



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

UZUN SÜRELİ TOPİKAL KORTİKOSTEROİD KULLANAN
PSORİASİS HASTALARININ SÜRRENAL YETMEZLİK,
CUSHİNG SENDROMU VE OSTEOPOROZ GELİŞME RİSKİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül ERDEM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA,2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

UZUN SÜRELİ TOPIKAL KORTİKOSTEROİD KULLANAN
PSORİASİS HASTALARININ SÜRRENAL YETMEZLİK,
CUSHİNG SENDROMU VE OSTEOPOROZ GELİŞME RİSKİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Betül ERDEM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

ANKARA,2020

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim süresince kendi bilgi, birikim ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, her konuda yol gösterici olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım, kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu Sayın Doç. Dr. Müzeyyen Gönül'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her biriyle çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum, bilgi ve mesleki deneyimlerini, tecrübelerini, yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ülker Gül, Doç. Dr. Selda Pelin Kartal, Doç. Dr. Filiz Canpolat, Doç.Dr. Hatice Ataş ve Doç.Dr. Bengü Çevirgen Cemil'e,

Eğitimime katkıda bulunan, kendilerinden birçok şey öğrendiğim, keyifle çalıştığım kliniğimizin değerli uzmanları Dr. Damla Atacan, Dr. Havva Kaya Akış ve Dr. Bilgen Gençler'e,

Her zaman uyum içinde çalışıp, bir çok güzel anı biriktirdiğim, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma, Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Bütün hayatım boyunca her zaman sevgi, şefkat ve desteklerini hissettiğim, her durumda yanımda olan ve bana yol gösteren, maddi ve manevi katkılarıyla bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan annem Hakime ERDEM, babam Yüksel ERDEM ve canım kardeşim Metehan ERDEM'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül ERDEM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 PSORİASİS.....	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etiyopatogenez.....	2
2.1.4 İmmunolojik Faktörler	4
2.1.5 Klinik	5
2.1.6 Histopatoloji.....	8
2.1.7 Ayırıcı Tanı	9
2.1.8 Komorbiditeler	9
2.1.9 Tedavi.....	10
2.2 KORTİKOSTEROİDLERİN SİSTEMİK YAN ETKİLERİ.....	16
2.2.1. Cushing Sendromu	16
2.2.2 Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksın Baskılanması	18
2.2.3 Kemik Üzerine Olan Yan Etkiler.....	21
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	25
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	25
3.3. YÖNTEM.....	26
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	46

6.SONUÇ	57
7.KAYNAKLAR	58
EKLER.....	63
EK-1: AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU .	63
EK-2: UZUN SÜRELİ TOPİKAL KORTİKOSTEROİD KULLANAN PSORİASİS HASTALARI.....	65
EK-3: ETİK KURUL KARARI.....	66
ÖZGEÇMİŞ	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AVP	: Arjinin-Vazopressin
Ca	: Kalsiyum
CRH	: Kortikopin-Serbestleştirici Hormon
CS	: Cushing Sendromu
DEXA	: Dual X Işını Absorbsiyometri
DGD	: Doktorun Global Değerlendirmesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GPP	: Generalize Püstüler Psoriasis
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HPA	: Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal
HT	: Hipertansiyon
IFN	: Interferon
IL	: Interlökin
KMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LL-37	: Katelisidin
M-CSF	: Makrofaj Stimulan Faktör
mDH	: Miyeloid Dendritik Hücre
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
pDH	: Plazmositoid Dendritik Hücre
psA	: Psoriatik Artrit
PTH	: Parathormon
TKS	: Topikal Kortikosteroid
TLR	: Toll-Like Reseptör
TNF-A	: Tümör Nekroz Faktörü A
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. PAŞİ skoru :	11
Tablo 2. Topikal Kortikosteroidlerin Vazokonstriktif Etkilerine Göre Sınıflandırılması:	13
Tablo 3. Sekonder Osteoporoz Nedenleri :	22
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Osteoporoz Sınıflaması:	23
Tablo 5. Örneklemi Oluşturan Grupların Kullandıkları Topikal Kortikosteroidin Potensine Göre Dağılımları.....	29
Tablo 6. Örneklemi Oluşturan Grupların Kullandıkları Topikal Kortikosteroidin İçeriğine Göre Dağılımları	29
Tablo 7. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	30
Tablo 8. Hastaların Gruplara Göre Ortalama Yaş ve PAŞİ Değerleri	30
Tablo 9. Gruplara Göre ACTH, kortizol ve DEXA Sonuçları.....	31
Tablo 10. Gruplara Ait Verilerin Ortalama ve Standart Sapmaları	32
Tablo 11. Örneklem Gruplarının Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması	33
Tablo 12. Grup 1 ve Grup 2'nin Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarı ve Kullanım Süresine Göre Dağılımları	33
Tablo 13. Grup 1'deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarına Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	34
Tablo 14. Grup 2'deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarına Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	35
Tablo 15. Grup 1'deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Sürelerine Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	36
Tablo 16. Grup 2'deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Sürelerine Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	37
Tablo 17. Grup 1'deki Hastaların ACTH ve Kortizol Düzeyleri ile DEXA Skorları, PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki	38
Tablo 18. Grup 1'deki Hastaların DEXA Skorlarıyla PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki.....	38
Tablo 19. Grup 2'deki Hastaların ACTH ve Kortizol Düzeyleri ile DEXA Skorları, PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki	39

Tablo 20. Grup 2’deki Hastaların DEXA Skorlarıyla PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki	39
Tablo 21. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	40
Tablo 22. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın ACTH, Kortizol değerleri ve ACTH Stimülasyon Test Bulguları ile Aksın Geri Dönme Zamanı	41
Tablo 23. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın Cushingoid Bulguları	42
Tablo 24. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın DEXA Skorları	42
Tablo 25. Osteoporoz Tespit Edilen Hastaların Sosyodemografik özellikleri ve DEXA Skorları	43
Tablo 26. Osteoporoz Tespit Edilen Hastaların Klinik Özellikleri	44
Tablo 27. Osteoporoz Tespit Edilen Hastaların Laboratuvar Verileri	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grup 2’de Yer Alan Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarı ve Kortizol Değerleri Arasındaki İlişki.....	35
Şekil 2. Grup 2’de Yer Alan Hastaların Toplam Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Kortizol Değerleri Arasındaki İlişki.....	37



Uzun Süreli Topikal Kortikosteroid Kullanan Psoriasis Hastalarının Sürrenal Yetmezlik, Cushing Sendromu ve Osteoporoz Gelişme Riski Açısından Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç

Psoriasis kronik eritemli, skuamlı plaklarla seyreden, pek çok komorbiditenin de eşlik ettiği, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Topikal kortikosteroidler (TKS) hafif psoriasis formlarında ilk seçenek, orta/şiddetli formlarında ise asıl tedaviye ek olarak en sık kullanılan ilaçlardır. Topikal steroidler uygun doz ve miktarda kullanıldıklarında oldukça etkili ajanlardır ancak psoriasisin kronik seyri, tedavi kesiminden sonra nüks gelişmesi ve hastaların bilinçsizce kullanması nedeniyle fazla miktarda ve uzun süreli kullanılabilmektedir. Topikal kortikosteroidlerin sistemik yan etkilere neden olabileceği çok iyi bilinse de bu hastalarda sistemik yan etki gelişimine etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır.

Bu çalışmayla uzun süreli TKS kullanan psoriasis hastalarında gelişebilecek olan yan etkilerden sürrenal yetmezlik, Cushing Sendromu (CS) ve osteoporoz araştırılacak ve bu yan etkilerin ne şartlar altında geliştiği ortaya konulmaya çalışılacaktır.

Gereç ve Yöntem

Psoriasis polikliniğimizde takipli, başvuru öncesinde hastadan alınan bilgiye göre monoterapi olarak haftada en az 50 gr süperpotent veya potent topikal kortikosteroid tedavisini en az 1 ay süreyle kullanımı tespit edilmiş hastaların dosyaları retrospektif incelenerek toplam 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar aldıkları topikal steroidin potensine göre iki gruba ayrıldı ve ACTH, kortizol ve kemik dansitometre değerlerine bakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, öz ve soygeçmişleri, ek sistemik hastalıkları, psoriasisin süresi, kullandıkları topikal kortikosteroidin adı, kullanma şekli, kullanım süresi ve miktarı, dermatolojik ve sistemik muayene bulguları kaydedildi. Endokrinolog tarafından istenen tetkik sonuçları ile yapılan tetkikler ve hekimin yorumları kaydedildi.

Bulgular

Çalışmaya 49 hasta dahil edilmiş olup potent topikal steroid kullanan grup 1’de 24, süperpotent topikal steroid kullanan grup 2’de ise 25 hasta yer almaktaydı. Her iki grup arasında sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoz gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Grup 1 de yer alan 1 hasta, grup 2 de yer alan 4 hasta iatrojenik CS olarak değerlendirildi. Grup 2’de yer alan hastaların ACTH stimülasyon testleri sürrenal yetmezlikle uyumlu sonuç verdi, grup 1’de yer alan hastada sürrenal yetmezlik saptanmadı. Hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksın geri dönme zamanı ortalama $2\pm0,81$ ay olarak hesaplandı. Grup 2’deki hastaların ACTH değerleri, grup 1’deki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Haftada 50 gr’dan daha fazla süperpotent steroid kullanan hastalar, haftada 50 gr süperpotent topikal steroid kullanan hastalardan anlamlı olarak daha düşük kortizol düzeyine sahipti, kortizol düzeyi ile süperpotent TKS kullanım miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ($p<.01$) tespit edildi. Kortizol düzeyi ile topikal süperpotent steroidlerin kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Grup 1’de 3 hastada, grup 2’de ise 8 hastada osteoporoz tespit edildi. Her iki grup arasında hasta sayısının az olması nedeniyle risk faktörlerinin belirlenmesi için istatistiksel analiz yapılamadı. 11 hastanın 9’unda sadece L1-L4 vertebra etkilenmişti.

Sonuç

Sonuçlarımız haftalık kullanılan süperpotent steroid miktarı arttıkça kortizol seviyesinin daha fazla baskılandığını destekler niteliktedir. Ayrıca süperpotent steroidlerin potent topikal steroidlere göre sayıca daha fazla sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoza neden oldukları gösterilmiştir. Ancak sürrenal yetmezlik, cushing sendromu ve osteoporoz gelişimi için belirgin bir süre ya da miktar tespit edilememiştir, bunun daha çok bireysel farklılıklara bağlı olduğu düşünülmüştür. Cushingoid bulgu gelişen hastalar sürrenal supresyon ve osteoporoz açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Kısa Özet

Uzun süreli topikal kortikosteroid kullanan psoriasis hastalarında sürrenal yetmezlik, Cushing Sendromu ve osteoporoz gelişimine topikal steroidin potensi miktarı ve kullanım süresinin etkisi araştırıldı. Cushingoid görünüm sürrenal baskılanmanın göstergesi olabilir. Haftalık topikal steroid kullanım miktarı arttıkça kortizol seviyesinin daha çok baskılandığı gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayı olarak osteoporoz; süperpotent steroid kullananlar hastalarda daha fazladır.

Anahtar kelimeler: adrenal yetmezlik, iatrojenik cushing sendromu, osteoporoz, psoriasis, sürrenal yetmezlik, topikal kortikosteroid

Evaluation of Psoriasis Patients with Long-term Topical Corticosteroids for Their Risk of Developing Surrenal Insufficiency, Cushing's Syndrome and Osteoporosis

ABSTRACT

Aim

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with chronic erythema, squamous plaques, accompanied by many comorbidities, which significantly affects the quality of life. Topical corticosteroids are the first option in mild forms of psoriasis, and in the moderate/severe forms they are the most commonly used drugs in addition to the main treatment. Topical steroids are highly effective agents when used in appropriate doses and amounts, but they can be used in large amounts and for a long time due to the chronic course of psoriasis, recurrence after treatment break and the unconsciously used by patients. Although it is well known that corticosteroids can cause systemic side effects, the number of studies investigating the factors affecting systemic side effect development in these patients is limited.

In this study, we will investigate the possible side effects of psoriasis patients using long-term topical corticosteroids such as surrenal insufficiency, Cushing's Syndrome and osteoporosis and try to determine the conditions which these side effects develop.

Materials and Methods

The files of the patients who were followed up in our psoriasis outpatient clinic and who were found to use at least 50 g of superpotent or potent topical corticosteroid therapy as a monotherapy for at least 1 month before the application were investigated retrospectively and 49 patients were included in the study.

The patients were divided into two groups based on the potency of the topical steroid they took, and the patients' ACTH, cortisol and bone densitometer values were evaluated. Age, gender, self and family history, additional systemic disease, duration of psoriasis, the name, form of use, duration and amount of topical corticosteroids, dermatological and systemic examination findings were recorded, The results of the examination requested by the endocrinologist and the examinations performed and the comments of the physician were recorded.

Results

49 patients were included in the study, including 24 in Group 1 who used potent topical steroids and 25 in Group 2 who used superpotent topical steroids. There was no significant difference between the two groups in terms of the development of surrenal insufficiency, CS and osteoporosis.

One patient in Group 1 and 4 patients in Group 2 were evaluated as iatrogenic CS. ACTH stimulation tests of patients in Group 2 showed consistent results with adrenal insufficiency, while no adrenal insufficiency was detected in the patient in Group 1. The recovery period of HPA axis suppression was 2 ± 0.81 months. ACTH values of patients in Group 2 were significantly lower than patients in Group 1. Patients using more than 50g of superpotent topical steroids per week compared to patients using 50g of superpotent topical steroids per week. It was identified that they had significantly lower cortisol levels, with a negatively significant correlation between cortisol level and the amount of topical steroid use ($p<.01$). There was no significant relation between serum cortisol levels and duration of topical steroids usage.

Osteoporosis was detected in 3 patients in Group 1 and 8 patients in Group 2. Because of the low number of patients between two groups, statistical analysis could not be performed to determine the risk factors. In 9 of 11 patients only L1-L4 vertebrae were affected.

Conclusion

Our results suggest that as the amount of superpotent steroids used increases, the level of cortisol is more suppressed. In addition, superpotent steroids have been shown to cause greater surrenal insufficiency, CS and osteoporosis than potent topical steroids. However, no significant duration or amount was determined for the development of surrenal insufficiency, Cushing's syndrome, and osteoporosis and this was thought to be more dependent on individual differences. Patients who develop cushingoid findings should be carefully evaluated for surrenal suppression and osteoporosis.

Short Summary

The effects of steroid potency and duration of use on the development of surrenal insufficiency, Cushing's Syndrome and osteoporosis were investigated in

patients with psoriasis who used long-term topical corticosteroids. Cushingoid appearance may be indicative of surrenal suppression. Cortisol levels have been shown to be more suppressed as the amount of topical steroid use per week increases. Although not statistically significant, the number is higher in patients who use superpotent steroids in osteoporosis.

Keywords: adrenal insufficiency, iatrogenic cushing's syndrome, osteoporosis, psoriasis, surrenal insufficiency, topical corticosteroid



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli immunolojik ve çevresel tetikleyicilerle ortaya çıkabilen keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). Hastalığın etiopatogenezinde genetik zeminde çevresel tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkan immünolojik değişikliklerin keratinosit proliferasyonunda artma ve farklılaşmasında bozulmaya neden olması suçlanmaktadır.

Psoriasis toplumda % 2-4 oranında görülür (2). Hastalık deride tutulum yapabildiği gibi eklem ve tırnakları da tutabilir (3). Enflamatuvar bir zeminde geliştiğinden psoriatik artrit (psA), kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok komorbiditeye sebep olabilir (4). Bunun yanı sıra psoriasis, hastaların yaşam kalitesini de oldukça düşürür. Tüm bu sebeplerden dolayı tedavi edilmesi ve kontrol altında tutulması gereken bir hastalıktır (5). Hafif şiddetteki psoriasis olgularında ilk sırada topikal tedaviler tercih edilir. Bu tedaviler arasında birinci seçenek ilaçlar arasında yer alan ve en sık kullanılan grup topikal kortikosteroidlerdir (2, 6). Topikal olarak kullanılan kortikosteroidler belli süre ile ve belli dozlarda sürekli kullanıldığında emilerek sistemik dolaşıma geçebilir ve devam eden kontrolsüz uygulamalar neticesinde sistemik yan etkiler meydana gelebilir (7).

Bu ilaçlar, literatürde belirtilmiş kesin bir maksimum aralıksız kullanım süresi ve maksimum doz bilgisi yer almadığından, dermatolog dışı hekimler tarafından kolayca reçete edilebildiğinden, bazen de hastaların bilinçsizce suiistimali nedeniyle uzun süreli kullanılabilir. Bu çalışmayla uzun süreli topikal kortikosteroid kullanan hastalarda gelişebilecek olan yan etkilerden sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoz araştırılacak ve bu yan etkilerin ne şartlar altında geliştiği ortaya konulmaya çalışılacaktır. Böylece topikal kortikosteroidlerin en az yan etkiyle kullanım süre ve miktarı belirlenmeye çalışılacak ve daha güvenli kullanımına olanak sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Psoriasis, kronik seyirli, eritemli zeminde sedefi renkte skuamaların izlendiği, genelde ekstansör bölgelerde papül ve plaklarla karakterize enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1, 2). Bilinen en eski deri hastalıklarından birisi olup ilk bilgiler Hipokrat'a (M.Ö. 416-377) aittir ve Yunancada kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için söylenen "psora" terimini bu hastalık için kullanmıştır. Celsus (M.Ö. 25- M.S. 45) ise hastalığı impetigonun ikinci bir formu saymıştır. 19. Yüzyıla kadar psoriasis ile lepranın aynı hastalıklar olduğu düşünülürken, Robert Willan (1757-1812) psoriasisin lepradan ayrı bir antite olduğunu söyleyerek lepra ile psoriasis ayırmıştır. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841 yılında bu hastalığı ilk defa "psoriasis" olarak adlandıran kişidir ve hastalığı ayrıntılı olarak kesin klinik özellikleriyle tanımlamıştır (2, 8). Heinrich Koebner 1879'da psoriasis hastalarının lezyonsuz derilerinde travma sonrası psoriasis lezyonların oluştuğunu gözlemleyerek Köbner Fenomeni'ni tanımlamıştır (2).

2.1.2 Epidemiyoloji

Psoriasisin dünyadaki prevalansı %2 ile %4 arasında değişmektedir. Hastalığın prevalansındaki farklılıkların nedeni olarak psoriasisin multifaktöriyel bir hastalık olması, genetik ve çevresel koşullar gösterilmektedir (1, 3, 9). Hastalığın Türkiye'de görülme sıklığı yaklaşık %1,5-3 arasındadır (10). Her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama başlangıç yaşı 15-30 dur. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir (9).

2.1.3 Etiyopatogenezi

Psoriasisin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Yapılan araştırmalar neticesinde genetik yatkınlığı olan kişilerin stres, travma, enfeksiyonlar, ilaç maruziyeti gibi tetikleyici etkenlerle karşılaşması sonucunda vücutta meydana gelen

abartılı ve kontrolsüz enflamatuvar yanıt ve keratinosit proliferasyonu ile karakterize multifaktöriyel bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır (3, 11).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisli hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında genel popülasyona göre psoriasis görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki ebeveynde psoriasis varlığında çocuklarda gelişim riski %41, tek ebeveynde varsa %14 ve tek kardeşte var ise %6'dır. Monozigotik ikizlerin birinde psoriasis varsa diğerinde olma ihtimali %35-70 iken; dizigotik ikizlerde risk %12-20'dir. Ayrıca monozigotik ikizlerde hastalığın başlangıç yaşı, seyri, lezyonların dağılımı ve şiddetinde de benzerlik gözlenmiştir. Bu verilere bakılarak genetik faktörlerin; psoriasisin klinik belirtilerine, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu ileri sürülmektedir (12, 13).

