

İnhaler Steroidler ve Göz İçi Basıncı

INHALED STEROIDS AND INTRAOCULAR PRESSURE

Ahmet ERGİN*, Mehmet Savaş EKİCİ**, Cenap YILDIRIM***

* Yrd.Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Prof.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, KIRIKKALE

Özet

Amaç: Bronşial astım tedavisinde kullanılan inhaler steroidlerin göz içi basıncı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

Materyel ve Metod: Fluticasone propionate kullanan birinci grupta 20 hastanın 40 gözü, Budenoside kullanan ikinci grupta ise 19 hastanın 38 gözü çalışmaya dahil edildi. Olgular seçilirken göziçi basınçlarını etkileyebilecek olan sistemik bir hastalığı, hipertansiyon, diabeti ve miyopisi olmaması, son bir yıl içinde topikal, inhaler ya da sistemik kortikosteroid kullanmamış olması, ailede glomk öyküsü bulunmaması kriterlerine dikkat edildi. Her hastanın göz içi basıncı tedaviye başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonra 1.ay, 3.ay, 6.ay, ve 12.ayda ölçüldü.

Bulgular: Hastalara birinci grupta günlük 500 mikrogram, ikinci grupta günlük 400 mikrogram inhaler steroid verildi ve ortalama 11.73 ± 3.82 ay takip edildi. Göz içi basıncı birinci grupta 6.aydan itibaren ikinci grupta 12. aydan itibaren tedavi öncesi değerler ile istatistiksel olarak anlamlı idi. Hiçbir hastada görme keskinliğinde azalma ve cup/disk oranında değişiklik görülmedi.

Sonuç: Bu bulgular, inhaler steroid kullanan hastaların özellikle risk faktörleri de varsa çok iyi takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnhaler steroid, Glomk, Göziçi basıncı,

Steroid komplikasyonları

T Klin Oftalmoloji 2001, 10:133-138

Geliş Tarihi: 27.04.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ERGİN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, KIRIKKALE

T Klin J Ophthalmol 2001, 10

Summary

Purpose: The purpose was to study the effects of inhaler steroids, used in the treatment of asthma, on intraocular pressure.

Setting: Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology.

Materials and Methods: Forty eyes of 20 cases, using fluticasone propionate, in the first group and 38 eyes of 19 cases, using budenosid, in the second group were involved in the study. The cases were selected to be consistent with the criteria of having no systemic disease to affect their intraocular eye pressures, no hypertension, no diabetes or no myopia, and having not used any topical, inhaler or systemic corticosteroid within one year, and no family history of glaucoma. Intraocular pressures of each case were measured both before beginning the treatment and in the first, third, sixth and twelveth months of the treatment.

Results: The cases in the first group were given 500 micrograms inhaler steroid per day and 400 micrograms inhaler steroid per day in the second group, and were followed up for an average of 11.73 ± 3.82 months. The intraocular pressures were statistically changed as from the sixth month in the first group and the twelveth month in the second group with respect to pre-treatment results ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). There was neither a decrease in visual acuity nor a difference in cup/disc rates in any of the cases.

Conclusion: According to these findings it can be concluded that the patients using inhaler steroids should be followed up very well particularly if they are having risk factors.

Key Words: Inhaled steroids, Glaucoma, Intraocular pressure, steroid complications

T Klin J Ophthalmol 2001, 10:133-138

Sistemik hastalıkların tıbbi tedavisindeki çarpıcı gelişmeler son yıllarda büyük bir hız kazanırken, aynı zamanda göz hastalıkları üzerine de ek bazı etkileri görülmeye başlamıştır. Bu

önemli gelişmelerden biri de nazal sprey ya da inhalasyon yoluyla artmış kortikosteroid (KS) kullanımıdır. 1993'te nazal steroidler için dünya çapında yazılan reçete sayısının 8 milyonu aştığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, çok sayıda insan, sistemik emilim ile KS'lerin şiddetli yan etkilerinin tehdi gibi büyük bir risk altındadır (1). Uzun zamandan beri bazı kişilerde oral ve lokal KS'lerin kullanımı sonucu göz içi basıncında artma ve açık açılı glokom oluşumunun varlığı bilinmektedir (2,3).

