

Yerel Steroidlerin Deri Kalınlığı ve Bazı
Sistemik Parametreler Üzerindeki Etkileri

**Yerel Steroidlerin Deri Kalınlığı ve Bazı
Sistemik Parametreler Üzerindeki Etkileri**



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. ŞÜKRAN TUNALI
1989

Yerel Steroidlerin Deri Kalınlığı ve Bazı Sistemik Parametreler Üzerindeki Etkileri

Şükran TUNALI*

ÖZET

Yaygın psoriasis vulgarisli hastalara güçlü fluorlu steroidli merhem sürülerek ne gibi yan etkilere neden olabileceği araştırıldı. Tedaviden önce ve tedavinin 1., 3., 5. ve 21. günü alınan kan örneklerinde insulin, açlık kan şekeri, kortizol düzeyleri, lökosit, mutlak lenfosit ve mutlak nötrofil değerleri incelendi.

Çalışmamızda herhangi bir yan etki saptanmadı.

Tedavi amacıyla kullanılan fluorlu steroidli merhem sağlam deride herhangi bir yan etkiye neden olmadığı, ancak psoriasis plaklarında, plakların iyileşmesine bağlı olarak anlamlı bir atrofiye neden olduğu gözlemlendi.

SUMMARY

The Effects of Topical Applied Steroids on the Skin Thickness and The systemic Parameters in Generalized Psoriasis Vulgaris

We have treated the patients who are diagnosed as generalized psoriasis vulgaris with topical steroids (fluorinated steroids) and searched for the side effects of this treatment. We've investigated in the blood samples of the blood samples of the patients insulin, fasting blood sugar, cortisol levels and leucocytes, absolute-leucocyt and neutrophil counts before the treatment and in the 1st, 3rd, 5th and 21st days of the treatment.

In our investigation we didn't recognised any systemic side effects.

We concluded that topical steroids (fluorinated) when used therapeutically don't have any side effects on the normal skin nonetheless cause significant atrophy on the psoriatic plaques due to the recovery of the plaques.

Yerel steroidlerin, deri hastalıkları tedavisinde kullanılmalarına 1937 yılında başlanmıştır (1'den naklen). Çeşitli dermatozlarda kullanılmaları ve sağladıkları

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Deri Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

dramatik iyileşmeler 1950 yılından itibaren dikkate alınmaya başlamış ve uygun dermatozlar seçilerek, deriye sürüldüklerinde yarar-zarar oranları yüksek, çok etkin terapötik ajanlar oldukları ortaya çıkmıştır.

İlk yerel kortikosteroid olan hidrokortizon, uzun bir süre kullanıldıktan sonra, kortizon halkasına fluor veya karbon atomları ilavesiyle, dermatozlar üzerine etkinliğinin arttığı gözlenmiştir²⁻³. Bunların içinde özellikle fluorlu kortizon preparatlarının etkinliklerinin çok güçlü olduğu saptanmıştır⁴.

Deriye sürüldükten sonra, hücre membranından geçen steroidler, sitoplazmik reseptörlere bağlanırlar, nükleus içinde transloke olurlar, mRNA yapımını uyarırlar ve yeni protein sentezini sağlarlar⁵.

Yerel steroidlerin emilebilmesi, penetrasyon özelliğine, eritildiği sıvayın yapısına ve stratum corneumdan geçebilme yeteneğine bağlıdır. Sıvaylar içinde en çok kullanılanı propylen glycool ve isopropyl miristatır³⁻⁵. Stratum corneum penetrasyon oranının yüksek olabilmesi için, steroidlerin çok hidrofilik olmaları gerekir. Suda kolay eriyebilir olmaları, süratli penetrasyonu sağlar. Yapılan deneysel çalışmalar sonucu, hidrofilik steroidlerin çok kuvvetli klinik etkinliğe sahip oldukları ortaya çıkmıştır³.

Yerel steroidlerin etkileri: Vazokonstriksiyon, enflamasyonda azalma, hücre mitozunda azalma şeklinde sıralanabilir. Prostaglandin yapımının inhibisyonuyla birlikte, histamin ve kininin neden olduğu vazodilatasyonun ortadan kalkmasıyla vazokonstriksiyon gelişir. Bu olaylarda katekolaminlerin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir⁵.

Yerel steroidler deriden emilerek polimorf nüveli lökositlerin migrasyonunu durdurmakta ve dolaşan lökosit sayısında değişikliklere neden olmaktadır⁶. Bir tek farmakolojik doz kortikosteroid verildikten 5 saat sonra, nötrofil sayısı yaklaşık olarak mm^3 'te 4000 kadar artar. Kan nötrofil sayısındaki artma, nötrofillerin kemik iliğinden kana doğru akımında artma ile birlikte, dolaşımdan ayrılmasında azalma şeklinde gelişir⁷. Kemotaksid rol oynayan prostoglandinlerin steroidler tarafından inhibisyonu, antienflamatuar etkiyle sağlanmaktadır.

Antimitotik etki ise, mitotik bölünmede hüresel siklusun G_2 fazında gelişen inhibisyon sonucu oluştuğu söylenmektedir. Ancak bazı araştırmacılar, yerel steroidlerin makromoleküler sentezi azaltarak etkili olduklarını belirtmektedirler⁵.

