

Orta-Persistan Astımda İn hale Fluticasone Propionate İle Budesonide'in Etkinliği ve Lokal Yan Etkilerinin Karşılaştırılması[¶]

COMPARISON OF EFFICACY AND LOCAL SIDE EFFECTS OF FLUTICASON PROPIONATE AND BUDESONIDE IN MODERATE-PERSISTENT ASTHMA

Hakan GÜNEN*, Feridun KOŞAR**, Gamze TÜRKER***

* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji AD,

*** Uz.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD, MALATYA

Özet

Amaç: Çalışmamızda orta-persistan astımlı hastalarda inhale Fluticasone Propionate (FP) ile Budesonide (B)'in etkinlikleri ve lokal yan etkilerini prospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod: Çalışmaya dahil edilen 42 orta-persistan astımlı hasta 2 gruba randomize edildi. Hasta gruplarının arasında başlangıca ait klinik ve demografik özellikler olarak fark yoktu ($p>0.05$). Birinci gruptaki hastalara ($n=21$) FP (ortalama 1476 ± 194 mcgr/gün), 2. grup ($n=21$) hastaya ise B (ortalama 1571 ± 160 mcgr/gün) başlandı. Çalışmanın 3. gününde, 1. haftasında, 1. ayında ve 3. ayın sonunda kontrollere çağırılan hastalar solunum fonksiyon testleri (FEV_1 , PEF, FEF_{25-75}), günlük inhale β_2 agonisti kullanım sayıları ve lokal yan etkiler yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmanın sonunda 1. gruptaki hastaların FEV_1 , PEF, FEF_{25-75} düzelme ve günlük inhale β_2 kullanım sayısındaki azalma yüzdeleri başlangıca göre sırasıyla %29.7, %50, %55.9 ve %68.7 olurken, 2. grubunkiler %29.8, %43.5, %52.4 ve %59.4 olarak gerçekleşti ($p>0.05$). Çalışma boyunca 1. gruptaki 4, 2. gruptaki 3 hasta seste bozulma, orofarenjial kandidiazis veya boğaz irritasyonu nedeniyle şikayette bulundu ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen astımlı hasta grupları arasında FP ve B'nin etkinlik ve lokal yan etki insidansı yönünden fark bulunmamıştır. Her iki ilacın da orta-persistan astımlı hastaların tedavisinde aynı derecede güvenilirlikle kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Astım, Fluticasone propionate, Budesonide, Karşılaştırma

T Klin Allerji Astım 2001, 3:6-10

Geliş Tarihi: 30.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Hakan GÜNEN
SSK Lojmanları Yanı
Akasya sitesi A Blok No:5 MALATYA

[¶]Bu çalışma Toraks Derneğinin 9-13 Nisan 2000 tarihleri arasında Belek-Antalya'da düzenlenmiş olduğu Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Summary

Objective: In our study, we aimed to compare prospectively the efficacy and local side effects of inhaled Fluticasone Propionate (FP) and Budesonide (B) in patients with moderate-persistent asthma.

Material and Methods: Forty-two moderate-persistent asthmatic patients, included in the study, were randomised into 2 groups. There was no initial difference between the groups with regard to their clinical and demographical properties ($p>0.05$). The first group ($n:21$) was prescribed FP (1476 ± 194 mcg/day) and the second group ($n:21$) was prescribed B (1571 ± 160 mcg/day). Patients, invited for follow-up on the 3rd day, 1st week, 1st month and at the end of the 3rd month, were evaluated with spirometry (FEV_1 , PEF, FEF_{25-75}), decrease in their daily need for inhaled β_2 agonist and local side effects.

Results: At the end of the study, in comparison with the beginning, mean percentage of improvement in FEV_1 , PEF, FEF_{25-75} and decrease in daily need for β_2 agonist use became 29.7%, 50%, 55.9% and 68.7% respectively for the 1st group and 29.8%, 43.5%, 52.4% and 59.4% respectively for the second group ($p>0.05$). During the study, 4 patients in the 1st group and 3 patients in the second group complained of hoarseness, orofarenjial candidiasis and throat irritation ($p>0.05$).

