

Yerel Kortikosteroid Kullanımı

Ertuğrul H. AYDEMİR

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yerel kortikosteroidler ilk kez 1952 yılında hidrokortizonla yaşantımıza girmiş ve daha sonra da yaşantımızdan çıkarma olanağı olmamıştır. Günümüzde yalnız dermatolog reçetelerinde değil, genel hekimlik uygulamalarında da neredeyse yerel steroidsiz reçete çıkmaz olmuştur. Daha sonra, bu ana molekül üzerinden eklerle yeni ve çok daha güçlü moleküller geliştirilmiştir. Güçlü moleküller ortaya yan etki sorunları çıkarmış ve araştırmalar yan etkisi azaltılmış güçlü moleküller bulma yönünde sürmeye başlamıştır.

Deriye sürülen kortikosteroidler absorbe olduktan sonra spesifik hücre içi reseptörlere bağlanarak etkilerini başlatırlar, afinitenin yükseldiği oranda etki de güçlenir. Kortikosteroid-reseptör kompleksi mRNA yoluyla iki spesifik proteinin yapımını uyarır ve terapötik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar. Bunlar "Vasocortine ve Lipocortine"dir. Vazokortin damar çeperini stabilize ederken, Lipocortine ise Fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Üç çeşit temel etki olan, antienflamatuar, immünosupresif ve antiproliferatif etkilerin ilk adımı bu şekilde atılmış olur.

Kortikosteroidlerin etkileri şöyle sıralanabilir:

- Antienflamatuar
- Antiproliferatif
- Antiallerjik, immünosupresif
- Epidermal inceltme
- Vazokonstriksiyon
- Epidermal bariyer işlevinin azalması
- Antiöksudatif
- Kollajen sentezinin inhibisyonu
- Antipruriginöz
- Melanosit inhibisyonu
- Akantolizisin engellenmesi
- Akantozun engellenmesi

Antienflamatuar etki: Fosfolipaz A2 enziminin inhibisyonu araşidonik asidin serbest kalmasını engeller. Buna bağlı olarak lökotrien ve prostaglandinler gibi enflamasyon medyatörlerinin oluşması engellenir. Makrofaj ve PMN'lerin membran stabilizasyonu da mediatör salınımını engeller. Vazokortinin de yardımıyla damar çeperinin stabilize olması da diapedezi engeller. Vazokortinin noradrenalin etkisini potansiyalize ederek veya salınımını artırarak bu etkiyi yaptığı sanılır. Sonuçta enflamasyon

engellenmiş olur. Özellikle İL-1 olmak üzere İL yapımı ve makrofaj göçü ve dokuda hücre birikimi ve T lenfosit fonksiyonları da engellenerek enflamasyonun önlenmesi işlemi güçlenir.

İmmünosupresif etki: hem hücresele, hem de humoral immünite etkilenir. T lenfositleri üzerine doğrudan baskı vardır, T-supresörlere etki vardır, fakat helperlere etki yoktur. B-lenfositler azalır. Langerhans hücreleri azalır, lenfosit ve monosit kemotaksisi engellenir, nötrofil kemotaksisi engellenmez.

Antiproliferatif etki: Hücre siklusunun G-2 fazında etkili olup, DNA sentezini ve epidermal mitozu engeller. Protein sentezi ve kollajen sentezi de engellenir. Epidermis inceltir, akantoz engellenir, kollajen lif oluşumu azalır. Bu özellikleri psoriasis ve kronik ekzema gibi hastalıklarda olumlu yönde, tedavi amacıyla kullanabiliriz. Ayrıca melanositlerden pigment oluşumu ve yağ hücrelerinin proliferasyonu da engellenir.

