



## ARAŞTIRMA

# FLUTİKAZON PROPİYONAT NAZAL DAMLA TEDAVİSİNİN GÖZ İÇİ BASINCINA ETKİSİ

Dr. Didem SERİN<sup>1</sup>, Dr. Serap KÖYBAŞI<sup>2</sup>, Dr. Gürsoy ALAGÖZ<sup>1</sup>,  
Dr. Fahrettin YILMAZ<sup>2</sup>, Dr. Şahap KÜKNER<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>İzzet Baysal Tıp Fakültesi, GÖZ, Bolu, Türkiye  
<sup>2</sup>İzzet Baysal Tıp Fakültesi, KBB, Bolu, Türkiye

### ÖZET

Amaç: Flutikazon propiyonat nazal damla tedavisinin göz içi basıncına(GİB) etkisini araştırmayı amaçladık. Yöntem: Nazal polipozis veya allerjik rinit tanısı konularak flutikazon propiyonat nazal damla tedavisi başlanan ve GİB' ni etkileyebilecek sistemik veya oküler hastalığı bulunmayan 49 erişkin hastanın 98 gözü çalışmaya alındı. Tedaviden önce hastaların GİB' ları ölçüldü. Ortalama  $9,53 \pm 2,13$  haftalık tedavi sonrasında GİB ölçümleri tekrarlanarak tedavi öncesi ve sonrası değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bulgular: Tedavi öncesi ve sonrasında GİB değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (sağ ve sol gözler için sırasıyla  $p=0,516$  ve  $p=0,940$ ). Sonuçlar: Çalışmamız flutikazon propiyonat nazal damlanın glokomla ilgili diğer risk faktörleri olmayan hastalarda GİB' nda anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir. Güvenilirliğin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha büyük hasta gruplarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Flutikazon propiyonat, nazal damla, göz içi basınç

### EFFECT OF FLUTICASONE PROPIONATE NASAL DROPS ON INTRAOCULAR PRESSURE

#### SUMMARY

Purpose: We aimed to investigate the effect of fluticasone propionate nasal drops on intraocular pressure. Method: Ninety eight eyes of 49 adult patients who were prescribed fluticasone nasal drops for nasal poliposis or allergic rhinitis and did not have any systemic or ocular risk factors that may affect intraocular pressure were included in the study. Intraocular pressure levels of all patients were measured before the treatment. Intraocular pressure measurements were repeated after an average treatment period of  $9,53 \pm 2,13$  weeks. Pretreatment and posttreatment intraocular pressure values were compared statistically. Results: There was no statistically significant difference between pretreatment and posttreatment intraocular pressure levels ( $p=0.516$  and  $p=0.940$  for the right and left eyes, respectively). Conclusion: Our study demonstrates that treatment with fluticasone propionate nasal drops does not cause a significant change in the intraocular pressure. However, larger groups of patients are required for further evaluation of the risk for increasing intraocular pressure.

Keywords: Fluticasone propionate, nasal drops, intraocular pressure

## GİRİŞ

Nazal polipozis ve allerjik rinit tedavisinde topikal steroidlerin antiinflamatuvar özelliğinden yararlanılmaktadır. Steroidlerin güçlü tedavi edici yönü yanında yan etkilerinin fazla olması, kullanımda dikkatli olmayı gerektirmektedir. Topikal steroidler intranazal yoldan uygulandığında %10-40 oranında nazal mukozadan emilmekte, bu şekilde sistemik steroidlerin yol açtığı bazı istenmeyen etkiler topikal tedavide de ortaya çıkabilmektedir(1). Hidrokortizon, prednizolon ve deksametazonlu nazal damlaların Cushing Sendromu' ndakine benzer bulgulara ve adrenal süpresyona yol açabileceği bildirilmiştir(2). Beklometazon dipropiyonat, mometazon furoat, triamsinolon asetonid, budesonid ve flutikazon propiyonat nazal yoldan kullanılan diğer steroidlerdir. Bu ilaçların nazal yoldan kullanımında böyle güçlü bir yan etki bildirilmemiştir.

