

## Psoriasisde Metotreksat Etkinliğinin Değerlendirilmesinde PASI-Histopatolojik Skor İlişkisi

Fatma Aydın\*, Levent Yıldız\*\*, Nilgün Şentürk\*, Tayyar Cantürk\*, Ahmet Yaşar Turanlı\*

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

### Özet

Metotreksat tedavisi alan plak tip şiddetli psoriasis vulgarisli 21 hasta çalışmaya alındı. Amaçlarımızdan biri, psoriasisli hastalarda metotreksatın klinik etkinliğinin histopatolojik bulgular ile korelasyonunu tespit etmektir. Diğer amacımız ise, histopatolojik değerlendirmenin, tedavi ve takip sürelerinin belirlenmesindeki önemini saptamaktır. Metotreksat başlangıçta haftalık tek doz 15 mg, sonraki haftalarda 25 mg dozda intramusküler olarak uygulandı. Histopatolojik tetkik ve PASI değerlendirilmesi tedavi öncesi, 1. ve 3.ay sonunda yapıldı. Histopatolojik değerlendirme geliştirilen histopatolojik skor ile yapıldı. Tedavi öncesi PASI değeri, 3.ay sonunda % 93, tedavi öncesi histopatolojik skor, 3.ay sonunda % 49.2 oranında azaldı. Histopatolojik iyileşme klinik iyileşme ile korelasyon göstermekle birlikte klinik iyileşme kadar iyi değildi. Kontrolde gelen hastaların 13'ünde ortalama 4 ay sonra lezyonlarda relaps görüldü. Sonuç olarak tedavinin kesilmesine karar verilirken sadece klinik iyileşmeye bakılmaması, aynı zamanda histopatolojik kontrolün de yapılması gereklidir. Bu amaçla geliştirilecek bir histopatolojik skorun kullanılmasının tedavi süresinin belirlenmesinde faydalı olacağı kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Metotreksat, psoriasis, histopatolojik skor

Aydın F, Yıldız L, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Psoriasisde metotreksat etkinliğinin değerlendirilmesinde PASI-histopatolojik skor ilişkisi. TÜRKDERM 2002; 36: 110-114.

### Summary

**Background and Design:** Twenty-one patients with severe plaque psoriasis treated with methotrexate were included in this study. One of our aims was to determine the correlation between clinical efficacy and histopathologic changes. The other one was to determine the value of histopathologic evaluation in the decision of treatment and follow-up periods.

**Materials and Methods:** Methotrexate was given intramuscularly, as 15 mg at the beginning, than 25 mg in a single dose weekly. PASI and histopathologic evaluation were performed before treatment, at the end of 1st and 3rd months. Histopathologic evaluation has been performed for histopathologic score.

**Results:** At the end of the third month, pretreatment PASI score and histopathologic score decreased % 93 and % 49.2, respectively. Histopathologic improvement was correlated with clinical improvement but not as good as latter. Relapse of the disease was observed in 13 patients after 4 months. In conclusion, when making the decision of therapy cessation, we should not only rely on clinical assessment, but also histopathologic evaluation. For this purpose development of histopathologic score may be beneficial in the determination of treatment period.

**Key Words:** Methotrexate, psoriasis, histopathologic score

Aydın F, Yıldız L, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Correlation between PASI and Histopathologic Score in the Assessment of Methotrexate Efficacy in Psoriasis. TÜRKDERM 2002; 36: 110-114.

Psoriasis kronik ve tekrarlayıcı bir dermatozdur. Hastalıkta karşılaşılan en önemli sorun relapsların görülmesidir. Relapsların çeşitli nedenleri olmakla birlikte yetersiz tedavi, bu relapsların ortaya çıkmasında rol oynayan faktörlerden biridir. Bu nedenle tedavi süresi ve tedavinin kesilme kriterinin belirlenmesi, olası relapsların önlenmesi bakımından önem taşımaktadır.

