

BRONŞİAL ASTIMDA İNHALE STERÖİD KULLANIMINA BAĞLI POSTERIOR SUBKAPSÜLER KATARAKT OLUŞUMU

Hakan GÜNEN*
Cem EVEREKLIÖĞLU**
Özkan KIZKIN*
Selim DOĞANAY**

ÖZET

Çalışmamızda uzun süreli düşük doz inhale kortikosteroid (KS) kullanan bir grup hafif astımlı hastadaki Posterior Subkapsüler Katarakt (PSK) insidansını saptamayı amaçladık.

Çalışmaya 1000 mcg/gün'den az dozda 5 yıldan uzun süredir inhale KS kullanan 45 hafif astımlı hasta dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldılar. Birinci grup (n=20) eldeki dosya kayıtları ve ilaç anamnezleri ile hiç sistemik KS kullanmadığı sonucuna varılan hastalardan; 2. grup (n=25) ise ara ara sistemik KS kullanan hastalardan oluştu. Hastaların göz muayeneleri slit-lamp yöntemi ile göz uzmanınca yapıldı. Daha sonra göz muayene bulguları grupların kendi arasında ve yaşça benzer sağlıklı 27 kişiden oluşan kontrol grubununkiyle karşılaştırıldı.

Göz muayenesi sonuçlarına göre 1. gruptaki 1 (%5), 2. gruptaki 7 (%28) ve kontrol grubundaki 1 hastada (%3.7) PSK saptandı. 1. grupta kontrol grubu arasında fark saptanmazken ($p>0.05$), 2. gruptaki PSK insidansı her iki gruba göre de anlamlı derecede fazla idi [$(p<0.05)$ ve $(p<0.01)$].

Çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uzun süreli yalnızca düşük doz inhale KS kullanımına bağlı PSK insidansında artış saptanmamış, ancak inhale KS kullanımı ile birlikte arada sistemik KS kullanan astımlı hastalarda PSK

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

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

Yazışma adresi:

Dr. Hakan GÜNEN: Turgut Özal Mah. (SSK Lojmanları Yanı) Akasya Sitesi A-Blok No:5 MALATYA
Tel: 0-422-3410660 (10hat) dahili no:3808
Fax: 0-422-3410728-29

insidansı yüksek bulunmuştur. Biz tedavilerinde zaman zaman sistemik KS kullanılan astımlı hastaların belli aralıklarla göz muayenesinden geçirilerek PSK gelişimi başlayanlarda sistemik KS ihtiyacını azaltacak tedavi alternatiflerinin denenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Astım, katarakt, inhale kortikosteroidler

SUMMARY

DEVELOPMENT OF POSTERIOR SUBCAPSULAR CATARACT DUE TO USE OF INHALED STEROIDS IN BRONCHIAL ASTHMA

In our study, we aimed to search for the incidence of posterior subcapsular cataract (PSC) in a group of mild asthmatic patients using low dose inhaled corticosteroids (CS) for along time.

The study included mild asthmatic patients utilising an inhaled CS dose less than 1000 mcg/day for more than 5 years. Patients were grouped into two. The first group (n=20) comprised the patients who did not use any systemic CS according to their file records and drug history; the second group (n=25) comprised the patients who used systemic CS time by time. The patients' eye examination was performed with slit-lamp method by an ophthalmologist. Later on the findings from their examination were compared between each other and that of the control group including 27 age matched healthy people.

Their eye examination revealed PSC in 1 patient (5%) in the first group, 7 patients (28%) in the second group and 1 patient (3.7%) in the control. There was no statistically significant difference between the first group and the control ($p>0.05$) but the incidence of PSC in the second group was significantly higher than both of the other two groups [$(p<0.05)$ and $(p<0.01)$]. The results of the study revealed that the use of low dose inhaled CS alone for a long time did not increase the incidence of PSC in comparison with the control group but the incidence of PSC was found higher in asthmatic patients utilising systemic CS time by time together with inhaled CS. We think that the asthmatic patients, in the treatment of whom systemic CSs are used time by time, should be checked with eye examination in certain intervals and new treatment alternatives to be tried to decrease the need for systemic CS, if the initial changes due to PSC are detected.

