

# Diş hekimliği uygulamalarında topikal steroidler: Yan etkileri ve kullanım önerileri

## Topical steroids in dentistry: Adverse effects and proposal for application

**Dt. Ceyda Gürhan**

Ege Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi,  
Ağız Diş Çene Radyolojisi A.D., İzmir  
Orcid ID: 000-0002-4101-4965

**Prof. Dr. Pelin Güneri**

Ege Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi,  
Ağız Diş Çene Radyolojisi A.D., İzmir  
Orcid ID: 0000-0001-9423-9191

**Geliş tarihi: 21 Temmuz 2017**

**Kabul tarihi: 18 Haziran 2018**

**doi: 10.5505/yeditepe.2019.75537**

**Yazışma adresi:**

Dt. Ceyda Gürhan  
Ege Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi,  
Ağız Diş Çene Radyolojisi A.D., İzmir  
Erzene Mahallesi, 35040 Bornova/İzmir  
Telefon: (0232) 311 27 00  
E-posta: cydgrhn@gmail.com

### ÖZET

Topikal, sistemik, inhalasyonel, rektal ve intraartiküler ajanlar olarak kullanılabilen glikokortikoidler genellikle enflamatuvar, alerjik, otoimmün ve neoplastik hastalıkların tedavisinde tercih edilirler. Özellikle bu ajanlardan topikal formda olanlar oral mukozal hastalıklarla ilişkili ağız lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu nedenle oral mukozal hastalıklarda etkili bir tedavi sağlamak ve aynı zamanda hastaları potansiyel yan etkilerden korumak için diş hekimleri topikal steroidlerin (TS) endikasyonlarını, yan etkilerini ve klinik uygulama şekillerini bilmelidirler. Doğru şekilde kullanıldığında birçok oral mukozal hastalıkta tatmin edici klinik sonuçlar sağlayan TS'nin, hatalı uygulamalar sonucunda iyatrojenik Cushing sendromu, adrenal yetmezlik gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceğine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Literatürde, TS'nin hangi dozdan ve uygulama sıklığından sonra sistemik kan dolaşımına katıldığına ilişkin bir görüş birliğine varılamamıştır. Sunulan bu derlemede, son yıllarda diş hekimleri tarafından sıklıkla reçete edilmeye başlayan TS'nin endikasyon ve kontrendikasyonları ile avantaj ve dezavantajlarının yanı sıra, güncel literatür bilgileri ışığında doğru kullanım önerilerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Diş hekimliği, topikal steroid, yan etki.

### SUMMARY

Glucocorticoids, which are used as topical, systemic, inhalational, rectal and intraarticular agents, are often preferred for treatment of inflammatory, allergic, autoimmune and neoplastic diseases. Especially, topical forms of these agents are used to treat oral lesions associated with oral mucosal diseases. Therefore, dentists must know indications, side effects and application forms of topical steroids (TS) in order to treat oral mucosal diseases effectively, and to protect the patients from potential side effects. There are many studies, suggesting that when TS are used properly, they provide satisfactory clinical results in many oral mucosal diseases; whereas it may lead to serious complications, such as iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency, as a result of inaccurate applications. In the literature, there is no consensus about the posology of TS, which results in the absorption of the TS into systemic circulation. The aims of this review are to offer indications, contraindications, advantages, and disadvantages of TS, which have been frequently prescribed by dentists in recent years, as well as to share suggestions for proper usage of these drugs in accordance with the current information in the literature.

