

YAŞ VE HASTALIK SÜRESİ ASTIMLI HASTALARDA TEDAVİYE CEVABI ETKİLER Mİ ?

Hakan GÜNEN*

Amaç: Çalışmamızda FEV₁ değerleri öngörülenin %50-80'i arasında olan astımlı hastaların FEV₁ parametresinde meydana gelen değişikliğe göre tedaviye verdikleri cevabın yaş ve hastalık süreleri ile olan ilişkisini prospektif olarak araştırdık.

Materyal-Metot: Çalışmayı 80 hasta tamamladı. Tüm hastalar üç ay boyunca düzenli olarak inhale 800-2000 mcg/gün Budesonide ve 100mcg/gün Salmeterol kullandılar. Hastaların çalışmanın başındaki ve sonundaki FEV₁ değerlerinin karşılaştırılmasıyla astım tedavisinden ne oranda fayda gördükleri hesaplandı. Daha sonra bu düzelme oranları ile basamaklı olarak hastaların yaşı [18-40 yaş (n:25); 41-60 yaş (n:37) ve 60 yaşın üzerindeki (n:18)] ve hastalık süreleri [1-5 yıl (n:20); 6-10 yıl (n:18); 11-15 yıl (n:15); 16-20 yıl (n:14); 20 yılın üstü (n:13)] arasındaki istatistikî ilişki araştırıldı.

Bulgular: Yaşa göre ayrılan üç grubun son FEV₁ değerleri karşılaştırmalarında ve ilk ve son FEV₁ değerleri arasındaki farkın bulunmasıyla hesaplanan tedaviden fayda görme oranları bakımından 18-40 ve 41-60 yaş grupları arasında fark saptanmazken (p>0.05), her iki gruptaki değerler de 60 yaş üstü gruptan daha iyi bulundu (p<0.05). Hastalık sürelerine göre oluşturulan beş grup ise tedaviden aynı oranda fayda görürken (p>0.05); son FEV₁'lerinin karşılaştırılmasında birinci grup, beşinci gruba göre daha iyi bulundu (p<0.05). Sonuç olarak; 60 yaşın üzerindeki ve hastalık süresi 20 yıldan fazla olan astımlı hastaların tedaviye verdikleri cevap daha genç ve 1-5 yıldır astımlı olan hastalara kıyasla sınırlı bulunmuştur.

Sonuç: Biz bu tip hastaların tedavilerinde daha yüksek inhale ilaç dozlarının ve/veya daha fazla sayıda ilaç içeren tedavi kombinasyonlarının tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Astım, tedavi cevabı, yaş, hastalık süresi

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

Do Age and Disease Duration Influence Response to the Treatment in Patients with Asthma?

Objective: We prospectively investigated the correlation between response to the treatment and age and disease duration in asthmatic patients with predicted FEV₁ of 50-80 %, according to changes in FEV₁ parameter.

Material and Methods: Eighty patients completed the study. All patients regularly utilized 800-2000 mcg/day inhaled Budesonide and 100 mcg/day inhaled Salmeterol for three months. The patients' response rate to the treatment was calculated by comparing their initial and final FEV₁ values. The statistical correlation between these response rates and patients' age [18-40 years of age (n:25); 41-60 years of age (n:37) and older than 60 years of age (n:18)] and disease duration [1-5 years (n:20); 6-10 years (n:18); 11-15 years (n:15); 16-20 years (n:14); longer than 20 years (n:13)] was investigated in a stepwise manner.

Results: By evaluation of final FEV₁ values and response rates to the treatment found by the difference between initial and final FEV₁ values, no difference could be detected between 18-40 years of age and 41-60 years of age groups (p>0.05), but the values in both groups were found to be better than the older than 60 years of age group (p<0.05). Five groups, divided according to the disease duration, had the same response rate to the treatment (p>0.05); in comparison of the final FEV₁ values, the first group was found to be better than the fifth group (p<0.05). In conclusion, response to the treatment of asthmatic patients older than 60 years of age and with longer than 20 years of disease duration was found to be comparably limited than the patients who were younger and having a disease duration of 1-5 years.

