve sistemik toksisite saptanmadı. Birkaç hastada KC fonksiyon testlerinde normalin %50'sini aşmayan, bu yüzden anlamlı kabul edilmeyen geçici yükselmeler oldu. Enjeksiyona bağlı olarak 8 hastada hafif, 1 hastada orta şiddette lokal yan etki gelişirken, 13 hastada hiçbir lokal yan etki gözlenmedi. Lokal yan etki gelişen hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeye veya ara vermeye ihtiyaç duyulmadı.

Çalışmamızda elde edilebilen PASİ 75 oranları enjeksiyon yapılan vücut tarafında %45.4, simetriğindeki tarafta %31.8 ve enjeksiyon yapılan lezyonlarda %59.1, simetriğindeki lezyonlarda %54.5 idi. Hastalarımızda ortalama 3.2 ay remisyon süresi elde edildi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'te verildi. Her olgu için çalışmanın gereç ve yöntem kısmında belirtilen parametreler ayrı ayrı kaydedildi ve istatistiksel olarak incelendi.

Tablo 5: Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları

		Sayı	Oran
Cinsiyet	Erkek	15	%68.2
	Kadın	7	%31.8
Sistemik tedavi öyküsü	Olan	13	%59.1
	Olmayan	9	%40.9
İyileşme Tarafı	Her 2 tarafta eş zamanlı	9	%40.9
	Enjeksiyon yapılan taraf ta daha önce	13	%59.1
Aile öyküsü	Olan	6	%27.3
	Olmayan	16	%72.7
Ortalama ± Standart Sapma			
Yaş	42.8 ± 12.9		
Hastalık Süresi	11.5 ± 11.2		

PASİ skorları incelendiğinde enjeksiyon yapılan vücut tarafında tedavi öncesi 10.98, tedavi sonrası 2.36 ve simetriğindeki vücut tarafında tedavi öncesi 10.66, tedavi sonrası 2.68 idi. Her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası PASİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($p < 0.0001$). Her iki grupta tedavi öncesi PASİ skoru yüksek iken tedavi sonrası PASİ skorunda azalma saptandı. Her iki grup tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Enjeksiyon yapılan vücut tarafının PASİ skorlarında ortalama azalma %71.79, diğer grupta %66.90 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları açısından enjeksiyon yapılan vücut tarafı ve simetriğindeki taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Enjeksiyon yapılan lezyonların ortalama PASİ skoru tedavi öncesi 4.36, tedavi sonrası 0.85 ve simetriğindeki lezyonların ortalama PASİ skoru tedavi öncesi 4.18, tedavi sonrası 1.00 idi. Lezyon bazında değerlendirilen PASİ skorlarında her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($p < 0.0001$). Enjeksiyonun yapıldığı lezyonun bulunduğu ekstremiteye göre hesaplanan tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları, simetriğinde bulunan lezyonun tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları ile karşılaştırıldı. Enjeksiyon yapılan lezyonların PASİ skorlarında ortalama azalma %74.06, simetriğindeki lezyonlarda %69.50 olarak hesaplandı.

Her iki grup arasında PASİ skorlarındaki azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.0001$). PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri

		Ortalama \pm Standart Sapma	P değeri
PASİ 1	Önce	10.98 \pm 7.99	< 0.0001
	Sonra	2.36 \pm 1.04	
PASİ 2	Önce	10.66 \pm 8.24	< 0.0001
	Sonra	2.68 \pm 1.12	
Yüzde Fark	PASİ 1 Yüzde	71.79 \pm 16.62	< 0.0001
	PASİ 2 Yüzde	66.90 \pm 18.93	
PASİ lezyon 1	Önce	4.36 \pm 3.20	< 0.0001
	Sonra	0.85 \pm 0.76	
PASİ lezyon 2	Önce	4.18 \pm 3.05	< 0.0001
	Sonra	1.00 \pm 0.79	
PASİ lezyon Yüzde Fark	PASİ lezyon 1 Yüzde	74.06 \pm 19.40	< 0.0001
	PASİ lezyon 2 Yüzde	69.51 \pm 19.40	

Sistemik tedavi öyküsü olanlarla olmayanlar PASİ skorları bakımından karşılaştırıldığında sadece PASİ 1 ve PASİ 2'nin sonrası ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Daha önce sistemik tedavi alan hastaların her iki vücut tarafındaki PASİ değerlerindeki düzelmeleri, sistemik tedavi öyküsü olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sistemik tedavi alanlarla olmayanlar remisyon süreleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu ölçümlere ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Sistemik tedavi alıp almamalarına göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri

	Sistemik tedavi alanlar	Sistemik tedavi almayanlar	P
PASİ 1 Önce	14.06 ± 9.27	6.52 ± 1.00	0.026
PASİ 1 Sonra	2.32 ± 0.96	2.41 ± 1.20	0.851
PASİ1 Yüzde	78.52 ± 10.38	62.07 ± 19.58	0.018
PASİ 2 Önce	13.63 ± 9.75	6.38 ± 0.94	0.039
PASİ 2 Sonra	2.60 ± 1.00	2.80 ± 1.32	0.69
PASİ 2 Yüzde	74.78 ± 13.29	55.52 ± 20.72	0.015
Remisyon süresi	3.0 ± 1.8	3.6 ± 2.4	0.539

Enjeksiyon yapılan lezyonun diz veya dirsekte yerleşmesi ile tedavi sonrasındaki remisyon süreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hiç bir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu ölçümlere ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Enjeksiyon yapılan yere göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri

	Dirsek	Diz	P
PASİ 1 Önce	11.56 ± 8.00	10.39 ± 8.33	0.74
PASİ 1 Sonra	2.37 ± 0.60	2.35 ± 1.38	0.953
PASİ 1 Yüzde	72.57 ± 11.80	71.01 ± 20.96	0.831
PASİ 2 Önce	11.12 ± 8.20	10.21 ± 8.67	0.803
PASİ 2 Sonra	2.69 ± 0.69	2.67 ± 1.47	0.971
PASİ 2 Yüzde	68.10 ± 14.00	65.71 ± 23.52	0.775
Remisyon	3.36 ± 2.11	3.09 ± 2.02	0.76

Enjeksiyon yapılan lezyonun diz veya dirsekte yerleşmesi ile iyileşmenin başladığı vücut tarafı ve lokal yan etkiler arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hiç bir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu ölçümlere ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Enjeksiyon yapılan yere göre iyileşme yeri ve yan etki oluşumuna ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri

		Dirsek	Diz	p
İyileşme yeri	Her 2 tarafta eş zamanlı	6 (54.5)	3 (27.3)	0,190
	Enjeksiyon yapılan taraf daha önce	5 (45.5)	8 (72.7)	
Yan etki	Yok	5 (45.5)	8 (72.7)	0.190
	Hafif	6 (54.5)	3 (33.3)	