Tedavi süresinin belirlenmesinde bir klinik skor olan PASI (Psoriasis Area Severity Index-Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) den ya-

rarlanılmaktadır. PASI, taşıdığı sübjektivite nedeniyle sıkça eleştirilere maruz kalan bir klinik skorlama yöntemidir. Tedavi süresinin belirlenmesi için PASI yanında histopatolojik değerlendirmenin yapılması önemli olabilir. Bu çalışmada, Metotreksat (MTX) ile tedavi edilen psoriasis hastalarında elde edilen klinik etkinliğin histopatolojik bulgular ile korelasyon gösterip göstermediğini ve hastaların tedavi ve takip sürelerinin belirlenmesinde histopatolojik değerlendirmenin önemini belirlenmesini amaçladık.

**Alındığı Tarih:** 12.02.2002 **Kabul Tarihi:** 11.06.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Fatma Aydın, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit/Samsun  
Telefon: 0362 4576000 / 2353, Fax: 0362 4576041, e-mail: bennet@mynet.com

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 1998-2000 yılları arasında kliniğimize başvuran ve MTX ile tedavi edilen, plak tip şiddetli psoriasis vulgarisi olan 21 hasta dahil edildi.

Vücut yüzeyinin % 20'sinin üzerinde tutulumu olan, lokal ve/veya sistemik tedavilere yanıt vermeyen hastalar tedaviye alındı. Hastaların en az dört hafta herhangi bir sistemik veya topikal tedavi almamış olmalarına dikkat edildi.

Tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapıp göğüs radyografileri çekildi. Hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu, sitopeni, mide ülseri, aktif enfeksiyon hastalığı, malinite hikayesi, alkolizm öyküsü olan, MTX ile etkileşimi olan ilaç kullanan, gebe, emziren veya uygun bir doğum kontrol yöntemi ile korunmayan kadın hastalar MTX tedavisine alınmadı.

Tedavi öncesi klinik tanının histopatolojik olarak desteklenmesi amacıyla 4 mm punch biopsi alındı ve PASI değerleri hesaplandı. MTX başlangıçta haftalık tek doz 15 mg, sonraki haftalarda 25 mg dozunda intramusküler olarak uygulandı. Lokal olarak sadece nemlendiriciler önerildi. Hastalar tedavi sırasında doktoruna danışmadan başka herhangi bir ilaç tedavisi almamaları konusunda uyarıldı ve olası yan etkiler konusunda bilgilendirildi. Tedavi sırasında laboratuvar değerleri ilk iki hafta haftada bir, sonraki ay iki haftada bir ve daha sonra ayda bir kez ölçüldü. Sapma olduğunda bir veya birkaç hafta tedaviye ara verildi.

Histopatolojik tetkik ve PASI değerlendirmesi 1. ve 3. ay sonunda tekrarlandı. Histopatolojik değerlendirmede 6 kriter göz önünde bulunduruldu. Her bir kriter, 0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli olmak üzere 0-3 arasında puanlandı. Her bir kriterin puanı önemine göre belirlenen histopatolojik aktivite çarpanı ile çarpılıp birbirleriyle toplandı ve toplam histopatolojik skor elde edildi.

1. kriter: Hiperkeratoz, parakeratoz [(0-3)X1]
2. kriter: Retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme [(0-3)X2]
3. kriter: Suprapapiller epidermiste incelleme [(0-3)X1]
4. kriter: Granüler tabaka değişiklikleri [(0-3)X2]
5. kriter: Munro mikroabseleri ve Kogoj'un püstülleri [(0-3)X3]
6. kriter: Dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal infiltrasyon [(0-3)X2]

Tedavi öncesi, 1.ay sonunda ve 3.ay sonunda PASI ve histopatolojik skor, PASI ve histopatolojik skordaki azalma oranı ve PASI-histopatolojik skor arasındaki korelasyona bakıldı. PASI skorunda % 80'in üzerindeki azalma klinik tam iyileşme olarak kabul edildi PASI skoruna göre % 80'in üzerinde klinik iyileşme tespit edilen hastaların tedavileri kesildi. Psoriasis lezyonlarının vücut yüzeyinin % 20'sinin üzerinde olması, topikal tedaviye cevap vermemesi ve sistemik tedaviye ihtiyaç olacak derecede hastalığının artması hastalığın relapsı kabul edildi. Kontrollerine kliniğimizde devam eden hastaların relaps süreleri tespit edildi ve kontrole gelmeyen hastalardan telefonla bilgi alındı.

