

# Topikal Kortikosteroid Tedavisine Cevap Vermeyen Allerjik Kontakt Dermatitli Hastalarda Kortikosteroidlere Kontakt Duyarlılığın Araştırılması

DETECTION OF CONTACT HYPERSENSITIVITY TO CORTICOSTEROIDS IN ALLERGIC CONTACT DERMATITIS PATIENTS THAT DO NOT RESPOND TO TOPICAL CORTICOSTEROID TREATMENT

Müzeyyen GÖNÜL\*, Ülker GÜL\*\*, Yıldız KARABAY\*\*\*

\* Uzm.Dr.SB Numune Hastanesi Keçiören Semt Polikliniği,  
\*\* Doç.Dr.SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Şef Yardımcısı,  
\*\*\* Uzm.Dr.SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği Şefi, ANKARA

## ÖZET

Allerjik kontakt dermatit (AKD) tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidlere karşı geç tip aşırı duyarlılık gelişmesi önemli bir klinik problemdir.

Çalışmamızda, topikal kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen 41 AKD'li hastaya Avrupa kortikosteroid patch test serisi, tedavide yanıt alınamayan kortikosteroidlerin ticari şekilleri ve bunların taşıyıcıları ile patch testi uygulandı. Avrupa kortikosteroid patch test serisinde budesonid, betametazon 17 valerat, triamsinolon asetonid, tixokortol pivalat, alklometazon 17-21 dipropionat, klobetazol 17 propionat, deksametazon 21 fosfat disodyum ve hidrokortizon 17 bitürat bulunuyordu.

Olgularımızın 5'inde tek, 4'ünde çok sayıda olmak üzere toplam 9'unda (%22) kortikosteroidlere karşı pozitif yanıt tespit ettik. Bu kortikosteroidler içinde en fazla duyarlılığı tixokortol pivalat oluşturmuyordu (6 hasta). Bunu sırası ile triamsinolon asetonid (2 hasta), budesonid (2 hasta), alklometazon dipropionat (2 hasta), deksametazon 21 fosfat disodyum (2 hasta) ve betametazon 17 valerat (1 hasta) takip ediyordu.

Tedavide yanıt alınamayan Steroid preparatlarının ticari formları ve taşıyıcıları ile yapılan patch testinde ise 4 kortikosteroid preparatının taşıyıcısına karşı duyarlılık saptadık.

Sonuç olarak AKD'li hastalarda, tedavi amacı ile verilen kortikosteroidlerin kendisinin de AKD'e yol açabileceği unutulmamalıdır. Topikal kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen AKD'li hastalarda kortikosteroidlerle patch testi yapmanın kural haline getirilmesi tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:**Allerjik kontakt dermatit,  
Topikal kortikosteroid tedavisi, Patch test

T Klin Dermatoloji 1997, 7:100-106

Allerjik kontakt dermatit (AKD) önceden duyarlanmış kişide allerjen madde ile temas sonucu gelişen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bu nedenle

**Geliş Tarihi:** 02.01.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Müzeyyen GÖNÜL  
SB Numune Hastanesi  
Keçiören Semt Polikliniği, ANKARA

100

## SUMMARY

The delayed hypersensitivity development against topical corticosteroids which are used in allergic contact dermatitis (ACD) treatment is an important clinical problem.

In our study 41 ACD patients who haven't shown any response to topical corticosteroid treatment are applied patch test, European corticosteroid series and the commercial types and their vehicles of corticosteroids that did not respond to the treatment. In European corticosteroid series there were budesonid, betametazon 17 valerat, triamcinolon acetoneid, ticsocortol pivalat, alclometazon 17-21 dipropionat, klobetsol 17 propionat, deksametazon 21 fosfat disodyum and hidrocortison 17 butirat.

We have detected a positive response in 9 of our cases (22%) against corticosteroids (5 single and 4 multiple). The sensitivity is mostly produced by ticsocortol pivalat in these corticosteroids (6 patients). This is followed by triamcinolon acetoneid (2 patients), budesonid (2 patients), alclometazon dipropionat (2 patients), dexametazon 21 fosfat disodyum (2 patients) and betametazon 17 valerat (1 patient) respectively. In the patch test applied with the commercial types and their vehicles of corticosteroids that did not respond to the treatment we detected hypersensitivity against 4 corticosteroid vehicles.

As a result, it shouldn't be forgotten that the corticosteroids used to treat ACD patients may cause ACD themselves. In ACD patients who don't respond to corticosteroid treatment, routine to apply patch test to corticosteroids should be helpful in directing the treatment.

**Key Words:** Allergic contact dermatitis,  
Topical corticosteroid treatment, Patch test

T Klin J Dermatol 1997, 7:100-106

AKD'li olgularda, sorumlu allerjenin doğru olarak tespit edilmesi ve hastaların bu allerjen ile temastan kaçınması çok önemlidir. Sorumlu allerjen(ler), AKD'li olguların temas ettiği maddeler ile patch test uygulanarak tespit edilir (1-4).

AKD tedavisinde topikal kortikosteroidler en önemli yere sahiptir. Ancak kortikosteroidlerin kendilerinin de AKD'ye sebep olabileceklerine dair yayınlar son on yıldır giderek artmakta ve bunun sanıldığı kadar nadir bir du-

T Klin Dermatoloji 1997, 7

rum olmadığına dikkat çekilmektedir. Özellikle kortikosteroid tedavisine rağmen yanıt alınamamış veya dermatitinde kötüleşme izlenmiş hastalarda kortikosteroid allerjisi akla gelmelidir (5-43).