Key words: Asthma, cataracts, inhaled corticosteroids

GİRİŞ

Sistemik kortikosteroid (KS) kullanımına bağlı posterior subkapsüler katarakt (PSK) gelişimi çok iyi bilinen bir patolojik oluşumdur (1,2). Astımlı hastaların tedavisinde primer ilaç olarak kullanılan inhale KS'lere bağlı olarak PSK meydana gelişmesi riski üzerinde ise halen tartışmalar devam etmektedir (3-9). Astım hastalığının doğal seyri esnasında, bazen de sıkça ortaya çıkan akut alevlenmeler nedeniyle kullanılan sistemik KS'ler sadece inhale KS kullanımına bağlı PSK gelişmesi riskinin belirlenmesini bugüne kadar imkansız kılmıştır. Daha önce yapılan çalışmaların hiçbirisinin sonuçları tatminkar olmayıp, belirgin şekilde birbirleriyle çelişmektedir (4-8). Bu araştırmalardaki hasta gruplarının ve hastalık sürelerinin heterojen olmaları ile çoğunlukla sistemik KS kullanımına sıkça ihtiyaç duyan yüksek doz inhale KS kullanan hastalardan oluşmaları çalışmaların sonuçlarını ciddi şekilde eleştiriye açık bırakmaktadır.

Biz çalışmamızda sistemik steroid kullanımına ihtiyacı en az olan ve 5 yıldan uzun süredir düşük doz inhale KS'lerle tedavi gören hafif astımlı hastalardaki PSK gelişmesi insidansını kontrol gruplu olarak araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Temmuz-Kasım 1999 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran toplam 45 hafif astımlı hasta dahil edildi. Hastaların 1000 mcg/gün'den düşük doz inhale KS'yi 5 yıldan uzun süredir kullanmaları çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak kabul edildi. Herhangi bir şekilde katarakta predispozan ek patolojisi olan (diabetes mellitus, kollajen doku hastalıkları, geçirilmiş göz travması vs.) veya geçmişte herhangi bir hastalık (allerjik rinit, egzama vs.) nedeni ile kortikosteroid formlarından birisini (sistemik, topikal veya intranasal) kısa veya uzun süreli kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların hafif astım teşhisleri 1) gündüz astım semptomlarının her günden daha az ortaya çıkması, 2) gece astım semptomlarının haftada birden daha az görülmesi, 3) PEF veya FEV1 değerinin öngörülenin %80 olması, kriterlerinin hepsinin birden olması ile kondu (9). Hastalar dosya kayıtları, kişisel ve akrabalardan alınan ilaç anamnezleri (hiç acile başvurusu olmayanlar) ile hiç sistemik KS kullanmadığı kanaatine varılanlar (Grup 1, n=20) ve inhale KS ile birlikte ara ara sistemik KS kullanan

hastalar (Grup 2, n=25) olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. Grup 1'deki hastalar aynı zamanda akut atak nedeni ile acile başvurma hikayesi olmayan hastalardır. Hastaların tamamının göz muayeneleri slit-lamp yöntemi ile iki ayrı göz uzmanı tarafından, hasta grupları hakkında bilgileri olmaksızın ve aynı teşhislerin konması ile yapıldı. Daha sonra her iki gruptan elde edilen bulgular yaşça benzer sağlıklı kontrol grubunun (n=27) göz muayene sonuçları ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar, ortalama \pm standard sapma (Ort' SD) olarak verilmiştir. Grup özellikleri student-t testi ile karşılaştırıldı. PSK insidansı ile KS kullanımı arasındaki ilişki Ki-kare testi uygulanarak değerlendirildi. 0.05'ten küçük P değerleri istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın istatistik analizleri SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Grup 1, Grup 2 ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırası ile 47.3 ± 15.7 , 46.5 ± 11.8 ve 45.5 ± 13.4 yıldır ve aralarında istatistik olarak fark yoktur ($p > 0.05$). İn hale KS'lerle astım tedavisi görme süreleri Grup 1'de 6.9 ± 1.9 yıl, Grup 2'de ise 7.1 ± 2.2 yıl olup ($p > 0.05$), ayrıca bu gruplardaki ortalama inhale KS kullanma dozları ise 537 ± 142 mcg/gün ve 530 ± 149 mcg/gün bulundu ($p > 0.05$).