Nazal sprey yada inhale KS'lerin kısa süreli yan etkilerinin iyi bilinmesine rağmen uzun süreli etkileri iyi bilinmemektedir (4). Nazal sprey KS kullanımının, posterior subkapsüler katarakt gelişimi ile ilişkisi Fraunfelder ve arkadaşları (5) tarafından belirtilmiş, oküler hipertansiyon ile bu ajanların ilişkisi ise ilk kez Opatowski (1) daha sonra da Dreyer tarafından gösterilmiştir (6). İntravenöz, oral, lokal dermatolojik, lokal oküler ve perioküler KS'lere olan oküler hipertansif cevap çok iyi bilinmektedir. Çalışmamızda bronşial astım tedavisinde güncellenen inhaler steroid tedavisinin, göziçi basıncı üzerine olan etkileri prospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine Mart 1998-Şubat 2000 tarihleri arasında başvuran ve aynı fakültenin Göğüs Hastalıkları Polikliniği tarafından bronşial astım tanısı konan hastaları kapsamaktadır.

İnhaler steroid başlanan hastalara, tedavi başlamadan önce rutin göz muayenesi yapıldı. Her hastanın düzeltilmiş görme keskinliği saptandıktan sonra ön segment muayenesini takiben +90 dioptrilik lens ile arka segment ve optik sinir başı muayenesi yapıldı, göziçi basınçları Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Tüm muayeneler aynı hekim tarafından yapıldı (AE). Hastaların yaş, cins ve verilen nazal steroid tipi kaydedilerek 1.,3.,6.,9.,12. aylarda kontrole çağrıldı. Fluticasone kullanılan gruba günlük 500 mikrogram (Flixotide 250 Diskus, 2X1), Budesonide kullanılan gruba günlük 400 mikrogram (Pulmicort Turbuhaler 2X1) dozunda tedavi uygulandı.

Olgular seçilirken göziçi basınçlarını etkileyebilecek olan sistemik bir hastalığı, hipertansiyon, diabeti ve miyopisi olmaması, son bir yıl içinde topikal, inhaler yada sistemik KS kullanmamış olması, ailede glokom öyküsü bulunmaması kriterlerine sadık kalındı. Göz içi basınç ölçümünü etkileyebilecek korneal skarı olan bir hastada çalışmadan çıkarıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde Mann Whitney U testi ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastalardan inhaler steroid düzenli olarak kullanabilmiş ve kontrollere gelebilmiş olgular, Fluticasone grubundan 14'ü (%70) kadın 6'sı (%30) erkek toplam 20 hasta, Budesonide grubundan ise 12'si (%63.15) kadın 7'si (%36.85) erkek toplam 19 hasta idi.

Fluticasone grubunda en genç olgu 21 en yaşlı olgu 53 yaşında olup yaş ortalaması 37 ± 11 , Budesonide grubunda en genç olgu 24 en yaşlı olgu 57 yaşında olup yaş ortalaması 38 ± 12 idi ($p > 0.05$). Tüm olgulardaki izleme süresi en az 3 ay en çok 18 ay olup ortalama 11.73 ± 3.82 ay olarak bulundu.

Tablo 1'de görüldüğü gibi inhaler steroid başlamadan önce yapılan ölçüm ile inhaler steroid başladıktan sonraki birinci ay ($p=1.0$) ve üçüncü ay ($p=0.12$) ölçümleri arasında istatistiksel yönden bir fark olmamasına karşın 6.ay ($p=0.018$), 9.ay ($p=0.006$) ve 12. aylardaki ($p=0.035$) ölçümlerde istatistiksel yönden anlamlılık saptandı.

Tablo 2'de görüldüğü gibi Budesonide grubunda inhaler steroid başlamadan önce yapılan ölçüm ile inhaler steroid başladıktan sonraki birinci ay ($p=0.93$), üçüncü ay ($p=0.12$), altıncı ay ($p=0.066$) ve dokuzuncu ay ölçümleri arasında istatistiksel yönden bir fark olmamasına karşın 12. aydaki ($p=0.049$) ölçümlerde istatistiksel yönden anlamlılık saptandı (Wilcoxon işaretli sıra testi).

İki grup arasındaki farklılıklar incelendiğinde ise tedavi öncesi ($p=0.93$) birinci ay ($p=0.86$), üçüncü ay ($p=1.0$), altıncı ay ($p=0.78$), dokuzuncu ay ($p=0.30$) ve 12. ayda ($p=0.96$) yapılan ölçümlerde elde edilen verilerde hiçbir dönemde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Mann-Whitney U testi).

