



Dermatolojide Yerel Kortikosteroidler

Prof. Dr. Yalçın Tüzün

1952 yılında yerel hidrokortizonun da sistemik olarak verilen kortizon gibi inflamatuvar dermatozların tedavisinde etkili olduğunun saptanmasından sonra, yerel kortiko-steroidler modern dermatolojik tedavide geniş bir kullanım alanı bulmuşlardır.¹⁻⁵ Bunu izleyen yıllarda yerel aktiviteyi artıracak yeni türevler üretilmiştir. Halka yapısı ve yan zincirlerin değiştirilmesi ile steroidin etkinliğinde farklılıklar yaratılmıştır. Dokuzuncu pozisyona halojen eklenmesi, ilk iki karbon atomu arasına çift bağ sokulması, özellikle 21. pozisyondaki yan zincirlerin doğası, aktiviteyi arttırmaktadır. 1970'lerde kullanım sıklığının artması ve daha güçlü preparatların piyasaya çıkması ile bildirilen yan etkiler de artmıştır.^{5,6}

Halen kullanım alanında bulunan yerel kortikosteroid preparatlarının güçleri farklılıklar göstermektedir. Örneğin halojensiz kortikosteroidlerin zayıf etkili olmalarına karşılık, halojenli kortikosteroidler daha güçlü etki göstermektedirler.⁷ Fakat güçlü etkili preparatların istenmeyen yan etkileri artmaktadır. İhtiyacımız olan, tedavinin etkinliğinin artışı ile birlikte yan etkilerin azalmasıdır.⁵

Bu ideale ulaştıkları iddia edilen yeni moleküller bulunmaktadır. Mometazon furoat, beklametazonun 16 alfa metil analogudur. 9 alfa ve 21. pozisyonlarda klor atomları, 17. pozisyonda ise furan içermektedir. Yan etkileri beta-metazonla kıyaslanabilir olan mometazon furoat, klobetazol furat kadar güçlü, yani orta güçlü bir steroiddir.¹⁶⁻²¹ Etkenliğin çok faktörlü bir sorun olması nedeniyle, sistemik uygulamanın aksine, yerel uygulamada geçerli bir eşdeğer doz hesaplaması bugüne kadar yapılmamıştır. Yerel steroidler etkinliklerine göre sıralanmış ve gruplar oluşturulmuştur. Bu sıralama eskiden tedavi deneyimine göre yapılmaktaydı. Yavaş ve pahalı olan bu yöntem, yeni ürünlerin etkilerini belirlemek için uygun değildir.

Günümüzde yerel kortikosteroidlerin etkinlik derecesi (potens), vazokonstriksiyon testi, atrofi oluşturma testi ve klinik deneylere göre yapılmakta-

Tablo 1. Yerel kortikosteroid preparatlarının güçlülük sıralaması

Grup 1 (En güçlü etki)	Betametazon dripropiyonat, klobetazol propiyonat
Grup 2	Mometazon furoat (pomat), amsinoid, halsinoid, dezoksimetazon
Grup 3	Halometazon, triamsinolon asetonid
Grup 4	Mometazon furoat (krem), flusinolon asetonid
Grup 5	Prednikarbat, hidrokortizon bütirat
Grup 8	Prednisolon, dezonid
Grup 7 (En düşük etki)	Hidrokortizon, deksametazon sodyum fosfat

Tablo 2. Niedner sınıflaması

Sınıf IV (Çok güçlü)	Klobetazol propiyonat Betametazon dipropiyonat Diflukortolon valerat
Sınıf III	Mometazon furoat Diflukortolon valerat Flutikazon propiyonat Betametazon valerat Halometazon monohidrat Halsinoid Fluokortolon
Sınıf II	Fluokortolon Flumetazon pivalat Halsinoid Flusinolon asetonid Prednikarbat Metilprednizolon aseponat Hidrokortizon butirat Klobetazon butirat Triamsinolon asetonid
Sınıf I (Az güçlü)	Klokortolon pivalat Prednizolon Hidrokortizon asetat Hidrokortizon

dır.^{2-5,6,22} Sınıflamalardan biri MIMS (*Monthly Index of Medical Specialization*) sınıflamasıdır (Tablo 1). Diğer sınıflama ise Niedner sınıflamasıdır (Tablo 2).²³