Çalışmamızda, AKD'li olan ve daha önce topikal kortikosteroid tedavisi almış olmasına rağmen iyileşme saptanamamış veya durumunda kötüleşme olmuş hastalarda, kortikosteroidlerin kendisinin de kontakt dermatite neden olup olamayacağını patch test yaparak araştırmayı amaçladık.

### MATERYEL VE METOD

Aralık 1994-Ocak 1996 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Deri Hastalıkları polikliniğine başvuran 17 erkek, 24 kadın toplam 41 hasta çalışmamıza alındı. Hastalarımızın 33'ünde AKD, 8'inde staz ülseri ile birlikte AKD mevcuttu. Hastalarımızın yaş, cins ve tanıya göre özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışmamız için daha önce değişik topikal kortikosteroid tedavileri almış, ancak iyileşme olmamış veya şikayetlerinde artış bulunan AKD'li hastalar seçildi.

Hastaların hepsi için ayrı kart çıkarıldı ve bu kartlar üzerinde hastanın yaşı, mesleği, varsa hobileri, kadın hastalar için son adet tarihi, hastalığın belirtileri, lokalizasyonu, süresi ve tedavide kullandığı ilaçlar belirtildi. Çalışmamıza alınan kadın hastaların menstruel sikluslarının düzenli olmasına dikkat edildi ve patch testi siklusun 1. veya 2.gününde uygulandı.

Patch testi yapılan hastaların en az bir haftadır topikal steroidi; en az 3 haftadır sistemik steroid ve astemizol grubu antihistaminleri ve en az bir haftadır diğer antihistaminleri kullanmıyor olmasına dikkat edildi.

Test yapılacak hastalara Avrupa Standart serisindeki 22 madde (Trolab) ve Avrupa steroid serisindeki 8 kortikosteroid (Chemotechnique Diagnostics CS.1000) (Tablo 2) uygulandı. Ayrıca hastanın şüpheli allerjen olarak belirttiği maddeler, iritasyon yapmayacak fakat allerjiyi oluşturacak konsantrasyonda dilüe edilerek tatbik edildi. Tedavi sırasında AKD'İ arttırdığından şüphe edilen steroidler ise hem ticari şekillen hem de taşıyıcıları ile birlikte uygulandı. Test materyali olarak Finn Chamber (Van der Bend) kullanıldı. Sırtın üst her iki yan kısmı, sırtı uygun olmayan hastalarda ise kolların dış kısmı test bölgesi olarak seçildi. Patchler yapıştırıldıktan sonra hafif basınç uygulanarak, test maddelerinin deriye teması sağlandı ve silinmeyen bir kalemle numaralandırıldı.

Hastalara test yapılan alanı kuru tutmaları, banyo yapmamaları, yamaları açmaktan kaçınmaları, terlememeleri, egzersiz yapmamaları, dar giysiler giymemeleri, sistemik veya lokal olarak ilaç kullanmalarını tavsiye edildi.

Yamalar 48 saat kapalı tutulduktan sonra açıldı ve flasterlerin travmatik eritemi kayboluncaya kadar, 20-30 dakika beklendikten sonra ilk okuma yapıldı. Geç reaksiyonları da tespit edebilmek amacıyla test bölgesi 2., 4. ve 7.günlerde tekrar değerlendirildi.

**Tablo 1.** Çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımları

Hastalıklar	Yaş Grupları												Toplam
	10-20		20-30		30-40		40-50		50-üzeri				
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E			
AKD	2	-	15	3	5	2	2	2		2		33	
Staz Ülseri+AKD				1		2	-	1		4		8	
Toplam	2	-	15	4	5	4	2	3		6		41	

**Tablo 2.** Avrupa Kortikosteroid Patch Test Serisi (Chemotechnique Diagnostics. CS.1000)

Kortikosteroidler	Türkiye'deki Preparatlar
Budesonid (%0.1 pet.)	Pulmicort aerosol Rhinocort aerosol Topik preparatı yok
Betametazon 17Valerat(%1 pet.)	Betnovate losyon, krem, pomat, saç losyonu Betnovate-C krem, pomat Celestoderm-V krem Dermakord pomat
Triamsinolon asetonid (%1 pet.)	Kenocort losyon, orobase, pomat, göz pomadı Kenocomb pomat
Tiksokortol pivalat (%1 pet.)	Türkiye'de preparatı yok.
Alklometazon 17-21 diproplonat (%1 pet.)	Türkiye'de preparatı yok.
Klobetazol 17 Propionat (%1 pet.)	Dermovate krem, pomat, saç losyonu
Deksametazon 21 fosfat disodyum (%1 pet.)	Maksidex pomat
Hidrokortizon 17 bütirat (%1 alc.)	Locoid krem, pomat, losyon, yağlı krem

Değerlendirme reaksiyon şiddetini esas alan uluslararası kontakt dermatit araştırma grubunun kriterlerine uygun olarak yapıldı.