Hastalık başlangıç yaşına göre iki grupta değerlendirilir; Tip 1 ve Tip 2. Tip 1 psoriasisli hastalarda semptomlar 40 yaşından önce başlar ve aile öyküsü genelde vardır. İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-Cw6, HLA-B13 ve HLA-B57 ile ilişkilidir ve daha ciddi bir klinikle seyreder. Tip 2 psoriasisde ise başlangıç yaşı 50-60 olup aile öyküsü yoktur (2).

Altıncı kromozomun p kolunda yer alan major doku uygunluk kompleksi (MHC) 1 gen lokusu olan PSORS 1, psoriasis gelişiminden başlıca sorumlu gen olarak tanımlanmıştır. Bu gen aynı zamanda HLA Cw6'yı kodlamaktadır ve HLA Cw6 erken başlangıçlı kronik plak ve guttat psoriasis ile ilişkili en güçlü duyarlılık alelidir (14). Yapılan araştırmalarda 13 adet psoriasis ile ilişkili psoriasis duyarlılık geni (PSORS 1-13) saptanmıştır ve şu an 60'dan fazla psoriasis yatkınlık geni olduğu düşünülmektedir (14, 15).

2.1.3.2 Tetikleyici Faktörler

Tetikleyici faktörler psoriasisde genetik olarak yatkın bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilecekleri gibi hastalığın alevlenmesine de sebep olabilirler. Bu faktörler endojen veya eksojen kaynaklı olarak iki grupta incelenir (2, 3, 11).

Eksojen tetikleyici faktörler:

Lokalize travma (kaşıma, dövme, piercing, güneş yanığı, böcek sokması)

Endojen tetikleyici faktörler:

Enfeksiyonlar (streptokokal enfeksiyonlar, HIV, stafilokok enfeksiyonları, kandida, helicobakter pilori),

İlaçlar (lityum, anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, sistemik steroidler, anti-malaryaller, beta blokörler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, tümör nekroz faktörü bloke eden ajanlar),

Endokrinolojik faktörler (gebelik, hipokalsemi),

Psikojenik stres

Obezite

Alkol ve sigara kullanımı

2.1.4 İmmunolojik Faktörler

Psoriasisın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamasına rağmen doğal ve edinsel bağışıklık sistemi hücreleri ile birlikte sitokinler ve kemokinler gibi birçok molekülün patogeneizde yer aldığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (3). Son yıllarda psoriasisın çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin karmaşık etkileşimi ile ortaya çıkan ve T hücre aracılı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Patogeneizde T lenfositlerin yanısıra dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler de rol almaktadır (16).

Psoriasis temel olarak keratinositlerde hiperproliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve anjioneogenez ile karakterizedir (17). Epidermal proliferasyon, çevresel tetikleyicilerin etkisi ile gelişen keratinosit hasarına verilen bir cevaptır. Normalde keratinositler bir siklusunu 28 günde tamamlarken psoriasiste bu süre 3-4 güne inmiştir. Keratinosit hasarına ikincil olarak immün sistem uyarılır ve hücre göçüyle birlikte epidermal proliferasyon meydana gelir (2, 16, 17).

Çeşitli faktörlerin etkisiyle uyarılan keratinositlerin hasarlanması sonucunda ortamda LL-37 (katelisidin), S100A8/9, β -defensin, gibi antimikrobiyal peptitler ve konak DNA/RNA'sını içeren bir kompleks ortaya çıkar. Bu kompleks plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) toll-like reseptör (TLR) 7 ve/veya TLR 9' u uyarır. Aktive olan pDH, interferon (IFN)- α , tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin (IL) 6 gibi birçok proinflamatuvar sitokin salınımına neden olarak özellikle IFN- α aracılığıyla miyeloid dendritik hücre (mDH) aktivasyonuna yol açar (18, 19). Ayrıca LL37'nin direkt olarak TLR 7 ve TLR 8 üzerinden mDH'yi aktive ettiği de düşünülmektedir (19). Aktive mDH bölgesel lenf nodlarına göç eder ve TNF α , IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokin salınımı ile T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasına neden olurlar. Naif T hücreleri IL-12 ile Th1 hücrelerine, IL-23 ile Th17 hücrelerine dönüşür (16, 18, 19). Psoriasis patogeneğinde CD4+ Th1, Th17, Th22 gibi birçok T lenfosit alt grubu rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde esas sorumlu hücrelerin Th17 olduğu gösterilmiştir. Th17 hücreleri, IL17A ve IL-22 salgılar. IL 17 ayrıca nötrofil, makrofaj ve doğal lenfoid hücrelerden de salgılanır. IL17, IL22'yle birlikte keratinositleri aktive eder ve keratinositler devamlı uyarılarak keratinosit proliferasyonu, sitokin salınımı ve antimikrobiyal peptit salınımları tetiklenir ve kronik bir sürece neden olur (18).

2.1.5 Klinik

Psoriasis, lezyonun morfolojik özelliklerine, yerleşim ve tutulum yerlerine göre klinik tiplere ayrılır.

2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris (kronik plak tip)

Tüm yaş grupları içinde en sık görülen klinik formdur. Eritemli, keskin sınırlı, üzerinde sedefi renkte skuamaların bulunduğu plaklar şeklinde izlenir. Bu plaklar polisiklik veya serpijinöz patern gösterebilir. En sık diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral bölge, gluteal bölge ve genital bölge tutulur. Lezyonlar kaşıntılı olabilir (2).

Psoriasis plağının üzerindeki skuamalar künt bir bisturi ucu ile kazınırsa, skuamalar beyazlaşarak katmanlar halinde dökülür. Bu görünüme kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki görünüme benzetildiğinden mum lekesi fenomeni

adı verilmiştir. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir göstergesidir. Plak kazınmaya devam edilirse, lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir, bu duruma son zar fenomeni adı verilir. Bu fenomen, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakasına karşılık gelir ve psoriasis için patognomonik bir bulgu olarak kabul edilir. Plak kazındıkça, eritemli bir zemin ve devamında küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve Auspitz belirtisi olarak bilinir. İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde hipopigmente bir alan gelişir. Woronoff halkası olarak adlandırılan bu durumun vazokonstriksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Koebner fenomeni ise, kutanöz bir travma ardından 1-2 hafta içinde lezyonsuz deride yeni psoriasis lezyonlarının ortaya çıkmasıdır (2, 20).

2.1.5.2 Guttat Psoriasis

Çocuklarda ve adolesanlarda sık görülen bir psoriasis tipidir. Genellikle ani başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde, skuamlı, kırmızı-pembe renkli papüllerle seyrederek. Tetikleyici faktör olarak öncesinde streptokok enfeksiyonu saptanabilir. Antistreptolizin O, streptozim ve anti-DNAaz B seviyeleri geçirilen enfeksiyona bağlı olarak yüksek bulunabilir. Prognozu çocuklarda iyi seyrederken, erişkinlerde kronik plak tipe dönüşüm görülebilir (2, 21, 22).

2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis

Vücudun %80-90'ından fazlasının tutulduğu generalize eritem ve deskuamasyonla seyreden ve hayatı tehdit eden ciddi, mortal olabilen bir tablodur. Enfeksiyonlar, hipokalsemi, ilaçlar, fototerapi ve antralin gibi tedavilerin irritan yan etkileri, antimalaryal kullanımı ve oral kortikosteroidlerin ani kesilmesi tetikleyici faktörler olabilir. Psoriatik lezyonlar klasik görünümünü yitirirler ve deride yaygın eritem meydana gelir. Hipotermi, elektrolit imbalansı, kalp yetmezliği, periferik ödem gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Hastanın yakın takibi ile birlikte komplikasyonlar açısından multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Eritrodermik form eski lezyonlara ikincil gelişebildiği gibi psoriasisin başlangıç formu da olabilir. Psoriasis hastalığına ait lezyonlar, tırnak değişiklikleri ve yüzün etkilenmemiş olması diğer eritrodermi nedenlerinden ayırmada yardımcı olabilir (2, 23).

2.1.5.4 Püstüler Psoriasis

2.1.5.4.1 Generalize Püstüler Psoriasis (GPP)

Von Zumbush tip püstüler psoriasis adı da verilen akut başlangıçlı, eritemli zeminde yaygın foliküler olmayan, steril püstüllerle seyreden tipidir. Gebelik, oral kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hipokalsemi, kömür katranı ve antralin gibi irrite edici tedaviler tetikleyebilmektedir. Ateş, genel durum bozukluğu, halsizlik, bulantı, poliartralji, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği tespit edilebilir. Oral mukozada püstüller görülebilir, coğrafik dil eşlik edebilir.

Gebelikte görülen GPP formu impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Genelde son trimesterde başlayan ve hipokalsemi ile ilişkili olduğu düşünülen nadir bir psoriasis tipidir. Lezyonlar genitoinguinal alandan başlar ve halsizlik, bulantı, ateş, genel durum bozukluğu gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Sonraki doğumlarda tekrarlayabilir (2, 21, 22).

2.1.5.4.2 Lokalize püstüler psoriasis

Palmoplantar püstülozis ve akrodermatitis continua olmak üzere iki alt tipi vardır. Palmoplantar püstülozis, palmoplantar bölgede özellikle tenar ve hipotenar bölgeye yerleşmiş, simetrik eritemli zeminde 2-4 mm'lik püstüller ve sarı-kahverengi maküllerle karakterizedir. Kadınlarda ve sigara içenlerde daha sık görülür. Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit bulgularından oluşan SAPHO sendromu ile ilişkili olabilir.

Akrodermatitis continua ise el ve ayak parmaklarının distalinde yer alan steril püstüllerle seyreder. Püstüller proksimale doğru yayılım gösterebilir. Şiddetli formları tırnak kaybına (anonişi) ve distal falansta rezorbsiyona yol açabilir (20, 21).

2.1.5.5 İnvers Psoriasis

İntertriginöz alanlara yerleşen canlı kırmızı eritemli, keskin sınırlı, simetrik yerleşimli plaklar ile karakterize tipidir. Genelde bu bölgelerde sürtünme ve nem fazla olduğundan skuam görülmez (1, 22).

2.1.5.6 Saçlı Deri Psoriasis

Oldukça sık görülen bu tipte saçlı deride keskin sınırlı, eritemli, ince veya kalın yapışık skuamlı plaklar görülür. Tek başına görülebileceği gibi diğer klinik formlara da eşlik edebilir. Lezyonlar saçlı deride sınırlı kalabilir veya saçlı deri çizgisini aşabilirler (2).

2.1.5.7 Tırnak tutulumu

Psoriasisli hastalarda %10-70 oranında tırnak tutulumu görülür. PsA olanlarda tırnak tutulumu daha sık görülmektedir. Psoriasis tırnak yatağı ve tırnak matriksi tutulumu yapabilmektedir. Matriks tutulumuna bağlı pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağında ufalanma, tırnak yatağı tutulumuna bağlı ise onikoliz, yağ damlası (Salmon lekesi), splinter hemoraji ve hiperkeratoz görülür. Tırnak plağının altına nötrofil göçü sonucu gelişen yağ damlası fenomeni psoriatik tırnak için en patognomonik bulgu olarak kabul edilir (2, 24).

2.1.5.8 Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit, psoriasis hastalarının %6-42'sinde görülen kronik enflamatuvar bir artrit tablosudur. Deri bulguları olmadan başlayabileceği gibi eş zamanlı veya sonradan da ortaya çıkabilir. Mono ve asimetrik oligoartrit, distal interfalangeal eklemlerin artrit, romatoid artrit benzeri tutulum, mutilan artrit ve aksiyel tutulum ile giden artrit (spondiloartrit, sakroileit) gibi çeşitli tutulum tipleri mevcuttur (25).

2.1.6 Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi klinik tipe, lokalizasyona, lezyonun yaşına göre farklı özellikler gösterir. Erken evrede en sık karşılaşılan bulgu yüzeysel dermiste yer alan damarlarda dilatasyondur. Perivasküler hücre infiltrasyonu, eritrosit ekstrevasyonu görülebilir. Epidermal hiperplazi minimaldir (26).

Geç evrede artan hücre döngüsü sebebiyle keratinositler çekirdeğini kaybedemediği stratum korneumda ulaşır ve bu değişikliğe parakeratoz adı verilir. Epidermal kalınlık arttıkça granüler tabaka inceler ve kaybolur. Epidermiste ise özellikle alt tabakalarda lenfosit ekzositozu görülürken nötrofiller de vasküler

permeabilite artışından epidermise doğru göç ederek stratum spinosumda Kogoj'un spongioform mikropüstüllerini, stratum korneumda ise parakeratozla çevrili Munro mikroapselerini oluştururlar. Retelerde düzenli bir uzama meydana gelir, bir süre sonra rete sırtlarında birleşme olur ve psoriasiform hiperplazi oluşur. Yüzeyel dermis damarlarındaki dilatasyon nedeniyle bir süre sonra damarlar kıvrıntılı hale gelir. Bu damarlar uzamış retelerin arasındaki papillalarda uzanır. Papillaların üzerindeki epidermis incelmıştır, bu nedenle oldukça fragildirler. Dermisteki hücre infiltratı lenfosit, histiosit ve nötrofillerden oluşur. Plazma hücreleri eğer mukozal bir lezyon değilse ve biyopsi kazanılmış immun yetmezlikli (HIV+) bir hastadan alınmamışsa gözlenmez.

Püstüler psoriasiste daha yoğun bir intraepidermal nötrofilik infiltrasyon vardır, Kogoj'un spongioform mikropüstülleri sıkça görülür. Eritrodermik psoriasiste ise bulgular erken evre psoriasis lezyonuna benzer özellik gösterir, stratum korneum tabakası genelde izlenmezken yüzeyel dermal kapiller damarlarda dilatasyon vardır. Guttat psoriasiste daha az epidermal hiperplaziyle birlikte özellikle nötrofilik komponenti belirgin daha çok enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür (26, 27).

2.1.7 Ayırıcı Tanı

Kronik plak tip psoriasis seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, liken planus, numuler dermatit, mikozis fungoides, tinea korporis, subakut kutanöz lupus eritematozus, ilaç erüpsiyonları, Bowen hastalığı ve parapsoriasis ile karışabilir.

Guttat psoriasis ayırıcı tanısında pitriazis rosea, pitriazis likenoides kronika, sifilizin ikinci devir lezyonları sayılabilir. Püstüler psoriasis subkorneal püstüler dermatoz, akut generalize ekzentamatöz püstüloz, impetigo ile karışabilirken invers psoriasis ise intertrigo, seboreik dermatit, eritrazma ve kontakt dermatitten ayırt edilmelidir. Tırnak tulumu mevcutsa onikomikosis, alopesi areata, liken planus ve kronik dermatit ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1, 2, 28, 29).

2.1.8 Komorbiditeler

Psoriasis sadece deriye ait bulgularla seyreden bir hastalıktan ziyade sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (30).

Metabolik sendrom, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıklar gibi hastalıklar eşlik edebilir. Periferik vasküler hastalıklar, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü riski yüksektir ve mortalite genelde kardiyovasküler olaylardan kaynaklanmaktadır. Normal popülasyona göre obezite, sigara içimi, alkol kullanımı, HT, hiperkolesterolemi, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve tip 2 DM sıklığının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bazı solid kanserler ve lenfomalar, skuamöz hücreli kanser ve diğer melanom dışı deri kanserleri gelişme riskinde artış gösterilmiştir (4, 30, 31). Psoriasisli hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığı, peptik ülser, uyku apnesi, periodontit sıklığı da artmıştır (31, 32). Bunun nedeni olarak artmış sistemik inflamatuvar yanıt, bazı hastalıklarla ortak patogeneze sahip olması ve kısmen de ortak genetik alt yapı gösterilmektedir (30).

2.1.9 Tedavi

Yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik sistemik bir hastalık olan psoriasisin tedavisinde amaç relaps sayısını azaltarak remisyonu sağlayabilmek, hastanın konforunu artırabilmek ve enflamasyonu baskılayarak komorbiditelere bağlı mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, sosyoekonomik durumu, hastalığın şiddeti ve süresi, plakların tipi, lokalizasyonu, yaygınlığı, daha önceden alınan tedaviler, eşlik eden hastalıklar, komorbiditeler ve hasta uyumu göz önünde bulundurulmalıdır (5, 33, 34).

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) dir. Tutulan alanlara göre yüzde olarak dağılımı gösteren vücut yüzey alanı (VYA), dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) ve doktorun global değerlendirmesi (DGD) diğer kullanılan ölçeklerdir (33).

PAŞİ skoru aşağıdaki tabloda (Tablo 1) yer alan formüle göre hesaplanır. Her vücut bölgesi için ayrı şiddet değerlerinin toplanması ile PAŞİ skoru elde edilir. PAŞİ'nin maksimum skoru 72'dir.

Tablo 1 Tablo 1. PAŞİ skoru (35) :

Etkilenen yüzey alanı (A)	0: yok 1: <%10 2: %10-29 3: %30-49 4: %50-69 5: %70-89 6: %90-100
Eritem (E) İndürasyon (İ) Deskuamasyon (D)	0: yok 1: hafif 2: orta 3: belirgin 4: çok belirgin
Baş (b), Üst ekstremiteler (ü), Gövde (g), Alt ekstremiteler (a)	
$0,1(Eb+Ib+Db)Ab + 0,2(Eü+Iü+Dü)Aü + 0,3(Eg+Ig+Dg)Ag + 0,4(Ea+Ia+Da)Aa$	

VYA ≤ 10 , PAŞİ ≤ 10 ve DGD ≤ 2 DYKİ ≤ 10 olması durumunda psoriasis hafif şiddetli olarak kabul edilmektedir. VYA > 10 , PAŞİ > 10 , DGD > 2 ve DYKİ > 10 ise şiddetli psoriasis olarak değerlendirilir. Genital bölge tulumu, saçlı deride şiddetli lezyonların olması, en az iki tırnakta onikolizis veya onikodistrofinin olması, PsA varlığı, kaşıntı, ağrı, yanma gibi durumların varlığında veya VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 iken DGD > 2 ve DYKİ > 10 olması durumunda hastalık orta şiddetli olarak kabul edilir.

Hafif şiddetteki psoriasis olgularında topikal tedavi veya fototerapi tercih edilirken; orta ve şiddetli plak psoriasiste ise asitretin, metotreksat, siklosporin gibi konvansiyonel tedaviler veya etanersept, infliksimab, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, sertolizumab pegol gibi biyolojik ajanlardan biri kullanılabilir (33, 36).

2.1.9.1 Topikal Tedaviler

Psoriasis, %70- 80 oranında hafif ile orta şiddette seyretmektedir ve bu hastalar için ilk seçenek ilaçlar topikal tedavilerdir. Topikal tedaviler doğru kullanıldıklarında etkili ve güvenilirlerdir. Hasta uyumu ve beklentisi de tedavi

seçiminde oldukça önemlidir. Hastaların kullanım kolaylığı için VYA <%10 olan vakalar tercih edilmelidir.

