

Simetrik Psoriatik Plaklarda Subkutan Metotrexatın Etkinliği

Efficacy of Subcutaneous Methotrexate in Symmetrical Psoriatic Plaques

Öz

Giriş: Psoriazis etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, inflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Genel olarak; lokal tedaviler ile yeterli yanıt alınamayan veya vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği durumlarda, sistemik tedavi ajanları uygulanmaktadır. Metotreksat psoriazis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ajandır.

Amaç: Çalışmamızda simetrik yerleşimli psoriazis lezyonlarında SK uygulanan metotreksat etkinliğini, uygulama yapılan vücut tarafının ve altına uygulama yapılan lezyonun simetriğindeki tarafa ve lezyona göre yanıtını değerlendirmeği amaçladık.

Materyal-Method: Çalışmaya simetrik yerleşimli plak tipi psoriazis lezyonları ile başvuran 22 psoriazis hastası (15 E,7 K) dahil edildi. Hastalara 20 mg/hafta dozunda, toplam 8 hafta lezyon altına subkutan metotreksat tedavisi uygulandı. Uygulama yapılan vücut tarafının ve diğer tarafın; tedavi öncesinde ve sonrasındaki 'psoriazis alan şiddet indeksi' (PASİ) skoru hesaplandı ve kaydedildi.

Sonuçlar: PASİ skorları incelendiğinde enjeksiyon yapılan vücut tarafında (PASİ 1) tedavi öncesi 10.98, tedavi sonrası 2.36 ve simetriğindeki vücut tarafında (PASİ 2) tedavi öncesi 10.66, tedavi sonrası 2.68 idi. Her iki grupta tedavi öncesi PASİ skoru yüksek iken tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunan azalma vardı ($p<0.0001$). PASİ 1'de ortalama azalma %71.79, PASİ 2'de %66.90 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları açısından enjeksiyon yapılan vücut tarafı ve simetriğindeki taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.0001$).

Sonuç: Sonuç olarak 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.

¹Dr. Ulaş GÜVENC,

²Dr. Tamer İrfan KAYA

Medikal Park Mersin Hastanesi, Dermatoloji Bölümü,¹

Mersin Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı,²

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Dr. Ulaş Güvenç

Medikal Park Mersin Hastanesi, Dermatoloji Bölümü Mersin

Tel/phone: +90 324 422 30 00

E-mail:erdinçterzi@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Psoriasis, subkutan enjeksiyon, metotreksat

Keywords:

Psoriasis, subcutaneous injection, methotrexate

Geliş Tarihi - Received

02/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted

01/02/2019

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic and recurrent skin disease characterized by inflammation and hyperproliferation, the etiology of which is unknown. Generally; In cases where more than 10% of body surface area is affected or not responding sufficiently with local treatments, systemic treatment agents are applied. Methotrexate is the most commonly used systemic agent in the treatment of psoriasis.

Aim: In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of methotrexate applied SK in the symmetrically located psoriasis lesions, the response of the applied body side and under the applied lesion to the symmetry side and lesion.

Materials and Methods: 22 psoriasis patients (15 E, 7 K) who presented with symmetric plaque type psoriasis lesions were included in the study. Patients received subcutaneous methotrexate treatment at a dose of 20 mg / week for a total of 8 weeks. The applied side of the body and the other side; The 'psoriasis field intensity score (PASI) before and after treatment was calculated and recorded.

Results: When PASI scores were examined, it was 10.98 pre-treatment (PASI 1), 2.36 after the treatment and the body side (PASI 2) at the symmetry of the body (PASI 2) before the treatment and 10.66 after the treatment, and 2.68 after the treatment. There was a statistically significant decrease in PASI score before the treatment in both groups ($p < 0.0001$). The mean decrease in PASI 1 was 71.79% and PASI 2 was 66.90%. There was a statistically significant difference between PASI scores before and after treatment ($p < 0.0001$).

Conclusion: In conclusion, in the presence of systemic treatment-resistant plaques, we believe that application of SC methotrexate may be one of the primary steps in the treatment, and that application of the application under resistant lesions will increase the response to treatment and further studies should be performed in this respect.

Giriş

Psoriasis etiolojisi 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 etkileyebilmektedir (1).

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 alınmayan veya vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği durumlarda, sistemik tedavi ajanları uygulanmak-

tadır (2). Metotreksat psoriasis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ajandır (3).