Yerel steroidler etkinliklerine göre: Hafif, az, orta derecede, güçlü ve çok güçlü etkili şeklinde sınıflandırılabilir ve istenmeyen yan etkiler genellikle çok etkili olanlarda ortaya çıkar. Bununla birlikte yan etkiler gelişse bile, tedavide genelde çok etkili yerel steroidler kullanılmaktadır³⁻⁵⁻⁸.

Yerel steroidlerin yan etkileri değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Bu yan etkiler içinde atrofi önemli bir yer tutar. Yerel ve sistemik kortikosteroidlerin kullanılması sonucu, kullanılan dozun farmakolojik etkisiyle paralel olarak, deride değişik seviyelerde atrofi gelişebilir⁹. Kullanılan preparat ister fluorlu ister fluorsuz olsun, deriye sürülmesi sonucu deride atrofiye neden olabildiği gibi, derinin incelmesine, şeffaf bir görünüm almasına ve deride "striae"ların gelişmesine de neden olur³. Bunlar uzun süre ile kullanıldıklarında deride bariz atrofi yaparlar¹⁻¹⁰.

Yapılan deneysel çalışmalar incelendiğinde, yerel steroidlerin deney hayvanlarının derilerine sürülmesiyle atrofi ve telenjektazilerin geliştiği dikkati çekmekte-

dir. Nitekim Smith ve ark.¹¹, sıçanlara 28 gün süreyle, her gün yerel steroid sürmeleri sonucu, özellikle fluorlu yerel steroidli preparatlar sürülen sıçanların derilerinde, tedaviden önceki deri kahlılığı ile karşılaştırıldığında, bariz bir incelmeye geliştiğini saptamışlardır.

Yerel steroid kullanımının sonucu erken histolojik değişiklikler arasında en önemlisi epidermin bariz incelenmesi yanında, rete ridge'lerin yassılaşması ve keratinosit yerlerinde azalma şeklinde görülür^{3.12}. Birkaç hafta içinde bu durum dermin incelenmesiyle sonuçlanır ve derideki incelmeye "Harpender skin fold caliper" ile ölçülebilir hale gelir^{3.8}.

Epidermal incelmeye, muhtemelen germinal tabakadaki mitotik aktivitenin azalmasına bağlanabilir, fakat oluşan dermal incelmeye mekanizması henüz bilinmemektedir³.

Yerel steroidler aynı zamanda kollagen biyosentezinde rol oynayan enzimlerin aktivitesini inhibe eder ve hem in vivo ve hem de fibroblast kültürlerindeki kollagen sentezini azaltırlar^{3.9}. Bunlar aynı zamanda kollagenaz oluşumunda rol oynayan siklik nükleotidlerin stimulatuar etkisini azaltır ve böylece fibroblast sayısında bir azalma olur³. Bu ultrastrüktürel değişiklikler klinik olarak atrofi saptanmadan önce gelişebilir. Bu tipteki atrofının oluş mekanizmasında fibroblastların endosiklik veziküllerindeki kollajen fibrillerin dağılımı rol oynar³.

Yerel steroidlerin damarlar üzerine etkisi iki şekilde karşımıza çıkar. Birincisi sabit vazodilatasyon olup, genellikle derideki yüzeysel küçük damarların vazokonstriksiyonuyla başlayıp, vazodilatasyonla sonuçlanan bir tablo gelişir. İkinci olay "Rebound" fenomeni olup, vazokonstriksiyon gelişen damarların dilatasyonuyla gelişen ödem, yaygın enflamasyon ve bazan püstül oluşumu şeklinde sonuçlanır^{3.11}.

Yerel steroidlerin sistemik yan etkileri genellikle kuvvetli yerel steroidlerin, geniş deri yüzeylerine sürülmeleri sonucu ortaya çıkar. Bu durum genellikle yaygın psoriasisli hastalara, atopik dermatitli çocuklara uygulanan uzun süreli tedavilerin kullanılması sonucu gelişir. Fluorlu veya fluorsuz yerel steroidli ilaçlar kullanıldıktan sonra, ister düşük, ister çok etkili preparatlar olsun, geniş yüzeylere sürüldüklerinde, endojen steroid salgılanmasını baskıladıkları bildirilmektedir^{9.14.15}. Hatta nadir de olsa Cushing sendromu görünümüne bile neden olabilir ve bu tablo iatrojenik Cushing olarak isimlendirilir¹⁶.

İatrojenik Cushing sendromu gelişme riski genellikle psoriasis gibi geniş deri yüzeyleri tedavi edildiğinde^{17.18}; Çocuklara uygulandığında ve steroid metabolizmasının bozuk olduğu durumlarda ortaya çıkar³.

Yerel steroid kullanımından sonra iatrojenik Cushing sendromundan başka daha bir çok iatrojenik sendrom geliştiği bildirilmektedir. Bunlar arasında : Gözde subpolar katarakt, perioral dermatit, telenjektazi, mantar hastalığının şiddetlenmesi, infantil gluteal granuloma, püstüler psoriasis, akneiform döküntüler sayılabilir³.