- (-) : Negatif,  
 (?+) : infiltrasyonsuz eritem,  
 (+) : Eritem ve infiltrasyon,  
 (++) : Eritem, infiltrasyon ve papül,  
 (+++) : Eritem, infiltrasyon, papül ve vezikül,  
 (++++) : Eritem, infiltrasyon, papül, vezikül, bül ve bazen ülserasyon mevcut,

Irritasyon reaksiyonu: Finn Chamber diskleri ile uyumlu, keskin sınırlı olan, erken kaybolan ve püstüllerle karakterli reaksiyonlar.

Her hasta için bulunan sonuçlar ve allerjenler kendilerine ait kartlara işlendi.

### BULGULAR

Çalışmamız yaşları 17-70 arasında değişen (ortalama yaş 33±13) hastalarda yapıldı. Bu hastaların 24'ü kadın 17'si erkekti.

Hastaların 11 'inde 1 yıldan kısa, 18'inde 1-10 yıl, 3'ünde 10 yıldan uzun süredir AKD ve Tinde 1 yıldan kısa, 6'sında 1-10 yıl ve 1'inde 10 yıldan uzun süredir staz dermatiti öyküsü mevcuttu.

AKD'in lokalizasyonu hastaların 24'ünde ellerde, 2'sinde yüzde, 5'inde ellerle birlikte kollarda ve yüzde, 1'inde inguinal bölgede, 8'inde de bacakta staz ülseri çevresinde idi.

Otuziki hastada Avrupa standart patch testi serisine pozitif reaksiyon saptandı. Onbeş hastada tek bir maddeye, 17 hastada ise birden fazla maddeye pozitif yanıt elde edildi. Multipl pozitif reaksiyon saptanan hastaların 4'ü staz ülserli idi.

Hastalarımızın 8'inde nikel, 6'sında potasyum dikromat, 5'inde kobalt klorit, 5'inde formaldehit, 5'inde peru balsamı, 4'ünde tiuram miks, 4'ünde neomisin, 2'sinde merkaptto miks, 2'sinde fragrans miks ve birer hasta da parafenilendiamin, PPD miks siyah kauçuk, yün alkolü, paraben miks, paratersieributile pozitif reaksiyon saptandı.

Hastaların Avrupa kortikosteroid patch testi serisi ve tedavide yanıt alamadıkları steroidler ile elde edilen sonuçlar şöyleydi:

Hastaların 9'unda (%21.95) Avrupa kortikosteroid serisine pozitif yanıt elde edildi (Tablo 3). Bu hastaların 5'inde tek, 4'ünde multipl pozitif yanıt mevcuttu. Pozitif yanıt veren hastalardan 1'i staz ülserliydi. Hastalarımızın 6'sında tiksokortol pivalat, 2'sinde triamsinolon asetonid, 2'sinde budosonid, 2'sinde alklometazon dipropionat, 2'sinde deksametazon 21 fosfat disodyum, birinde de betametazon 17 valerata pozitif reaksiyon elde edildi.

**Tablo 3.** Avrupa kortikosteroid patch test serisi ile alınan pozitif yanıtlar

Hasta protokol no	Pozitif yanıt alınan allerjenler
7 (H.A.)	Tiksokortol pivalat
8 (P.E.)	Triamsinolon asetonit Tiksokortol pivalat
11 (A.B.)	Alklometazon dipropionat
17 (F.N.A.)	Tiksokortol pivalat
20 (H.K.)	Budosonid Alklometazon dipropionat Deksametazon 21 fosfat disodyum
21 (I.K.)	Tiksokortol pivalat
30 (S.K.)	Triamsinolon asetonid Tiksokortol pivalat Deksametazon 21 fosfat disodyum
32 (H.Ş.)	Tiksokortol pivalat
35 (A.H.)	Budosonid Betametazon 17 valerat

Standart seriye ek olarak hastaların tedaviye yanıt alamadıklarını ifade ettikleri ticari preparatlar ve onların taşıyıcılarıyla yapılan patch testinde 2 hastada Prednol krem ve Prednoboş krem, 2 hastada Beklazon krem ve Beklabaz krem, 1 hastada da Elocon krem ve Elobaz krema karşı pozitif yanıt tespit edildi.

### TARTIŞMA

1959 yılında Buckhard'ın hidrokortizona allerjik bir hasta bildirmesinden bu yana çok fazla sayıda steroid duyarlı vaka yayınlanmış ve bu konuda çalışma yapılmıştır. Modern dermatolojinin başarısında gerekli olan kortikosteroidler, nadiren duyarlılık yapıyor gibi görünmesine rağmen, çok sık ve yaygın kullanımları gözönüne alındığında steroidlere karşı AKD düşünüldüğünden daha sık olarak gözlenmektedir (26).

Kortikosteroidlere kontakt duyarlılık klinikte, genellikle topikal kortikosteroid tedavisi ile iyileşmeyen veya kötüleşen bir dermatoz olarak görülmektedir (7,8,10,17-21,23,24). Topikal kortikosteroid tedavisi epidermal Langerhans hücre sayısını ve immün fonksiyonunu azalttığı halde, kendisine karşı gelişen hassasiyeti önleyemediği, duyarlı hastalarda tablonun alevlenmesine neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (5,13,17).