Göz içi basıncında (GİB) artış, sistemik steroidlerin ve steroidli göz damlalarının bilinen yan etkilerinden olup, bazı çalışmalarda inhalasyon yoluyla veya nazal yolla kullanılan steroid spreylelerin de bu yan etkiye yol açabileceği söylenmektedir(3-5), ancak flutikazon propiyonat nazal damla ile ilgili böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Steroidlerin GİB' ni arttırıcı etkileri steroidin yapısı, kullanım şekli ve süresi ile kişisel özelliklere bağlı olarak değişir. Kişisel risk faktörleri olarak yüksek miyopi, diyabet, romatoid artrit gibi kollajen doku hastalıkları ve ailesinde ya da kendisinde glokom öyküsü olması sayılabilir. Toplumda steroid kullanımına bağlı %29-36 oranında hafif, %5-6 oranında belirgin GİB artışı görülmektedir. Genellikle potent bir steroid kullanımında 1-2 hafta içinde, daha zayıf steroid kullanımında 3-4 hafta sonra GİB yükselebilir(6).

GİB artışı, görme kaybı ile ilgili olduğu için önemlidir. Glokomda ortaya çıkan retina sinir lifi hasarının etyolojisinde, iskemik ve mekanik teoriler geçerlidir. İskemik teoride damarsal patolojilerle optik sinir başının iskemisi ağırlık kazanmakta, mekanik teoride ise artmış GİB' nin retina sinir

İletişim kurulacak yazar: Dr. Didem Serin, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, GÖZ AD, Bolu, Türkiye, E-mail: serapkoybasi@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 09 Mart 2005, revizyon isteme tarihi : 11 Nisan 2005, yayın için kabul edilme tarihi: 12 Nisan 2005



liflerini direkt olarak hasara uğratması üzerinde durulmaktadır. Böylece retinada gangliyon hücre ölümü gerçekleşir ve optik sinir başında çukurlaşma meydana gelir. Bunların sonucunda görme alanı kayıpları ve körlük ortaya çıkar(7).

Hümör aközün yapımı ile dışa akımı arasındaki denge sayesinde sağlıklı bireylerde GİB 11-21 mm Hg arasında tutulmaktadır. GİB diurnal bir ritim gösterir. Sabah saatlerinde değerler daha yüksek, öğleden sonra ve akşam saatlerinde daha düşük seyredir. Sağlıklı kişilerde bu oynamalar 5 mm Hg civarında olup, hastaların %80'inde en yüksek değerler sabah saat 8 ve 12 arasında izlenir. GİB yükselmesi bu dengenin bozulmasına bağlıdır. Normal GİB'nin üst sınırı 21 mm Hg kabul edilse de, 21 mm Hg'nin üzerindeki basınçlarda her zaman optik sinir hasarı meydana gelmemekte veya 21 mm Hg'dan düşük seyreden değerlerde bazen glokoma bağlı hasar oluşabilmektedir. Ancak GİB düşük tutulan hastalarda görme prognozu daha iyidir. Dengenin zaten bozulduğu, genellikle dışa akıma direncin arttığı glokomlu hastalarda GİB'ndeki artış geçici bile olsa önem kazanır. Steroidler bu dengeyi bozabilen dış faktörlerden biridir; steroide bağlı glokoma hümör aközün dışa akımı azalmıştır(7).

Çalışmamızda nazal polipozis veya allerjik rinit tanısı konulan hastalarda flutikazon propiyonat nazal damla tedavisinin GİB'na etkisini araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza nazal polipozis veya allerjik rinit tanısı konularak flutikazon propiyonat nazal damla tedavisi başlanan 49 hastanın 98 gözü dahil edildi. Çalışma öncesinde hastanemizde etik kurul bulunmadığından etik kurul onayı alınmadı, ancak çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde yürütüldü. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı. Çalışma kapsamına 18 yaşın üstündeki ve GİB'ni etkileyebilecek risk faktörü bulunmayan hastalar dahil edildi. Allerjik rinit ve nazal polipozis tanıları ayrıntılı anamnez ve endoskopik nazal muayeneye dayanılarak kondu. Hastalardan başta hipertansiyon ve diyabet olmak üzere sistemik hastalığı olanlar, herhangi bir ilacı sürekli kullananlar ve ailesinde glokom öyküsü bulunanlar çalışmaya alınmadı. Hastalar tedaviye başlanmadan önce Göz Hastalıkları Kliniği'ne gönderildi. Hastalara GİB dışında, kapak ve orbita muayenesi, görme keskinliği, biyomikroskopi ve oftalmoskopiye içeren oftalmolojik değerlendirme yapıldı. Oftalmolojik muayene sırasında herhangi bir patoloji saptananlar çalışma dışında bırakıldı.

