

ASTIMDA İNHİLE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI GÖZ İÇİ BASINCINDA YÜKSELMEME VEYA AÇIK AÇILI GLAUKOMA YOL AÇAR MI?

Hakan GÜNEN*
Cem EVEREKLIÖĞLU**
Selim DOĞANAY**
Mehmet BORAZAN**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA
**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

Yazışma adresi:
Yrd.Doç. Dr. Hakan GÜNEN
Turgut Özal Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

Tel: 0-422-3410660 (10hat)
dahili no:3808

Fax: 0-422-3410728-29

Amaç: Bu çalışmamızda, astımlı hastalarda uzun süreli düşük doz inhale kortikosteroid (KS) kullanımının, göz içi basıncı ve açık açılı glaukom üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 5 yıldan fazla ve günde 1000 mcg/gün'den az dozda inhale KS kullanan ve diğer KS formlarını hiç kullanmamış 35 astımlı hasta alındı. Hasta ve yaşça benzer kontrol gruplarının (n=40) detaylı göz muayeneleri ve göz içi basıncı ölçümleri göz uzmanı tarafından yapıldı. Elde edilen bulgular gruplar içinde, gruplar arasında ve sağ ve sol gözlerde ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama göz içi basıncında hasta grubu (sağ göz =14.2±3.2, sol göz =14.3±3.1 mmHg) ve kontrol grubu (sağ göz =12.9±2.6, sol göz =13.0±2.7 mmHg) arasında fark saptanmadı (p>0.05). Bununla birlikte, hasta grubunda dört hastada (%11.4) göz içi basıncı, 20 mmHg'nin üzerinde idi ve açık açılı glaukom yoktu. Kontrol grubunda yüksek göz içi basıncı saptanmadı (p<0.05).

Sonuç: Uzun süreli düşük doz inhale KS kullanımının, göz içi basıncında genel olarak belirgin yükselmeye yol açmamasına rağmen, KS kullanımına karşı hassas bir astımlı hasta alt grubunda açık açılı glaukoma sebebiyet vermeden yüksek göz içi basıncına neden olduğunu saptadık. Bu tip hastaların önceden saptanabilmeleri ve erken tedavi altına alınabilmeleri için, belli aralıklarla göz muayenesinden geçirilmeleri ve monitörize edilmeleri gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Astım, glaukom, göz içi basıncı

Does inhaled corticosteroid use in asthma lead to ocular hypertension or open-angle glaucoma?

Objective: In our study, we aimed to evaluate the effect of longterm lowdose use of inhaled corticosteroids (CS) on ocular hypertension and open-angle glaucoma.

Material and Methods: The study included 35 patients with asthma using inhaled CS in a dose less than 1000mcg/day for longer than 5 years who never utilised other forms of CS. Detailed eye examination and measurement of intra-ocular pressure of the patients and age matched control group (n=40) were performed by an ophthalmologist. Findings obtained were evaluated by comparing within the same group and between the groups separately for right and left eyes.

Results: Regarding the mean intra-ocular pressure, there was not any statistically significant difference (p>0.05), between patients (right eye=14.2±3.2, left eye=14.3±3.1 mmHg) and control group (right eye=12.9±2.6, left eye=13.0±2.7 mmHg). However, in four asthmatic patients (11.4%), intra-ocular pressure was higher than 20 mmHg without open-angle glaucoma. High intra-ocular pressure was not detected in the control group (p<0.05).

Conclusions: Although longterm low dose use of inhaled CS does not lead to an increase in mean intra-ocular pressure in general, it leads to ocular hypertension without causing open-angle glaucoma in a subgroup of asthmatic patients sensitive to CS use. To diagnose and treat such patients early, we think that they should undergo eye examinations and be monitored at certain intervals.

Key words: Asthma, glaucoma, intra-ocular pressure

Bronşial astım tedavisinde son 30 yıldır kullanılan inhale kortikosteroidler (KS) sayesinde astım semptomlarının etkin ve minimal yan etki insidansı ile kontrol altına alınabilmesi mümkün olabilmektedir.^{1,2} Bununla birlikte yeni piyasaya sürülen eskiye göre çok daha güçlü inhale KS preparatları yakın

zamana kadar üzerinde çok fazla durulmayan sistemik yan etkiler konusunu gündeme getirmiştir. İn hale KS preparatlarının ne sıklıkla sistemik yan etkilere yol açtığı sorusu astımlı hastaların ara ara da olsa zorunlu olarak sistemik KS kullanıyor olmaları nedeniyle kesin olarak bilinmemektedir.