Kortikosteroidlere duyarlılığın insidansı %0.2-5 arasında değişmektedir (15). Literatürlerde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. AKD merkezine başvuran hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda kortikosteroid duyarlılığı insidansını Dooms ve Goossens %2.9 (28), Wilkinson %4.8 (6,9), Lauerma %4.1 (9), Alani ve Alani %0.33 (29) olarak bildirmişlerdir. Yine bu oran İspanya'da %0.2, İrlanda'da %3.8 (26), Hollanda'da %1.5, Belçika'da %4.4 (10), İsviçre'de %2.2 olarak saptanmıştır. Türkiye'de rastgele seçilmiş 100 hastada ticari preparatlarla yapılan bir patch testi çalışmasında kortikosteroid duyarlılığı %5 olarak tespit edilmiştir (30). Kortikosteroidlere duyarlılık insidansındaki bu farklılıkların coğrafi bölgelere, dermatologların

kullanma eğiliminde oldukları steroid cinsine, kullanım sıklığı ve miktarıyla; patch testi için seçilmiş steroidlerin cinsine, sayısına, kullanılan taşıyıcıya, test konsantrasyonuna, patch testi yanı sıra intradermal uygulama gibi test yöntemlerine ve çalışmaya alınan hasta grubuna bağlı olduğu düşünülmektedir (10,15).

Çalışmamıza değişik kortikosteroid preparatlarıyla tedavi edilmiş, ancak yanıt alınamamış veya ekzeması daha da kötüleşmiş hastalar alınmıştır. Literatürde çalışma grubumuza benzer grupları olan 2 yayın dikkatimizi çekti. Reitamo ve arkadaşları topikal aşırı duyarlılığı olduğu düşünülen 450 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 14 hastada kortikosteroidlere duyarlılık saptamışlardır. Bu hastaların 8'inin AKD'li veya staz dermatitli olduğunu bildirmişlerdir. 14 hastanın 8'inde sadece hidrokortizon 17 bütirata, 6'sında ise hidrokortizon 17 bütiratla birlikte başka steroidlere de duyarlılık saptamışlardır (14). Dunkel ve arkadaşları kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen AKD veya staz dermatitli 10 hasta üzerinde çalışmışlardır. Çalışmacılar hastalara kendilerinin hazırladıkları 29 steroidten oluşan kortikosteroid patch testi serisini uygulamışlardır. On hastanın 9'unda kortikosteroidlere duyarlılık tespit edilmiş ve bu hastaların ikisinde tek bir steroide, 7'sinde ise birden fazla steroide reaksiyon saptanmıştır (18). Biz de çalışmamıza aldığımız klinik olarak kortikosteroid duyarlılığı şüphesi olan AKD'li 41 vakanın 9'unda (%21.95) kortikosteroidlere karşı duyarlılık tespit ettik. Hastalarımızın 5'inde tek bir steroide, 4'ünde ise birden fazla sayıda steroide pozitif yanıt mevcuttu.

Bizim hasta grubumuza benzer grupları olan bu 2 çalışmada ilk değerlendirmede pozitif bulunan yanıtların 2.günde şiddetlerinin arttığı ve en fazla pozitiflik sayısına ulaştıkları gözlenmiştir (14,18). Biz çalışmamızda en fazla pozitif reaksiyonu ilk değerlendirmede bulmakla birlikte 2.günde 2 kortikosteroide daha pozitif reaksiyon geliştiğini gözledik. Reaksiyon şiddetinde ise artış saptamadık.

Staz dermatitli ve bacak ülserli hastalarda kortikosteroide karşı AKD olasılığının önemli derecede fazla olduğu bildirilmiştir (23,31). El ekzamalı hastalarda kortikosteroid duyarlılığı az olmakla birlikte, kortikosteroidlehn etken olan allerjenler arasında 3.sırada olduğu saptanmıştır (26). Wilkinson ve arkadaşları bir çalışmalarında AKD oluşturmaları açısından kortikosteroidlerin staz ülserli hastalarda 3.sırada, el ekzamalı hastalarda 8.sırada yer aldığını vurgulamışlardır (31). Çalışmamızda 24 el ekzamalı hasta aldık ve bunların 6'sında kortikosteroidlere karşı duyarlılık tespit ettik. El ekzamalı hastalarımızda kortikosteroidlerin nikelden sonra, potasyum dikromatla birlikte 2.sırada yer aldığını gözledik. Çalışmamızda 8 staz ülserli hastanın birinde kortikosteroide duyarlılık bulduk. Kortikosteroidler peru balsamından sonra, yün alkolü, formaldehit, kolofonil ile birlikte 2.sıradaydı.

Dooms ve Goossens kronik ekzamalı hastalarda ve multipl topik ilaç duyarlılığı olan hastalarda, kortikosteroid duyarlılığının daha fazla olduğunu gözlemişlerdir (13,23). Buna karşılık başka bir çalışmada Wilkinson ve

arkadaşları kortikosteroid duyarlılığının gelişebilmesi için ekzema süresinin belirleyici bir faktör olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda kortikosteroid allerjisi olan hastaların dermatit süresi biri hariç bir yıl ve üzerinde idi. Özellikle staz ülserli hastamızda kortikosteroidden başka topikal ilaçlara da duyarlılık mevcuttu.