Conclusion: We think that in the treatment of such patients, higher doses of inhaled drugs and/or therapeutic combinations including increased number of drugs should be preferred.

Key Words: Asthma, treatment response, age, disease duration

Yazışma Adresi
Yrd.Doç. Dr. Hakan GÜNEN
İnönü Üniversitesi, Turgut Özal
Tıp Merkezi Araştırma
Hastanesi Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı,
MALATYA

Tel: 422 341 0660 (3808)
Fax: 422 341 0728/29

Bronşial astım, havayollarının çeşitli allerjenlere karşı aşırı duyarlı olması ve başta eozinofiller olmak üzere inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize, kronik bir sendromdur. Toplumun yaklaşık %5-10'unu etkilemesine rağmen son 30 yıldır uygulanmakta olan inhale kortikosteroid tedavileri sayesinde hastalığın büyük oranda ve minimal yan etki insidansı ile kontrolünü sağlamak mümkün olabilmektedir.¹⁻³ Bununla birlikte uygun astım tedavilerine hastaların verdiği cevap değişkendir. Kimi hastalar astım konsensus raporlarında belirtilen tedavilerin ilk basamağında dahi başlangıçtaki durumları ne kadar kötü olursa olsun tama yakın düzelebilenken, bazı hastalar değişik ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı karmaşık tedavi modelleriyle bile belli bir seviyenin üzerine çıkartılamamaktadır.^{4,5}

Bronşial astım tedavi sonuçlarındaki değişkenliklere sebep olan faktörlerin önceden saptanması, hastalığın tedavisinin daha iyi düzenlenebilmesine imkan sağlayacaktır. Buradan yola çıkarak ünitemizde bronşial astım tanısı ile tedavi gören FEV₁ değerleri öngörülenin %50-80'i arasında olan 98 hastanın 3 aylık standart astım tedavisine FEV₁ parametresinde meydana gelen değişikliğe göre verdikleri cevabın yaş ve hastalık süresi ile olan ilişkisini prospektif olarak araştırdık.

MATERYAL VE METOT

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve başlangıç FEV₁ değerleri öngörülenin %50-80'i arasında olan yetişkin astımlı toplam 98 hasta dahil edildi. Hastaların hiçbirisi sigara içicisi değildi ve akut atakla gelen hastalar çalışmaya alınmadı. Tedaviye uyumsuzluk, kontrollere gelmeme ve tedavi esnasındaki akut alevlenmeler çalışmadan çıkartılma koşulları olarak kabul edildi.

Tüm hastalar çalışma boyunca düzenli olarak 800-2000 mcg/gün doz aralığında inhale budesonide (Astra-Zeneca Pulmicort turbuhaler 200 mcg) ve günde iki kez 50mcg dozunda uzun etkili bir β_2 agonisti olan inhale salmeterol (Glaxo-Wellcome Serevent diskus 50 mcg)

kullandılar. Hastaların arada semptom giderici olarak yalnızca inhale terbütalin (Astra-Zeneca Bricanyl turbuhaler 500 mcg) kullanmasına izin verildi. Hastaların tamamı üç ay boyunca takip edilerek çalışmanın başındaki ve sonundaki FEV₁ değerlerinin karşılaştırılmasıyla astım tedavisinden ne oranda fayda gördükleri hesaplandı. Daha sonra bu düzelme oranları ile basamaklı olarak hastaların yaşı (18-40 yaş arasındakiler; 41-60 yaş arasındakiler ve 60 yaşın üzerindeki) ve hastalık süreleri (1-5 yıl; 6-10 yıl; 11-15 yıl; 16-20 yıl; 20 yılın üstü) arasında istatistiki bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmanın istatistiki analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanılmış olup 0.05'ten küçük P değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Tüm sayısal veriler aritmetik ortalama \pm SD (standart deviasyon) olarak sunulmuştur, ayrıca çalışmadaki tüm FEV₁ değerleri öngörülen değerlerin yüzdesi olarak belirtilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmayı tamamlayan 80 hastanın (K=49, E=31) yaş ortalaması 48.4 \pm 14.4 yıl bulundu. Onsekiz hasta tedaviye uyumsuzluk, kontrollere gelmeme ve akut alevlenmelerden dolayı standart tedavinin zorunlu olarak değiştirilmesi gibi nedenlerle çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı yapıldığında 18-40 yaş arasında 25 hasta, 41-60 yaş arasında 37 hasta ve 60 yaşın üzerinde 18 hasta saptandı. Bu hastaların başlangıç FEV₁'leri ve çalışma boyunca kullandıkları inhale kortikosteroid dozları arasında fark yoktu (Tablo 1) (p>0.05).