Enjeksiyon yapılan vücut tarafında iyileşmenin başlaması, karşı tarafta iyileşmenin başlaması (hiçbir hastada gözlenmediği için tabloda yer almamaktadır) ya da her iki tarafta aynı anda iyileşmenin başlaması; şiddet skorları bakımından karşılaştırıldığında hiçbir ölçümde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu ölçümlere ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10: İyileşme başlayan tarafa göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri

	Eş zamanlı iyileşme	Enjeksiyon yapılan tarafta iyileşme	P
PASİ 1 Önce	14.48 ± 8.98	8.55 ± 6.52	0.087
PASİ 1 Sonra	2.57 ± 0.71	2.22 ± 1.23	0.449
PASİ 1 Yüzde	74.93 ± 13.24	69.62 ± 18.81	0.474
PASİ 2 Önce	14.16 ± 9.57	8.25 ± 6.51	0.099
PASİ 2 Sonra	2.73 ± 0.69	2.65 ± 1.36	0.862
PASİ 2 Yüzde	73.21 ± 14.30	65.54 ± 20.99	0.201
PASİ Lezyon 1 Önce	4.60 ± 4.44	4.20 ± 2.18	0.781
PASİ Lezyon 1 Sonra	0.79 ± 0.55	0.89 ± 0.89	0.761
PASİ Lezyon 1 Yüzde	72.26 ± 18.65	75.31 ± 20.56	0.726
PASİ Lezyon 2 Önce	4.60 ± 4.44	3.89 ± 1.71	0.605
PASİ Lezyon 2 Sonra	0.89 ± 0.52	1.08 ± 0.95	0.582
PASİ Lezyon 2 Yüzde	70.10 ± 16.75	69.11 ± 21.70	0.909

Hastaların ailesinde psoriasis öyküsü olanlar ile olmayanlar; şiddet skorları bakımından karşılaştırıldığında hiçbir ölçümde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu ölçümlere ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11: Aile öyküsüne göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri

	Aile öyküsü olanlar	Aile öyküsü olmayanlar	P
PASİ 1 Önce	8.83 ± 4.06	11.78 ± 9.02	0.455
PASİ 1 Sonra	2.05 ± 0.43	2.48 ± 1.18	0.406
PASİ 1 Yüzde	73.08 ± 4.31	71.31 ± 19.48	0.829
PASİ 2 Önce	8.70 ± 4.10	11.40 ± 9.35	0.507
PASİ 2 Sonra	2.42 ± 0.34	2.78 ± 1.29	0.509
PASİ 2 Yüzde	68.57 ± 9.94	66.28 ± 21.62	0.808
PASİ Lezyon 1 Önce	3.23 ± 1.49	4.79 ± 3.60	0.323
PASİ Lezyon 1 Sonra	0.62 ± 0.13	0.94 ± 0.88	0.389
PASİ Lezyon 1 Yüzde	77.08 ± 14.14	72.93 ± 21.34	0.665
PASİ Lezyon 2 Önce	3.10 ± 1.61	4.59 ± 3.39	0.32
PASİ Lezyon 2 Sonra	0.85 ± 0.12	1.06 ± 0.93	0.588
PASİ Lezyon 2 Yüzde	68.90 ± 15.09	69.74 ± 21.23	0.93

Çalışmaya alınan hastalarımızda sistemik yan etki gözlenmediği için kategorik değişkenler ile olan ilişkisi incelenmemiştir. Lokal yan etki bakımından bütün kategorik değişkenler incelenmiş ve hiçbir parametre için istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamıştır. Bu değerlere ait sayı ve yüzde değerleri ile p değerleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Lokal yan etki gelişimine göre kategorik değişkenlere ait tanıttıcı istatistikler ve p değerleri

		Yan etki			P
		Yok	Hafif	Orta	
Cinsiyet	Erkek	7 (53.8)	7 (87.5)	1 (100.0)	0.170
	Kadın	6 (46.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	
Sistemik Tedavi	Alan	6 (46.2)	6 (75.0)	1 (100.0)	0.244
	Almayan	7 (53.8)	2 (25.0)	0 (0.0)	
Düzelme yeri	Her 2 tarafta eş zamanlı	5 (38.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	0.508
	Enjeksiyon yapılan taraf	8 (61.5)	4 (50.0)	1 (100.0)	
Aile öyküsü	Var	4 (30.8)	2 (25.0)	0 (0.0)	0.692
	Yok	9 (69.2)	6 (75.0)	1 (100.0)	

Sürekli ölçümler olan yaş, PASİ skorları ve fark değişkenleri için yan etki bakımından incelendiğinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmadaki bir hastaya ait lokal yan etki 'orta' olarak tespit edilmiştir ve çalışmadaki bu değeri 'hafif' olarak düzenleyip analizlerimizi tekrarladığımızda da sonuçlarda istatistiksel bakımından bir değişiklik gözlenmemiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki PASİ değerlerindeki skorların azalması ile remisyon süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (PASİ 1 'e ait fark için $r=-0.369$, $p=0.078$, PASİ 2'ye ait fark için $r=-0.369$, $p=0.091$).

TARTIŞMA

Psoriasis son dönemlerde deri tutulumu ön planda olan sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmekte olup, yaklaşık olarak üç hastadan birinde eklem tutulumu ve diğer inflamatuvar hastalıklarla birlikte seyretmektedir¹⁷¹. Tümüyle tedavi edilebilen bir hastalık olmaması, kronik seyri ve tek bir ideal tedavi yönteminin olmaması nedeniyle özellikle yaşam kalitesinde belirgin olumsuz etkileri gösterilmiştir. Hastaların %86'sı topikal tedavileri, %60'ı da sistemik tedavileri başarısız olarak nitelendirmektedir². Genel olarak; topikal tedaviler ile yeterli yanıt alınamayan veya vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği durumlarda, sistemik tedavi ajanları uygulanmaktadır². Metotreksat psoriasis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajandır³. Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki göstermektedir.

Çok uzun yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmasına rağmen, literatürde metotreksat etkinliği ile ilgili ilk kontrollü çalışma 2003 yılında yapılmıştır⁶⁶. Günümüze kadar da yayınlanan bildirimler sınırlıdır ve metotreksatın oral kullanımıyla yapılmıştır. Oysa metotreksatın oral kullanımına ek olarak İV, İM ve SK uygulama alternatifleri de olup, uygulama yollarına göre klinik cevabın düzeyi değişmektedir^{70,105-106}. Psoriasis tedavisinde SK uygulanan metotreksatın etkinliği ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Metotreksatın uygulama yolu hakkında genel bir konsensüs yoktur, alışkanlıklara ve kişisel tecrübelerle göre uygulama yolu değişebilmektedir. Özellikle son 10 yıldır yapılan çalışmalar ve bildirimler, haftalık dozun 25 mg'ın üstüne çıkması halinde oral uygulamada ilacın emilimi, etkinliği ve serum konsantrasyonunda anlamlı azalmaların olduğuna dikkat çekmektedir^{71,73-76,105}. Özellikle 25-40 mg/hafta gibi yüksek metotreksat dozlarında oral uygulamaların biyoyararlanımında sınırlanma olduğu, artan dozlarda SK veya parenteral uygulamaya geçiş ile daha iyi etki, daha az yan etki ve artan biyoyararlanım sağlanabileceği gösterilmiştir^{74,76,106}. Bununla birlikte oral kullanım ile GİS toleransı da azalmaktadır⁷². Metotreksatın oral kullanımıyla İM formunun karşılaştırıldığı bir çalışmada oral kullanımda emilimin hızlı fakat İM kullanıma göre %15 daha az olduğu gösterilmiştir¹⁰⁷. Başka bir çalışmada da İM kullanım ile daha iyi etki daha az yan etki gösterilmiştir⁷⁴. Bu ve benzeri çalışmalar oral uygulamaya yanıt vermeyen hastalarda İM uygulamaya geçiş olabileceğine