Tablo 3. Yurdumuzda bulunan yerel kortikosteroid preparatları

Jenerik	Ticari İsimler	Konsantrasyon (%)
Betametazon dipropiyonat	Diprolene	0.05
Klobetazol propiyonat	Dermovate, Psovate	0.05
Halsinonid	Betacorton/Volog	01/0.01
Halometazon	Sicorten	0.05
Triamsinolon asetonid	Kenacort	0.1
Mometazon furoat	Elocon	0.1
Prednikarbat	Dermatop	0.25
Hidrokortizon bütirat	Locoid	0.1
Prednizolon	Hexacorton/Prednol	0.5/0.125
Hidrokortizon asetat	Hipokort	0.5
Beklametazon dipropiyonat	Beclamet, Beklazon	0.025
Klobetazon bütirat	Eumovate	0.05
Diflukortolon valerat	Temetex, Impetex, Nerisona-C, Travocort	0.1-0.3
Flumetazon pivalat	Locacortene-vioforme, Locasalene	0.02
Flukortolon	Ultralan	0.25-0.5
Flutikason propiyonat	Cutivate	0.005
Metilprednizolon aseponat	Advantan	0.1

Yerel kortikosteroidli preparatın etkinlik dereceleri konsantrasyonlarını etkilemektedir. Bunlara göre piyasada mevcut yerel kortikosteroid preparatları %1 ila %0.025 arasında değişen konsantrasyonlardadırlar (Tablo 3). %0.1 konsantrasyonda mometazon furoat, günde bir kez uygulandığında, günde iki kez uygulanan betametazon dipropiyonat veya valerat kadar etkilidir.^{16,24} Genellikle uzman dermatologların pratisyenlere göre daha güçlü yerel steroidler kullandıkları bildirilmiştir. Bu durumun hastalığın şiddeti ve karmaşıklığı ile mi, yoksa reçete yazma alışkanlığı ile mi ilgili olduğu bilinmemektedir. Bu farklılıkların hastanın iyileşmesindeki önemi belirlenememiştir.²⁵

Kortikosteroidler başlıca antiinflamatuvar, immunosupresif ve antiproliferatif olmak üzere üçlü etki gösterirler. Deriye yerel kortikosteroid uygulanmasından sonra oluşan değişiklikler şu şekilde özetlenebilir:⁶

1. Vazokonstriksiyon
2. İnflamasyonda azalma
3. Hücre mitozunda azalma^{26,27}
4. Epidermal incelme

5. Melanosit inhibisyonu
6. Kollagen sentezi inhibisyonu⁵
7. Epidermal bariyer fonksiyonu bozulması²⁸
8. Epidermal beta reseptör yoğunluğunun artması²⁹
9. Akantolizisin engellenmesi³⁰

Görüldüğü gibi değişikliklerden bazıları istenmeyen etkilerdir. Prostaglandin yapımında inhibisyon ve endotel hücrelerinin olasılıkla doğrudan stabilizasyonu ile histamin ve kininin neden olduğu vazodilatasyon ortadan kaldırılır ve vazokonstriksiyon gerçekleşir. Bu olayda ayrıca kortikosteroidlerin katekolaminler üzerindeki permisif etkisi de rol oynamaktadır.