Yapılan çalışmalar sonucu yerel steroidler deriden emilerek plazma insülin, glukoz ve kortizol düzeylerine etki ettiğini¹⁹, ayrıca tek vak'a takdimlerinden de anlaşıldığı gibi, sodyum retansiyonu, eozinopeniye neden oldukları bildirilmiştir⁶.

Çok kullanılmalarına karşın, birçok yan etkisi bulunan fluorlu steroidlerin özellikle geniş deri yüzeylerine sürüldüklerinde ne gibi yerel ve sistemik yan etkilere

neden olabileceğini araştırmak amacıyla, yaygın psoriasisli hastalara üç hafta süre ile yerel steroid uygulayarak yan etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gerecimizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 8 erkek, 2 kadın, toplam 10 psoriasis'li hasta oluşturmaktadır. Hastaların yaşları 28-58 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 40,9 olarak saptandı. "Psoriasis en plaque" şeklinde klinik görünümü olan ve vücut yüzeyinde % 40-80 gibi bir yayılım gösteren olgular çalışmaya alındı. Olguların hastalık süreleri 1-30 yıl arasında değişmekte olup, süre ortalaması 13, 95 yıl olarak; vücuda yayılma yüzdeleri % 40-80 arasında değişmekte olup, vücut yüzeyine yayılma yüzde ortalaması % 44 olarak saptandı.

Olgular Deri Hastalıkları Kliniğine yatırılarak incelendi. İzokalorik diyet alan hastalara, çalışmaya alınmadan bir ay öncesine kadar sistemik veya yerel steroidli ilaçlar verilmedi.

Olguların laboratuvar incelemeleri tedaviden önce, yerel steroidli fluorlu merhem kullanılmaya başlandıktan sonra: Birinci, üçüncü, beşinci ve yirmibirinci günlerde her sabah saat 7⁰⁰'de kan örnekleri alınarak incelendi. Belirttiğimiz günlerde her olgudan aç karına alınan kan örneklerinden: Kortizol, insülin ve açlık kan şekeri düzeyi, lökosit sayımı ve formül lökositler tetkikleri yapıldı. Kortizol ve insülin düzeyleri RIA (Radio immunoassay) yöntemiyle incelendi. Ayrıca mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayıları hesaplandı.

Yerel fluorlu steroidli merhem günde iki kez lezyonların üzerine ve özellikle önkol derisindeki sağlam bölgeye sürüldü. Olguların hem önkol sağlam derisi, hem de yine önkolda yerleşmiş psoriasis plaklarının kalınlığı "Harpender skin fold caliper" ile milimetre olarak ölçüldü. Tedaviden önce, tedaviden 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta sonra ilaç sürülen sağlam ve psoriasisli deri ölçülerek veriler kaydedildi.

Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirilmesi "Paired t testi" ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız psoriasisli hasta grubu ile kontrol grubunun yaş, cins, tedaviden önce ve tedaviden sonraki laboratuvar verileri ve bu verilerin istatistiki yönden değerlendirilmeleri Tablo I, II, III, IV, V, VI, VII, ve ek Tablo I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII'de gösterilmektedir.

Tedaviden önce ve tedaviden sonra hasta grubu ve kontrol grubundaki insülin değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Tablo I'de de görüldüğü gibi, hasta grubunda tedavinin beşinci gününden itibaren, kontrol grubunda ise tedavinin (plasebo) üçüncü gününden itibaren insülin değerlerinde tedaviden önceki değerlere göre istatistiki yönden anlamlı bir artma saptanmıştır. Ancak bu artışlar kullanılan yöntem için bildirilen normal insülin değerlerinin üst sınırını aşmamaktadır. Buna karşılık açlık kan şekeri değerlerinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (Tablo: II).

Tablo: I

Psoriasis Grubu ve Kontrol Grubundaki Hastaların Tedaviden Önce ve Sonra İnsülin Düzeylerinin İstatistiki Yönden Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	ortalama	13,40	11,60
Tedaviden Sonra		-----	-----
I. Gün	ortalama	13,31	12,40
	t	0,04	2,14
	p	> 0,05	> 0,05
		-----	-----
III. Gün	ortalama	19,40	15,40
	t	1,84	4,42
	p	> 0,05	< 0,05 (Anlamlı)
		-----	-----
V. Gün	ortalama	21,60	17,20
	t	2,71	4,99
	p	< 0,05 (Anlamlı)	< 0,05 (Anlamlı)
		-----	-----
21. Gün	ortalama	20,40	18,00
	t	2,42	2,85
	p	< 0,05 (Anlamlı)	< 0,05 (Anlamlı)

Tablo: II

Psoriasis Grubu ve Kontrol Grubundaki Hastaların Tedaviden Önce ve Sonraki Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin İstatistiki Yöndene Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	ortalama	81,90	80,80
Tedaviden Sonra		-----	-----
I. Gün	ortalama	83,06	81,00
	t	2,67	0,15
	p	< 0,05	> 0,05
		-----	-----
III. Gün	ortalama	71,87	80,60
	t	0,21	0,23
	p	> 0,05	> 0,05
		-----	-----
V. Gün	ortalama	80,80	82,00
	t	0,24	0,54
	p	> 0,05	> 0,05
		-----	-----
21. Gün	ortalama	91,00	82,40
	t	1,66	0,48
	p	> 0,05	> 0,05

Serum kortizol düzeyindeki değişiklikler, hasta grubunda tedavinin üçüncü gününde başlayıp yirmibirinci gün de devam eden, istatistiki yönden anlamlı bir artış saptanmıştır. Ancak bu artış kullanılan yöntemin bildirilen normal kan değerlerinin üst sınırını aşmamaktadır (insülindeki gibi). Kontrol grubundaki hastaların serum kortizol düzeylerinde ise istatistiki yönden anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo: III).