Tablo 1. Fluticasone kullanan hastalardaki göziçi basınç değişimleri

Takip süresi	GİB (n=40)	p
Tedavi öncesi	16.30± 1.95	
1.ay	16.30±1.69	p>0.05
3.ay	16.65±1.46	p>0.05
6.ay	16.90±1.83	p<0.05
9.ay	17.40±1.98	p<0.05
12.ay	16.90±1.77	p<0.05

Tablo 2. Budesonide kullanan hastalardaki göziçi basınç değişimleri

Takip süresi	GİB (n=38)	p
Tedavi öncesi	16.21± 2.12	
1.ay	16.21±1.90	p>0.05
3.ay	16.63±1.95	p>0.05
6.ay	16.74±1.94	p>0.05
9.ay	16.84±1.71	p>0.05
12.ay	16.84±1.80	p<0.05

İzlenim süreleri boyunca hiçbir hastada göz içi basıncı 21mmHg üzerine çıkmadı. İnhaler KS tedavisi başlamadan önce hiçbir olguda optik sinir başı görünümünde glokomla uyumlu olabilecek cup/disc değişikliği saptanmadı, izlemlerde de bir farklılık gözlenmedi.

Tartışma

İnhale KS'ler her yaştaki ve şiddetteki astmatik olgularda astım semptomlarının kontrolünde çok etkili olup olguların normal yaşam sürmelerini sağlayarak akciğer fonksiyonlarını geliştirir, nüks-lerin sıklığını azaltır, olasılıkla irreversibl hava yolu değişikliklerini engeller. Bu etki de astımdaki inflamatuvar cevabın birçok komponentinin inhibisyonu ile sağlanır. Özellikle hava yollarındaki eozinofilik inflamasyonu suprese etmede oldukça güçlü bir etkinliği vardır (7). İnhaler KS tedavisi, prednizon, teofilin, beta 2 agonist bronkodilatör gibi diğer antiastmatik ilaçlardan daha az morbidite ve mortalite riski taşır. Ciddi yan etkileri nadir olup kullanılan günlük doza göre artış gösterebilir (8). Yüksek derecede ekken, lokal

olarak aktif KS'lerin gelişimi bir taraftan istenmeyen sistemik etkileri azaltırken diğer taraftan da olguların KS'lerin tedavi edici etkilerinden yararlanmalarını sağlamıştır. Hastalığın seyri boyunca antienflamatuvar ajanların daha erken kullanımını savunan görüşlerden sonra inhale glikokortikoidlerin uygulanması astım tedavisinde büyük oranda artış göstermiştir.

Uzun zamandan beri bilinmektedir ki bazı kişilerde oral ve lokal KS'lerin kullanımının göz içi basıncı ve açık açılı glokoma yol açabildiği bilinmektedir (2,3). Bu bağlantının karmaşık yada ilginç olan yönü; kişilerin, bu tepkiyi hafif yada şiddetli formda göstermeye meyilli 'steroid responders' adında bir azınlık ve de uzun süreli kortikosteroid tedavilerinin bile göz içi basıncı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bir çoğunluk olarak ikiye bölünmesidir (9-11). 1960'larda Armaly (9) ve Becker (10) diğerlerinden ayrı olarak potent kortikosteroidin (betamethasone yada dexamethasone) topikal uygulanmasına cevabında normal populasyonun üç kategoriye bölünebileceğini göstermişlerdir. Bu populasyonda %4-6 lık bir grup, göz içi basınçları, 15mm Hg'den fazla yükselen, 4-6 haftalık günlük kortikosteroid kullanımından sonra ise 31mm Hg'yi aşan, 'yüksek responder' ler olarak sınıflandırılmıştır. Populasyonun yaklaşık üçte biri, göz içi basınçları 20 ile 31 mmHg arasında olan ve 6-15 mmHg gibi daha düşük basınç yükselmeleri gösteren 'orta responder'ler idi. Kalan 6mmHg'den daha az basınç artışı gözlenen ve göz içi basınçları 20 mmHg'den az olan üçte birlik populasyon 'responder olmayanlar' olarak kabul edilmiştir (12).