Bu çalışmada verileri değerlendirmek üzere istatistiksel analizlerde aritmetik ortalama±standart sapma ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 21 hastanın 11'i erkek ve 10'u kadın olup, yaş ortalaması 48.3±15.0, yaşları 23-80 arasındaydı. Tedavi öncesi hastalık süreleri 1-25 yıl arasında değişmekteydi (8.4±7.9).

Tedavinin sürdüğü 3 ay boyunca hastaların 13 tanesinde yan etki gözlemlendi. Görülen yan etkiler 5 hastada alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, 6 hastada bulantı, 2 hastada halsizlikti. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesen olmadı.

Ortalama PASI değerleri, tedavi öncesi 21.7±5.5, 3.ay sonunda 1.4±1.3, PASI skorunda azalma oranı 3.ay sonunda % 93 olarak bulundu. Tüm hastalarda PASI skorunda % 80'in üzerinde azalma tespit edildi. Dört hastada 3 ay sonunda PASI değeri 0'a indi.

Histopatolojik skor ortalaması tedavi öncesi 26.1±7.1, 3.ay sonunda 11.6±10.5, histopatolojik skorda azalma oranı 3.ay sonunda %49.2 olarak bulundu. Histopatolojik skorda; 1.ay sonunda 2 hastada artma, 19 hastada azalma, 3.ay sonunda 3 hastada artma, 16 hastada azalma, 1 hastada 0 değerine inme, 1 hastada başlangıç değerinde kalma tespit edildi. PASI ve histopatolojik skor arasında sırasıyla 1.ay sonunda r+0,64 ve 3.ay sonunda r+0,67 korelasyon bulundu (p<0.01).

Hastalardaki ortalama PASI, tedavi öncesine göre PASI de azalma oranı, histopatolojik skor ve tedavi öncesine göre histopatolojik skorda azalma oranı Tablo I'de, PASI histopatolojik skor arasındaki korelasyon Tablo II'de gösterilmiştir.

PASI skorlamasında % 80'in üzerindeki azalmalar iyileşme olarak kabul edildiğinden 3.ay sonunda tüm hastaların tedavileri kesildi. MTX kümülatif dozu ortalama 290 mg idi. Hastalardan 8 tanesi kontrole gelmedi. Bunlardan 6 tanesinin tedavilerine başka klinikte devam ettiği öğrenildi. İki hastadan bilgi alınamadı. Kontrole gelen 13 hastada 1 ile 6 ay arasında (ortalama 4 ay) relaps görüldü.

### Tartışma

MTX, psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan sistemik bir ilaçtır. Collins ve Rogers<sup>1</sup> psoriasisli 40 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, MTX 10 mg oral veya haftada tek doz olarak intramusküler 1 hafta-102 ay süre ile (ortalama, 32.8±28.5 ay) verilmesiyle sürede hastaların % 85 inde iyi yanıt aldıklarını, Van Dooren-Greebe<sup>2</sup> ve arkadaşlarının psoriasisli 113 hastada yaptıkları bir çalışmada MTX 15mg/hafta oral verilmesiyle ortalama 8 yıl+11 ayda % 81 tam ve tama yakın iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. İlacın etkinliğini değerlendirmede kullandığımız, PASI skorunda azalma oranı 3.ay sonunda ortalama % 93 olarak bulundu.

