

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASTIMLI HASTALARDA İLAÇ UYUMUNUN
ASTIM KONTROLÜ, HAVAYOLU İNFLAMASYONU
VE ATAKLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba (KÖRLÜ) AKKALE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İ. Kıvılcım OĞUZÜLGEN

ANKARA 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Risk Faktörleri.....	4
2.4. Patogenez.....	5
2.5.Tanı ve Sınıflama.....	6
2.5.1. Klinik Tanı.....	6
2.5.2. Astım Sınıflama.....	7
2.5.3. Tanı ve Takip için Kullanılan Testler.....	10
2.5.3.1. Solunum Fonksiyonlarının.....	10
Ölçümü	
2.5.3.2. Zirve Ekspirasyon Akım Ölçümü	11
2.5.3.3. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının.....	12
Ölçülmesi	
2.5.3.4. İnflamatuvar Belirteçler	13
2.5.3.5. Alerjinin Değerlendirilmesi.....	13
2.5.3.6. Kontrolü değerlendirmeye.....	14
yönelik testler	
2.6. Astımın Tedavisi.....	17
2.6.1. Hasta/Hekim İşbirliği, Hasta Eğitimi.....	17
2.6.2. Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	17

2.6.3. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	17
2.6.4. Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi	18
2.6.4.1. Başlangıç Tedavisi	19
2.6.4.2. Kontrol Sağlamaya Yönelik Tedavi	19
2.7. İnflamasyonun Takibi	23
2.7.1. Nitrik Oksit	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Veri toplama yöntemi	27
3.1.1. Olgular	27
3.1.2. İncelenen Parametreler	27
3.1.2.1. Solunum fonksiyon testi	27
3.1.2.2. Astım Kontrol Testi	27
3.1.2.3. Ekspiryum havası nitrik oksit ölçümü	28
3.1.2.4. Deri prik testleri	28
3.1.2.5. Morisky 8-Maddeli İlaça Uyum Anketi	29
3.2. İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. ÖZET	55
7. SUMMARY	57
8. KAYNAKLAR	59

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım; **Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK'e**, **Prof. Dr. Numan EKİM'e**, **Prof. Dr. Haluk TÜRKTAS'a**, **Prof. Dr. Can ÖZTÜRK'e**, **Prof. Dr. Gül GÜRSEL'e**, **Prof. Dr. Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ'ye**, **Prof. Dr. Nurdan KÖKTÜRK'e**, **Prof. Dr. A. Selim YURDAKUL'a**, **Prof. Dr. Zeki YILDIRIM'a**, **Doç. Dr. Müge AYDOĞDU'ya**

Tezimin hazırlanma dönemi gibi zorlu bir dönemde desteğini, hoşgörüsünü, güler yüzünü eksik etmeyen değerli tez danışmanım **Prof. Dr. İ.Kıvılcım OĞUZÜLGEN'e**

Asistanlığımın en zor günlerinde her zaman yanımda olan ve yardımını esirgemeyen **Uzm. Dr. Sakine NAZİK 'e** ve **Dr. Murat TÜRK 'e**

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen **Dr. Serriye MEMMEDOVA'ya**, **Dr. Melike BADOĞLU'na**, Halk Sağlığı A.D. asistanlarından **Dr. Önder AYDEMİR 'e**, başta **Üzeyir SARITAŞÇI** olmak üzere tüm Solunum Fonksiyon Testi ünitesi personellerine teşekkürlerimi sunarım.

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Astımın gelişmesinde rol alan faktörler	6
Tablo 2. Astım fenotipleri	8
Tablo 3. Tedavi almayan olguda astım ağırlığının değerlendirilmesi	9
Tablo 4. Astım Kontrol Ölçeği	15
Tablo 5. Astım Kontrol Testi	16
Tablo 6. Morisky-8 Maddeli İlaça Uyum Anketi (MMAS-8)	22
Tablo 7. Hastalara ait demografik veriler	31
Tablo 8. Hastaların astımla ilgili özellikleri	32
Tablo 9. İlaç kullanma uyumuna göre belirlenen gruplarda FENO düzeyleri	36
Tablo 10. İlaç kullanma uyumuna göre belirlenen gruplarda astım kontrolü	36
Tablo 11. Astım kontrol düzeyine göre FENO değerleri	37
Tablo 12. Hastaların eğitim durumuna göre ilaç uyumları, astım kontrol durumu ve FENO düzeyi	38
Tablo 13. Kullanılan kontrol edici ilaç sayısı ile astım kontrolü, ilaç uyumu, FENO ve astım ağırlığı ilişkisi	40
Tablo 14. Astım kontrolü ile FEV ₁ ilişkisi	41
Tablo 15. İlaç uyumu ile komorbidite ilişkisi	41
Tablo 16. Komorbidite varlığı ile altı aylık süreçteki atak durumu ilişkisi	44

Tablo 17.	Eğitim durumu ile altı aylık süreçteki atak durumu ilişkisi	45
Tablo 18.	Altı aylık süreçteki atak durumu ile solunum fonksiyonları ilişkisi	45

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Astımda basamaklı tedavi yaklaşımı	20
Şekil 2. Hastaların, astım kontrolüne (A), FENO düzeyine (B) ve ilaç uyumuna (C) göre dağılımları	34
Şekil 3. İlaç uyumu, FENO ve AKT ilişkisi	35
Şekil 4. FENO'nun düşük ve yüksek olduğu gruplarda astım kontrolünün durumu	37
Şekil 5. Cinsiyete göre hastaların ilaç uyumları	39
Şekil 6. Altıncı ay sonunda atak geçiren hasta oranları	42
Şekil 7. Altı aylık süreçte atak geçiren ve geçirmeyen hastaların başlangıç AKT ve FENO ortalamalarının karşılaştırılması	43

KISALTMALAR:

AKT:	Astım Kontrol Testi
ACQ:	Astım Kontrol Anketi
BMQ:	Beliefs about Medicine Questionnaire
cNOS:	Constitutive Nitrik Oksid Sentaz
DALY:	Disability Adjusted Life Year
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
eNOS:	Endotelyal Nitrik Oksid Sentaz
FENO:	Fraksiyone Ekshale Nitrik Oksit
FEV₁:	Zorlu Ekspiryumun Birinci Saniyesinde Verilen Hava Hacmi
FVC:	Zorlu Vital Kapasite
GINA:	Global Initiative for Asthma
GM-CSF:	Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
GÜTF:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
IFN:	İnterferon
IgE:	İmmunglobulin E

IKS:	İnhale Kortikosteroid
IL:	İnterlökın
iNOS:	İndüklenebilen Nitrik Oksid Sentaz
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA:	Uzun Etkili Beta Agonist
LTRA:	Lökotrien Reseptör Antagonistleri
MMAS-8:	Morisky İlaç Uyum ölçeği (Morisky Medication Adherence Scale)
nNOS:	Nöral Nitrik Oksid Sentaz
Ort±SS:	Ortalama ±Standart sapma
PEF:	Zirve Akım Hızı
Ppb:	Parts Per Billion
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
SPSS:	Satitistical Package for the Social Science
Th:	T Helper
TLC:	Total Akciğer Kapasitesi
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
UHY-ME:	Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik solunum sistemi hastalıkları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre tüm dünyada mortalite nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkemizdeki mortalite nedenleri incelendiğinde solunum sistemi hastalıklarının tüm ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturduğu ve bu oranla kardiyovasküler sistem hastalıkları ve malignitelerin ardından üçüncü sırada yer aldığı izlenmektedir (2). Kronik solunum sistemi hastalıklarından, astım ve KOAH neden oldukları mortaliteye ek olarak, morbidite, sosyoekonomik kayıplar ve yaşam kalitesi bozulmaları ile ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (3-5).

Güncel astım tedavisinin ana hedefi astım kontrolünün sağlanmasıdır. Astım kontrolünün iki ayağı vardır: Güncel kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi. Güncel kontrol semptomların olmaması, solunum fonksiyon testlerinin normal olması, rahatlatıcı kullanım gereksinimi ve aktivite kısıtlanmasının olmaması ile belirlenir. Gelecek risklerin önlenmesi ise hastanın durumunun stabil olması, atak geçirmemesi, ilaç yan etkilerinin olmaması ve solunum fonksiyon kaybı olmamasını içermektedir (3,5).

Güncel astım kontrolünün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesinde en önemli nokta hastaların düzenli kontrol edici ilaçlarını kullanmalarıdır. Ancak kronik hastalıkların yönetiminde en sık karşılaşılan sorunlardan birisi hastaların tedaviye uyumsuzluğudur. Bu durum sağlık harcamalarında artışa, hastaneye yatış oranlarının yükselmesine, morbidite oranlarında artışa ve erken ölümlere neden

olmaktadır (6,7). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi solunum sisteminin kronik hastalıklarında da tedavi uyumunun kötü olduğu gösterilmiştir (8,9). Astım için uzun dönem tedavi önerilen erişkin ve çocuk astımlıların tedavi boyunca herhangi bir dönemde hemen yarısının ilaçlarını almadıkları gösterilmiştir (3). Bu ilaç uyumsuzluğu astımlı hastalarda hastalığın seyrini olumsuz etkilemekte, hastaların acil başvurularının, havayolu inflamasyonunun, fonksiyonel kısıtlanmaların ve sağlık harcamalarının artmasına, yaşam kalitesinin düşmesine ve hatta mortalite artışına neden olduğu gösterilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı astımlı hastalarda ilaç uyumunun astım kontrolüne ve exhale nitrik oksit düzeyi ile belirlenecek hava yolu inflamasyonuna olan etkisini göstermek ve bunların takip eden 6 ayda oluşacak astım atakları ile belirlenecek gelecek riski öngörmedeki yerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. Tanım

Astım hastalığı, başlıca mast hücreleri, T lenfositler ve eozinofiller olmak üzere çok sayıda hücresel faktörün rol aldığı kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar genellikle değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir (3,5,11).

2. 2. Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1–18 arasında değiştiği görülmektedir (5). Dünya sağlık örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astıma bağlı ölüm sayısının dünyada yılda ~250.000 olduğu tahmin edilmektedir. Mortalitenin prevelans ile iyi bir korelasyon göstermediği düşünülmektedir (3). Ülkemizde astım prevalansı ile ilgili yapılan pek çok araştırma vardır. 14 farklı ilde yapılan, anket bazlı, çok merkezli bir araştırmada 6-15 yaş arası çocuklarda ortalama astım

prevalansı %13,36 olarak tespit edilirken, yaşanan bölgeye göre farklılık saptanmıştır. Kentsel alanda yaşayan çocuklarda %13,8 kırsal alanlarda yaşayanlarda %11,9 olarak bulunmuş ve erkek çocukların daha sık tanı aldığı görülmüştür (11).