Tedavi ajanını seçerken lezyonun yerleşim yeri, eritemin yoğunluğu, skuamların kalınlığı dikkate alınmalıdır. Topikal ajanlar krem, losyon, merhem, jel, spre, köpük gibi formlarda bulunabilir. Tek başlarına kullanılabildiği gibi diğer topikal tedavilerle kombine edilebilir veya sistemik tedavilere eklenebilirler (6, 33, 37).

Psoriasisın topikal tedavisinde, kortikosteroidler, vitamin D analogları, emolientler, keratolitikler, retinoidler, kalsinörin inhibitörleri, antralin ve katran kullanılabilir.

2.1.9.1.1 Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, lokalize psoriasis olgularında ilk seçenek ve en çok kullanılan ilaçlardır (33, 37). Antienflamatuvar, antiproliferatif, antimitotik, immünsüpresif ve vazokonstrüktif etkileri mevcuttur. Bu etkilerini intraselüler kortikosteroid reseptörlerine bağlanıp özellikle proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek gösterirler. Fosfolipaz A2 salınımının inhibisyonu, prostoglandin, sitokin ve lökotrienler gibi enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun nlenmesi, DNA üzerinde direk inhibisyonu da antienflamatuvar etkilerine katkıda bulunur (6, 37, 38).

Topikal kortikosteroidler vazokonstrüktif etkilerine göre Stroughton-Cornell sınıflandırılması ile yedi sınıfa ayrılırlar (Tablo 2) (39, 40).

Tablo 2. Topikal Kortikosteroidlerin Vazokonstriktif Etkilerine Göre Sınıflandırılması (39, 40):

Sınıf 1 (çok güçlü)	klobetazol propionat krem veya merhem %0,05 halobetazol krem %0,05
Sınıf 2	betametazon dipropionat merhem %0,05, diflukortolon valeat %0,1, flusisonid %0,05, mometazon furoat merhem %0,1
Sınıf 3	betametazon valerat merhem %0,1, flutikazon propionat merhem %0,005, betametazon dipropionat krem %0,05
Sınıf 4	mometazon furoat krem %0,01, flusinolon asetonid merhem %0,025
Sınıf 5	betametazon valerat krem %0,1, hidrokortizon valerat krem %0,2, betametazon dipropionat losyon %0,02
Sınıf 6	klobetazol butirat krem %0,05, betametazon valerat losyon %0,05
Sınıf 7	hidrokortizon asetat krem %0,1

Yapılan bu sınıflama vazokonstriktif etkilere göre yapılmış olup, hastalarda gözlenen etki ve yan etki her zaman bu sınıflama ile orantılı değildir. Hepburn ve ark. yaptıkları bir çalışmada sınıf 4 grubunda yer alan bir TKS'nin, sınıf 1 de yer alan bir TKS'ye göre daha yüksek bir etki ve güvenlik indeksine sahip olduğunu belirtmişlerdir (41).

Topikal steroidin etki edebilmesi için en önemli koşullardan birisi deriye penetrasyondur. Stratum korneumu geçebilmesi için hem steroidin taşıyıcısı içindeki eriyebilirliği hem de bu taşıyıcı maddenin stratum korneumdaki eriyebilirliği önem

arz eder. Aynı zamanda topikal steroid preparatının içine üre, salisilik asit gibi ajanların eklenmesi de penetrasyonu artırıcı yönde etki gösterir.

Diğer bir faktör ise derinin kalınlığı ve yapısıdır. Atrofik veya derinin ince olduğu yerlerde ya da çok küçük çocuklarda ve deri yapısının bozulduğu yaşlı popülasyonda topikal ajanlar deriden kolayca emilirken, derinin kalın ve kuru olduğu yerlerde, likenifiye bölgelerde emilim zayıftır. Derinin nemli ve sıcak olması da topikal ajanın penetrasyonunu kolaylaştırır (42-44).

Tedavi gerekirse oklüzyon şeklinde uygulanabilir. Oklüzyon; tedavinin deriye daha iyi nüfuz etmesini sağlar, fakat sınıf 5 krem formunda bir kortikosteroid eğer merhem formunda ve oklüzyonla uygulanırsa sınıf 1 bir kortikosteroid etkinliğine ulaşabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (6). Oklüzyon ile penetrasyonun 100 kat veya daha fazla artacağı, bu nedenle geniş bir alana uygulanan %1 hidrokortizon kremin bile hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın geçici olarak baskılanmasına neden olabileceği bilinmektedir (44).

Seçilecek preperatın potensi ve formu hastalığın şiddeti, uygulama alanı, uygulama süresi, hastanın yaşı ve hastanın tercihinine göre yapılmalıdır. Düşük potent steroidler genelde intertriginöz bölgelerde, yüzde ve özellikle infant dönemindeki hastalarda kullanılmalıdır. Sırt, el içi, ayak tabanı, diz ve dirsek gibi derinin kalın olduğu yerlerde ve yoğun skuamlı, kronik plakları olan hastalarda ise yüksek potentli ve merhem bazında steroidler kullanılmalıdır (6, 37, 38).

Topikal kortikosteroidler genelde günde 1 veya 2 kez uygulanır, yapılan çalışmalarda daha sık uygulamanın iyileşmeye bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (45, 46). Yüksek potent steroidlerin haftada en fazla 50 gr olmak üzere 2-4 hafta aralıksız kullanımı uygun bulunmuştur. Daha uzun süreli kullanımda kutanöz yan etkilerinin ve sistemik emilimle dolaşıma geçme risklerinin arttığı gösterilmiştir (37, 38, 47). Bir olgu sunumunda ise bir haftada 630gr klobetazol kullanan bir hastada 4. haftanın sonunda iatrojenik CS geliştiği bildirilmiştir (48). Bu nedenle tedavi süresi kısa tutulmalı, eğer uzun dönem tedavi planlanıyorsa aralıklı tedavi tercih edilmelidir. Optimal uygulama dozunun halen net olarak tanımlanmamasından dolayı hastalara reçete edilirken mutlaka kullanım şeklinin ve miktarının doğru bir şekilde anlatılması gerekir. Bunu standardize etmek için parmak ucu ünitesi tanımlanmıştır. Bir parmak

ucu ünitesi yaklaşık 0,5 gramdır. Her bir bölge için tanımlanmış parmak ucu ünitesi mevcuttur (saçlı deri 3, ön gövde 8, genital bölge 0.5, diz 1, dirsek 1, yüz 1.5 gibi).

Diğer bir dikkat edilmesi gereken husus ise potensi yüksek bir kortikosteroidle tedavi edilen hastalarda mutlaka hastalık kontrol altına alındıktan sonra reboundun önlenmesi için doz azaltılarak kademeli bir şekilde kesilmesidir. Bu aşamada daha az potent steroidlerle idame tedavisi, aralıklı kullanım veya başka grup bir topikal ajanla tedavi tercih edilebilir (6, 43, 47).

Topikal steroid kullanımında yan etkiler lokal kutanöz yan etkiler ve sistemik emilime bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Lokal kutanöz yan etkiler daha sıktır ve genelde intertriginöz alanlar, yüz gibi hassas bölgelerde görülür (6). En sık atrofi olmak üzere telenjiektazi, stria, hipertrikoz, akne, folikülit, hiper veya hipopigmentasyon, yara iyileşmesinde gecikme, prematüre yaşlanmış deri görünümü, kontakt dermatit ve purpuraya neden olabilirler. Rozasea, yüzde eritem, perioral dermatit, viral, bakteriyel veya mantar enfeksiyonları gibi dermatozları alevlendirebilirler. Göz çevresindeki uygulamalara bağlı olarak transpalpebral tarsal penetrasyon ile posterior subkapsular katarakt, açık açılı glokom, oküler HT ve uzun dönemde körlük gelişimine neden olabilirler (6, 43, 49, 50).

Sistemik yan etkileri ise TKS'lerin epidermis ve dermisi geçerek sistemik dolaşıma katılmasıyla oluşur. Skrotum, periorbital alan gibi bazı bölgelerde stratum korneumun ince olması veya bir hastalık nedeniyle stratum korneumun bariyer fonksiyonunun bozulması topikal uygulamanın penetrasyonunu artırarak yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Yan etkilerin ortaya çıkması hastanın yaşı, deri bariyerini etkileyecek bir hastalığa sahip olması (atopik dermatit vb.), karaciğer ve böbrek bozuklukları, uygulama alanının yeri ve yüzey alanı, oklüzyon varlığı, lokal hiperemi, derinin hidrasyon durumu, kullanılan ürünün potensi, formu, kullanılan miktar ve sıklığı gibi birçok faktöre bağlıdır (51).

Yan etkiler (43, 50-52):

1. Endokrin yan etkiler: HPA aksının baskılanması, iatrojenik CS, aydede yüzü, buffalo hörgücü, santral obezite

2. Metabolik yan etkiler: hiperglisemi, diabetes mellitus, büyüme geriliği
3. Renal yan etkiler: HT, hipokalsemi, periferik ödem
4. Kas-iskelet değişiklikleri: miyopati, femur başının avasküler nekrozu, kırık riski, osteopeni, osteoporoz
5. Oküler yan etkiler: glokom, katarakt

2.2 KORTİKOSTEROİDLERİN SİSTEMİK YAN ETKİLERİ

2.2.1. Cushing Sendromu

Glukokortikoid bir hormon olan kortizolün dolaşımında uzun süre yüksek seviyelerde kalması ile oluşan nadir görülen karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkileyen endokrin bir hastalıktır. Prevalansı milyonda 39-79 arasında değişir ve kadınlarda üç kat daha sıktır.

En sık nedeni iatrojenik veya eksojen olarak adlandırılan tipi olup dışarıdan kortikosteroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar. Bunun dışında en sık nedeni hipofizde adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekrete eden kortikotrop adenoma bağlıdır. Hipofiz kaynaklı olmayan ACTH sekrete eden tümörler veya ACTH bağımsız olarak sümrenal adenomlar, sümrenal karsinomlar, McCune-Albright Sendromu da CS'ye neden olabilir (53). Majör depresif bozukluklar, alkolizm, obezite gibi bazı hastalıklarda klinik ve biyokimyasal özellikler olarak CS bulunur, ancak kortizol bu durumlara ikincil olarak yükseldiğinden psödo-Cushing sendromu olarak adlandırılır. Bu tabloda altta yatan sebebin kaldırılması ile cushingoid durum ortadan kaybolur (54).

Eksojen CS, spontan CS ile benzer klinik özellikler gösterir (55). En sık görülen bulgu santral obeziteyle birlikte dorsoservikal ve supraklavikular yağ yastıkçıklarına ve yüzde aydede görünümüne neden olan yağ dağılımının değişmesidir. Mor renkli strialar genelde karın çevresinde veya üst kolda görülürler. Özellikle proksimal kaslarda miyopatiye bağlı kas güçsüzlüğü, cildin incelmeye ve kapiller fragilitateye bağlı çok sayıda spontan ekimoz görülebilir. Yara iyileşmesi bozulmuştur ve immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyon sıklığı da artar. Spontan

CS'ye göre hirsutizm ve akne daha az sıklıkla görülür. Erkek hastalarda erektil disfonksiyon görülebilirken, kadınlarda ise menstrüel düzensizlikler ve polikistik over sendromu görülebilir. Glukoz intoleransı, DM, aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır, mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. HT ve hipokalemi görülme sıklığı spontan CS'den daha azdır. Glokom, posterior subkapsüler katarakt gibi göz bulguları ve avasküler nekroz ise spontan CS ye göre daha yaygın görülür. Spinal epidural lipomatosis, spinal kanalda epidural mesafede yağ dokusunun anormal birikmesi nedeniyle görülen nadir bir tablo olup ekzojen CS'de daha sık görülür. Ayrıca uyku bozuklukları, değişken duyu durumu, intihar riski, depresyon ve psikoz görülebilir. Uykusuzluk, iştah artışı ve psikiyatrik yan etkileri saatler içinde ortaya çıkabilirken; cushingoid görünüm ve osteoporoz gibi yan etkilerin gelişmesi haftaları hatta ayları bulabilir (53, 55, 56).

Ekzojen CS tanısını koymak genelde kolaydır. Klinik olarak cushingoid görünümde olan bir hastanın öyküsünde kortikosteroid kullanımı mevcutsa tanı koyulabilir (57). Kortikosteroid kullandığını gizleyen veya bitkisel ajan kullanımına bağlı gelişen vakalarda tanı koymakta zorlanılır ise aşağıdaki testlerden yararlanılabilir (58).

2.2.1.1 Cushing Sendromunun Tanısı

Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testi: Deksametazon uzun etkili güçlü bir sentetik kortikosteroiddir. Gece 1 mg ve 2 gün 2 mg şeklinde uygulanış biçimleri mevcuttur. Taramada en sık gece 1 mg tercih edilir. Hastaya saat 23'te 1 mg deksametazon verilir ve ertesi sabah 08-09 da serum kortizol konsantrasyonuna bakılır. Testin amacı ACTH ve kortizol düzeylerini baskılayarak hiperkortizolizmi tespit etmektir. Serum kortizol düzeyinin 1,8 µg/ dl nin altında olması normal yanıtı gösterirken, daha yüksek bir değer hiperkortizolizme işaret eder. Uygulaması kolaydır ve duyarlılığı yüksek bir testtir. Ancak deksametazon metabolizmasındaki kişisel farklılıklar, hastanın kullandığı ilaçlar, karaciğer, böbrek yetmezliği, kortizol sekresyonunu değiştirebilen durumlar (stres, alkol alımı, depresyon) testin doğruluğunu etkileyebilir. 2 gün 2mg deksametazon testi ise tarama testi olmasına rağmen sıklıkla doğrulama testi olarak kullanılır. Hastaya 2 gün boyunca her 6 saatte

bir 0,5 mg deksametazon verilir, ertesi sabah 08-09 saatleri arasında serum kortizol konsantrasyonu ölçülür.

İdrar kortizol tayini: 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı tarama testi olarak kullanılan yüksek sensitiviteye sahip bir testtir. Kortizol düzeyi arttığında aşırı kortizol idrarla atılır. İdrar serbest kortizol düzeyi $>220-330$ nmol/gün ise hiperkortizolizm düşünülür. 24 saatlik idrarın tamamının toplanmasının gerekmesi ve renal yetmezlikte, idrar yolu enfeksiyonunun varlığında güvenilir olmaması dezavantajlarındandır.

Tükrük kortizol tayini: Tükrük kortizol değerleri serbest kortizolü yansıtır. Konsantrasyonu saat 23'te en düşüktür ve bu nedenle bu saatlerde örnek alınmalıdır. Örnekleme doğrudan veya pamuk tamponlar ile toplanır, 4 nmol/L altındaki değerler normal olarak kabul edilir. Sigara kullanımında, uyku düzeni değişken olan hastalarda, DM, HT gibi durumlarda yanlış yükseklik saptanabilir. Sensitivite ve spesifitesi yüksek bir testtir.

Gece yarısı serum kortizolü: Testin amacı kortizolün diüurnal ritminin bozulduğunun gösterilmesidir. Uyanık durumda alınan örnekte $7,5$ µg/dl (207 nmol/L) üzerinde, uyurken ise $1,8$ µg/dl (50 nmol/L) üzerinde olması testin pozitif olduğunu gösterir. Testin uygulanması için hastane yatışı gerekir. Uyku düzensizlikleri yanlış sonuca yol açabilir.

Plazma ACTH düzeyi: Plazma ACTH'nin yarı ömrünün kısa olması, düzeyinin birçok faktörden etkilenmesi ve epizodik salgılanma paterninden dolayı tek başına değerlendirilmesi zordur ve bu nedenle serum kortizol düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir. Kortizol yüksekliği araştırılırken ACTH bağımlı veya bağımsız hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcıdır (53, 59, 60).

2.2.2 Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksın Baskılanması

Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aks, glukokortikoidler gibi bazı hormonların dolaşımdaki seviyelerini düzenleyen bir nöroendokrin sistemdir. Normal şartlarda glukokortikoidler belirgin bir sirkadiyen ritm ile salgılanır, bu ritmi HPA aksın sirkadiyen ritmi belirler. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aks uyarıldığında ilk olarak kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH) ve arjinin-vazopressin (AVP) salınımı

gerçekleşir ve bu hormonlar hipofizde yer alan kortikotrop hücrelerden ACTH salgılamasına neden olur. ACTH ise glukokortikoid hormon üretimi ve salgılanması için sürrenal bezi uyarır. Glukokortikoidler HPA aksın aktivasyonunu düzenler ve böylece kendi üretimini negatif feedback mekanizmalar ile kontrol ederler (61, 62).

Dışarıdan alınan her türlü eksojen kortikosteroid vücutta sistemik dolaşıma katıldıktan sonra hiperkortizolemiye sebep olur ve kandaki uzun süreli kortizol fazlalığı nedeniyle bir süre sonra sürrenal bezde glukokortikoid üretimi durur ve HPA aks baskılanır. Bu baskılanma fizyolojik olup herhangi bir semptoma neden olmadan hızlıca iyileşebileceği gibi kalıcı hale gelip sürrenal yetmezlik veya sürrenal krize de neden olabilir. Aksın baskılanması sonucunda ACTH salgılanması azalır ve ACTH uyarısı kesilince sürrenal kortekste atrofi gelişir. Bu baskılanma kullanılan preparatın gücüne, dozuna, uygulama şekli ve süresine bağlıdır (55, 63). Günde 2 gr klobetazol propiyonat %0,05 krem birkaç günde sabah serum kortizol seviyesinin azalmasına neden olabilir. Ancak HPA aksının hangi hastalarda baskılanacağı, baskılanma zamanı, alınan kortikosteroid dozu ve süresiyle ilgili kesin bir veri yoktur. Steroid kullanımının kesilmesiyle aksın normale dönmesi ortalama 2-4 ay olup bazı vakalarda bu süre 1 yılı bulabilir (63, 64).

2.2.2.1 Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aksın değerlendirilmesi

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks değerlendirilirken ilk olarak sabah serum kortizol ve ACTH düzeyi bakılmalıdır. Sabah erken saatlerde bakılan bazal serum kortizol düzeyleri kişinin stres dışı durumlardaki endojen kortizol rezervini yansıtır. $<3 \mu\text{g/dl}$ olması sürrenal yetmezliği gösterirken; $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ olması eksiklik olmadığını gösterir. $3-18 \mu\text{g/dl}$ arasında kalan ve klinik olarak sürrenal yetmezlik şüphesinin olduğu hastalarda dinamik uyarı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. ACTH düzeyi ise $10-60 \text{ pg/ml}$ arasında değişir, tek başına herhangi bir anlam ifade etmez, mutlaka kortizol ile birlikte değerlendirilmelidir.

Dinamik testler

İnsülin tolerans testi: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aksını değerlendirmede altın standart test olarak kabul edilmektedir. Hastaya dışarıdan insülin verilerek hipoglisemi oluşturulur ve bu hipogliseminin CRH, ACTH ve kortizol salgılamasını

uyarması beklenir. Hipoglisemi bazı hastalar için riskli olabilir, bu nedenle ilk tercih değildir.

