

## Metotreksat Verilen Psoriasis Vulgaris Hastalarına Folik Asit Desteği Gerekli mi?

### Is Folic Acid Supplementation Necessary for Patients Treated with Methotrexate?

Ayşe Pınarbaşı, Ayşe Akman, Ertan Yılmaz, Erdal Başaran  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji, Anabilim Dalı, Antalya

**Amaç:** Bu çalışma, metotreksat tedavisine folik asit eklenmesinin, metotreksata bağlı gelişebilen yan etkilerin sıklığını ve metotreksatın psoriazisteki etkinliğini azaltıp azaltmayacağını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Açık, kontrollü ve rastgele olarak planlanan çalışmaya, sistemik metotreksat tedavisine uygun, psoriasis vulgaris tanılı 42 hasta alındı. Tüm hastalara, 12 saat arayla 3 bölünmüş dozda toplam 15-22,5 mg/hafta oral metotreksat verildi. Rastgele olarak folik asit grubuna alınan hastalara tedavi dışındaki 5 günde 5 mg/gün folik asit desteği verildi. Hastalar 2 haftalık aralarla ayrintılı olarak yan etki ve klinik yanıt açısından kontrol edildi. Klinik etkinliğin değerlendirmesi PASI ile yapıldı.

**Bulgular:** Folik asit alan ve almayan hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Başlangıçta  $p=0.886$ , 8. haftada  $p=0.668$ ). Çalışmayı tamamlayan 33 hastanın 26'sında (%79) metotreksat kullanımına bağlı yan etki gelişti. Folik asit almayan grupta, deri-mukoza, hematolojik ve sistemik yan etkiler folik asit desteği alan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.005$ ).

**Sonuç:** Metotreksat tedavisi verilen psoriasis vulgarisli hastalarda metotreksatın verilmediği günlerde 5 mg/gün dozunda folik asit desteği tedavi etkinliğini değiştirmeden yan etki riskini azaltacaktır. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2008; 2: 39-42*)

**Anahtar kelimeler:** Metotreksat, psoriasis vulgaris, folik asit, tedavi etkinliği ve yan etki

#### Abstract

**Objective:** The present open, controlled and randomized study aims to determine whether adding folic acid in the methotrexate treatment would reduce the side effects of methotrexate and its effect on psoriasis.

**Methods:** Forty-two patients with psoriasis vulgaris were included in the study. All patients received 15-22.5 mg/week/po methotrexate, every 12 hours in 3 divided doses. Folic acid was given as 5 mg/day for the remaining 5 days of the week to the patients randomly allocated in the FA group. All patients were examined for clinical response and side effects, every 2 weeks. Clinical efficacy was evaluated by PASI.

**Results:** No significant difference was found between the folic acid group and the group given no folic acid in terms of methotrexate efficacy ( $p=0.886$  at baseline,  $p=0.668$  at 8 weeks). Side effects were detected in 26 (79%) patients completed the study. Mucocutaneous, hematologic and systemic side effects were found to be statistically significant in the non-folic acid group ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.005$ , respectively).

**Conclusions:** Our results show that folic acid supplementation in patients with psoriasis receiving methotrexate reduces the risk of side effects without compromising the efficacy of the treatment. (*Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 39-42*)

**Key words:** Methotrexate, psoriasis vulgaris, folic acid, efficacy of treatment and side effect

#### Giriş

Folik asit (FA) antagonisti bir immünosupresif ilaç olan metotreksat, psoriasis tedavisindeki etkinliği iyi bilinen bir sistemik ajandır. Metotreksat tedavisinin kesil-

mesindeki ana neden özellikle hepatik ve hematolojik sistemde ortaya çıkan yan etkilerdir. Metotreksat tedavisine kısa süreli ara verilmesi, doz azaltımı ya da FA'nın tedaviye eklenmesi ile gastrointestinal ve hematolojik sistem üzerindeki yan etkilerde genellikle düzelme iz-

lendiği bildirilmiştir (1,2). Ancak, FA eklenmesi ile metotreksatın etkinliğinin azalacağına dair görüşler de vardır (3). Literatürde psoriasisli olgularda metotreksat tedavisine ek olarak FA kullanımı ile ilgili araştırmalar sınırlıdır (4,5). Düşük doz metotreksat tedavisine FA eklenmesi teorik olarak kabul edilebilir olmasına rağmen henüz bu konuda alınmış ortak bir karar yoktur. Rastgele, kontrollü olarak planlanan bu çalışma; metotreksat tedavisine haftanın 5 günü (metotreksat tedavisinin uygulanmadığı günlerde) FA eklenmesinin, metotreksata bağlı gelişebilen mukokütanöz, gastrointestinal, hepatik, renal ve hematolojik yan etkileri azaltıp azaltmayacağını saptamak amacıyla planlanmıştır. Bunun yanında, FA'nın, metotreksatın psoriasisteki etkinliğini azaltıp azaltmayacağı da değerlendirilecektir.

