

7ø3 ,, 'ø\$%(7(6 0(//ø786¶/8 +\$67\$/\$5'\$
'ø6/ø3ø'(0ø ø/('ø<\$%(7 5(*h/\$6<218
\$5\$6,1'\$.\$ %\$ö,17,

1HYLQ </0\$=
+•VHLQ 985\$/
0XVWDID \$5\$=

+DUUDQ hQLYHUVLWHVL 7ÖS)DN øø +DVI
ù\$1/,85)\$
+DUUDQ hQLYHUVLWHVL 7ÖS)DN %L'RNI
\$QDELOLP 'DOÖ ü\$1/,85)\$
*DJLDQWHS hQLYHUVLWHVL 7ÖS)DN øø
+DVWDOÖNODUÖ \$QDELOLP 'DOÖ *\$=ø\$17

7LS 'LDEHWHV PHOOLWXVOX '0 \Dú RUWDGDPPOÖ KDVWDQÖQ
NDGÖQ HUNHN VHUXP OLSLG YH OLSRSURWHLQ G•JHOHUL RUWDODPD \Dú JUXEX
RODQ VD÷OÖNOÖ NDGÖQ HUNHN NRQWURO JUXEX LOH NDUúÖODúWÖUÖÖGÖ
VHUXP WRWDO NROHVWHURO 7. WULJOLVHULG 7* //NROHVWHURO // . +/
NROHVWHURO +/. YH DOW JUXSODUÖ LQFHQGL YH GLDEHW UHJ•ODVRO
GH÷LúLNOLNOHULQH EDNÖÖGÖ +/. YH DOW JUXSODUÖ :DUQLFN YH DUNDGDúODI
SUHVLSLWDVRO \QWHPL LOH |Lo•OG• +DVWD JUXEXQGD VÖUDVÖ LOH 7* 7. /' .
G•JHOHUL DQODPOÖ RODUDN \NVHNWL +/. YH DOWJUXSODUÖGDKDVLH +/
EHOLUJLQ ROPDN •JHU•+GD G•ú•NO•N VDSWDQÖÖ .RUHODVRO DQDOLJLQGH 7LS
'0 KDVWDODUGD +E\$ F LOH DUDVÖQGD QHJDWLI NRUHÖDVRO U
+E\$ F LOH 7* DUDVÖQGD SRJLWLI NRUHÖDVRODSWDQÖÖ
%XOXODUÖPÖ] 7LS '0¶OX KDVWDODUGD GLDEHW UHJ•ODVROX ERJXNOX÷X
DWKHURVNOHUR] ULVNLQLQ DUWWÖ÷Ö JJU•úOHULQL GHVWHNOHPHNWHGLU
\$QDKWDU NHOLPHÖVOLSGLHPL +/. DOW JUXSODUÖLS+E\$ 'LDEHWHV
0HOOLWXV

7KH FRUOHODWLRQ RI G\VOLSLGHPLD DQG GLDEHWLF UHJXODWLRQ LQ SDWLHQWV ZLW
WSH ,, GLDEHWHV PHOOLWXV

6HUXP OLSLG DQG OLSRSURWHLQ OHYHOV RI SDWLHQWV IHPDOH PDOH ZLWK 7ÖS
'LDEHWHV PHOOLWXV '0 ZLWK D PHGLDQ DJH RI " ZHUH FRPSDUHG ZLWK
KHDOWK FRQWUROV IHPDOH PDOH ZLWK D PHGLDQ DJH " ,Q WKH SDWLHQWV
VHUXP WRWDO FKROHVWHURO 7& WULJOLVHULGH 7* //±FKROHVWHURO //±& +/
FKROHVWHURO +/±& DQG VXEJURXS ZHUH H[DPLQHG DQG FKDQJHV LQ GLDEHW
UHJXODWLRQ ZHUH FKHFNHG +/ & DQG VXEJURXS ZHUH PHDVXUHG E\ :DUQLFN HV
DO ¶V GRXEOH SUHFSLSLWDWLRQ PHWKRG)RU WKH SDWLHQW JURXS DUUD\ RI 7* 7&
OHYHOV LQFUHDVHG VLJQLILFDQWO\ ,Q WKH +/ & DQG LWV VXEJURXS PRUH VLJQLI
LQ +/±& DQG LQ +/±& D GHFUHDVH ZDV GHWHUPLQHG ,Q FRUOHODWLRQ DQDOLV
QHJDWLYH FRUOHODWLRQ ZDV GHWHUPLQHG DPRQJ +E\$ F DQG +/±& LQ SDWLHQWV
7SH '0 U S DQG D SRVLWLYH FRUOHODWLRQ ZDV GHWHUPLQHG EHWZHHQ
+E\$ F DQG 7* U S 2XU ILQGLQJV VXSSRUW WKH YLHZ WKDW WKH ULVN RI
DWKHURVFOHURV LQFUHDVH ZLWK GLVWUXSWLRQ RI GLDEHWLF UHJXODWLRQ
'LDEHWHV 0HOOLWXV SDWLHQWV