Çalışmanın tamamlanmasını takiben yapılan değerlendirmede son FEV₁ değerleri karşılaştırmalarında ve ilk ve son FEV₁ değerleri arasındaki farkın bulunmasıyla hesaplanan tedaviden fayda görme oranları bakımından 18-40 ve 41-60 yaş grupları arasında fark bulunmazken (p>0.05), bu değerler bakımından her iki grupta 60 yaş üstü gruba göre istatistiki olarak anlamlı derecede daha iyi bulundu (Tablo 1) (p<0.05).

Yaş ve Hastalık Süresi Astımlı Hastalarda Tedaviye Cevabı Etkiler mi ?

Tablo 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı ve klinik özellikleri.

Yaş grupları	İnhale KS* dozu (mcg/gün)	Başlangıç FEV ₁ (%)	Son FEV ₁ (%)	Tedaviden faydalanma (%)
18-40 yaş (n:25)	1290±207	64.5±9.5	87.1±20.5	37.7±39.4
41-60 yaş (n:37)	1323±272	62.9±9.3	79.3±19.1	32.5±27.7
60 yaş üstü (n:18)	1364±235	60.2±9.8	73.2±17.2	21.9±25.9

*KS: Kortikosteroid

Tablo 2. Grupların hastalık sürelerine göre dağılımı ve klinik özellikleri.

Hastalık süreleri	Yaş ortalamaları (yıl)	İnhale KS* dozu (mcg/gün)	Başlangıç FEV ₁ (%)	Son FEV ₁ (%)	Tedaviden faydalanma (%)
(1) 1-5 yıl (n:20)	38.7±15.4	1292±251	67.1±9.0	87.4±16.3	29.9±28.4
(2) 6-10 yıl (n:18)	44.1±9.8	1358±249	61.5±9.5	85.5±19.4	41.3±38.9
(3) 11-15 yıl (n:15)	51.2±11.5	1352±223	60.4±8.5	76.8±19.7	27.9±25.6
(4) 16-20 yıl (n:14)	50.0±14.2	1323±232	58.6±7.3	78.7±12.9	34.8±17.6
(5) 20 yıldan fazla (n:13)	57.5±13.6	1340±235	57.2±7.7	72.2±13.4	26.1±15.2

*KS: Kortikosteroid

Daha sonra 80 hastanın hastalık sürelerine göre yapılan değerlendirmelerinde, 1-5 yıldır astımlı 20 hasta (Grup 1), 6-10 yıldır astımlı 18 hasta (Grup 2), 11-15 yıldır astımlı 15 hasta (Grup 3), 16-20 yıldır astımlı 14 hasta (Grup 4) ve 20 yıldan uzun süredir astımlı 13 hastadan (Grup 5) meydana gelen beş ayrı grup oluşturuldu. Bu grupların başlangıçtan itibaren kullandıkları inhale kortikosteroid dozları arasında istatistiki fark yokken ($p>0.05$), yaş ortalamaları bakımından 1. ve 3., 1. ve 5., ve 2. ve 5. gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklılıklar vardı (Tablo 2) ($p<0.05$).