dikkat çekmektedir. Metotreksatın İM uygulamasında etkinlik, bioyaranım, abzorbisyon açısından üstünlüğü bilinmektedir, aynı şekilde İV yolla kullanımında benzer etkinlik ve özelliklere sahiptir⁷¹. Oral kullanım ile karşılaştırıldığında, SK uygulamada da bioyaranımının arttığı ve etkinliğinde artabileceği belirtilmiştir, bununla birlikte yan etki profilleri benzerdir⁷³.

Bu çalışmadaki simetrik yerleşimli plak tipi psoriasis lezyonları olan 22 hastaya, 8 hafta boyunca haftalık 20 mg metotreksat SK uygulanmıştır. Diz veya dirsek bölgesinden, her seferinde aynı lezyonun altına olacak şekilde SK uygulama yapılmıştır. Çalışmamızda SK uygulama yapılan 22 hastanın hepsinde, hem enjeksiyon yapılan vücut tarafında hem de simetriğindeki tarafta psoriasis lezyonlarında gerileme oldu. Enjeksiyon yapılan vücut tarafında tedavi öncesi ortalama PASİ skoru 10.98'di ve tedavi sonrası 2.36'ya düştü. PASİ skorunda %71'lik bir düzelme kaydedildi. Diğer vücut tarafında da PASİ değeri 10.66'dan, 2.68'e düşerek %66.90'lık bir azalma kaydedildi. Her iki vücut tarafında da anlamlı derecede PASİ düşüşü sağlandı. Yani SK uygulanan metotreksat hem sistemik olarak her iki vücut tarafını etkilemiş, hem de lokal olarak uygulama yapılan tarafta daha etkili olmuştu. Bunu doğrulamak için SK uygulamanın yapıldığı lezyonun ve simetriğindeki lezyonun PASİ skorları ve iyileşme yüzdeleri karşılaştırıldı. Enjeksiyon yapılan lezyonda ve simetriğindeki lezyonda PASİ skorlarının tedavi öncesi-sonrası değerleri arasında anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.0001$). Bununla birlikte iki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında da enjeksiyon yapılan lezyonun PASİ'sindeki azalmanın anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$). Metotreksatın SK uygulamasında kabul edilebilir derecede sistemik etkinliğin yanı sıra, enjeksiyonun yapıldığı alanda simetrik vücut alanına ve simetriğindeki lezyona göre çok daha anlamlı klinik düzelme sağlandığını söyleyebiliriz.

Bize göre çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli bulgu altına enjeksiyon yapılan lezyonun simetriğindeki lezyona göre daha çok iyileşmesiydi. Bu bulgu metotreksatın kısa bir süre de olsa, yüksek konsantrasyonda bulunduğu bölgede daha yüksek etkinlik gösterdiğini göstermektedir, yani lokal etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Şu an için bu lokal etkilerin hangi mekanizma ile gerçekleştiğini bilememekteyiz. Bu lokal etkiler, psoriasis tedavisinde daha az etkili olduğu düşünülen metotreksatın keratinositler üzerine olan antiproliferatif etkisinin yüksek konsantrasyon ile artması ile ilgili olabilir. Ya da metotreksat

yüksek konsantrasyon ile o bölgedeki sitokin ve kemokinleri ve bunların ligandlarını etkileyerek lokal bir immün supresyona sebep oluyor olabilir. Bu bulgudan yola çıkarsak uygulaması kolay olan SC metotreksatın lezyonsuz rastgele bir yerden subkutan enjeksiyonun yerine, direçli plakların altından uygulanması tercih edilmelidir. Hatta tedavi seyrinde daha dirençli lezyonlar tespit edilip, bir sonraki uygulamalar, o lezyonların altından yapılmaya devam edilebilir. Bir diğere alternatif ise metotreksat enjeksiyonlarını rotasyonel olarak her seferinde farklı bir lezyonun altından yapabiliriz, böylece 8 haftada 8 farklı lezyon bu etkiden faydalanabilir. Ya da total metotreksat dozunu bölerek, her büyük ve dirençli lezyonun altına bir miktar metotreksat enjekte edebiliriz, mesela 20mg/hafta uygulama yapacaksak ve hastada 4 dirençli lezyon varsa, bu dozu lezyonların altına 5'er mg enjekte ederek, 4 enjeksiyonla verebiliriz. Ayrıca yine bulgularımızdan yola çıkarak, diğere metotreksat uygulamalarında doz artırımına ihtiyaç duyulan hastalara belki aynı dozu subkutan yolla lezyon altlarına vererek doz artırımına gitmeden hastalığı kontrol altına alabiliriz, böylece doz artımı ile ortaya çıkabilecek potansiyel yan etkilerden de hastayı korumuş olabiliriz. Yine bu uygulama herhangi bir sistemik ya da lokal tedavi sonrası geride kalmış dirençli lezyonlara rotasyonel tedavi şeklinde düşük dozlarda uygulanabilir. Bu tedavilerin yapılandırılabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Biz bu konuda ilk adımı attığımızı inanıyoruz.

Enjeksiyon yapılan vücut tarafında PASİ skorunda ortalama %71.70'lik bir azalma ve hastaların %45.40'ında PASİ 75 elde edildi. Heydendael ve ark. metotreksat ve siklosporin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında 16 hafta tedavi verilen metotreksat grubunda %60 oranında PASİ 75 elde ettiklerini bildirmişlerdir⁶⁶. Svenson ve ark. da metotreksat ve siklosporini plasebo grubu olmaksızın karşılaştırmışlardır⁶⁷. Metotreksat grubunda 12 haftalık tedavi sonunda PASİ skorunda %58 azalma bildirmişlerdir. Siklosporin ile metotreksatın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 16 hafta boyunca, 15 mg/hafta metotreksat kullanımıyla hastaların %66'sında PASİ 75 skoru elde edilmiştir⁶⁸. Saura ve ark. çift kör, kontrollü ve plasebo grubu da olan bir çalışmada metotreksat ve adalimumabı karşılaştırmışlardır⁶⁹. Metotreksat grubunda 16 hafta boyunca ortalama 19 mg/hafta ilaç kullanımıyla %36 hastada PASİ 75 bildirmişlerdir. Bizim elde ettiğimiz %71.7'lik ortalama PASİ azalması Svenson ve ark.'nın %58'lik ortalama PASİ azalmasından daha yüksekti.