Bugüne kadar, rastgele seçilmiş gruplarla yapılan çalışmalarda en fazla tiksokortol pivalat, hidrokortizon 17 bütirat ve budesonide karşı duyarlılık bildirilmiştir. Hasta grubu bizimkine benzer olan çalışmalarda en fazla hidrokortizon 17 bütirata karşı olmakla birlikte, daha az olarak da betametazon 17 valerat, amsinonid, deksametazon ve triamsinolon asetonide karşı duyarlılık gösterilmiştir (14,18). Bu çalışmaların her ikisinde de tiksokortol pivalat ile test uygulanmamıştır. Biz hastalarımıza budesonid, betametazon 17 valerat, triamsinolon asetonid, tiksokortol pivalat, alklometazon 17-21 dipropionat, klobetazol 17 propionat, deksametazon 21 fosfat disodyum ve hidrokortizon 17 bütirat ile test uyguladık. En fazla tiksokortol pivalat olmak üzere daha az olarak da budesonid, alklometazon dipropionat, deksametazon 21 fosfat disodyum, betametazon 17 valerat ve triamsinolon asetonide pozitif yanıt tespit ettik.

Tiksokortol pivalat en güçlü duyarlandırıcı olan ve en sık AKD'e yol açan kortikosteroid olarak bildirilmiştir ve hidrokortizon allerjisi için iyi bir temsilci olarak kabul edilmektedir (15,20,22,25,31,32). Çalışmamızda, kortikosteroide duyarlılık tespit ettiğimiz 9 hastanın 6'sı tiksokortol pivalata duyarlı idi. Bu sonuç literatürle uyumlu bulundu.

Tiksokortol pivalat Belçika'da hiç kullanılmamasına rağmen duyarlı hastaların tespit edilmesi çapraz reaksiyon lehine yorumlanmaktadır (15,27). Tiksokortol pivalat ülkemizde de preparatı olmayan bir steroidtir ve pozitif reaksiyon veren hastalarımızın olması çapraz reaksiyon olasılığını doğrulamaktadır. Yapısal olarak aynı kortikosteroid grubu içinde yer alan kortikosteroidlerin çapraz reaksiyon verme olasılıklarının %85 olduğu bulunmuştur (22,27). Tiksokortol pivalat farklı yollarla organizmaya uygulandığında, farklı birleşiklere metabolize olmaktadır. Pivalat parçası ayrıldıktan sonra tiksokortol kısmının hidrokortizonun yapısına benzemesi, tiksokortol pivalat ve hidrokortizonun çapraz reaksiyon vermesini açıklamaktadır (32). C<sub>17</sub>-C<sub>17</sub> pozisyonundaki farklı grupların allerjenisite için önemsiz olduğu bildirilmiştir (28,33,34). Bu nedenle tiksokortol pivalata pozitif yanıt veren tüm hastaların hidrokortizona da pozitif reaksiyon verdiği, ancak patch testi ile saptanmasının zor olduğu bildirilmektedir (35). Çalışmamızda 6 tiksokortol pivalata duyarlı hastanın hiçbirinde hidrokortizon duyarlılığı tespit edemedik. Bu durum Wilkinson ve arkadaşlarının belirttiği gibi hidrokortizonun normal deriden penetrasyonunun zayıf olması ile açıklanmaktadır (26,28).

Türkiye'de Locoid adı altında topikal şekli bulunan hidrokortizon 17 bütirat yapısal olarak D grubunda yer almaktadır. Daha önceki çalışmalarda en çok duyarlılık tespit edilen kortikosteroid olarak bahsedilmesine rağmen, son çalışmalarda normal deriden penetrasyonunun

az olmasından dolayı yalancı negatif reaksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Tikso Kortol pivalat ile yapı benzerliğine rağmen, tiksokortol pivalata pozitif yanıt veren her hastada hidrokortizona reaksiyon elde edilememektedir. Etanol içindeki hidrokortizonun etkinliğinin bir ay buzdolabında saklandığında %95-75'e düştüğü saptanmış ve hidrokortizona negatif yanıtlardan sorumlu olabileceği üzerinde durulmuştur (6,15,22,23,31). Wilkinson patch testi ile negatif sonuç alınan kortikosteroidlerin intradermal olarak verilmesiyle pozitif yanıt elde edilebileceğini göstermiştir. Wilkinson ve arkadaşları tek araştırma metodu olarak patch testinin kullanılmasının kortikosteroidlere duyarlılığın gözden kaçmasına neden olabileceği için intradermal testlerin kortikosteroid duyarlılığını saptamada daha yaygın olarak kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (33). Lauerma ve Räsäner çalışmalarında hidrokortizona patch testi reaksiyonu elde etmenin zor olduğunu ve tiksokortol pivalata pozitif yanıt veren her hastada intradermal test yapılarak hidrokortizon duyarlılığının gösterilmesini de önermişlerdir (35,36).

