

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Dr. Şevki ÖZDEMİR (x)
Dr. Muammer PARLAK (xx)
Dr. Gönül ERGENEKON (x)

ÖZET :

Günümüzde topikal kortikosteroidler dermatoloji alanında sık kullanılmaktadır. Bu vesileyle bu konu araştırıldı ve konuyla ilgili literatür gözden geçirildi.

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

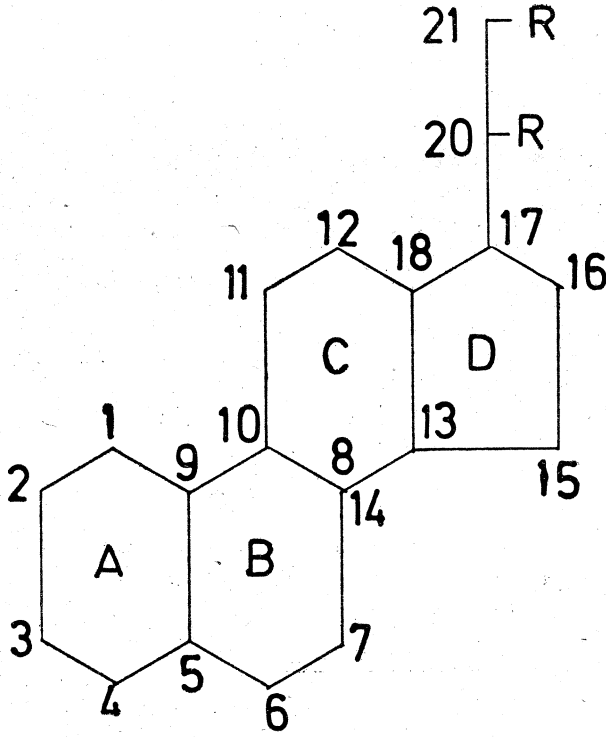
Günümüzde topikal kortikosteroidler dermatoloji alanında çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

Topikal kortikosteroidler enflamatuvar dermatozların tedavisinde olağanüstü etkilerin olduğu 1952 yılında hidrokortizonun tanınmasından hemen sonra fark edildi. Bu yıldan sonra güçleri, konsantrasyonları ve taşıyıcı maddeleri değiştirilerek çok sayıda analogları geliştirildi (1,2).

Hidrokortizon daha önce uygulanan tedavilere oranla büyük bir avantaj sağlamış ve bunun yanısıra 1954 yılında halojenli steroidlerin ilki olan triamcinolone acetonid'in çok güçlü bir kortikosteroid olarak ortaya çıkışı tedavide bir devrim yaratmıştır.

Bu halkanın yapısının yeniden düzenlenmesi ve yanzincirlerinin değiştirilmesiyle steroid etkinliğinde çok belirgin değişiklikler oluşturulur. 9 pozisyonunun florlanması, 1 ve 2. karbon atomları arasında bir ansatüre bağın varlığı ve özellikle 21. pozisyondaki yan zincirlerin tabiatı steroid aktivitesini çok etkiler (3).

(x) : Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri.
(xx) : Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı Araştırma görevlisi.



Steroid kısmının temel yapısı

Topikal kortikosteroidlerin etki mekanizması:

Topikal steroidin perkutan absorpsiyonu çok safhalı bir olaydır. Barry, steroid uygulanması ve deri hücrelerindeki etkisi arasında farklı 17 safha olduğunu göstermiştir. Steroid önce stratum corneum içine yayılır. Stratum corneum steroidin aşması gereken bir bariyerdir. Steroidin suda çözünürlüğü ne kadar fazla olursa stratum corneuma penetrasyon oranı o kadar büyük olur. Aksine canlı epidermis içinde ise bunun tersi doğrudur. Canlı kaeratinositler içine penetrasyon yağda eriyebilen steroidlerde daha hızlıdır. Hidrokortizon lipidlerde az çözünür. Fluo-cinolone acetonide nisbeten daha fazla çözünür. Çalışmalar yüksek lipid çözünürlüğü olan steroidlerin klinik olarak daha etkili olduğunu göstermiştir(1). Steroid hücre membranlarını geçtikten sonra her bir molekül özel bir stöplazma içi reseptöre bağlanır.(2,3,6) Stöplazma tarafından reseptör bağlanması yağda çözünme ile artar(3). Steroid-reseptör kompleksi nükleusa yer değiştirmek suretiyle geçer,

ve hedef genlere bağlanır (2,3,6). Hedef hücrede özel mRNA üretimi artar. mRNA üretiminin hızlanması da ribozomlarda yapılan protein sentezini hızlandırır. Kortikosteroidler protein sentezini ayrıca doğrudan ribozomlara etki ederek de artırabilirler (6).