<DJÖúPD DGUHVL
<UG 'Ro 'U 1HYLQ </0\$=
6XED\ /RMPDQODUÖ *•UOHU \$SW ' 'ü\$1/,85)\$

7OI
|DI

.H\ZRUGV \VOLSLGHPLD +/± & VXE JURXS +E\$ F 7SH 'LDEHWHV 0HOOLWXV

7LS GL\DEHW HULúNLQOHUGH HUNHQ PRUWGOÖMO÷YMH JOLNROLJH // YDUÖÖ÷Ö J\VVHULOPLúWLU
PRUELGLWHQLQ HQ |QHPOL VHEHSOHLQGHQ ZHUJLGLXOXJXODU LQV•OLQ UHJLVWDQVÖ VDSWD
.RURQHU DUWHU KDVWDOÖ÷ÖQGDQ .\$.+ |O•P UG\DEHWLN ROPD\DQ KDVWDODUGD GD EXOXQ
GL\DEHWLNHUGH GL\DEHWLN ROPD\DQODUDRUXU 'ú•N SODJPD +/. G•JHL
NHJ GDKD IDJOD ROGX÷X)UDPLQJKDP øDOÖúED\DEHWLN YH QRQGL\DEHWLN KDVWDODUGD .\$.+ Lo
VÖQGD J\VVHULOPLúWLU 2UDO DQWLGHÖVUN IDNWJU•G•U 6HUXPGD PHYFXW +/.
NXOODQDQODUGD |O•PF•O ROPD\DQ .\$.+ ULVNL YH +/ . DOW JUXSODUÖ KDOLQGH EXOXQU
LQV•OLQ NXOODQDQODU LOH EHJHU GL\HW%DJÖ ULSÖG øDOÖúPDODUÖQGD +/. QÖQ NRUX\AFX
RODQODUGD LVH GDKD DJ EXOXQPXú YH HVLVLQLQ +/GD +/ .¶D JHU GDKD
GXUXPXQ KDVWDOÖ÷ÖQ FLGGLHWL LOH LOHÖLROGKFX ROGX÷XQGDQ EDKVHÖGDPúWLU
G•ú•Q•OP•úW•U 7LS GL\DEHWLNHUGH YH JOXNRJGLOPHPLú GL\DEHWLN KD\YDQODUGD LQWHVWL
LQWROHUDQVÖ RODQODUGD NDUDNWHULYÖR\$ RÖGND] DNWLYLWHVL DUWPÖúWÖU YH LQY
KLSHUWULJOLVHULGHPL 9// DUWÖúÖ øDOÖúPDODU 7LS GL\DEHWLNHUGH +/.¶QÖQ

istatistiki olarak anlamlı derecede düşük seviyede idi ($p<0.05$). FP kullanan hastaların 4'ünde (%12.1), B kullanan hastaların ise 6'sında (%16.7) sabah bakılan plazma kortizol seviyesi klinik olarak önemli olabilecek şekilde normalin alt sınırından aşağıda ölçüldü. Kontrol grubunda bu derecede düşük kortizol değerine rastlanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmanın sonucunda yüksek doz inhale FP kullanan astımlı hastaların sabah plazma kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede baskılanmış bulunurken ($p<0.05$); FP ve B kullanan gruplar arasında kortizol baskılanması açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca kontrol grubunda normalin altında plazma kortizol düzeyine rastlanmazken FP kullanan 4 hastada ve B kullanan 6 hastada klinik olarak önemli olabilecek derecede plazma kortizol seviyesinin baskılandığı görüldü.

İnhale KS'lerin sistemik etkilerini araştırmak amacı ile sayısız çalışma yapılmıştır.^{2,8-15,17-19} Çalışmaların çoğunluğunun kontrol grubunun olmaması, hastaların aynı anda bir veya birden çok sistemik ilaç kullanıyor olmaları, yakın zamanda sistemik KS kullanmış olmaları, inhale KS kullanım sürelerinin değişkenliği veya kısa olması; farklı doz ve aletlerle, değişik KS'lerle yapılan uygulamalar nedeniyle sonuçlar birbiriyle çelişmektedir.⁷ Tüm bunlara rağmen meta analiz sonuçlarına bakıldığında eşit dozlarda sistemik yan etki insidansı yönünden FP ve B diğer inhale KS'lere göre daha avantajlı görünmektedir.^{2,4,20}

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak kontrol grubunun olması, hastaların uzun süredir inhale KS kullanıyor ve sistemik ilaç kullanmıyor olmaları sonuçlarımızı biraz daha güvenilir kılmaktadır. Sadece sabah bakılan plazma kortizol düzeyinin yeterince duyarlı olmadığını bildiren araştırmacı görüşlerine rağmen,^{6,21-23} 24 veya 12 saat boyunca sık aralıklarla yapılan ölçüm sonuçlarında doğal olarak daha detaylıca saptanan iniş ve çıkış trendlerinin klinik önemi henüz ispatlanamamıştır. Halen yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda tüm eleştirilere rağmen sabah 1 kez bakılan plazma