Yerel kortikoidlerin kullanımında iyi bir etkinlik sağlanması için önemli olan ilacın deriden penetrasyonudur. Deri yüzeyine uygulanan madde, burada serbest hale geçer ve deriden geçmeye çalışır. Sağlam bir stratum korneum ise güçlü bir set halinde her türlü geçişi engellemeye planlanmıştır. Yüzeyden emilim karmaşık bir olay olup zaman ister, 15 dakikadan iki saate kadar bir zaman dilimi içerisinde olan bu geçişin ardından ilaç epidermiste ve str. Korneumda uzun süre tutulur ve bir depo oluşturarak yavaş yavaş salınır. Depo oluşturacak şekilde tutulma istenen noktada etkiyi sağlamak için önemlidir. Hidrofilik özellik stratum korneumu hızlı geçmeyi sağlar, fakat canlı keratinositlere lipofilik steroidler daha iyi geçer. Lipid çözünürlüğü iyi olanlar reseptörlere de iyi bağlanır ve bu da klinik gücü belirler. Bağlanma kapasitesi eklerle artırılmaktadır. Deneyler yüksek yağda çözünürlüğü olan steroidlerin daha potent olduğunu göstermiştir. Suda ve yağda çözünürlüğün dereceleri ayarlanarak epidermisin istenilen düzeylerinde depolanma sağlanabilmektedir. Epidermisi hızla geçip dermise ve daha derinlere ulaşan bir ilaç ise (permeasyon), daha çok sistemik etki yapar, istediğimiz noktada etkinliği az olur. Emilimi etkileyen faktörler deriye ve ilaca bağlı olmak üzere iki grupta ele alınabilir:

Derinin Durumu: Keratinize tabakanın hasarlı olduğu, doku kaybı olan bir deride geçiş, sağlam deriden çok daha hızlıdır. Depolanma da görülmez. Buna karşılık deri kalınlaşmış, keratinizasyon artmışsa (likenifikasyon) geçiş çok zorlaşır, fakat depolanma da uzar.

Derinin yaşı da çok önemlidir, örneğin altı aya kadar bebeklerde derinin set oluşturma görevi tam değildir, emilim ve permeasyon çoktur. Çocuklarda ve yaşlılarda reseptör yoğunluğu fazladır.

Derinin bölgelerine göre emilim de farklıdır. Büklüm yerlerinde emilim fazladır, başta skrotum olmak üzere genital bölge, koltuk altı, meme altı, boyun ve göz kapakları daha fazla olmak üzere yüz emilimin en çok olduğu bölgelerdir. Reseptör sıklığı da bölgeye göre değişmektedir, en fazla prepisyum, sonra yüz, göğüs, karın gibi bölgelerde sıklık fazladır.

Derinin nemi de emilim için önemlidir, nem arttıkça penetrasyon da artar.

İlacın etkin maddesiyle ilgili özelliklerden yukarıda söz etmiştik, ilaca ait ikinci önemli kısım bazdır.

Baz: Bazın çözünürlüğü, etkin maddenin bazdaki çözünürlüğü, pH'sı deriden geçişte çok önemlidir. Kapatıcı yağlı bazlarla emilim daha iyi olur. Baz seçiminde klinik özellikler önemlidir. Akut, sulantılı, enflamasyonlu lezyonlarda losyon ve kremler yararlıdır, emilim sorunu zaten derinin özelliği nedeniyle yoktur, bu bazlar da suda eriyebilmeleri nedeniyle buharlaşmayı engellemedikleri için enflamasyonun ve sulantının gerilemesini kolaylaştırır. Subakut tablolarda krem bazlarıyla başlayıp, yağlı krem veya pomat bazına geçilebilir. Kronik kalın derili lezyonlarda yağlı, kapatıcı ve nemlendirici özelliği olan pomat bazları emilimi kolaylaştırır ve derinin yumuşayıp incelmesinin sağlar.

Yerel kortikosteroidlerin güçleri en çok vazokonstriksiyon yapma etkilerine ve daha az olarak da atrofi yapma etkilerine göre saptanır, en zoru da klinik etkinliklerine göre saptanmasıdır. Değişik güç sınıflamaları vardır, yedi gruplu olan çok kullanılmakla birlikte kullanışlı değildir. Üçlü veya dörtlü gruplarla basit ölçüde sınıflamalar, çok daha kullanışlıdır. Değişik sınıflamalarda değişmeyen en zayıf ve en güçlü gruplardır. Sınıflamaların hepsi vazokonstriktör etkiye göredir. Antienflamatuar etki aynı etkenle daha düşük konsantrasyonlarda alınırken antiproliferatif etki ise daha yüksek konsantrasyon ister.

Zayıf Grup: (Hidrokortizon ve prednizolon) Antiproliferatif etki göstermeyen hafif, orta enflamatuar dermatozlarda, göz kenarı, yüz, skrotum, genital bölge vb alanlarda kullanılabilir. İdamelerde yeğlenebilir.