Conclusion: With respect to the efficacy and incidence of local side effects of FP and B, no difference was found between the groups of asthmatic patients included in the study. We think that the both drugs can be utilised with the same degree of confidence in the treatment of the patients with moderate-persistent asthma.

Key Words: Asthma, Fluticasone propionate, Budesonide, Comparison

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:6-10

Bronşial astım başta eozinofiller olmak üzere

inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ve çeşitli allerjenlere karşı artmış non-spesifik hava yolu duyarlılığı ile karakterize havayollarının kronik inflammatuar bir hastalığıdır. Bugün için inhale kortikosteroidler (KS), astım tedavisinde kullanılan en etkili anti-inflamatuar ilaçlardır (1). Bronşial astımda yaklaşık 30 yıldır kullanılan inhale KS'lerle istenmeyen yan etkilerin daha az görüldüğü başarılı tedaviler mümkün olabilmektedir (2).

İnhale KS'lerin düzenli ve bilinçli kullanımı ile bronşial astımlı hastalarda havayollarının duyarlılığı, bronkodilatatörlere olan ihtiyaç, havayollarındaki inflamasyon, akut ataklar ve hastaneye yatış sayıları azalmaktadır (3-5). Şu anda kullanılan etken maddeleri farklı bir çok inhale KS preparatı mevcuttur. Bu preparatların hepsinin birbirinden farklı glukokortikoid reseptör kinetikleri, farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri olduğundan, hangisinin hangi dozlarda en etkili ve daha az yan etkiye sahip olduğu yönündeki tartışmalar her geçen gün artarak devam etmektedir (2,6).

Fluticasone Propionate (FP) ve Budesonide (B)'in yaygın olarak kullanılan inhale KS'ler içerisinde en etkili preparatlar oldukları görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (5,7,8). Bu klinik çalışmada randomize seçilmiş 42 orta-persistan astımlı hasta üzerinde FP ve B'den hangisinin daha etkin ve daha az lokal yan etkiye sahip olduğunu prospektif olarak araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine ardışık olarak başvuran toplam 56 orta-persistan astımlı hasta üzerinde yapıldı. Kırkiki hasta çalışmayı tamamladı. Tüm hastaların astım teşhisleri, var olan astım semptomlarının ve astım öykülerinin ATS'nin (American Thoracic Society) koymuş olduğu kriterlere uygun olması ile konuldu (9). Hastaların hiçbirisi sigara içicisi değildi. Hastaların en az 6 aydır inhale steroid içeren astım tedavisi görüyor olmaları ve 1) Her gün semptomlarının olması, 2) Egzersizasyonların günlük aktiviteleri ve uykuyu etkiliyor olması, 3) Gece semptomlarının haftada 1 kezden fazla olması, 4) FEV1 değerinin beklenenin %60'ından büyük, %80'inden küçük olması

kriterlerinden en az birinin varlığı ile orta-persistan astımlı olmaları çalışmaya diğer dahil edilme kriterleri olarak kabul edildi (10).

Ardışık olarak başvuran hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldıktan sonra, randomize olarak 1. gruptaki hastalara günlük 750-2000 mcg arası FP (1476±194 mcg) (Glaxo Wellcome- Flixotide diskus 250 mcg), 2.gruptakilere ise 800-2000 mcg B (1571±160 mcg) (Astra-Pulmicort turbuhaler 200 mcg) başlandı (p>0.05). Ayrıca tüm hastalara uzun etkili bir inhale β_2 agonisti olan Salmeterol (Glaxo Wellcome- Serevent diskus 50 mcg) günde 2 kez kullanmak koşulu ile reçete edildi. Hastaların arada semptom giderici olarak kısa etkili inhale β_2 agonisti kullanmaları günlük kullanım sayıları kaydedilmek şartı ile serbest bırakıldı.

Hastalar çalışmanın 3. gününde, 1. haftasında, 1. ayında ve 3. ayında kontrollere çağrılarak günlük ortalama kısa etkili inhale β_2 agonist kullanım sayıları ve solunum fonksiyon test sonuçları kaydedildi. Daha sonra 1. ve 2. gruptan elde edilen bu veriler karşılaştırılmak sureti ile bronşial astım tedavisinde FP ve B'den hangisinin daha etkin olduğu değerlendirildi. Ayrıca hastalar her kontrolde lokal yan etkiler yönünden sorgulandı.