Slit-lamp yöntemi ile yapılan göz muayeneleri sonucunda, Grup 1'deki 1 hastada (%5), Grup 2'deki 7 hastada (%28) ve kontrol grubundaki 1 hastada (%3.7) PSK saptandı. PSK insidansı bakımından grup 1 ve kontrol grubu arasında fark bulunmazken ($p > 0.05$), Grup 2'deki PSK insidansı her iki gruba göre de istatistik olarak anlamlı derecede yüksekti [($p < 0.05$) ve ($p < 0.01$)]. Grup 2'deki PSK'lı ve PSK'sız hastaların kendi aralarında yapılan karşılaştırmasında kullandıkları inhale KS dozları ve kullanım süreleri arasında fark bulunmamıştır (Tablo I) ($p > 0.05$).

Tablo I: Grup 2'deki PSK'lı olan ve olmayan hafif astımlı hastaların klinik özelliklerinin değerlendirmesi.

	İnhale KS dozları (mcg/gün \pm SD)	İnhale KS kullanım süreleri (yıl \pm SD)
PSK'siz hastalar (n=18)	520 \pm 156	6.9 \pm 2.5
PSK'li hastalar (n=7)	545 \pm 167	7.6 \pm 2.8
P değerleri	>0.058	>0.05

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları sadece uzun süreli düşük doz inhale KS kullanan astımlı hastalarda PSK riskinin kontrol grubuna göre yüksek olmadığını, bununla birlikte sık olarak olmasa da inhale KS'ye zaman zaman eklenmek zorunda kalınan sistemik KS terapilerinin yüksek oranda PSK gelişimine yol açtığını göstermektedir.

Astım hastalığının doğal seyri gereği ortaya çıkan akut alevlenmelerin kontrolünde sistemik KS kullanımı çoğu kez kaçınılmaz olmaktadır. Bu nedenle sadece inhale KS kullanımına bağlı PSK riskini saptamak nerede ise imkansızdır (10). Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları gerek hasta gruplarının heterojenliği, gerekse kullanılan inhale KS dozlarındaki büyük farklar ve ilaç anamnezlerinin güvenilir olmaması nedeniyle tatminkar değildir (4-8).

İlk kez 1980 senesinde Kewley ve ark. (3) vaka sunusu olarak inhale KS kullanımına bağlı PSK gelişmesini bildirmelerinin ardından çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Cumming ve ark. çalışmasında (4) inhale KS kullanımına bağlı PSK gelişmesi oranı %27 bulunmuş olmasına rağmen, diğer çalışmalarda sadece inhale KS kullanımına bağlı PSK insidansında artış saptanmamıştır (5-8). Tekrar belirtmek gerekirse bu çalışmalarda hasta grupları, kullanılan inhale KS dozları ve hastalık süreleri çok heterojen olup, hastaların sistemik KS kullanma anamnezleri bu çalışmaların yazarlarının da itiraf ettiği gibi tam olarak güvenilir değildir. KS kullanımına bağlı PSK gelişiminin mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte, lens içindeki karbonhidrat metabolizmasının bozulması ve KS'nin lens epitelindeki sodyum-potasyum pompasının işleyiş mekanizmasını yavaşlatmasına bağlı olarak lens içinde fiber yapıların ve proteinlerin çökmesi en çok suçlanan mekanizmalardır (11,12).