GİB'nin diurnal varyasyonu dikkate alınarak tüm hastaların GİB'ları sabah 9:00-11:00 saatleri arasında ölçüldü. Tüm ölçümler aynı oftalmolog tarafından, Goldmann aplanasyon tonometresi kullanılarak yapıldı. Her hasta için arka arkaya üç ölçüm yapılarak ortalaması hesaplandı ve istatistiksel analizde bu değerler kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi değerleri kontrol değerleri olarak alındı. Çalışma kriterlerine uyan 49 hastaya günde 2 kez 400 µg, toplam doz 800 µg olacak şekilde flutikazon propiyonat nazal damla (Flixonase®, Glaxo Smith Kline, Londra) tedavisi başlandı. Hastaların 4 hafta aralarla KBB kontrol muayeneleri yapıldı. Tedavinin yetersiz görüldüğü olgularda aynı tedaviye devam edildi. Tedavi boyunca herhangi bir nedenle başka ilaç kullanması gereken hastaların bu durumu bildirmeleri istendi. Flutikazon propiyonat tedavisinin kesildiği gün yine aynı saatlerde aynı yöntemle hastaların GİB'ları ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri eşleştirilmiş t testi; sağ ve sol gözler tedavi öncesi ve sonrasında kendi aralarında bağımsız t testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Hastaların 30'u kadın(%61.22), 19'u erkek(%38.78), yaş ortalaması 41,87 ± 16,09 idi. Hastaların ilacı kullanma süresi ortalama 9,53 ± 2,13 hafta olup, 6 ile 13 hafta arasında değişiyordu. Başka ilaç kullanması gerektiği için çalışmadan çıkarılan hasta yoktu. Tedavi öncesi ve sonrası GİB ortalama değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasında GİB değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Sağ ve sol gözler arasında da tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (sırasıyla p=0,751 ve p=0,520).

	Sağ göz	Sol göz
Tedavi öncesi	13,44 ± 2,89	13,26 ± 2,75
Tedavi sonrası	13,66 ± 2,94	13,28 ± 2,94
p	0,516	0,940

**Tablo 1:** Flutikazon propiyonat tedavisi öncesi ve sonrasında ortalama GİB değerleri (ortalama±SD, eşleştirilmiş t testi).

## TARTIŞMA

KBB kliniklerinde topikal nazal steroidler son yıllarda çok yaygın kullanım alanı bulmuştur. Çok sık reçete edilen bu ilaçların geniş bir yan etki profili olabileceği akıldan tutulmalıdır. Endikasyona ve yaşa göre değişmekle birlikte nazal steroidler genellikle sprey şeklinde erişkinde 200 mikrogram/gün olarak uygulanmakta, ancak daha yeni olan damla formu ile flutikazon propiyonatın yüksek dozda kullanımı etkinliği arttırmak üzere önerilmektedir. Bu çalışma nazal damla şeklinde



günde 800 µg uygulanması önerilen flutikazon propiyonatın muhtemel yan etkileri arttırabileceği düşünülmüş ve planlanmıştır. Biz yaptığımız literatür taramasında flutikazon propiyonat nazal damlanın GİB'na etkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

GİB artışı, sistemik ve göz damlası şeklindeki steroidlerin iyi bilinen bir yan etkisi olmakla birlikte, nazal sprey veya inhalasyon yoluyla kullanılan steroidlerin bu yöndeki etkisi konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Çeşitli steroid spreyle yapılan birçok çalışmanın sonucu intranazal olarak veya inhalasyon yoluyla kullanılan steroidlerin GİB'na anlamlı etkisi olmadığı yönündedir(8-11). Bu çalışmalarda bir yıllık mometazon furoat nazal sprey, ortalama 9 aylık budesonid nazal sprey, ortalama 9 aylık beklometazon dipropiyonat nazal sprey ve 3 aylık inhalasyon yoluyla budesonid kullanımının GİB'ni değiştirmedeği bildirilmektedir.