## Yöntemler

Çalışmaya vücut tutulum alanı %20 ya da üzerinde olan, fototerapi, PUVA ve retinoidlere cevapsız 42 psoriasis vulgarisi olgu alındı. Yapılan değerlendirmelerde metotreksat tedavisinin kontrendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar rastgele, ardışık olarak FA alan ve FA almayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara tedavinin yan etkileri anlatıldı ve tedavi boyunca uyacakları kurallarla ilgili sözlü ve yazılı bilgi verildi ve onamları alındı. Metotreksat tedavisi 15-22,5 mg/hafta (2 gün içinde, 3'e bölünmüş olarak, 5 veya 7,5 mg dozda) dozunda tüm hastalara başlandı. FA 5 mg/gün dozda ve metotreksat tedavisinin uygulanmadığı günlerde (haftanın 5 günü) verilecek şekilde planlandı. Psoriasis etki edebilecek sistemik veya topikal başka bir ilaç tedaviye eklenmedi. Hastalar tedavi öncesinde ve tedavinin 2., 4., 6., 8., 10., 12., 14., 16. haftalarında aynı hekim tarafından muayene edildi. Hastalığın klinik şiddeti ve seyri, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skoru esas alınarak değerlendirildi (6). Metotreksatın neden olabileceği; derimukoza, gastrointestinal, hepatik, renal ve hematopoetik sistem yan etkileri, ayrıntılı öykü, sistemik ve dermatolojik muayene bulguları ile hematolojik ve biyokimyasal tetkik sonuçlarına göre kayıt edildi. Başlangıçta tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, kan üre azotu, idrar analizi, yaşlı hastalarda kreatinin klirensi, AST, ALT, alkalen fosfataz, bilirubin, albümin ve hepatit A, B, C testleri istendi. Takiplerde tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, kan üre azotu, idrar analizi, AST, ALT, alkalen fosfataz, bilirubin testleri istendi. PASI skorlarının tedavi öncesine göre %95 azalması tam iyileşme olarak kabul edildi. İzlemde %26-94 arasındaki iyileşme kısmi yanıt olarak değerlendirildi. Klinik yanıtı paralel olarak metotreksat dozu tedricen azaltılarak, yeni lezyon çıkışının gözlenmediği en düşük dozda (2,5-5 mg/hafta), 4 ay devam edildi. Ancak, FA tedavisi metotreksat kesilinceye kadar aynı şekilde uygulandı. 2 aylık metotreksat tedavisine karşın PASI skoru azalması %25'ten az olan hastalar metotreksat tedavisine yanıtız kabul edildi. Tedavi sonlandırıldıktan sonra hastalar 6 ay süreyle takip edildi. İstatistiksel değerlendirmede, her grubun kendi içindeki değişimler için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; gruplar arasındaki fark için student-t testi ve gruplar arasında cinsiyet ile deri-mukoza, gastrointestinal ve hematolojik yan etki farkları için ise ki-kare testi kullanıldı.

## Bulgular

Tedaviyi tamamlayan FA alan grupta 19 ve FA almayan grupta 14 olmak üzere toplam 33 hasta değerlendirmeye alındı. FA grubunda iki (bir tedaviye uyumsuzluk, bir ek ilaç kullanımı) ve FA almayan grupta yedi hasta (tümü de tedaviye uyumsuzluk nedeniyle) değerlendirme dışı bırakıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi ve şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.985, 0,18, 0.873, 0.866). Tablo 1'de tedavi gruplarının demografik özellikleri özetlenmiştir.

## Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

PASI değerlerinde FA alan grupta hastaların %95'inde ve FA almayan grupta hastaların ise %93'ünde tam iyileşme izlendi. Tablo 2'de tedavi gruplarının PASI ortalamaları izlenmektedir. Her iki grubun tedaviye verdikleri yanıt karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0.053). Şekil 1'de PASI ortalamalarının zamana ve gruplara göre tekrarlı ölçümlerdeki dağılımları görülmektedir. Çalışmada, 33 hastanın dokuzunda (%27) tedavi sonlandırıldıktan sonraki takiplerindeki altı ay içerisinde tekrar sistemik bir tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde nüks geliştiği izlenmiştir. Bu hastaların dördü FA ve beşi FA almayan grupta idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

## Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada 33 hastanın 26'sında (%79) metotreksat kullanımına bağlı yan etki gelişti. Bu yan etkilerden %51 oranla sistemik yan etkiler ( mide bulantısı, ALT'de yükselme, kusma, AST'de yükselme, regürjitasyon, halsizlik, baş ağrısı, diyare) en sık izlenirken, sırasıyla %27 ve %21 sıklıkla hematolojik (lökopeni, anemi, MCV'de yükselme, nötropeni) ve deri-mukoza yan etkileri (oral ülser, burun içinde erozyon, pruritus) saptandı.