Orta Güçlü (Triamsinolon asetonid, prednikarbat, flumetazon pivalat, metilprednizolon aseponat, hidrokortizon butirat, klobetazon butirat): Daha çok enflamatuar olaylarda yeğlenir, sorunlu bölgelerde proliferatif olaylar için de kullanılır.

Güçlü (Betametazon valerat, flosinolon asetonid, halsinonid, mometazon furoat, diflokortolon valerat, flutika-

zon propiyonat, flokortolon): erken dönem enflamatuar ve proliferasyonlu tablolarda.

En Güçlü (Klobetazol propiyonat, betametazon dipropiyonat): Erken dönem, zor, enflamatuar ve inatçı, dirençli proliferatif tablolarda.

Bir de göreceli güç denen bir durum vardır. Doğrudan klinik etkinliğe bağlı olup, vazokonstriksiyon sınıflamasına uymayabilir.

Yerel Kortikosteroidlerin uygulamasında gündelik uygulama sayısının artmasının özel bir yarar getirmedığı görülmüştür. Günde altı uygulamaya kadar denenmiş, fakat bir veya iki uygulamadan etkin bulunamamıştır. Son zamanlarda gelişen ilaçlar, depo özelliği iyi olan ve günde bir uygulamanın yeterli olduğu preparatlardır. Antienflamatuar amaçlı uygulanacaksa sabah, antiproliferatif amaçlı ise akşam uygulaması uygundur.

Özellikle potent steroidlerin kullanımında bir süre sonra etki azalması gözlenebilir ki bu olaya taşıfilaksi adı verilir. Mekanizması iyi açıklanamamıştır, reseptörlerin dolmasıyla ilgili olabileceği söylenir. Bir haftada ortaya çıkıp, ilaç kesildiğinde yine bir hafta kadar zamanda toparlar. Kısa aralıklarla (2-15 gün) kullanılıp, ara boşluklar verilmesi veya çok gerekliyse farklı kimyasal yapıları bir gruba geçilmesi önerilir.

Genellikle güçlü steroidle başlayıp, orta veya zayıfla sürdürmek verimli olur.

Uygulanacak ilaç miktarı da hastalar tarafından hep sorulan bir sorudur. Genellikle önerilen pratik çözüm parmak ucu hesabıdır. İşaret parmağının birinci falanksı uzunluğunda bir birim ölçü olarak alınır, tüm yüze, bir ele, bir ayağa bir birim, bir kola 3, bacağına 6, gövdeye 14 birim ölçüsü önerilmektedir.

Tedavi kesilirken kısa süreli kullanımlarda sorun çıkmaz fakat, uzun süreli kullanımlarda rebound'u önlemek için kademeli azaltma uygundur. İlaç birden kesilirse yeniden vazodilatasyon ve enflamasyon artışıyla rebound olur.

Uygulamada etkinliğin güçlendirilmesi için değişik yöntemler uygulanır. En basiti kuru, kalın derili kronik lezyonların nemlendirilmesidir. Bunun için 20 dakika kadar süren bir banyo sonrası (2-3 dakika) çok uygundur ve yalnızca nemlendirme etkinliği 5-6 kat artırır. Bunun ileri şekli oklüzyondur. Çok kuru, kalın, sert derili, inatçı ve özellikle antiproliferatif etki istenen durumlarda kullanılır. Önce bölge nemlendirilir, sonra üzerine ilaç sürülüp, hava almayacak bir şekilde naylon bir örtüyle kapatılır. Etkinlik 10 kat kadar artabilir. Oklüzyonun süresi tartışma konusudur, Pratikte akşam sürülüp sabaha kadar bırakma yaygın bir uygulamadır (8-10 saat), fakat, 3-4 saatin yeterli olduğu, fazlasının sistemik etki ve maserasyon yönünden sakıncalı olduğu bildirilmektedir.

Etkinliği arttırmak üzere karışıma farklı maddeler eklenebilir. Bunların başında salisilik asit gelmektedir. %2-3 civarında eklenen salisilik asit hem kortikosteroidin penetrasyonunu artırarak, etkinliği artırır, hem de kuru, kalın, sert derinin yumuşamasını sağlar. Kuru, kalın,

sert deri, kaşıntı eşiği düşük bir deri olup, en küçük bir uyaranda kaşıntıyı davet eder. Kaşıma eylemi o bölgenin yeniden kalınlaşmasına ve kuruyup, sertleşmesine neden olur, bu da yeniden kaşıntıyı davet eder, kısır döngü sürer gider. Salisilik asitli, pomat bazındaki yerel kortikosteroid bu kısır döngüyü birkaç yönden kırma açısından çok yararlıdır. Aynı amaçla %10 üre de eklenerek etkinlik artırılmaktadır.

