

Ayak Tabanı Lezyonları için Eczacı Önerisiyle Metotreksat Kullanımı Sonrası Gelişen Metotreksat İntoksikasyon Olgusu

A Case of Methotrexate Intoxication Who Used Methotrexate for Plantar Lesions on Recommendation by Pharmacist

● Selda Pelin Kartal, ● Beyza Nur Deveci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Metotreksat psoriasis tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Psoriasis tedavisinde haftalık düşük dozlarda kullanılmasına rağmen renal yetmezlik, folik asit eksikliği, ileri yaş gibi risk faktörleri varlığı veya ilacın yanlılıkla fazla kullanılması gibi nedenlerden dolayı metotreksat toksisitesiyle karşılaşabilmekteyiz. Biz burada 48 yaşında kadın hastada her iki ayak tabanındaki lezyonlar için eczacı tarafından önerilen metotreksat tabletlerini kullanması sonrası gelişen metotreksat intoksikasyonunu sunuyoruz. Deri ve mukozal ülserasyonları olan hastanın tarafımıza başvurmadan bir hafta önce ilacı bırakmış olması nedeniyle hafif şiddetli seyreden olguda sadece folik asit replasmanı ile lezyonlarının gerileme göstermesi dikkat çekiciydi. Aynı zamanda metotreksat gibi yüksek riskli ilaçların reçetesiz satışının yapılmaması gerekliliğini de vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: ilaç reaksiyonları, intoksikasyon, metotreksat

ABSTRACT

Methotrexate is used in the treatment of psoriasis. Although, weekly low doses used in psoriasis, in the presence of renal deficiency, folic acid deficiency, elderly age or accidentally use of high doses, methotrexate toxicity can be seen. Here we report a 48-year-old woman with methotrexate intoxication who used methotrexate tablets for her plantar lesions on recommendation by pharmacist. Interestingly; because of she had discontinued medication before applied to our clinic, her clinical symptoms are mild and we treated her only folic acid. By presenting the case we also want to emphasize that drugs which should be used with precautions should not be sold without prescription.

Keywords: Drug reactions, intoxication, methotrexate



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Selda Pelin Kartal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 386 98 82 **E-posta:** pelin@dr.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7310-8635

Geliş tarihi/Received: 03.08.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 23.08.2019

Atıf/Cite this article as: Kartal SP, Deveci BN. A Case of Methotrexate Intoxication Who Used Methotrexate for Plantar Lesions on Recommendation by Pharmacist. *Dermatoz* 2019;10(3):99-102

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / *Dermatoz*, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / *Dermatosis* published by Galenos Publishing House.

Giriş

Metotreksat 1960 yıllarından beri otoimmün hastalıklar ve enflamatuvar deri hastalıklarında kullanılan immünoşüpresif bir ilaçtır (1). Dermatolojide orta -ciddi plak psoriasis, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi psoriasisin farklı tiplerinde de sıklıkla tercih edilir (1). Genellikle tıpta kanser kemoterapisinde yüksek dozlarda kullanılırken psoriasis tedavisinde haftalık düşük dozlarda (5-22,5 mg) (2) 12 saatte bir bölünmüş olarak kullanılır.

Metotreksat toksisitesi genellikle ilacın yanlılıkla fazla kullanımı sonucu karşımıza çıkabilmektedir (3). Bu da genellikle hastanın haftalık alması gereken dozunu yanlılıkla günlük alması şeklinde karşımıza çıkar. Toksikite bulguları deri, gastrointestinal sistem, böbrek, karaciğer ve kemik iliği gibi çeşitli organlarda bulgulara neden olur.

Burada el içi ve ayak tabanındaki plak şeklinde lezyonlar nedeniyle eczacı tarafından önerilen metotreksat tabletlerini kullanan hastada gelişen metotreksat intoksikasyonu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında kadın hasta polikliniğimize sağ bacağında, ağzında ve kalçasının sağ tarafında yaralar şikayetiyle başvurdu. Hastanın hikayesinden öğrenildiğine göre son altı aydır el ve ayak tabanında beyaz kepekli yaralar geliştiği ve bu şikayeti için çeşitli topikal tedaviler kullandığı ve yanıt alamadığından eczacının önerisiyle metotreksat tableti iki hafta boyunca günlük kullandığı öğrenildi. Hasta şikayetlerinin başlamasından sonra ilacı bıraktığı halde bir haftada şikayetlerinin geçmemesi üzerine polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde alt dudak iç



Resim 1. Alt dudakta 1*1 cm ve 0,5*0,5 cm çaplı iki adet aftöz ülser

kısımda 1*1 cm ve 0,5*0,5 cm çaplı iki adet aftöz ülser mevcuttu (Resim 1). Her iki avuç içi ve parmaklarda püstüller mevcuttu. Gluteal bölgenin sağ tarafında 2*3 cm çaplı etrafı mor halkayla çevrili erode lezyon (Resim 2) ve sağ bacak medial malleolden başlayıp dizin 1/3 altına uzanan ısı artışının eşlik ettiği üzerinde yer yer nekroze, krutlu, püstüler lezyonlar olan sınırları belirsiz, eritemli plak (Resim 3) ve her iki ayak tabanında üzerinde yer yer



Resim 2. Gluteal bölgenin sağ tarafında 2*3 cm çaplı erode lezyon



Resim 3. Sağ bacakta üzerinde yer yer nekroze, krutlu, püstüler lezyonlar olan eritemli plak