Ultraviyole ışığı uygulanması da steroidin perkutan absorpsiyonunu artırır (3).

Topikal steroidlerin etkinliği güçlerinin yanısıra dermal absorpsiyonlarına da bağlıdır. Önkolda dirsekte bilek arasındaki normal deriye uygulanan hidrokortizon solusyonunun yaklaşık % 1'i absorbe olur. Bu absorpsiyon oranında bölgesel değişiklikler vardır. Önkol derisinden absorbe olan miktarla karşılaştırıldığında; ayak tabanından 0,14, avuç içinden 0,83, sırttan 1,7, saçlı deriden 3,5, yüzden 6,0, yanak derisinden 13,0 ve scrotum derisinden 42,0 kat daha fazla absorbe olurlar. Nemli derinin absorpsiyonu kuru deriye nazaran 4-5 kat daha fazladır(7). Şayet hemen banyodan sonra deri hala nemliken uygulanırsa absorpsiyon oranları artar(9). Kapatma tedavisi de steroid absorpsiyonunun artmasına sebep olur (8). Atopik dermatit gibi enflamasyonlu durumlarda daha fazla absorbe oldukları, exfoliatif psoriasis gibi durumlarda ise absorpsiyonunun engellendiği bildirilmiştir (7).

Son yıllarda steroidin deriye geçişini arttırmak için, steroid tozunun mikronizasyonu, propylene glycol eklenmesi, hidrate edici bir ajan olan urea eklenmesi gibi çalışmalar yapılmıştır (2).

Polano ve Ponec bir diffüzyon bölgesi olarak kadavra epidermisi kullanarak %10 oranında salisilik asit eklenmesinin triamcinolonun membran geçiş absorpsiyonunda büyük değişiklikler oluştuğunu bildirmişlerdir (10).

Orijinal topikal glukokortikosteroid olan hidrokortizon, adrenal korteksin doğal bir glukokortikoididir ve topikal steroidler için "modelA" olarak kabul edilir(1,4,5). % 1 konsantrasyonda hala faydalı bir preparattır (4). Prednisolone ve metil prednizolonda etkili olmalarına karşılık tuz tutucu, özelliklerinin olması uygulanmalarını kısıtlamaktadır(1). 6 alfa flora ve/veya 9 alfa flora derivelerinin eklenmesiyle oluşturulan triamcinolone, betametason ve fluocionide topikal tedavide aşikar bir avantaj sağlanmıştır(1,5).

Etki değerlendirilmesi kortikosteroidlerin geçici vazokonstriksiyon oluşturma özelliklerine bağlandırılmıştır. Bu değerlendirme steroidlerin çeşitli biyolojik etkilerinden sadece birine dayandırılmasına rağmen klinik etkileri ile paralel olduğu tekrarlanan çalışmalarla gösterilmiştir.

Buna göre etkinlikleri:

Az etkili olanlar,

Fluocinolone acetonide % 0,00025

Hydrocortisone base veya acetate % 0,1-2,5

Methylprednisolone % 0,25

Orta derecede etkili olanlar,

Desoxymethasone % 0,055

Clobetasone butyrate % 0,05

Fluocinolone acetonide % 0,000625

Fluocinolone acetonide % 0,01

Fluocortolone hexanoate % 0,1

Fluocortolone pivalate % 0,01

Flucortolone % 0,25.