Çalışmanın istatistiki analizleri SPSS paket programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama değerler olarak ve \pm SD (standart deviasyonlar) ile birlikte verildi. 0.05'ten küçük P değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 56 hasta dahil edildi. Ondört hasta kontrollere gelmeme, yanlış ilaç kullanma ve akut alevlenmelerden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 42 hastanın 17'si erkek, 25'i kadın olup yaş ortalamaları 48.9±14.7 idi. 1. grup ve 2. grup'taki hastalara ait demografik ve klinik özellikler ile kullanılan inhale KS dozları Tablo 1'de gösterilmiş olup gruplar arasında başlangıca ait istatistiki bir farklılık yoktur (p>0.05).

Hastaların 3. gün, 1. hafta, 1. ay ve 3.ay kontrollerinde elde edilen ortalama FEV₁, PEF ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri FP kullanan 1. grup için sırasıyla (başlangıç FEV₁'i %66.1±7.6) FEV₁: %79.5±12.7, %79.3±18.2, %78.5±23.2 ve %85.7±19.5; PEF

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve inhale kortikosteroid dozları

	Yaş±SD* (yıl)	Hastalık süresi ±SD (yıl)	İnhale kortikosteroid dozları ±SD (mcg*)
Grup 1 (n=21, FP*)	46,8±17,6	12,6±9,8	1476±194
Grup 2 (n=21, B*)	51,0±11,1	14,1±9,6	1571±160
P	>0,05	>0,05	>0,05

FP: Fluticasone propionate, B: Budesonide, SD: Standart deviasyon, mcg: Mikrogram
Bütün ortalama değerler ±standart deviasyonları ile verilmiştir

Tablo 2. Grupların başlangıç, 3. gün ve 3. ay kontrol periyotlarındaki spirometrik düzelmeleri ile günlük β_2 agonisti kullanım sayılarındaki azalmalar

	Grup 1 (FP*)	Grup 2 (B*)	P
Başlangıç FEV ₁ (ml)	1,64±0,19	1,65±0,12	>0,05
Başlangıç PEF (ml)	3,09±0,81	3,21±0,61	>0,05
Başlangıç FEF ₂₅₋₇₅ (ml)	1,14±0,30	1,06±0,23	>0,05
Başlangıç inhale β_2 kullanım sayısı	3,2±1,3	3,2±1,2	>0,05
3. gün FEV ₁ (ml)	1,96±0,31	2,06±0,39	>0,05
3. gün PEF (ml)	3,97±1,06	4,16±1,32	>0,05
3. gün FEF ₂₅₋₇₅ (ml)	1,40±0,54	1,38±0,51	>0,05
3. gün inhale β_2 kullanım sayısı	1,7±1,7	1,1±1,0	>0,05
3. ay FEV ₁ (ml)	2,12±0,48	2,14±0,52	>0,05
3. ay PEF (ml)	4,63±1,25	4,61±1,49	>0,05
3. ay FEF ₂₅₋₇₅ (ml)	1,77±0,78	1,62±0,84	>0,05
3. ay inhale β_2 kullanım sayısı	1,0±1,3	1,3±1,5	>0,05

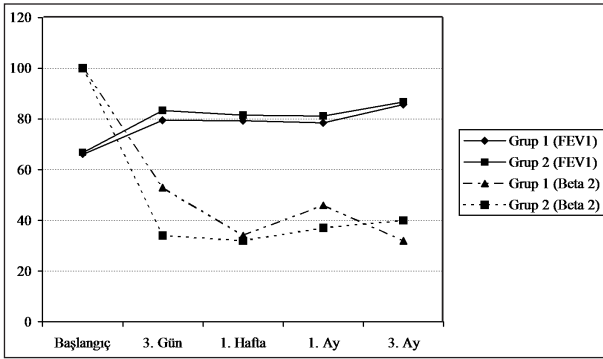
FP: Fluticasone propionate, B: Budesonide

Bütün spirometrik parametrelerdeki ortalama değerler mililitre ve ±standart deviasyonları ile verilmiştir.