**Keywords:** Dentistry, topical steroid, side effect.

### GİRİŞ

Glikokortikoidler; enflamatuvar, alerjik, otoimmün ve neoplastik birçok hastalığın tedavisinde topikal, oral/ sistemik, inhalasyonel, rektal ve intraartiküler ajanlar şeklinde kullanılabilen bir ilaç grubudur.<sup>1,2</sup> Sistemik steroidler genellikle akut dönemdeki multipl ve yaygın lezyonlar için tercih edilirken; krem, jel

ve merhem gibi birçok formda kullanılabilen topikal steroidler (TS) ise sahip oldukları potansiyel antienflamatuvar, immünmodülatör ve antimitotik etkilerinden dolayı kronik enflamatuvar oral mukozal hastalıkların temel tedavi yöntemleri arasında yer alırlar.<sup>1,3,4</sup> Kronik hastalıklarda sistemik steroidlerin uzun süre kullanılmaları yarattıkları ciddi yan etkiler nedeniyle önerilmezken, özellikle liken planus (LP), rekürrent aftöz stomatit (RAS), pemfigus vulgaris (PV), graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi birçok patolojik durumda topikal uygulamalar öncelikli olarak tercih edilmektedir.<sup>5-8</sup> (Resim 1a-c)



**Resim 1.** Tedavisinde topikal steroid kullanımı önerilen a) bukkal mukozada eroziv liken planus lezyonu, b) sublingual mukozada multipl aftöz ülserler ve c) intakt bül görülen pemfigus hastalarına ait ağız içi görüntüler.

TS'nin antienflamatuvar ve immünsupresif etkilerinin belirgin, sistemik absorpsiyonlarının ise zayıf olması, uygun kullanımda minimal düzeyde yan etki yaratmaları gibi avantajları nedeniyle, uzun süreli tedavilerde özellikle tercih edildiği bildirilmektedir.<sup>1,3</sup>

TS'nin etkinlik gücü hem tedavi başarısını hem de oluşabilecek yan etkileri belirleyen başlıca faktörler arasındadır.<sup>3-9</sup> Literatürde TS'lerin etki gücüne göre sınıflandırıldığı ve

özellikle Avrupa'da kabul gören başlıca üç sınıflama göze çarpmaktadır. Anatomik Terapötik Kimyasal (Anatomical Therapeutic Chemical-ATC)/Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization -WHO), İngiliz Ulusal Formüleri (British National Formulary) ve Niedner sınıflamalarında bu ilaçlar dört farklı alt gruba ayrılmış olup; Sınıf I hafif, Sınıf II orta, Sınıf III güçlü ve Sınıf IV en güçlü etkili kortikosteroidleri temsil etmektedir.<sup>10-12</sup> Amerikan sınıflandırmasına göre ise bu ajanlar yedi sınıfa ayrılmıştır ve diğer sınıflandırmaların aksine Sınıf I etkinliği en fazla, Sınıf VII ise en düşük TS'lerden oluşmaktadır.<sup>13</sup> Literatürde, ilaçların sadece etkinlik gücünün değerlendirildiği klasik sınıflamaların yanı sıra, Luger ve ark.<sup>14</sup> tarafından geliştirilen, TS'lerin istenen ve istenmeyen etkilerin her birisinin her ilaç için farklı bir numerik karşılığının olduğu ve bu değerlerin oranına göre elde edilen skora göre ilaçların kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir terapötik indeks sistemi de bulunmaktadır.

(Tablo 1)

**Tablo 1.** Alman Kılavuzundan derlenen ve topikal kortikosteroid ajanlara ait istenen etkinlik kriterlerinin (Total A) istenmeyen yan etki kriterlerine (Total B) oranlanmasıyla elde edilen "Terapötik İndeks" değerleri tabloda sunulmuştur. Her kriter 0 ile 3 arasında skorlanmış ve etkilerin görülme olasılığını belirten parantez içindeki düzeltme faktörü kullanılarak ağırlıklı değerler hesaplanmıştır.<sup>14</sup>

	Mometazon furoat	Metilprednizolon aseponat	Prednikarbital	Hidrokortizon bitirata	Klobetazon propiyonat	Debetazon valerat	Triamsinolon asetat	Hidrokortizon
Vazokonstriksiyon (4)	8	8	8	8	12	8	8	4
Atopik dermatitise etki (5)	10	10	10	10	15	10	10	5
<b>Total A</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>27</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>9</b>
Ciltte atrofi (6)	6	6	6	6	12	12	12	6
HPA* aksta baskılama (2)	2	2	2	2	4	2	4	2
Alerjik potansiyel (1)	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Total B</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>9</b>
<b>Terapötik İndeks (Total A/Total B)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>	<b>1,2</b>	<b>1,06</b>	<b>1</b>

\* (HPA) :hipertalamus-pitüiter-adrenal aks.

