



ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN TOPIKAL NAZAL KORTİKOSTEROİDLERİN GÖZ İÇİ BASINCINA ETKİSİ

EFFECT OF TOPICAL NASAL CORTICOSTEROIDS USED FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS TO THE INTRAOCULAR PRESSURE

Dr. Pelin TANER*, Dr. Nuray BAYAR**,
Dr. Cengiz AKARSU*, Dr. Can KOÇ**

ÖZET

Allerjik rinit sık tekrarlayan ve tedavisi uzun sürebilen bir hastalıktır. Allerjik rinit tedavisinde topikal nazal kortikosteroidler önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda inhaler/nazal kortikosteroidlerin göz içi basıncında artmaya yol açabildiğine yönelik çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmada allerjik rinit tedavisinde yeni bir seçenek olarak sunulan mometazon furoat ile daha önce piyasaya sürülmüş olan budesonid'in göz içi basıncı üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri araştırılmıştır. Allerjik rinit nedeniyle, 6 hafta süre ile mometazon furoat tedavisi verilen 29 olgu ile budesonid tedavisi verilen 20 olgu göz içi basıncı değişiklikleri yönünden ortalama 50 gün (40-58 gün) izlendi. Her iki gruptaki olguların göz içi basınçları ilaç tedavisi başlanmadan önce, 6 haftalık tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden sonraki 1. ayda ölçüldü. Heriki grupta (Mometazon furoat ve budesonid) tedavi öncesi ve sonrası; ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. aydaki kontrolde; ve gruplar arasında tedavi öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 1. ayda ölçülen göz içi basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgular ışığında, allerjik rinit tedavisinde 6 hafta süre ile uygulanan topikal nazal kortikosteroidlerin, göz içi basıncında artışa yol açmadıkları düşünüldü.

Anahtar Sözcükler : Allerjik rinit, topikal nazal kortikosteroid, göz içi basıncı.

SUMMARY

Allergic rhinitis is characterized by recurrent episodes. Long duration of treatment is often needed. The topical nasal corticosteroids are important in the management of allergic rhinitis. Recently, it was reported some studies that topical nasal corticosteroids may cause to increase in the intraocular pressure (IOP). The aim of this study is to evaluate the short and long time effects of momethasone, which is a new drug used for the treatment of allergic rhinitis, and budesonid, on the intraocular pressure. Twenty nine patients were treated with momethasone furoate and 20 patients were treated with budesonid for 6 weeks. The mean follow-up time to evaluate the changes in the IOP was 50 days (40-58 days). There was no difference between the groups with regard to age, gender and pretreatment IOP. Just after the treatment of allergic rhinitis and one month later, the IOPs were compared to pretreatment IOP's in both groups and no statistically significant differences were found. We also, compared the pretreatment, just after the treatment and one month later after the treatment IOP values between the groups; and no statistically significant differences were found. We concluded that the steroids used nasally as long as one month during allergic rhinitis did not cause to increase in the IOP.

Key Words : Allergic rhinitis, nasal corticosteroids, intraocular pressure.

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A. D. KIRIKKALE

** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları A. D. KIRIKKALE

Çalışmanın Yapıldığı Klinik(ler) : Kırıkkale Üniv. TF. KBB ve Göz Hast. Kliniği

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih : 13.02.2001

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih : 26.05.2001

Yazışma Adresi : Dr. Pelin TANER, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
A.D. KIRIKKALE



GİRİŞ

Topikal etki gösteren, sistemik emilimi düşük kortikosteroidlerin geliştirilmesi, bu ilaçların terapötik etkilerinden faydalanırken, yan etkilerini en az düzeyde tutmayı mümkün kılmıştır. Günümüzde inhaler/nazal kortikosteroidler astım bronşiale ve allerjik rinit tedavisinde önemli bir yer tutmakta ve kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır. 1993 yılında yayınlanan bir çalışmada yılda 8 milyonun üzerinde inhaler/nazal kortikosteroid reçete edildiği belirtilmiştir (10). Son yıllarda inhaler ve nazal kortikosteroidlerin göz içi basıncında artmaya ve glokoma yol açabildiğine yönelik çalışmalar yayınlanmaktadır (4, 6, 10).