Budesonid kimyasal yapısına göre B grubu steroidler içinde yer almaktadır. Dooms ve Goossens, budesonide duyarlılığı 2073 hastalık bir çalışmada %3.7 olarak saptamıştır (9). Reitamo ve arkadaşları da 35 kortikosteroid duyarlı hastanın 29'unda budesonide duyarlılık bildirmişlerdir (10). Başka bir çalışmada ise daha önceden kortikosteroid duyarlılığı gösterilmiş 109 hastanın 82'sinde budesonide pozitif yanıt gösterilmiştir (25). Belçika'da yapılan bir çalışmada 27 hastanın 25'inde, Amsterdam'da ise 8 hastanın 2'sinde budesonide pozitif yanıt saptanmıştır. Budesonid hem diğer gruptaki steroidlerle çapraz reaksiyon verebilmekte hem de kendisi tek başına duyarlılık yapabilmektedir (9,38). Budesonidin hem B grubu hem de D grubunu taklit edebilen asetal yapısı nedeniyle, hem B grubundaki hem de D grubundaki steroidlere çapraz reaksiyon verebildiği gösterilmiştir (25,39,40). Wilkinson ve arkadaşlarının çalışmalarında, budesonidin C<sub>6</sub> ve C<sub>7</sub>'da ek grup içermeyen kortikosteroidlere reaksiyon verdiği bildirilmiştir (41). Bu nedenle budesonidin kortikosteroidlere karşı duyarlılığın saptanmasında B ve D grubu steroidler için iyi bir temsilci olduğu düşünülmektedir (42). Çalışmamızda kortikosteroidlere duyarlı hastalarımızın ikisinde budesonide reaksiyon mevcuttu. Her iki hasta da budesonid içeren ilaç kullanım öyküsü vermiyordu. Bu hastalardan biri aynı zamanda betametazon 17 valerata da duyarlıydı. Bu duyarlılığı yapısal olarak her iki steroid birbirine benzediği için çapraz reaksiyon olarak yorumladık. Diğer hasta budesonidle birlikte alklometazon dipropionat ve deksametazona da duyarlı idi. Alklometazon kimyasal yapısına göre D grubunda yer alan bir steroiddir. Bu nedenle alklometazon duyarlılığını çapraz reaksiyon olarak kabul ettik. Deksametazon ise C grubunda yer aldığı için birbirinden bağımsız duyarlılık olarak yorumladık.

Alklometazon dipropionat yapısal olarak D grubunda yer alan bir steroiddir. İlk kez Kabasawa ve arkadaşları alklometazona duyarlılığı bildirmişlerdir (39). Hollanda ve Belçika'da yapılan iki merkezli bir çalışmada Hollanda'da kortikosteroid duyarlı 8 hastanın 2'sinde,

Belçika'da ise kortikosteroid duyarlı 27 hastanın 11'inde alklometazona duyarlılık saptanmış ve bu farklılık Belçika'da alklometazonun geniş ölçüde kullanılan bir steroid olması ile açıklanmıştır (10). Lepoittevin daha önce kortikosteroidlere duyarlılığı gösterilmiş hastalarda alklometazon duyarlılığını %18 olarak bildirmiştir (25). Alklometazon dipropionatın Türkiye'de preparatı bulunmamaktadır. Kortikosteroid duyarlı 9 hastamızdan ikisinde alklometazona pozitif reaksiyon gelişmesini çapraz reaksiyon lehine değerlendirdik.

Deksametazon 21 fosfat disodyum, C grubu içinde yer alan Türkiye'de Maksidex pomat olarak topikal preparatı bulunan bir steroiddir. Brambilla topik deksametazon kullanımından sonra ekzema geliştiren, sistemik triamsinolon alımını takiben yaygın lezyonları olan bir hastada deksametazon ve triamsinolona karşı pozitif patch testi bildirmiştir (20). Dunkel şüpheli kortikosteroid allerjisi olan 10 hastanın ikisinde deksametazona duyarlılık tespit etmiştir (18). Biz de çalışmamızda kortikosteroid duyarlı 9 hastanın ikisinde deksametazona pozitif reaksiyon saptadık.

Triamsinolon asetonid B grubunda yer alan Türkiye'de Kenacort adında preparatı bulunan ve yaygın olarak kullanılan bir steroiddir. Lepoittevin, 111 kortikosteroid duyarlı hastanın 8'inde, Dunkel 10 kortikosteroid duyarlı hastanın 2'sinde triamsinolon asetonide duyarlılık bildirmişlerdir (18,25). Ayrıca Belçika'da yapılan bir çalışmada 27 kortikosteroid duyarlı hastanın 3'ünde, Amsterdam'da yapılan başka bir çalışmada ise 8 kortikosteroid duyarlı hastanın 3'ünde pozitif yanıt saptanmıştır (10). Wilkinson ve arkadaşları 38 staz dermatitli hastada yaptıkları çalışmada triamsinolon asetonide duyarlılık saptamamışlardır (28). Biz çalışmamızda kortikosteroid duyarlı hastalarımızın ikisinde triamsinolon asetonide pozitif reaksiyon tespit ettik.

Betametazon 17 valerat D grubunda yer alan bir steroiddir. Ülkemizde Betnovate, Novovate, Dermakort gibi ticari şekilleri ile dermatolojik hastalıklarda kullanımı oldukça yaygındır. Literatürlerde betametazon 17 valerata duyarlılık diğer steroidlere göre daha az bildirilmiştir. Lepoittevin 111 kortikosteroid duyarlı hastanın birinde (25), Reitamo 14 kortikosteroid duyarlı hastanın birinde betametazon valerata duyarlılık saptamışlardır (14). Biz kortikosteroid duyarlı 9 hastamızın birinde betametazon 17 valerata duyarlılık gözledik.