Bu sisteme göre, yan etkiler ile tedavi edici özellikler arasındaki oran  $2 \leq$  ise, bu değer ilacın tercih edilmesi açısından avantajlı bir oranı ifade etmektedir. Sözü edilen indeksin en önemli avantajlarından biri; özellikle kronik hastalıklarda uzun dönem kullanılacak ilaçların seçimi ve mevcut yan etkilerin en aza indirilmesi noktasında herbir TS'ye özel olacak şekilde, ilaçların risk/yarar profilinin belirlenebilmesidir.<sup>15</sup>

TS'nin sistemik yan etkileri konusunda araştırmacılar arasında henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır. Literatürdeki eski tarihli çalışmalar TS'nin herhangi bir sistemik yan etki yaratmadığını savunurken,<sup>16-20</sup> güncel araştırmalar TS'nin uzun süre kullanımı sonucunda sistemik yan etkilerin görülebildiğini öne sürmektedir.<sup>1,3,21,22</sup> TS'nin sistemik yan etkilerinin; ilacın dozu, formülasyonu, etkinlik gücü, uygulanan alandaki epitel kalınlığı ve keratinleşme derecesi, uygulama süresi ve ajanın difüzyon kapasitesi gibi faktörlere bağlı olarak meydana geldiği bildirilmektedir.<sup>3,9</sup>

TS'nin kullanımına bağlı ağız yanması, kandidiyazis ve tat alma bozuklukları gibi lokal yan etkilerin yanı sıra,<sup>1</sup> aşağıda belirtilen sistemik yan etkiler de görülebilmektedir.<sup>23,24</sup>

- a) Dermatolojik yan etkiler:** Ciltte atrofi, hirsütizm, akne, yara iyileşmesinde gecikme
- b) Hematolojik yan etkiler:** Lenfosit, monosit ve eozinofil sayısında azalma ve polimorfonükleer lökosit sayısında artış

c) Endokrin-Metabolik yan etkiler: Cushing sendromu, Diabetes mellitus (steroid diabeti), hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) aksta baskılanma, seks hormonlarında (östrojen/testosteron) azalma ve bununla ilişkili olarak osteoporoz, menstrüel düzensizlikler ve amenore, hiperlipidemi

d) İskelet-kas sistemine dair yan etkiler: Osteoporoz, osteonekroz miyopati

e) Gastrointestinal yan etkiler: Peptik ülser, pankreatit, özefajit

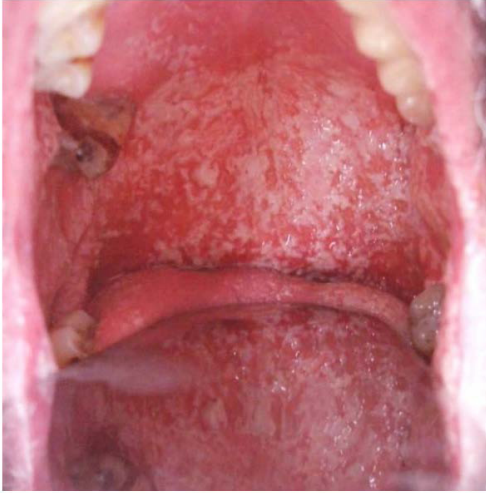
f) Oftalmik yan etkiler: Katarakt, glokom, hemoraji

g) Sıvı-elektrolit dengesine dair yan etkiler: Sodyum ve su retansiyonuna bağlı sekonder hipertansiyon, potasyum kaybına bağlı hipokalemi alkaloz, hipokalsemi