Başka bir araştırma da astım prevalansı kentsel alanda kadın ve erkeklerde sırasıyla %11.2, %8.5, kırsal alanda yaşayan kadın ve erkeklerde ise sırasıyla %7.5, % 6.2 bulunmuştur (12). 2003 Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması Hane Halkı araştırmasına göre ülkemizde 18 yaş üzeri astım sıklığı %3,87'dir. Cinsiyete göre astım sıklığı ise erkeklerde %3,11 ve kadınlarda %4,44 olarak bildirilmiştir. Bu verilerin ışığında, astım insidansı toplamda yüz binde 204,9; erkeklerde 256,2/100.000 ve kadınlarda 152,2/100.000 olarak ortaya konmuştur. Prevalans ise toplamda binde 38,7; erkeklerde 31,1/1000 ve kadınlarda 44,4/1000 olarak saptanmıştır (13).

2. 3. Risk Faktörleri

Astım hastalığı için risk faktörleri, kişisel ve çevresel risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 1). Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (5,14,15).

2. 4. Patogenez

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, bu inflamasyonda birçok hücre ve mediatör rol oynar (3,5).

Semptomlar ataklar halinde olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (5,16). Fizyolojik etkilerinin en belirgin olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir.

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (5,17-19). Astım patogenezinde birçok mediyatör rol almaktadır. Kilit noktadaki mediyatörler; sisteinil lökotrienler, IL1, TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler ve histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (5,20,21).

Astım hastalarının hava yollarında inflamasyona ek olarak, hava yolu "remodelling"i olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (5,21-23). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon, goblet hücre ve submukozal bezlerin artışına bağlı mukus sekresyonunda artış olur (3,5,23,24).

Tablo 1. Astımın gelişmesinde rol alan faktörler (3)

Kişisel Faktörler:
Genetik: • Atopi • Bronş hiperreaktivitesi Cinsiyet Obezite
Çevresel Faktörler:
Allerjenler: • İç ortam: ev içi akarları, evcil hayvanlar, hamam böceği ve küf mantarları • Dış ortam: polenler ve küf mantarları Enfeksiyonlar (viral etkenler) Mesleki duyarlılaştırıcılar Sigara (aktif ve pasif içicilik) Hava kirliliği (iç ve dış ortam) Diyet

2. 5. Tanı ve Sınıflama

2.5.1. Klinik Tanı

Astımda tanı, semptomlar ve klinik bulgular ile konur, diğer yöntemler tanıya yardımcı olarak veya ayırıcı tanıda kullanılır (25). Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Anamnezde ataklar halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar ile tanıya yardımcıdır (26). Astımlı hastaların çoğunda rinit semptomları da vardır. Semptomların gün

içinde veya mevsimlerle değişkenlik göstermesi; sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri semptomlarda artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (5). Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir ve fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonu gösteren hışıltı ve ronküslerdir (5,25).

2.5.2. Astım Sınıflaması

Astımın patofizyolojisi, doğal seyri ve tedaviye yanıtı göz önünde bulundurulduğunda farklı sınıflandırmalar ortaya çıkmıştır. Daha önceleri astım sadece allerjik ve allerjik olmayan olarak sınıflandırılırken, günümüzde farklı özelliklerine göre astım sınıflanmaktadır. Son yıllarda astım hastalarının klinik, demografik ve havayolu inflamasyonu gibi farklı özellikleri dikkate alınarak oluşturulan küme analizlerine dayalı farklı klinik fenotipleri tanımlanmıştır (Tablo 2) (27).

Astım semptomlar ve solunum fonksiyon testi parametreleri kullanılarak ağırlığına göre intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak da sınıflanmaktadır (5) (Tablo 3). Astımın ağırlığına göre yapılan sınıflama, yeni tanı almış olguda hastanın tedavisi ile ilgili kararların alındığı ilk değerlendirmede yararlıdır.

Tablo 2: Astım Fenotipleri (27)

ASTIM FENOTİPLERİ	
▪ T_H2-ilişkili astım	▪ Erken başlangıçlı allerjik T _H 2 astım
	▪ Geç başlangıçlı persistan eozinofilik astım (aspirinle tetiklenen astım)
	▪ Egzersizle tetiklenen astım
▪ T_H2 ilişkisiz astım	▪ Obezite ilişkili astım
	▪ Nötrofilik astım (sigara ilişkili astım)
	▪ Düz kas ilişkili paucigranülositik astım

Ancak bu sınıflama, tedavi almakta olan hastalar için uygun değildir. Tedavi altındaki astımlı bir olguda hastalığın ağırlığı, iyi astım kontrolü sağlamak için gerekli olan tedavi yoğunluğuna göre sınıflandırılmalıdır (5). Astımlı bir olguda ciddi semptomlar ve hava akımı obstrüksiyonu olsa da, düşük dozda tedaviyle semptomlar kontrol altına alınabilmektedir. Amaç her ağırlık derecesinde kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir, ancak hastalığın ağırlığına bağlı olarak kontrolün sağlanması için gereken ilaç dozu her hastada değişecektir (5).

Tablo 3. Tedavi almayan olgularda astım ağırlığının değerlendirilmesi (5)

İntermittan
Haftada birden az semptom
Kısa ataklar
Gece semptomları ayda ikiden az
FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i,
PEF veya FEV ₁ değişkenliği < %20
Hafif persistan
Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az
Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir
Gece semptomları ayda ikiden fazla
FEV ₁ veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i
PEF veya FEV ₁ değişkenliği < %20- %30
Orta persistan
Semptomlar günlük
Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir
Gece semptomları haftada birden fazla
Günlük kısa etkili inhale beta agonist kullanımı
FEV ₁ veya PEF beklenenin %60-80'i
PEF veya FEV ₁ değişkenliği %>30
Ağır persistan
Günlük semptomlar
Sık atak
Sık gece semptomları
Fiziksel aktivitede kısıtlılık
FEV ₁ veya PEF $\leq$ beklenenin %60'ı
PEF veya FEV ₁ değişkenliği > %30

2. 5. 3. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler

2.5.3.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Solunum fonksiyon testleri, hava yolu kısıtlanmasının ağırlığını, değişkenliğini ve geri dönüşümlülüğünü göstererek astım tanısının desteklenmesini sağlamaktadır. Ancak solunum fonksiyon testlerinin (SFT) normal olması astım tanısını dışlatmaz (3,5,28).

Astımın tanısı genellikle bu hastalıkta gözlenen karakteristik semptomlarla konmaktadır. Gerek erişkinlerde gerek çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında belirgin bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astımın takibinde tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır (28,29).

Hava akımı kısıtlamasını ve reversibilitesini ortaya koymak için önerilen yöntem spirometrik incelemedir. Zorlu ekspirasyon manevrası ile 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC) değerleri, FEV_1/FVC ve zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçülebilir. FEV_1 , FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir. Birçok akciğer hastalığında FEV_1 değerlerinde azalma izlendiğinden hava akımı kısıtlanmasının değerlendirilmesinde FEV_1/FVC oranına başvurulmaktadır. FEV_1/FVC oranı, normal olarak yetişkinlerde %75-80'den, çocuklarda ise %90'dan büyüktür, bunların altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasına yani obstrüksiyonuna işaret eder (3).

Havayolu obstrüksiyonu saptanan hastada kısa etlili beta-2 agonist inhalasyonundan 15-20 dakika sonra FEV₁ değerinde bronkodilatör öncesi saptanan değerle kıyaslandığında > %12 ve $\geq$ 200ml, PEF değerinde %20 artış olması erken reverzibilite olarak kabul edilmektedir (3,5). Ancak öncelikle tedavi görenler olmak üzere bazı astım hastalarında bu durum izlenmeyebilir, bu nedenle tanı duyarlılığı düşüktür (3). Bazı hastalarda havayolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olduğu 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV₁ değerinin başlangıç değerine göre %15 artış göstermesi geç reverzibilite olarak değerlendirilir (5).

2.5.3.2 Zirve Ekspirasyon Akımı (PEF) Ölçülmesi

Zirve eskpiratuvar akım ölçer (PEF metre) ile elde edilen PEF ölçümü astım tanısının doğrulanması ve takibinde önemli bir kriterdir (3). PEF metreler ucuz, taşınması kolay ve hastaların hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Ancak PEF değeri, diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV₁ gibi) korele olamayabilir (5). Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör kullanımından önce, yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zaman diliminde; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür (5,30). Günlük PEF değişkenliği o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın ortalama günlük PEF değerinin yüzdesi olarak belirtilmesidir ve 1-2 haftalık ortalamasının alınması ile değerlendirilir (5,30). Bu farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilmektedir (5).

Bir diğerk alternatif ise, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah pre-bronkodilatör PEF değerkinin hastanın en iyi PEF değerkine bölünmesi ile elde edilir (5,30). % 85'in altında olması hava yolu değışkenliğini gösterebilecek en iyi PEF ile ilişkili ölçüm olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon göstermektedir (5).

PEF takibi astımda;

1. Tanının doğrulanmasında; (erken reversibilite sonrası PEF değerkinin bronkodilatör öncesi değere göre 60 L/dk veya %20 artış göstermesi veya günlük değışkenliğin %20'den fazla olması astım lehinedir) (5,31,32).
2. Özellikle kendi belirtilerini iyi algılayamayan hastalarda astım kontrolünü sağlanması; (semptomların ve PEF değerklerinin izlenmesi ile hastanın atak tedavisine erken başlamasını sağlayan astım takip planının astım da prognozu iyileştirdiğı ortaya konmuştur) (5,33,34).
3. Astımın mesleksel veya çevresel nedenlerinin ortaya konmasında; (PEF değerkleri semptomlara neden olabilecek egzersiz gibi aktiviteler sırasında veya şüphe edilen risk faktörlerine maruz kalındığında, ayrıca maruziyetin olmadığı dönemlerde ölçülür) (3).
4. Astım tedavi yanıtının değerkendirilmesinde kullanılır (5).