Histopatolojik iyileşmeyi değerlendirmek için tedavi öncesi, 1.ay sonunda ve 3.ay sonunda biopsi alındı. Bu değerlendirmede kendimizin geliştirdiği bir skorlama kulla-

nıldı. Buna göre; psoriasis tanısında belirleyici olan kriterleri (hiperkeratoz ve parakeratoz, retelerde uzama ve alt bölgelerde genişleme, suprapapiller epidermiste incelleme, granüler tabaka değişiklikleri, munro mikroabseleri ve Kogoj'un püstülleri, dermal papillalarda dilate, kıvrımlı damarlar ve dermal infiltrasyon) alıp bunları şiddetine göre (0-3 arasında) puanladık. Munro mikroabseleri ve Kogoj'un püstülleri gibi psoriasis için en spesifik olan kriteri 3, diğer kriterleride histopatolojik tanıdaki önemine göre belirlediğimiz sayı (1 veya 2) ile çarparak elde ettiğimiz değerleri topladık ve histopatolojik skor elde ettik. Bu skora göre, MTX tedavisi ile 3.ay sonunda histopatolojik skorda azalma oranı ortalama % 49.2 olarak bulundu.

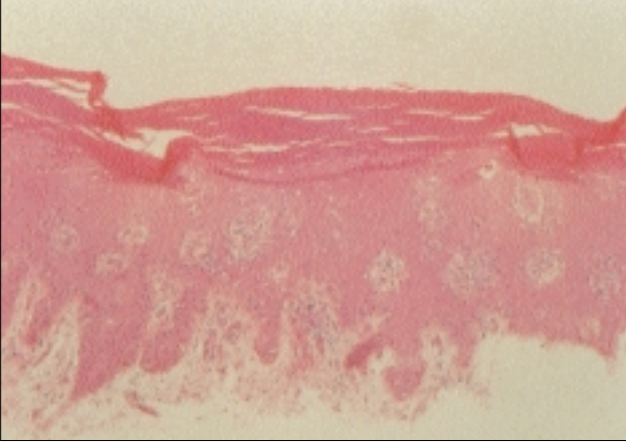
Psoriasisli hastaların 3 aylık MTX tedavisi ile klinik (% 93) ve histopatolojik (% 49.2) olarak iyileştiği gözlemlendi. Tüm hastalarda PASI skorunda % 80'in üzerinde azalma tespit edildiğinden tedavileri kesildi. Histopatolojik iyileşmenin klinik iyileşme ile korelasyon göstermekle birlikte klinik iyileşme kadar iyi olmaması dikkat çekiciydi. Tedavi sonrası 13 hastanın kontrolü yapılabildi ve bu hastalarda ortalama 4 ay içinde relaps görüldü. Literatürde, MTX tedavisinin kesilmesinden sonra relaps sürelerini belirten çalışmalar az sayıdadır<sup>3</sup>. Van Dooren-Greebe ve arkadaşları MTX tedavisi kesilen 71 hastanın % 45 inde 6 ay içinde sistemik tedavi gerektiren relaps tespit ederken, yaptıkları ikinci bir çalışmada da

**Tablo I: Ortalama PASI, tedavi öncesine göre PASI de azalma oranı, histopatolojik skor, tedavi öncesine göre histopatolojik skorda azalma oranı ve PASI-histopatolojik skor arasındaki korelasyon.**