ACTH Stimülasyon Testleri: Sürrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde ilk tercih edilen dinamik testtir. Test 250 µg ACTH ile yapılır ancak 1 µg ACTH dozunun da fizyolojik serum ACTH düzeylerini sağladığı gösterildiğinden 1 µg dozu da kullanıma uygun görmüştür.

Standard 250 µg ACTH stimülasyon testinde tercihen aç olan hastaya sabah saatlerinde 250 µg ACTH intravenöz yolla verilir. Uygulama öncesi ve ilaç verildikten 30, 60, 90 dakika sonra kortizol düzeylerine bakılır. Düşük (1 µg) doz ACTH testi standart doz ACTH testi ile aynı şekilde yapılır. ACTH stimülasyon testlerinde herhangi bir anda kortizol düzeyinin 18- 20 µg/dl'den yüksek olması normal sürrenal rezerv olarak kabul edilirken; 18 µg/dl'nin altındaki değerler sürrenal yetmezliğe işaret eder.

Metirapon Testi: Metirapon 11 beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek kortizol sentezini bloke eder. Böylece kortizolün ACTH üzerine olan negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve ACTH ve kortizolün öncüsü olan 11-deoksikortizol kanda yükselir. Sık kullanılan bir yöntem değildir (65, 66).

2.2.2.2 Cushing Sendromu ve HPA aks baskılanması durumunda tedavi

Eksojen CS tespit edildiğinde HT, DM, elektrolit bozuklukları ve diğer olası patolojiler yönünden hasta taranmalıdır ve ilk olarak kortikosteroid kullanımı doz azaltılarak mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir. Özellikle oral kortikosteroid kullanımında HPA aksının geri dönmesi uzun sürebileceğinden ve steroidin ani kesilmesiyle sürrenal yetmezlik ve sürrenal kriz gelişebileceğinden uygun şekilde doz düşülmesi yapılmalıdır, fakat bununla ilgili hala net bir konsensus yoktur (55).

Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aksın geri dönmesi 1 yılı bulabileceğinden hastalar 4-6 haftada bir bazal serum kortizol seviyesi ile değerlendirilmeli ve hastalara gerektiğinde (stres, enfeksiyon, cerrahi işlem öncesi) sistemik kortikosteroid desteği verilmelidir (55, 57).

2.2.3 Kemik Üzerine Olan Yan Etkiler

2.2.3.1 Kemiğin Yapısı

Kemik; osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar, matriste yer alan inorganik maddeler ile kollajen ve kollajen olmayan proteinlerden oluşur. Osteoblastlar kemiğin mezenkimal kök hücrelerinden meydana gelir ve kemik matriksinin sentezinden ve mineralizasyonundan sorumludur. Osteoklastlar ise osteoblastlar tarafından uyarılarak oluşurlar ve kemik rezorpsiyonundan sorumludurlar. Rezorbsiyon, osteoklastların çevresinde yer alan iyon kanallarının sağladığı ortam pH sına göre gerçekleşir, pH'daki düşüş kemik mineralinde çözülmeye neden olur. Kemiğin yapısında yer alan hidroksiapatit bileşen ise kalsiyum ve fosfat tarafından bir kompleks halinde bulunur ve kemiğe sertliğini verir (52, 67, 68).

2.2.3.2 Kortikosteroidlerin Kemik Metabolizmasına Etkileri

Kortikosteroidlerin iskelet üzerindeki yan etkileri seks steroid sentezini azaltmaları, kalsiyum metabolizması üzerinde negatif etkileriyle kemik mineralizasyonunda azalma ve kemik oluşumunu baskılamaları sonucunda meydana gelir. Değişiklikler steroid başlanmasından hemen sonra hızla başlar (52). Oral ve inhaler kullanımda sıklıkla görülürken literatürde topikal kullanıma bağlı olarak gelişen vakalar oldukça azdır (63).

Yan etki riski steroidlerin kullanım süresine ve dozuna bağlı olarak değişir. Yüksek dozda glukokortikoidler erken dönemde makrofaj stimulan faktör (M-CSF) ve RANK-L ve IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırarak osteoklastların uyarılmasına ve rezorbsiyonun başlamasına neden olurlar. Ayrıca osteoblastların yapımı ve fonksiyonunda azalmaya ve apoptozisin artmasına yol açarak kemik yapımını da azaltırlar. Osteoblastların yapımının azalmasının nedeni kortikosteroidlerin osteoblastogenesiste önemli bir rol oynayan wnt/beta-catenin yolunu inhibe etmeleridir. Ayrıca ortamdaki kortikosteroid nedeniyle adiposit hücrelerde artış ve kemik iliğinde yağlanma olur; böylece osteoblast prekürsörleri kemik iliğinde yapılamaz ve osteoblastik serideki hücre yapımında azalma meydana gelir. Apoptoz artışı osteoblastların yanı sıra, osteoklast ve osteositleri de etkiler. Etkilenen osteositler nedeniyle kemikte artmış kırılabilirlik mineral kaybından çok öncesinde başlar.

Sistemik steroid kullanan %30-50 hastada kırık bildirilmiştir, kemik kayıpları en sık ilk yıllarda belirgindir (69, 70). Kortikal kemikten ziyade trabeküler kemikte etkilenme vardır, bu nedenle daha çok vertebra ve kaburgalarda kayıp görülür (55).

İndirekt olarak steroidler kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltırlar ve böbreklerden atılımını artırır, ayrıca böbreklerden fosfat atılımını da artırarak fosfatüriye neden olurlar. Kalsiyum ve fosfat kaybı nedeniyle kemiklerde protein matriksin sentezi ve mineralizasyonu azalır (70).

2.2.3.3 Kortikosteroidlerin Neden Olduğu Osteoporoz

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi kemik genel mimari yapısında bozulma nedeniyle kemiğin kırılabilirliğinde artma ile seyreden bir sistemik hastalıktır. Etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Yaşlanma ve postmenapoz durumunda gelişen primer; endokrinolojik, hematolojik ve ilaç kullanımı gibi çeşitli nedenler sonucu gelişen ise sekonder osteoporoz olarak adlandırılır (Tablo 3) (71). Kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporoz sekonder nedenler arasında en sık sebeptir. Osteoporoz gelişmesi için risk faktörleri arasında düşük kalsiyum alımı, daha öncesinde kırık öyküsünün olması, alkol, sigara kullanılması, düşük vücut kitle indeksine sahip olmak, kemikleri etkileyebilecek sistemik hastalıklara sahip olmak ve hareketsiz yaşam tarzı sayılabilir (70-72).

Tablo 3. Sekonder Osteoporoz Nedenleri (70-72):

Sekonder Osteoporoz Nedenleri	
Endokrin	Diyabetes Mellitus, Hipertiroidi, Hiperparatiroidi, Cushing Sendromu
İlaçlar	Glukokortikoidler, Heparin, Antikonvülzanlar
Malign Hastalıklar	Multipl Myelom, Kemik metastazı yapan maligniteler
Gastrointestinal	Malabsorbsiyon bozuklukları, kronik karaciğer hastalıkları, gastrektomi
İmmobilizasyon	
Diğer	Renal yetmezlik, bağ doku hastalıkları, anemi, diyet

Kemik mineral yoğunluğu (KMD) osteoporoz tanısının koyulmasında ve tedavi takibinde önemli bir belirteçtir. Ölçüm için dual X ışını absorpsiyometri (DEXA), kantitatif ultrason, kantitatif bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır. DEXA; X ışınının bir kısmının kemik etrafından absorbe edilip, absorbe edilmeyen miktarın ölçülmesine dayanan, iki boyutlu tarama yapan ve gr/cm^2 cinsinden yoğunluk belirten bir tekniktir. Yüksek duyarlılık oranı ve hızlı uygulanabilirliği nedeniyle altın standart olarak kabul edilir.

Uygulamada sıklıkla femur boynu ve L1-L4 vertebra değerlendirilir. İki adet skor kullanılır. T skoru; kemik kütlelerinin genç erişkin popülasyondaki en üst kemik kütle ile, Z skoru ise uygun yaş ve cinsiyetin referans değerleri ile karşılaştırılmasıyla elde edilir. Postmenopozal kadınlar ile 50 yaş ve üzeri erkeklerde osteoporoz tanısında T-skoru kullanılırken, perimenopozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda ise Z-skoru kullanılır. Tanıda daha çok T skorundan faydalanılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün T skoruna göre yaptığı sınıflama aşağıdaki gibidir (73).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Osteoporoz Sınıflaması:

Normal	Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -1 SD'dan daha düşük olmayan kemik mineral yoğunluğu
Osteopeni	Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -1 SD ile -2,5 SD arasında bulunan kemik mineral yoğunluğu
Osteoporoz	Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -2,5 SD'dan daha düşük kemik mineral yoğunluğu
Yerleşmiş veya ciddi osteoporoz	Genç erişkin ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında -2,5 SD'dan daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve eşlik eden bir veya daha fazla vertebra kırığı

SD: Standart Deviasyon

Osteoporozun tespiti önemlidir, çünkü erken dönemde tanı koyulup kandaki kortizol seviyesi normale döndüğünde kemik yapıdaki değişikliklerin büyük ölçüde iyileştiği ve KMD değerlerinin de normal aralığa geldiği görülmüştür. Hastalar osteoporoz gelişme riskine göre değerlendirilip mutlaka steroidler reçete edildiği

andan itibaren koruyucu tedavi başlanmalı, gerekli durumlarda KMD değeri ile takip edilmeli, steroid kesilse bile KMD değeri normal sınırlara gelinceye kadar osteoporoz tedavisi devam edilmelidir (70, 72).

Önlemler farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler olmak üzere iki kısımda düzenlenir. Farmakolojik tedaviler kalsiyum ve D vitamini, bifosfonatlar, kalsitonin, östrojen replasman ve selektif östrojen reseptör modölatörleri, rekombinant paratiroid hormondan oluşmaktadır. Farmakolojik olmayan kısımda ise mümkün olan en düşük doz kortikosteroid kullanımı, kilo kontrolü, egzersiz, alkol, kafein ve sigara alımının bırakılması yer alır (70, 72, 74).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Araştırma psoriasis tanısı almış hastalarda uzun süreli TKS kullanımının sürrenal yetmezlik, Cushing Sendromu ve osteoporoz gelişim riskinin değerlendirilmesini incelemek için kesitsel retrospektif olarak tasarlanmıştır.

Çalışmaya Ankara ili Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dermatoloji polikliniklerine Eylül 2016-Ağustos 2018 tarihleri arasında başvuran, klinik muayene sonucunda psoriasis tanısı koyulmuş uzun süreli TKS kullandığı bilinen 49 hasta dahil edilmiştir ve bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Araştırmanın 25.03.2019 tarihli 61/11 sayılı etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulundan alınmıştır. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyulmuştur. Hastalara yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alınmıştır. Araştırmanın gerçekleştirilmesi sırasında araştırmacılar hiçbir kurum ve kuruluştan ödenek veya bağış almamış ve araştırmanın yürütülmesinde etki altında kalmamıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji klinik ve polikliniklerine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanılı, başvuru öncesinde hastadan alınan bilgiye göre monoterapi olarak haftada en az 50 gr süperpotent veya potent TKS tedavisini en az 1 ay süreyle kullanımı tespit edilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya kabul edilen hastalar, kullandıkları kortikosteroid potensine göre süperpotent topikal steroid kullananlar ve potent topikal steroid kullananlar olmak üzere iki gruba ayrılıp çalışmanın yürütülmesi hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil edilmek için 18 yaş üzerinde olma, bilgilendirme formunu okuyup anlama ve formu imzalayarak katılmaya gönüllü olma şartı, psoriasis vulgaris tanısı almış olma ve uygun doz ve sürede TKS kullanma öyküsü aranmıştır.

18 yaş altında, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, psoriasis için başka bir topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan, önceden bilinen osteoporoz, sürrenal yetmezlik veya cushing sendromu tanısı olan, eş zamanlı herhangi bir nedenle sistemik steroid tedavisi alan, osteoporoz veya cushing sendromu yaptığı bilinen herhangi bir sistemik ilaç öyküsü veya sistemik hastalığı olan, malignite, gebelik veya emzirme durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine poliklinik hasta dosyalarından ulaşılarak hastaların yaş, cinsiyet, iletişim bilgileri, öz ve soygeçmişleri, psoriasisin süresi, kullandıkları TKS'nin adı, kullanma şekli, kullanım süresi ve miktarı, dermatolojik ve sistemik muayene bulguları (aydede yüzü, buffalo hörgücü, stria, akne, hirsütizm, pleatore, santral obezite gibi cushingoid bulguları) ve PAŞİ skorları tez olgu değerlendirme formuna kaydedildi. Hastaların ayrıca DM, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, plazma hücre diskrazisi, tiroid hastalıkları, hiperparatiroidizm, bağ doku hastalıkları gibi diğer sekonder osteoporoz nedenlerinin ekarte edilebilmesi için dosya verileri incelendi.

Klinik olarak hastaların psoriasis şiddetinin belirlenmesi amacıyla PAŞİ skoru hesaplaması (Tablo 1) kullanıldı.

Çalışmaya dahil olan hastaların tüm laboratuvar ve DEXA sonuçlarına hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Başvurularında hastaların sabah 06-08 saatleri arasında en az 8 saat açlığın ardından periferik venöz kan örnekleri alınarak kortizol, ACTH değerleri elde edilmiştir. Kortizol (N:6,7-22,6 µg/dL) için 6.7 µg/dL altındaki ve ACTH (N: 10-46 pg/ml) için 10 pg/ml altındaki değerler baskılı olarak kabul edilerek uygun bulunan hastalar, Dışkapı Hastanesi Endokrinoloji bölümü polikliniklerine yönlendirilmiştir. Dışkapı Hastanesi Endokrinoloji bölümü tarafından kortizol ve ACTH değeri baskılı olanların yanısıra sadece kortizol düzeyi baskılı olanlar da ileri teste tabi tutulmuştur. Tanıyı kesinleştirmek adına hastalara ilk

olarak 250 µg ACTH stimulasyon testi uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve ilaç verildikten 30, 60, 90 dakika sonra kortizol düzeylerine bakılmıştır. Herhangi bir anda kortizol düzeyinin 18- 20 µg/dl'den yüksek olması normal sürrenal rezerv olarak kabul edilirken; 18 µg/dl nin altındaki değerler sürrenal yetmezlik olarak kabul edilmiştir. Sürrenal yetmezlik tanısı alan hastalar 1 ay aralıklarla sabah açlık kortizol değerlerine bakılmak üzere takip altına alınmıştır. Aksın geri gelme süresini belirlemek adına kortizol değerinin normal aralığa gelme tarihi kaydedilmiştir (65, 66).

Kortizol düzeyleri serum örneklerinde Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter, Inc. 4300 N. Harbor Blvd. Fullerton, CA 92835 U.S.A) cihazlarında paramanyetik partiküllü kemilüminesans yöntemi ile ölçölmüştür. Üreticinin verilerine göre çalışma içi varyasyon katsayıları (intra-assay coefficient of variation,CV) % 4.4 ve % 6.7 arasındayken, çalışmalar arası varyasyon katsayıları (inter assay,CV) % 6.7 ve % 7.9 arasındadır. ACTH düzeyleri ise EDTA'lı plazmada IMMULITE 2000 cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Llanberis, Gwynedd LL55 4EL United Kingdom) kemiluminesans yöntemi ile belirlenmiştir.

Cushing Sendromu için yönlendirilen bütün hastaların ilaç sorgulamaları Endokrinoloji bölümü hekimlerince yapılmış olup tüm hastaların arteriyel tansiyon değerleri, açlık glukoz seviyesi, serum elektrolit seviyeleri, tam kan sayımları, kan lipitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. Cushing Sendromu tanısı koyulan hastaların TKS maruziyetinin hemen önlenmesi sağlanmış ve hastalara olası sürrenal yetmezlik semptomları anlatılmıştır. Sürrenal yetmezlik saptanan hastalar için ise hastaya özğü destek tedavisi endokrinolog tarafından planlanarak hasta takip altına alınmıştır.

İleri tetkik için yönlendirilen hasta verileri retrospektif olarak endokrinolog ile değerlendirilmiş ve elde edilen veriler tez olgu değerlendirme formuna kaydedilmiştir.

Kemik mineral yoğunluğunu belirlemek için DMS Stratos DR cihazı ile DEXA yöntemi kullanılmıştır. Her hastada lomber bölgeden antero-posterior (L1-L4 vertebralar) ve femoral bölgeden (boyun, trokanter majör, intertrokanterik bölge,

total ve wards üçgeninde) ölçüm yapılmıştır. Osteoporoz ve osteopeni tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre koyulmuş olup T skoruna göre -1'in üstü normal, -1 ve -2,5 arası osteopeni, -2,5'den küçük değerler osteoporoz olarak değerlendirilmiştir. Premenapozal kadınlar ve 50 yaş altı erkekler için Z skoru da değerlendirmeye alınmıştır. Z skoru için -2 eşik değerinin altında kalan hastalar beklenenden düşük kemik kitlesi, Z skoru -2'den iyi olanlar normal olarak değerlendirilmiştir (73). Osteoporoz tanısı koyulan hastaların kemik durumunun değerlendirilebilmesi ve diğer sekonder osteoporoz nedenlerinin ekarte edilmesi için hastane otomasyon sisteminden ulaşılabilen veriler kaydedilmiştir.

Samarasekera ve ark. yayınladıkları bir meta analizde topikal steroidlerin güvenli aralıklı kullanım süresi 52 hafta olarak belirtildiğinden hastalar kullanım süresine göre ise 52 haftadan kısa ve 52 haftadan daha uzun süre maruz kalanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (46). Carruthers ve ark. yaptıkları bir çalışma referans alınarak TKS kullanım miktarı 50 gram ve 50 gramdan daha fazla kullananlar olmak üzere sınıflandırılmıştır (75).

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu araştırmada katılımcılarda elde edilen verilerin analizleri SPSS 15.0 IBM paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerlendirmelerde örnekleme oluşturan grup sayısı 30'un altında olduğundan non-parametrik testler kullanılmıştır. Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesinde betimsel analiz yöntemleri, gruplar arası karşılaştırma yaparken Mann Whitney U, bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için de Spearman Korelasyon yöntemleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort), standart sapma (SS) olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 24 potent topikal kortikosteroid (grup 1) ve 25 süperpotent topikal kortikosteroid (grup 2) kullanan toplam 49 psoriasis hastası dahil edildi. Grup 1'deki hastaların 18'i (%75) sınıf 2 topikal kortikosteroid, 6'sı (%25) ise sınıf 4 topikal kortikosteroid kullanmaktaydı. Grup 2'deki hastaların ise tamamı sınıf 1 topikal kortikosteroid kullanmaktaydı (Tablo 5). Kullandıkları TKS tipine göre hasta dağılımları tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 5. Örneklemi Oluşturan Grupların Kullandıkları Topikal Kortikosteroidin Potensine Göre Dağılımları

	Grup 1 (n=24)		Grup 2 (n=25)	
Kullanılan Topikal Steroid	n	%	n	%
Sınıf 1	0	0	25	100
Sınıf 2	18	75	0	0
Sınıf 4	6	25	0	0

Tablo 6. Örneklemi Oluşturan Grupların Kullandıkları Topikal Kortikosteroidin İçeriğine Göre Dağılımları

	Grup 1 (n:24)	Grup 2 (n=25)
Kullanılan Topikal Steroidin İçeriği	Hasta sayısı	Hasta sayısı
Mometazon furoat krem	6	0
Mometazon furoat pomad	13	0
Betametazon dipropiyonat merhem	5	0
Klobetazol propiyonat	0	25

Tablo 7. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Toplam n (%)	Test değeri p
Kadın	7 (29,2)	6 (24)	13 (26,5)	
Erkek	17 (70,8)	19 (76)	36 (73,5)	0,624
Toplam	24 (100)	25 (100)	49 (100)	

Betimsel istatistiksel analizler

Grup 1; 17 (%70,8) erkek ve 7 (%29,2) kadın, grup 2 ise 19 (%76) erkek, 6 (%24) kadından oluşmaktaydı (Tablo 7). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,624$).