2.5.3.3. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının llmesi

Astımla uyumlu semptomları olmakla birlikte akciğerk fonksiyonları

normal bulunan kişilerde hava yollarının metakoline, histamine, mannitole ya da egzersize duyarlılığının ortaya konması astım tanısını destekleyebilir (5,35,36). Test sonuçları genellikle FEV₁'de %20 düşüşe sebebiyet veren doz olan *provakatif konsantrasyonu* belirler (3). Bu test duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşük bir testtir; bu sebeple negatif test sonucu inhale glukokortikoid tedavi almayan hastalarda tanıyı ekarte ettirebilirken, pozitif sonuç ise astım tanısı koydurmaya yetmez (5,37,38). Rinit, kistik fibrosis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi farklı durumlarda da hava yolu hiperreaktivitesi görülebilmektedir (5,39-42).

2.5.3.4. İnflamatuar Belirteçler

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir. Ayrıca ekshale nitrik oksit (FENO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümleri de astım da invazif olmayan inflamasyon belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Ancak bu testlerin araştırmalar dışında klinikte rutin kullanımı henüz önerilmemektedir (5).

2.5.3.5. Allerjinin Değerlendirilmesi

Allerjik rinit başta olmak üzere astım ve diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur. Astım hastalarında bundan dolayı gerektiğinde ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Öncelikle anamnez ile, gerekirse de deri prik testi ya da spesifik IgE ölçümü ile yapılan bu değerlendirmede semptomlara yol açan risk faktörlerinin bazıları

ortaya konulabilir. (5,43).

Deri prik testi, anamnezinde allerji düşünölen hastada öncelikli tercih edilecek yöntemdir. Basit, hızlı uygulanabilen, düşük maliyetli ve yüksek duyarlılıklı bir test olan deri prik testi, yanlış uygulamalarla yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir (5).

Spesifik immünglobulin (Ig) E ölçümü ise, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntem olup kullanımındaki esas sorun, pozitif test sonucunun ‘hastalık allerjiktir’ ya da ‘astıma sebep olan bu allerjendir’ dedirtebilme gücünün düşük olması ve semptomu olmayan hastalarda da antikor yüksekliğinin saptanabilmesidir (5).

2.5.3.6. Kontrolü değerdendirmeye yönelik testler

Günümüzde astım tedavisi kontrol temelli yapılmaktadır. Astım hastalığının kontrolü Astım kontrol testi (AKT), Astım kontrol anketi (ACQ), Astım tedavi değerdendirme anketi (ATAQ). Bunlardan AKT ve ACQ Türkçeye çevrilerek validasyonu yapıldığı için ölkemizde kullanılması önerilen testlerdir (5).

Astım Kontrol Anketi (ACQ): Yedi sorudan oluşan bu ankette her sorunun cevabı 0-6 ile puanlandırılır, daha sonra puanların ortalaması hesaplanır. Ortalama puan $\leq 0,75$: tam kontrol, $0,75-1,5$: kısmi kontrol, $\geq 1,5$ kontrol altında değil şeklinde yorumlanır (Tablo 4) (5,44).

Astım Kontrol Testi (AKT) : Basit, kısa ve kolay, kendi kendine uygulanabilen bu test, 0’dan 5’e kadar puanlanan, 5 maddeli bir testtir. En yüksek puan 25, en

düşük puan 5 olarak alınır. 19 ve altı puan, hastalığın iyi kontrol altında olmadığını gösterir (Tablo 5) (5,45,46).

Tablo 4. Astım Kontrol Ölçeği (ACQ) (5)

Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız		
1. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa astımınız tarafından uyandırıldınız?	0	Hiç
	1	Hemen hemen hiç
	2	Bir-iki kez
	3	Çok kez
	4	Birkaç kez
	5	Pek çok kez
	6	Astım yüzünden hiç uyanmadım
2. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları uyandığınızda, astım belirtileriniz ortalama olarak, ne kadar ciddiydi?	0	Belirti yok
	1	Çok
	2	Hafif belirtiler
	3	Orta düzeyde belirtiler
	4	Oldukça hafif belirtiler
	5	Ciddi belirtiler
	6	Çok ciddi belirtiler
3. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, astımınız yüzünden günlük faaliyetleriniz ne kadar kısıtlandı?	0	Hiç kısıtlanmadı
	1	Çok hafif kısıtlandı
	2	Hafifçe kısıtlandı
	3	Orta derecede kısıtlandı
	4	Aşırı derecede kısıtlandı
	5	Çok fazla kısıtlandı
	6	Tamamen kısıtlandı
4. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, astımınız yüzünden ne kadar nefes darlığı yaşadınız?	0	Hiç
	1	Çok az
	2	Az
	3	Orta düzeyde
	4	Oldukça
	5	Büyük ölçüde
	6	Çok büyük ölçüde
5. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile hışıltılı soludunuz?	0	Hiç
	1	Hemen hemen hiç
	2	Kısa bir zaman
	3	Orta uzunlukta zaman
	4	Zamanın çoğunda
	5	Zamanın büyük kısmında
	6	Sürekli
6. geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf nefes açıcı fisfis (örn. Ventolin/Bricanyl) kullandınız? (Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.)	0	Hiçbir zaman kullanmadım
	1	Günde ortalama 1-2 puf
	2	Günde ortalama 3-4 puf
	3	Günde ortalama 5-8 puf
	4	Günde ortalama 9-12 puf
	5	Günde ortalama 13-16 puf
	6	Günde ortalama 16 puftan fazla
Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır		
7. Bronkodilatör öncesi FEV ₁ Öngörülen FEV ₁ Öngörülen FEV ₁ %'si..... (Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV ₁ 'in öngörülen % değerini işaretleyiniz)	0	>95 %
	1	95-90%
	2	89-80 %
	3	79-70 %
	4	69-60 %
	5	59-50 %
	6	<50 %

Tablo 5. Astım Kontrol Testi (5)

ASTIM KONTROL TESTİ						
1.SORU	Son 4 hafta içerisinde astımınız sizi işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkta engelledi?					
	Her zaman	Çoğu zaman	bazen	Çok az	Hiçbir zaman	
2.SORU	Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz ?					
	Günde birden fazla	Günde bir kez	Haftada 3-6 kez	Haftada bir veya iki kez	Hiçbir zaman	
3.SORU	Son 4 hafta içerisinde astım şikayetleriniz (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı?					
	Haftada 4 veya daha fazla gece	Haftada 2 veya 3 gece	Haftada bir kez	Bir veya iki kez	Hiçbir zaman	
4.SORU	Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?					
	Günde 3 veya daha fazla	Günde 1 veya 2 kez	Haftada 2 veya 3 kez	Haftada bir kez veya daha az	Hiçbir zaman	
5.SORU	Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?					
	Kontrol dışı	Çok az kontrol	Biraz kontrol altında	Epey kontrol altında	Tamamen kontrol	
PUAN	1	2	3	4	5	
				TOPLAM PUAN		

2.6. Astım Tedavisi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. İyi bir kontrol için öncelikli olarak doğru tedavi, iyi bir hasta/hekim ilişkisi ve hastanın mevcut risk faktörlerinden uzak durması gerekmektedir.

2.6.1. Hasta/Hekim İşbirliği, Hasta Eğitimi

Eğitim, astımlı hasta ve hekim işbirliğinin en önemli parçasıdır. Hastalar, hastalığın özellikleri, kullanılacak tedavi yöntemi ve kullanılan inhalelerin tekniği, astım kontrolünü güçleştiren tetikleyicilerden uzak durulması, PEFmetre kullanımı konusunda eğitilmelidir (5,47-50). Astım eğitiminin hastalık maliyetini azalttığı gösterilmiştir (50,51).

2.6.2. Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Uzaklaştırılması

Risk faktörleri ile temastan kaçınılması veya temasın azaltılması hem astım gelişimini önlemek, hem de astımlı olgularda semptomların kontrol altına alınması açısından önem taşımaktadır. Sonuç olarak astım kontrolü kolaylaşmakta ve ilaç gereksinimi azalmaktadır (5,16,52).

2.6.3. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır (11).

Kontrol edici ilaçlar, esas olarak antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grup; sistemik ve inhale kortikosteroidler (İKS), lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), inhale glukokortikosteroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhale β_2 – agonistler (LABA), yavaş salınan teofilin, kromonlar, sistemik glukokortikosteroidler ve anti IgE olarak sayılabilir. (3,5). İnhal steroidler günümüzde astım tedavisinde kullanılmakta olan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır (3).

Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstrüksiyonu düzelter, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhale β_2 – agonistleri, inhale antikolinergik ilaçları, kısa etkili i.v. teofilini ve kısa etkili oral β_2 – agonistleri içerir (11).

2.6.4. Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi

Astım tedavisinin hedefi astım kontrolünün sağlanmasıdır. Güncel kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi ile astım kontrol altına alınabilmektedir. Güncel kontrol semptomların olmaması, solunum fonksiyon testlerinin normal olması, rahatlatıcı kullanım gereksinimi ve aktivite kısıtlanmasının olmaması ile belirlenir. Gelecek risklerin önlenmesi ise hastanın durumunun stabil olması, atak geçirmemesi, ilaç yan etkilerinin olmaması ve solunum fonksiyon kaybı olmamasını içermektedir (3,5).

Bu amaçla kullanılan ve ana tedaviyi oluşturan antiinflamatuvar ilaçların düzenli ve doktor önerdiği sürece sürekli kullanılması gereklidir. Bu tedavi altında yakınması olan hastalar semptomlarını gidermek amacıyla hızlı etkili bronkodilatörler kullanmalıdırlar.

Astımda tedavi düzenlenirken öncelikle hastanın daha önce astım tedavisi alıp almadığı önemlidir, yeni tanı almış veya hiç tedavi almayan astımlı hastada başlangıç tedavisi hastalığın ağırlığına göre, tedavi altındaki hastada ise hastalık kontrolüne göre yapılmalıdır (3,5).