Başlangıç FEV₁'lerinin karşılaştırmalarında 1. ve 3., 1. ve 4., ve 1. ve 5. gruplar arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), çalışmanın sonundaki FEV₁'lerin karşılaştırılmasında bu istatistiki anlamlılıklar yalnızca 1. ve 5. gruplar arasında devam etti (Tablo 2) ($p<0.05$).

Hastalık sürelerine göre ayrılan beş grubun ilk ve son FEV₁ değerleri arasındaki farkın bulunmasıyla hesaplanan tedaviden fayda görme oranları bakımından çalışmanın sonunda gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda FEV₁ değerleri öngörülenin %50-80'i arasında olan astımlı

hastaların klasik astım tedavisinden 1)Yaşa göre; 18-60 yaş arasındakilerin 60 yaş üstü astımlı hastalardan ve 2) Hastalık süresine göre de; 1-5 yıldır astımlı olan hastaların 20 yıldan uzun süredir astımlı olan hastalardan daha fazla yararlandığını saptadık.

İlginçtir ki bugüne kadar astımla ilgili yapılan çalışmaların hiçbirisinde optimum astım tedavisine hastaların verdikleri cevabın hangi değişkenlerle ilgili olduğu değerlendirilmemiştir.^{5,6} Bununla birlikte, başta O'Byrne ve ark.⁷ olmak üzere çok yüksek reversibilite oranları ve kan eozinofili seviyelerinin kötü uzun dönem prognoz göstergeleri olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur.⁸⁻¹¹ Biz de çalışmamızda ilk defa, akut atak dışında gelen hastaların standart astım tedavisine verdikleri cevabın yaş ve hastalık süreleri ile olan ilişkisini araştırdık. Benzer şekilde tedavi sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar olmamasına rağmen, genç ve yaşlı astımlı hastaların bronş yapılarını patolojik açıdan karşılaştıran az sayıda da olsa çalışma mevcuttur. Özellikle Laitinen ve ark. yaptığı çalışmada da belirtildiği üzere yaşlı ve uzun süredir astımlı olan hastaların diğerlerine göre bronş duvarlarının daha kalın olduğu, bronş yapılarının yer yer dilatasyonlarla ve daralmalarla bozulduğu ve fibrotik oluşumların yaşlılarda uzun süredir varolan inflamasyondan dolayı belirgin olduğu gösterilmiştir.^{6,12} Bu bulgulara dayanarak, çalışma yapılmamış da olsa, yaşlı astımlı hastaların astım tedavisinden

daha az oranda fayda göreceği yönünde görüşler öne sürülmüştür.¹³⁻¹⁵ Tüm bunlara rağmen astımın doğası gereği hangi hastaların tedaviye ne oranda cevap vereceğinin bireysel olarak en başta saptanması şu an için mümkün görünmemektedir.

Başta Postma ve ark.¹⁶ olmak üzere bir çok araştırmacının da belirttiği gibi tüm semptomları kontrol altına alan optimal astım tedavileri dahi bronş yapısındaki bozulmayı yalnızca belli oranlarda yavaşlatabilmekte ve semptom olmasa da astımda inflamasyonun sürekli devam ettiği bilinmektedir.^{11,17,18} Bu şekilde sürekli devam eden kronik inflamasyonun bronş yapısını bozması ve tedaviye daha az cevap veren kalıcı değişiklikler meydana getirmesi kaçınılmazdır.¹⁹⁻²² Astım tedavisine erken safhada başlanması ve semptomsuz dönemlerde de anti-enflamatuvar tedaviye devam edilmesi kalıcı değişikliklerin gelişimini belli oranlarda da olsa engelleyebilir veya yavaşlatabilir. Biz de çalışmamızdan elde ettiğimiz yaşlı ve uzun süredir astımlı olan hastaların tedaviye daha az cevap vermesi sonucunun bronş yapılarında meydana gelen kalıcı bozulmalarla ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Bulgularımıza göre, tedaviye cevaptaki azalma yalnızca yaş ve hastalık süreleri bakımından ileri uçtaki hastalarda belirgindir. Diğer bir deyişle, 60 yaşına kadar olan veya hastalık süresi 20 yıla kadar olan astımlı hastalar klasik tedaviye benzer şekilde cevap vermişlerdir. Hastalık süreleri gruplarında başlangıç FEV₁'leri yönünden 1.grup'la 3., 4. ve 5. gruplar arasında ve yaş ortalamaları yönünden 1. grupla 3. ve 5. gruplar ve 2.grupla da 5. grup arasında istatistikî farklılıklar olmasına rağmen çalışmanın sonundaki FEV₁'leri değerlendirildiğinde 3. ve 4. gruplar 1. grubu yakalarken, muhtemelen bronş duvarı yapısındaki kalıcı değişikliklere bağlı olarak 5. grupta bu fark devam etmiştir (Tablo 2).