değerleri (başlangıç PEF'i 43.9±11.6): %56.5±15.0, 55.8±15.8, %59.2±18.1 ve %65.9±17.9 ; FEF₂₅₋₇₅ (başlangıç %33.8±9.0): %41.6±16.2, %45.8±18.6, 44.8±24.3 ve %52.7±23.5 olarak bulundu. B kullanılan 2. grup içinse FEV₁ değerleri (başlangıç %66.8±5.2): %83.3±15.9, %81.5±17.2, %81.1±18.8 ve %86.7±21.4; PEF değerleri (başlangıç PEF'i %45.7±8.7): %59.2±18.8, %56.5±17.7, %61.0±18.9 ve 65.6±21.3 olurken FEF₂₅₋₇₅ değerleri (başlangıç FEF₂₅₋₇₅'i %31.7±7.2): %41.1±15.3, %41.5±15.3, 41.1±18.6 ve 48.3±25.3 bulundu. Günlük yaşam kalitesinin direkt bir göstergesi olan günlük inhale kısa etkili β_2 agonisti kullanım sayıları ise ortalama olarak 1.grup için (başlangıç 3.2±1.3) aynı kontrol periyotlarında 1.7±1.7, 1.1±1.3, 1.5±1.9 ve 1.0±1.3; 2. grup içinse (başlangıç 3.2±1.2), 1.1±1.0, 1.0±1.0, 1.2±1.0 ve 1.3±1.5 oldu. Grupların başlangıç, 3. gün ve 3. ay kontrol periyotlarındaki bütün spirometrik parametrelerdeki ortalama değerleri mililitre olarak ve

± standart deviasyonları ile Tablo 2'de verilmiştir. Grupların kontrol periyotlarındaki ortalama FEV₁, PEF ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri ve günlük inhale kısa etkili β_2 kullanım sayılarındaki değişimler şekil 1'de gösterilmiştir. Her grubun kendi içerisinde bütün parametrelere göre başlangıç ve 3. ay değerleri karşılaştırmaları istatistiki olarak anlamlı derecede iyileşme olduğunu göstermiştir (Tablo 2) (p<0.001).

FP ve B kullanan hasta grupları birbirleriyle spirometrik düzelmeler ve günlük inhale kısa etkili β_2 kullanım sayılarındaki azalmalar yönünden karşılaştırıldığında hiçbir kontrol periyodunda gruplar arasında istatistiki farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Şekil 1'den de anlaşılacağı gibi kullanılan karşılaştırma parametrelerindeki erken dönem ilaç kullanımında hızlı bir iyileşmeyi, yavaş ama kalıcı ve belirgin bir uzun dönem iyileşmesi takip etmiştir. Final değerleri itibariyle 1. grubun FEV₁, PEF, FEF₂₅₋₇₅ ve günlük kısa etkili β_2 agonisti kul-



Şekil 1. Grupların kontrol periyotlarındaki FEV1 yüzdeleri ve β₂ agonist kullanımlarındaki azalmalar.

lanımındaki azalma yönünden ortalama düzelme yüzdeleri sırasıyla %29.7, %50, %55.9, ve %68.7; 2. grubunkiler ise %29.8, %43.5, %52.4 ve %59.4 oldu. Üçüncü ay sonunda düzelme oranları itibari ile FP ve B arasında fark bulunamazken ($p>0.05$), çalışmanın sonunda FP kullanan 14 hasta (%67), B kullanan 13 hasta (%62) orta-persistan astımdan hafif astıma geçmiştir ($p>0.05$). Her grubun kendi içerisinde bütün parametrelere göre başlangıç ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede iyileşme olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Lokal yan etkiler yönünden yapılan değerlendirmede ise (seste kalınlaşma, boğaz irritasyonu, orofarenjial kandidiazis vs.), çalışma boyunca FP kullanan 4 hasta ile B kullanan 3 hastada minimal lokal yan etki saptanmış olup, hastaların hiçbirisi bu nedenle çalışmayı yarım bırakmamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

Toplam 42 orta-persistan astımlı hastada FP ve B kullanımlarından hangisinin daha etkin ve güvenilir olduğunu araştırmak amacı ile yaptığımız prospektif klinik çalışmanın sonucunda, astımda önemli spirometrik parametrelerdeki düzelmeler (FEV_1 , PEF, FEF_{25-75}); günlük kısa etkili inhale β₂ kullanım sayısındaki azalma ve lokal yan etki insidansı yönünden FP ve B kullanan her iki hasta grubu arasında belirgin farklılık saptanmadı. Ayrıca 3 aylık takip periyodu sonunda FP kullanan 14 hasta (%67) ve B kullanan 13 hasta (%62), orta-persistan astımdan hafif astıma geçecek derecede düzelme göstermiştir.