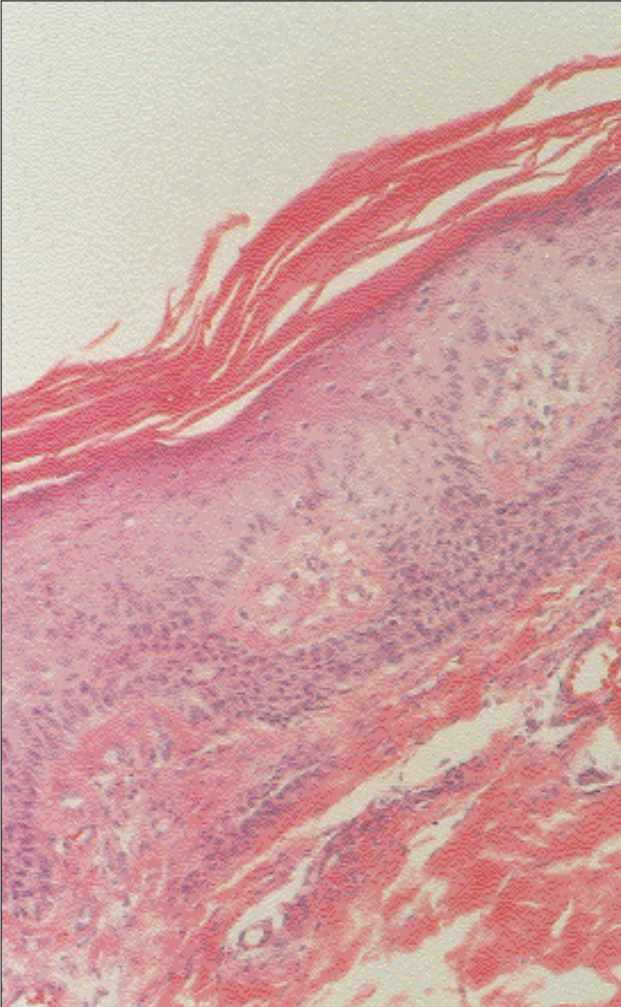
	PASI ort±SD	HP skor ort±SD	PASI % azalma	HP skor % azalma	PASI-HP skor korelasyon
TÖ	21.7±5.5	26.1± 7.1			
1.ay	11.4±4.7	15.7± 7.3	%47	% 33.7	r+0,64
3.ay	1.4 ±1.3	11.6±10.5	%93	% 49.2	r+0,67
p<0.01 Tedavi öncesi(TÖ) Histopatolojik skor(HP skor)					

**Tablo II: PASI-histopatolojik skor arasındaki korelasyon.**

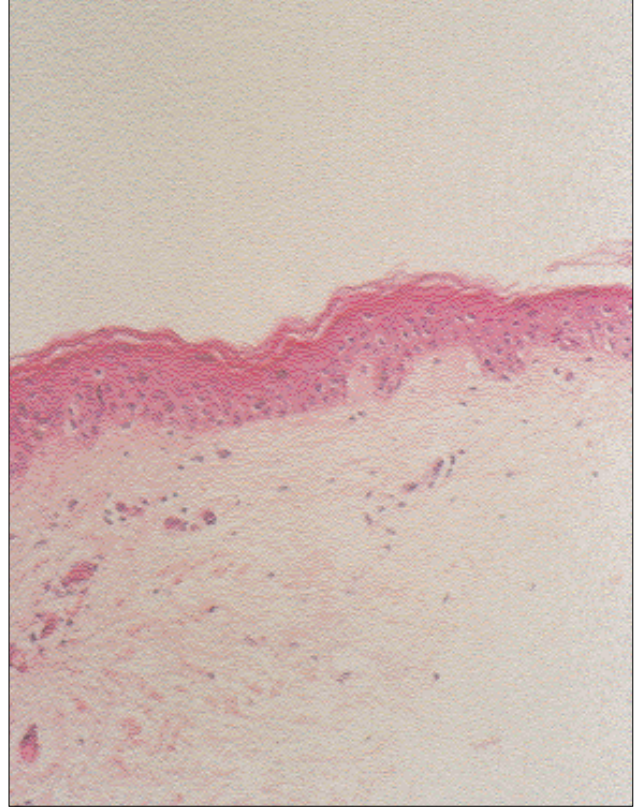
	PASI TÖ	PASI 1. ay	PASI 3. ay	HP skor TÖ	HP skor 1. ay	HP skor 3. ay
PASI TÖ	-	+0.41	- 0.13	- 0.01	+0.07	+0.18
PASI 1.ay	+0.41	-	+0.43	- 0.27	+0.64*	+0.68*
PASI 3.ay	- 0.13	+0.43	-	+0.21	+0.62*	+0.67*
HP skor TÖ	- 0.01	- 0.27	+0.21	-	- 0.04	- 0.17
HP skor 1.ay	+0.07	+0.64*	+0.62*	- 0.04	-	+0.82*
HP skor 3.ay	+0.18	+0.68*	+0.67*	- 0.17	+0.82*	
*İstatistiksel olarak anlamlı değerleri göstermektedir(p<0.01). Tedavi öncesi(TÖ) Histopatolojik skor(HP skor)						