Diğer bir önemli etki, inflamasyonun azaltılmasıdır. Polimorf nüveli lökositlerin deri içine diyapedezi, marjinasyonun başlangıç aşamasında steroidler tarafından durdurulmaktadır. Bu olayın lökositlerle endotel hücreler arasındaki adhezyonun azalmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

Yerel kortikosteroidlerin antimitotik etkileri ise in vitro olarak normal insan derisinde ve skuamla birlikte seyreden dermatozlarda gösterilebilir. Steroidler hücresel siklusun G2 fazında inhibisyonla etkili olmaktadır. Sonuç olarak protein ve kollajen sentezi önlenir.^{6,26,27} Yeni kuşak metil prednizolon aseponat ve mometazon furoatın kollajen sentezini hidro-kortizonla aynı düzeyde azalttığı gösterilmiştir.³¹

Yerel kortikosteroidlerin etkinliği için koşul, etkili maddenin deriye penetrasyonudur. Preparatın deriye uygulanmasından sonra, etkili madde, taşıyıcı bazdan serbest hale geçerek stratum korneum tarafından alınır. Kortikosteroidlerin stratum korneumdan penetrasyonu yalnızca rölatif su/yağ erirliğine bağlı değildir. Kortikosteroidlerin vehikül içindeki erirliği ve vehikülün de stratum korneum içindeki erirliği bu olayı etkiler: Günümüzde en çok kullanılan vehiküllerden birisi olan propilen glikol/izopropil miristat örneğindeki gibi bir taşıyıcı, kortikosteroid penetrasyonunu artırmaktadır. Kortikosteroidli bir preparata keratolitik etkili ürenin %10 oranında katılması ile penetrasyon ve preparatın etkinliği artmaktadır.^{6,32,33}

Kortikosteroidin deriye penetrasyonunda derinin durumu da çok önem taşır. Keratinize tabakası kesmen veya tamamen hasarlı bir deri, etkili maddenin penetrasyonuna ve permeasyonuna çok daha çabuk izin verir. Likenifikasyonda ve hasar görmemiş deride penetrasyon daha geç gerçekleşir. Eken maddenin kimyasal konfigürasyonu penetrasyonu önemli ölçüde etkiler. Özellikle, mometazon gibi lipofil kortikosteroidler deriye daha iyi penetre olurlar. Kortikosteroidlerin penetrasyonunda derinin yaşı da önemli bir rol oynar. 6'ncı aya kadar çocuklarda derinin bariyer fonksiyonu tam gelişmediğinden bu yaşlarda kortikoid uygulamalarında daha itinalı olunmalıdır.^{6,32}

Yerel kortikosteroidlerin etkilerinde önemli bir faktör de, uygulanan bölgenin hidrasyon durumudur. Uygulamadan önce derinin hafifçe nemlendirilmesi, penetrasyonu beş misli artırır. Uygulanan bölgeye oklüzyon yapıldığında, yani o bölge kapatıldığında deri yüzeyinde nem ve ısı artar. Aynı zamanda kortikosteroidlerin stratum korneumda birikmesi sağlanır; böylece istenen etki uzun süre sağlanmış olur.¹³

Kapalı tedavi; daha önce açık olarak yerel kortikosteroid uygulanmış ve yetersiz cevap alınmış kuru lezyonlara uygulanır. Oklüzyon tedavisinin etkisi, kapama süresiyle paraleldir. Bu yöntem ile bir kaç saat içinde maksimum penetrasyon sağlanabildiğini ileri sürenler vardır. Bu görüştekiler kapamayı üç ila beş saatten fazla yapmamayı önerirler. Kapalı tedavi uygulanacak bölgenin mutlaka kuru olması gerekir. Aksi takdirde monilyazis ve folikülit gelişimine yol açılmış olur. Bundan başka lezyonun eksüdal olması halinde deri florasındaki bir çok mikroorganizma kolayca üreyip, sirkülasyona karışıp, yaygın enfeksiyöz ekzematoid dermatit tablosunun gelişimine neden olabilirler. Bu nedenle, kapalı tedavi için kuru lezyonlar tercih edilir.^{27,32,34} Deri florasındaki mikroorganizmalar yerel steroidin etkinliğini düşürebilir.³⁵