Flucortolone hexanoate % 0,25

Flurandrenone % 0,05

Hydrocortisone % 1 + ürea

Kuvvetli etkili olanlar:

Beclomethasone dipropionate % 0,025

Betamethasone dipropionate % 0,05

Betamethasone valerate % 0,25

Betamethasone valerate % 0,1

Desonide % 0,05

Desoxymethasone 0,25

Difluocortolone valerate % 0,1

Flucortolone acetonide % 0,025

Fluocinolone acetonide % 0,025

Fluocinoide % 0,05

Fluprednylidene % 0,1

Hydrocortisone butyrate % 0,1

Triamcinolone acetonide % 0,1

Çok kuvvetli etkili olanlar:

Beclomethasone dipropionate % 0,5

Clobetasol dipropionate % 0,05

Difluocortolone valerate % 0,03

Fluocinolone acetonide % 0,2

Halcinonide % 0,1

Bunlardan hidrokortizon ve desonide kronik kullanım ve yüz bölgesine uygulanım bakımından en uygun olanlarıdır (8,9). Mukoz membran lezyonlarında, Fluocinonide % 0,05'lik jel formu desoximetason % 0,05'lik jel formu ve özel bir bazda triamcinolone acetonide kullanılması uygundur Sırt ve göğüs gibi bölgelerde triamcinolone % 0,025 veya % 0,1'lik krem gibi daha güçlü preparatlar kullanılmalıdır. Losyon ve jeller saç sakal bölgesine uygulanmaya daha uygundur. Genelde jel formları losyon ve solusyonlardan daha etkilidir. Pomadlar yağlı olduklarından hastalar daha az yağlı olan krem formlarını kullanmayı tercih ederler (9).

Topikal tedavide kortikosteroidlerin tedavi edici özellikleri:

1— Lokal antienflamatuar etkileriyle derinin normal hale dönmesinde en büyük rolü oynarlar.

2— Vazokonstriksiyon yapıcı etkileriyle kaşıntı ve lokal rahatsızlık oluşturan hücre infiltrasyonu ve ödemi azaltırlar.

3— Doku hasarı ile neticelenen kaşıntı kaşıma siklusunu bozmak suretiyle iyileşmeyi sağlarlar.

4— Geçikmiş tip hipersensitive reaksiyonunda antijen antikor kompleksinin bütün etkilerini ortadan kaldırarak enflamatuar cevabın yoğunluğunu azaltırlar (4).

Topikal kortikosteroidler deriye uygulandıklarında başlangıç değişikliği vazokonstriksiyondur(2,7). Bunu enflamatuar reaksiyonun azalması izler ve sonuçta mitotik hız azalır. Böylece epidermopoiesis azalmış olur. Kortikosteroidlerin yaptığı vazokonstriksiyonun sebebi iyi anlaşılamamıştır. Fakat periferik kan damarında katekolamin ve histamin etkilerinin değişmesine bağlanmaktadır (2).

Kortikosteroidlerin majör antienflamatuar aktivitelerinin mekanizması da hala tamamen anlaşılamamıştır. Steroid uygulanması sonucu sentezlenen proteinlerden ikisi antifosfolipaz aktivitesine sahiptir ve çeşitli hücrelerden salınan araziidonik asitin inhibisyonuna benzer etkiler gösterirler. Bunlar 16000 molekül ağırlıklı macrocortin ve 40000 molekül ağırlıklı lipomodulin dir. Glukokortikoidlerin makrofaj ve nötrofil aracılıklı etkilerinde bu proteinlerin etkileri olduğu düşünülür (3).

Topikal kortikosteroidlerin endikasyonları:

Çok iyi cevap veren dermatozlar:

Atopik dermatit

Seboreik dermatit

Liken simplex chronicus

Pruritus ani

Allerjik kontakt dermatitin geç safhası

İrritan dermatitin geç safhası

Numuler dermatit

Psoriasis (özellikle genital bölge ve yüz).

Daha az cevap verenler:

DLE

Psöriasis (avuç içi, ayak tabanı)

Necrobiosis liporidica diabetorum

Sarkoidoz

Liken striatus

Pemfigus
Famlyal benign pemfigus
Vitiligo
Granuloma anulare,

Az cevap verenler:

Hipertrofik scarlar
Keloidler
Hipertrofik liken planus
Alopesi areata
Acne cyst
Prurigo nodularis
Chondrodermatitis nodularis helicus (1).