Tablo: III
Psoriasis Grubu ve Kontrol Grubundaki Hastaların Tedaviden Önce ve Sonraki Kortizol Düzeylerinin İstatistiki Yönden Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	ortalama	91,60	144,60
Tedaviden Sonra			
I. Gün	ortalama	124,30	148,00
	t	1,72	1,80
	p	> 0,05	> 0,05
III. Gün	ortalama	133,80	134,00
	t	3,35	1,02
	p	< 0,05 (Anlamlı)	> 0,05
V. Gün	ortalama	158,50	147,00
	t	2,31	0,27
	p	< 0,05 (Anlamlı)	> 0,05
21. Gün	ortalama	166,90	141,60
	t	3,94	0,25
	p	< 0,05 (Anlamlı)	> 0,05

Tablo IV, V, VI'daki lökosit, mutlak lenfosit ve mutlak nötrofil değerleri incelendiğinde ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonraki değerlerde bir değişiklik saptanmamıştır.

Deri kalınlığı verileri incelendiğinde, hasta deride (psoriasis plağında) tedaviden önce ve tedavinin birinci gününden itibaren başlayıp, yirmibirinci günü de devam eden, istatistiki yönden anlamlı bir inceleme gelişmesine karşın, steroidli merhem sürülen hasta grubundaki sağlam deride ve kontrol grubundakiler istatistiki yönden anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (Tablo: VII).

Tablo: IV
Psoriasis Grubu ve Kontrol Grubundaki Hastaların Tedaviden
Önce ve Sonraki Lökosit Sayımının İstatistiki Yönden
Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	ortalama	6,270	6,120
Tedaviden Sonra			
I. Gün	ortalama	5,960	6,320
	t	0,62	0,74
	p	> 0,05	> 0,05
III. Gün	ortalama	6,720	6,480
	t	0,75	0,74
	p	> 0,05	> 0,05
V. Gün	ortalama	7,120	5,280
	t	1,21	2,54
	p	> 0,05	> 0,05
21. Gün	ortalama	6,130	5,280
	t	0,32	2,54
	p	> 0,05	> 0,05

Tablo: V
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Sonraki Mutlak Nötrofil
Sayısının İstatistiki Yönden Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu
	ortalama	3,388	3,714
Tedaviden Sonra			
I. Gün	ortalama	3,726	3,733
	t	1,89	0,09
	p	> 0,05	> 0,05
III. Gün	ortalama	4,142	3,886
	t	1,88	0,30
	p	> 0,05	> 0,05
V. Gün	ortalama	4,514	3,138
	t	1,99	1,71
	p	> 0,05	> 0,05
21. Gün	ortalama	3,528	3,096
	t	0,44	2,19
	p	> 0,05	> 0,05

Tablo: VI
Tedaviden Önce ve Sonraki Mutlak Lenfosit Sayısının İstatistikî Yönden Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu
ortalama		2,436	2,195
Tedaviden Sonra			
I. Gün	ortalama	1,917	2,335
	t	1,90	1,09
	p	> 0,05	> 0,05
III. Gün	ortalama	2,265	2,237
	t	0,57	0,17
	p	> 0,05	> 0,05
V. Gün	ortalama	2,293	2,040
	t	0,68	1,83
	p	> 0,05	> 0,05
21. Gün	ortalama	2,432	2,754
	t	0,02	4,38
	p	> 0,05	< 0,05 (Anlamlı)

Tablo: VII
Psoriasis Grubunda tedaviden Önce ve Sonraki Deri Kalınlığının İstatistikî Yönden Değerlendirilmesi

Tedaviden Önce		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
ortalama		Hasta Deri	Sağlam Deri	
		3,78	2,03	2,34
Tedaviden Sonra				
I. Hafta	ortalama	3,78	1,87	2,32
	t	3,01	1,84	0,23
	p	< 0,05 (Anlamlı)	> 0,05	> 0,05
II. Hafta	ortalama	2,96	1,76	2,32
	t	3,94	1,29	1,00
	p	< 0,05 (Anlamlı)	> 0,05	> 0,05
III. Hafta	ortalama	2,76	1,76	2,32
	t	3,41	1,95	1,00
	p	< 0,05 (Anlamlı)	> 0,05	> 0,05

Ek Tablo: I
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra İnsülin Değerleri
(Normal = 3-35 U IU/ml)