Oluşan bu yan etkiler minör ve majör olmak üzere sınıflandırıldığında, majör etkilerin daha çok sistemik yan etkiler olduğu göze çarpmaktadır.<sup>20</sup>

a. Minör Etkiler: kandidiyazis, kötü tat, tat alma bozukluğu, mide bulantısı, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı

b. Majör Etkiler: hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) aksta baskılanma, ay yüzü, hirsutizm (aşırı tüylenme) ve buffalo kamburu, kilo alımı ve lipid dağılımında bozuklukla karakterize olan Cushing sendromu benzeri görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, immünsupresyon ve osteoporoz. Bahsedilen potansiyel yan etkiler arasında en sık rastlanılanı genellikle antibiyotik, immünsupresif ve antikolinerjik ajanların kullanımına bağlı olarak görülen sekonder kandidiyazistir.<sup>25-28</sup> (Resim 2)



Resim 2. Oral mukozada uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen sekonder kandidiyazis olgusu.

Literatürde sekonder kandidiyazisin önlenmesi için klotrimazol, nistatin, klorheksidin ve flukonazol gibi antimiyotik ajanlar denenmesine rağmen standart bir önleyici tedavi metodu önerilememektedir.<sup>12</sup>

TS oral mukozaya uygulandığında, stratum corneum tabakası ilacın oral mukozadan absorpsiyonunu azaltan bir bariyer olarak görev yapmakta ve ajanın etkisini belirleyen ilk faktör olmaktadır.<sup>3,9</sup> Stratum corneum kalınlığının vücudun her bölgesinde farklı olması nedeniyle TS'nin uygulanacağı alan sistemik yan etkilerin oluşması açısından çok önemlidir. Stratum corneum tabakasının daha ince oldu-

ğu oral mukozanın geçirgenliği cilde göre 4 ila 4000 kat daha fazladır. Ayrıca, oral kavitedeki her bölgenin geçirgenliği de aynı nedenle birbirinden farklılık göstermektedir; sublingual mukoza ağız içindeki geçirgenliği en fazla olan bölgedir, bunu bukkal mukoza ve palatal mukoza izlemektedir.<sup>3</sup> Dolayısıyla, stratum corneum tabakasının zarar gördüğü bazı mukozal hastalıklarda veya bu tabakanın daha ince olduğu alanlarda ilaç emiliminin artacağı ve sistemik yan etkilerin daha hızla ortaya çıkacağı düşünülmelidir.<sup>3</sup>

Günümüzde tedavi stratejilerinde değişiklikler yapılsa da bu hasta gruplarında ana kural tedavi şeklinin doğru belirlenmesidir<sup>3</sup> ve bu nedenle TS'nin kullanımına ilişkin düzenlemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde oral mukozal hastalıkların tedavisinde TS'nin etkinliklerini değerlendiren yayın sayısı kısıtlıdır ve uygulanan tedavilerin de farklılıklar gösterdiği görülmektedir: oral liken planus hastalarında önerilen %0,05 klobetazol propionat bazen 3x1 olarak 1 hafta,<sup>9</sup> ya da 2x1 olarak 8 gün boyunca<sup>29</sup> uygulanmıştır. %0,1 triamsinolon asetonid kullanılan çalışmalarda ise bu topikal steroid bazen 3x1 olarak 4 hafta boyunca,<sup>30</sup> kimi zaman da 2x1 olarak 2 hafta ve bunu takiben 3x1 olarak 2 hafta daha kullanılmıştır. 3 Her iki TS'nin etkinliğini karşılaştıran bir diğer çalışmada ise %0,05 klobetazol propionat ve %0,1 triamsinolon asetonid 4x1 olarak 4 hafta boyunca uygulanmıştır.<sup>31</sup> Bu çalışmalarda tavsiye edilen tedavi dozlarının miligram yerine literatürde "fingertip" olarak adlandırılan parmak ucu ünitesi şeklinde olduğu ve Candida enfeksiyonundan kaçınmak için genellikle %0,2 klorheksidin gargaranın da tedaviye eklenmesinin önerildiği görülmektedir.<sup>9,28</sup> Parmak ucu ünitesi kullanımı (yaklaşık 0,5 gram) işaret parmağının ucundan distal interfalangeal eklem hizasına kadar tüpün ucuyla sürülen miktarı ifade etse de, hem tedavi sonucunu değiştirecek, hem de tedavi sonrası görülebilecek potansiyel yan etkilere neden olabilecek, standart ve numerik olmayan bir tedavi dozunu ifade eder.<sup>32</sup> (Resim 3)



Resim 3. Parmak ucu ünitesi.