Vücudun değişik bölgelerine uygulanan kortikosteroidli preparatların emilim düzeyleri de bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin önkola uygulanan %1'lik hidrokortizon çözeltisinin %1'i deriden emilirken, ayak tabanında bu miktarın yalnızca 1/7'si emilir. Yüz derisinden emilim 6 misli, skrotal deriden ise 42 misli daha fazladır.²⁶

Kortikosteroidler yerel olarak losyon, krem ve pomat halinde kullanılır. Yerel uygulamada üç özelliğin göz önünde tutulması gerekmektedir:

1. Kullanılacak preparatın dozu
2. Uygulanacak deri bölgesinin kortikosteroidlere karşı penetrasyon hassası
3. Lezyonun kuruluk derecesi

Akut olan eksüdatif tablolarda losyonlar; subakut olan eritemli ve ödemli tablolarda krem; kuru ve likenifiye olan kronik tablolarda ise pomat halindeki kortikosteroidli preparatlar kullanılır:

Yerel kortikosteroidler belirli tedavi prensiplerinde uygulanmalıdır. Epidermal proliferasyon kinetiğinin de bir sirkadyan ritme tabi olması nedeniyle, antiinflamatuvar bir etki sağlanmak isteniyorsa uygulama gündüz yapılmalıdır; ek olarak antiproliferatif etki için, haliyle azalmış mitoz oranını da inhibe etmek için uygulama akşamları yapılır.

Diğer bir terapötik fenomen de taşıflaksidir. Bundan, tedavinin sürdürülmesine karşın ilacın etkisinin azalması anlaşılmaktadır. Bu durumda diğer bir yerel kortikosteroide geçilir ki, bu bazen başarıya götürebilir veya tedavi intermittant olarak yapılır.^{27,32,34,36,37} Örneğin 3 gün yerel kortikosteroid, 3 gün nemlendirici uygulanır.³⁸

Etyolojinin, patogenezin, dermatoz tipinin ve lokalizasyonun izin verdiği oranda daima en güçlü preparatla tedaviye başlanmalıdır. Daha sonra tedaviye, dermatozu kontrol altına almaya yeterli yerel kortikosteroidle devam edilir. Sistemik kortikosteroidlerde olduğu gibi yerel tedavinin kesilmesinde de bir rebound fenomeni olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle, yerel bir tedavide, ya giderek daha zayıf etkili kortikosteroid kullanarak veya uygulama intervallerini giderek daha çok uzatarak, yavaş yavaş sonlandırılmalıdır.³⁴ Psoriyatik hastalarda kalsipotriol ile kombine betametazon tedavisinde rebound fenomeni önlenir.³⁴ Rebound fenomeni vazokonstriksiyondan sonra bir vazodilatasyon gelişmesi ve bunun sabitleşmesi, inflamasyonda artış, ödem ve püstülsiyonla karakterizedir.⁵

YAN ETKİLER

Yerel uygulanan kortikosteroidlere ait yan etkileri, lokal ve sistemik olmak üzere iki grupta toplayabiliriz. En belli başlı lokal yan etki atrofidir. Bu yan etki daha çok intertriginöz bölgelere yapılan uzun süreli uygulamalardan sonra ortaya çıkmaktadır. Atrofinin oluşumu uygulanan bölgeye, steroidin etkinlik derecesine, oklüzyon uygulanıp uygulanmamasına bağlı olarak değişir. Derideki atrofi bilindiği gibi epidermal incelme ve dermadaki kollajen dokusunun azalması sonucu oluşur. Dermadaki kollajen dokusu azalması, kollajen biyosen-tezinin inhibe edilmesine bağlıdır. Epidermin incilmesi ise yüzeysel damar pleksusunu daha belirginleştireceğinden, yeni damar gelişimi, yani telençikliğine özellikle puberte çağında striaların gelişmesine yol açabilir. Yerel tedavinin kesilmesinden sonra atrofi bazen, yaklaşık altı ay içinde kaybolabilmektedir.^{27,32,33} Retinoik asitle yerel steroidin birlikte uygulanması, epidermal atrofi riskini kısmen önleyebilmektedir.⁴⁰ Mometazonun atrofi oluşturma özelliği betametazondan bile azdır.⁴¹