2.6.4.1. Başlangıç Tedavisi

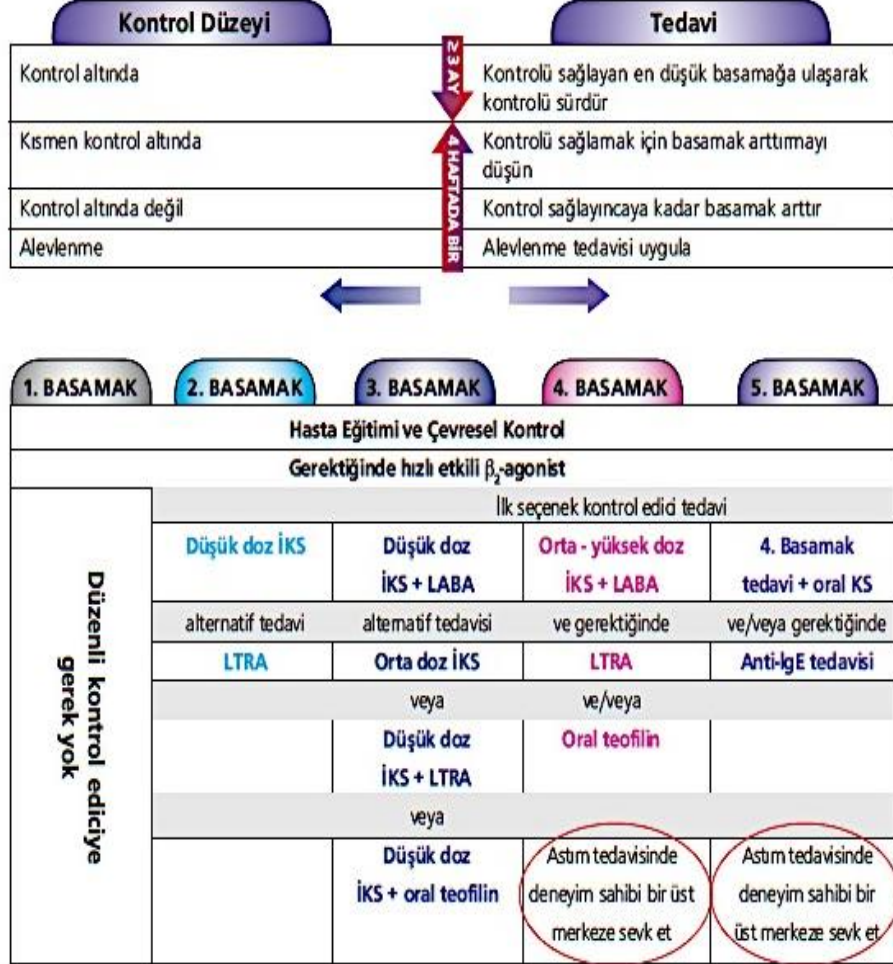
Yeni tanı almış bir hastada tedavi başlamadan önce hastanın astım ağırlığının belirlenmesi gerekmektedir (Tablo 3). Astım tedavisi artan doz ve kombinasyonlarda kontrol edici ilaçların kullanıldığı basamaklı bir tabloya göre yapılmaktadır (Şekil 2). Hastanın astım ağırlığı hafif intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan orta persistan ise 3. basamaktan, ağır persistan ise 4. basamaktan başlanmalıdır (5). Tedavi öncesi astım ağırlığının belirlenmesi Tablo 3'de ve astım basamaklı tedavi yaklaşımında tercih edilecek olan tedavi Şekil 1'de sunulmuştur.

2.6.4.2. Kontrol Sağlamaya Yönelik Tedavi

Tedavi altındaki hastalar tedavinin yeterliliği ve astım kontrolü açısından değerlendirilmeli, kontrol sağlanamamışsa kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilerek dört haftada bir yeniden değerlendirilmelidir (3).

Tedavi altındaki astımlı bir hasta değerlendirirken, hastanın tedavi uyumu, inhaler tekniği ve risk faktörleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Şekil 1. Astımda basamaklı tedavi yaklaşımı (5)



Tedavi uyumsuzluğu doğrudan ve dolaylı yöntemler olarak değerlendirilebilir. Doğrudan yöntemler bir kişinin vücudunda ilacın kendisinin, metabolitlerinin veya kan, idrar ya da diğer vücut sıvılarında diğer belirteçlerin varlığını araştıran yöntemler olup, tedavi süreçlerinde kullanımları pek tercih edilen yöntemler değildir. Dolaylı yöntemler ise uyum değerlendirmesi için elektronik ilaç izlemi, ilaç sayımı, eczane kayıtları, tıbbi kayıtlar, doğrudan gözetimli tedavi, klinisyen değerlendirmeleri ve kişisel bildirimler gibi yöntemlerdir. Kişisel bildirimlerin diğer yöntemlere göre hız, maliyet, tedaviye yön verebilme gibi bazı avantajları bulunmaktadır (53,54). Bu amaçla yaygın

olarak kullanılan ölçeklerden biri de “Morisky İlaç Uyum Ölçeği”dir (Tablo 6) (16,55,56).

Morisky İlaç Uyum Ölçeği (The Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8) Türkçeye çevrilmiş ve validasyonu yapılmıştır (4). MMAS-8 hastanın kendi bildirimine dayalı sekiz soruyla ilaç kullanım davranışlarını değerlendiren bir ölçektir ve tedavi uyumsuzluğuna neden olabilecek engellerin daha iyi şekilde değerlendirilebilmesine yardımcı olur (55,57,58). Toplam puana göre hastaların uyumu, 8 yüksek uyum, 6 veya 7 orta uyum, <6 düşük uyum olarak değerlendirilir (55).

Tablo 6. Morisky-8 Maddeli İlaça Uyum Anketi (MMAS-8) (55)

MORISKY-8 MADDELİ İLACA UYUM ANKETİ		
SORU	Hasta Cevabı (Evet/Hayır)	Skor (E=0, H=1)
Bazen ilacınızı almayı unutur musunuz?		
İnsanlar bazen unutmanın dışındaki nedenlerle ilaçlarını almayı atlarlar. Geçen iki haftayı düşündüğünüzde, ilacınızı almadığınız herhangi bir gün(ler) hiç oldu mu?		
Aldığınız zaman kötü hissetmeniz nedeni ile doktorunuza söylemeksizin ilacınızı almayı kesintiye uğrattığınız veya durdurduğunuz oldu mu?		
Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman ilacınızı yanınızda taşımayı bazen unutur musunuz?		
Dün ilaçlarınızın hepsini aldınız mı?*		
Belirtileriniz kontrol altında gibi hissettiğiniz zaman bazen ilacınızı almayı durdurur musunuz?		
Her gün ilaç almak bazı kişiler için gerçek bir zahmettir. Tedavi planına bağlı kalmak konusunda hiç sıkıntı hissedermisiniz?		
Tüm ilaçlarınızı almayı hatırlamakta ne kadar sık zorluk yaşarsınız? A. Hiç/nadiren B. Arada bir C. Bazen D. Genellikle E. Her zaman		A=1 B-E=0
	TOPLAM SKOR	

Skor: *5 sorunun cevabı E=1, H=0), 8= yüksek uyum, 6 veya 7=orta uyum, <6= düşük uyum

2.7. İnflamasyon Takibi

Kronik inflamasyonun temel patoloji olduğu astım hastalığında, klinik bulgularla inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması ve inflamasyonun baskılanmasının belirgin klinik düzelme sağladığının gösterilmesi ile hava yolu inflamasyonunun önemi anlaşılmıştır (58). Tedavinin inflamasyon takibine göre yönlendirilmesinin astım ataklarını azaltmada ve etkin ilaç dozlarını belirlemede değerli olduğu gösterilmiştir (59,60).

Bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj, indükte balgam, ekspirasyon havasında NO, yoğunlaştırılmış ekspirasyon havası belirteçleri hava yolu inflamasyonunu direk göstermektedirler (61-64). Ancak bronş biyopsisi, bronkoalveolar lavaj gibi yöntemlerin invazif olmaları nedeni ile daha çok indükte balgam incelemesi ve ekspirasyon havasında NO ölçümü gibi invazif olmayan yöntemler tercih edilmektedir.

2.7.1 Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO), nitrik oksid sentaz enziminin, yarı-esansiyel bir aminoasit olan L-Arginin'i L-Sitrulin'e katalize etmesi sırasında sentez edilir. NOS enziminin iki yapısal, bir indüklenebilir olmak üzere üç izoformu vardır. Üçünün de [yapısal endotelial NOS (eNOS veya NOS I), indüklenebilen NOS (iNOS veya NOS II) ve yapısal nöral NOS (nNOS veya NOS III)] solunum yollarında olduğu gösterilmiştir. eNOS ve nNOS yapısal izoformdur (cNOS, constitutive NOS) ve hücrelerde bazal düzeyde bulunur (65,66).

iNOS hücrelerde bazal düzeylerde bulunmaz, IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkaritlerin uyarısı ile sentezlenir. NO sentezi akciğerlerde makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, bazı nöronlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde yapılabilmektedir. Solunum yollarında en fazla bulunan izoenzim iNOS'tur. NO'nun dilatatör etkisi solunum yolu düz kaslarında düzenleyici bir role sahiptir (66,67). NO bu etkisini hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek, düz kas kasılmasını sağlayan cGMP miktarını arttırarak yapar. (66,68). Ortamda NO konsantrasyonunun artmasının cNOS'un inhibisyonuna ve guanil siklazın desensitizasyonuna neden olup cNOS'un sağladığı bronkodilatör yanıtı kırarak bronkokonstrüksiyona neden olduğu düşünülmektedir (69).

Sağlıklı insanların ekspiyum havasında NO değeri 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır (66,70). Astımlı hastalarda havayolu inflamasyonunun bir belirteci olarak FENO düzeyleri artar. Bu artış solunum yolundaki epitel hücreleri ve makrofajlardaki iNOS'ların sentezinden ve aktivitesinden kaynaklanır (68). Glukokortikosteroidler ve lökotrien reseptör antagonistleri bu enzimin aktivasyonunu ve dolayısıyla nitrik oksit sentezini inhibe ederler.

Günümüzde NO'nın standart ölçüm teknikleri ile ilgili rehber ve öneriler yayınlanmıştır (71). Ekspirasyon havasındaki NO (eNO) ölçümünde en sık kullanılan analiz yöntemi "kemilüminesans" tır. Bu yöntemle ölçülen NO düzeyi ppb (parts per bilion) ile ifade edilir. Elektrokimyasal ölçüm ise NO ölçümünde kullanılan diğer bir yöntemdir (66,72). NO ölçüm cihazları ile ekshale edilen NO'nun fraksiyonel konsantrasyonu (FENO) saptanmaktadır. 2005 yılında

Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği uzlaşı raporu ile ekshale NO ve nazal NO ölçüm yöntemleri standartize edilmiştir (71). Ölçülen FENO değeri; < 5 ppb düşük, 5-25 ppb normal, 25-50 ppb orta ve > 50 ppb ise yüksek olarak sınıflandırılır (71).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenerek, 06.01.2014 tarihinde 09 numaralı kararla onaylanmış olan bu çalışmada 15.01-15.07.2014 - tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran astım tanısı olan ve inhaler tedavi kullanan hastaların verileri kaydedildi ve olgular 6 ay prospektif olarak izlendi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı olur alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, eğitim durumu, herhangi bir işte çalışma durumları, astım hastalığının süresi, cilt testi, kullandıkları kontrol edici ilaçları, komorbiditeleri ve komorbiditeye yönelik astım dışı ilaç kullanımları, başvurularındaki solunum fonksiyon testleri, fraksiyone exhale nitrik oksit (FENO) değerleri kaydedildi. Hastaların astım kontrol testi (AKT) ve Morisky 8-Maddeli İlaça Uyum Anketi (MMAS-8) doldurmaları istendi. Tüm hastalara başvurusundan altı ay sonra telefonla ulaşılarak veya dosya bilgileri taranarak, bu 6 aylık sürede oral veya sistemik steroid kullanımı gerektirecek astım atağı geçirip geçirmediikleri sorgulandı ve veriler kaydedildi.