Dolayısıyla reçete edilecek ilaçların parmak ucu gibi objektif olmayan bir ölçek yerine, miligram olarak ifade edilmesinin akılcı ilaç kullanımı açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

TS'nin kullanım şekillerinin ve dozlarının literatürde fark-

lilik göstermesine karşın, kuru mukozal yüzeye uygulanması, birkaç dakika boyunca yutulmaması ve uygulama sonrasında en az 1 saat boyunca yemek yenmemesi gibi tavsiyeler genellikle benzerdir.<sup>3,9</sup> Ağız mukozası, yapısı gereği sürekli travmaya maruz kalan ve tükürük nedeniyle de nemli bir ortamdır; bu sebeple ağız içine uygulanacak lokal ajanların etkinliği sınırlanabilmektedir. Uygulanacak TS'nin etkinliğini arttırmak amacıyla güçlü etkili kortikosteroidlerin kullanılması tercih edilmektedir.<sup>33</sup> Güçlü etkili TS uygulamaları sistemik yan etkilerin ortaya çıkma olasılığını arttıracığından, ilacın sistemik emiliminden kaçınabilmek açısından haftada verilecek maksimum miktarının bilinmesi önem taşımaktadır.<sup>32</sup> Güçlü (Sınıf III) veya çok güçlü (Sınıf IV) TS için önerilen doz 45-60 gram iken,<sup>32</sup> daha düşük etkili (Sınıf I ve Sınıf II) bir ajan içeren TS için bu doz 100 gramdır.<sup>23</sup> Literatürde oral mukozal hastalıklardaki TS tedavi protokolü hakkında kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte, tedavi stratejisinin esas belirleyicilerinin oral mukozal hastalığın tanısı ve reçete edilen TS'nin etki derecesi olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> Örneğin, yüksek etkili TS, oral liken planus tedavisinde en sık reçete edilen ilaç grubunu oluşturmaktadır.<sup>5,6,20,34,35</sup> Bununla birlikte, özellikle pediatrik hasta gruplarında düşük etkili sınıfa dahil ilaçlar tercih edilerek sıkça görülen iyatrojenik Cushing sendromunun önüne geçilmesi ve hastanın toleransının kolaylaştırılması amaçlanmaktadır.<sup>32</sup> Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (Food and Drug Agency - FDA), teratojenik etki açısından C kategorisine ait olan TS kullanımının hamilelik ve laktasyon döneminde güvenli kabul edilmediğini, bu hasta gruplarında özellikle güçlü etkili kortikosteroidlerden kaçınılması gerektiğini bildirmiş ve ancak sağlayacağı potansiyel yarar ile fetüste potansiyel risk arasında bir değerlendirme yapıldıktan sonra TS kullanımına karar verilmesini önermiştir.<sup>36</sup>