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri:

Steroid tedavisinde görülen komplikasyonlar steroid molekülünün etki gücüne bağlıdır(7). Topikal kortikosteroidin uygulanmasıyla görülen yan etkiler genel olarak iki grupta toplanır (2).

I— Sistemik yan etkiler

II— Lokal yan etkiler

I— Sistemik yan etkiler:

a) Pitüiter-adrenal yolun inhibisyonu; bu durum kuvvetli steroidlerin uygulanması veya orta derecede etkili steroidlerin aşırı kullanılmaları sonucu gelişebilir(1,2,3,9). Özellikle plastik bir örtü ile kapatma tedavisi altında uygulanmaları sonucu steroidin absorpsiyonu artırmakta ve etkisi yüz katına kadar çıkabilmektedir(7,9). Bu durumda plazma kortizol seviyesi düşmektedir (2,8). Çocuk ve bebeklerde deri kolaylıkla zedelenebildiğinden ve deri vücut volümüne oranla yüksek bir yüzey alanına sahip olduğundan sistemik absorpsiyondan dolayı pitüiter adrenal yol inhibisyon riski daha, fazladır(3).

b) Sodyum ve su tutulmasına bağlı ödem: Topikal steroidlerin bu etkileri önce 9 alfa fludrocortisone uygulanmasından sora gözlenmiş, daha sonra bütün florlu topikal steroidlerde tesbit edilmiştir.

c) Cushing sendromu: Uygunsuz olarak tedavi edilen infantlarda topikal steroidlerin absorpsiyonuna bağlı Cushing sendromu gelişebilir (2,3).

d) Büyümede duraklama: Uzun süre florlu steroidlerle tedavi edilen bir çocukta büyümede duraklama gözlenmiştir(1,3) Fakat genel olarak topikal steroid tedavisi ile büyümede duraklama gelişebileceği fikri tartışmalıdır(2). Zayıf etkili steroidler çocuklarda daha, güvenli kabul edilir (3).

e) Glokom: Uzun süre göz kapağı ve göz etrafında topikal steroid uygulanması göz içi basıncında artmaya sebep olabilir. Hastada intraoküler basınç artışı mevcutsa steroid bu artışı provake eder (3,4,10).

f) Katarakt: Topikal steroid uygulanmasıyla gözde posterior subpolar katarakt oluşumu hızlanır (3).

g) Hiperglisemi, glikozüri: Bu durum bazı yayınlarda bildirilmiştir (2).

h) Hipokalemi: Topikal steroid uygulanmasıyla hipokalemi oluşabileceğine dair raporlar mevcuttur (2).

i) Peptic ülser aktivasyonu: Topikal steroid uygulanan bazı hastalarda rapor edilmiştir(2).

i) Osteoporoz gelişimi tartışmalıdır (2).

II— Lokal yan etkiler:

a) Enfeksiyon ve enfestasyonlar; özellikle plastik örtü ile kapatma tedavisi esnasında ve steroidi flexuralara uygulanması sırasında candidiyazis ve fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Bu enfeksiyonların semptomları steroid tedavisi altında gözden kaçabileceğinden teşhis edilmeleri güçleşir ve giderek şiddetleri artabilir(2,4). Şayet steroid gal de erken safhada uygulanırsa aynı şekilde tablo maskelenir. Özellikle infantlarda tablonun infantil ekzema olarak kabul edilmesine yol açarak tedaviyi geciktirir (2).

b) Deri hasarı: Uygulama esnasında görülen en yaygın problemler bölgede yanma, kaşıma ve kuruluktur. Özellikle kapatma tedavisi stratum corneum hidrasyonuna sebep olduğu ve derinin yüzeyel alanını % 40 oranında genişlettiğinden daha fazla yan etkiye sebep olur (7). Kapatma tedavisi esnasında miliarya, stria, pyodermiler, fungal enfeksiyonlar, ürtikeryal ödem, atrofi daha sık olarak meydana gelebilir (8).