Vaka No	Cins	Yaş	Tedaviden Önce		Tedaviden Sonra			
					I.'nci Gün	III.'ncü Gün	V.'nci Gün	21.'nci Gün
1	E	31	3.00		2.10	30.00	30.00	20.00
2	E	35	3.00		15.00	15.00	18.00	22.00
3	E	52	5.00		4.00	11.00	20.00	20.00
4	E	35	4.00		4.00	7.00	20.00	18.00
5	E	40	20.00		10.00	15.00	20.00	18.00
6	E	50	15.00		10.00	30.00	18.00	21.00
7	E	58	29.00		20.00	20.00	25.00	20.00
8	E	38	19.00		18.00	20.00	21.00	20.00
9	K	42	18.00		30.00	26.00	22.00	20.00
10	K	28	18.00		20.00	20.00	22.00	25.00
Ortalama			13.40		13.31	19.40	21.60	20.40
					t = 0.04	t = 1.84	t = 2.71	t = 2.42
					p > 0.05	p > 0.05	p < 0.05	p < 0.05
KONTROL GRUBU								
1	K	60	8.00		9.0	11.00	16.00	20.00
2	E	30	18.00		18.00	19.00	20.00	18.00
3	E	23	7.00		8.00	11.00	14.00	12.00
4	E	60	18.00		20.00	24.00	22.00	22.00
5	K	40	7.00		7.00	12.00	14.00	18.00
Ortalama			11.60		12.40	15.40	17.20	18.00
					t = 2.14	t = 4.42	t = 4.99	t = 2.85
					p > 0.05	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05

Ek Tablo: II
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Açlık Kan Şekeri Değerleri (N = 70.0-110.0 mg/ml)

Vaka No	Cins	Yaş	Tedaviden Önce		Tedaviden Sonra			
					I.'nci Gün	III.'ncü Gün	V.'nci Gün	21.'nci Gün
1	E	31	72.00		86.00	70.00	75.00	69.00
2	E	35	87.00		111.00	70.00	65.00	60.00
3	E	52	66.00		71.00	70.00	77.00	101.00
4	E	35	78.00		77.00	70.00	70.00	89.00
5	E	40	68.00		76.00	81.00	80.00	88.00
6	E	50	111.00		113.00	75.00	88.00	109.00
7	E	58	91.00		112.00	110.00	89.00	109.00
8	E	38	80.00		75.00	71.00	64.00	85.00
9	E	42	80.00		80.00	90.00	95.00	90.00
10	E	28	86.90		101.60	101.70	105.00	110.00
Ortalama			81.90		83.06	71.87	80.80	91.00
					t = 2.67	t = 0.21	t = 0.24	t = 1.66
					p < 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
KONTROL GRUBU								
1	K	60	72.00		75.00	75.00	73.00	82.00
2	E	30	74.00		76.00	72.00	76.00	74.00
3	E	23	74.00		70.00	73.00	75.00	72.00
4	E	60	102.00		104.00	101.00	110.00	110.00
5	K	40	82.00		80.00	82.00	76.00	74.00
Ortalama			80.80		81.00	80.60	82.00	82.40
					t = 0.15	t = 0.23	t = 0.54	t = 0.48
					p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

Ek Tablo: III
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Kortizon Düzeyi
(Normal 50-230 mg/ml)

Vaka No	Cins	Yaş	Tedaviden	Tedaviden Sonra			
			Önce	I.'nci Gün	III.'cü Gün	V.'nci Gün	21.'nci Gün
1	E	31	100.00	160.00	110.00	110.00	132.00
2	E	35	100.00	165.00	165.00	100.00	222.00
3	E	52	95.00	150.00	200.00	250.00	190.00
4	E	35	85.00	180.00	180.00	120.00	95.00
5	E	40	65.00	80.00	150.00	270.00	120.00
6	E	50	95.00	140.00	90.00	120.00	250.00
7	E	58	160.00	100.00	185.00	200.00	185.00
8	E	38	90.00	75.00	110.00	130.00	140.00
9	K	42	150.00	135.00	175.00	145.00	180.00
10	K	28	130.00	140.00	135.00	140.00	155.00
Ortalama			91.60	124.30	133.80	158.50	166.90
				t = 1.72	t = 3.35	t = 2.31	t = 3.94
				p > 0.05	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.05
KONTROL GRUBU							
1	K	60	145.00	150.00	145.00	140.00	135.00
2	E	30	98.00	100.00	95.00	125.00	98.00
3	E	23	200.00	200.00	190.00	180.00	160.00
4	E	60	150.00	160.00	100.00	140.00	150.00
5	K	40	130.00	130.00	140.00	150.00	165.00
Ortalama			144.60	148.00	134.00	147.00	141.60
				t = 1.80	t = 1.02	t = 0.27	t = 0.25
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

Ek Tablo: IV
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Periferik Kandaki
Lökosit Sayımı (Normal = 4000-9000 mm³)