Özellikle florlu steroidlerin yüze uygulanmasından sonraki bir kaç hafta veya ay içinde, yatkınlığı olan kişilerde, akne rozaseye benzer belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Bu tabloda eritem, telenjiyektazi, papül gibi belirtilere ek olarak, epidermal atrofi de dikkati çeker. Preparatın kesilmesi ile tablo yavaş yavaş bir ay içinde düzelir. Ayrıca yatkınlığı olmayan normal kişilerde de florlu steroidlerin uzun süre kullanılması sonucu yüzde tümü aynı gelişim aşamasında bulunan kırmızı papüller ortaya çıkar, bunu da çok fazla sayıda komedonun tabloya hakim olması izler. Bu tür yerel komplikasyonları önlemek için yüzde florlu kortikosteroidler kullanılmamalı; kullanılacaksa bir kaç gün veya bir haftadan fazla kullanılmamalıdır. Hipertrikoz, hiperpigmentasyon, akut vazokonstriksiyona bağlı deri beyazlaması, ülser ve erozyone lezyonların iyileşmelerinin gecikmesini de lokal yan etkiler arasında sayabiliriz. Yerel uygulanan kortikosteroidlere bağlı olarak aşırı duyarlılık gelişmesi ise çok nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda bildirilen olgu sayıları giderek artmaktadır.⁴²⁻⁴⁶ Yine çok nadir olarak göz çevresine uygulamalarda ise glokom ve subkapsüler katarakt gelişimi görülebilir.^{27,32,47}

Sistemik yan etkiler ise aşırı miktarda lokal kortikosteroid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle florlu steroidlerin erişkinde uzun süre oklüzyonu, çocuklarda ise oklüzyonsuz uygulamaların hipotalamus-hipofiz aksını supresyona uğratabileceği öne sürülmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, vücudun %50'lik bölümüne 15 gr'lık halsinonid kremin psoriatiklerde oklüzyonlu, normallerde oklüzyonsuz uygulamasının serum kortizolünde geçici bir supresyona yol açtığını göstermiştir.⁴⁸ Mometazonun özellikle çocuklarda hipofiz-adrenal eksenini baskılayıcı özelliği minimumdur.²¹

Bundan başka en güçlü bir yerel steroid olan klobetazol propiyonatın günde 20 gr olarak 3 yıl uygulanmasıyla yatrogenik Cushing sendromu ve hirsutizm geliştiği bildirilmiştir. Bebeklerde yüzey/volüm oranının yüksekliği ve derilerinin inceliğinden dolayı, yerel steroidlerin yan etkileri daha fazla görülmektedir. Yetişkinlerde görülen yan etkilere ek olarak bebeklerde büyüme inhibisyonu da ortaya çıkabilir.⁴⁸⁻⁵⁰ İnhalan flutikason propiyonat kullanan puberte öncesi çocuklarda alt bacak uzamasının inhibe olmadığı gösterilmiştir.^{6,51}

Yerel kortikosteroidlere bir takım ek maddeler eklenerek çeşitli preparatlar elde edilmiştir. Ek maddeler olarak antiseptikler, antibiyotikler, sülfonamidler, salisilik asit, üre, östrojenler, antimikotikler sayılabilir. Üre ve salisilatlar uygun konsantrasyonlarda kerato-plastik bir etki gösterirler ve kortikosteroidin etkinliğini güçlendirirler. Süperinfeksiyonlu iltihabi dermatitler için, bazen bir antibiyotik veya antiseptik etki gerekebilir. Fakat antibiyotikler ile kombinasyonda allerjik reaksiyonların görülmesi nadir değildir.³⁴ Gerektiğinde sistemik antibiyotikle kombine yerel steroid tedavisi yeğlenebilir.^{5,6}