TS'nin kullanımına bağlı oluşabilecek potansiyel yan etkilerin meydana gelmesinde etkili bir diğer faktör, hastaların bu uygulamaya hekim olmayan kişilerin tavsiyesi sonucunda başlamış olmasıdır.<sup>37-39</sup> Sharma ve ark. tarafından TS kullanan hastalarda yapılan anket çalışmasında, ilaçların çoğunlukla eczacılar (%35), hasta yakınları (%31) ve kozmetik uzmanları (%11) tarafından önerildiği, yalnızca %15'inin dermatolog olmayan hekimler, %9'unun ise dermatologlar tarafından reçete edildiği gösterilmektedir.<sup>37</sup> Benzer bir çalışmada da arkadaş ve aile önerisinin bu tür ilaçların kullanımında en etkili faktör olduğu vurgulanmıştır.<sup>38</sup> Diğer bir prospektif ve çok merkezli bir araştırmada, kullanılan ilaçların %59'unun hekim olmayan biri tarafından tavsiye edildiği, bu ilaçların %90'ını güçlü/çok güçlü etkili kortikosteroid ilaçların oluşturduğu ve sonuçta da TS kullanımına bağlı olarak %91 oranında yan etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>39</sup> Güncel tarihli bu çalışmaların sonuçları TS'nin konunun uzmanı olmayan kişiler tarafından önerilmesinin doğru olmadığını, ancak bir hekim ta-

rafından reçete edildiğinde doğru doz ve endikasyonda kullanılmasının mümkün olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte oral mukozal hastalıklarda TS'nin kontrendike veya etkisiz olduğu durumlarda sistemik ve intralezyonel kortikosteroidler, topikal ve sistemik retinoidler, siklosporin, griseofulvin, takrolimus, lazer terapisi, antimikrobialler, azatioprin, fenitoin, fotokemoterapi gibi birçok alternatif yöntem de uygulanabilmektedir.<sup>34,35,40</sup>

## SONUÇ

Günümüzde TS'yi sıklıkla reçete eden tüm diş hekimlerinin bu ilaçların avantaj ve dezavantajları ile birlikte endikasyon ve kontrendikasyonları konusunda yeterli ve güncel bilgiye sahip olmaları, uygun olmayan veya hatalı kullanım sonrasında hastalarda gelişebilecek ciddi yan etkileri önlemek açısından önemlidir. Bu kapsamda TS'nin kullanılması sırasında göz önünde tutulması gereken faktörler ve öneriler aşağıda sıralanmaktadır:

1. Etkeni bilinmeyen ve tanısı konmayan her oral mukozal patolojide TS kullanım endikasyonu yoktur.
2. TS'nin uygun olmayan veya hatalı kullanımı, ajanların sistemik dolaşıma katılıp ciddi yan etkiler yaratmalarına neden olabilmektedir.
3. TS reçete edilirken hastanın alması gereken doz parmak ucu ünitesi ile değil, miligram olarak ifade edilmelidir.
4. Doz ayarlamasında standardizasyonu sağlamak amacıyla üretici firmalar tarafından ilacın etkinlik gücüne göre tasarlanan ve her uygulama öncesinde belli miligramda ilaç transferi yapan özel ilaç aplikatörlerinin üretilmesi önerilebilir.
5. Hastanın alacağı dozun ilacın etkinlik gücüne göre haftalık olarak belirlenmesi ve doz ayarının hastaya ve hastalığa özgü olarak planlanması önemlidir.
6. Uzun dönem TS tedavisi altındaki her hastanın sık aralıklarla kan tetkikleri yapılmalı ve yan etkilerin gelişimi kontrol altında tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. 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. *Journal of Dermatological Treatment* 2014; 25: 495-500.
2. Sahip B, Calik M, Ayturk S, Kucukarda A, Mert O, et al. Iatrogenic cushing's syndrome after topical steroid therapy for psoriasis. *Indian J Dermatol* 2016; 61:120-128.
3. Ramadas AA, Jose R, Arathy SL, Kurup S, Chandy ML. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetone as topical application in management of oral lichen planus. *Indian Journal of Dental Research* 2016; 27: 230-235.
4. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 370-377.
5. Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 pa-

tients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 611-617.

**6.** Utsman RA, Epstein JB, Elad S. Budesonide for local therapy of complex oral mucosal immune-mediated inflammatory diseases: case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 11-17.

**7.** Jajarm HH, Falaki F, Sanatkhan M, Ahmadzadeh M, Ah-rari F, et al. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 1475-1480.

**8.** Das A, Panda S. Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidence-based approach. *Indian J Dermatol* 2017; 62: 237-250.