Vaka No	Cins	Yaş	Tedaviden	Tedaviden Sonra			
			Önce	I.'nci Gün	III.'cü Gün	V.'nci Gün	21.'nci Gün
1	E	31	9.000	7.400	10.600	14.800	7.000
2	E	35	8.800	5.600	5.400	6.400	6.600
3	E	52	6.400	5.600	4.800	7.400	6.000
4	E	35	8.600	7.800	8.400	7.600	8.000
5	E	40	5.000	4.600	6.800	5.200	5.600
6	E	50	6.000	5.000	5.400	8.600	8.400
7	E	58	4.100	4.200	6.200	4.400	3.200
8	E	38	6.000	6.800	8.400	7.800	6.300
9	K	42	5.000	6.600	7.000	5.000	5.200
10	K	28	3.800	6.000	4.200	4.000	5.000
Ortalama			6.270	5.960	6.720	7.120	6.130
				t = 0.62	t = 0.75	t = 1.21	t = 0.32
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
KONTROL GRUBU							
1	K	60	5.200	5.600	6.400	5.600	5.400
2	E	30	5.800	6.000	5.600	4.600	4.800
3	E	23	5.800	5.400	5.600	5.000	5.400
4	E	60	7.000	6.800	6.200	5.800	5.200
5	K	40	6.800	7.800	8.600	5.800	5.600
Ortalama			6.120	6.320	6.480	5.280	5.280
				t = 0.82	t = 0.74	t = 2.54	t = 2.54
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

Ek Tablo: V
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Deri Kalınlığı Ölçümü mm Olarak

Vaka No	Cins	Yaş	Tedaviden Önce		I. Hafta		Tedaviden Sonra		III. Hafta	
			Hasta deri	Sağlam deri	Hasta d.	Sağlam d.	Hasta d.	Sağlam d.	Hasta d.	Sağlam d.
1	E	31	3.20	2.50	3.20	2.50	2.40	1.70	2.70	1.80
2	E	35	5.00	2.30	4.50	2.30	5.00	2.30	4.60	2.30
3	E	52	3.50	2.10	3.00	2.10	3.00	2.10	4.10	2.60
4	E	35	4.00	1.85	3.80	1.85	3.50	1.70	2.60	1.30
5	E	40	3.80	2.10	2.80	1.80	2.90	1.70	1.70	1.50
6	E	50	4.00	3.00	3.10	2.30	2.00	1.80	2.00	1.80
7	E	58	3.80	1.50	3.00	1.50	3.40	2.00	3.50	1.70
8	E	38	4.00	2.00	1.90	1.40	2.20	1.50	1.80	1.40
9	K	42	3.00	1.50	3.00	1.50	2.80	1.40	2.60	1.40
10	K	28	3.50	1.50	3.40	1.50	2.45	1.45	2.00	1.44
Ortalama			3.78	2.03	3.17	1.87	2.96	1.76	2.76	1.72
					t = 3.01	t = 1.84	t = 3.94	t = 1.29	t = 3.41	t = 1.95
					p < 0.05	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05
KONTROL GRUBU										
			Tedaviden Önce		I. Hafta		Tedaviden Sonra		III. Hafta	
1	K	60	3.00		3.00		2.90		3.00	
2	E	30	2.00		1.90		2.00		1.50	
3	E	23	1.50		1.80		1.50		3.20	
4	E	60	3.20		3.00		3.20		3.20	
5	K	40	2.00		1.90		2.00		1.90	
Ortalama			2.34		2.32		2.32		2.32	
					t = 0.23		t = 1.00		t = 1.00	
					p > 0.05		p > 0.05		p > 0.05	

Ek Tablo: VI
Psoriasis Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Hastaların Periferik Kanlardaki Mutlak Nötrofil Sayımı/mm³

Vaka No	Yaş	Cins	Tedaviden		Tedaviden Sonra			
			Önce	I. Gün	III. Gün	V. Gün	21. Gün	
1	31	E	5400	5476	7314	10656	3570	
2	35	E	4400	3864	3186	3776	4026	
3	52	E	3264	3192	3024	4144	3900	
4	35	E	5590	4758	4940	5280	5280	
5	40	E	2500	2714	4080	3328	2632	
6	50	E	2520	3150	2916	5762	4620	
7	58	E	2296	2352	4526	2640	1880	
8	38	E	2400	3894	4760	2950	3120	
9	42	K	2090	3720	2058	2160	2600	
10	28	K	3420	4148	4620	4446	3654	
Ortalama			3388	3726	4142	4514	3528	
				t = 1.89	t = 1.88	t = 1.99	t = 0.44	
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	
KONTROL GRUBU								
1	60	K	3172	3416	4288	3640	3640	
2	30	E	3364	3120	2968	2392	2496	
3	23	E	3828	3294	3640	3050	3132	
4	60	E	4130	4080	3720	3248	2964	
5	40	K	4080	4758	4816	3364	3248	
Ortalama			3714	3733	3886	3138	3096	
				t = 0.09	t = 0.30	t = 1.71	t = 2.19	
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	

Ek Tablo: VII
Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Hastaların Periferik Kanlarındaki Mutlak Lenfosit Sayımı/mm³

Vaka No	Yaş	Cins	Tedavi Önce	Tedaviden Sonra			
				I.'nci Gün	III.'ncü Gün	V.'nci Gün	21.'nci Gün
1	31	E	2520	1628	2756	1628	3010
2	35	E	3608	1568	2055	2496	2244
3	52	E	2560	2128	1488	3034	1800
4	35	E	2580	1512	2356	2800	2800
5	40	E	2200	1702	2720	1716	2744
6	50	E	3000	1500	2376	2580	3612
7	58	E	1722	1680	1178	1760	1216
8	38	E	2500	2640	1890	2000	1976
9	42	K	1634	2160	1974	1800	2400
10	28	K	2040	2652	3864	3120	2520
Ortalama			2436	1917	2265	2293	2432
				t = 1.90	t = 0.57	t = 0.68	t = 0.02
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
KONTROL GRUBU							
1	60	K	1768	2016	1600	1600	1674
2	30	E	2262	2520	2352	2392	2112
3	23	E	2204	1836	1736	1800	2052
4	60	E	2430	2652	2232	2262	2184
5	40	K	2312	2652	3268	2146	1960
Ortalama			2195	2335	2237	2040	1996
				t = 1.09	t = 0.17	t = 1.83	t = 4.38
				p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.05