Klobetazol 17 propionat ülkemizde Dermovate adında topikal preparatı bulunan, yapısal olarak D grubunda yer alan oldukça potent bir kortikosteroiddir. Lepoittevin 111 kortikosteroid duyarlı hastanın 5'inde (25), Reitamo 14 kortikosteroid duyarlı hastanın birinde klobetazol propionata pozitif yanıt göstermişlerdir (14). Wilkinson 38 staz ülserli hastada yaptığı çalışmada klobetazol 17 propionata duyarlılık tespit etmemiştir. Biz de çalışmamızda kortikosteroid duyarlı hastalarımızda klobetazol 17 propionata duyarlılık saptamadık.

Steroid standart serisinin henüz tüm kortikosteroid duyarlılığını kapsayamayacağı bu nedenle şüpheli kor-

tikosteroid preparatları ile patch testi yapılması gerektiği bildirilmektedir (15,20,43). Ayrıca hastanın ekzamasının iyileşmemesinde steroidin yanı sıra taşıyıcı maddeler de sorumlu olabileceğinden ticari preparatların taşıyıcıları ile de patch testi yapılması gerekmektedir. Biz de 41 hastamızda şüphelenilen kortikosteroidlerin ticari preparatları ve taşıyıcıları ile patch testi uyguladık ve 4 hastada hem steroidin preparatına hem de taşıyıcısına pozitif reaksiyon tespit ettik. Bu reaksiyonların steroidin taşıyıcısına karşı olduğunu kabul ettik.

Çalışmamıza aldığımız steroid allerjisi şüphesi olan hastalarımızın sadece 9'unda (%21.95) kortikosteroid duyarlılık gözlemlendi. Bu oranın düşük olmasında bazı etkenler sorumlu olabilir. Bir kortikosteroid ticari preparat içinde penetrasyonu arttırıcı taşıyıcılarla birlikte kullanılması nedeni ile iyi bir AKD sebebi olabilirken, nötral bir taşıyıcı içinde negatif patch testine yol açabilmektedir. Yine ticari preparat içindeki kortikosteroidin, penetrasyonun fazla olduğu hasarlı deriye uygulanması AKD sebebi olabilirken, sağlam deriye uygulanan patch testi negatif sonuç verebilmektedir (18,25). Taşıyıcı olarak petrolatum dışında etanol, DMSO/etanol gibi penetrasyonu arttırıcı taşıyıcılar kullanıldığında pozitif reaksiyon saptama olasılığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (6,17,18,27,29,31,42,44). Ayrıca hastalarımızın ilaçları düzensiz kullanmaları, allerjen madde ile teması kesmemeleri ve 4 hastamızda olduğu gibi steroidin taşıyıcısına duyarlı olmaları da bu oranın düşük olmasına sebep olabilir. Fakat yine de hastalarımızın %21.95'inin duyarlı olması kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen AKD'li hastalarda kortikosteroid duyarlılığının düşünülmesi ve klinikte üzerinde durulması gereken önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

Bazı hastalarda kortikosteroid duyarlılığını gösterebilmek için intradermal testler gerekebilmektedir. Ancak bu amaçla kullanılan maddelerin toksik etkileri nedeniyle yalancı pozitif reaksiyon gözlemlenebilmektedir. Ayrıca tip I, tip III, tip IV reaksiyonuna sebep olabilmekte ve anafilaktik şok riski taşıyabilmektedirler. Bu nedenlerden dolayı intradermal testlerin kullanımı sınırlıdır ve kortikosteroidlere karşı AKD tespitinde patch testinin kullanımı halen en güvenilir test olarak önerilmektedir (36).