Primer açık açılı glokom (13), diabet (14) ya da yüksek miyopi (15) teşhisli kişiler de dahil bazı gruplarda steroide cevap oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Başlangıçta, hemen hemen tüm açık açılı glokom teşhisli hastaların ortadan yükseğe varan responder'ler olduğu kaydedilmiştir (13). Açık açılı glokomu olmayan steroid responder'lerinde zamanla açık açılı glokom riskinin gelişmesinin daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (16). Bireysel steroid hassasiyetinin yanısıra, KS'li göz damlalarının yükselen göziçi basıncını artırabilme kabiliyetinin, KS'nin kullanılma süresi ile olduğu kadar etkinliği ile de farklılık gösterdiğine de işaret edilmiştir.

Hem Armaly hem Becker tartışıldığı halde kortikosteroidlere göz içi basıncı cevabı ile ilgili olarak genetik bir temel de kurmuşlardır. Son olarak kromozom 1 üzerindeki GLC1A lokusunda bugün myocilin olarak tanımlanan bir trabecular meshwork-induced glucocorticoid response protein (TIGR) için bir gen kodu bulunmuştur (17,18). Genel bir populasyondan 596 kişinin sadece 12'sine (%0.2) kıyasla bu gendeki toplam 16 mutasyon bugün açık açılı glokomu olan 716 hastanın 33'ünde (%4.6) bulunmuştur.

Artmış aköz dışa akım direncinin neden olduğu göz içi basınç artışının patogenezi bilinmemektedir (19). Kortikosteroidle bağlı oküler hipertansiyon için muhtemel mekanizma son günlerde Clark tarafından tekrar gözden geçirilmiş olup şu hipotezi öne sürmüştür (12). Kortikosteroidler ön kamara açısındaki trabeküler ağ hücrelerine girerek steroid reseptörlerini aktive etmektedirler. Bu aktivasyon trabeküler ağ genlerinin ekspresyonunu değiştirmekte ve bu da ekstrasküllüler matriksteki değişikliklere yol açmaktadır. Schlemm kanalının endotelindeki anormal ekstrasküllüler materyel birikimi sırasıyla kamaralar sıvısının dışa akım direncini arttırarak göz içi basıncının yükselmesine neden olmaktadır (19). Bir başka olası mekanizma ise glukokortikoid cevap bölgelerinde yada myocilin regülatuar alanlarında ki ardıl değişiklikler ile diğer glokom genlerindeki değişiklikler olarak öne sürülebilir (17,20). Ancak myocilin geninin rolünü ortaya koymak için daha ileri ve geniş kontrol grupları ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, bu ilaçların daha yüksek dozda verilim eğiliminin artması inhale ve nasal steroidlerin olası sistemik yan etkileri üzerine olan tartışmaları arttırmıştır. İn hale kortikosteroidlerin, lokal oftalmik ve oral kortikosteroidler ile aynı oküler yan etkilere sahip olmadıkları genellikle kabul gören bir düşünce biçimi olmasına karşın Garbe ve arkadaşları inhale kortikosteroid kullanıcılarının artmış bir oküler hipertansiyon ve glokom riski altında olduklarını bildirmişlerdir (21,22). Yine bundan önceki iki olgu sunumu ile de inhale kortiko-steroid kullanımı sonucu artmış göz içi basıncı saptanan 6 olgu bildirilmiş (1,6) ancak daha geniş bir seride böyle bir etki gösterilememiştir (23).

Cumming ve arkadaşları katarakt ve inhale kortikosteroid kullanımı arasında kuvvetli bir bağ

olduğunu Avustralya'lı yerlilerde göstermişler (24) ve Garbe ve arkadaşları ile sonuçlarının aynı yönde olduğunu bildirmişlerdir (25).

Yapılan bir diğer populasyon tabanlı çalışmada da inhale KS kullanımının artmış açık açılı glokom riski ya da yükselmiş göz içi basıncı ile ilintili olduğu gösterilmiştir (26). Bu çalışma Garbe ve arkadaşları tarafından kaydedilen son bulguları destekler niteliktedir. İn hale KS'ler ve yükselmiş göz içi basınç arasındaki bağlantı sadece ailelerinde glokom hikayesi olan kişilerde bulunmuştur. Bu, gen-çevre etkileşiminin bir örneği olabilir. Bu özelliğin genel nüfusun sadece %4-6'sında, açık açılı glokomu olan olguların çocuklarının yaklaşık %20'sinde bulunduğunu bildiren eski steroid duyarlılığı çalışmaları ile uyumlu olduğu düşünülebilir.