Allerjik rinitli hastaların nazal kortikosteroidleri kullanma süresi allerjik astımlı hastalara kıyasla daha kısa olduğundan, bu tedaviye bağlı yan etki gelişme olasılığının da düşük olduğu öngörülebilir. Buna rağmen, KBB polikliniklerine başvuran allerjik rinitli olgu sayısının ve bu hastalara yönelik nazal kortikosteroid reçete oranlarının dikkat çekici boyutta olduğu gözlenmektedir (8). Bu faktörün yanısıra; ülkemizdeki önemli sağlık sorunlarından biri olan, reçetesiz ve hekim kontrolü dışında ilaç kullanma alışkanlığı da göz önüne alınırsa, allerjik rinitli olguların bu ilaçların yan etkilerine maruz kalabilecekleri düşünülebilir. Bu nedenle bu hastalara önerilen kısa süreli nazal kortikosteroid tedavilerinde meydana gelebilecek göz içi basıncı değişimlerini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla, allerjik rinit tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan mometazon furoat ile daha önce piyasaya sürülmüş olan budesonidin, göz içi basıncı üzerindeki kısa ve uzun dönem etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2000- Kasım 2000 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları A. D. ' da allerjik rinit tanısı almış ve son bir yıl içinde herhangi bir nedenle sistemik, inhaler ya da topikal göz damlası şeklinde kortikosteroid tedavisi almamış, yaşları 17- 37 arasında değişen 67 olgu çalışma kapsamına alındı. Tüm hastaların anamnezleri alındı. Allerjik rinit semptomlarının başlama zamanı, süresi, sigara alışkanlığı sorgulandı. Allerjik rinitin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için tüm hastalara paranasal sinüs grafisi çekildi. Tüm olgular, topikal nazal steroid başlanmadan önce Göz Hastalıkları A. D. 'da muayene edildiler. Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçüldü; ön segment muayenesi, Applanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, pupil dilatasyonunu takiben arka segment muayenesi yapıldı. Optik sinir başının özellikleri, cup/disk oranları kayıt edildi. Ailevi glokom hikayesi olan olgular, 4 D'nin üzerinde myopisi olan olgular, diabetes mellitus gibi sistemik bir hastalığı olan ve 5 adet/gün'den fazla sigara içme alışkanlığı olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların 18'i düzenli kontrollere gelmemeleri nedeniyle çalışma kapsamı dışında bırakıldı. İlacını düzenli olarak kullanan ve düzenli olarak kontrollere gelen 49 olgunun randomize seçilen birer gözü

çalışma kapsamına alındı. Olgular iki gruba ayrıldı. 29 hastadan oluşan 1. gruba mometazon furoat (Nasonex®) 1x2puff (200 microgram/gün) dozda; 20 hastadan oluşan 2. gruba budesonid (Rhinocort Aqua®) 2x2 puff (50 microgram) dozda, 6 hafta süre ile uygulandı. Olguların göz içi basıncı ölçümleri, ilaç başlanmadan önce, 6 haftalık tedavinin bitiminde ve ilaç kesildikten sonraki 1. ayda muayene edildi. Göz içi basıncı ölçümlerinin sabah ve aynı saatlerde yapılmasına özen gösterildi.

İstatistiksel değerlendirme için, SPSS (9.0) istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

Mometazon furoat tedavisi verilen 1. gruptaki hastaların 16'sı kadın, 13'ü erkek; budesonid tedavisi verilen 2. gruptaki olguların ise 11'i kadın, 9'u erkekti. Olguların genel özellikleri, gerek mometazon furoat ve gerekse budesonid tedavileri öncesi, 6 haftalık tedavi bitimi ve tedavi bitiminden sonraki 1. ayda ölçülen göz içi basıncı değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İzlem süresi 40-58 gün arasında değişmekteydi (ortalama 50 gün). Anizotropik ambliopi saptanan 2 olgu dışında diğer olguların tümünde görme keskinliği tashihle tamdı. İzlem süresince hiçbir olguda görme azalması saptanmadı. Oftalmik muayenede 23 olguda allerjik konjonktivit, 2 olguda pterijium saptandı. Allerjik konjonktivit saptanan olgulara 1-3 ay süre ile topikal mast hücre stabilizatörü ilaçlar uygulandı.

