

Yaşlı astımlılarda orta-doz flutikazon ve salmeterolün bronkokonstriksiyonun algılanmasına etkisi

Aydanur Ekici, Türkan Kara, Ahmet Akın, Pınar Koçyiğit,
Ali Karlıdağ, Mehmet Ekici

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve TBC AD, Kırıkkale

Özet

Amaç: Orta-doz Flutikazon ve salmeterol tedavisinin bronkokonstriksiyonun algılanmasına etkisinin yaşlı ve genç astımlılarda değerlendirilmesi. **Metot:** Yirmidokuz yaşlı astımlı (≥ 60 yaş) ve 21 genç astımlı (< 60 yaş) hasta çalışmaya katıldı. Yaşlı astımlılar semptom sürelerine göre iki gruba ayrıldı (geç başlangıçlı astım < 5 yıl; erken başlangıçlı astım ≥ 5 yıl). Orta persistan astımlı 50 hasta bir yıl boyunca günde iki defa 250 ug flutikazon propionat ve 50ug salmeterol tedavisi aldı. Her hastaya başlangıçta ve bir yıl sonra histamin ile bronş provokasyon testi yapıldı. Nefes darlığı modifiye Borg skalası ile değerlendirildi. Birinci saniye zorlu vital kapasite'de (FEV₁) %20'lik bir düşmenin olduğu Borg skoru Algılama skoru 20 (AS₂₀) olarak saptandı. **Sonuçlar:** Geç başlangıçlı yaşlı astımlılarda başlangıç ortalama AS₂₀ değerleri (1.21 ± 0.18) ile tedavi sonrası ortalama AS₂₀ değerleri (1.32 ± 0.22) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.7$). Erken başlangıçlı yaşlı astımlılarda başlangıç ortalama AS₂₀ değerleri ile (1.45 ± 0.14) tedavi sonrası ortalama AS₂₀ değerleri (1.11 ± 0.30) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.2$). Genç astımlılarda başlangıç ortalama AS₂₀ değerleri (2.27 ± 0.25) ile tedavi sonrası ortalama AS₂₀ değerleri (2.07 ± 0.29) arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.3$). Yaşlı astımlılarda başlangıç ortalama AS₂₀ değerleri (1.31 ± 0.12 ; 2.27 ± 0.25 $p=0.001$) ve tedavi sonrası ortalama AS₂₀ değerleri (1.23 ± 0.18 ; 2.07 ± 0.29 $p=0.01$) genç astımlılardan düşüktü. **Yorum:** Çalışma orta doz flutikazon ve salmeterol tedavisinin yaşlı ve genç astımlılarda bronkokonstriksiyonun algılanmasını değiştirmedeğini düşündürmektedir. Ancak yaşlı astımlıların başlangıçtaki ve bir yıl sonraki algılamaları genç astımlılardan daha düşük bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Astım, hava yolu daralması, Borg skalası, algılama, tedavi

Abstract

Effect on perception of bronchoconstriction of moderate-dose fluticasone plus salmeterol in elderly asthmatics

We evaluate the effect of moderate-dose fluticasone plus salmeterol on perception of bronchoconstriction in elderly and in young asthmatics. Twenty-one young asthmatics (aged < 60 yrs) and 29 elderly asthmatics (≥ 60 yrs) were studied. The elderly asthmatics were separated into two groups according to the duration of symptoms (late-onset asthma < 5 year, early-onset asthma ≥ 5 year). 50 patients with moderate asthma were assigned to a 1yr treatment with 250 ug of fluticasone propionate plus 50ug salmeterol, twice daily. At entry and after 1 yr, histamine challenge test was performed for each patient. Dyspnea was assessed by modified Borg scale. The Borg score in FEV₁ reduction by 20% was determined as perception score 20 (PS₂₀). **Results:** There was no significant difference between mean PS₂₀ values at entry (1.21 ± 0.18) and after the first year (1.32 ± 0.22) for late onset elderly asthmatics ($p=0.7$). There was no significant difference between mean PS₂₀ values at entry (1.45 ± 0.14) and after the first year (1.11 ± 0.30) for early onset elderly asthmatics ($p=0.2$). There was no difference between mean PS₂₀ values at entry (2.27 ± 0.25) and after the first year (2.07 ± 0.29) for young asthmatics ($p=0.3$). The mean PS₂₀ value of elderly asthmatics at entry (1.31 ± 0.12 , 2.27 ± 0.25 $p=0.001$) and after the first year (1.23 ± 0.18 , 2.07 ± 0.29 $p=0.01$) was lower than young asthmatics. **Conclusion:** Our study suggested that the treatment of moderate-dose fluticasone plus salmeterol did not change perception of bronchoconstriction in elderly asthmatics. Perception of elderly asthmatics at entry and after 1 yr was lower than young asthmatics.