1— Epidermal etkiler: Topikal steroid uygulanmasıyla epidermis incelenerek atrofikhale gelir(2,3,4). Epidermal kinetik aktivite azalır. Ortalama keratinosit kalınlığında azalma ve dermo-epidermal sınırdaki düzleşme görülür. Özellikle kapatma tedavisi esnasında veya intralezyonal enjeksiyonlar sırasında melanositlerde inhibisyon tesbit edilmiş ve vitiligo benzeri bir durum tarif edilmiştir(2,3).

2— Dermal etkiler: Topikal steroid tedavisi sırasında kollajen sentezinde ve ground substans da azalma görülür(2,3). Dermal kollajenin görünür hale gelmesine bağlı olarak deri sarımsı bir renk alır (12). Dermal vasküler yapının zayıflaması sebebiyle travma ve derinin sıkıştırılması kolay rüptür oluşturur, bu da stria oluşumu ile sonuçlanır. Bu intradermal kanamalar "blot hemoraji" denilen leke tarzında kanamalara kadar ilerleyebilir ve bu durum yıldız tarzında sıkatrislerin oluşumu ile iyileşir(3). Steroid tedavisi esnasında gözlenen telenjektazilerin sebebi kan

damarlarının sayısında artış değil, stromal yatağın azalması sonucu damarların görünür hale gelmesidir(2,4). Aynı mekanizmayla purpuralar da gelişebilir(4,7). Belli bir süre sonra steroid uygulanan deri yaşlı derisi görünümü alır (3). Özellikle yüzde, intertriginöz ve anogenital bölgelerde bir aylık bir steroid tedavisinden sonra strial veya striasız atrofi gelişir. İlaç kesildikten 6 ay sonra atrofi ve telenjektazi yavaş yavaş kaybolabilir, stria varsa kaybolmaz (11).

3— Vasküler etkiler: Steroidler başlangıçta yüzeysel küçük damarlarda vazokonstriksiyon yapar, sonra bunu geç safhada kalıcı olan rebound vazodilatasyon izler.

Steroidin kesilmesi rebound fenomeni denilen küçük damarlarda aşırı vazodilatasyon, inflamasyonda artış ve püstülasyon oluşumuna sebep olabilir (2).

c) Allerjik reaksiyonlar: Topikal steroidlere karşı allerjik reaksiyon genellikle neomisin gibi antibiyotik madde paraben gibi koruyucu bir madde veya baz madde olarak lanolin eklenmesi halinde bu maddelere karşı meydana gelir. Steroidin kendisine karşı direkt reaksiyon daha nadir olarak rapor edilmiştir(2).

d) Taşifilaksi: Steroid uygulanmasında en sık rastlanan problemdir. Hastalar uzun süre kullandıkları steroidin etkisini giderek yitirdiğini, aynı etkiye varmak için dah fazla steroid kullanmak zorunda kaldıklarını ifade ederler(23,9). Bu etkinin sebebi tam olarak bilinmemektedir (2).

Steroid uygulanmasına bağlı oluşan iatrojenik sendromlar:

1— Perioral dermatit. Bazı yazarlar perioral dermatitin özellikle florlu steroidlerin yüz derisine uygulanması sonucu oluştuğuna inanırlar (2,3,4).

2— Tinea incognito: Steroidler fungusa etki etmeksizin inflamasyon ve kaşıntıyı azaltırlar. Böylece fungal enfeksiyon klinik bulgular gözden kaçacağından enfeksiyon ilerler.

3— İnfantil gluteal granuloma: Kundak çağındaki infantlarda görülen bu durum steroid etkisiyle kandidalara karşı konak cevabın değişmesi sonucu oluşur. Ayrıca perianal deriye florlu steroidlerin uygulanmasıyla komedonlar oluşabilir.

4— Püstüler psoriasis Topikal steroidin aniden kesilmesi kronik plak tipi psoriasisın rebound fenomeni sebebiyle akut püstüler safhaya dönüşmesine sebep olur. Ayrıca bütün deri enfeksiyonları topikal steroid uygulanmasıyla alevlenebilir(3).

Topikal steroid uygulamasında genel prensipler.