kortizol sonuçları yeterli kabul edilmektedir.^{3,13-18}

Sabah ölçülen plazma kortizol düzeyini baskılama gücü yönünden değerlendirildiğinde, genel olarak yetişkin astımlılarda 1000 mcg'nin altında kullanılan inhale KS dozlarının sistemik yan etkilere sahip olmadığı görüşü hakimdir.^{4-6,12,16} Bununla birlikte bu dozların üzerinde ve özellikle 1500-2000mcg aralığında kullanılan dozlardaki sonuçlar çelişmektedir. Bazı çalışmalarda hiçbir sistemik etki saptanmazken, bazılarında kontrol gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük ama hala normal aralıkta kortizol baskılanması, bazılarında ise ciddi anlamda klinik önem arz eden kortizol baskılanma sonuçları mevcuttur.^{5-7,17,24} FP ve B'nin karşılaştırıldığı çalışmalar içinde durum aynı olmakla birlikte aynı dozlarda B daha az yan etkiye sahip görünmektedir.^{2,7,15,16} Tüm bu sonuçları değerlendirirken daha öncede belirtildiği üzere yapılan çalışmaların birbirinden çok farklı metotlarla, farklı hasta gruplarında ve çoğu kez de kontrolsüz yapıldığının altının çizilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda FP ve B kullanan gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama sabah plazma kortizol düzeyleri bakımından FP ve B kullanan gruplar arasında fark saptanmazken ($p>0.05$); FP kullanan astımlı hasta grubunun kortizol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede baskılanmış bulundu ($p<0.05$). Bu istatistiki anlamlılığa rağmen, ortalama değerler kontrol grubuna göre daha düşük de olsa normal sınırlar içindedir. Sonuçlar daha detaylı olarak değerlendirildiğinde FP kullanan 4 (%12.1) hastanın, B kullanan 6 (%16.7) hastanın kortizol seviyeleri klinik olarak önemli kabul edilen normalin alt sınırından daha düşük seviyede idi. Bu sonuçlar ilerisi için risk göstergesi olarak kabul edilebilir. Kontrol grubunda bu derecede düşük bir değere rastlanmadı. Plazma kortizol düzeyi düşük bulunan risk grubu hastalarda inhale KS dozlarının düşürülüp yerine inhale uzun etkili β_2 mimetik dozlarının artırılması veya tedaviye lökotrien antagonistleri ile inhale nedokromil Na eklenmesi ilk akla gelen alternatif yaklaşımlar olmakla beraber, bu konu üzerinde yapılacak detaylı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özet olarak sabah plazma kortizol düzeyini baskılamak için kullanılan sistemik yan etki yapma potansiyeli açısından FP ve B kullanan hastalar arasında fark saptamadık. Bununla birlikte FP kullanan hastaların ortalama kortizol düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede baskılanmış bulundu. Çalışmanın sonucunda yüksek doz inhale FP ve B kullanımının aynı oranda klinik olarak önemli sistemik yan etkilere yol açma riski taşıdığı ve hassas hastaların önceden saptanabilmesi amacıyla belli aralıklarla sabah plazma kortizol düzeylerine bakılması gerektiği kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Pauwels R. The current place of nedocromil in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 151-6.
2. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 879-86.
3. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, et al. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 877-84.
4. Kamada AK, Szefer SJ, Martin RJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739-48.
5. Barnes JB, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1-26.
6. Derom E, Schoor JV, Verhaeghe W, et al. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 157-61.
7. Wales D, Makker H, Kane J, et al. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 1999; 115: 1278-84.
8. Çöplü L, Sivri A, Barış Yİ. Effect of long-term use of inhaled corticosteroid on bone mineral density in asthmatic women. *ERS Kongresi* 1997; P2247: 350s.
9. Abuekteish F, Kirkpatrick JNP, Russel G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995; 50: 674-76.
10. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Eng J Med* 1997; 337: 8-14.
11. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 722-7.
12. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, et al. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 1990; 300: 1548-51.
13. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, et al. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma. *J Pediatr* 1999; 134: 422-7.
14. Sorkness CA. Establishing a therapeutic for the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 52-64.
15. Wilson AM, Clark DJ, Devlin MM, et al. Adrenocortical activity with repeated administration of one-daily inhaled fluticasone propionate and budesonide in asthmatic adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 317-20.
16. 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.
17. Heinig JH, Boulet LP, Croonenborghs L, Mollers MJ. The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respir Med* 1999; 93: 613-20.
18. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 827-32.
19. Simon RA. Update on inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 161-5.
20. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 220-32.
21. Weitzman ED, Fukushima D, Nogueira C, et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol* 1971; 33: 14-22.
22. Nicolaizik WH, Marchant JL, Preece MA, Warner JO. Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 624-8.
23. Grahnen A, Eckernas SA, Brundin RM, Ling-Andersson A. An assessment of the systemic activity of single doses of inhaled fluticasone propionate in healthy volunteers. *BR J Clin Pharmacol* 1994; 38: 521-5.
24. Ebdon P, Jenkins A, Houston G, Davies BH. Comparison of two high-dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate (1500 mcg/day) and budesonide (1600mcg/day), for chronic asthma. *Thorax* 1986; 41: 869-74.