Grupların yaş ortalaması ve PAŞİ değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Buna göre Grup 1’in yaş ortalaması $54\pm15,6$, grup 2’nin yaş ortalaması ise $46,38\pm15,02$ olarak bulunmuş olup grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,72$). Grup 1 de hastalık süresi ortalama $14,58\pm11,05$ iken; grup 2 de $16,86\pm8,89$ olarak bulunmuş olup iki grup arasında hastalık süresi açısından anlamlı bir fark yoktu. PAŞİ; grup 1 de $12,17\pm10,38$, grup 2 de $12,44\pm9,64$ olarak hesaplanmış olup her iki grup arasında hastalık şiddeti yönünden anlamlı fark yoktu.

Tablo 8. Hastaların Gruplara Göre Ortalama Yaş ve PAŞİ Değerleri

	Grup 1 (n=24)		Grup 2 (n=25)	
	ort	ss	ort	ss
Yaş	54	15.6	46.38	15.02
PAŞİ	12,17	10,38	12,44	9,64

Betimsel istatistiksel analizler

Grup 1’de TKS kullanım süresi 3 ay ile 120 ay arasında iken; grup 2 de ise 3 ay ile 500 ay arasında değişmekteydi. Grup 1’de steroid kullanım süresi ortalama 42,25 ay, grup 2 de ise kullanım süresi ortalama 80,92 aydı. Grup 2’deki hastalar, grup 1’deki hastalara göre anlamlı olarak daha uzun süre TKS kullanmıştı ($U=192.5$, $p<.05$).

Topikal kortikosteroid kullanım miktarı grup 1’de ortalama 62,29 gr/hafta, grup 2’de ise ortalama 87 gr/haftaydı. Gruplar arasında steroid kullanım miktarı (U=305.5, p=,890) arasında anlamlı bir fark yoktu. Tüm katılımcılar topikal kortikosteroidi sürme şeklinde kullanmaktaydı.

Grup 1’de 23 hastada ACTH değeri 10 pg/ml in üstünde bulunurken, 1 hastada 10 pg/ml altında bulunmuştur. Kortizol ise grup 1 de 23 hastada 6,7 µg/dL nin üstünde bulunmuş olup 6,7 µg/dL altında yalnızca 1 hasta vardı (Tablo 9). ACTH ve kortizol için belirtilen değerlerin altına işaret eden 1 hasta olduğundan bu grupta sürrenal yetmezlik için sadece bir hastada ileri tetkik yapıldı.

Grup 2 de ise 23 hastada ACTH için değer 10 pg/ml’nin üstünde, 2 hastada değer 10 pg/ml’nin altındadır. Kortizol değeri ise grup 2’de 21 hastada 6,7 µg/dL’nin üstünde ölçülmüş olup 4 hastada ise 6,7 µg/dL’nin altındadır. Grup 2’de sürrenal yetmezlik tanısında toplam 4 hastada ileri teste gerek duyulmuştur.

Tablo 9. Gruplara Göre ACTH, kortizol ve DEXA Sonuçları

	Grup 1 (n=24)		Grup 2 (n=25)	
ACTH /Sürrenal Yetmezlik için tarama	n	%	n	%
10pg/ml üzeri	23	95.8	23	92
10 pg/ml altı	1	4.2	2	8
Kortizol /Sürrenal Yetmezlik için tarama	n	%	n	%
6,7 µg/dL üzeri	23	95.8	21	84
6,7 µg/dL altı	1	4.2	4	16
DEXA Femur boyun T Skoruna Göre	n	%	n	%
Normal	15	62,5	17	68
Osteopeni	9	37,5	6	24
Osteoporoz	0	0	2	8
DEXA L1-L4 T Skoru Göre	n	%	n	%
Normal	13	54,1	11	44
Osteopeni	8	33,3	8	32
Osteoporoz	3	12.5	6	24

Betimsel istatistiksel analizler

Grup 1’de femur boyun T skoruna göre 15 (%62,5) hasta normal olarak değerlendirilirken, 9 (%37,5) hasta osteopenikti. Bu grupta osteoporoz tanısı alan hasta bulunmadı. Grup 2’de ise 17 (%68) hasta normal, 6 (%24) hasta osteopeni, 2 (%8) hasta ise osteoporoz olarak değerlendirildi.

L1-L4 T skoruna göre grup 1’de 13 (%54) normal, 8 (%33,3) hasta osteopeni, 3 (12,5) hasta ise osteoporoz olarak bulundu. Grup 2’de ise 11 (%44) hasta normal, 8 (%36) hasta osteopeni, 6 (%20) hasta ise osteoporoz olarak değerlendirildi.

Tablo 10. Gruplara Ait Verilerin Ortalama ve Standart Sapmaları

Değişkenler	Grup 1	Grup 2
	ort	ort
ACTH	30.70±15.35	20.9±11.787
Kortizol	11.73±3.26	9.88±5.52
DEXA Femur boyun T Skoru	0±1.46	-0.53±1.11
DEXA L1-L4 T Skoru	-0.83±1.22	-1.11±1.46
DEXA Femur boyun Z Skoru	0.34±1.37	-0.15±1.12
DEXA L1-L4 Z Skoru	-0.05±1.41	-0.50±1.57

Gruplar, elde edilen veriler açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Buna göre, gruplar arasında sadece ACTH (U=194, p<.05) değerleri açısından anlamlı bir fark varken, hastalık süresi ve şiddeti, kortizol değerleri, DEXA femur boyun T skoru ve Z skoru ve DEXA L1-L4 T ve Z skoru ve osteoporoz varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Grup 2’deki hastaların ACTH değerleri (ort= 20.96), grup 1’deki hastalara (ort= 30.42) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Tablo 11. Örneklem Gruplarının Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Sıra Ortalama	Sıra Toplamı	U	p
PAŞİ	Grup 1	24	24.46	587	287	.627
	Grup 2	25	26.46	688		
ACTH	Grup 1	24	30.42	730	194*	.022
	Grup 2	25	20.96	545		
Kortizol	Grup 1	24	27.15	651.5	272.5	.443
	Grup 2	25	23.98	623.5		
DEXA Femur boyun T Skoru	Grup 1	24	27.69	664.5	259.5	.307
	Grup 2	25	23.48	610.5		
DEXA L1-L4 T Skoru	Grup 1	24	27.21	653	271	.426
	Grup 2	25	23.92	622		
Hastalık Süresi	Grup 1	24	23.33	650	260	.312
	Grup 2	25	27.50	715		
DEXA Femur boyun Z Skoru	Grup 1	24	27.73	665.5	258.5	.298
	Grup 2	25	23.44	609.5		
DEXA L1-L4 Z Skoru	Grup 1	24	28.19	676.5	247.5	.210
	Grup 2	25	23.02	598.5		

* $p < .05$ Mann Whitney U analiz

Grup 1 ve 2 kendi arasında haftalık TKS kullanım miktarına göre ve toplam TKS kullanım sürelerine göre ayrılmış olup, ayrı ayrı incelenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Grup 1 ve Grup 2'nin Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarı ve Kullanım Süresine Göre Dağılımları

	Grup 1 (n: 24)		Grup 2 (n:25)	
Steroid Kullanım Süresine göre	n	%	n	%
52 haftadan kısa	8	33.3	3	12
52 haftadan uzun	16	66.7	22	88
Steroid Kullanım Miktarına göre	n	%	n	%
haftada 50 gr kullanan	11	45.8	15	60
haftada 50 gr'dan fazla kullanan	13	54.2	10	40

Betimsel istatistiksel analizler

Grup 1'deki hastaların TKS kullanım miktarına göre elde edilen veriler karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 13'te gösterildi. Grup 1'deki hastaların TKS kullanım miktarları haftada 50 gr ve 50 gr'dan daha fazla kullananlar olmak üzere iki ayrı grup şeklinde incelendi. Haftada 50 gr kullanan toplam 11, 50 gr'dan daha fazla kullanan toplam 13 hasta bulunmakta olup, bu gruplar arasında hastalık şiddeti ve süresi, ACTH, kortizol değerleri ve DEXA femur boyun ve L1-L4 T skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 13. Grup 1'deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarına Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Sıra Ortalama	Sıra Toplamı	U	p
PAŞİ	50 gr	11	13.14	147.5	61.5	.569
	50 gr üstü	13	11.73	152.5		
ACTH	50 gr	11	11.82	130	64	.691
	50 gr üstü	13	13.08	170		
kortizol	50 gr	11	13.27	146	63	.649
	50 gr üstü	13	11.85	154		
DEXA Femur boyun T Skoru	50 gr	11	15.27	168	41	.082
	50 gr üstü	13	10.15	132		
DEXA L1-L4 T Skoru	50 gr	11	13	143	66	.776
	50 gr üstü	13	12.08	157		
hastalık süresi	50 gr	11	13.23	145.5	63.5	.649
	50 gr üstü	13	11.88	154.5		

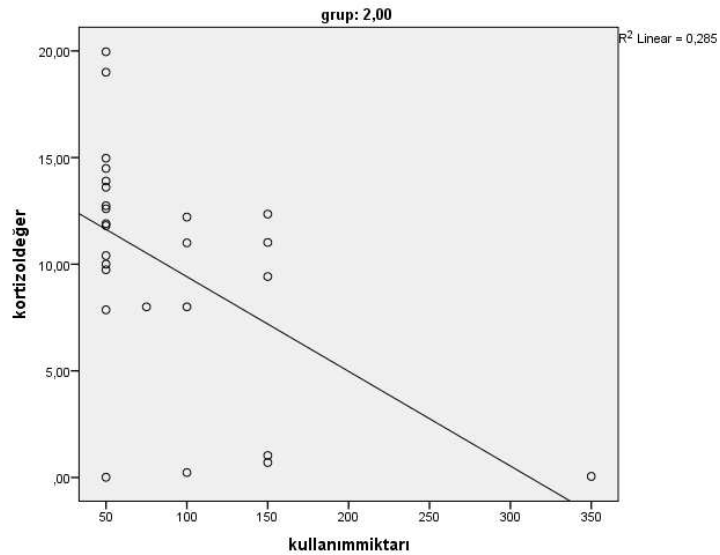
Mann Whitney U analizi

Grup 2'deki hastalar da benzer şekilde haftada 50 gr alanlar (n:15 hasta) ve 50 gr'dan fazla alanlar (n:10 hasta) olmak üzere TKS kullanım miktarına göre iki gruba ayrılmış ve elde edilen veriler karşılaştırılmıştır (Tablo 14). Gruplar arasında sadece kortizol düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu, diğer değişkenler açısından ise anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($U=34$, $p<.05$). Haftada 50 gr'dan daha fazla süperpotent TKS kullanan hastalar (ort=9.09), haftada 50 gr kullanan hastalardan (ort=16.73) anlamlı olarak daha düşük kortizol düzeyine sahiptiler. Haftalık kullanım miktarı ve kortizol arasındaki ilişki Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo 14. Grup 2’deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarına Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Sıra Ortalama	Sıra Toplamı	U	p
PAŞİ	50 gr	15	14.30	214.5	70.5	.540
	50 gr üstü	10	12.41	136.5		
ACTH	50 gr	15	13.87	208	77	.799
	50 gr üstü	10	13	143		
kortizol	50 gr	15	16.73	251	34*	.011
	50 gr üstü	10	9.09	100		
DEXA Femur boyun T Skoru	50 gr	15	13.63	204.5	80.5	.919
	50 gr üstü	10	13.32	146.5		
DEXA L1-L4 T Skoru	50 gr	15	12.70	190.5	70.5	.540
	50 gr üstü	10	14.59	160.5		
hastalık süresi	50 gr	15	13.90	208.5	76.5	.760
	50 gr üstü	10	12.95	142.5		

* $p < .05$ Mann Whitney U analizi



Şekil 1. Grup 2’de Yer Alan Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Miktarı ve Kortizol Değerleri Arasındaki İlişki

Grup 1'deki hastalar TKS steroid kullanım süresine göre toplamda 52 haftadan kısa süre (n:8 hasta) ve 52 haftadan daha uzun süre (n:16 hasta) steroid kullanan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı ve elde edilen veriler karşılaştırıldı (Tablo 15). Sonuçta gruplar arasında hastalık şiddeti, süresi, kortizol, ACTH değerleri ve DEXA femur boyun ve L1-L4 T skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tablo 15. Grup 1'deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Sürelerine Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Sıra Ortalama	Sıra Toplamı	U	p
PAŞİ	52 haftadan kısa	8	13.69	109.5	54.5	.569
	52 haftadan uzun	16	11.91	190.5		
ACTH	52 haftadan kısa	8	13.38	107	57	.697
	52 haftadan uzun	16	12.06	193		
kortizol	52 haftadan kısa	8	14.38	115	49	.383
	52 haftadan uzun	16	11.56	185		
DEXA Femur boyun T Skoru	52 haftadan kısa	8	10	80	44	.238
	52 haftadan uzun	16	13.75	220		
DEXA L1-L4 T Skoru	52 haftadan kısa	8	14.44	115.5	48.5	.350
	52 haftadan uzun	16	11.53	184.5		
hastalık süresi	52 haftadan kısa	8	12.38	99	63	.976
	52 haftadan uzun	16	12.56	201		

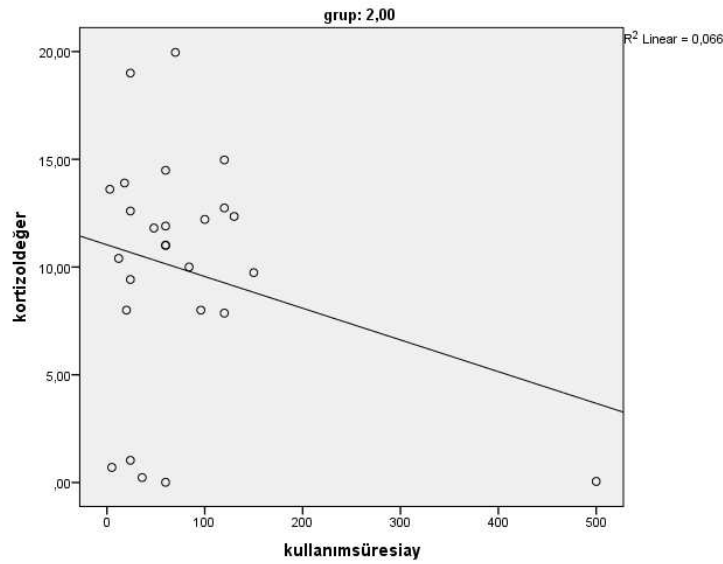
Mann Whitney U analizi

Grup 2'deki hastalar steroid kullanım süresine göre toplamda 52 haftadan kısa süre (n:3 hasta) ve 52 haftadan daha uzun süre (n:22 hasta) TKS kullanan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı ve elde edilen veriler karşılaştırıldı (Tablo 16). Sonuçta gruplar arasında hastalık şiddeti, süresi, kortizol, ACTH değerleri ve DEXA femur boyun ve L1-L4 T skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Toplam TKS kullanım süresi ve kortizol arasındaki ilişki Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 16. Grup 2’deki Hastaların Topikal Kortikosteroid Kullanım Sürelerine Göre Elde Edilen Veriler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Sıra Ortalama	Sıra Toplamı	U	p
PAŞİ	52 haftadan kısa	3	19.33	58	17	.182
	52 haftadan uzun	22	12.74	293		
ACTH	52 haftadan kısa	3	13.50	40.5	34.5	1.000
	52 haftadan uzun	22	13.50	310.5		
kortizol	52 haftadan kısa	3	12.33	37	31	.821
	52 haftadan uzun	22	13.65	314		
DEXA Femur T Skoru	52 haftadan kısa	3	13.33	40	34	1.000
	52 haftadan uzun	22	13.52	311		
DEXA L1-L4 T Skoru	52 haftadan kısa	3	6.17	18.5	12.5	.078
	52 haftadan uzun	22	14.46	332.5		
hastalık süresi	52 haftadan kısa	3	9	27	21	.312
	52 haftadan uzun	22	14.09	324		

* $p < .05$ Mann Whitney U analizi



Şekil 2. Grup 2’de Yer Alan Hastaların Toplam Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Kortizol Değerleri Arasındaki İlişki

Grup 1’de yer alan hastaların ACTH ve kortizol düzeyleriyle DEXA T ve Z skorları, PAŞİ değerleri, TKS kullanım süresi ve miktarı arasında ilişki olup olmadığı incelendi ve sonuçta hiçbir değişken arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 17).

Tablo 17. Grup 1’deki Hastaların ACTH ve Kortizol Düzeyleri ile DEXA Skorları, PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki

Değişkenler	ACTH	Kortizol
DEXA Femur boyun T Skoru	.226	.065
DEXA L1-L4 T Skoru	-.150	.261
DEXA Femur boyun Z Skoru	.193	.168
DEXA L1-L4 Z Skoru	-.280	.178
PAŞİ	.295	.238
Steroid Kullanım Miktarı	.218	-.160
Steroid Kullanım Süresi	.072	-.120

Spearman korelasyon analizi

Grup 1’de yer alan hastaların DEXA femur boyun ve L1-L4 T skorlarıyla PAŞİ, steroid kullanım süresi ve miktarı arasındaki ilişkiye bakıldı ve sonuçta hiçbir değişken arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Grup 1’deki Hastaların DEXA Skorlarıyla PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki

Değişkenler	DEXA Femur boyun T Skoru	DEXA L1-L4 T Skoru
PAŞİ	.202	.232
Steroid Kullanım Miktarı	-.183	-.036
Steroid Kullanım Süresi	.265	-.031

Spearman korelasyon analizi

Grup 2’deki hastaların ACTH ve kortizol düzeyleriyle DEXA T ve Z skorları, PAŞİ, steroid kullanım süresi ve miktarı arasında ilişki olup olmadığı incelendi

(Tablo 19). Sonuçta, kortizol düzeyi ile TKS kullanım miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ($r=-.505$, $p<.01$) tespit edildi. Elde edilen sonuca göre süperpotent TKS kullanım miktarı arttıkça kortizol değeri anlamlı olarak daha düşük seviyede ölçüldü. Diğer değişkenler arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Tablo 19. Grup 2’deki Hastaların ACTH ve Kortizol Düzeyleri ile DEXA Skorları, PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki

Değişkenler	ACTH	Kortizol
DEXA Femur boyun T Skoru	.122	.160
DEXA L1-L4 T Skoru	-.121	.124
DEXA Femur boyun Z Skoru	.283	.024
DEXA L1-L4 Z Skoru	.026	.178
PAŞİ	-.226	-.097
Steroid Kullanım Miktarı	-.094	-.505*
Steroid Kullanım Süresi	.141	-.106

* $p<.01$ Spearman korelasyon analizi

Grup 2’deki hastaların DEXA femur boyun ve L1-L4 T skorlarıyla PAŞİ, TKS kullanım süresi ve miktarı arasındaki ilişkiye bakıldı ve sonuçta hiçbir değişken arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Grup 2’deki Hastaların DEXA Skorlarıyla PAŞİ, Topikal Kortikosteroid Kullanım Süresi ve Miktarı Arasındaki İlişki

Değişkenler	DEXA Femur boyun T Skoru	DEXA L1-L4 T Skoru
PAŞİ	.058	-.063
Steroid Kullanım Miktarı	-.167	.022
Steroid Kullanım Süresi	-.375	-.295

Spearman korelasyon analizi

Sürrenal yetmezlik ve CS için incelenen 5 hastanın 4'ü grup 2'de yer alırken 1 tanesi grup 1'de yer almaktaydı (Tablo 21). Hastaların dört tanesi erkek, bir tanesi kadındı. Grup 1'de yer alan hastanın TKS kullanım süresi, miktarı ve PAŞİ değeri kendi grup ortalamasının üzerindeydi. Grup 2'de ise yalnızca 5. hastanın TKS kullanım süreleri grup ortalamasının üzerinde bulundu. 2, 4 ve 5. Hastaların TKS kullanım miktarları grup ortalamasının üzerindeydi. PAŞİ değerine bakıldığında ise 3. ve 4. hastaların ortalamanın üzerinde hastalık şiddetine sahip oldukları görülmektedir. Üçüncü ve beşinci hastalar grup ortalamasının üzerinde hastalık süresine sahipti.