**Resim 1:** Tedavi öncesinde lezyonlu bölgeden alınan biyopsi materyalinin histopatolojik görünümü



**Resim 2:** Aynı hastadan tedavinin 4. haftası sonunda alınan biyopsi materyalinin histopatolojik görünümü



**Resim 3:** Aynı hastadan tedavinin 12. haftası sonunda alınan biyopsi materyalinin histopatolojik görünümü

MTX tedavisi kesilen 10 hastanın 3 tanesinde 4 haftada, 5 tanesinde 8 haftada, 2 tanesinde 18 haftada, 1 tanesinde 45 haftada relaps görmüşlerdir<sup>2,4</sup>. Tedavinin kesilmesinden sonra görülen relapslar, tedavinin kesilmesine klinik iyileşmeye bakılarak karar verilmesine, hastalığın histopatolojik açıdan tam olarak iyileşmemesine ve/veya MTX'in hastalığın doğal seyrini değiştirmesine bağlı olabilir. Bu da histopatolojik iyileşmeyi tam olarak sağlamak için daha uzun süreli tedavi gerektiğini ve tedaviyi kesmeye karar verirken kontrol histopatolojik tetkik yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Daha önce psoriasis ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda, bizim yaptığımıza benzer şekilde, PASI ve histopatolojik değerlendirmeyi karşılaştıran ilgili çalışmaya rastlayamadık. Sadece Chen ve arkadaşları, 29 psoriasisli hastada yaptıkları bir çalışmada PASI ile immünohistokimyasal markırlar (Ki67Ag, involukrin vb.) arasındaki korelasyona bakmışlar ve bu markırların, psoriasisin klinik şiddetini değerlendirmek için alternatif metot olduğunu bildirmişlerdir<sup>5</sup>.

Yaptığımız bu skorlama, her biyopsi örneğindeki değişikliklerin sayısal değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Ancak puanlamamızı sübjektif olarak yaptık. Kullanılan parametreler daha objektif hale getirilebilir. Örneğin granüler tabaka değişiklikleri için, kalınlığın ölçülerek puanlanması ve/veya kriterlerin katsayılarının daha farklı çalışmalarla karşılaştırılarak skorlamanın geliştirilmesi gibi. Bunun yanında psoriasis tedavisi için geliştirilecek yeni ilaçların etkinlik çalışmalarında da böyle bir skorlama sistemi kullanılabilir.

Psoriasisın optimal tedavisinde amaç hem hastalığın kısa sürede kontrol altına alınabilmesi hem de sağlanan kontrolün devam ettirilmesi olmalıdır. Tedavinin iyileşme sınırlarının tanımlanması esastır. Bu nedenle klinik bulgulara bakılarak tedavinin kesilmesi kısa sürede relapslara sebep olacaktır. Tedaviyi keserken tıpkı sistemik tedavilere başlarken olduğu gibi, histopatolojik değerlendirilmenin yapılması ve bunun için objektif kriterlerin geliştirilmesinin, tedavi süresinin belirlenmesinde yararlı olacağı kanısındayız. Histopatolojik skorlama sistemlerinin kullanılabilirliğinin araştırılması için daha fazla hasta sayısı ve farklı ilaçlarla yapılacak ileri çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

#### Kaynaklar

1. Collins P, Rogers S: The efficacy of methotrexate in psoriasis. A review of 40 cases. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:257-260.
2. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Mulder J et al: Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-210.
3. Koo J, Lebwohl M: Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(1):51-59
4. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Mulder J et al: 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* 1995;75:393-396.
5. Chen GS, Wu TM, Yang SA, Yu HS: Quantitative assessments of physiological and biological parameters in psoriatic lesions and its correlations to the clinical severity of psoriasis. *Gaoxiong Yi Xue Ke Za Zhi* 2001;17(8):408-418.