Bildirilen bu çalışmaların ikisinde PASİ 75 oranları %66 ve %60 ile bizden daha yüksek, birinde ise %36 ile bizden daha düşüktür. Bizim elde ettiğimiz %45.4 oranındaki PASİ 75 değeri kabul edilebilir yükseklikte olarak yorumlandı. Ayrıca yukarıda bildirilen 4 çalışmanın 3'ünde katılımcıların bir kısmı yan etkilerden dolayı tedaviyi tamamlayamamış ve istatistiksel analize alınmamışlardır. Oysa bizim çalışmamızda bütün hastalar öngörülen tedavi süresini tamamlamışlardır. Bununla birlikte yukarıda bildirilen bütün çalışmalarda 12 veya 16 hafta süreyle tedavi verilirken, biz tedavi süresini 8 hafta ile sınırlandırdık. Bütün parametreler bir arada değerlendirildiğinde uygulama yapılan vücut tarafında elde edilen ortalama PASİ skoru azalması ve PASİ 75 değerlerinin literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Psoriasisde SK metotreksat uygulamasının etkinliği veya diğer uygulama yollarına göre (oral, İV, İM) avantaj-dezavantajları ile ilgili bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Metotreksatın uygulama yollarına göre biyoyararlanım, etkinlik ve yan etkilerinin değerlendirildiği az sayıdaki çalışmalar da RA hastalarında yapılmıştır⁷³⁻⁷⁶.

Metotreksatın SK etkinliğinin oral kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada RA hastalarında %70 düzelleme kriterine göre SK kullanan grupta %41, oral kullanan grupta %33 başarı sağlanmıştır¹⁰⁵. Bu çalışmada yan etki profilleri açısından uygulama yolları arasında bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda SK uygulamanın etkinliği literatürdeki oral metotreksat kullanan hastalarla uyumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızın süresi, karşılaştırma yapılan diğer çalışmalara oranla yarı yarıya daha kısa olmasına rağmen metotreksat etkinliği daha uzun çalışmalarla benzer çıkmıştır. Yukarıda belirtilen diğer 4 çalışmada da tedavi süresini tamamlayamayan, ilaç etkinliğinin düşük çıkmasına neden olacağından dolayı analizlere alınmayan hastalar olmasına rağmen, bizim çalışmamızda hiçbir hastada tedaviyi kesecek ya da ara vermemizi gerektirecek yan etki olmadığı tespit edildi. Yüzeysel subkutan uygulama yapılan bütün hastalar analizlere dahil edildi. Bunun sonucu olarak 22 hastalık çalışmamızda, psoriasisde SK metotreksat ile oral kullanıma paralel etkinlik ve göreceli olarak daha düşük oranda yan etki saptadığımızı söyleyebiliriz.

Çalışmamıza katılan bütün hastalar haftalık laboratuvar ölçümleri ve klinik muayene ile sistemik ve lokal yan etki açısından takip edilmiştir.

Hastaların hiç birinde anormal tetkik sonucuna ve sistemik toksisiteye rastlanmamıştır. Lokal yan etkiler hafif-orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmış, hiçbir hastada şiddetli lokal yan etki saptanmazken, 1 hastada orta, 8 hastada hafif lokal yan etki gözlenmiştir. Hastalarda gözlenen lokal yan etkiler; cinsiyet, uygulama yeri, aile öyküsü, sistemik tedavi öyküsü, klinik iyileşmenin başladığı taraf ve iyileşme düzeyi parametreleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sistemik bir immunsupresif olan metotreksatın SK kullanımında hiçbir hastada tedavinin kesilmesi veya ara verilmesine neden olacak etkilerin olmamasından dolayı, SK uygulamanın psoriasis hastalarında iyi bir şekilde tolere edildiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamıza alınan hastaların hepsi kliniğimizde halen takip edilmektedir. Hastaların tedavi sonrasında, lokal ya da sistemik tekrar tedavi almalarını gerektirecek lezyon çıkışları olana kadar geçen zaman 'remisyon süresi' olarak kaydedilmiştir. Hastalarımızın SK tedavi sonrası hesaplanan ortalama remisyon süreleri 3.2 aydır. Van Dooren-Greeben ve ark. oral metotreksat tedavisiyle takip ettikleri 71 hastanın %45'inde ilk 6 ayda alevlenme belirtmişlerdir¹⁷². Van Dooren-Greeben ve ark. başka bir çalışmada, yine oral metotreksat kullanan 10 psoriasis hastasını remisyon süreleri açısından takip etmişlerdir¹⁷³. Hastaların 3'ü birinci ayda, 5'i ikinci ayda, 1'i 4. ayda ve son hastada 11. ayda tekrar tedavi ihtiyacı gözlenmiştir. Metotreksat uzun yıllardır kullanılan sistemik bir ajan olmasına rağmen psoriasisde remisyon süreleri ile ilgili veri kısıtlıdır. Koo ve Labwohl tarafından sistemik ajanların psoriasisdeki remisyon sürelerinin karşılaştırıldığı derlemede, metotreksat tedavisi sonrası ortalama remisyon süresi 10 hafta olarak bildirilmiştir¹⁷⁴. Bizim çalışmamızda sağlanan 3.2 aylık (14 hafta) remisyon süresi göz önünde bulundurulduğunda psoriasis hastalarında SK metotreksat uygulamasıyla, en az oral yolla kullanım kadar remisyon süresi sağlanabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamıza alınan 22 hasta daha önce sistemik tedavi öykülerine göre 2 gruba ayrıldarak incelendiğinde, iki grubun remisyon süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İlginç olarak daha önce sistemik tedavi alan hastalarda PASİ skorlarındaki düzelleme sistemik tedavi almayanlara göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Bununla ilgili literatür bilgisine ulaşamadık. Ancak, daha önce sistemik tedavi almış hastalarda SK metotreksat rotasyonel tedavi şeması

içinde verildiğinde, daha önce sistemik tedavi almamış hastalardakine oranla daha etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmaya katılan hastalarımıza SK uygulama diz veya dirsek bölgesinden, hep aynı tarafa ve aynı lezyonun altına olacak şekilde yapılmıştı. Enjeksiyon yapılan yere göre (diz veya dirsek) remisyon süreleri, PASİ skorlarındaki düzelme oranları, lokal yan etki gelişimi ve iyileşmenin başladığı vücut tarafı karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Psoriasisde SK metotreksat uygulamasının diz veya dirsekten yapılmasının yukarıda belirtilen parametreler üzerine etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