TABLO 1 : Olguların Temel Özellikleri ve Göz İçi Basıncı Değişimleri

ÖZELLİKLER	GRUP-1 (MOMETAZON	GRUP-2	P-DEĞERİ
	FUROAT)	(BUDESONİD)	
Yaş (Yıl)	24.75±4.00	25.95±6.36	0.78 ^{3*}
Cins			1.00 [•]
Erkek	13	9	
Kadın	9	11	
Tedavi Öncesi GİB	17.03±2.19	16.95±2.08	0.893 ^{3*}
Tedavi Sonrası GİB	16.86±2.08 ^{†*}	16.50±1.67 ^{††*}	0.495 ^{3*}
1.Ay Kontrol GİB	16.93±1.55 ^{‡*}	16.65±1.75 ^{‡‡*}	0.558 ^{3*}

* t-test

• Fisher's Exact test

³ Mometazon furoat ve budesonid grupları arasında istatistiksel karşılaştırmaya ilişkin p değeridir

† Tedavi öncesi ile tedavi sonrası GİB arasında istatistiksel fark saptanmadı (P=0.562)

†† Tedavi öncesi ile tedavi sonrası GİB arasında istatistiksel fark saptanmadı (P=0.259)

‡ Tedavi sonrası 1. ay kontrolünde ölçülen GİB tedavi öncesindeki değerden farklı değildi (P=0.712)

‡‡ Tedavi sonrası 1. ay kontrolünde ölçülen GİB tedavi öncesindeki değerden farklı değildi (P=0.453)

Göz içi basıncı 1. grupta nazal kortikosteroid başlanmadan önceki ilk muayenede 17.03±2.19 olarak saptandı. 6 haftalık tedavi sonrasında 16.86±2.08, tedavi bittikten 30 gün sonraki muayenede ise 16.93±1.55 düzeyindeydi. 2. Grupta yer alan olgularda ise budesonid tedavisi başlanmadan önceki ortalama göz içi basıncı değeri 16.95±2.08 olarak saptandı. 6 haftalık tedavi sonrasında 16.50±1.67, tedavi bittikten 30 gün sonraki muayenede ise 16.65±1.75 düzeyindeydi.

1. grupta (Mometazon furoat) tedavi öncesi ve sonrası



($p=0.562$); ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. gündeki kontrolde ($p=0.712$) göz içi basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde 2. grupta (Budesonid) tedavi öncesi ve sonrası ($p=0.259$); ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. gündeki kontrolde ($p=0.453$) göz içi basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mometazon furoat ve budesonid grupları arasındaki karşılaştırmada da, tedavi öncesi ($p=0.893$), tedavi sonrası ($p=0.495$) ve tedavi sonrası 30. gündeki kontrolde ($p=0.558$), göz içi basınçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

İnhaler ve nazal kortikosteroidler, allerjik astım ve allerjik rinit tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. İnhaler ve nazal kortikosteroidler, nazal ve orofarengeal mukozadan emilerek sistemik dolaşıma geçerler ve yıkıma uğramadan önce hedef doku göze de ulaşırlar. İlaçların yıkımı karaciğer ya da böbrekler aracılığıyla olmaktadır (14).

Kortikosteroidlere bağlı glokom, her yaş grubunda ve her iki cinsiyette de gelişebilmektedir. Özellikle göze topikal kortikosteroid kullanımının glokoma yol açabildiği önceden beri bilinmektedir (1, 3, 11, 15-17). Sistemik alınan kortikosteroidlerin, oftalmik steroidler kadar belirgin oranlarda katarakt ve glokoma yol açmadığı bilinmekle birlikte tedavi süresi ve dozuna bağlı olarak bu yan etkilerin gelişebileceği de belirtilmektedir (18). Kortikosteroidlerin glokom oluşturma mekanizması değişik teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Trabeküler ve ön uveal dokularda yüksek düzeyde kortikosteroid reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Kortikosteroidlerin bu reseptörlere bağlanarak, dokularda glukozaminoglikan birikimine yol açtığı ve bu biomoleküllerin su tutucu özellikleri dolayısıyla da bu bölgelerde ödem oluştuğuna dikkat çekilmektedir. Oluşan ödem nedeniyle aköz dışı akımı azalmaktadır. Bir diğer görüşe göre de kortikosteroidlerin dışı akımı artıran biomoleküller olan, PG E2 ve F2 alfa'nın, trabeküler üretimini ve trabeküler endotel hücrelerinin fago-sitöz aktivitelerini baskılaması ve bu şekilde trabeküler dışı akımın azalması söz konusudur (13). Steroid glokomu, klinik olarak primer açık açılı glokomun özelliklerini taşır. Kortikosteroidlerin kesilmesi ile birlikte göz içi basıncı yüksekliğinin geri dönüşlü olması önemlidir. Göz içi basıncı, kortikosteroidlerin kesilmesine rağmen, normal düzeylere düşmüyorsa glokoma yönelik medikal ya da cerrahi tedavi yöntemlerine başvurulabilmektedir (1).