Key words: asthma, bronchoconstriction, Borg scale, perception, treatment

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Aydanur Ekici,
Atatürk Bulvarı 9.sok. Hacı Mustafa Bey Ap. No: 2/2
07100, Kırıkkale
Tel: 0 318 225 24 85
Email: aydanurekici@hotmail.com

Giriş

Bronkokonstriksiyonun algılanması astımlı hastalar arasında oldukça farklılık gösterir (1). Astımlı hastaların önemli bir kısmı hastalıklarının ciddiyetini normalden daha düşük olarak algılar (2). Astımda dispnenin zayıf algılanması uygun tedavinin başlamasında bir gecikmeye ve astımdan ölümlere neden olabilir (3-5). Bronkokonstriksiyonun algılanması hava yolu inflamasyonu tarafından değiştirilebilir ancak astımlı kişilerde persepsiyona inhale kortikosteroid tedavisinin etkisini gösteren çalışma sayısı sınırlıdır (6). Ayrıca yaşlı astımlılarda persepsiyona ilaçların etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Biz de çalışmamızda yaşlı astımlılarda inhale steroid ve uzun etkili beta₂ agonist'in uzun süreli kombine kullanılmasının bronkokonstriksiyonun algılanmasını değiştirip değiştirmediğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi göğüs hastalıkları polikliniğinde takip edilen 40 yaşlı astımlı (≥ 60 yaş) ile 40 genç astımlı (< 60 yaş) hasta, yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. 80 hasta ile başlanan çalışma, 1. yılın sonunda hastaların kontrole gelmemeleri yada akut atak geçirmelerinden dolayı 50 astımlı (29 yaşlı ; 21 genç) hasta ile tamamlandı. Astım tanısı American Thoracic Society kriterlerine göre konuldu (7). Hastaların hiçbirisi sigara içmiyordu. Yaşlı astımlılar semptom sürelerine göre iki gruba ayrıldı (Geç başlayan astım < 5 yıl; Erken başlayan astım ≥ 5 yıl). Hastalar ilk bir yılda her 3 ayda bir kliniğe çağrıldı ve her kontrolde semptomlar ve solunum fonksiyonları değerlendirildi. İn hale steroid ile tedavi basamak yaklaşımına göre ayarlandı. Orta persistan astımlı 50 hastanın bir yıllık tedavisi günde 2 kere 250 ug fluticason propionate ve 50 ug salmeterol kombinasyonu olarak düzenlendi. Çalışma başlangıcında ve bir yıl sonra tüm hastalara bronş-hiperreaktivitesi seviyesini belirlemek için histamin (H) provokasyon testi yapıldı. Histamin solüsyonu steril izotonik tuz çözeltisinde hazırlandı (SigmaR, Dienthofen, Germany). Histaminle provokasyon testi standart prosedüre göre uygulandı (8). Solunum fonksiyonları bir bilgisayara bağlı akım duyarlı spirometre ile ölçüldü (JeagerR, Wuerzburg, Germany). Her hastaya iki kat artan konsantrasyonlarda histamin (0.03 den 16mg/ml) 9 ± 0.3 ml/puff çıkışı olan dozimetrel nebülizatörle verildi (Dosimeter APS Pro, JeagerR, Wuerzburg, Germany). Birinci saniye zorlu vital kapasite'de

(FEV1) bazal değerlerine göre %20 düşüş olana kadar inhalasyona devam edildi. FEV1'de %20 düşme sağlayan doz provakatif doz (PD20 mg/ml) olarak ifade edildi ve aynı bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (LAB, version 4.3, JeagerR, Wuerzburg, Germany).