Metotreksatın SK kullanımı ile elde edilen sistemik etkiye ek olarak enjeksiyon yapılan alanda daha fazla klinik düzelme sağladığını belirtmiştik. Hastaların bir kısmında her iki vücut tarafında eş zamanlı klinik düzelme başlarken, bir kısmında enjeksiyon yapılan vücut tarafında daha önce iyileşme başlamıştı. Hiçbir hastada enjeksiyon yapılmayan vücut alanında klinik düzelmenin daha erken başlamsına rastlanmadı. PASİ skorlarındaki azalma ile klinik düzelmenin başladığı vücut tarafı arasındaki ilişki incelendiğinde korelasyon saptanamamıştır. Enjeksiyon yapılan vücut tarafında iyileşmenin başlaması ile klinik düzelmenin daha iyi olup olmaması arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak uzun süreli remisyon (>4 ay) sağlanan 8 hastanın 6'sında (%75) enjeksiyon yapılan vücut tarafında daha önce klinik düzelme saptanmıştır. Enjeksiyon yapılan tarafta iyileşmenin daha erken başladığı 13 hastanın ortalama remisyon süresi 3.5 ay iken, her iki vücut tarafında eş zamanlı iyileşmenin başladığı 9 hastada ortalama remisyon süresi 2.8 aydı. Metotreksatı SK uyguladığımız psoriasis hastalarında enjeksiyon yapılan vücut tarafında klinik düzelmenin daha hızlı başlamasının daha uzun remisyon süresine işaret edebileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamıza katılan psoriasisli hastalarda aile öyküsü olup olmaması ile PASİ skorlarındaki düzelme karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca hastaların PASİ skorlarındaki azalma oranında remisyon süreleri üzerine herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

Romatoloji ve onkoloji hastalarında yapılan çalışmalar özellikle haftalık 25 mg'ın üzerinde metotreksat dozlarında oral biyoyararlanımın, etkinliğin ve ilaç toleransının azaldığını göstermiştir^{70-76,105}. Hatta oral tedaviye yanıt vermeyen hastalarda İM veya İV uygulamalara geçişin öncelikle düşünülmesi

belirtilmiştir^{76,106}. Metotreksatın SK ve İM uygulamaları arasında etkinlik ve yan etki açısından fark olmadığı da bildirilmiştir¹⁰⁸. Ancak psoriasis tedavisinde SK metotreksat kullanımıyla ilgili olarak literatürde herhangi bir veri yoktur. SK kullanımının haftalık tek seferde olması ve hastanın kendi kendine uygulama yapması da (self-enjeksiyon) tedavinin çekiciliğini arttırmaktadır. Self-enjeksiyon uygulaması, biyolojik ajanların kullanımının artmasıyla tekrar popüler olan ve metotreksat tedavisinde de oral uygulama ile karşılaştırıldığında daha az kullanım hatası bildirilmiş bir kullanım şeklidir^{59,108}. Self-enjeksiyon uygulamaları, haftalık vizitleri aylık kontrollere çevirebilir, böylece hasta konforu, maliyet ve zaman açısından çok daha faydalı olabilmektedir.

Bu çalışmada, psoriasis tedavisinde daha önce kullanılmamış olan SK metotreksatın yüksek hasta uyumu, nadir yan etki gelişimi, oral kullanıma eş değer sistemik etkinliği ve dirençli plaklarda enjeksiyon alanında belirgin olarak artan lokal etkinliği gösterilmiştir. Lezyon altına yapılan SK metotreksatın uygulama alanında daha yüksek konsantrasyonda olmasından dolayı, uygulama yapılan lezyon bölgesinde daha etkili olduğunu düşünmekteyiz. SK uygulamaların, tedavilere direnç gösteren psoriasis lezyonlarının altına olacak şekilde uygulanmasının tedavide daha faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak sistemik tedavilere dirençli plakların varlığında, SK metotreksat uygulamasının tedavide öncelikli basamaklardan biri olabileceğini, uygulamanın dirençli lezyonların altına yapılmasının tedaviye yanıtı arttıracak ve bu açıdan daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

'Simetrik yerleşimli psoriasis plaklarında subkutan metotreksat etkinliği' isimli çalışmamızda 22 hastaya, diz veya dirsek bölgesinden, her seferinde aynı lezyonun altına olacak şekilde SK uygulama yapılan hastalar değerlendirildi. Lezyon altına yüzeysel SK uygulanan metotreksatın sistemik etkinliğini, enjeksiyon yapılan vücut tarafının simetriğindeki tarafa göre yanıtını ve altına enjeksiyon yapılan lezyondaki lokal etkinliğini, simetrik lezyona göre değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

- SK uygulama yapılan 22 hastanın hepsinde, hem enjeksiyon yapılan vücut tarafında hem de simetriğindeki tarafta psoriasis lezyonlarında gerileme oldu. Her iki vücut tarafında da PASİ skorlarında anlamlı derecede azalma sağlandı.
- Metotreksatın SK uygulamasında sistemik etkinliğin yanı sıra, enjeksiyonun yapıldığı alanda simetrik vücut tarafına ve simetriğindeki lezyona göre çok daha anlamlı klinik düzelme sağlandı.
- Yüzeysel SK metotreksat uygulaması sırasında ciddi bir yan etki ile karşılaşılmaı. Hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler.
- Sistemik tedavilere dirençli plakların varlığında, SK metotreksat uygulamasının tedavide öncelikli basamaklardan biri olabileceğini, uygulamanın dirençli lezyonların altına yapılmasının tedaviye yanıtı arttıracakını ve bu açıdan daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 2):57-61.
2. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:434-44.
3. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 2):66-77.
4. Dutz JP, Ho VC. Immunosuppressive agents in dermatology. An update. *Dermatol Clin* 1998;16:235-51.
5. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths, (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. Vol 2. 7th edition. Oxford: Blackwell Science Limited 2004:35.1-35.69
6. Zackheim HS. Subcutaneous administration of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):1008.
7. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26(5):438-47.
8. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:745-764.
9. Christophers E, Murowietz U. Psoriasis. In: Klaus W, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* Vol 1. 7th edition. New York: The Mc Graw Hill Companies. 2008:169-193.
10. Van de Kerkhof PC. Psoriasis In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini RP. *Dermatology* Vol 1. 3rd edition, Philadelphia: Elsevier Limited. 2004:125-151.

11. Braun Falco O, Plewig G, Wollff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2nd edition, Berlin: Springer-Verlag. 2000:585-607.
12. Lyell A. Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:620-622.
13. Kundakcı N. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-224.
14. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:321-5.
15. Sabat R, Philipps S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-798.
16. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998;7:1537-45.
17. Bowcock AM, Barker NJ. The genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:51-56.
18. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clinic Exp Dermatol*. 2001;26:321-325.
19. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997;15:669-675.
20. Kormeili T, Lowe NJ, Yamanuchi PS. Psoriasis immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol* 2004;15:3-15.
21. Norholm-Pederson A. Infections and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1962;32:159-167.
22. Prinz JC. Psoriasis vulgaris-a steril antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-32.
23. Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta Derma Venereol* 2000;80:321-8.
24. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1-11.
25. Obrein M, Koo J. The mechanism of lithium and beta blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;426:5.
26. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.

27. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yangs S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:659-62.
28. Fortes. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1527.
29. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets. Inflamm Allergy* 2004;3(2):137-44.
30. Ergun T. Psoriazisin etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42(2):18-22.
31. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003;295:55-9.
32. Zachariae H, Overgaard Petersen H, Kissmeyer Nielsen F, Lamm L. HLA antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica* 1977;154:73-7.
33. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:470-478.
34. Tuncer S. Psoriyatik artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:32-8.
35. Grover C, Reddy BS, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* 2005;153(6):1153-8.
36. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;7(4):317-21.
37. Yazıcı AC. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(3):31-37.
38. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-24
39. Lever WF, Shaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Lippincot, Philadelphia 1990; pp 156-64.
40. Anadolu Brasie R. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:16-21.
41. Ergun T. Psoriazisin sistemik tedavi kılavuzu: Yöntem seçimi ve izleme ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007;1:8-14.
42. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.

43. Kaya Tİ. Psoriazisin topikal tedavisi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2005;1(3):68-73.
44. Gubner R. Effect of 'aminopterin' on epithelial tissues. *Arch Dermatol* 1983;119:513–24.
45. Weinstein GD. Commentary: three decades of folic acid antagonist in dermatology. *Arch Dermatol* 1983;119:525–7.
46. Wan SH, Huffman DH, Azarnoff DL et al. Effect of route of administration and effusions on methotrexate pharmacokinetics. *Cancer Res* 1974;34:3487–91.
47. Hendel L, Hendel J, Johnsen A et al. Intestinal functional and methotrexate absorption in psoriatic patients. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:491–8.
48. Baird GM, Dossetor JFB. Methotrexate enteropathy (Letter). *Lancet* 1981;i:164.
49. Calvert AH, Bondy PK, Harrap KR. Some observations on the human pharmacology of methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1647–56.
50. Taylor JR, Halprin KM, Levine V et al. Effects of methotrexate *in vitro* on epidermal cell proliferation. *Br J Dermatol* 1983;108:45–61.
51. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26(5):438-47.
52. Jeffes EWB, McCullough JL, Pittelkow MR et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995;104:183–8.
53. Walsdorfer U, Christophers E, Schröder J-M. Methotrexate inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in psoriasis. *Br J Dermatol* 1983;108:451–6.
54. Steward WD, Wallace SM, Runikis JO. Absorption and local action of methotrexate in human and mouse skin. *Arch Dermatol* 1972; 106:357–61.
55. Bjerring P, Beck H-I, Zachariae H et al. Topical treatment of psoriatic skin with methotrexate cream: a clinical, pharmacokinetic, and histological study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66:515–9.

56. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):824-37.
57. Collin B, Srinathan SK, Finch TM. Methotrexate: prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 2008;158:793-800.
58. Fairris GM, Dewhurst AG, White JE *et al.* Methotrexate dosage in patients aged over 50 with psoriasis. *BMJ* 1989;298:801-1.
59. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI *et al.* Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:145-6.
60. Thomas DR, Dover JS, Camp RDR. Pancytopenia induced by the interaction between methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:1005-6.
61. Baker H. Some hazards of methotrexate treatment of psoriasis. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1970;56:111-6.
62. Zachariae H, Sogaard H, Heickendorff L. Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69:241-4.
63. Boffa MJ, Smith A, Chalmer RJG *et al.* Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1996;135:538-44.
64. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, *et al.* Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(52):19057-62.
65. Özarmağan G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(3):68-76.
66. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, *et al.* Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
67. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.

68. Bigby M. A randomized controlled trial of methotrexate and cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2004;140(3):347-9.
69. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
70. Arthur V, Jubb R, Homer D. A study of parenteral use of methotrexate in rheumatic conditions. *J Clin Nurs* 2002;11:256–63.
71. Freeman-Narrod M, Gerstley BJ, Engstrom PF. Comparison of serum concentrations of methotrexate after various routes of administration. *Cancer* 1975;36:1619–24.
72. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:822–31.
73. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(4):645-8.
74. Bingham SJ, Buch H, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology* 2003;42:1009–10.
75. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:86–90.
76. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1232-4.
77. Kazlow DW, Federgrun D, Kurtin S, Lebwohl MG. Cutaneous ulceration caused by methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 2):197-8.
78. Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(3):159-73.
79. Boffa MJ. Methotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(2):196-202.

80. Veien NK, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br J Dermatol* 1977;97:213-6.
81. Malaviya AN, Many A, Schwartz RS. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *Lancet* 1968;2:485-8.
82. Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996;57:326-8.
83. High WA, Fitzpatrick JE. Cytotoxic and Antimetabolic Agents. In: Klaus W, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine Vol 1*. 7th edition. New York. The Mc Graw Hill Companies. 2008:2163-2181.
84. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20(4):216-228.
85. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006;58:473–492.
86. Godfrey C, Sweeney K, Miller K, et al. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:369–376.
87. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005;57:163–172.
88. Oguey D, Kolliker F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:611–614.
89. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998;27:277-292.
90. Rubino FM. Separation methods for methotrexate, its structural analogues and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci* 2001;764(1-2):217-54.
91. Miketova P, Kaemingk K, Hockenberry M et al. Oxidative changes in cerebral spinal fluid phosphatidylcholine during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Biol Res Nurs* 2005;6:187-95.

92. Kimura E, Nishimura K, Sakata K, Oga S, Kashiwagi K, Igarashi K. Methotrexate differentially affects growth of suspension and adherent cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(5):814-25.
93. Kishi T, Tanaka Y, Ueda K. Evidence for hypomethylation in two children with acute lymphoblastic leukemia and leukoencephalopathy. *Cancer* 2000;89:925-931.
94. Hirata S, Matsubara T, Saura R, Tateisbi H, Hirohata K. Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by lowdose methotrexate. *Arthritis Rheum* 1989;32:1065-73.
95. Kane D, Gogarty M, O'leary J, Silva I, Bermingham N, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3286-95.
96. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996;39:1951-1960.
97. Montesinos MC, Desai A, Cronstein BN. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A_{2A} receptor but not A₃ receptor activation in thioglycollate-induced peritonitis. *Arthritis Res* 2006;8:53.
98. Chan ESL, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res* 2002;4:266–273.
99. Montesinos C, Yap JS, Desai A, et al. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the non-selective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine. *Arthritis Rheum* 2000;43:656–663.
100. Neshar G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:571–572.
101. Nielsen CH, Albertsen L, Bendtzen K, Baslund B. Methotrexate induces poly (ADP-ribose) polymerase-dependent, caspase 3-independent apoptosis in subsets of proliferating CD4 T cells. *Clin Exp Immunol* 2007;148:288–295.
102. De Lathouder S, Gerards AH, Dijkmans BA, Aarden LA. Two inhibitors of DNA-synthesis lead to inhibition of cytokine production via a different mechanism. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1089–1100.