Oftalmik uygulanan kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında inhaler ve nazal kortikosteroidlerin oldukça düşük yan etki potansiyeli olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda inhaler ve nazal kortikosteroidlerin, sistemik emilimi sonucunda oküler hipertansiyon ve glokoma yol açabileceğine yönelik bazı çalışmalar yayınlanmıştır (4, 6, 10). Opatowski ve ark (10)'nın çalışmasında inhaler kortikosteroid

olarak beklametazon tedavisi almış olan 3 olguda göz içi basıncında yükselme olduğu ve bu nedenle nazal ya da inhaler steroid tedavisi alan hastalara düzenli göz muayenesi yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Garbe ve ark (6) tarafından, 1997 yılında yapılan bir çalışmada, 1987-1994 yılları arasında 66 yaş ve üzerindeki; yeni tanı almış oküler hipertansiyonlu ve glokomlu 9793 olgu ile aynı yaş grubundaki rastgele seçilmiş glokom ya da oküler hipertansiyonu olmayan 38325 kontrol olgusu incelenmiştir. Olguların glokom geliştirme olasılıkları cinsiyet, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon ve inhaler ya da nazal steroid kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada hastaların kullandıkları inhaler steroidlerin flunisolid, beklametazon, budesonid, triamsinolon; nazal steroidlerin ise bunlara ek olarak flutikazon olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak 3 ay ve daha uzun süre ile flunisolid veya buna eşdeğer diğer inhaler/nazal kortikosteroid alan olgularda glokom gelişme olasılığının daha yüksek olduğu ve bu tip olgularda göz içi basıncı kontrollerinin yapılması gerekliliği vurgulanmıştır. Erkin ve ark (5) çalışmasında da allerjik astımlı ve inhaler steroid olarak 200 mikrogram /gün budesonid veya 100 mikrogram/gün flutikazon tedavisi alan 17 olgu ortalama 9.9 ay izlenmiştir. Bu olgularda anlamlı göz içi basıncı yüksekliği saptanmadığı, ancak bir olguda glokomatöz görme alanı değişikliği saptandığı belirtilmiştir. Çalışmada inhaler ya da nazal kortikosteroid tedavisi alan olgulara düzenli göz muayenesi ve gerek duyulan olgulara görme alanı yapılması önerilmiştir.

Bu görüşlerin aksine inhaler ve nazal kortikosteroidlerin göz içi basıncında artışa yol açmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Öztürk ve ark (12)'nin çalışmasında, endoskopik sinüs cerrahisi yapılmış ve ameliyat sonrasında 3-19 ay boyunca budesonid ya da beklametazon kullanmış olan 26 hasta izlenmiş ve bu olgularda anlamlı göz içi basıncı yüksekliği saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da gerek mometazon furoat ve gerekse de budesonid tedavisi alan hastaların göz içi basınçları, tedavi başlanmadan önce, tedavi bitiminde ve tedavi sona erdikten 30 gün sonra ölçülmüş, bu değerler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Glokom için önemli risk faktörleri olarak heredite, sistemik hipertansiyon, 60 yaş ve üzerinde olmak, aksiyel miyopi, göze topikal kortikosteroid kullanımı, diabetes mellitus ve sigara içimi sayılmaktadır (7, 13). Macris (9), ileri yaşın glokom için başlı başına bir risk faktörü olması dolayısıyla, inhaler ve nazal kortikosteroidlerin, göz içi basıncı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların daha genç hasta grubunda planlanması gerektiğini vurgulamıştır. Benzer şekilde, Carter ve ark. (2) kronik sigara alışkanlığının da kalp-damar hastalıkları ve sistemik hipertansiyona yol açması nedeniyle, dolaşım yoluyla glokom için bir risk faktörü olduğu ve bu nedenle bu tip bir çalışmada çalışma kapsamına alınacak hastaların, sigara içmeyenlerden seçilmesi gerektiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da, bu faktörler gözönüne alınarak genç

**ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN TOPİKAL NAZAL KORTİKOSTEROİDLERİN GÖZ İÇİ BASINCINA ETKİSİ**

ve sigara içmeyen hasta grubu çalışma kapsamına alınmıştır.