Literatürdeki bazı çalışmalar ise topikal steroidlerin GİB'ni arttırabileceğini vurgulamaktadır(3-5,12), ancak bu çalışmalardan sadece Sihota ve ark.'nın çalışmasında flutikazon propiyonat kullanılmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda GİB artışı ve glokom için zaten bir veya birkaç risk faktörü taşıyan hastalar ele alınmıştır. Opatowsky ve ark.'nın çalışmasında beklometazon dipropiyonat kullanan 3 hastada GİB artışı gelişmiş; hepsinde ileri yaş, diyabet veya sistemik hipertansiyon gibi bazı risk faktörleri olduğu saptanmıştır(3). Mitchell ve ark., ailede glokom öyküsü olan hastalarda inhalasyon yoluyla kullanılan steroidlerin GİB artışı veya açık açılı glokom ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir(5). Sihota ve ark. da flutikazon propiyonatın yine risk faktörü bulunan hastalarda GİB'nda artışa yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir(12). Bizim çalışmamıza başka sistemik veya oküler hastalığı olan, başka ilaç kullanan ya da ailesinde glokom öyküsü bulunan hastalar dahil edilmeyerek GİB'ni etkileyebilecek birçok değişkenin ortadan kaldırılması amaçlanmış ve risk faktörü bulunmayan hastalarda intranazal yolla uygulanan flutikazon propiyonat damla tedavisi ile GİB'nda artış saptanmamıştır. Ayrıca GİB'nın diurnal değişiminden etkilenmemek için tüm ölçümler aynı saatlerde yapılmıştır.

Bross-Soriano ve ark. yaptıkları çalışmada çeşitli steroidler içeren nazal spreyle GİB üzerine etkisini araştırmışlar, günde 200 µg flutikazon propiyonat nazal sprey ile 1 yıllık tedavi sonrasında GİB artışı olmadığını belirtmişlerdir(13). Çalışmamızda ise, hastalarımız flutikazon propiyonat tedavisini günde toplam 800 µg olacak şekilde en az

6, en çok 13 (ort. 9,53 ± 2,13) hafta süre ile kullanmış; yani daha yüksek dozla daha kısa sürede kullanılan nazal damla şeklindeki flutikazon propiyonat ile GİB değişikliği görülmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda intranazal yüksek doz flutikazon propiyonatın sistemik veya oküler hastalığı bulunmayan yetişkin bireylerde GİB'na etkisi araştırılmış ve etkisi olmadığı görülmüştür. Hasta sayımız nispeten düşük, ilaç kullanım süresi 9,53 hafta ile sınırlı kalmış olmakla birlikte, çalışmamız flutikazon propiyonat nazal damlanın glokoma yol açabilecek diğer risk faktörleri olmayan hastalarda GİB açısından güvenli bir şekilde kullanılabilirliğine işaret etmektedir. Ancak, güvenilirliğin daha iyi değerlendirilebilmesi için geniş hasta gruplarına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Böylece GİB'ndaki küçük değişimlerin bile önemli olduğu glokom hastalarında flutikazon propiyonat kullanımının güvenilirliği konusunda kesin yorum yapmak mümkün olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. McDonald J. Manifestations of systemic disease of the nose. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3rd ed. St Louis: Mosby, 1998.
2. Michels MI, Smith RE, Hemlich EM. Adrenal suppression and intranasally applied steroids. Ann Allergy 1967;25:569-574. (PMID: 6055708)
3. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. Ophthalmology 1995;102:177-179. (PMID:7862403)
4. Desnoeck M, Casteels I, Casteels K. Intraocular pressure elevation in a child due to the use of inhalation steroids-a case report. Bull Soc Belge Ophthalmol 2001;280:97-100. (PMID:11486469)
5. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. Ophthalmology 1999;106:2301-2306. (PMID:10599661)
6. Yıldırım N. Kortikosteroid glokomu. In: Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS, eds. Glokom, 1. baskı. Ankara: SFN, 2003: 106.
7. Tasman W, Jaeger E, Duane S. Foundations of Clinical Ophthalmology, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1996.
8. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S54-58. (PMID:11449207)
9. Öztürk F, Yücutürk 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 1998;77:846-851. (PMID:9818537)
10. Samiy N, Walton DS, Dreyer EB. Inhaled steroids: effect on intraocular pressure in patients without glaucoma. Can J Ophthalmol 1996;31:120-123. (PMID:8743219)



11. Duh MS, Walker AM, Lindmark B, Laties AM. Association between intraocular pressure and budesonide inhalation therapy in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:356-361. (PMID:11101175)
12. Sihota R, Dada T, Rai HK. Fluticasone propionate raises intraocular pressure in susceptible individuals. *Indian J Ophthalmol* 2004;52:170-171. (PMID:15283229)
13. Bross-Soriano DB, Milver CH, İdi JS, Gomez JRA, Del Toro RA, Escobar GB. Effects of three nasal topical steroids in the intraocular pressure compartment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:187-191. (PMID:14990914)