103. Yamasaki E, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M. Methotrexate inhibits proliferation and regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by cultured human umbilical vein endothelial cells. *Br J Dermatol* 2003;149(1):30-8.
104. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
105. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):73-81.
106. Osman A, Mulherin D. Is parenteral methotrexate worth trying? *Ann Rheum Dis* 2001;60:432.
107. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl 2):20-5.
108. Arthur AB, Klinkhoff AV, Teufel A. Safety of self-injection of gold and methotrexate. *J Rheumatol* 1999 Feb;26(2):302-5.
109. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:652-9.
110. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1169-74.
111. Brownell I, Strober BE. Folate with methotrexate: big benefit, questionable cost. *Br J Dermatol* 2007;157:213.
112. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
113. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1>.Erişim tarihi: Haziran 2000.
114. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol* 2005;152:405-8.
115. Maruani A, Wierzbicka E, Machet MC, Abdallah-Lotf M, de Muret A, Machet L. Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease

associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(Suppl):69-71.

116. Clarke LE, Junkins-Hopkins J, Seykora JT, Adler DJ, Elenitsas R. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis presenting in the skin. *J Am Acad Dermatol* 2006;56:686-90.
117. Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:341-2.
118. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:888-9.
119. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;59:794-9.
120. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-7.
121. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R151.
122. Yang C-P, Kuo M-C, Guh J-Y, Chen H-C. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *Renal Failure* 2006;28:95-7.
123. Jih DM, Werth VP. Thrombocytopenia after a single test dose of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:349-51.
124. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Pancytopenia after single intradermal infiltration of methotrexate. *J Drugs Dermatol* 2005;4:648-52.
125. Singh YP, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate induced pancytopenia. *Clin Rheumatol* 2007;26:84-7.

126. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, van de Kerkhof PC, vanOijen MG, van Krieken JH, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:805-11.
127. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* 2000;42:531-4.
128. Kent P, Luthra HS, Michet CJ Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1727-31.
129. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
130. Langman G, Dela M, Hall P, Todd G. Role of nonalcoholic steatohepatitis in methotrexate induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1395-401.
131. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111-8.
132. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
133. Erickson A, Reddy V, Vogelgesang S, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology Recommendations for Liver Biopsy in Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-9.
134. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: Are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:391-9.
135. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6:357-63.
136. Brownell I, Strober BE. Folate with methotrexate: big benefit, questionable cost. *Br J Dermatol* 2007;157:213.

137. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
138. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.
139. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, Tatnall F, Schofield JK, Stott DJ. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451-8.
140. Khan S, Subedi D, Chowdhury MM. Use of amino terminal type III procollagen peptide (P3NP) assay in methotrexate therapy for psoriasis. *Postgrad Med J* 2006;82:353-4.
141. Berends MA, van Oijen MG, Snoek J, van de Kerkhof PC, Drenth JP, Han van Krieken J, et al. Reliability of the Roenigk classification of liver damage after methotrexate treatment for psoriasis: a clinicopathologic study of 160 liver biopsy specimens. *Arch Dermatol* 2007;143:1515-9.
142. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, et al. Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279-82.
143. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1013-8.
144. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:758-62.
145. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:46-51.

146. Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24(1):37-45.
147. Stebbins WG, Lebwohl MG. Biologics in combination with nonbiologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther* 2004;17:432-40.
148. Jacob SE, Sergay A, Kerdel FA. Etanercept and psoriasis, from clinical trials to real life. *Int J Dermatol* 2005;44:688-91.
149. Yamauchi PS, Lowe NJ. Etanercept therapy allows the tapering of methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:202-4.
150. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19:22-6.
151. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
152. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, Seigelstein N, Hall B. Congenital abnormalities in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991;325:141-6.
153. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116:215-7.
154. French AE, Koren G. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Family Phys* 2003;49:577-8.
155. Grunewald S, Paasch U, Glander HJ. Systemic dermatological treatment with relevance for male fertility. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:15-21.
156. Estop AM, Cieply K, Van Kirk V, Levinson F, Buckingham R. Sperm chromosome studies in patients taking low dose methotrexate. *Am J Hum Genet* 1992;51:314.
157. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999;92:551-63.
158. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Haematol* 1991;36:243-8.

159. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28:352-6.
160. Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J* 1971;2:1076-7.
161. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-92.
162. Feldcamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993;47:533-9.
163. Donnenfeld AE, Pastuszak AP, Salkoff-Noah J, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
164. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316-40.
165. Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(Suppl):126-8.
166. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and Sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:450-8.
167. Tracy TS, Krohn K, Jones DR, Bradley JD, Hall SD, Brater DC. The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:121-5.
168. Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarothai N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1179-86.
169. Williams WM, Chen TS, Huang KC. Effect of penicillin on the renal tubular secretion of methotrexate in the monkey. *Cancer Res* 1984;44:1913-7.

170. Najjar TA, Abou-Auda HS, Ghilzai NM. Influence of piperacillin on the pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:423-8.
171. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
172. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;130(2):204-10.
173. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Termoshuizen F, van de Kerkhof PC. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis: evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:393-6.
174. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):51-9.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AC** : Akciğer
- ACR** : American College of Rheumatology, Amerikan Romatoloji Birlięi
- AICAR** : Aminoimidazol karboksamid ribozil 5 fosfat
- CDC** : Centers of Disease Control and Prevention, Hastalıkları Kontrol Etme ve Önleme Merkezi
- DHFR** : Dihidrofolat redüktaz
- FDA** : U.S. Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
- GAR** : Glisinamid ribozil 5 fosfat
- GİS** : Gastrointestinal sistem
- HIV** : Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
- İM** : İntramuskuler
- İV** : İntravenöz
- KC** : Karaciğer
- Kİ** : Kemik iliği
- MCV** : Mean corpuscular volüm, ortalama eritrosit hacmi
- NASH** : Nonalkolik steatohepatitis
- NSAİİ** : Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar
- PASİ** : Psoriasis alan şiddet indeksi
- PIIINP** : Prokollajen 3'ün amino terminal peptidi
- PPD** : Purfiriye protein derivesi
- PRP** : Pitriazis rubra pilaris
- PV** : Psoriasis vulgaris
- RA** : Romatoid artrit
- SK** : Subkutan
- THF** : Tetrahidro folat

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Metotreksatın dermatolojide kullanımı).....	19
Tablo 2 (Hematolojik toksisite için risk faktörleri)	26
Tablo 3 (Hepatotoksisite için risk faktörleri)	29
Tablo 4 (Metotreksat toksisitesini arttırabilecek ilaçlar) ..	34
Tablo 5 (Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları)	39
Tablo 6 (PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	40
Tablo 7 (Sistemik tedavi alıp almamalarına göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	41
Tablo 8 (Enjeksiyon yapılan yere göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	41
Tablo 9 (Enjeksiyon yapılan yere göre iyileşme yeri ve yan etki oluşumuna ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	42
Tablo 10 (İyileşme başlayan tarafa göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	43
Tablo 11 (Aile öyküsüne göre PASİ şiddet skorlarına ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	44
Tablo 12 (Lokal yan etki gelişimine göre kategorik değişkenlere ait tanıtıcı istatistikler ve p değerleri)	45