TARTIŞMA

Yaygın deri yüzeylerine ve uzun süre ile kullanılan güçlü steroidli merhemlerin deriden istenmeyen ve hoş olmayan görüntülere neden olmaları, yan etkilerle ilgili bir çok araştırma yapılmasına neden olmaktadır. Bu durumlar içinde en çok rastladığımız deride atrofi, derinin şeffaf bir hal alması, telenjektazi ve striaelardır ve genellikle tedavisi mümkün olmayan durumlardır¹⁰.

Deride atrofi¹³ ölçülebilecek duruma geldikten sonra^{3,8} kullanılan güçlü steroidlerin yan etkileri dikkate alınmaya başlamıştır^{13,15}.

Smith ve ark.¹¹ yaptıkları deneysel çalışmalarında, özellikle fluorlu steroidli merhemlerin deney hayvanlarının derilerinde bariz bir atrofiye neden olduklarını saptamışlardır. Biz de bu çalışmamızda fluorlu steroidli merhem sürdüğümüz psoriasisli hastaların sağlam derileri ile psoriasis plaklarının tedaviden önce ve birer hafta ara ile ölçerek atrofi olup olmadığını incelediğimizde, sağlam deriye üç hafta süre ile sürülen steroidli merhemin atrofi yapmadığını saptadık.

Psoriasis plağındaki anlamlı incelemeyi, psoriasis plağının iyileşmesine bağladık. Kuvvetli yerel steroidli merhem kullanmamıza karşın sağlam deride bir atrofi saptayamadık. Bu durumu, merhemin sağlam deriden zor emilmesine bağladık.

Raffe ve ark.²⁰ deriye sürülen fluorsuz steroidli merhemlerin adrenal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmış ve tedavi süresince serum kortizol düzeylerinde anlamlı bir artma saptayamamışlardır. Bu çalışmada deriye sürülen fluorsuz steroidli merhemlerin adrenal süpresyonuna neden olmadığını vurgulamışlardır.

Garden ve ark.⁶, Rabinovitz ve ark.²¹ ile Keczek ve ark.²² değişik zamanlarda yaptıkları araştırmalarda, Raffle ve ark.²⁰'nin çalışmalarından farklı olarak, adrenal süpresyon saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda serum kortizol düzeylerindeki artma tedavinin üçüncü gününden itibaren başlayarak yirmibirinci güne kadar devam etmiş ve istatistiki yönden anlamlı olarak bulunmuştur.

Ancak bu artış, serum kortizol düzeyini ölçmek için kullanılan yöntemin bildirilen normal sınırları içinde kalmış ve bu bulgumuz literatür verileri içinde Raffle ve ark.²⁰'nininkilere paralellik göstermektedir.

Ülkemizde Palalı ve ark.²³ psoriasisli hastaların serum kortizol düzeylerini araştırmış ve kontrol grubundakilere oranla psoriasisli hastaların kortizol düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ister psoriasis grubu ister kontrol grubunda olsun, serum kortizol düzeyleri normal sınırlar içinde seyretti. Kullandığımız güçlü steroidli merheme karşın adrenal baskı saptayamadık.

Çalışmamızda açlık kan şekeri düzeylerini psoriasis grubu ve kontrol grubunda da normal sınırlarda bulduk. İnsülin düzeylerinde ise, tedavinin üçüncü gününden itibaren başlayan ve tedaviden önceki değerlere göre istatistiki yönden anlamlı bir artış saptadık. Ancak bulgular bölümünde de belirttiğimiz gibi, bu artış kullanılan yöntem için bildirilen normal insülin değerlerinin üst sınırını aşmamaktadır. Garden ve ark.⁶ steroidli merhem sürdükleri psoriasisli hastaların tedaviden önce ve tedaviden sonraki birinci, üçüncü ve beşinci günlerindeki kan parametrelerini incelediğimizde, insülin değerlerinde istatistiki yönden anlamlı bir artış saptadıkları dikkatimizi çekmiştir. Biz çalışma süremizi üç haftaya kadar uzatmamıza karşılık, insülin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptayamadık.

Periferik kandaki lökosit, mutlak lenfosit ve mutlak nötrofil parametrelerinde de tedavi öncesine oranla tedavinin bitiminde anlamlı bir değişiklik saptayamadık.