Metotreksat tedavisi; 33 hastanın 12'sinde (%36), gelişen farklı yan etkiler nedeniyle sonlandırılmıştır. Tedaviyi sonlandırmayı gerektiren yan etkiler; altı hastada şiddetli gastroenterolojik semptomlar gelişmesi, üç hastada akut ilaç toksisitesi, iki hastada ALT, AST düzeylerinde iki katın üzerinde yükselme izlenmesi ve bir hastada gelişen derin anemi olarak saptanmıştır. Bu hastaların yedisi FA alan grupta, beşi FA almayan gruptaydı. Her iki grup arasında bu

**Tablo 1.** Tedavi gruplarının demografik özellikleri

	FA alanlar (n= 19)	FA almayanlar (n=14)	p
Yaş (ortalama±standart sapma)	43.3±3.9	43.4±4.2	0.985
Cinsiyet			
Erkek	16	9	0,18
Kadın	3	5	
Hastalık süresi (yıl)	10.3±1.7	10.7±2.6	0.873
Hastalık şiddeti (PASI)	6.36±3.89	8.49±3.91	0.866

**Tablo 2.** Tedavi gruplarının tedavi haftasına göre PASI ortalamaları

PASI (hafta)	FA alanlar	FA almayanlar
Başlangıç	6.36±3.89	8.49±3.91
1. hafta	3.57±1.94	7.00±3.28
2. hafta	2.99±1.66	6.08±3.62
3. hafta	1.98±1.56	3.10±2.04
4. hafta	1.9±1.54	1.91±0.93
5. hafta	1.13±0.26	2.18±1.38
6. hafta	0.91±0.21	1.43±1.37
7. hafta	1.02±0.20	0.94±0.95
8. hafta	1.03±0.22	0.90±0.95

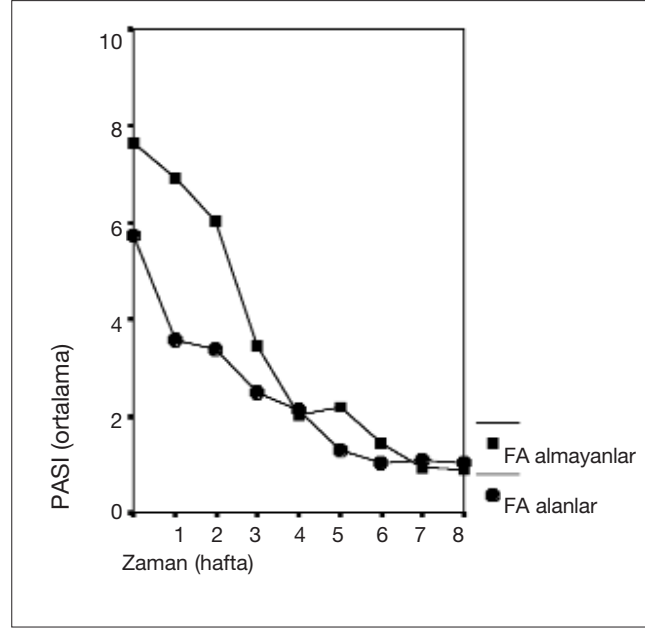
**Tablo 3.** Tedavi gruplarında oluşan yan etkiler

Yan etkiler	FA alanlar Sayı/kontrol (%)	FA almayanlar Sayı/kontrol (%)	p
Sistemik	21/122 (17)	30/88 (34)	0.005
Hematolojik	9/122 (7)	28 /88 (32)	<0.001
Deri-mukoza	9/122 (7)	21/88 (24)	<0.001

açından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır. FA alan grupta sistemik, hematolojik ve deri-mukoza yan etkileri FA almayan gruba göre daha az olarak saptandı. FA alan grupta %17,2, FA almayan grupta %34 sıklıkla sistemik yan etki saptandı ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.005$ ). FA alan grupta %7,4, FA almayan grupta %31,8 sıklıkla hematolojik yan etki saptandı. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). FA alan grupta %7,4, FA almayan grupta %23,8 sıklıkla deri-mukoza yan etkisi saptandı. Her iki grup arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Tedavi gruplarında oluşan yan etkiler Tablo 3'de özetlenmiştir.