Yan Etkiler

Yan etkiler sistemik ve yerel olabilir. Sistemik yan etki özellikle güçlü ve çok güçlü steroidlerin, geniş alana ve uzun süre uygulanmaları ile ortaya çıkar. Ayrıca oklüzyonun geniş alanda yapılması, büküm yerlerinde güçlü steroid uygulanması, bebeklerin bez bölgelerinde güçlü veya orta güçlü steroidlerin uygulanmasıyla çok daha sürede sistemik belirtiler çıkabilir.

Yerel yan etkiler

Atrofi en tipik olan ve sık görülen bir yan etkidir, özellikle antiproliferatif etkiyle ve güçlü steroidlerle ortaya çıkar. Erken atrofi epidermistedir, daha sonra kollajen sentezinin azalmasıyla dermal atrofi ortaya çıkar. Son çalışmalar, aralıklı kullanmanın atrofiyi yeterince önleyemediğini bildirmektedir. Retinoik asitle birlikte veya %12 amonyum laktatla birlikte kullanımın etkinliği azaltmadan, atrofiyi azalttığı bildirilmektedir. Atrofiyle birlikte, purpuralar (damar duvarının zayıflaması), telenjektaziler görülür. Telenjektaziler, rebound vazodilatasyona bağlı olup kalıcıdır. Atrofi görüldüğü halde yine ilaç kullanılıp üzerine gidilmezse, atrofiler çoğu kez geri dönebilir. Uzun süre kullanımda yıldızlı sikatrisler görülebilir.

Stria gelişimi özellikle büküm yeri çevresinde kullanım ile ortaya çıkar ve geri dönüşümsüzdür.

Yağ dokusu atrofiyi yapabilir, yara iyileşmesinde gecikme yapar.

Koyu esmerlerde hipopigmentasyon yapar.

Seyrek de olsa göz çevresinde yoğun ve güçlü steroid kullanımıyla katarakt ve glokom görülebilir.

Kontakt allerji veya fotosensitizasyon yapabilir.

Yüzde özellikle güçlü ve orta güçlülerin kullanımıyla perioral dermatit, rozase benzeri dermatit yapabilir.

Özellikle florlu steroidler yüzde hipertrikoz yapabilir.

Yüzeysel bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonları, uyuzu azdırabilir, şeklini bozup tanınmasını zorlaştırır.

Kaynaklar

1. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. Springer. Berlin. İkinci Baskı. 2000: 1740-50.
2. Aydemir EH: *Dermatolojide Yerel Tedavi*. Dermatoloji'de Yazarlar: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. İkinci Baskı. Nobel Tıp, İstanbul. 1994: 721-33.
3. Memişoğlu HR, Acar MA, denli GY: Yerel Kortikosteroidler. *Dermatoloji'de Yaz*. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. İkinci Baskı. Nobel Tıp, İstanbul, 1994: 733-4.
4. Reeves JRT, Maibach HI: *Resimli Klinik Dermatoloji*. 371-376. Çeviri editörü: Yücelten D. Türkçe Basım Yüce, İstanbul 2001.
5. Christophers e, Kligman AM, Schopf E, Stoughton RB: *Topical Corticosteroid Therapy*. Rawen Press. NewYork. 1988.
6. Schöpf E, Niedner R, *Deri hastalıkları*. Kortison Tedavisi'nde. Yaz. Kaiser H, Kley 9. Baskı. 1991. Çeviri Dr. Selami Y. Doğan.
7. Cornell RC, Stoughton RB: *Topical Corticosteroids*. Hoechst. Medication update. 1985.
8. Griffiths WAD, Wilkinson JD: *Topical Therapy*. Textbook of Dermatology'de. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM: 6.baskı. Blackwell, London. 1998: 3519-65.



İYİ VE ONURLU HEKİMLİK İÇİN
YEMİNİMİZİN ARKASINDAYIZ