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y. Dermatolojide kortizon kullanımı. *Medica Derg* 1987; Temmuz: 34-35.
2. Onsun N. Yerel kortikosteroidler: *Deri Hast Frengi Arş* 1986; 20: 3-5.
3. Aydemir EH. Dermatolojide yerel tedavi. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 721-726.
4. Aksungur L. Kortikosteroidler ve dermatolojide kullanımları. II. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Sempozyumu, Ankara 1975; 7-9.
5. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical therapy. *Textbook of Dermatology'de*. Oxford, Blackwell Sci Pub, 1992.
6. Tüzün B, Özdemir M, Tüzün Y. Dermatolojide yerel kortikosteroidlerin kullanım kolaylığı. *Galenos* 1998; 2 (18): 78-85.
7. Stoughton RB. Are generic formulations equivalent to brand name topical glucocorticosteroids? *Arch Dermatol* 1987; 121: 1312-1314.
8. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S434-S439.
9. Donnelly R, Williams KM, Baker AB ve ark. Effects of budesonide and fluticasone on 24-hour plasma cortisol. A dose-response study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1746-1751.
10. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Dose-response effect for adrenal suppression with repeated twice daily inhaled fluticasone propionate and triamcinolone acetonide in adult asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1274-1277.
11. Agertoft L, Pederson S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1507-1512.

12. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 773-780.
13. Garrelds IM, de Graf-in't Veld T, Mulder PG, ve ark. Response to intranasal fluticasone propionate in perennial allergic rhinitis not associated with glucocorticoid receptor characteristics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78: 319-324.
14. Howland WC, 3rd, Hampel FC, Jr, Martin BG, ve ark. The efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray for allergic rhinitis and its relationship to topical effects. *Clin Ther* 1996; 18: 1106-1117.
15. Boorsma M, Andersson N, Larsson P, Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur Respir J* 1996; 9: 1427-1432.
16. Kerscher MJ, Hart H, Korting HC, Stalleicken D. In vivo assessment of the atrophogenic potency of mometasone furoate, a newly developed chlorinated potent topical glucocorticoid as compared to other topical glucocorticoids old and new. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33:187-189.
17. Wishart JM, Lee IS. Mometasone versus betamethasone creams: a trial in dermatoses. *N Z Med J* 1993; 106:203-205.
18. Bjerring P. Comparison of the bioactivity of mometasone furoate 0.1% fatty cream, beta-methasone dipropionate 0.05% cream and beta-methasone valerate 0.1% cream in humans. Inhibition of UV-B-induced inflammation monitored by laser Doppler blood flowmetry. *Skin Pharmacol* 1993; 6:187-192.
19. Viglioglia P, Jones ML, Peets EA. Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. *J Int Med Res* 1990; 18: 460-467.
20. Bressinck R, Williams J, Peets E. Comparison of the effect of mometasone furoate ointment 0.1% and hydrocortisone ointment 1% on adreno-cortical function in psoriasis patients. *Today's Therapeutic Trends* 1988; 5: 26-35.
21. Samson C, Peets E, Winter-Sperry R, Wolkoff H. Mometasone furoate-Elocon- A medium potency topical corticosteroid with favorable efficacy / safety profile. *Topical Corticosteroids'de*. Eds. Maibach HI, Surber C. Basel-Karger, 1992; 462-479.
22. Smith EW, Haigh JM, Walker RB. Analysis of chromameter results obtained from corticosteroid-induced skin blanching. I: Manipulation of data. *Pharm Res* 1998; 15: 280-285.
23. Niedner Klassifikation. Pfützner Plewig, Der Okklussivverband: 7/96, Germany.
24. Koivukangas V, Karvonen J, Risteli J, Oikarinen A. Topical mometasone furoate and betamethasone-17-valerate decrease collagen synthesis to a similar extent in human skin in vivo. *Br J Dermatol* 1995; 132:66-68.
25. Stern RS. The pattern of topical corticosteroid prescribing in the United States, 1989-1991. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 183-186.
26. Wilkinson DS. Topical therapy. Textbook of Dermatology. Oxford, Blackwell, 1972; 2063-2070.
27. Stoughton RB, Cornell RC. Corticosteroids. Dermatology in General Medicine. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fourth edition. New York, McGraw-Hill, 1993; 2846-2850.
28. Sheu HM, Lee JY, Chai CY, Kuo KW. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1997; 136: 884-890.
29. Steinkraus V, Mak JC, Pichlmeier U, Mensing H, Ring J, Barnes PJ. Autoradiographic mapping of betaadrenoceptors in human skin. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 549-553.
30. Muramatsu T, Iida T, Shirai T. Pemphigoid and pemphigus foliaceus successfully treated with topical corticosteroids. *J Dermatol* 1996; 23: 683-688.
31. Haapasaari KM, Risteli J, Karvonen J, Oikarinen A. Effect of hydrocortisone, methylprednisolone aceponate and mometasone furoate on collagen synthesis in human skin in vivo. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 261-264.
32. Habif TP. Clinical Dermatology. Second Edition. St Louis, CV Mosby Company, 1990; 11-27.
33. Lavker RM. Effects of topical steroids on human dermis. *Br J Dermatol* 1986; 115 (suppl. 311): 101.
34. Stoughton RB, Cornell RC. Topical corticosteroids in dermatology. *Topical Corticosteroid Therapy*. Ed. Christophers E, Schöph E. Kligman AM, Stoughton RB. New York, Raven Press, 1988; 1-13.
35. Rabouan-Guyon SM, Fauvaud CM, Cortois PY, Barthes DM. Hydrocortisone 17-butyrate degradation in the presence of microorganisms. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22: 53-59.
36. McKenzie AW. Percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1972; 86: 911-914.
37. DuVivier A. Tachyphylaxis to topically applied steroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1245-1248.