Bir folat antagonisti olan metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engellemekte, hücre siklusunu S fazında durdurarak hücre ölümüne neden olmaktadır (4). İmmüsupresif 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 verilmiştir (5). 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 bulunmaktadır (6). Genel olarak psoriasis hastalarında %80 oranında yanıt alınan metotreksat etkili ve güvenli bir sistemik ajan olarak kabul edilmektedir (7). Ancak ilacın uygulama yollarına göre (oral, İV, İM veya SK) tedaviye yanıt değişebilmektedir (8-10). Psoriasis tedavisinde SK uygulanan metotreksatın etkinliği ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır.

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.

Metotlar

Hastalar ve Çalışma Dizayını

Çalışmamıza Mayıs 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, dermatoloji Polikliniğine simetrik yerleşimli plak tipi psoriasis lezyonları ile başvuran 22 psoriasis hastası (15 E,7 K) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların son 2 aydır herhangi bir tedavi almamış ve 18 yaşını doldurmuş olmasına dikkat edildi. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara 01.06.2008 ve 01.06.2009 tarihleri arasında 20 mg/hafta dozunda, toplam 8 hafta lezyon altına subkutan metotreksat tedavisi uygulandı. Haftalık uygulamalar vücudun aynı tarafına ve aynı lezyonun altına yapıldı. Diz veya dirsek bölgesinden, lezyon altına olacak şekilde SK uygulama, deriye dik olarak 26 Gauge iğne ile 6mm derinliğe uygulandı. Bütün enjeksiyonlarda mililitresinde 10 mg metotreksata eşdeğer oranda, metotreksat disodyum içeren 2 ml'lik solüsyonlar (*Metobject®*, *Medac GmbH, Hamburg, Almanya*) kullanıldı. Bu hastaların takip ve tedavileri hep aynı doktor tarafından yapıldı ve kaydedildi. Çalışma protokolümüz Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu

tarafından onaylanmıştır ve çalışmaya dahil edilen bütün hastalara yazılı bilgilendirme formu imzalatılmıştır.

Değerlendirme

Uygulama yapılan vücut tarafının ve diğer tarafın; tedavi öncesinde ve sonrasındaki 'psoriasis alan şiddet indeksi' (PASİ) skoru hesaplandı ve kaydedildi. Her hasta için iyileşmenin başladığı vücut tarafı not edildi. 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 yapıldı, fakat hiçbir hastada anormal laboratuvar değerlerine rastlanmadı. Hastaların yapılan haftalık kontrollerinde enjeksiyon yerindeki ağrı, morarma gibi lokal yan etkiler hafif, orta, şiddetli veya hiç yok şeklinde kaydedildi. Hastalar tedavi sonrasında, aylık kontrollerde değerlendirilip, remisyon süreleri de not edildi. 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. 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. PASİ değerlerinde ortalama düzelme yüzdelerinin yanı sıra %75 ve üzeri düzelmeyi ifade eden PASİ 75 skorları dikkate alındı.

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.

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları.

| | | Sayı | Oran |
|---------------------------|---------------------------------------|------|-------|
| Cinsiyet | Erkek | 15 | %68.2 |
| | Kadın | 7 | %31.8 |
| İyileşme | Her 2 tarafta eş zamanlı | 9 | %40.9 |
| Tarafı | Enjeksiyon yapılan taraf ta daha önce | 13 | %59.1 |
| Ortalama ± Standart Sapma | | | |
| Yaş | 42.8 ± 12.9 | | |
| Hastalık Süresi | 11.5 ± 11.2 | | |

PASİ şiddet skorlarının tedavi 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 kare ve Likelihood ratio ki-kare testi kullanılarak test edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmamıza dahil edilen 22 kişinin 15'i erkek (%68.2), 7'si kadındı (%31.8). Hastalarımızın yaş ortalamaları 42.8 ve ortalama hastalık süreleri 11.5 yıl idi. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları tablo 1'de verilmiştir. Dokuz hastada (%40.9) her iki vücut yarısında eş zamanlı iyileşme başlarken 13 hastada (%59.1) enjeksiyon yapılan vücut tarafında daha önce iyileşme başladı. Hiçbir hastamızda enjeksiyon yapılmayan vücut tarafında iyileşme daha önce başlamadı. 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 anlam-

Tablo 2. PASİ şiddet skorlarına ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri.