Daha önce yapılan FP ve B'nin etkinliklerinin

karşılaştırıldığı yurtdışı çalışmalarda her iki ilaç lehine de bildirilen sonuçlar olmasına rağmen genel kanı FP'nin B'ye göre daha üstün olduğu yönündedir (3,4,8,11-14). Yurtiçi çalışmalarda ise erişkinlerde FP'nin B ile eşdeğer klinik ve SFT değerlerinde düzelme sağladığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (15,16), FP'nin çocukluk astmasında B ve beklametazon dipropionattan daha üstün etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (17). Bizim çalışmamızda her iki ilacın spirometrik ölçümlerle saptanan düzelmeleri yönünden hiçbir periyotta gruplar arasında istatistiki bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte önceki çalışmaların sonuçlarına paralel olarak her iki ilacın kullanımında da hızlı bir erken düzelmeyi, yavaş ama kararlı bir uzun dönem düzelmeyi takip etmiştir (Şekil 1) (3,14). Her grubun kendi içerisinde bütün parametrelere göre başlangıç ve 3. ay değerleri karşılaştırmaları istatistiki olarak anlamlı derecede iyileşme olduğu yönündedir.

Heinig ve ark. (3) başta olmak üzere FP ve B'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çok çalışmada en önemli karşılaştırma parametrelerinden birisi olarak kullanılan günlük inhale kısa etkili β₂ agonisti kullanım sayısındaki azalma bakımından FP kullanan grupların sonuçları genellikle daha iyidir (3,13-18). Bizim çalışmamızda gruplar arasında bu doğrultuda bir fark saptayamadık. Diğer taraftan astımda tedavinin amacı hastayı tedavi başlangıcındaki astım evresinden daha aşağıya çekerek ilaç dozlarını, ilaç sayısını ve kullanım sıklığını mümkün olduğunca azaltmaktır. Dolayısıyla tedavi süreçlerinde tek başına SFT parametrelerinin bir miktar düzelmeye eğer hastanın evresi düşürülemezse çok fazla anlam ifade etmemektedir. Bu yönden karşılaştırıldığında çalışmamızda FP kullanan hastaların 14'ünün (%67), B kullanan hastaların ise 13'ünün (%62) evresi orta-persistan astımdan hafif astıma düşmüştür ve gruplar arasında fark yoktur.

Seste bozulma, orofarenjial kandidiazis ve boğaz irritasyonu gibi lokal yan etkiler, inhale steroid kullanan hastaların yaklaşık %5'inden azında görülür, nadiren de ilaç kullanımını bıraktıracak düzeyde ciddi seyirli olabilir (19). Bizim çalışmamızda da bu tip şikayetler FP kullanan hastaların 4'ünde ve B kullanan hastaların 3'ünde görülürken

hiçbir hastada inhale KS'nin kesilmesini gerektirecek düzeyde olmadı. 1500 mcg üzerinde uzun süre kullanılan inhale KS'lerin çok düşük oranlarda hipotalamik- pituitary- adrenal aks üzerinde baskı oluşumuna bağlı sistemik komplikasyonlar, kemik erimesi, glokom ve katarakt oluşumuna sebebiyet vermesi gibi yan etkilerin olduğu bilinmektedir (20,21). Biz de daha önce yaptığımız bir çalışmada uzun süreli düşük doz inhale KS kullanımının göz içi basıncında genel olarak belirgin yükselmeye yol açmamasına rağmen KS kullanımına karşı hassas bir astımlı hasta alt grubunda açık açılı glokoma sebebiyet vermeden yüksek göz içi basıncına neden olduğunu saptamıştık (22). Başka bir çalışmamızda ise önceden steroid kullanım öyküsü olmayıp uzun süreli yalnızca düşük doz inhale KS kullanımı olan grupta posterior subkapsüler katarakt (PSK) insidansında artış saptamamış ancak inhale KS kullanımı ile birlikte arada sistemik KS kullanan astımlı hastalarda ise PSK insidansını yüksek bulmuştuk (23). Bu çalışmamızdakine benzer kısa süreli yüksek doz inhale KS kullanımının sistemik yan etkilerinin klinik olarak önemli olduğunu gösterebilen çalışma sayısı oldukça azdır (24). Bu yüzden araştırmamızda sistemik yan etkileri değerlendirmedik.