## Tartışma

Metotreksat, intrasellüler enzim olan dihidrofolat redüktazı kompetitif olarak inhibe eder ve bunun sonucunda folik asitin folinik asite dönüşümü bloke olur. Uzun süreli düşük doz haftalık metotreksat tedavisi özellikle dirençli psoriasis hastalarında tercih edilmektedir. Ancak bu tedavide özellikle hepatik ve hematolojik birçok yan etkiye rastlanmaktadır. Metotreksata bağlı hematolojik yan etkilerin oluşumunda dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonu sonucu DNA sentezindeki bozulma ve hızlı hücre değişimine sahip kemik iliğinin baskılanması sorumlu tutulmaktadır. Gastrointestinal yan etkilerin metotreksatın hücre içinde biriken metabolitlerinin folat seviyelerini azaltmasına bağlı olduğunu ileri sürülmüştür. Folat santral sinir sistemindeki nörotransmitterlerin metabolizmasında ve sentezinde kullanılmaktadır. Bu bağlantıya dayanarak metotreksata bağlı gelişen gastrointestinal yan etkilerin santral sinir sistemine bağlı yan etkiler olduğu ve bunun hücre içindeki folat düzeyindeki azalma sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ayrıca folat eksikliğinin metotreksat toksisitesi gelişmesinde bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Metotreksat verilen



Şekil 1. PASI ortalamalarının zamana ve gruplara göre dağılımı

hastalarda tedaviye FA eklenmesi ile yan etkilerin azalabileceği ya da önlenebileceği bildirilmiştir. Ancak tedaviye FA eklenmesi ile metotreksatın etkinliğinin azalacağına dair görüşler de vardır (1,2).

Çalışmamızda, metotreksat tedavisi dışındaki beş günde 5 mg/gün FA desteği alan grupta FA almayan gruba göre, deri-mukoza, hematolojik ve sistemik yan etkiler anlamlı derecede az olarak gözlemlendi. Tedavi etkinliği arasında ise iki grup arasında bir fark saptanmadı. Literatürde psoriasisli olgularda, metotreksat ile birlikte FA kullanımı ile ilgili iki çalışmaya ulaşabildik. İlk çalışma Duhra ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır (4). Bu çalışmada, metotreksat tedavisi nedeniyle gastrointestinal yakınmaları gelişen psoriasisli olgulara günlük 5mg FA uygulandığı ve gastrointestinal yan etkilerde düzelmenin saptandığı hastalarda metotreksatın etkinliğinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu araştırma kontrollü olarak planlanmamıştır ve FA alımının tedavi etkinliği üzerine etkisini değerlendirecek bir yöntem belirtilmemiştir. İkinci çalışma ise 2006 yılında Salim ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (5). Psoriasisli 22 hastada, plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmada, üç ay süreyle metotreksatla birlikte günlük 5 mg FA verilen grupta, plasebo verilen gruba göre tedavi etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. Literatürde dermatolojik kullanımında olduğu gibi romatolojik hastalıklarda metotreksat tedavisine eklenecek FA dozu ve verilme şekli konusunda da fikir birliğine rastlanmamaktadır. Ancak FA'nın, metotreksatın immunosupresif etkisini azaltmaması için metotreksat alımından en az 24 saat sonra alınması önerilmektedir (7). Çalışmamızda ise etkinliğin gruplar arasında fark göstermemesi, FA uygulamasının tedavi dışındaki beş günde verilmesiyle açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda, Salim ve arkadaşlarının araştırmasından farklı olarak, hastalar tedavi sonrası altı ay sü-

reyle takip edilmiştir. Takip süresince gelişen nöksler açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Salim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vurgulanan diğer bir bulgu ise FA alan grupta lenfosit sayısında plasebo grubuna oranla anlamlı bir artış görülmüştür. Bu nedenle FA'nın miyelotoksisite gelişimine karşı koruyucu bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Ancak çalışma gruplarında metotreksata bağlı çok az yan etki ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamız ise FA kullanımının metotreksata bağlı gelişecek yan etkileri önleyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ulaşabildiğimiz literatür bilgilerine göre bu konuda toplumumuzda yapılmış başka bir çalışma olmadığı için verilerimiz karşılaştırılmadı.

Sonuç olarak, psoriasis vulgarisli hastalarda metotreksatın verilmediği günlerde 5 mg/gün dozunda FA desteği ile birlikte metotreksat tedavisi, sadece metotreksat tedavisi kadar etkili olup üstelik daha az yan etkiye neden olmaktadır ve bu nedenle de tedaviye uyumu arttırabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Said S, Jeffes E, Weinstein GD. Methotrexate. Clin Dermatol 1997;15:781-97.
2. Morgan SL. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A double blind placebo controlled trial. Ann Intern Med 1994;121:833-41.
3. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology 2004;43:267-71.
4. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1993;28:466-9.
5. 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.
6. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157:238-44.
7. Grim J, Chladek J, Martinkova J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. Clin Pharmacokinet 2003;42:139-51.