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

lı 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.

PASİ skorları incelendiğinde enjeksiyon yapılan vücut tarafında (PASİ 1) tedavi öncesi 10.98, tedavi sonrası 2.36 ve simetriğindeki vücut tarafında (PASİ 2) tedavi öncesi 10.66, tedavi sonrası 2.68 idi. Her iki grupta tedavi öncesi PASİ skoru yüksek iken tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunan azalma vardı ($p<0.0001$). PASİ 1'de ortalama azalma %71.79, PASİ 2'de %66.90 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları açısından enjeksiyon yapılan vücut tarafı ve simetriğindeki taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.0001$). Tanıtıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Enjeksiyon yapılan lezyonların ortalama PASİ skoru (PASİ lezyon 1) tedavi öncesi 4.36, tedavi sonrası 0.85 ve simetriğindeki lezyonların ortalama PASİ skoru (PASİ lezyon 2) 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 ($p<0.0001$). PASİ lezyon 1'de ortalama azalma %74.06, PASİ lezyon 2'de %69.50 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası PASİ skorları açısından enjeksiyon yapılan lezyon ve simetriğindeki lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.0001$). Tanıtıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri Tablo 2'de verilmiştir. 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.

Tartışma

Metotreksat psoriasis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajandır (3). 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 yapılmıştır (11). Günümüze kadar yapılan çalışmalar da sınırlı olup, metotreksatın oral kullanımını esas alınmıştır. Oysa metotreksatın oral kullanımına ek olarak İV, İM ve SK uygulama alternatifleri de olup, uygulama yollarına göre klinik cevabın düzeyi değişmektedir (8-10). Psoriasis tedavisinde SK uygulanan metotreksatın etkinliği ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Metotreksatın uygulama yolu hakkında genel bir konsensüs yok-

tur, alışkanlıklara ve kişisel tecrübelerle göre uygulama yolu değişebilmektedir.

Romatoloji ve onkoloji hastalarında yapılan çalışmalar özellikle haftalık 25 mg'ın üzerindeki metotreksat dozlarında oral biyoyararlanımın, etkinliğin ve ilaç toleransının azaldığını göstermiştir (8-9,12-17). Hatta oral tedaviye yanıt vermeyen hastalarda İM veya İV uygulamalara geçisin öncelikle düşünülmesi önerilmiştir (10,16). Metotreksatın SK ve İM uygulamaları arasında etkinlik ve yan etki açısından fark olmadığı da bildirilmiştir (18). Oral kullanım ile karşılaştırıldığında, SK uygulamada da biyoyararlanımının arttığı ve etkinliğinde artabileceği belirtilmiştir, bununla birlikte yan etki profilleri benzer bulunmuştur (17). 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 (self-enjeksiyon), tedavinin çekiciliğini de arttırmaktadır. Self-enjeksiyon uygulaması, biyolojik ajanların kullanımının artmasıyla tekrar popüler olan ve metotreksat tedavisinde de oral tedavi ile karşılaştırıldığında daha az kullanım hatası bildirilmiş bir uygulama şeklidir (18-19). Self-enjeksiyon uygulamaları, haftalık ziyaretleri aylık kontrollere çevirerek hasta konforu, maliyet ve zaman açısından çok daha faydalı olabilmektedir.

Çalışmamızda SK uygulama yapılan 22 hastanın hepsinde, 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 ($p<0.0001$). Yani SK uygulanan metotreksat hem sistemik olarak her iki vücut tarafını etkilemiş, hem de lokal olarak uygulama yapılan tarafta daha etkili olmuştu. Ayrıca enjeksiyonun yapıldığı lezyondaki iyileşme simetriğindeki lezyondan daha fazlaydı. Metotreksatın SK uygulamasında kabul edilebilir derecede sistemik etkinliğin yanı sıra, enjeksiyonun yapıldığı alanda simetrik vücut alanına ve simetriğindeki lezyona göre daha anlamlı klinik düzelmeye sağlandığını söyleyebiliriz.