SONUÇ

- Steroidli merhemler içinde en etkili ve en çok yan etkiye sahip olanlar fluorlu steroidli merhemlerdir.
- Yerel steroidlerin psoriasis vulgaris gibi geniş deri yüzeylerini kaplayan bölgelere sürüldüğünde, deriden emilerek sistemik yan etkiye ve deride atrofiye neden olabilirler.
- Üç hafta süre ile fluorlu steroidli merhem sürülen psoriasis vulgarisli hastalarda sistemik yan etki saptayamadık.
- Steroidli merhemlerin sağlam deride ölçülebilir bir atrofiye neden olmadıkları, ancak psoriasis plağının iyileşmesiyle birlikte anlamlı bir atrofiye neden oldukları sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. KOCABALKAN, D., MURAT, A.: Lokal kortikosteroid kullanımı, *Deri Hast. ve Frengi Arşivi*, 2: 79-82, 1980.
2. TUZÜN, Y., MAT, C., DERVENT, B.: Akut ve kronik seyirli dermatozlarda yeni üç halojenli yerel kortikosteroid halometazon kremin etkisi, *Deri Hast. ve Frengi Arşivi*, 20 (1): 11-9, 1986.
3. ROOK, A., WILKINSON, D.S., EBLING, F.J.G., CHAMPION, R.H., BURTON, J.L.: *Textbook of dermatology*. A Blackwell Sci. Pub., Oxford, 4. Ed. (1986), p. 1814, 2564.
4. ERBOZ, S.: Kronik dermatozların tedavisinde halometazon pomadın değerlendirilmesi, *Deri Hast. ve Frengi Arşivi*, 20 (1): 27-32, 1986.
5. ONSUN, N.: Yerel kortikosteroidler, *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 20(1): 3-8, 1986.
6. GARDEN, J.M., FREINKEL, R.K.: Systemic absorption of topical steroids, *Arch. Dermatol.*, 122: 1007-1010, 1986.
7. GOLDE, D.W.: Production, distribution and fate of neutrophils In *Hematology*. Editors: Williams, W.J., Beutler, E., Ersev, A.J., Lichtman, M.A., 3rd. Ed. McGraw-hill Book Comp., New-York, (1983), p. 759.
8. DYKES, P.J., MARKS, M.B.: Measurement of skin thickness: A comparison of two in vivo techniques with a conventional histometric method, *J. Invest. Dermatol.*, 69: 275-278, 1977.
9. REYNOLDS, J.E.F., PRASAD, A.B.: Martindale. *The extra-Pharmacopoeia*. Pub. Pharmaceutical Press, London, (1982), p. 446.
10. STEVANOVIC, D.V.: Corticosteroid induced atrophy of the skin with telangiectasia, *Br.J. Dermatol.*, 87: 548-556, 1972.
11. SMITH, J.G., WEHR, R.F., CHALKER, D.K.: Corticosteroid induced cutaneous atrophy and telangiectasia, *Arch. Dermatol.*, 112: 1115-1117, 1976.
12. BURTON, J.L., CUNLIFE, W.J., HOLTI, G.: Complications of topical

- corticosteroid therapy in patients with liver disease, *Br. J. Dermatol.*, 91 (suppl. 10): 22-23, 1974.
13. JABLONSKA, S., GRONIOWSKA, M., DABROSKIN, M.: Comparative evaluation of skin atrophy in man induced by topical corticosteroids, *Br. J. Dermatol.*, 100: 193-200, 1979.
 14. WILLIAMS, R.H.: Textbook of endocrinology. 6nd. Ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, (1981), p. 1083.
 15. RABINOWITZ, J.N., WATSON, W., FARBER, E.M.: Topical steroid depression of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in psoriasis vulgaris, *Dermatologica*, 1: 321-329, 1977.
 16. BURTON, J.L., WINTER, G.D.: Experimentally induced steroid atrophy in the domestic pig and man, *Br. J. Dermatol.*, 94 (suppl. 12): 107-109, 1976.
 17. NILLSON, J.E., GIP, L.J.: Systemic effects of local treatment with high doses of potent corticosteroids in psoriatics, *Acta Derm. Venerol.*, 59: 245-248, 1979.
 18. PURDY, M.J.: Systemic side-effects of topical corticosteroids, *Current Therapeutics*, 1: 9-10, 1976.
 19. RIZZA, R.A., MANDARINO, L.J., GERICH, J.E.: Cortisol-induced insulin resistance in man: Impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilisation due to a postreceptor defect of insulin action, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 131-138, 1982.
 20. RAFFLE, E.J., BEEL, F.W.: The effect of topically applied beclamethasone dipropionate on adrenal function, *Br. J. Dermatol.*, 79: 487-490, 1967.
 21. RABINOWITZ, J.N., WATSON, W., FARBER, E.M.: Topical steroid depression of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in psoriasis vulgaris, *Dermatologica*, 15: 321-329, 1977.
 22. KECZKES, K., TEASDALE, P., WISEMAN, R.A., MUGGLESTONE, C.J.: Plasma cortisol values after topical application of difluocortolone valerate or clobetasol propionate in psoriatic patients, *Br. J. Dermatol.*, 99: 417-420, 1978.
 23. PALALI, Z., SATILMIŞ, A.: Psoriasisde serum kortizol düzeyi. IX. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 20-24 Eylül 1982, Marmaris, Ege Üniv. Mühendislik Fak. Basımevi, İzmir, (1984), s. 664.

Doç. Dr. Şükran TUNALI
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
Deri Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Öğretim Üyesi
BURSA