Sonuç olarak kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen AKD'li hastalarda kortikosteroidlerle patch testi yapmanın kural haline getirilmesi tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır. Kortikosteroid allerjisini tespit etmeyi kolaylaştıracak standart serinin, uygun taşıyıcıların ve uygun konsantrasyonların saptanması gerekmektedir. Ayrıca kortikosteroidlerin penetrasyonlarının ve antiinflamatuvar etkilerinin kortikosteroidlerle yapılan patch testlerine tesirinin araştırılmasının da kortikosteroidlere karşı duyarlılığın saptanmasını kolaylaştıracağına inanıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Wilkinson JD, Rycroft RJG. Contact Dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of dermatology, 5th ed. Oxford Blackwell Scientific Pub, 1992:611-715.
2. Larsen WG, Maibach HI. Allergic contact dermatitis. In: Moschella SL, Hurley HL, eds. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993:391-424.
3. Belsito DV. Allergic contact dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology In general medicine, 4th ed. New York: McGraw Hill Book Co, 1993:1531-42.
4. Terr AI. Cell mediated hypersensitivity diseases. In: Stites DP, Terr AI, eds. Basic and clinical Immunology, 7th ed. Prentice Hall International Inc, 1991:415-7.
5. Lauerma AI, Räsänen L, Reunala T, Reitamo S. Langerhans cells but not monocytes are capable of antigen presentation in vitro in corticosteroid contact hypersensitivity. Br J Dermatol 1990; 123:699-705.
6. Wilkinson SM, Heagerty AHM. A prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. Br J Dermatol 1992; 127:22-5.
7. Wilkinson SM, Cartwright PH. Hydrocortisone: an important cutaneous allergen. Lancet 1991:761-2.
8. Ford G, Beck MH, Rycroft RJG. Allergic contact dermatitis from topical and systemic steroid 1990; 23:196-7.
9. Doooms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients. Contact Dermatitis 1992; 26:182-91.
10. Doooms-Goossens A, Meinardi MMHM, Bos JD, Degreef HJ. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two centre study. Br J Dermatol 1994; 130:42-7.
11. Reitamo S, Lauerma AI, Förström L. Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroids with hydrocortisone-17 butyrate. Contact Dermatitis 1989; 21:159-65.
12. Nakajima H, Mahri S, Nagai R. A case of contact dermatitis due to betamethasone valerate. The Journal of Dermatology 1986; 13:467-70.
13. Doooms-Goossens A, Degreef HJ, Marien KJC, Coopman SA. Contact allergy to corticosteroids: A frequently missed diagnosis? J Am Acad Dermatol 1989; 21:538-43.
14. Reitamo S, Lauerma AI, Stubb S, Kayhkö K, Visa K, Förström L. Delayed hypersensitivity to topical corticosteroids. J Am Acad Dermatol 1986; 14:582-9.
15. Swiss contact dermatitis research group. Contact hypersensitivity to corticosteroids in routine patch test patients. Dermatology 1995; 191:109-14.
16. Atmanoğlu N, Erbay M. Topikal kortikosteroidlerle kontakt dermatit ve diflukortolon valerat "Temetex" ile bir araştırma. Adana: XIII.Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1990:427-31.
17. Doooms-Goossens A, Verschaeve H, Degreef H, Van Berendonck J. Contact allergy to hydrocortisone and thixocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity. Contact Dermatitis 1986; 14:94-102.
18. Dunkel FG, Eisner P, Burg G. Contact allergies to topical corticosteroids: 10 cases of contact dermatitis. Contact Dermatitis 1991; 25:97-103.
19. Piracchini BM, Bardaazi F, Morelli R, Tosti A. Contact dermatitis due to budesonid. Contact Dermatitis 1991; 24:54-5.
20. Brambilla L, Boneschi V, Chiappino G, Fossati S, Pigatto PD. Allergic reactions to topical desoxymethasone and oral triamnicolone. Contact Dermatitis 1989; 21:272-4.
21. Camarasa JG, Malet A, Serra Baldrich E, Lluich M. Contact allergy to tixocortol pivalate. Contact Dermatitis 1988; 19:147-8.
22. Rivara G, Tamb RR, Fousereau J. Allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. Contact Dermatitis 1989; 21:83-91.

23. Dooms-Goossens A. Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. *Dermatology* 1995; 191:109-14.
24. Boujnah-Khoudja A, Brandie I, Reuter G, Fousereau J. Allergy to 2 new corticoid molecules. *Contact Dermatitis* 1984; 11:83-7.
25. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. *Arch Dermatol* 1995; 131:31-7.
26. Wilkinson SM. Hydrocortisone sensitivity. Clinical features of fifty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:683-7.
27. Hirschberg H, Hirschberg T, Nousiainen H, Braathen LR, Jaffe E. The effect of corticosteroids on the antigen presenting properties of human monocytes and endothelial cells. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1982; 23:577-85.
28. Wilkinson M, Cartwright P. The significance of tixocortol-pivalate positive tests in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 1988; 19:145-6.
29. Reitamo S, Lauerma AI, Förtsröm L. Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroids with hydrocortisone 17 butyrate. *Contact Dermatitis* 1989; 21:159-65.
30. Gürgey E, Dönderici L, Ertan C. Yama testi ile topikal kortikosteroidlere karşı gelişebilecek duyarlılığın değerlendirilmesi. Adana: XIII.Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, 1990:129-33.
31. Wilkinson SM. Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994; 19:1-11.
32. Hausen BM, Fousereau J. The sensitizing capacity of tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1988; 18:63-4.
33. Wilkinson SM. Patch tests are poor detector of corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis* 1992; 26:67-8.
34. Wilkinson SM. Hydrocortisone sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991; 25:178-81.
35. Rasanen L, Tuomi ML. Cross-sensitization to mometasone furoate in patients with corticosteroid contact allergy. *Contact Dermatitis* 1992; 27:323-5.
36. Lauerma AI, Tarvainen K, Forstrom L, Reitamo S. Contact hypersensitivity to hydrocortisone-free-alcohol in patients with allergic patch test reactions to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1993; 28:10-4.
37. Jerez J, et al. Allergic contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis* 1990; 22:231-2.
38. Noda H, Nishida T, Ihda Y, Fukaya Y, Abe M, Ueda H. Contact dermatitis due to budesonide. *Contact Dermatitis* 1991; 25:72-3.
39. Hayakawa R, et al. Allergic contact dermatitis due to budesonide. *Contact Dermatitis* 1991; 24:136-7.
40. Kabasawa Y, Kanzaki T. Allergic contact dermatitis from alclometasone dipropionate. *Contact Dermatitis* 1990; 23:374-5.
41. Wilkinson SM, Hollis S, Beck M. Reactions to other corticosteroids in patients with positive patch test reactions to budesonide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:963-8.
42. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989; 121:27-34.
43. Feldman SB, Sexton FM, Buzas J, Marks JG. Allergic contact dermatitis from topical steroids. *Contact Dermatitis* 1988; 19:226-8.
44. Reitamo S, Lauerma AI, Forstrom L. Optimal testing for contact allergy to topical corticosteroids. First meeting of European Contact Dermatitis Society 1988:27-9.