Heydendael ve ark. metotreksat ve siklosporin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında 16 hafta tedavi verilen metotreksat grubunda %60 oranında PASİ 75 elde ettiklerini bildirmişlerdir (11). Svenson ve ark. da metotreksat ve siklosporini plasebo grubu olmaksızın karşılaştırmışlardır (20). 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 edilmiştir (21). Saura ve ark. çift kör, kontrollü ve plasebo grubu da olan bir çalışmada metotreksat ve adalimumabı karşılaştırmışlardır (22). 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. 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 değerini kabul edilebilir yükseklikte olarak yorumladık. Ayrıca yukarıda bildirilen bütün çalışmalarda 12 veya 16 hafta süreyle tedavi verilirken, bizim tedavi süremiz 8 hafta ile sınırlıydı. Bütün parametreler bir arada değerlendirildiğinde uygulama yapılan vücut tarafında elde edilen ortalama PASİ skoru azalması ve PASİ 75 değerleri literatür bilgileri ile uyumlu idi.

Kliniğimizde SK metotreksat tedavisi alan hastaların hiç birinde, tedavinin kesilmesi veya ara verilmesine neden olan yan etkilere rastlanmadı. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda ise sistemik yan etkilere bağlı olarak tedaviyi tamamlayamayan hastalar bildirilmiştir(11,20,21). Psoriaziste SK metotreksat uygulamasının,oral kullanıma paralel etkinlik gösterdiğini ve oldukça güvenli olduğunu söyleyebiliriz.

Metotreksat uzun yıllardır kullanılan sistemik bir ajan olmasına rağmen psoriaziste remisyon süreleri ile ilgili veri kısıtlıdır. Koo ve Labwohl tarafından sistemik ajanların psoriazisteki remisyon sürelerinin karşılaştırıldığı derlemede, metotreksat tedavisi sonrası ortalama remisyon süresi 10 hafta olarak bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda sağlanan 3.2 aylık (14 hafta) remisyon süresi göz önünde bulundurulduğunda psoriazis hastalarında SK metotreksat uygulamasıyla, en az oral yolla kullanım kadar remisyon süresi sağlanabileceğini 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 gösterdiğine işaret etmektedir, yani lokal etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Şu an için bu lokal etkilerin hangi mekanizma ile gerçekleştiğini bilememekteyiz. Bu lokal etkiler; psoriazis tedavisinde daha az etkili olduğu düşünülen, metotreksatın keratinositler üzerine olan antiproliferatif etkisinin, yüksek konsantrasyon ile artması ile ilgili olabilir. Ya da metotreksat yüksek konsantrasyonu ile o bölgedeki sitokin ve kemokini ve bunların ligandlarını etkileyerek lokal bir immün supresyona sebep oluyor olabilir. Bu bulgudan yola çıkarsak

uygulanması kolay olan SK metotreksatın lezyonsuz rastgele bir yerden subkutan enjeksiyonun yerine, dirençli plakların altından uygulanması tercih edilebilir.Hatta tedavi sırasında daha dirençli lezyonlar tespit edilip, bir sonraki uygulamalar, o lezyonların altından yapılmaya devam edilebilir. Bir diğer 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. Örneğin 20mg/hafta uygulama yaparsak ve hastada 4 dirençli lezyon varsa, bu dozu lezyonların altına 5'er mg enjekte ederek, 4 enjeksiyonla verebiliriz. Ayrıca yine bulgularımızdan yola çıkarak, diğer 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 attığımıza inanıyoruz.

Sonuç

Bu çalışmada, psoriazis 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 psoriazis 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 arttıracığını 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 Der-*

- matol* 2005;52:434-44
3. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeli 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 2004:35.1-35.6.
 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. Arthur V, Jubb R, Homer D. A study of parenteral use of methotrexate in rheumatic conditions. *J Clin Nurs* 2002;11:256-63.
 9. 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.
 10. Osman A, Mulherin D. Is parenteral methotrexate worth trying? *Ann Rheum Dis* 2001;60:432.
 11. 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.
 12. Freeman-Narrodd M, Gerstley BJ, Engstrom PF. Comparison of serum concentrations of methotrexate after various routes of administration. *Cancer* 1975;36:1619-24.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuij 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.
 18. Arthur AB, Klinkhoff AV, Teufel A. Safety of self-injection of gold and methotrexate. *J Rheumatol* 1999 Feb;26(2):302-5.
 19. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI et al. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:145-6.
 20. 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.
 21. Bigby M. A randomized controlled trial of methotrexate and cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2004;140(3):347-9.
 22. 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.
 23. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):51-9.