En uzun süre TKS kullanımı 500 aydı, en fazla miktar ise 150 gr/ haftaydı. Bu değerler aynı hastaya aitti. En az miktar olarak 50 gr/ hafta kullanan bir hasta vardı, bu hasta 60 ay boyunca kullanmıştı. En kısa süre ise 24 aydı, bu hastanın ise 150gr/hafta steroid kullanımı mevcuttu.

Tablo 21. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

	grup	yaş	cinsiyet	Steroid kullanım süresi (ay)	Steroid kullanım miktarı (gr/hf)	PAŞİ	Hastalık süresi (yıl)
1.hasta	1	88	Erkek	48	100	18	4
2.hasta	2	53	Erkek	24	150	6,4	2
3.hasta	2	37	Erkek	60	50	36,9	19
4.hasta	2	58	Erkek	36	100	38	16
5.hasta	2	56	Kadın	500	350	10	31

5 hastanın ACTH ve kortizol değerleri tabloda görülmektedir (Tablo 22). 5 hastanın hepsine klinik özellikleri, ACTH ve kortizol değerleri ve dışarıdan topikal kortikosteroid kullanma hikayeleri uyumlu olduğundan iatrojenik CS tanısı koyuldu. Yapılan 250 µg ACTH stimülasyon testinde 1. hastada sürrenal yetmezlik tespit

edilmezken, kalan 4 hastada sürrenal yetmezlikle uyumlu sonuçlar bulundu. Aksın geri dönme zamanı ortalama $2\pm0,81$ ay olarak hesaplandı.

Tablo 22. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın ACTH, Kortizol değerleri ve ACTH Stimülasyon Test Bulguları ile Aksın Geri Dönme Zamanı

	grup	ACTH	kortizol	250 µg ACTH testi	Aksın geri dönme zamanı (ay)
1.hasta	1	10	6,12	Normal sürrenal rezerv	-
2.hasta	2	15	1,03	Sürrenal yetmezlik	1
3.hasta	2	<5	0,01	Sürrenal yetmezlik	2
4.hasta	2	26,9	0,23	Sürrenal yetmezlik	2
5.hasta	2	<5	0,05	Sürrenal yetmezlik	3

Hastaların cushingoid bulgularına dair veriler tabloda görülmektedir (Tablo 23). Diğer 44 hastada cushingoid bulguların hiçbirine rastlanmadı. Beş hastada da olan bulgu aydede yüzü, santral obezite ve buffalo hörgücüdür. Akne sadece 2. hastada gözlemlendi. Endokrinoloji tarafından gerçekleştirilen takiplerden alınan verilere göre bütün hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımları, serum elektrolit (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor) düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Sadece 1. hastanın açlık glukoz seviyesi 157 mg/dl (N:74-106 mg/dl) olarak ölçüldü, bilinen DM tanısı bulunmamaktaydı. Üçüncü hasta haricinde diğer hastaların lipit profillerinde de yükseklik saptandı. Birinci hastanın arteriyel tansiyon değeri 130/70 mm/Hg (N:120/80 mm/Hg) ölçülürken diğer hastaların tansiyon değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo 23. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın Cushingoid Bulguları

	aydede yüzü	stria	hırşutizm	santral obezite	pleatore	buffalo hörgücü	akne
1.hasta	+	+	-	+	+	+	-
2.hasta	+	+	-	+	+	+	+
3.hasta	+	-	-	+	+	+	-
4.hasta	+	+	+	+	-	+	-
5.hasta	+	+	+	+	+	+	-

Hastaların KMD sonuçları Tablo 24’te belirtilmiştir. Buna göre 1. hasta hem femur boyun hem de L1-L4 T skoruna göre osteopeni, 4. hasta normal, 5. hasta ise femur boyun T skoruna göre osteoporoz olarak değerlendirilmiştir. Üçüncü hasta 50 yaş altında erkek olduğundan değerleri Z skoruna göre de değerlendirilmiş olup L1-L4 için beklenenden düşük kemik kitlesi mevcuttur. İkinci hasta ise femur boyun T skoruna göre normal, L1-L4 T skoruna göre ise osteopeniktir.

Tablo 24. Sürrenal Yetmezlik için Taranan 5 Hastanın DEXA Skorları

	grup	DEXA femur boyun T skoru	DEXA L1-L4 T skoru	DEXA femur boyun Z skoru	DEXA L1-L4 Z skoru
1.hasta	1	-1,1	-1,4	-1	-1,3
2.hasta	2	-0,9	-1,3	-0,5	-0,4
3.hasta	2	-0,9	-2	-0,7	-2,1
4.hasta	2	1	1,8	1,4	3,2
5.hasta	2	-2,7	-2,3	-2,1	-2

Grup 1 ve grup 2’de T veya Z skoruna göre osteoporoz gelişen hastalar ve hastalara ait özellikler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Tablo 25). Hasta sayısı az olduğundan gruplar arasında yaş, cinsiyet, ACTH, kortizol düzeyleri, kullanılan

haftalık TKS miktarı ve toplam süre açısından istatistiksel analiz yapılamamış ve risk faktörü hesaplanamamıştır.

Grup 1’den 3 hastada osteoporoz tespit edilmiş olup tamamında L1-L4 vertebrada patoloji mevcuttu. Hastalardan birisi kadındı, bu hasta 54 yaşında olup postmenapozaldi. İkinci hasta 37 yaşında erkek olup 50 yaşın altında olduğundan Z skoruna göre inceleme yapıldı ve Z skoruna göre değeri L1-L4 skoru -2’nin altındaydı. Üçüncü hasta ise 72 yaşında bir erkek hasta olup hastanın DEXA L1-L4 skoru osteoporoz ile uyumluydu.

Grup 2’de ise 8 hastada osteoporoz tespit edildi. Bu hastaların birinde T skoruna göre hem femur boyun hem de L1-L4 değerleri osteoporozla uyumluyken, 5 hastanın L1-L4, 1 hastanın ise femur boyun skorları -2,5 in altında izlendi. Sekiz hastanın 2 tanesi kadındı. Kadınlardan birisi premenapozal olduğundan ve 2 erkek hasta ise 50 yaşın altında olduğundan bu 3 hastaya Z skoruyla değerlendirme yapıldı. On birinci hastanın DEXA L1-L4 Z skoru -2’nin altındayken, T skorları normal aralıktaydı.

Tablo 25. Osteoporoz Tespit Edilen Hastaların Sosyodemografik özellikleri ve DEXA Skorları

	grup	cinsiyet (yaş)	DEXA femur T skoru	DEXA L1-L4 T skoru	DEXA femur Z skoru	DEXA L1-L4 Z skoru
1.hasta	1	Erkek (71)	-0,5	-2,6	-0,7	-2
2.hasta	1	Erkek (37)	-1,1	-2,7	-0,9	-2,7
3.hasta	1	Kadın (54)	-1,2	-3	-0,8	-3
4.hasta	2	Erkek (53)	-1,5	-2,7	-1,1	-1,8
5.hasta	2	Erkek (31)	-1,1	-2,6	-0,7	-2
6.hasta	2	Erkek (50)	-1,4	-3,2	-1,1	-2,7
7.hasta	2	Kadın (28)	0,5	-2,5	0,6	-2,5
8.hasta	2	Erkek (79)	-1,4	-3,5	-1,5	-2,5
9.hasta	2	Erkek (68)	-2,6	-2,7	-2	-0,7
10.hasta	2	Kadın (56)	-2,7	-2,3	-2,1	-2
11. hasta	2	Erkek (37)	-0,9	-0,2	-0,7	-2,1

Osteoporoz gelişen toplam 11 hastanın 2'sinde CS ve sürrenal yetmezlik gelişmişti, bu hastaların ikisi de grup 2'de yer almaktaydı. Hastaların hiçbirisi alkol kullanmıyordu. On bir hastanın 3 tanesi sigara kullanıyordu, bir tanesi ise 7 yıl önce bırakmıştı (Tablo 26).

Tablo 26. Osteoporoz Tespit Edilen Hastaların Klinik Özellikleri

	alkol	sigara	öncesinde kırık öyküsü	ACTH	kortizol	steroid kullanım süresi (ay)	steroid kullanım miktarı (gr/hf)
1.hasta	-	-	-	67	12	48	90
2.hasta	-	-	-	44,2	16,2	12	50
3.hasta	-	-	-	25,7	12	48	60
4.hasta	-	(27pkt/yıl, 7 yıl önce bırakmış)	-	15	13	120	50
5.hasta	-	+(9pkt/yıl)	-	36	12	150	50
6.hasta	-	+(5 pkt/yıl)	-	33,3	13	120	50
7.hasta	-	-	-	35,5	11	12	50
8.hasta	-	-	-	22,1	13,61	3	50
9.hasta	-	-	-	28,3	12,35	130	150
10.hasta	-	-	-	<5	0,05	500	350
11. hasta	-	+(10pkt/yıl)	-	<5	0,01	60	50

Osteoporoz tespit edilen 11 hastanın kemik dansitometrelerinin yanında biyokimyasal testleri de hastane otomasyon sisteminde retrospektif olarak incelendi. Tablo 27'de hastalara ait kalsiyum (Ca), parathormon (PTH), D vitamini, fosfor, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T4 seviyeleri görülmektedir. Birinci hastanın hiçbir biyokimyasal verisine ulaşamadı. Geri kalan 10 hastanın hepsinin 25-OH D vitamini düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiş olup ortalama değer 14,96 olarak bulundu. On hastanın hepsinin kalsiyum değerleri ise normal sınırlardaydı. Hastalar ayrıca DM, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, plazma hücre diskrazisi, tiroid hastalıkları, hiperparatiroidizm, bağ doku hastalıkları gibi diğer

sekonder osteoporoz nedenleri için değerlendirildi ve ek hastalığı olan hiçbir hastaya rastlanmadı.

Tablo 27. Osteoporoz Tespit Edilen Hastaların Laboratuvar Verileri

	Ca (8,8-10,6 mg/dL)	PTH (12-88 pg/mL)	Fosfor (2,5-4,5 mg/dL)	D vitamini (<20 ng/mL: eksik, 20-30: yetersiz)	T4 (0,58-1,6 ng/dL)	TSH (0,38-5,33 uIU/mL)
1.hasta	veri yok	veri yok	veri yok	veri yok	veri yok	veri yok
2.hasta	10 (N)	39,8 (N)	3,52 (N)	8,65 (↓)	0,84 (N)	1,27 (N)
3.hasta	9,54 (N)	43 (N)	4,01 (N)	20,61 (↓)	0,80 (N)	0,69 (N)
4.hasta	10,08 (N)	veri yok	2,93 (N)	16,08 (↓)	veri yok	2,54 (N)
5.hasta	9,99 (N)	veri yok	4,21 (N)	16,07 (↓)	veri yok	veri yok
6.hasta	9,49 (N)	38,7 (N)	2,34 (↓)	12,36 (↓)	0,69 (N)	0,28 (↓)
7.hasta	9,76 (N)	veri yok	1,91 (↓)	15 (↓)	1,22 (N)	3,37 (N)
8.hasta	8,97 (N)	40 (N)	2,27 (↓)	14,9 (↓)	veri yok	1,93 (N)
9.hasta	10,03 (N)	veri yok	3,48 (N)	12,1 (↓)	veri yok	0,7 (N)
10.hasta	9,12 (N)	veri yok	4,27 (N)	7,21 (↓)	0,87 (N)	3 (N)
11. hasta	9,62 (N)	veri yok	2,81 (N)	26,7 (↓)	0,74 (N)	1,23 (N)

5. TARTIŞMA

Kortikosteroidler, psoriasis hastalarının tedavisinde ilk seçenек topikal ilaçlardan olması nedeniyle hem dermatologlar hem de dermatolog olmayan hekimler tarafından oldukça sık reçete edilir, aynı zamanda ulaşılması da kolaydır. Bu nedenle TKS'ler uzun süreli ve fazla miktarda kullanılabilmekte, buna bağlı olarak da hem deride hem de sistemik yan etkilere neden olabilmektedirler (50-52). Sistemik yan etkilerden CS, sürrenal yetmezlik ve osteoporoz gelişmesine etki eden faktörler ile ilgili kesin bir bilgi literatürde bulunmamaktadır (55, 76-79). Çalışmamızda psoriasisli hastalarda bu yan etkilerin gelişmesine etki edebilecek faktörler araştırılmıştır.

Psoriasis, kadın ve erkekleri eşit oranda etkileyen bir hastalıktır (9, 80). Topikal steroid kullanımı fazla olan hastaların seçildiği çalışmamızda erkek/kadın oranı 2,7/1 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni erkek hastaların ilaca daha kolay ulaşımının olması veya kadın hastaların topikal kortikosteroidleri erkeklere göre daha bilinçli kullanması olabilir.

Çalışmamızda TKS kullanım sürelerine göre gruplar değerlendirildiğinde grup 2'deki süperpotent kortikosteroid kullanan hastaların grup 1'deki hastalara göre anlamlı olarak daha uzun süre kullandıkları tespit edilmiştir. Süperpotent kortikosteroidlerin etkinlikleri nedeniyle tercih edilmeleri şaşırtıcı değildir ve daha uzun kullanılmalarının nedeni de büyük olasılıkla nüks gelişimini deneyimleyen hastaların bunu önleme çabalarıdır.

Her iki grup ACTH ve kortizol değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında kortizol değerleri için anlamlı bir fark yokken, ACTH değerleri Grup 2'de Grup 1'e göre anlamlı olarak düşük bulundu. Sürrenal yetmezlik tanısında ACTH tek başına bir anlam ifade etmese de, bu bulgu süperpotent kortikosteroidlerin daha fazla baskılama riski taşıdığını destekleyebilir (59, 65, 66, 81).

Her iki grup kendi içinde kullandıkları TKS miktarının ACTH ve kortizol seviyesine etkileri açısından karşılaştırıldığında; 2. grupta haftada 50 gr'dan daha fazla kullanan hastaların kortizol değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu ve bu grupta yer alan hastaların TKS miktarı ile kortizol seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. Grup 2' deki hastalar TKS kullanım süresinin ACTH ve

kortizol seviyelerine etkileri açısından değerlendirildiğinde arada anlamlı bir fark bulunamadı. Toplam TKS kullanım süresiyle kortizol ve ACTH değerlerinin lineer korelasyon analizinde de anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilmedi. Grup 1’de ise hem haftalık miktarın hem de toplam kullanılan sürenin ACTH ve kortizol seviyelerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı saptandı. Bu bulgular kortizol seviyesini baskılamada süperpotent kortikosteroidlerin daha fazla önemi olduğunu ve haftalık kullanılan miktarlarının kullanım süresinden daha fazla önem taşıdığını gösterebilir.

Literatüre baktığımızda çalışmamıza benzer yapılmış çalışma olmadığı görülmektedir. Cornell ve ark’nın çalışmasında 46 psoriasis hastasının 22’sine desoksimeazon 0,25% (sınıf 2), 23’üne de betametazon valerat 0,1% krem (sınıf 5) verilmiştir ve her iki topikal ajan oklüzyon olmadan, günde 2 defa, vücut yüzey alanının %20-60’ına 6 ay boyunca uygulanmıştır. Hastaların plazma kortizol seviyelerine başlangıçta ve 1, 2, 4 ve 6. aylarda bakılmıştır. Desoksimeazon kullanan 22 hastanın 9’unda kortizol seviyesinin baskılandığı, betametazon kullanan grupta ise kortizol seviyesinde baskılanma olmadığı saptanmıştır. Cornell ve ark. çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde kortizol seviyesinin baskılanmasında kullanılan TKS’nin potensinin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada miktar olarak kesin bir değer verilmemekle birlikte bu 9 hastanın kendi grubunda yer alan bazı hastalara göre daha fazla topikal tedavi aldığı ancak desoksimeazon kullanan gruptaki başka 7 hastanın baskılanma gösteren 9 hastayla benzer miktarda topikal tedavi almasına rağmen kortizol seviyesinde baskılanma olmadığı belirtilmiştir. Kortizol değerindeki baskılanmanın ise ilaç kullanırken de normale dönebileceği, ilaç kesildikten sonra ise hemen hemen tüm vakalarda geri dönüşün olduğu bildirilmiştir (82). Ancak bizim çalışmamız retrospektif olduğu için belirli zaman aralıklarında kortizol değeri bakılamadığından baskılanmanın süresi ile ilgili yorum yapmamız mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda sürrenal yetmezlik ve CS gelişmesi açısından her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak süperpotent kortikosteroid kullanan grupta 4 hastanın, potent kortikosteroid kullanan grupta ise sadece 1 hastanın kortizol seviyesi normalden düşük olarak bulundu. Bu hastalarda sürrenal yetmezlik olup olmadığını tespit edebilmek için

hastalara ACTH stimölasyon testi yapıldı. Süperpotent kortikosteroid kullanan 4 hastanın tamamında sürrenal yetmezlik saptanırken, diğerk grupta yer alan 1 hasta test sonucuna göre normal sürrenal fonksiyonlara sahip olarak değerklendirildi. Süperpotent kortikosteroid kullanan grupta sürrenal yetmezlik gelişen hasta sayısının fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak fark olmaması çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle arada anlamlı fark olmamasına rağmen süperpotent kortikosteroid kullanırken sürrenal yetmezlik gelişmesi açısından yine de dikkatli olunmalıdır.