38. Lucky AW, Leich AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 321-324.
39. Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 254-258.
40. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS, ve ark. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 1996; 135: 60-64.
41. Kelly JW, Cains GD, Rallings M, Gilmore SJ. Safety and efficacy of mometasone furoate cream in the treatment of steroid responsive dermatoses. *Australas J Dermatol* 1991; 32:85-91.
42. McKenna DB, Murphy GM. Contact allergy to topical corticosteroids and systemic allergy to prednisolone. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 121-122.
43. Matura M, Lepoittevin JP, Arbez-Gindre C, Goossens A. Testing with corticosteroid aldehydes in corticosteroid-sensitive patients (preliminary results). *Contact Dermatitis* 1998; 38: 106-108.
44. Heule F, Tahapary GJ, Bello CR, van Joost T. Delayed-type hypersensitivity to contact allergens in psoriasis. A clinical evaluation. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 78-82.
45. Lutz ME, el-Azhary RA. Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: review and clinical implications. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1141-1144.
46. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, Ducombs G, Frosch P, Hannuksela M, Lachapelle JM, et al. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 40-44.
47. Leibowitz HM, Bartlett JD, Rich R, ve ark. Intraocular pressure-raising potential of 1.0%rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 933-937.
48. Gomez EC, Kaminester L, Frost P. Topical halcinonide cream and betamethasone valerate: effects on plasma cortisol. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1196-1199.
49. Olsen EA, Cornell RC. Topical clobetasol-17 propionate: review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 246-255.
50. Straughton RC, August PJ. Cushing's syndrome and pituitary adrenal suppression due to clobetasol propionate. *Br J Med* 1975;2: 419-422.
51. Visser MJ, van Aalderen WM, Elliott BM, Odink RJ, Brand PL. Short-term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. *Chest* 1998; 113: 584-586.