Histamin inhalasyonundan sonra FEV1 ölçülmeden önce hastaların nefes darlığı semptomlarını modifiye Borg skalasına göre derecelendirmesi istendi (9). Hastaların nefes darlığı 0 (semptom yok) ile 10 (maksimum semptom) arasında derecelendirildi. Hastalar skorlamayı kendileri yaptılar ve seçecekleri skor konusunda tamamen serbest bırakıldılar. FEV1'in %20'lik azalmasına uyan Borg skoru Algılama skoru 20 (AS20) olarak alındı.

Hastalar flutikazon propionate tedavisi günlük 1000ug'ı aşmıssa veya oral steroid tedavisi gerektiren ciddi egzaserbasyon geçirmişse çalışmadan çıkartıldı. Ayrıca eşlik eden kardiyak hastalığı, kognitiv bozukluğu olanlar, oral steroid kullananlar ve son dört hafta içinde solunum sistemi enfeksiyonu geçirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Klinik parametreleri (AZS20, PD20, yaş, %FEV1) karşılaştırmak için eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Grupları karşılaştırmak için independent samples t testi uygulandı. $p < 0.05$ olması önemli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan yaşlı astımlıların 21'i kadın , 8'i erkek; yaş ortalaması 65.24 ± 0.77 (60-75) idi. Genç astımlıların 17'si kadın, 4'ü erkek; yaş ortalaması 40.19 ± 1.92 (24-57) idi.

50 hastanın klinik özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Yaşlı astımlıların başlangıçtaki ortalama AS20 değeri (1.31 ± 0.12 ; 2.27 ± 0.25 $p=0.001$) ve 1. yıl sonundaki ortalama AS20 değeri (1.23 ± 0.18 ; 2.07 ± 0.29 $p=0.01$) genç astımlılardan daha düşüktü.

Tartışma

Bu çalışmada yaşlı astımlılarda orta doz flutikazon propionate ve salmeterol'un bir yıllık tedavisinin bronkokonstriksiyonun algılanmasını değiştirmediğini gözledik. Daha genç gruplarda yapılan benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak Bijl-Hofland ve ark. İn hale steroid ve uzun etkili beta₂ agonist kombine kullanımının algılama skoru 20'yi değiştirmediğini göstermişlerdir (10).

Aksine, Salome ve ark. budesonid dozu veya eozinofil markerlarındaki değişiklikler ile ilişkisiz olarak budesonid tedavisinin algılamayı düzelttiğini göstermişlerdir (6). Bir başka çalışmada inhale

Tablo 1. Astımlı hastaların klinik özellikleri

	AS20 değerleri*			PD20 değerleri**			FEV1% değerleri		
	Başlangıç	Tedavi sonu	p	Başlangıç	Tedavi sonu	p	Başlangıç	Tedavi sonu	p
Tüm yaşlı astımlılar n:29	1.31± 0.12	1.23± 0.18	0.7	0.32± 0.13	0.86± 0.19	0.004	82.00± 3.19	87.90± 3.49	0.09
Erken başlayan yaşlı astımlılar n:12	1.45 ±0.14	1.11± 0.30	0.2	0.08± 0.03	0.38± 0.15	0.04	74.86± 2.97	80.75± 3.66	0.2
Geç başlayan yaşlı astımlılar n:17	1.21± 0.18	1.32± 0.22	0.7	0.49± 0.21	1.19± 0.29	0.02	87.05± 4.71	92.94± 5.10	0.2
Genç astımlılar n:21	2.27± 0.25	2.07± 0.29	0.3	0.31± 0.11	0.68± 0.17	0.001	95.31± 4.91	97.58± 2.95	0.4

Sonuçlar ortalama ± standart hata şeklinde verildi.

* Algılama skoru 20

** Provakatif doz 20

kortikosteroid tedavisi sonrası sadece FEV1'i düzelen hastaların algılanmasının düzeldiği ,FEV1'de düzelme olmayan hastalarda ise dispne algılama derecesinin ve beta₂ agonist tüketiminin aynı kaldığı gözlenmiştir (11). Ayrıca Boulet ve ark.da inhale steroid kullanan hastaların metakoline bağlı bronkokonstriksiyonuna daha büyük algılama gösterdiğini bulmuşlardır (12). Bunlara ilave olarak kortikosteroid tedavisinin bradikinine bağlı bronkokonstriksiyonun algılanmasını düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır. Otörler hava yollarındaki eozinofilik inflamasyonun algılamaya iştirak eden afferent sinirleri bozabileceğini ve inhale kortikosteroid tedavisinin hava yolu inflamasyonunu azaltarak algılamayı düzeltebileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Bunlardan farklı olarak, Ottanelli ve ark. eozinofilik inflamasyonun dispnenin algılanmasını arttırabileceğini ve inhale kortikosteroid ile eozinofillerin beraberliğinin algılamayı azaltabileceğini göstermişlerdir (14).