3.1. Veri Toplama Yöntemi

3.1.1. Olgular:

GÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğine Ocak-Temmuz 2014 tarihleri arasında kontrol amaçlı başvuran, en az 6 ay önce GINA (Global Initiative for

Asthma) ve Türk Toraks Derneği rehberlerine göre astım tanısı almış ve en az 6 aydır inhaler tedavi alan, son 1 ay içerisinde atak ve akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş olan, bilgilendirilmiş yazılı olur vermeyi kabul eden ve yazılı anketleri okuyup doldurabilecek durumda olan astımlı hastalar sırasıyla prospektif olarak çalışmaya alındı.

3.1.2. İncelenen Parametreler

3.1.2.1. Solunum fonksiyon testi

SFT ölçümü Vmax 20, (Sensor Medics/ VIASYS, Conshohocken, Pennsylvania, USA) cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçüm olgular istirahatte iken en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Değerler mutlak değer ve beklenen değere göre % olarak ifade edildi.

3.1.2.2. Astım Kontrol Testi (AKT)

AKT hastalara basılı olarak verildi ve kendilerinin okuyup doldurmaları istendi. Beş sorunun cevapları ayrı ayrı puanlandı ve puanlar toplanarak hastanın toplam puanı belirlendi. Toplam puana göre olgular kontrol altında ($AKT > 19$) ve kontrol altında olmayan ($AKT \leq 19$) olarak iki grupta değerlendirildi (5,46,47).

3.1.2.3. Ekspiryum havası nitrik oksit ölçümü (FENO)

FENO ölçümü daha önce tarif edildiği şekilde ATS/ERS önerilerine uygun olarak elektrokimyasal yöntem kullanan taşınabilir nitrik oksit analizörü ile (NIOX MINO; Aerocrine, Solna, Sweden) yapıldı (71,73,74). Hastalara FENO ölçümü

SFT'den önce yapıldı. Tek soluk verme esnasında 0,05 L/sn ekshalasyon akım hızında, ölçüm birimi milyardaki parça miktarı (parts per billion: ppb) olarak ifade edildi. Hastalara rahat oturur pozisyonda ağız parçasından 2–3 saniye boyunca TLC (total akciğer kapasitesi)'ye kadar, inspirasyon havaasındaki NO'yu arındıran ağızlık aracılığıyla inhalasyon yaptırıldıktan sonra nefesini tutmadan 0,05 L/sn'lik akım hızı ile ağız parçacığı tarafından oluşturulan 5 cmH₂O'luk basınca karşı nefesini vermesi istendi. Plato konsantrasyonuna ulaşmak için ekshalasyon süresi 6 sn üzerinde tutuldu. Ölçülen FENO değeri; < 5 ppb düşük, 5-25 ppb normal, 25-50 ppb orta ve > 50 ppb yüksek olarak sınıflandırıldı. (71). Bu çalışmamızda NO değeri > 25 ppb eşik değer olarak alındı.

3.1.2.4.Deri prik testleri

Deri prik testleri 13 yaygın rastlanan aeroallerjen kullanılarak (Dermatofagoides Farinea, D. Pteronyssinus, Cladosporium, Aspergillus Mix, Kedi Tüyü, Köpek Tüyü, Ot Mix, Kavak, Hububat, pozitif kontrol Histamin, negatif kontrol Salin) (Stallergens SA, Antony, France) yapıldı. Histamin ve salinle karşılaştırılarak 3 mm'nin üstü reaksiyon verenler pozitif kabul edildi.

3.1.2.5. Morisky 8-Maddeli İlaça Uyum Anketi (MMAS-8)

Basılı olarak 8 maddeli MMAS-8 anketinin Türkçe çevirisi hastalara verilerek doldurmaları istendi. Cevabı 'evet/hayır' olan ilk 7 soruda her 'evet' cevabı için 0, 'hayır' cevabı için 1 puan (5. soruda 'hayır' cevabı 0, 'evet' cevabı 1 puan) , birden fazla cevap seçeneği olan 8. soruda ise 'hiç/nadiren' cevabı için

1 puan diğer cevaplar için 0 puan verildi. Anket sonunda toplam puana göre, 8 puan yüksek, 6-7 puan orta, <6 puan düşük uyum olarak değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem:

Araştırma verisi SPSS 15.0 istatistik paket programı aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS), ortanca (minimum;maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra ki-kare, yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher'in kesin testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler arasında istatistiksel anlamlılıklar ve ilişkiler için Mann Whitney U Testi, Kruskal-Wallis Testi ve Spearman Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

GÜTF Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Ocak-Temmuz 2014 tarihleri arasında başvuran, astım tanısı almış ve hasta dahil etme kriterlerine uyan 113 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 7’de gösterilmiştir. Hastaların 80’i (%70.8) kadın, 33’ü (%29.2) erkek idi. Yaş ortalaması 51.39 ± 13.01 olarak bulundu. Hastaların 70’i (%61.9) hiç sigara kullanmamış, 24’ü (%21.2) halen sigara içmekte, 19’u (%16.8) ise sigarayı bırakmıştı ve ortalama sigara kullanımı 15.36 ± 14.4 p/y olarak bulundu. Tanı anından itibaren geçen süre ortalama 7.87 ± 8.09 yıl (minimum=6 ay, maksimum=38 yıl) olarak saptandı. Eğitim durumlarına göre gruplandırıldığında ilköğretim mezunu olan 46 (%40.7), lise mezunu olan 33 (%29.2), üniversite veya yüksek okul mezunu olan 34 (%30.1) hasta olduğu görüldü. Herhangi biri işte çalışma durumu açısından değerlendirildiğinde; 66’sının (%58.41) çalışmadığı, çalışan hastaların 27’sinin (%57.44) erkek, çalışmayanların 58’inin (%87.87) kadın olduğu görüldü. Hastaların 70’inin (%64.6) astım dışı komorbiditesinin olduğu ve ortalama komorbidite sayısının 1.24 ± 1.2 olduğu saptandı.

Tablo 7. Hastalara ait demografik veriler

	N=113
Cinsiyet; n (%)	
Kadın	80 (70.8)
Erkek	33 (29.2)
Yaş; yıl (Ortalama±SS)	51.39±13.01
Sigara; n (%)	
İçen	24 (21.2)
İçmeyen	70 (61.9)
Bırakmış	19 (16.8)
Sigara; paket-yıl (Ortalama±SS)	15.36±14.4
Hastalık süresi yıl (Ortalama±SS)	7.87±8.09
Eğitim durumu n (%)	
İlköğretim	46 (40.7)
Lise	33 (29.2)
Üniversite/yüksek okul	34 (30.1)
Komorbidite* varlığı n (%)	
Var	73 (64.6)
Yok	40 (35.4)
Komorbidite sayısı (Ortalama±SS)	1.24±1.2
Çalışma durumu n (%)	
Çalışıyor	47 (41.59)
Çalışmıyor	66 (58.41)
* osteoporoz, kalp yetmezliği, aritmi, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, reflü, sinüzit, rinit, malignite	

Hastaların astımla ilgili özellikleri Tablo 8’de verilmiştir. Ortalama FEV₁ 2262.38±802.85 ml, ortalama FEV₁ oranı % 86.90±19.52, FEV₁ kriter alınarak değerlendirilen astım ağırlığının çalışma popülasyonundaki dağılımı; % 65.5 (n=74) hafif, % 26.5 (n=30) orta ve %8 (n=8) ağır olarak saptandı (5). Hastaların kullandığı astım ilaçlarının sayısına bakıldığında tek kontrol edici ilaç kullanan hasta sayısı 50 (%44.2), birden fazla kontrol edici ilaç kullanan hasta sayısı ise 63 (%55.8) olduğu görüldü. Hastaların % 23’ünde (n=26) cilt testleri dikkate alınarak atopi tespit edildi.

Tablo 8. Hastaların astımla ilgili özellikleri

	N=113
FEV₁ ; % (Ortalama±SS)	86.9±19.52
FEV₁’e göre olguların dağılımı; n (%)	
FEV ₁ ≥ %80	74 (65.5)
FEV ₁ %79-60	30 (26.5)
FEV ₁ < %60	9 (8)
Kullanılan kontrol edici astım ilacı sayısı; n (%)	
Tek ilaç	50 (44.2)
Çok ilaç	63 (55.8)
Astım Kontrol Testine göre hastaların dağılımı; n (%)	
Kontrol altında	65 (57.5)
Kontrol altında değil	48 (42.5)
MMAS-8’e göre hastaların dağılımı; n (%)	

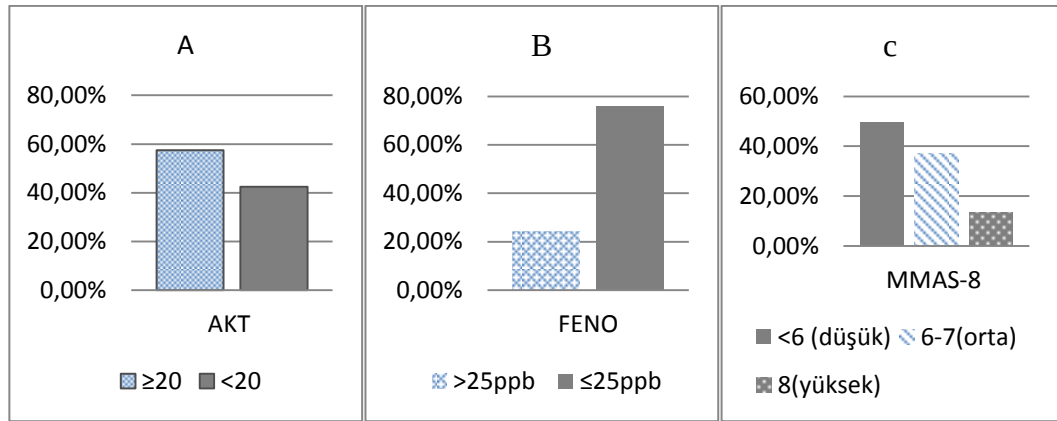
Düşük uyum (MMAS-8<6 puan)	56 (49.6)
Orta (MMAS-8 =6-7 puan)	42 (37.2)
Yüksek (MMAS-8 =8 puan)	15 (13.2)
FENO'ya göre hastaların dağılımı; n (%)	
Düşük (FENO<25 ppb))	82 (75.9)
Yüksek (FENO≥25 ppb)	26 (24.1)
Atopi durumu; n (%)	
Var	26 (23)
Yok	87 (77)
Astım dışı ilaç kullanım durumu n (%)	
Kullanıyor	60 (53.1)
Kullanmıyor	53 (46.9)
Kullanılan astım dışı ilaç sayısı (Ortalama±SS)	1.17±1.47

Astım kontrolü açısından bakıldığında, hastaların %57.5'inde (n=65) astımın kontrol altında olduğu ($AKT \geq 20$), %42.5'inin (n=48) ise kontrol altında olmadığı ($AKT < 20$) saptandı (Şekil 2A).