1— Topikal steroid tedavisini gerektiren bir dermatoz teşhis edilince uygun bir lokal uygulama seçilerek tedaviye başlanmalıdır (2).

2— Genel olarak etki gücü en düşük fakat tabloyu tedavi edici olabilecek preparati seçmek uygundur (2). Aynı zamanda tedav edici en güçlü steroidden tablo düzeldikçe tedrici olarak az etkili olanlara geçilmelidir (9). Özellikle kronik durumlarda akut bir atak varken en kuvvetli topikal steroidle tedaviye başlanıp, önce orta dereceli daha sonra düşük etkili steroide geçilerek deri cevabına göre tedavi ayarlanmalıdır. Akut hastalıklarda ise deri düzelmeye başlayınca daha uzun süre steroid uygulanmamalıdır (2).

3— Topikal steroid ince bir tabaka halinde günde iki veya üç defa uygulanmalıdır. Pek çok durumda tekrarlayan uygulamaların tek doz ve tek uygulamayla karşılaştırıldığında çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (1).

4— Şayet deri çok kuruyorsa steroidden sonra kullanılması gereken yumuşatıcılar tavsiye edilebilir.

5— Ayak tabanı ve avuç içi pomfolik ekzemalarda steroid uygulamasından 10. dak önce ılık bir tuzlu su içinde el ve ayağın bekletilmesi steroid penetrasyonu ve klinik etkisini artıracaktır Fakat bu uygulamada sabun kullanmaktan kaçınılmalıdır (2).

6— Steroid tasiflaksi komplikasyonundan kaçınmak için aralıklı uygulamalar ve preparat değiştirmek uygun olur. (3).

7— Kr. dermatozlarda steroid uygulamasına dinleme araları verilerek devam edilmesi tavsiye edilir (9).

8— Kapatma tedavisi yerine son zamanlarda kullanım sahasına giren güçlü etkili steroidlerin kullanılması daha uygun olur (8).

Bütün yan etkilerine rağmen steroidler sistemik ve topikal uygulamada hayatın idamesi ve kurtarılmasında fevkalade kullanışlı ve yararlı bir tedavi olmaya devam etmektedirler.

SUMMARY

TOPICAL CORTICOSTEROIDS

Nowadays, topical corticosteroids have been used in the area of dermatology That is why, this subject has been searched and the literature has been reviewed.

KAYNAKLAR

- 1- Katzung, B.G.: Basic clinical pharmacology. Middle East Edition, Beirut, 1982, 420-432.
- 2- Wichers, C-F.H., Topical corticosteroidler. Dermatology in General Medicine Ed. by Thomas B. Fitzpatrick et al. Third Edition, Volum three, McGraw Hill Book Company, New York, 1987, s. 2540-2545.

- 3- Rook, A- Wilkinson, D.S. Ebling, F. J.G. Champion, R.H., Burton, J.L.: Texbook ot Dermatology, Blackweel Scientific publications, 1986, s. 2559-2566
- 4- Wyngaarden, J.B. Smith, L.H.: Cecil textbook of medicine 17 th edition, W-B. Saunders company. 1985. s. 2240-2241.
- 5- Luaker, R.M., Schechter, N.M. Lazarus, G.S. Effects of topical corticosteroids on human dermis Br. J. Dermatol 1986, 115: 101-107.
- 6- Tüzün, Y., Kotogyan, A. Saylan. T. : Dermatoloji Anka ofset A.Ş., İstanbul, 1985, s. 822-826.
- 7- Akkaya, S., Kölemen, F., Akan, T. Kürkçüoğlu, N.: Dermatolojik tedavi el kitabı, Kenneth A. Arndt-dan çeviri taş kitabevi Ankara 1985, 137,25-73
- 8- Krupp, M.A., Schroeder, S.A. Tierney, L.M.: Current Medical Diagnosis Treatment. A Large medical book, California, 1987, s. 48-57.
- 9- Rakel, R.E.: Conn's Current Therapy, W B. Saunders company london, 1988, s. 722-729.
- 10- Ive A, Comanish, S.: Topical Therapy in Recent Advances in Dermatology Ed by Arthur Rook and John Savin, Churchill Liungstone, Edinburgh 1980, 291-295.