Günümüzde inhale KS kullanımı, iki önemli göz hastalığı olan katarakt ve glokom (tahminen göz içi basıncı artması) ile bağlantılıdır (24,25). Bu sistemik bir etki olabilir. Çünkü inhale KS'lerin pitüiter-adrenal yolun supresyonu ile ve de osteoporozis ile bağlantılı olduğu yolunda bazı kanıtlar vardır. Yan etkiler uygulanan yerde ortaya çıkabildiği gibi ilaçların sistemik absorpsiyonundan kaynaklanabilir. İn hale ve nasal steroidler, nasal mukoza ve orofarenksden, yutmadan sonra bağırsaklardan ve de akciğerlerden absorbe edilebilir (21). Diğer yandan kötü bir inhaler teknikle KS'lerin direkt göze girmesi de mümkündür. Böylesi bir durum ise hastanın eğitimi ile uygulama sırasında buharın yüze temasının önlenmesi yada inhalerlerin daha iyi dizayn edilmesi ile azaltılabilir (26).

Bizim çalışmamızda, Opatowsky (1), Garbe (21), Cumming (24) ve Mitchell (26) ile paralel bir doğrultuda inhaler steroid kullanan hastaların göz içi basınçlarında bir yükselme saptanmıştır. Bu yükselme Fluticasone grubunda izlemin altıncı ayında görülmesine karşın, Budesonide grubunda 12. ayda izlenmiştir. Her iki grupta da tedavi başlamadan önceki değerlere göre göz içi basıncında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir artış izlenmiş olup, iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fluticasone grubunda göz içi basıncında daha erken yükselme görülmesi bu iki ilacın farmakolojik özelliklerinden kaynaklanmış olabilir.

Fluticasone glukokortikoid reseptörlerine Budesonid'den 1.5-3 kez daha yüksek oranda bağıntı gösterir, reseptörlerden çok daha uzun sürede ayrılır (27). Bu özellikleri nedeniyle de Fluticasone'nun daha etkin olduğu düşünülmektedir.

Erkin (28), Öztürk (29), Tekeli (30) ve arkadaşlarının değişik hasta gruplarında yapmış oldukları çalışmalarda da inhaler steroid kullanan hastalarda içi basıncı artışı saptanmadığı bildirilmiş, Tekeli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise Fluticasone grubunda ikinci haftada anlamlı bir artışın olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artışın izlenmediği bildirilmiş, bu durum ilaç farklılığına bağlanmıştır.

Hastalarımızın izlemlerinde hiçbir hastada görme keskinliğinde azalma, lenste katarakta bağlı değişme, cup/disc oranlarında artma gözlenmedi. Ancak izlem süresinin kısa olması bu tür patolojilerin yorumunu yapmamızı engelledi. Toogood'un yapmış olduğu bir çalışmada, inhaler steroid kullanan hastalarda arka subkapsüler katarakt gelişme riskinin doz ve süreden bağımsız olduğu, katarakt gelişme riskinin yüksek dozlarda bile ihmal edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (31). Göz içi basıncı yükselen hastaların da NFA (nerve fiber analizer) gibi daha gelişmiş yöntemlerle izlenmesiyle daha ayrıntılı bilgilere ulaşılmasının mümkün olacağı düşüncesi edinmekteyiz.

Bulgularımızın klinik anlamı odur ki, inhale KS tedavisi uygulanacak hastalardan aile hikayesinin alınması, bu ilaçların olası yan etkileri nedeniyle gelecekte gelişebilecek risklerin karşılanabilmesi açısından hem doktor hem de hasta için değerli bilgiler sunabilir. Glokom aile hikayesi olan kişilerin KS tedavisi süresi ve sonrası ile ilgili olarak bir göz doktoru ile görüşmesi gereklidir çünkü steroid kullanımını takiben artan bir açık açılı glokom riski taşıdıkları bilinmektedir (16). Gelecekte, KS tedavisine başlanmadan önce hastalar üzerinde miyosilin mutasyonları yada diğer glokom genleri için testler uygulamak bize bu konuda daha önemli bilgiler sağlayacaktır.