113 hastanın 5'ine ölçüm manevrasını tarife göre yapamadıkları için FENO ölçümü yapılamadı. Ölçüm yapılabilen 108 hastanın ortalama FENO düzeyi 19.9 ± 15.37 ppb olarak bulundu. Hastalar FENO düzeylerine göre düşük/normal ($FENO \leq 25$ ppb) ve yüksek ($FENO > 25$ ppb) olarak gruplandırıldı. 82 (%75.9) hastada $FENO \leq 25$ ppb, 26 (%24.1) hastada ise $FENO > 25$ ppb bulundu (n=108) (Şekil 2B).

Hastaların ilaç uyumları değerlendirildiğinde; %49.6'unda (n=56) düşük, %37.2'sinde (n=42) orta, %13.3'ünde (n=15) ise yüksek uyum olduğu görüldü (Şekil 2C).

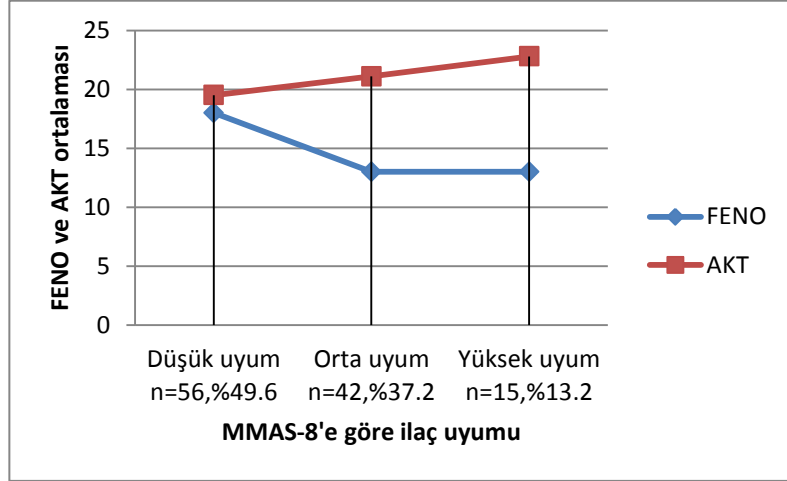
Şekil 2. Hastaların, astım kontrolüne (A), FENO'nun düzeyine (B) ve ilaç uyumuna (C) göre dağılımları



Hastalardaki ilaç uyumu ile havayolu inflamasyonu ilişkisine bakıldığında; düşük uyuma sahip hastaların FENO median değeri 18 ppb (n=54) iken, orta (n=40) ve yüksek (n=14) uyuma sahip hastaların FENO median değerleri her iki grupta da 13 ppb idi. ($p>0.05$). İlaç uyumu ile astım kontrolü ilişkisine bakıldığında ise; düşük uyuma sahip grupta AKT ortalaması 19.5 ± 3.45 (n=56), orta uyuma sahip grupta 21.7 ± 3.8 (n=42) ve yüksek uyuma sahip grupta ise 22.8 ± 2.6 (n=15) olarak bulundu ($p<0.05$).

İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, ilaç uyumu düşük olan hastalarda inflamasyonu yansıtan FENO yüksek bulunmuştur, uyum arttıkça astım kontrolü testi değerinin de arttığı görülmektedir. (Şekil 3).

Şekil 3. İlaç uyumu, FENO, AKT ilişkisi



İlaç kullanma uyumu düşük olan hastaların %66.7'sinde (n=36), orta ve yüksek ilaç kullanma uyuma sahip hastaların ise her iki grupta da %85'inde (n=sırasıyla 34 ve 12), FENO düzeyinin düşük olduğu (< 25 ppb) saptandı. Yani ilaç uyumu ile FENO düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte, ilaç uyumu düşük olgularda FENO düzeyinin daha yüksek seyrettiği görüldü ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. İlaç kullanma uyumuna göre belirlenen gruplarda FENO düzeyleri

		FENO	
		Düşük (<25 ppb) % (n)	Yüksek (≥25 ppb) % (n)
MMAS-8'ye göre ilaç uyumu	Düşük uyum	66.7 (36)	33.3 (18)
	Orta uyum	85 (34)	15 (6)
	Yüksek uyum	85.7 (12)	14.3 (2)

İlaç kullanma uyumu ile astımın kontrol altında olma durumu karşılaştırıldığında, ilaç uyumu düşük olan grupta kontrol altında olan hasta oranı %41.1 (n=23) iken, uyumu orta olan grupta %71.4 (n=30), uyumu yüksek olan grupta ise %80.0 (n=12) olarak bulundu. İlaç uyumu arttıkça hastaların astım kontrolünün de arttığı gösterildi ($p<0.05$) (Tablo 10). AKT değerleri ile MMAS-8 değerleri arasında orta dereceli pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r= 0.371$ $p=0.001$).

Tablo 10. İlaç kullanma uyumuna göre belirlenen gruplarda astım kontrolü

		AKT	
		Kontrol altında (AKT≥20) % (n)	Kontrol altında değil (AKT<20) % (n)
MMAS-8'e göre ilaç uyumu	Düşük uyum	41.1 (23)	58.9 (33)
	Orta uyum	71.4 (30)	28.6 (12)
	Yüksek uyum	80 (12)	20 (3)

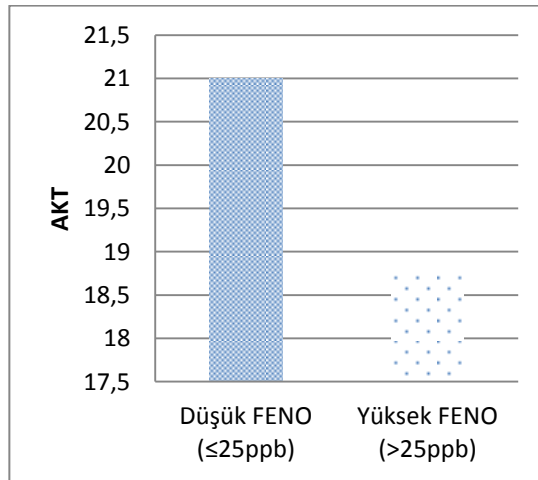
Astım kontrol altında olan ve olmayanlarda FENO değerlerine bakıldığında, FENO median değeri gruplar arasında farklı bulunmadı ($p=0.057$). İstatistiksel değerlendirmede FENO değerlerinin dağılımının gruplar arasında çok heterojen olduğu fark edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Astım kontrol düzeyine göre FENO değerleri

AKT Grupları	FENO	
	Median	minimum-maksimum (ppb)
Kontrol altında (n=61)	15	5-69
Kontrol altında değil (n=47)	15	5-90

FENO düzeyine göre astımın kontrol durumu değerlendirildiğinde; FENO değeri düşük (≤ 25 ppb) olan gruptaki hastaların ortalama AKT'si 21 ± 3.6 (n=82), yüksek (> 25 ppb) olan gruptakilerin ise 18.8 ± 3.5 (n=26) olduğu görüldü. Yani havayolu inflamasyonu daha fazla olan olgularda astım kontrolünün daha kötü olduğu sonucuna varıldı ($p < 0.05$) (Şekil 4).

Şekil 4. FENO'nun düşük ve yüksek olduğu gruplarda astım kontrolünün durumu



Eğitim durumuna göre hastaların ilaç uyumu, astım kontrolü ve inflamasyonu yansıtan FENO düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Sigara içme durumlarına göre hastaların astım kontrol durumları, ilaç uyumları ve inflamasyon düzeyleri değerlendirildiğinde; sigara içen ve içmeyen hastaların ilaç uyumları ve astım kontrol durumları açısından aralarında anlamlı fark olmadığı bulunurken ($p>0.05$), sigara içen hastaların FENO median değeri 10.5 ppb ($n=18$, minimum=5 maksimum=29), sigara içmeyenlerin 15 ppb ($n=67$, minimum=5 maksimum=73) ve sigara içmeyi bırakanların ise 19 ppb ($n=23$, minimum=7 maksimum=90) olarak bulundu, halen sigara içenlerin FENO değerinin sigara içmeyen veya sigara içmeyi bırakanların FENO değerine göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0.002$).