**9.** Varoni EM, Molteni A, Sardella A, Carassi A, Di Candia D, et al. Pharmacokinetics study about topical clobetasol on oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2012; 41: 255-260.

**10.** WHO Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index (updated 2013). ([https://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf))

**11.** British National Formulary. (<https://www.bnf.org>)

**12.** Niedner R. Kortikoide in der Dermatologie. Bremen, Uni-Med, 1998.

**13.** Jacob SE, Steele T. Corticosteroid classes: A quick reference guide including patch test substance and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 723-727.

**14.** Luger T, Loske KD, Elsner P, Kapp A, Kerscher M, et al. Topical skin therapy with glucocorticoids therapeutic index. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 629-634.

**15.** Gual A, Pau-Charles I, Abeck D. Topical corticosteroids in dermatology: from chemical development to galenic innovation and therapeutic trends. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015; 6: 269-274.

**16.** Kutcher AH, Zegarelli EV, Hauptman J, Ragosta JM. Lack of toxicity or side reactions accompanying topical kenalog therapy of oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966; 22: 27-31.

**17.** Eisen D, Griffiths CEM, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet* 1990; 335: 535-536.

**18.** Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CEM, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323: 290-294.

**19.** Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 161-167.

**20.** Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment lichen planus: a review. *Journal of Oral Science* 2008; 50: 377-385.

**21.** Elangovan S. A rethink on the use of topical steroids.

*e-Journal of Dentistry* 2011; 1: 44-45.

**22.** Lehner T, Lyne C. Adrenal function during topical oral corticosteroid treatment. *BMJ* 1969; 4: 138-141.

**23.** Laskaris G. Treatment of Oral Diseases, 2nd ed., Stuttgart, Thieme Publishing Group, 2004.

**24.** Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 704-708.

**25.** Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:61-66.

**26.** Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol* 2017; 131: 69-76.

**27.** Al-Hashimi I, Schifter M, Lochart PB, Wray D, Brennan M, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 25-12.

**28.** Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM. Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen planus. *Oral Diseases* 2016; 22: 140-147.

**29.** Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. *International Journal of Dermatology* 2012; 51: 1371-1378.

**30.** Kia SJ, Shirazian S, Mansourian A, Khodadadi Fard L, Ashnagar S. Comparative efficacy of topical curcumin and triamcinolone for oral lichen planus: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences* 2015; 12: 789-796.

**31.** Sivaraman S, Santham K, Nelson A, Laliytha B, Azhalvel P, et al. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. *J Pharm Bioallied Sci* 2016; 8: 86-89.

**32.** Öztekin C, Taştan K, Öztekin A. Aile hekimliğinde topikal kortikosteroidler. *JTFP* 2015; 6: 70-76.

**33.** Topkarıcı Z. Zorlu oral hastalıklarda güncel tedavi: rekürrent oral aftozis. *Türk Derm* 2012; 46:123-129.

**34.** Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazzo G, Broccoletti R, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 227-233.

- 35.** Xiong C, Li Q, Lin M, Li X, Meng W, et.al. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 551-558.
- 36.** U.S. Food and Drug Administration. ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2002/18498s8lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/18498s8lbl.pdf))
- 37.** Sharma R, Abrol S, Wani M. Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients. *J Dermatol Case Rep* 2017; 11: 5-8.
- 38.** Mahar S, Mahajan K, Agarwal S, Kar HK, Bhattacharya SK. Topical corticosteroid misuse: the scenario in patients attending a tertiary care hospital in New Delhi. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016; 10: 16-20.
- 39.** Saraswat A, Lahiri K, Chatterjee M, Barua S, Coondoo S, et al. Topical corticosteroid abuse on the face: A prospective, multicenter study of dermatology outpatients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 160-166.
- 40.** Hettiarachchi PVKS, Hettiarachchi RM, Jayasinghe RD, Sittheequ M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double- blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. *J Invest Clin Dent* 2017; 8: 12237-12243.