Sonuç olarak, risk faktörü taşıyan, birinci derece aile hikayesi olan glokomlu hastalarda inhale KS kullanımının artan açık açılı glokom riski yada yükselen göziçi basıncı ile bağlantılı olabileceği yolunda klinik bir uyarı tespit edilmiştir (26). Bizim çalışmamızda inhaler

steroid kullanımına bağlı kataraktöz değişiklikler, cup/disc oranı artışı yada görme keskinliğinde bir azalma saptanmamasına karşın göz içi basınç değerlerinde artış izlenmesi, steroid duyarlılığı fazla kişiler göz önüne alınarak bu tedaviyi alan hastaların periodik kontrol altına alınması düşüncesini taşımamıza neden olmaktadır. Yaşamlarının sonraki bir evresinde bu tedaviye bağlı olarak açık açılı glokom riski artabileceğinden bu olgulara tedavi süresi ve olasılıkla sonrası ile ilgili bir göz doktoru ile görüşmeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Opatowski I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1995; 102: 177-9.
2. Becker B, Mills DW. Elevated intraocular pressure following corticosteroid eye drops. *JAMA* 1963; 185: 884-6.
3. Williamson J, Paterson RW, Mc Gavin DD, et al. Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy in patients with rheumatoid arthritis and related conditions. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 361-72.
4. Maxwell DL. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Biomed Pharmacoter* 1990; 44: 421-7.
5. Fraunfelder FT, Meyer SM. posterior subcapsular cataracts associated with nasal or inhalation corticosteroids (letter). *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 489-90.
6. Dreyer EB. Inhaled steroid use and glaucoma (letter). *N Engl J Med* 1993; 329: 1822.
7. Barnes PJ, DM, DSc, FRCP. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 531-8.
8. Toogood JH, FRCPC. Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 705-13.
9. Armaly MF. Statistical attributes of the steroids hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of respons. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 187-97.
10. Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol* 1965;4: 198-205.
11. Foon KA, Yuen K, Ballintine EJ, Rosenstreich DL. Analysis of the systemic corticosteroids sensitivity of patients with primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 167-73.
12. Clark AF. Steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *J Glaucoma* 1995; 4: 354-69.
13. Becker B, Hahn KA. Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964 ; 57: 543-41.
14. Becker B. Diabetes Mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am*

- J Ophthalmol 1971; 1(Pt 1): 1-16.
15. Podosi SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1966; 62: 1038-43.
16. Lewis JM, Priddy T, Judd J, et al. Intraocular pressure response to topical dexamethasone as a predictor for the development of primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1988; 106: 607-12.
17. Stone EM, Fingert JH, Alward VLM, et al. Identification of a gene that causes primary open-angle glaucoma. Science 1997; 275: 668-70.
18. Wiggs JL, Allingham RR, Wollrath D, et al. Prevalence of mutations in TIGR/myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma (letter) Am J Hum Genet 1998; 63: 1549-52.
19. Johnson D, Gottanka J, Flugel C, et al. Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids. Arch Ophthalmol 1997; 115: 375-83.
20. Kubota R, Kuboh J, Mashima Y, et al. Genomic organization of the human myocilin gene (MYOC) responsible for primary open-angle glaucoma (GLC1A). Biochem Biophys Res Commun 1998; 242: 396-400.
21. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. JAMA 1997; 277: 722-7.
22. Garbe E, Boivin JF, LeLorier J, Suissa S. Selection of controls in database case control studies: glucocorticoids and the risk of glaucoma. J Clin Epidemiol 1998; 51:129-35.
23. Samiy N, Walton DS, Dreyer EB. Inhaled steroids: effect on intraocular pressure in patients without glaucoma. C J Ophthalmol 1996; 31: 120-3.
24. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. N Engl J Med 1997; 337: 8-14.
25. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. JAMA 1998; 280: 539-43.
26. Mitchell P, FRACO, Cumming RG, MBSS, Mackey DA, FRACO. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. Ophthalmology 1999; 106: 2301-6.
27. Wiseman LR, Benfield P. Intranasal fluticasone propionate: a reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. Drugs 1997; 53: 885-907.
28. Erkin EF, Çelik P, İlker SS, Akın M. İnhaler steroidlerin oküler yan etkilerinin araştırılması. MN oftalmoloji 1998; 5(1): 10-2.
29. Öztürk F, Yüçetürk AV, Kurt E, Ünlü H, İlker SS. Uzun süre nazal kortikosteroid kullanımının glokom ve katarakt yönünden değerlendirilmesi. T Oft Gaz 1999; 29: 409-13.
30. Tekeli O, Hoşal B. Nazal kortikosteroidlere bağlı göz içi basınç değişiklikleri. T Oft Gaz 2000, 30: 259-61.
31. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson J. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 571-9.