Sonuç olarak, yüksek doz inhale FP ve B kullanan orta-persistan astımlı hastaların spirometrik parametrelerdeki düzelmeye, günlük kısa etkili inhale β_2 kullanım sayısındaki azalma ve lokal yan etki insidansı yönünden yapılan karşılaştırmalarında fark olmadığını ve FP ve B kullanan hastaların astım evresinin 3 aylık takip ve tedavileri sonunda aynı oranda düşürülebildiğini saptadık. Biz her iki ilacın da etkinlik ve lokal yan etki insidansı yönünden eşdeğer olduğu ile aralarında güvenilirlik ve kullanım tercihi yönünden fark bulunmadığını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Eng J Med* 1995;332:868-75.
2. Ek A, Larsson K, Siljerud S. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release. *Allergy* 1999; 54: 691-9.
3. Heinig JH, Boulet LP, Croonenborghs L. 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.
4. Barnes NC, Thwaites RM, Price MJ. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. *Respir Med* 1999; 93: 402-7.
5. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 879-86.
6. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A. Spirometric reference from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-24.
7. Derom E, Schoor JV, Verhaeghe W. Systemic effects of fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 157-61.
8. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 220-32.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
10. Pauwels R. The current place of nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 151-6.
11. Ferguson AC, Spier S, Manjra A. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma : a comparison of fluticasone propionate and budesonide. *J Pediatr* 1999; 134: 422-7.
12. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 434-9.
13. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide turbuhaler and fluticasone propionate diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 773-80.
14. Ayres JG, Bateman ED, Lundback B. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J* 1995; 8: 579-86.
15. Kaşıkır N, Dodurgalı R, Atabey F ve ark. Bronş astmasında flutikazon propiyonat ve budesonid inhalasyon steroidlerinin etkinliklerinin araştırılması. TUSAD CCIV. Ulusal Kongresi; TP 38, 1997.
16. Olcay I, Kocabeyoğlu F, İmamecioğlu AR. Bronş astımında flutikazon propiyonat ve budesonid tedavi sonuçlarının karşılaştırılması. VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 1997: 54.
17. Karakoç F, Bakaç S, Kut A ve ark. Çocukluk astımında flutikazon propiyonat gerçekten budesonid ve beklametazonun iki katı etkin mi? VII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi 1997: 55.
18. Baranjuk J, Murray JJ, Nathan RA. Fluticasone alone or in combination with salmeterol versus triamcinolone in asthma. *Chest* 1999; 116: 625-32.
19. Spencer CM, Jarvis B. Salmeterol/fluticasone propionate combination. *Drugs* 1999; 57: 933-40.
20. Barnes PJB, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1-26.
21. Harmancı E, Ak İ, Özdemir N ve ark. Astmalılarda flutikazon propiyonat ve budesonidin kronik tedavide klinik parametreler ile kemik yoğunluğuna etkilerinin karşılaştırılması. VIII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi; 1998: 75.
22. Günen H, Evreklioğlu C, Doğanay S, Borazan M. Astımda inhale kortikosteroid kullanımı göz içi basıncında yükselmeye veya açık açılı glaukoma yol açar mı? Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2000; baskıda.
23. Günen H, Evreklioğlu C, Kızkın Ö, Doğanay S. Bronşial astımda inhale steroid kullanımına bağlı posterior subkapsüler katarakt oluşumu. *Solumum* 2000; 3:100-3.
24. Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992; 47: 404-7.