Biz bu çalışmada 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 hastaları inceledik. Bu hastalarda 1000 mcg/gün'den az inhale KS kullanımı ile birlikte bazı çalışmalarda bahsedilen (4) kümülatif etki komponentini de göz önünde bulundurarak 5 yıldan fazla süredir inhale KS kullanan hastalar seçildi. Sistemik KS kullanmadığından emin olunan hastaların PSK insidansı %5, kontrol grubunkine %3.7 ve nadir de olsa arada sistemik KS kullanan hastalardaki PSK insidansı ise %28 bulundu. Birinci gruba kontrol grubu arasında fark saptanmazken ($p>0.05$); ikinci gruptaki PSK insidansı her iki gruba göre de yüksek bulundu [$(p<0.05)$ ve $(p<0.01)$].

Bulgularımızı daha önceki literatür bilgileri ışığında tekrar değerlendirdiğimizde yalnızca inhale KS kullanımı ve PSK gelişmesi riski arasında ilişki olmadığı, bununla birlikte genetik yatkınlığı olan belli bir astımlı hasta alt grubunda sık olmasa da sistemik KS kullanımının yüksek oranda PSK gelişimine yol açtığı söylenebilir (5-8,10). Bunu destekleyen diğer bir bulgu da Grup 2'deki PSK'lı olan ve olmayan hastaların kullandıkları inhale KS dozları ve süreleri arasında fark bulunmayışıdır (Tablo I). Esasen kullanılan inhale KS dozlarının ve biyoyararlanımlarının, sistemik KS'lere göre çok düşük olmaları nedeni ile daha önceki yazarların bir kısmının savunmuş olduğu kümülatif birikme etkisine bağlı PSK gelişmesi görüşünün geçerlilik ihtimali oldukça zayıf görünmektedir (4,10). KS'lerin sistemik yan etkilere yol açabilme potansiyellerinin bir göstergesi olarak kabul edilen sabah bakılacak serum kortizolü baskılanmaları veya daha erken ortaya çıkabilecek minimal yan etkilerin saptanmasıyla, sistemik KS kullanımına karşı hassas olan astımlı hastalar önceden belirlenebilir (10,13). Böylece alınacak tedbirlerle PSK gelişmesinin engellenmesi, yavaşlatılabilmesi ve hatta PSK'nın erken dönemde yakalanabilmesi halinde geriletebilmesi bile mümkündür (10,13).

Çalışmamızın sonucunda uzun süreli sadece düşük doz inhale KS kullanan astımlı hastalardaki PSK insidansında artış saptanmamış, ancak ara ara sistemik KS kullanan hastalardaki PSK insidansı kontrol grubuna göre ve hiç sistemik KS kullanmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Biz tedavilerinde zaman zaman sistemik KS kullanımına ihtiyaç duyulan astımlı hastaların belli aralıklarla göz muayenelerinin yapılarak PSK başlangıcı olanlarda sistemik KS ihtiyacını azaltacak yeni tedavi stratejilerinin denenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Hodge WG, Whitchee JP, Satariano W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev* 1995; 17:336-346.
2. Black RL, Oglesby RB, von Sallman L et al. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960; 174:166-171.
3. Kewley GD. Possible association between beclomethasone dipropionate aerosol and cataracts. *Aust Pediatr J* 1980; 16:117-118.
4. Cumming RG, Mitchell P, Stephen R, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts.

- New Eng J Med 1997; 337:8-14.
5. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998; 12:130-135.
 6. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995; 50:674-676.
 7. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, et al. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342:776-768.
 8. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, et al. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:571-579.
 9. Pauwels R. The current place of nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:S151-156.
 10. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:S1-26.
 11. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986; 31:102-110.
 12. Karim AK, Jacob TJ, Thompson GM. The human lens epithelium: morphological and ultrastructural changes associated with steroid therapy. *Exp Eye Res* 1989; 48:215-224.
 13. Rooklin AR, Lampert SI, Jaeger EA, et al. Posterior subcapsular cataracts in steroid-requiring asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:383-386.