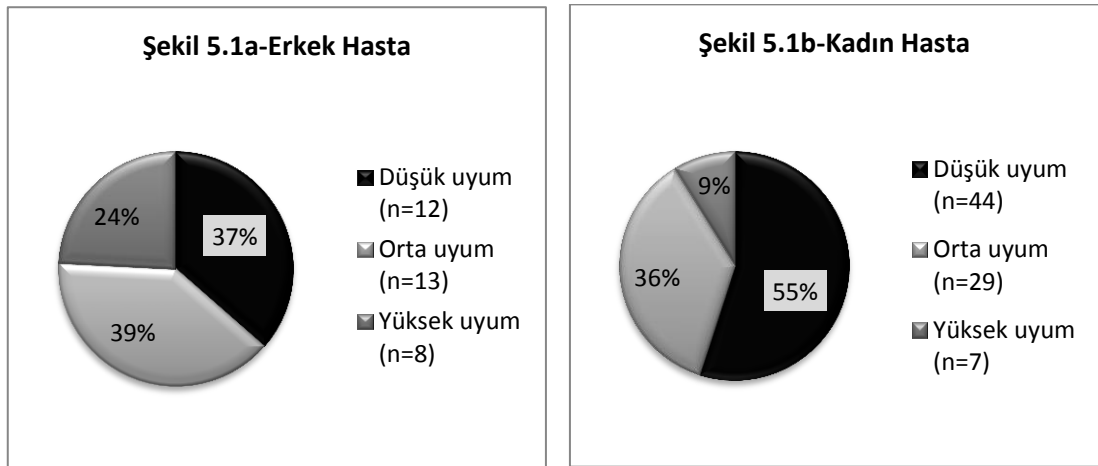
Tablo 12. Hastaların eğitim durumuna göre ilaç uyumları, astım kontrol durumu ve FENO düzeyi

	Eğitim Düzeyi		
	İlköğretim	Lise	Üniversite-yüksekokul
	% (n)	% (n)	% (n)
AKT			
Kontrol altında	65.2 (30)	54.5 (18)	50 (17)
Kontrol altında değil	34.8 (16)	45.5 (15)	50 (17)
MMAS-8'e göre ilaç uyumu			
Düşük	47.8 (22)	42.4 (14)	58.8 (20)
Orta	43.5 (20)	39.4 (13)	26.5 (9)
Yüksek	8.7 (4)	18.2 (6)	14.7 (5)
FENO			
Düşük	72.1 (31)	90.3 (28)	67.6 (23)
Yüksek	27.9 (12)	9.7 (3)	32.4 (11)

insiyet durumuna göre astım kontrolü değerlendirildiğinde; kadın hastaların %53.8'i (n=43), erkek hastaların %66.7'sinin (n=22) astımı kontrol altında olduğu saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Şekil 5'te görüldüğü gibi, cinsiyete göre ilaç uyumları incelendiğinde; her iki grup arasında yine anlamlı fark saptanmadı ($p>0.052$).

Şekil 5. Cinsiyete göre hastaların ilaç uyumları



Kullanılan kontrol edici ilaç sayısı ile astım kontrol düzeyi, ilaç uyumu, FENO düzeyi ve astım ağırlığı karşılaştırıldığında; kullanılan kontrol edici ilaç sayısının, astım kontrol düzeyini, ilaç uyumunu ve FENO düzeyini etkilemediği ancak beklenildiği gibi astım ağırlığı ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Kullanılan kontrol edici ilaç sayısı ile astım kontrolü, ilaç uyumu, FENO ve astım ağırlığı ilişkisi

	Tek Kontrol Edici İlaç % (n)	Birden Fazla Kontrol Edici İlaç % (n)	P
AKT'ye göre astım kontrolü			
Kontrol Altında	66 (33)	50.5 (32)	p>0.05
Kontrol Altında Değil	34 (17)	49.5 (31)	
MMAS-8'e göre ilaç uyumu			
Düşük	48 (24)	50.8 (32)	p>0.05
Orta	46 (23)	30.2 (19)	
Yüksek	6 (3)	19 (12)	
Astım Ağırlığı			
Hafif	78 (39)	55.6 (35)	p<0.05
Orta	22 (11)	30.2 (19)	
Ağır	0	14.3 (9)	
FENO			
Düşük	71.7 (33)	79 (49)	p>0.05
Yüksek	28.3 (13)	21 (13)	

Poliklinik kontrolünde görülen FEV₁ değeri ve AKT'ye göre astım kontrol durumu arasında anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Astım kontrolü ile FEV₁ ilişkisi

		Solunum Fonksiyon Testi	
		FEV ₁ (cc) ortalama±SS	FEV ₁ % ortalama±SS
AKT	Kontrol altında (n=65)	2215±650	87.6±1.8
	Kontrol altında değil (n=48)	2325±937	85.8±2.1

İlaç uyumunun komorbidite varlığı ile ilişkisi incelendiğinde, her iki grupta ilaç uyum düzeyleri benzer bulundu. Komorbiditesi olan ve olmayan her iki grubunda hemen yarısında da ilaç uyumunun düşük olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. İlaç uyumu ile komorbidite ilişkisi

		MMAS-8'e göre ilaç uyumu		
		Düşük uyum % (n)	Orta uyum % (n)	Yüksek uyum % (n)
Komorbidite	Var	50.7 (37)	37 (27)	12.3 (9)
	Yok	47.5 (18)	37.5 (15)	15 (6)

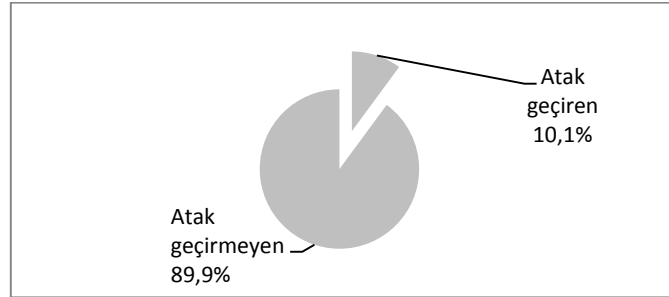
Komorbidite varlığı ile astım kontrol durumu karşılaştırıldığında, komorbiditesi olmayan hastaların %47.5'inde (n=19), komorbiditesi olan hastaların % 63'ünde (n=46) astımın kontrol altında olduğu görüldü ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Var olan komorbidite sayısı ile FEV₁ arasında düşük dereceli negatif korelasyon olduğu görüldü. Yani, ek hastalık sayısı arttıkça FEV₁ değerinin azaldığı gösterildi (FEV₁ r:-0.107 p:0.002).

Altı Aylık Takip Sonrası Değerlendirmeler

Altı ay sonunda 4 hastaya ulaşılamadı ve hastalarda takip verileri elde edilemedi. Ulaşılabilen 109 hastanın 11'inin (%10.1) en az bir atak geçirdiği saptandı (Şekil 6). Bir hastanın 3 atak, 10 hastanın birer atak geçirdiği belirlendi.

Şekil 6. Altıncı ay sonunda atak geçiren hastaların oranları

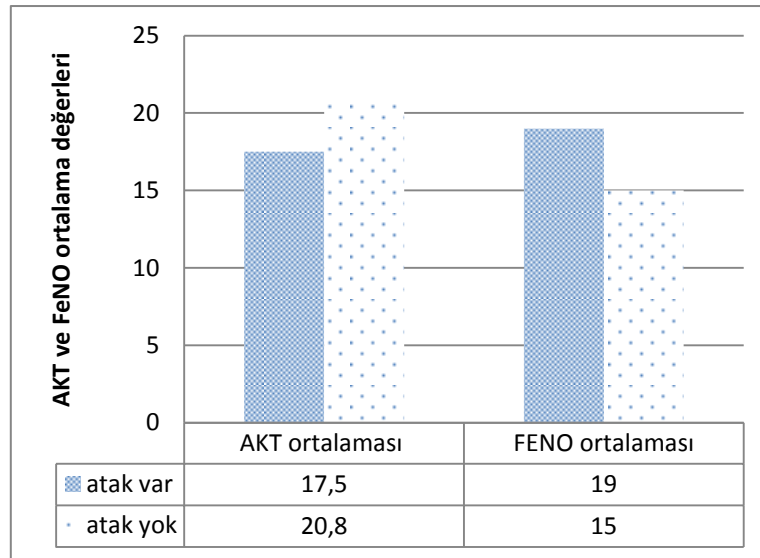


Altı aylık takipte, atak geçiren hastalar geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında, atak geçirenlerin başlangıçta %72.7'sinin astımının kontrol altında olmadığı, bu oranın atak geçirmeyenlerde %39.8 olduğu görüldü (p=0.053). Atak geçiren hastaların başlangıç ortalama AKT 'si 17.5±3.7 (n=11, minimum:9 maksimum:25) olarak saptanırken, atak geçirmeyen hastaların ortalama AKT'si 20.8±3.5 (n=98, minimum:8 maksimum:25) olarak saptandı (p<0.05) (Şekil 7).

Atak geçiren hastaların %54.5'i (n=6) sigara içmiyorken, %36.3'ünün (n=4) sigara içmeyi bıraktığı ve %9.2'sinin (n=1) ise halen sigara içmekte olduğu görüldü ($p>0.05$).

Atak geçiren hastaların başlangıç FENO median değeri 19 ± 2.6 ppb (n=11, minimum: 8 maksimum:90) olarak saptanırken, atak geçirmeyen hastaların FENO median değeri ise 15 ± 1.3 (n=93, minimum:5 maksimum:73) olarak bulundu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 7).

Şekil 7. Altı aylık süreçte atak geçiren ve geçirmeyen hastaların başlangıç AKT ve FENO ortalamalarının karşılaştırılması



Hastaların başlangıç ilaç uyum durumuyla altı aylık süreçteki atak geçirme durumları karşılaştırıldığında; ilaç uyumu düşük olan hastaların 4'ünün (%7.3), ilaç uyumu orta olan hastaların 5'inin (%12.8), ilaç uyumu yüksek olan hastaların ise 2'sinin (%13.3) atak geçirdiği görüldü ($p>0.05$).

Kullanılan kontrol edici ilaç sayısı ile 6 aylık süreçteki atak durumu karşılaştırıldığında; tek ilaç kullanan hastaların %2.1'inin atak geçirdiği görülürken, birden fazla ilaç kullanan hastaların ise %16.4'ünün atak geçirdiği gösterildi ($p<0.05$).

Komorbidite varlığı ile atak geçirme durumu karşılaştırıldığında, komorbiditesi olan hastaların olmayanlara göre atak geçirme oranının yüksek olduğu ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Komorbidite varlığı ile altı aylık süreçteki atak durumu ilişkisi

		Atak varlığı	
		Var % (n)	Yok % (n)
Komorbidite	Var	12.5 (9)	87.5 (63)
	Yok	5.4 (2)	94.6 (35)

Komorbiditeye yönelik astım dışı ek ilaç kullanımı ile altı aylık süreçteki atak durumu karşılaştırıldığında; ek ilaç kullanımının hastaların altı aylık süreçte atak geçirme durumunu etkilemediği görüldü ($p>0.05$).

Eğitim düzeyi ile altı aylık süreçteki atak geçirme durumları karşılaştırıldığında; eğitim düzeyinin atak geçirme olasılığı üzerine etkisi saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Eğitim düzeyi ile altı aylık süreçteki atak varlığı ilişkisi

	Eğitim Düzeyi		
	İlköğretim %(n)	Lise %(n)	Yüksekokul %(n)
Var	11.1 (5)	10 (3)	8.8 (3)
Yok	88.9 (40)	90 (27)	91.2 (31)

Altı aylık süreçteki atak geçirme durumları ile başlangıçtaki solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında atak geçiren hastalarda başlangıç solunum fonksiyon testi parametrelerinin daha düşük olduğu görüldü. ($p<0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Altı aylık süreçteki atak varlığı ile solunum fonksiyonları ilişkisi

		FEV ₁ %	FVC %
Atak varlığı	Var (n=11)	65.0	74.0
	Yok (n=98)	89.5	96.0
		p=0.007	p=0.004

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma ile ilaç uyumsuzluğu olan astımlı hastalarda astım kontrolünün daha kötü olduğu ve astımı kontrol altında olmayan hastalarda FENO değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda uzun dönem takipte astım kontrolünün ve düşük FEV₁ değerinin astım atağını öngörmeye anlamlı parametreler olduğu gösterilmiştir.