İnhale KS preparatlarının yaşlılarda osteoporoz, hassas kişilerde hipotalamo-pituiter-adrenal aksın baskılanması, posterior subkapsuler katarakt oluşumu ve çocuklarda büyümenin gecikmesi gibi komplikasyonlarının olduğu bilinmektedir.³⁻⁵ Uzun süreli sistemik KS kullanımında sıkça ortaya çıkan göz içi basıncında artış veya açık açılı glaukom patolojilerinin inhale KS kullanan hastalarda ne sıklıkla görüldüğünü araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur.^{6,7}

Klinik çalışmamızda sistemik KS kullanım öyküsü olmayan ve 5 yıldan uzun süredir düşük doz inhale KS'lerle tedavi gören astımlı hastalardaki göz içi basıncı ve açık açılı glaukom insidansını kontrol grubuyla karşılaştırarak bu patolojilerle sadece inhale KS kullanımında ilişki olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOT

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Aralık 1999 – Mart 2000 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran toplam 35 hafif astımlı hasta dahil edildi. Hastaların tamamı 1000 mcg/gün'den düşük doz inhale KS'yi 5 yıldan uzun süredir kullanıyordu. Ayrıca; göz içi basıncında artış veya açık açılı glaukomu tek başına olan hastalar, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, göz travması, geçirilmiş göz ameliyatı öyküsü olan astımlı hastalar ile herhangi bir hastalık (allerjik rinit, egzama, romatizma vs.) nedeni ile daha önce kısa veya uzun süreli KS (sistemik, topikal veya intranasal) kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların daha önce hiç sistemik KS kullanmadığı sonucuna dosya ve sağlık karnesi kayıtlarındaki bilgilerden, kişisel ve akrabalarından alınan ilaç anamnezlerinden ve akut atak nedeni hiç acile başvurmamış olmaları ile varıldı. Hastaların ve kontrol grubunun (n=40) detaylı göz muayeneleri ve aplanasyon tonometresi ile yapılan göz içi

basıncı ölçümleri göz uzmanı tarafından ve aynı saatte (sabah 11.00'de) yapıldı. Sağ ve sol göz içi basıncı değerleri ile göz muayene bulguları ayrı ayrı kaydedildi. Daha sonra inhale KS kullanan astımlı hasta grubunun göz muayenesi sonuçları kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar, ortalama \pm standard sapma (ort \pm sd) olarak verilmiştir. Her iki grubun ortalama sağ ve sol göz içi basınçları önce kendi aralarında daha sonra da gruplar arasında student-t testi ile karşılaştırıldı. Yüksek göz içi basıncı insidansı ile inhale KS kullanımı arasındaki ilişki Fisher'in Kesin Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. 0.05'ten küçük P değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Astımlı hastaların (K=20, E=15) yaş ortalaması 42.8 ± 13.4 yıl, kontrol grubunun (K=23, E=17) yaş ortalaması ise 40.8 ± 15.1 yıl bulundu ($p > 0.05$). Astımlı hasta grubu ortalama 7.3 ± 2.5 yıldır 478 ± 173 mcg/gün dozunda inhale KS kullanıyordu. Aplanasyon tonometresi ile yapılan muayenelerin sonucunda, astımlı hasta grubunun ortalama sağ ve sol göz içi basınçları sırasıyla 14.2 ± 3.2 mmHg ve 14.3 ± 3.1 mmHg ölçülürken, bu değerler kontrol grubunun ortalama sağ ve sol göz içi basıncı değerleri olan 12.9 ± 2.6 mmHg ve 13.0 ± 2.7 mmHg değerleri ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında ve grupların kendi içerisinde sağ ve sol gözler arasında istatistiki olarak bir fark saptanmadı (Tablo 1) ($p > 0.05$).

Bununla birlikte yüksek göz içi basıncı olarak kabul edilen 20 mmHg'nin üzerindeki basınç değerlerine astımlı hasta grubunda 4 hastada (%11.4) rastlanırken, kontrol grubunda 20 mmHg'nin üzerinde göz içi basıncı değerine rastlanmadı ($p < 0.05$). Tüm hastaların ve kontrol grubunun yapılan detaylı göz muayenelerinde, bazı hastalarda yüksek göz içi basıncı ölçülmüş olmasına rağmen, açık açılı glaukom yönünde bir bulgu elde edilmedi.

Tablo 1. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunun göz içi basınçlarının karşılaştırılması

	Sağ göz	Sol göz	P değeri
Astımlı hastalar (n=35)	14.2 ± 3.2 (mmHg)	14.3 ± 3.1 (mmHg)	> 0.05
Kontrol grubu (n=40)	12.9 ± 2.6 (mmHg)	13.0 ± 2.7 (mmHg)	> 0.05
P değeri	> 0.05	> 0.05	

TARTIŞMA

Bazı astımlı hastaların nadiren, bazılarının ise sıkça akut alevlenmeler nedeni ile sistemik KS kullanıyor olmalarından dolayı bugüne kadar yapılan araştırmaların hiçbirisinin sonuçları, sadece inhale KS kullanımına bağlı sistemik yan etkilerin ne oranda ortaya çıktığını kesin olarak ortaya koyamamıştır.^{1,4} KS içeren göz damlaları ve losyonların göz içi basıncında artışa veya açık açılı glaukoma yol açması yaygın olarak bilinen yan etkilerdir.^{8,9} İn hale KS kullanımına bağlı olarak da belirtilen yan etkilerin ortaya çıkabileceği yakın zamana kadar göz ardı edildiğinden, bu konu üzerinde yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.^{6,7}