EK-1. Hastaların klinik verileri ve demografik bilgilerine ait veriler

Hasta	Cins	Yaş	Hastalık süresi (yıl)	İyileşmeye başlayan taraf	Remisyon süresi (ay)	Aile öyküsü	Lokal yan etki	Uygulama yeri	Sistemik yan etki
1	K	42	5	Enjeksiyon tarafı	4	Yok	Yok	Diz	Yok
2	K	52	6	Enjeksiyon tarafı	2	Yok	Hafif	Diz	Yok
3	K	30	3	Her iki tarafta eş zamanlı	2	Yok	Hafif	Dirsek	Yok
4	E	43	17	Her iki tarafta eş zamanlı	2	Var	Yok	Dirsek	Yok
5	K	38	12	Enjeksiyon tarafı	2	Var	Yok	Diz	Yok
6	E	34	5	Enjeksiyon tarafı	6	Var	Hafif	Dirsek	Yok
7	E	39	12	Enjeksiyon tarafı	2	Var	Yok	Diz	Yok
8	E	53	4	Enjeksiyon tarafı	2	Yok	Hafif	Dirsek	Yok
9	E	62	49	Her iki tarafta eş zamanlı	2	Yok	Yok	Dirsek	Yok
10	E	49	4	Enjeksiyon tarafı	6	Yok	Hafif	Dirsek	Yok
11	K	29	2	Her iki tarafta eş zamanlı	2	Yok	Orta şiddetli	Dirsek	Yok
12	E	45	17	Enjeksiyon tarafı	1	Yok	Hafif	Diz	Yok
13	E	28	8	Enjeksiyon tarafı	6	Var	Yok	Diz	Yok
14	K	21	10	Her iki tarafta eş zamanlı	6	Yok	Yok	Dirsek	Yok
15	E	60	35	Her iki tarafta eş zamanlı	2	Yok	Yok	Diz	Yok
16	K	33	11	Enjeksiyon tarafı	2	Yok	Yok	Dirsek	Yok
17	E	55	2	Her iki tarafta eş zamanlı	1	Yok	Hafif	Dirsek	Yok
18	E	20	6	Her iki tarafta eş zamanlı	6	Var	Yok	Diz	Yok
19	E	49	4	Enjeksiyon tarafı	6	Yok	Yok	Dirsek	Yok
20	E	40	17	Enjeksiyon tarafı	6	Yok	Yok	Diz	Yok
21	E	65	11	Her iki tarafta eş zamanlı	2	Yok	Hafif	Diz	Yok
22	E	55	14	Enjeksiyon tarafı	1	Yok	Yok	Diz	Yok

EK-2. Hastaların hesaplanan 'vücut PASİ' değerlerine ait veriler.

Hasta	PASİ 1 önce	PASİ 1 sonra	PASİ 1 düzelme (yüzde)	PASİ 2 önce	PASİ 2 sonra	PASİ 2 düzelme (yüzde)
1	10,50	1,40	% 86,6	7,30	1,40	% 80,8
2	4,90	1,00	% 79,6	4,90	1,40	%71,4
3	7,50	2,00	% 80,1	6,20	2,00	%86,9
4	16,80	2,00	% 67,5	16,80	2,20	%61,1
5	8,00	2,60	% 83,8	7,20	2,80	%83,8
6	6,60	1,60	% 74,5	6,60	2,20	%64,9
7	7,00	2,00	% 85,5	7,00	2,80	%86,0
8	7,40	1,20	% 86,8	7,40	1,20	%84,8
9	10,20	2,60	% 88,7	7,40	2,60	%86,0
10	7,60	1,60	% 71,9	7,60	2,20	%71,9
11	29,60	4,30	% 54,0	30,80	4,30	%46,0
12	29,70	3,90	% 71,4	29,70	4,50	%60,7
13	5,70	1,60	% 90,4	5,70	2,00	%87,9
14	4,30	2,10	% 73,3	4,30	2,20	%67,7
15	22,20	2,50	% 75,7	22,20	3,10	%66,6
16	6,80	2,60	% 71,4	6,80	2,80	%60,0
17	6,80	2,80	% 78,9	6,80	2,80	%71,0
18	8,90	2,50	% 71,9	8,90	2,50	%64,9
19	5,00	2,30	% 51,2	5,00	2,70	%48,8
20	5,60	1,60	% 61,8	5,60	2,20	%58,8
21	24,00	2,30	% 58,8	24,00	2,90	%58,8
22	6,40	5,40	% 15,6	6,40	6,20	%3,1

EK-3. Hastaların hesaplanan 'lezyon PASİ' değerlerine ait veriler.

Hasta	Lezyon PASİ 1 önce	Lezyon PASİ 1 sonra	Lezyon PASİ 1 düzeltme (yüzde)	Lezyon PASİ 2 önce	Lezyon PASİ 2 sonra	Lezyon PASİ 2 düzeltme (yüzde)
1	9,60	0,60	% 93,70	6,40	0,60	% 90,60
2	4,00	0,40	% 90,00	4,00	0,80	% 80,00
3	3,60	0,40	% 88,80	3,60	0,80	% 77,70
4	2,40	0,80	% 66,60	1,60	1,0	% 60,00
5	4,80	0,00	% 100,0	4,80	0,00	% 100,0
6	0,80	0,40	% 50,00	0,80	0,40	% 50,00
7	14,40	2,0	% 86,10	14,40	2,0	% 86,10
8	5,60	1,0	% 82,10	5,60	1,2	% 78,50
9	4,20	0,50	% 88,00	4,20	0,70	% 83,30
10	2,40	0,70	% 70,80	2,40	0,70	% 70,80
11	1,60	0,70	% 56,20	1,60	0,70	% 56,20
12	4,00	0,70	% 82,50	4,00	1,0	% 75,00
13	8,40	0,70	% 91,60	8,40	1,0	% 88,00
14	1,00	0,40	% 60,00	1,00	0,40	% 60,00
15	5,60	0,60	% 89,20	5,60	1,0	% 82,10
16	1,40	0,60	% 57,10	1,40	0,80	% 42,80
17	2,00	0,40	% 80,00	2,00	0,60	% 70,00
18	4,00	0,60	% 90,00	4,00	0,80	% 80,00
19	1,00	0,60	% 40,00	1,00	0,60	% 40,00
20	4,80	1,60	% 66,60	4,80	1,60	% 66,60
21	5,60	1,40	% 75,00	5,60	1,40	% 75,00
22	4,80	3,60	% 25,00	4,80	4,00	% 16,60