Sonuç olarak; 60 yaşın üzerindeki ve hastalık süresi 20 yıldan fazla olan astımlı hastaların astım tedavisine verdikleri cevap daha genç ve

1-5 yıldır astımlı olan hastalara göre daha az bulunmuştur. Bu tip hastaların tedavisinde kullanılan inhale ilaçların dozlarının daha yüksek tutulması ve/veya daha fazla sayıda ilaç içeren daha etkili ilaç kombinasyonlarının tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school children. Relation to respiratory symptoms and diagnosis. *Clin Allergy* 1987; 17:271-81.
2. European Community Respiratory Health Survey. The prevalence of respiratory symptoms in the European Community. *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
3. Peat JK, Haby M, Spikjer J, Berry G, Woolcock A. Has the prevalence of adult asthma increased? Results from two population studies conducted at a nine year interval in Busselton, Western Australia. *Br Med J* 1992;305:1326-9.
4. Fish JE, Peters SP. Asthma: Clinical presentation and management. In: Fishman AP ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd. Ed. New York: McGraw-Hill 1998:757-76.
5. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, et al. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S1-160.
6. Sobonya RE. Quantitative structural alterations in longstanding allergic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:289-92.
7. O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. *Asthma and COPD*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S41-63.
8. Griffin E, Hkansson L, Formgren H. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:548-57.
9. Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1171-80.
10. Ulrick CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1075 outpatients with asthma. *Chest* 1995;108:105.
11. Louis R, Lau LCK, Bron AO, Roldaaam AC, Radermecker M. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
12. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606.
13. Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in elderly. A comparison between patients recently acquired and long standing disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:336-40.
14. Renwick DS, Connolly MJ. Improving outcomes in elderly patients with asthma. *Drugs Aging* 1999;14:1-9.
15. Panhyusen CIM, Vomk JM, Koeter GH. Adult patients may outgrow their asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;197:1267-72.
16. Postma DS, Lebowitz MD. Persistence and new onset of asthma and chronic bronchitis evaluated longitudinally in a community population sample of adults. *Arch Intern Med* 1995;155:1393-9.
17. Ulrick CS, Backer V, Dirksen A. A ten year follow-up of 180 adults with bronchial asthma: factors important in the decline in lung function. *Thorax* 1992;47:14-8.
18. Bradding PA, Redington E, Holgate ST. Airway wall remodelling in the pathogenesis of asthma: cytokine expression in the airways. In: Stewart GA ed. *Airway Wall Remodelling in Asthma*. Philadelphia: CRC Press 1997:29-63.
19. Woolcock AJ. Assessment of bronchial hyperresponsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. *Med Clin North Am* 1990;74:753-65.
20. Pattemore PK, Holgate ST. Bronchial hyperresponsiveness and its relation to asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 1993;23:886-900.
21. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:273-33.
22. Connolly CK, Chan NS, Prescott RJ. The relationship between age and duration of asthma and presence of persistent obstruction in asthma. *Postgrad Med J* 1988;64:422-5