Resim 4. Her iki ayak tabanında üzerinde yer yer açılmış püstüllerin bulunduğu 3*3 cm plaklar

açılmış püstüllerin bulunduğu 3*3 cm plaklar mevcuttu (Resim 4). Genital mukoza doğaldı. Hasta metotreksat intoksikasyonu ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Hastanın bacak üzerindeki lezyonları kütanöz ülser ile uyumluydu. Vital bulguları doğal olan hastanın hemogloblin değeri 10,7 g/dL (normal değer aralığı 13,2-17,3 g/dL), trombosit sayısı $157 \times 10^3/\mu\text{L}$ (normal değerler $150-372 \times 10^3/\mu\text{L}$), beyaz küre sayısı ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı (aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz: 133/198 U/L). Hematoloji konsültasyonu sonucu hastanın ilacı bir hafta önce bırakmış olması ve kemik iliği tutulumunun ciddi olmaması nedeniyle metotreksat intoksikasyonu acil tedavisinde kullanılan folinik asit tedavisi verilmeye gerek görülmedi. Hastaya tarafımızca folik asit 5 mg başlandı. Aynı zamanda sağ bacakta ağrı ve ısı artışı nedeniyle selülit mevcut olan hastaya ampisilin sulbaktam intavenöz başlandı. Hastanın ayak tabanından tanı amaçlı biyopsi alındı. Takiplerinde hemogloblin, beyaz küre düşüklüğü izlenmedi. Karaciğer fonksiyon testleri düzeldi. Deri ve mukoza bulguları hızlı bir şekilde düzeldi. Hastanın deri biyopsi sonucu ekzema ile uyumlu geldi. Hasta iki hafta sonra topikal önerilerle taburcu edildi. Olgudan fotoğraflarının kullanılması için hasta onamı alınmıştır.

Tartışma

Metotreksat bir folat antagonisti olup dihidrofolat redüktaz sentezini inhibe eder. Amino-imidazol-4-karboksamid ribonükleotid transformilaz enzimini inhibe eder. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etki gösterir (1). Metotreksat toksisitesi için risk faktörleri renal yetmezlik, folat eksikliği, ileri yaş, alkol kullanımı,

hipoalbuminemi, ilaç etkileşimleri ve ilaç dozunun yanlılıkla fazla kullanımlarıdır (4).

Toksosite durumlarında hızlı turnovera uğrayan başlıca deri, gastrointestinal ve hemopoetik hücreler etkilenir.

Toksosite bulguları kütanöz erozyon ve ülserler, mukozit, bulantı-kusma, transaminazlarda yükselme, saç dökülmesidir ve daha ciddi bulgular olarak hepatik ve renal yetmezlik, kemik iliği tutulumuna bağlı pansitopeni, enfeksiyonlara yatkınlık görülebilir (4).

Tedavide akut toksisite ve kemik iliği tutulumunda hasta hospitalize edilmeli, imkan varsa kan metotreksat düzey ölçümü yapılmalıdır. Folinik asit kurtarma tedavisi 100 mg/m^2 dozunda intavenöz olarak başlanmalı ve her 6 saatte bir tekrarlanmalıdır (1). Folinik asit hücre içi folik asit depolarını yerine koyarak metotreksatın hücre içine alımını inhibe ederek etki gösterir (5). Granülosit koloni stimule edici faktör toksik kemik iliği tutulumu varlığında $5 \mu\text{g/kg/gün}$ dozunda subkütan olarak başlanabilir (1). Ayrıca metotreksatın hızlı eliminasyonu için hasta iyi hidrate edilmeli ve sodyum bikarbonatla idrar alkalize edilmelidir. Folik asitin dışardan replasmanı hücre içi folik asit depolarını artırarak toksisiteyi geri döndürmeye yardımcı olur. Akut intoksikasyon olmayan ve kemik iliği tutulumu ciddi olmayan durumlarda bizim hastamızda olduğu gibi folik asit replasmanı 5 mg/gün başlanıp hasta kliniği takip edilebilir.

Sonuç

Biz bu olgu ile deri bulguları ve transaminaz yüksekliği ile seyreden ciddi kemik iliği tutulumu görülmeyen hafif şiddetli bir metotreksat intoksikasyon olgusunu tüm hekimlerin dikkatine sunduk. Bu olguda hastanın bize başvurmada bir hafta önce ilacı kullanmayı bırakmış olması dolayısıyla akut bir intoksikasyon olmaması nedeniyle sadece folbiol 5 mg/gün tedavisi başlandı ve hızlı bir klinik düzelme gözlemlendi. Folik asit replasmanı, folinik asit tedavisi verilmeye gerek görülmeyen hafif şiddetli olgularda hastanın kliniğinin düzelmesine katkı sağlayacaktır. Bu olgunun diğer bir ilgi çekici yanı metotreksatın reçetesiz, yüksek dozda kullanılmasıyla gelişmesidir. Sağlık otoritelerinin ve diğer hekimlerin metotreksat ve diğer yüksek riskli ilaçların reçetesiz alınmasının engellenmesi için yapılması gereken yasal düzenlemelere öncü ve destek olması gerekmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Olgudan fotoğraflarının kullanılması için hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.P.K., B.N.D., Konsept: S.P.K. Dizayn: S.P.K., Veri Toplama veya İşleme: B.N.D., Analiz veya Yorumlama: S.P.K., Literatür Arama: B.N.D., Yazan: S.P.K., B.N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol 2016; 175: 23-44.
2. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate to severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 438-453.
3. Sosin M, Handa S. Low dose methotrexate and bone marrow suppression. Br Med J 2003; 326: 266-267.
4. Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, DeWitt T, Aziz S, Fant J. Multiple toxic effects of low dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 2117-2121.
5. Shaikh N, Sardar M, Raj R, Jariwala P. A rapidly fatal case of low-dose methotrexate toxicity. Case Rep Med 2018; 2018: 9056086.