Levin ve ark'nın yaptıkları bir metaanalizde sürrenal yetmezlik gelişen 16 klinik çalışma ve 20 vaka raporu incelenmiştir. Patolojik sürrenal yetmezlik kabul edilebilmesi için sürrenal kriz, sürrenal yetmezlik durumuyla ilişkili herhangi bir klinik bulgu, TKS'nin kesilmesinden sonra normal sürrenal fonksiyonun asemptomatik ve hızlı iyileşmesi olmaksızın sürrenal baskılanmanın laboratuvar kanıtı ve iyileşme döneminde sistemik kortikosteroid ile takviye gerektiren durum aranmıştır. On altı çalışmanın 15'inde patolojik sürrenal yetmezlik bulguları izlenmezken sadece bir çalışmada patolojik sürrenal yetmezlik bildirilmiştir (83). Sürrenal yetmezlik bildirilen bu çalışma Carruthers ve ark tarafından egzema veya psoriasis ile takipli hastalarda yapılmıştır. Çalışmacılar vücut yüzey alanının %5-50'sine klobetazol propiyonat 0.05% krem veya merhem kullanan 13 hastayı incelemişlerdir. 10 hafta ila 18 ay arasında değışen sürelerde topikal tedavi alan 13 hastanın 5'inde kortizol seviyeleri normalin altında bulunmuş, 6 tanesinde ise insülin stres testine beklenen kortizol yanıtı alınamamıştır. Bu hastaların birisi hariç hepsinin haftada en az 50 gr topikal tedavi kullandığı, bir hastanın ise haftada 40 gr kullandığı ancak el egzeması nedeniyle ellerinde ciddi atrofi olduğu ve bu nedenle emilimin yüksek olduğu belirtilmiştir. Haftada 100 gr'dan fazla kullanan 4 tanesinde patolojik sürrenal yetmezlik belirtileri ve cushingoid bulgular saptamışlardır. Çalışmaya aynı zamanda herhangi bir deri hastalığı olmayan 15 tane gönüllü de dahil edilmiştir. 45 gr/ hafta klobetazol propiyonatu vücutun %90'ına uygulayan 2 kişide kortizol seviyeleri normal sınırlarda kalmıştır. 90 gr/hafta klobetazol propiyonatu vücutun %50 sine uygulayan 3 hastanın 2'sinde 8. günde baskılanma görülürken, 175 gr/ hafta klobetazol propiyonatu vücutun %90'ına uygulayan 3 hastada serum kortizol seviyeleri 2. günde hızlıca suprese olmuştur. 175 gr/hafta kullanan bu 3 hastanın

birinde 5. günde kortizol seviyesi normale dönerken diğer ikisinde ilaç kesildikten sonra 1-4 gün içinde kortizol seviyesi normal aralığa gelmiştir. Yazarlar çalışmanın sonunda dermatolojik bir hastalığa sahip olan hastalar için haftalık 50 gramdan daha fazla süperpotent kortikosteroid kullanımında dikkatli olunması gerektiğini vurgulamıştır. Normal insanlar için ise güvenli aralığın 45-90 gr arasında olduğunu, ancak 90 gr kullanan bir hastanın neden kortizol seviyesinde baskılanma olmadığını açıklayamadıklarını, muhtemelen bireysel varyasyona bağlı olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir (75). Bizim çalışmamız da haftalık kullanılan TKS miktarının baskılanma riskinde daha önemli rolü olduğunu desteklemiştir.

Levin ve ark'nın yaptıkları yukarıda bahsedilen metaanalizde incelenen vaka raporlarında ise; çeşitli dermatolojik hastalıklar için TKS kullanan 20 olgunun 4'ünde topikal steroidin kesilmesine rağmen sürrenal yetmezlik bulgularının devam ettiği ve bu hastaların tümünde de cushingoid bulguların olduğu bildirilmiştir. Bu metaanalizde incelenen çalışmalar ve vaka raporları incelendiğinde bildirilen fizyolojik sürrenal baskılanma sınıf 1-4 TKS'lerde sık görülürken; kortizol seviyeleri hastaların yarısında ilaç kullanırken, diğerlerinde ise tedavi kesildikten sonra normale dönmüştür. Sınıf 5-7 TKS kullanan hastalarda fizyolojik sürrenal baskılanma da gözlenmemiştir. Bildirilen tüm patolojik sürrenal yetmezlik vakalarında cushing bulguları mevcuttur. Bu nedenle, yazarlar tarafından cushingoid görünüm varlığının sürrenal yetmezlik için şüphe uyandırması gerektiği vurgulanmaktadır (83).

Tempark ve ark. 1972-2009 yılları arasında literatürde TKS kullanımına bağlı iatrojenik CS tanısı ile yayınlanan 22 çocuk, 21 yetişkin, toplam 43 vakayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Pediatrik gruptaki hastaların çoğunun diaper dermatiti, yetişkin gruptakilerin çoğunun ise psoriasis (15 hasta) olduğunu belirtmişlerdir (64). Yetişkin grup incelendiğinde en kısa süre kullanan hasta psoriasis nedeniyle 2 haftalık betametazon %0,1 tedavisinin yetersiz gelmesi nedeniyle klobetazol 200 gr/hf kullanan 65 yaşında bir erkek hastadır, hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle ileri test yapılamamıştır, ancak hastanın kortizol değeri 10 hafta içinde normale dönmüştür (84). Elli beş yaşındaki bir kadın hasta psoriasis nedeniyle klobetazolü 1:4 oklüzyon şeklinde haftada 25 gr yaklaşık 10 yıl boyunca kullanmış olup grupta psoriasisle takipli en az miktarda TKS kullanan hastadır (85).

Oral ve vulvar liken planusla takipli bir hasta, 18 ay boyunca klobetazol jel 8.7 gr/hf kullanımının ardından cushingoid bulgular gelişmesi üzerine yapılan tetkikler neticesinde iatrojenik CS tanısı almıştır (86). Kırk altı yaşında bir erkek hasta ise 4 hafta boyunca haftada 630 gr klobetazol kullanımının ardından cushingoid bulgular geliştirmiştir (87). Eritrodermik psorasisle takipli 28 yaşında kadın hasta ise mometazon furoat pomad 50 gr/hafta 2 ay kullanımının ardından iatrojenik CS ve sürrenal yetmezlik ile takip edilmiştir (88). Olgulara bakıldığında her birinin tanısı, kullanım şekli, haftalık miktar ve süresinin farklı olduğu görülmekte ve bu nedenlerle çıkarımda bulunmak mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada yetişkinde CS tanısı alana kadar ortalama TKS kullanma zamanı 18 ay, aksın geri dönme zamanı ise ortalama $3,84 \pm 2,5$ ay olarak hesaplanmıştır. Pediatrik grupta ise CS tanısı alana kadar ortalama TKS kullanma zamanı 2,75 ay, aksın geri dönme zamanı ortalama $3,49 \pm 2,92$ aydır (64).

Nakamura ve ark. ise 1975-2015 yılları arasında İngiliz literatüründeki farklı dermatozlar için süperpotent TKS kullanan 14 erişkin CS olgusunu taramışlar ve bu 14 olgunun 5'inde patolojik sürrenal yetmezlik bulguları olduğunu bildirmişlerdir. Sürrenal yetmezlik saptanan tüm vakaların klobetazol propiyonat kullandığı (13 hasta) ve bu hastaların steroid maruziyetlerinin 25gr/hafta 5 yıl, 200 gr/hafta 10 yıl, 300 gr/hafta 1 yıl, günlük geniş yüzey alanına 3 yıl, oklüzyon ile 1:4 oranında dilüe ederek 10 yıl şeklinde olduğu belirtmişlerdir. Yazarlar dünyada sadece 14 vakada TKS kullanımına bağlı CS geliştiğini, bu vakaların yıllarca TKS kullandığını, 1 yıldan daha az kullanımda gelişen vakalarda ise haftalık kullanım miktarının 100-600 gr gibi aşırı yüksek doz olduğunu vurgulamışlardır. Literatürde patolojik sürrenal yetmezlik gelişen ancak CS olmayan olgu bulamadıklarını belirterek, bizim bulgumuza benzer şekilde CS varlığının sürrenal yetmezlik için önemli bir ipucu olduğunu da belirtmişlerdir. Sürrenal yetmezlik gelişen olguların sadece 3'ünde sistemik kortikosteroid ihtiyacı olduğunu ancak dermatozların tedavisinin zaman zaman çok uzun sürebileceğinden ve bütün vakalar değerlendirildiğinde CS gelişmesi için yıllar gerektiğinden Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin belirttiği sürelerin fazla kısıtlayıcı (FDA süperpotent topikal steroidlerin haftalık kullanımını 50 gram, klobetazol sprey %0.05 için süreyi 4 hafta, diğer formülasyonlar için ise 2 hafta olarak kısıtlamıştır) olduğunu da vurgulamışlardır. Bu

yan etkilerin oldukça nadir olmakla beraber hekimler tarafından yine de dikkatli olunması gerektiğini de belirtmişlerdir (76). Çalışmamızda 49 hastanın 5'ine eksojen CS tanısı koyulmuş olup hastaların 4'ünde sürrenal yetmezlik mevcuttu. Literatürde yayınlanan olgu bildirisi az olsa da sadece psoriasis olgularının alındığı çalışmamızda, 49 olgudan 5'inde CS olup 4'ünde sürrenal yetmezlik tespit edilmesi aslında bu durumun çok nadir olmayıp klinik pratikte atlanabileceğini düşündürdü. Grup 2'de yer alan hastalardan en uzun süre kullanan hasta 500 ay boyunca kullanmıştı ve aynı zamanda 350 mg/hafta kullanarak en fazla kullanan hastaydı. En kısa süreli kullanım 24 aydı, bu hastanın ise 150 gr/hafta TKS kullanımı mevcuttu. En az kullanan hasta ise 50 gr/ hafta olarak 60 ay boyunca kullanmıştı. Hastaların hiçbirisinde patolojik sürrenal yetmezlik düşünülmeyi, TKS'nin kesilmesiyle birlikte hepsinde HPA aks normale döndü. Aksın geri dönme zamanı $2\pm0,81$ ay olarak bulundu, bu süre literatürle uyumluydu. Grup 1'deki bir hastada sürrenal yetmezlik gelişmemesine rağmen cushingoid bulgular mevcuttu, hasta kendi grup ortalamasının üzerinde steroid kullanım miktarı (100 gr/ hf), steroid kullanım süresi (48 ay) ve PAŞİ değerine (18) sahipti. Bu hastada hastalığının şiddetli olması, uzun süre ve miktarlarla TKS kullanması ve yaşının 88 olması nedeniyle derinin yapısında bozulma ve topikal preparatlarının sistemik emiliminin artması nedeniyle cushingoid bulguların gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Randomize, çok merkezli yapılan bir çalışmada ise orta ve şiddetli psoriasis hastalarında klobetazol propiyonat kremin %0,025 ile %0,05'lik formülasyonu sürrenal supresyon yapma potansiyeli açısından karşılaştırılmıştır. %0,025 klobetazol propiyonat krem grubunda 24, diğer grupta ise 22 hasta yer almakta olup, hastalar günde bir defa intertriginöz alanlar hariç vücut yüzey alanının %20-50 sine uygulama yapmıştır. Hastalara HPA aksın baskılanmasının değerlendirilmesi için uygulamanın 15. gününde ACTH stimülasyon testi yapılmıştır. %0,025 klobetazol propiyonat krem grubunda 24 hastanın 3'ünde baskılanma görülürken, diğer grupta 22 hastanın 8'inde baskılanma görülmüştür. Hastalar aynı zamanda tedavi etkinliği açısından da değerlendirilmiştir. %0,025 klobetazol propiyonat krem tedavi etkinliği açısından %0,05 klobetazol propiyonat ile benzer bulunmuş, yan etki riski açısından ise daha güvenli bulunmuştur. Bu çalışma aynı TKS olsa bile konsantrasyon nedeniyle

potensin artmasının yan etki olasılığını arttığını göstermektedir ve aynı zamanda HPA aksın 15 günde baskılandığını gösterdiği için önemlidir (89).

Topikal kortikosteroid kullanımı ardından sürrenal yetmezlik ve CS gelişimi ile yapılmış randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmalar literatürde mevcut değildir. Çalışmaların yetersizliği nedeniyle TKS'lerin kullanımı ile ilgili güvenli bir doz ve süre belirtilmesi mümkün olmayıp ancak vaka raporlarından veya bu vakaların metaanalizinden elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle birtakım sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır ancak bu sonuçların standardize edilmesi mümkün olmamıştır (48, 64, 76, 81). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de literatüre benzer şekilde TKS kullanımına bağlı sürrenal yetmezlik gelişmemesi için güvenli bir süre ve miktar belirtmek mümkün olmamıştır. Ancak kortizol seviyesindeki baskılanmanın haftalık kullanım miktarı ile anlamlı ilişkisi olmasına rağmen kullanım süresi ile ilişki saptanmaması haftalık kullanım miktarının daha fazla risk oluşturduğunu ve bu riskin haftada 50 gr'ın üzerine çıkıldığında arttığını destekleyebilir. Buna göre yan etkilerden korunabilmek için literatürde belirtilen ve FDA'nın da önerdiği şekilde haftada 50 gram kullanım güvenli gibi görünmektedir (6, 76).

Topikal kortikosteroidin kullanım miktarı ve süresinin yanı sıra kişisel faktörler de CS ve sürrenal yetmezlik gelişiminde muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Bu durum her hastanın eşik değerinin farklılık gösteriyor olması ile açıklanabilir. Bu nedenle özellikle süperpotent kortikosteroid kullanan olgularda belirli aralıklarla aksın baskılanıp baskılanmadığı değerlendirilmelidir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Decani ve ark. da olgu serilerinden elde ettikleri verilere göre TKS dozu ve süresi standardize etmeye çalışsalar da HPA aksının baskılanması ve CS gelişmesinin hasta bağımlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (77). Bunun nedeninin hastaların kortikosteroid metabolizmalarının, glukokortikoid reseptör duyarlılıklarının birbirinden farklı olması olabileceğini öne sürmüşler, Hiuzenga ve ark. da reseptör duyarlılığı ile ilgili bir polimorfizm varlığı nedeniyle bazı hastalarda glukokortikoid duyarlılığının artmış olabileceğini savunmuşlardır (90). Carruthers ve ark. da benzer şekilde haftada 90 gr TKS kullanan hastada kortizol seviyesinde baskılanma olmamasının nedeni olarak bireysel farklılığı göstermişlerdir (75). Bu nedenle TKS reçete edilirken hastaya ayrıntılı bir şekilde

kullanım şekli ve miktarı tarif edilmeli ve önerilmedikçe oklüzyondan kaçınılması gerektiği anlatılmalıdır. Ayrıca hekimler tarafından kontrolsüz ve fazla kullanımın önüne geçilmesi için gereken miktarlarda reçete edilmesine özen gösterilmelidir. Uzun süreli TKS kullanması gereken hastaların tedavileri belirli bir süre süperpotent ajanla yapıldıktan sonra daha az potent steroidlerle idame tedavisi, aralıklı kullanım veya başka grup bir topikal ajanla dönüşümlü kullanım gibi seçenekler düşünülmelidir (47, 83). Çalışmamızda sınıf 2 ve sınıf 4 TKS kullanan hastaların hiçbirinde sürrenal yetmezlik gelişmediği görülmüştür. Bu nedenle TKS endikasyonu olan ve uzun süreli fazla miktarda steroid gerektiren olgularda bu sınıflarda yer alan kortikosteroidler süperpotent gruba göre daha güvenle tercih edilebilir.

Topikal kortikosteroidlerin bir diğer yan etkisi ise kemikler üzerinde yapmış olduğu osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı olarak artmış kırık riskidir. Literatürde oral steroidlerle ve daha az sıklıkla inhale steroidlerle bildirilmiş vakalar olmasına karşın topikal steroidlerle bildirilen vakalar oldukça nadirdir (78, 79, 91-96).

Yetişkin 29 atopik dermatitli hastada yapılan bir çalışmada DEXA skorlarıyla oral kortikosteroid, potent TKS, dermatitin süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastalar 1 yıl boyunca kullandıkları TKS'nin potensine göre iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise daha yüksek potens kullanan gruptaki hastaların anlamlı olarak daha düşük DEXA skorlarına sahip olduğu görülmüştür. Fakat bu çalışmada eş zamanlı olarak hastalar oral kortikosteroid de aldıkları için osteoporoz gelişimi için tamamen TKS'lerin suçlanamayacağı belirtilmiştir (97). Haeck ve ark'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise 125 atopik dermatitli hastanın DEXA skorları değerlendirilmiştir. Bu hastalar arasında düşük DEXA skorlarına sahip olan hastalar ile normal skorlara sahip olan hastalar arasında TKS kullanımı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (98). Atopik dermatitli TKS kullanan hastalarda osteoporoz riski ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur, ancak elde edilen veriler çelişkilidir.

Depiro ve ark'nın topikal veya sistemik tedavi alan hastaların dışlandığı 43 psoriasis hastası ile yaptıkları bir çalışmada kemik mineral dansitesine bakılmıştır ve yaştan bağımsız olarak daha uzun hastalık süresine sahip olan hastalarda T skorları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni olarak ise psoriasisin patogenezinde rol alan IL-2, 23, 17 ve TNF gibi sitokinlerin osteoklast

farklılaşmasını uyararak kemik metabolizması üzerinde bozulmaya yol açtıkları ve osteoporoza neden olabilecekleri görüşünü ortaya atmışlardır. Ayrıca pSA'nın geri dönüşsüz eklem deformitelerine ve artmış sistemik ve lokal kemik rezorpsiyonuna yol açmasının da destekleyici bulgu olduğunu belirtmişlerdir (99). Keller ve ark.'nın 17,507 osteoporoz hastasıyla 52,571 kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir retrospektif analizde, daha önceden psoriasis ile takip edilen hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla osteoporoz tanısı aldıklarını belirtmişlerdir (100). Başka bir çalışmada ise 7936 psoriasis hastası ile 14,835 kontrol grubu karşılaştırılmış ve erkek hastalarda osteoporoz kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (101). Psoriasis osteoporoz için bir risk faktörüken; alkol, sigara kullanımının varlığı ve TKS'lerin kullanımıyla bu risk daha da artmaktadır (99-102). Buna karşın psoriasis hastalarında TKS'lerin osteoporoz üzerine etkilerini araştıran kapsamlı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda potent ve süperpotent TKS kullanan gruplar arasında osteoporoz/osteopeni gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Hastalardan hiçbirinde daha öncesinde kırık öyküsü yoktu, muayene sırasında osteoporoza ait kırık tespit edilmedi. Hem potent hem de süperpotent grupta yer alan hastaların DEXA femur boyun ve L1-L4 T skorları ile TKS kullanım miktarı ve kullanım süresi, hastalık şiddeti ve ACTH, kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Gruplarda yer alan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamış olmasına rağmen tespit edilen 11 hastanın yalnızca 3 tanesi potent grupta yer alırken, geri kalan 8 hastanın süperpotent grupta yer alması dikkat çekiciydi. Bu hastalarda tedavi öncesi osteoporoz olup olmadığının bilinmemesi ve diğer osteoporoz nedenleri açısından her hastanın araştırılmamış olması nedeniyle verilerinin eksik olması çalışmanın kısıtlayıcı yönlerindendir. Osteoporoz tespit edilen 11 hasta arasında sayı yetersiz olduğu için yaş, cinsiyet, ACTH, kortizol düzeyleri, kullanılan haftalık steroid miktarı ve toplam kullanım süresi açısından istatistiksel analiz yapılamamış ve risk faktörü hesaplanamamıştır. Çalışmamızda 11 hastanın 1'inde hiç veriye ulaşılamamış, 10 hastanın ise hepsinde D vitamini düzeylerinin düşük, kalsiyum değerlerinin ise normal sınırlarda olduğu görülmüştür. 3 hastada ise fosfor değeri normalin altındadır. Verilerin elde edilebildiği 4 hastada ise PTH normal aralıkta bulunmuştur. D vitamini Türk

popülasyonunda genel olarak düşük olmakla birlikte psoriasisli hastalarda da düşük olduğu ve patogeneizde rol oynayabileceği bilinmektedir (103-107). Kortikosteroid alan hastalarda kalsiyum, fosfor, PTH, alkalen fosfataz düzeyleri ise genelde normal aralıkta bulunur (70-72). Hastaların osteoporoz yaptığı bilinen ilaç kullanmamaları, DM, kronik karaciğer hastalığı, plazma hücre diskrazisi, tiroid hastalıkları, hiperparatiroidizm, malignite, nefropati öykülerinin olmaması, elde edilen biyokimyasal verilerle de bazı hastalıkların dışlanması nedeniyle osteoporozun gelişiminin TKS kullanımına bağlı olmasının daha olası olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca CS tanısı koyulan 5 hastanın DEXA sonuçları da incelenmiş olup 1 hastada osteoporoz, 1 hastada beklenen düşük kemik kitlesi, 2 hastada ise osteopeni saptanmıştır, sadece bir hastanın DEXA skorları normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Buna göre cushingoid bulguları olan hastaların sürrenal yetmezlik yanında osteoporoz açısından da dikkatli incelenmesi gerektiği söylenebilir.

Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozda trabeküler kemikler kortikal kemiklerden daha fazla etkilenir, bu nedenle osteoporoz kaburgalar, vertebralar ve pelviste daha sık görülür. İlk olarak lomber vertebra etkilenir, zaman içinde femur boynunda da kemik kaybı izlenir (108). Çalışmamızda da benzer şekilde toplam 11 hastanın 9'unda patoloji L1-L4 vertebrada iken, 1 hastanın hem femur hem L1-L4, 1 hastanın ise yalnızca femurda osteoporozu vardı. On bir hastanın 8'i (%72,7) erkekti. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen düşük kemik mineral yoğunluğa sahip erkek hastalar kadınlara göre daha fazlaydı. Bunun nedeni çalışmamızda erkek sayısının daha fazla olması, erkeklerde kadınlara göre sekonder osteoporozun daha sık görülmesi, osteoporoz gelişiminde risk oluşturan sigara ve alkol kullanımının daha fazla olması olabilir. Ayrıca literatürde bildirilen vaka raporları incelendiğinde TKS kullanımına bağlı osteoporoz geliştiği bilinen 6 hastanın 5'inin erkek olduğu görülmüş olup bu durum bizim sonuçlarımızla da uyumlu bulunmuştur (78, 79, 91-94).

Çalışmamızda tedavisiz psoriasis hastalarından oluşan kontrol grubunun bulunmaması kısıtlayıcı yönlerinden biri olmakla birlikte bu çalışmada sadece TKS'lerin osteoporoz üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Osteoporoz gelişimi için TKS kullanımıyla ilgili kesin bir süre ve miktar belirlenememesine rağmen süperpotent kortikosteroid kullanımının bu riski artırdığı görülmektedir.

Osteoporoz uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağı olarak gelişebilen bir yan etki olmasına karşın uygun tedavi ve önerilerle önlenabilir. Gerekli önlem alınmadığı takdirde ise osteoporoza bağı gelişen kırıklar mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Bu nedenle uzun süreli TKS kullanan ve özellikle sigara içen psoriasis hastalarında mutlaka sık görüntüleme ile hastaların takibi ve tespit edilen hastalara gerekli tedavi ve destek verilmesi önerilmektedir (70-72, 78, 79).

Çalışmamız farklı potense sahip topikal steroidlerle yapılan ve yan etki olarak hem CS, sürrenal yetmezlik hem de osteoporozun birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda iki grup arasında bu yan etkilerin gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, haftalık kullanılan süperpotent kortikosteroid miktarı arttıkça kortizol seviyesinin daha fazla baskılandığı, süperpotent kortikosteroidlerin potent topikal kortikosteroidlere göre sayıca daha fazla sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoza neden oldukları gösterilmiştir. Sürrenal yetmezlik ve osteoporoz gelişimi için belirgin bir süre ya da miktarın tespit edilememesi kortikosteroid emilimi, metabolizması ve reseptör seviyesi gibi bireysel farklılıkların rolünün de olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca uzun süreli TKS kullanımı sırasında gelişen cushingoid bulguların varlığı sürrenal yetmezlik ve osteoporoz için uyarıcı bir bulgu olabilir. Çalışmamızdaki vaka sayısının az olması, vücut yüzey alanı ile değerlendirme yapılmaması, kontrolsüz bir çalışma olması gibi kısıtlılıkların giderildiği, osteoporoz için risk oluşturan diğer durumların da dışlandığı hastalar ile yapılacak olan prospektif ve çok merkezli çalışmalar daha fazla bilgi sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Kronik enflamatuvar bir hastalık olan psoriasis toplumda sık görülen dermatolojik bir hastalık olup, bu hastalığın tedavisinde uzun zamandır TKS'ler ilk seçenek topikal ajanlar olarak kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin güvenli olarak ne kadar miktarda ve ne kadar süre ile kullanılacağı ile ilgili literatürde kısıtlı çalışma mevcuttur. Bu çalışmada psoriasis hastalarında uzun süreli TKS kullanımının ardından gelişebilecek yan etkilerden sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoz araştırılmış olup, ayrıca hastalar kullandıkları TKS'nin potensine göre iki grup halinde incelenmiştir. Bu çalışma literatürde bildiğimiz kadarıyla TKS'lerin bu üç yan etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, her iki grup arasında bahsedilen yan etkiler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak haftalık kullanılan süperpotent kortikosteroid miktarının artmasıyla kortizol seviyesinin daha fazla baskılandığı gösterilmiştir. Ayrıca süperpotent kortikosteroidlerin potent topikal kortikosteroidlere göre sayıca daha fazla sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoza neden oldukları gösterilmiştir. Sürrenal yetmezlik, CS ve osteoporoz gelişimi için TKS'lerin güvenli kullanım miktarı ile toplam kullanım süresine dair bir net bir veri elde edilememiş olup, bunun için daha geniş hasta serileriyle yapılan, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
2. Van de Kerkhof P NF. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L editor. *Bologna Dermatology* 4th edition. 2017:138-60.
3. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):665-75.
4. Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1387-404.
5. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol*. 2014;23(10):705-9.
6. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-59.
7. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):47-51.
8. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(2):126-27.
9. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification, Management of P, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-85.
10. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(2):1-70.
11. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-15.
12. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt*. 1982;33(4):214-17.
13. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):1-11.
14. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64(2):313-23.
15. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526.
16. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:67-80.
17. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
18. Eberle FC, Bruck J, Holstein J, Hirahara K, Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Res*. 2016;5.
19. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in Immunopathology*. 2015;38(1):11-27.
20. Christophers E Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. 2003: 407-26.
21. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):510-18.

22. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:18-23.
23. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:93-104.
24. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7(4):317-21.
25. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:14-7.
26. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology.* 2007;25(6):524-28.
27. Chau T, Parsi KK, Ogawa T, Kiuru M, Konia T, Li CS, et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2017;44(12):1018-26.
28. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):1893-901.
29. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo.* 2007;59:56-60.
30. Kalkan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. *Turkderm.* 2017:71-7.
31. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-90.
32. Christophers E. Periodontitis and risk of psoriasis: another comorbidity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):757-58.
33. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Baskan E, Güner MA, Koç E, et al. Turkey Psoriasis Treatment Guide-2016. *TURKDERM.* 2016;50(0):1-62.
34. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-85.
35. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. *Turkderm.* 2016;50(2):42-53.
36. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
37. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):799-807.
38. Gabros S ZP. Topical Corticosteroids. 2019. In: Stat Pearl, Treasure Island (FL) (Internet). (1-11).
39. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985;121(1):63-7.
40. Organization WH. WHO model prescribing information : drugs used in skin diseases World Health Organization.1997:117-18.
41. Hepburn DJ, Aeling JL, Weston WL. A Reappraisal of Topical Steroid Potency. *Pediatric Dermatology.* 1996;13(3):239-45.
42. Barry BW. Bioavailability of topical steroids. *Dermatologica.* 1976;152:47-65.
43. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009;79(2):135-40.
44. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-15.
45. Senter TP, Stimson DH, Charles G, Brand RJ. Comparison of two therapeutic regimens using the same topical corticoid for stable psoriasis. *West J Med.* 1983;139(5):657-62.

46. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):954-67.
47. Kamili Q, Menter A. Topical Treatment of Psoriasis. In: Yawalkar N, editor. *Management of Psoriasis*. 2009: 42-5.
48. Cruz MS, Moncada B. Potent topical steroids and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(2):387.
49. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med*. 1995;162(2):123-26.
50. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):416-25.
51. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian Journal of Dermatology*. 2014;59(5):460-64.
52. Peter V. Skeletal Effects of Systemic and Topical Corticosteroids. *Current Drug Safety*. 2008;3(3):190-93.
53. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2015;386(9996):913-27.
54. Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):138-45.
55. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):371-84.
56. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):139-46.
57. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med*. 2008;9(6):389-96.
58. Thynne T, White GH, Burt MG. Factitious Cushing's syndrome masquerading as Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):328-32.
59. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res*. 2016;46:15-27.
60. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1960;20:1539-60.
61. Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318:71-80.
62. Keller-Wood M. Hypothalamic-Pituitary--Adrenal Axis-Feedback Control. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1161-82.
63. Mooney E, Rademaker M, Dailey R, Daniel BS, Drummond C, Fischer G, et al. Adverse effects of topical corticosteroids in paediatric eczema: Australasian consensus statement. *Australas J Dermatol*. 2015;56(4):241-51.
64. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wananukul S. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*. 2010;38(3):328-34.
65. Wallace I, Cunningham S, Lindsay J. The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(5):351-67.
66. TEMD. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. TEMD 2019: 1-35.
67. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *Journal of Clinical Pathology*. 2008;61(5):577-87.
68. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504-508.

69. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011;365(1):62-70.
70. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319-28.
71. Lamb A, Werth V. Osteoporosis in health and disease: a dermatologist's perspective. *Dermatol Clin*. 2006;24(2):241-49.
72. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(3):129-37.
73. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399-428.
74. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients: an update. *Arch Dermatol*. 2006;142(1):82-90.
75. Carruthers JA, August PJ, Staughton RC. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J*. 1975;4(5990):203-4.
76. Nakamura M, Abrouk M, Zhu H, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. Update on the Systemic Risks of Superpotent Topical Steroids. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(7):643-48.
77. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(6):495-500.
78. Piaserico S, Linder D, Messina F, Alaibac M. Osteoporotic vertebral fracture caused by topical corticosteroid abuse: A case report. *Exp Ther Med*. 2019;18(4):2746-748.
79. Young CA, Williams IR, MacFarlane IA. Unrecognised Cushing's syndrome and adrenal suppression due to topical clobetasol propionate. *Br J Clin Pract*. 1991;45(1):61-2.
80. Atakan N et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J Dermatol*. 2016;43(3):298-304.
81. Epperla N, McKiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus*. 2015;4:455.
82. Cornell RC, Stoughton RB. Six-month controlled study of effect of desoximetasone and betamethasone 17-valerate on the pituitary-adrenal axis. *Br J Dermatol*. 1981;105(1):91-5.
83. Levin E, Gupta R, Butler D, Chiang C, Koo JY. Topical steroid risk analysis: differentiating between physiologic and pathologic adrenal suppression. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(6):501-6.
84. Staughton RC, August PJ. Cushing's syndrome and pituitary-adrenal suppression due to clobetasol propionate. *Br Med J*. 1975;2(5968):419-21.
85. Fairris GM, White JE, Tymms DJ, Leatherdale BA. Cushing's syndrome, topical steroids, and cling film. *Lancet*. 1986;2(8500):228.
86. Pramick M, Whitmore SE. Cushing's syndrome caused by mucosal corticosteroid therapy. *Int J Dermatol*. 2009;48(1):100-101.
87. Sandoval Cruz M, Moncada B. Potent topical steroids and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(2):387.
88. Durmazlar SP, Oktay B, Eren C, Eskioglu F. Cushing's syndrome caused by short-term topical glucocorticoid use for erythrodermic psoriasis and development of adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal. *Eur J Dermatol*. 2009;19(2):169-70.
89. Draelos ZD, Fowler JF, Cornelison R. A Randomized, Parallel Group, Open Label, Multicenter Study to Assess the Potential for Adrenal Suppression and Systemic Drug Absorption Following Multiple Dosing with Clobetasol Propionate Cream, 0.025% versus Clobetasol Propionate. 2018;2:410-20.

90. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):144-51.
91. Gonul M, Gonul E. A case of multiple bone fractures due to the use of topical corticosteroid therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):215-16.
92. Milyani AA, Al-Agha AE. Implication of Topical Steroids in the Onset of Osteoporosis. *Case Rep Pediatr.* 2018;29:1-5.
93. Sahana PK, Sarma N, Sengupta N, Somani PS. A Florid Case of Iatrogenic Cushing's Syndrome Induced by Topical Steroid with Osteoporosis and Hypogonadism. *Indian J Dermatol.* 2015;60(4):420.
94. Borzyskowski M, Grant DB, Wells RS. Cushing's syndrome induced by topical steroids used for the treatment of non-bullous ichthyosiform erythroderma. *Clin Exp Dermatol.* 1976;1(4):337-42.
95. Nymann P, Kollerup G, Jemec GB, Grossmann E. Decreased bone mineral density in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Dermatology.* 1996;192(4):307-11.
96. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med.* 2005;257(4):374-84.
97. Aalto-Korte K, Turpeinen M. Bone mineral density in patients with atopic dermatitis. 1997;136(2):172-75.
98. Haeck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Verhaar HJ, Knol MJ, et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1248-54.
99. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, et al. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. *J Dermatol.* 2014;41(9):783-87.
100. Keller JJ, Kang JH, Lin HC. Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1835-41.
101. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and Osteoporosis: A Sex-Specific Association? *J Invest Dermatol.* 2009;129(7):1643-49.
102. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JL. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1045-53.
103. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):195-205.
104. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health.* 2010;10:782.
105. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr.* 2013;16(7):1306-13.
106. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):931-38.
107. Algazina T, Touir G, Pshembayeva S, Jetpisbayeva Z, Batpenova G. The Role Of Vitamin D In The Development Of Psoriasis And Acne. *Georgian Med News.* 2019(290):96-100.
108. Adachi JD, Papaioannou A. Corticosteroid-Induced osteoporosis: detection and management. *Drug Saf.* 2001;24(8):607-24.

EKLER

EK-1: AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Psoriasis tanısı olan ve uzun süreli topikal steroid kullanan hastalarla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi Uzun Süreli Topikal Kortikosteroid Kullanan Psoriasis Hastalarının Sürrenal Yetmezlik, Cushing Sendromu ve Osteoporoz Gelişme Riski Açısından Değerlendirilmesi dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımının vücutta yaratabileceği sistemik yan etkilerden birkaç tanesini araştırmaktır. Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniklerinin ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Müzeyyen Gönül veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız ve kemik yoğunluğunuzu yaşına göre tespit edebilmek için kemik dansitometre denilen bir testi uygulamamız gerekmektedir.

Eğer kan sonucunda tespit edilen araştırdığımız hastalıklarla (surrenal yetmezlik veya cushing sendromu) anormallik saptanırsa Endokrinoloji poliniklerine yönlendirileceksiniz ve burada bu hastalıklarla ilgili testler yapılacaktır. Bu testlerden ilkinde size gece 1 mg deksametazon içeren bir hap verilecek ve sabah kan kortizol değerimize bakılacaktır. Bu test sonucu hastalıkla uyumlu bulunursa idrar ve tükürükte kortizol düzeyine bakılması için numune vermeniz gerekecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Kemik Dansitometre çekimi ile oluşabilecek riskler:

- 1-) Bu test düşük dozda radyasyon ile çalışır. Bu doz yüksek olmadığı için aşırı doz radyasyona maruz kalma öyküsü yoksa kabul edilebilir sınırdadır.

ACTH stimülasyon Testi (her hastaya yapılmayacaktır) için riskler:

- 1-) Bu testin bilinen sık bir yan etkisi yoktur. Fakat nadir de olsa ilaca bağlı ilaç allerjisi, ürtiker, anafilaksi görülebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Doç. Dr. Müzeyyen Gönül veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H. Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Müzeyyen Gönül veya Dr. Betül ERDEM i 0312 596 20 00 (iş) veya 1 telefonlardan ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

**EK-2: UZUN SÜRELİ TOPIKAL KORTİKOSTEROİD KULLANAN
PSORİASİS HASTALARI**

ADI SOYADI :

YAŞ :

CİNSİYET:

KAÇ YILDIR PSORİASİS :

HAFTADA KAÇ KUTU/KAÇ YILDIR

TOPIKAL STEROİD KULLANIYOR :

ETKEN MADDENİN ADI:

HANGİ FORMDA KULLANIYOR (MERHEM/KREM/LOSİYON) :

OKLÜZYON GİBİ ÖZEL BİR UYGULAMA VAR MI? :

ÖZGEÇMİŞ → SİĞARA :

ALKOL :

SÜREKLİ KULLANDIĞI İLAÇ :

EK HASTALIK :

MENOPOZ :

SOYGEÇMİŞ→

LABORATUAR DEĞERLERİ→
DANSİTOMETRİSİ →

ACTH :

KORTİZOL :

KEMİK MİNERAL

L1-4 :

T-SKORU :

Z-SKORU :

FEMUR BOYNU : T-SKORU :

Z-SKORU :

Hasta yapılan tetkikler sonucunda Endokrin polikliniğine danışıldıysa eğer ;

Yapılan tetkikler ve sonuç:

TOPIKAL STEROİD YAN ETKİLERİ→

STRİAE

AKNE

HİPERTRİKOZ

AYDEDE YÜZÜ

BUFFALO HÖRGÜCÜ

PLEATORE

SANTRAL OBEZİTE

EK-3: ETİK KURUL KARARI

	T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
KARAR TARİHİ: 25.03.2019 KARAR NO : 61/11		
Hastanemiz Dermatoloji Kliniğinde Doç.Dr. Müzeyyen GÖNÜL sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Betül ERDEM e ait “Uzun Süreli Topikal Kortikosteroid Kullanılan Psoriasis Hastalarının Surrenal Yetmezlik, Cushing Sendromu ve Osteoporoz Gelişme Riski Açısından Değerlendirilmesi” konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		
Prof. Dr. Güleser SAYI AM		
Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ Başkan Yard.	Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ Üye	
Prof. Dr. Fatih YALÇINKAYA Üye	Doç. Dr. Hürriye Havaat GÜVEN	
Dr. Öğretim Üyesi Burcu KÜÇÜK BİÇER Üye	Prof. Dr. Sibel ÖRK	
Av. Harun KOZAN	Prof. Dr. Pelin KELİCEN UĞUR Üye	
B.M.M. Burcu DEMİR		
Lilika RAHA		

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Betül ERDEM

Doğum Tarihi ve Yeri:

Medeni durumu: Bekar

Adres: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt

Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Altındağ/ Ankara

Telefon:

E-posta:

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015

Yabancı Diller: İngilizce