KS kullanımının hangi mekanizmalarla göz içi basıncında artışa veya açık açılı glaukoma yol açtığı kesin olarak bilinmemekle beraber, trabeküler hücrelerin yüksek oranda KS reseptörleri içermelerinden dolayı bu hücrelere bağlanan KS'nin, bazı araştırmacılar tarafından glikozaminoglikanların metabolizmasını inhibe ederek, bazılarında göre ise ekstraselüler matriks içerisindeki kollajen, elastin ve fibronektin miktarını artırarak trabeküler yapıyı bozduğu ve böylece aköz sıvının akışını engellediğini belirtilmektedir.^{8,10} Garbe ve arkadaşlarının⁷ yaptığı çalışmanın sonuçları 3 aydan daha uzun süreli ve 1000 mcg/gün'den yüksek dozda inhale KS kullanımının yüksek göz içi basıncı ve açık açılı glaukom insidansında artışa yol açtığını göstermiştir. Diğer taraftan bu kadar yüksek dozda inhale KS kullanan hastalar aynı zamanda çok sık olarak akut atak geçiren orta persistan astımlı hastalardır ve hasta anamnezlerinde hiç sistemik KS kullanmadıkları belirtilse de bu bilgilerin kesin olarak güvenilir kabul edilemeyeceği çalışmanın yazarları tarafından da itiraf edilmiştir.⁷

Çalışmamızın önceki çalışmalardan en önemli farkı ise, çalışmaya dahil edilen hastaların daha homojen ve sistemik KS'ye nispeten çok daha az ihtiyaç duyan ve bu nedenle de sistemik KS kullanmama öyküsü daha güvenilir kabul

edilebilecek bir grup olan hafif astımlı hastalar olmasıdır. Hastalarımızın hepsi 1000 mcg/gün'den az inhale KS kullanmakla birlikte, bazı çalışmalarda göz patolojilerinin oluşumunda daha önemli bir faktör olarak kabul edilen⁴ kümülatif etki komponentini de göz önünde bulundurarak 5 yıldan uzun süredir inhale KS kullanan hastalar seçildi. Bulgularımız, genel anlamda inhale KS kullanımının göz içi basıncında artışa yol açmamasına rağmen ($p>0.05$), KS kullanımına karşı hassas bazı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında açık açılı glaukoma sebep olmaksızın istatistiki olarak anlamlı derecede göz içi basıncını yükselttiğini göstermiştir ($p<0.05$). Ayrıca inhale KS'nin sağ ve sol göz üzerine yaptığı etkiler açısından fark saptanmamıştır (Tablo 1), ($p>0.05$).

Bugün için KS kullanımına ve buna bağlı komplikasyon gelişimine karşı genetik yatkınlığı olan hastaların önceden saptanabilmesine yönelik hassas bir test olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda sabah erken bakılan plazma kortizol düzeylerindeki baskılanmanın bu yönde bir monitörizasyon testi olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir.¹ Böyle hastaların daha yakın takibi ile bu tip patolojilerin ortaya çıkması durumunda tedavilerinde daha düşük doz inhale KS içeren kombinasyonların kullanılması veya ileri patolojiler ortaya çıkmadan erken safhada direk göz içi basıncını düşürecek tedavi alternatiflerinin denenmesi ilk akla gelen seçeneklerdir.

Sonuç olarak, düşük dozda bile olsa uzun süreli inhale KS kullanımının bir grup astımlı hastada açık açılı glaukoma sebep olmaksızın göz içi basıncında yükselmeye neden olduğunu saptadık. Bu tip hassas hastaların belli aralıklarla göz muayenelerinin yapılarak veya sabah kortizol düzeylerindeki baskılanmaların saptanması yoluyla önceden belirlenmesi ve daha yakın takip edilmesi ile yan etkilerin ortaya çıkması durumunda erken dönemde tedavi edilmelerinin mümkün olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:S1-26.
2. Sorkness CA. Establishing a therapeutic index for inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S52-64.
3. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11:1167-77.
4. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *New Eng J Med* 1997; 337:8-14.
5. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth BJ. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Thorax* 1996; 51:262-6.
6. Dreyer EB. Inhaled steroid use and glaucoma. *N Eng J Med* 1993; 329:1822-3.
7. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and risk of ocular hypertension and open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277:722-7.
8. Skuta GL, Morgan RK. Corticosteroid-induced glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. St Louis: Mosby-Year Book Inc; 1996:1177-88.
9. Armaly MF. Corticosteroid glaucoma. In: Carns JE, ed. *Glaucoma*. London: Grune & Stratton; 1986:697-710.
10. Kass MA, Johnson T. Corticosteroid-induced glaucoma. In: Rich R, Shields MB, Krupin T, eds. *The Glaucomas*. St Louis: Mosby-Year Book Inc; 1989:161-8.