Higgs and Laszlo (15) beklometazon tedavisi ile astımlı hastalarda solunum fonksiyon test sonuçlarında düzelme olmadan astım algılanmasında bir azalma meydana geldiğini bulmuşlardır. İn't Veen ve ark. (16). Eozinofilik hava yolu inflamasyonunun inhale kortikosteroid tedavisine rağmen azalmış algılamayla birlikte olduğunu göstererek inhale kortikosteroid-eozinofil beraberliğinin algılamayı kötüleştirebileceği sonucuna varmışlardır. Bizim ve onların sonuçları arasındaki farklılıklar çalışılan hastaların sayısı, yaşı, cinsiyet dağılımı ve diğer klinik özelliklerindeki değişikliklere bağlı olabilir.

Sonuç olarak yaşlı astımlılarda bronkokonstriksiyonun algılanmasına orta doz flutikazon propionate ile salmeterol tedavisinin etkisiz olduğu ve algılamının genç astımlılara göre düşüklüğünün devam ettiği görülmektedir. Yaşlı astımlılarda tedaviye rağmen düşük algılamının bulunması bu grupta egzazasyon geç farketme ve yetersiz tedavi uygulama riskinin devam ettiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Spinhoven P, van Peski-Oosterbaan AS, Van der Does AJ, Willems LN, Sterk PJ. Association of anxiety with perception of histamine induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Thorax* 1997 ;52 (2):149-52.
2. Nguyen BP, Wilson SR, German DF. Patients' perceptions compared with objective ratings of asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996 ;77 (3):209-15
3. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, van Schayck CP, v d Elshout FJ, Akkermans RP, Folgering HT. Perception of respiratory sensation assessed by means of histamine challenge and threshold loading tests. *Chest* 2000; 117(4):954-9.
4. Jang AS, Choi IS Increased perception of dyspnea by inhalation of short acting beta2 agonist in patients with asthma of varying severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 ;84(1):79-83.
5. Zach MS, Karner U. Sudden death in asthma. *Arch Dis Child* 1989 ;64(10):1446-50.
6. Salome CM, Reddel HK, Ware SI, Roberts AM, Jenkins CR, Marks GB ve ark. Effect of budesonide on the perception of induced airway narrowing in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165(1):15-21.
7. American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-244.
8. Foresi A, Mattoli S, Corbo GM, Polidori G, Ciappi G. Comparison of bronchial response to ultrasonically nebulized distilled water, exercise and methacholine in asthma. *Chest* 1986;90:822-6.
9. Boulet LP, Leblanc P , Turcotte H. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms. *Chest* 1994; 105: 1430-3 .
10. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van Den Elshout Fj, van weel C, van Schayck CP. Inhaled Corticosteroids, combined with Long-acting beta(2)-agonists, improve the perception of bronchoconstriction in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (5):

- 764-9.
11. Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R, Weiner M. The perception of dyspnoea in patients with asthma, before and following treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Respir Med* 2000; 94 (2): 161-5.
 12. Boulet LP, Turcotte H, Cartier A, Milot J, Cote J, Malo JL ve ark. Influence of beclomethasone and salmeterol on the perception of bronchoconstriction. *Chest* 1998; 114: 373-9.
 13. Roisman GL, Peiffer C, Lachronique JG, Le Cae A, Dusser DJ. Perception of bronchial obstruction in asthmatic patients: Relationship with bronchial eosinophilic inflammation and epithelial damage an effect of corticosteroid treatment. *J Clin Invest* 1995; 96: 12-21.
 14. Ottanelli R, Rosi E, Romagnoli I, Grazzini M, Stendardi L, Duranti R ve ark. Do inhaled corticosteroids affect perception of dyspnea during bronchoconstriction in asthma? *Chest* 2001; 120(3): 770-7.
 15. Higgs CM, Laszlo G. Influence of treatment with beclomethasone, cromoglycate and theophylline on perception of bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. *Clin Sci* 1996; 90(3): 227-34.
 16. In'tVeen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. Relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4): 1134-41.