Kortikosteroidlerin yan etkileri, kullanım süresi ve dozuna olduğu kadar kullanılan ilacın cinsi ile de ilgilidir. Budesonid karaciğerden ilk geçişte tama yakın metabolize olmakta ve bu nedenle beklametazon dipropionata kıyasla daha az sistemik ve oküler yan etkiye yol açmaktadır. Daha önceki çalışmalarda, daha önce piyasaya sürülmüş olan Budesonid, Beklametazon dipropionat ve flutikazon incelenmiştir (4, 5, 6, 10, 12). Bizim çalışmamızda ise budesonid ve ek olarak yeni bir topikal nazal kortikosteroid olan mometazon frotat'ın göz içi basıncı üzerindeki etkileri ölçülmüştür. Heriki ilaçla da göz içi basıncı artışı saptanmazken, iki ilaç arasında da göz içi basınçları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda allerjik rinit tedavisinde kısa süreli (6 hafta) uygulanan nazal kortikosteroidler ile göz içi basıncı artışı saptanmamıştır. Bu bulgular eşliğinde nazal kortikosteroidlerin allerjik rinit tedavisinde, önerilen dozlarda uygulandığında göz içi basıncı açısından güvenilir oldukları düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1- ARRING CA. Corticosteroid induced glaucoma. In: Albert DM, Jacobiec FA, eds. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders 1994: 1462-6.
- 2- CARTIER A, MALO JL, GAUTRIN D. Letter to the Editor. JAMA. 1997;277:1930.
- 3- DİKİCİ K, BAŞAR E.%1 lik prednizolon asetat göz damlasının göz içi basıncı üzerine etkisi. Türk Oft Gaz 1993;23:244-6.
- 4- DREYER EB. Inhaled steroid use and glaucoma. N Eng J Med.1993;329:1822-24.
- 5- ERKİN EF, ÇELİK P, İLKER SS, AKIN M. İnhaler steroidlerin oküler yan etkilerinin araştırılması. MN Oftalmoloji 1998;5:10-13.
- 6- GARBE E. Inhaled steroid use and glaucoma. JAMA. 1997;277: 1926-29.
- 7- GEAGOPOULOS G, ANDREANOS D, LIOKIS N, PAPANIKONSTANTINO D. Risk factors in ocular hypertension. Eur J Ophthalmol 1997;7(4);357-63.
- 8- KALYONCU AF. Allerjit Rinitin Türkiye'deki Epidemiyolojisi. Rinitler. Ed: Önerci M. Ankara 1999. Kursan Ofset. PP:83-94.
- 9- MACRIS N. Letter to the Editor. JAMA. 1997; 277:1930.
- 10- OPATOWSKI I, FELDMAN RM, GROSS R, FELDMAN ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. Ophthalmology. 1995;102:177-180.
- 11- ÖZGÜN C, URGANCIOĞLU M, KARAHAN H. Steroid glaukomlu olgular. Türk Oft Gaz 1988;18:147-52.
- 12- ÖZTÜRK F, YÜCETÜRK AV, KURT E, ÜNLÜ HH, İLKER SS:Evaluation of intraocular pressure and cataract formation following the long term use of nasal corticosteroids. Ear Nose Throat J. 1998;77(10):846-51.
- 13- POLANSKI JR, FAUSS DJ, NGUYEN TD. Ophthalmic corticosteroids and steroid glaucoma mechanism. n: Stamper RL, Lee DA eds. Ophthalmology Clinics of North America- New Developments in Glaucoma. Philadelphia:WB Saunders Com,1995:215-28.
- 14- PONTE F, GIUFFRE G, GIAMMANCO R, DARDANONI G: Risk factors of ocular hypertension and glaucoma. The Castellaccia Eye Study. Doc Ophthalmol 1994;85(3):203-210.
- 15- SELDOOS O, MALME M: Effect of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. Thorax 1991;46:891-4.
- 16- SÜREL Z. Steroid glaukomu. In: Haznedaroğlu G, Andaç K, Erbakan G, Pamukçu K, Mentş J, Kaşkaloğlu M eds.XXI. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni. İzmir:Karınca Matbaacılık.1981-13,
- 17- TURAÇLI ME, Irmak E. Vernal konjonktivit nedeniyle lokal kortikosteroid kullanımına bağlı sekonder(iatrojenik) glaukom görülme sıklığı.Türk Oft Gaz 1984;14:78-82.
- 18- URBAN RC, DREYER EB. Corticosteroid-induced glaucoma. Int Ophthalmology Clin 1993;33:135-9.