Astımda kontrolünün sağlanması ve inflamasyonun kontrol altına alınması için hastaların tedavi uyumu önemlidir. Tedavi uyumu bir kişinin davranışlarının (ilaçlarını alma, diyetle uyuma veya yaşam tarzı değişikliklerini gerçekleştirme gibi) tıbbi öneriler veya genel sağlık önerileri ile kesişimi olarak tanımlanmaktadır (75). Hastaların tedavi rejimlerine uyumları özellikle uzun dönemli farmakoterapilerde sıklıkla bozulabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından uzun süreli ilaç tedavisi gören hastalardaki uyumsuzluk oranlarının %50 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (76). Kronik bir hastalık olan ve uzun süreli tedavi gerektiren astım hastalığında da tedavi uyumu ile ilgili sorunlar yaşanmaktadır. Astım hastalarında tedavi uyumsuzluğunun nedenleri arasında, ilaçlarla ilgili faktörler (inhaler kullanma zorluğu, pozolojinin sık olması, aynı reçetede farklı tip inhalerlerin varlığı), hastaya ait kasıtsız nedenler (unutkanlık, yanlış anlama, maliyet) ve istemli nedenler (tedavi gerekliliğine inanmama, hastalığın inkarı, yan etkilerden korkma, hekimle iletişimsizlik, kültürel ve dini nedenler) sayılabilir (3). Boulet L.P. ve arkadaşları,

astımlı hastaların yarısının tedavileri sırasında en az bir dönem ilaçlarını önerildiği şekilde kullanmadıklarını belirtmişlerdir (3,77).

Oğuzülgen ve arkadaşlarının 3. basamak bir sağlık kurumunun polikliniğine başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada ise astım hastalarının sadece %35.8’inde yüksek ilaç uyumu olduğunu göstermişlerdir. Bu oran diğer çalışmalarda elde edilmiş tedavi uyumsuzluk oranlarıyla benzerdir (4,78,79). Uyumun belirlenmesinde, son reçete tarihinin kontrol edilmesi, geri ödeme sistemlerinden alınan ilaç sayısının belirlenmesi, doz sayaçları, elektronik inhaler monitörleri kullanılabileceği gibi, bu amaçla geliştirilen anketler de mevcuttur. Morisky ilaç uyum ölçeği (MMAS-8) hastanın kendi bildirimine dayalı sekiz soruyla ilaç kullanım davranışlarını değerlendiren bir ölçektir ve tedavi uyumsuzluğuna neden olabilecek engellerin daha iyi şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlayacak sorular içermektedir (56-59). MMAS-8 kullanılarak hipertansif hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, sensitivitesinin %93 spesifitesinin ise %53 olduğu belirtilmiştir (80).

İlaç uyumu ile hastaların tedavi konusundaki düşüncelerinin ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, hastalara ilaç uyumunu değerlendirmek için MMAS-8 ve tedavi hakkındaki düşüncelerini değerlendirmek için ‘Tedavi hakkındaki Düşünceler Anketi’ (Beliefs about Medicine Questionnaire -BMQ) yapılmıştır. Çeşitli kronik hastalıkları olan ve bir yıldan fazla süredir ilaç kullanan 408 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada hastaların %56.9’unda kronik hastalıklarına yönelik tedavi uyumunun düşük olduğu saptanmış, bu oran astım hastalarında % 72 bulunarak diğer hastalıklardakine göre en yüksek orana sahip

olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların yaşı, ilaç sayısı, hastalık sayısı tedavinin gerekliliği/zararı hakkındaki inançlar gibi birçok faktörün ilaç uyumunu etkilediği saptanmıştır. Buna göre hastaların yaşları azaldıkça, kullandıkları ilaç sayısı ve eğitim düzeyi arttıkça ilaç uyumunun azaldığı, kronik hastalık sayısı arttıkça da ilaç uyumunun arttığı görülmüştür (81). Bizim çalışmamızda ise düşük ve orta tedavi uyum oranı % 86,8 olarak bulundu. Eğitim durumunun, cinsiyetin, hastanın kullandığı kontrol edici ilaç sayısının, ek komorbidite varlığının ilaç uyumunu etkilemediği gösterildi.

Astımlı hastaların semptom algılamaları kadar hastalık hakkında bilgi ve beklentileri de çok düşüktür. Hastalık kontrolünü sorgulayan çalışmaların çoğunda hastalar hastalık kontrollerini olduğundan çok daha yüksek olarak değerlendirmişlerdir. Astımlı hastaların beklentileri çok yüksek değildir ve yaşamlarını hastalıklarından rahatsız olmayacak şekilde ayarlamakta ve gerçekte yaşayabilecekleri düzeyin altında tutmaktadırlar (82). Birçok ülkenin katıldığı çok merkezli AIRE ve INSPIRE çalışmalarının sonuçları incelendiğinde anketle değerlendirilen kontrol derecesiyle, hastaların astımlarını kendi algılama düzeyleri arasında büyük uyumsuzluk olduğu görülmüş ve astım kontrolünün hedeflenenden düşük olduğu gösterilmiştir. (83). Ülkemizde yapılan ve 2006 yılında yayınlanan AIRET çalışmasının verilerinde GINA'da belirlenen kontrol düzeyine göre Türkiye'deki hastaların sadece %1.3'ünün kontrol altında olduğu bildirilmiştir (84,85). Daha sonraki yıllarda rehberlerde astım kontrolüne dayalı tedavinin vurgulanmasından sonra bu rakamlar artmıştır. Ülkemizdeki üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında astım kontrolünü değerlendiren bir çalışmada bu oranın

%51.5'e çıktığı gösterilmiştir (86). Bu çalışmamızda da astım kontrol testi skorları değerlendirildiğinde kontrol oranının %57.5 olduğu görülmüştür.

Astımda kontrolü bozan risk faktörlerinin araştırıldığı çok merkezli SERENA çalışmasında, hastaların %51.3'ünün astımı kontrolsüzken, kadın hastalarda erkeklere oranla kontrolsüzlük oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm katılımcılarda kontrol oranı %57.5, kadınlarda %46.2 erkekler de ise %33.3 bulundu (87). Aynı çalışmada kardiovasküler hastalıklar, rinit/nazal polip, obezite, metabolik hastalıklar, gastroözofageal reflü ve osteoporoz gibi komorbid hastalıklara sahip hastalarda astımın daha kontrolsüz olduğu sonucuna varılmıştır. İki veya daha fazla komorbid hastalığa sahip hastalarda kontrolsüzlük riskinin arttığı görülmüştür (87). Peters ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da hipertansiyon, rinit, sinüzit, gastroözofageal reflü gibi hastalıklarla kontrolsüz astım ilişkisinin güçlü olduğu sonucu bulunmuştur. Astımın temel tedavisi için komorbid hastalıkların tedavisinin önemli olduğu ve buna yönelik yeni çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (88). Bizim çalışmamızdaki katılımcıların da benzer komorbid hastalıkları mevcuttu, komorbidite varlığı ile astım kontrol durumu karşılaştırıldığında, komorbidite olan ve olmayan grupta astım kontrolünün farklı olmadığı, ancak komorbidite sayısı ile FEV₁ arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (r:-0.107 p:0.002). Komorbidite varlığı ile hastaların ilaç uyumu ilişkisi incelendiğinde ise komorbiditesi olan ve olmayan her iki grubunda hemen yarısında ilaç uyumunun düşük olduğu bulundu.

İlaç uyumu arttıkça astım kontrolünün de iyileşmesi beklenmektedir. Japonyada yapılan bir çalışmada MMAS-8 ve AKT arasında pozitif korelasyon

saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda da MMAS-8 ile değerlendirilen ilaç uyumu arttıkça, AKT ile değerlendirilen astımın kontrol altında olma oranının arttığı gösterilmiştir.

Ekshalasyon havasında ölçülen nitrik oksit eozinofilik hava yolu inflamasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. FENO astımlı hastalarda inhaler steroid tedavisi ile azalmakta ve bazı çalışmalarda seri ölçümlerin uygun inhaler steroid dozunu bulma amaçlı kullanılabileceği belirtilmektedir. Astım atağında ise artmaktadır. Ancak astım dışında eosinofilik bronşit, bronşektazi, alt solunum yolu infeksiyonlarında da artabilmekte ve sigara içen olgularda ise düşük seyretmektedir (3,5). McNichol ve arkadaşlarının 146 olguluk çalışmasında, inhaler steroid kullanan hastalarda düşük FENO düzeyinin yüksek ilaç uyumu ile orantılı olduğunu saptanmıştır. Yine pediatrik popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (90-92). Bizim çalışmamızda da tüm olgular inhaler steroid tedavisi altında olmalarına rağmen olguların %24.1'inde FENO yüksek bulunmuştur. İlaç uyumsuzluğu olan hastalarda beklenildiği şekilde ilaç uyumu iyi olan hastalara göre FENO düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

İnflamasyon monitörizasyonunun astım kontrolünü değerlendirmek amaçlı da kullanılabileceği düşünülmektedir (3,5). Álvarez F.J. ve arkadaşlarının yaptığı AKT'nin solunum fonksiyonları ve FENO ile ilişkisini araştıran çalışmasında kontrol altında olmayan hastaların %26.3'ünde $FEV_1 < \%80$ ve % 40'ında FENO 35 ppb üstünde bulunmuştur. Ayrıca AKT ile bazal FEV_1 ve FENO arasında korelasyon saptanmıştır (93). Yapılan başka bir çalışmada semptom sıklığı ve β -

agonist kullanım ihtiyacı ile FENO arasında korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0.03$ ve $p<0.002$) (69).

Diğer bir çalışmada astımı tam ve kısmi kontrol altında olan gruplar PEF indeksleri ve FENO açısından karşılaştırılmış, astımı tam kontrol altında olan grupta bu parametreler belirgin olarak daha iyi bulunmuş, bununla birlikte AKT skoru ile FEV₁, PEF, PEF değişkenliği ve FENO arasında zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur. AKT'nin solunum fonksiyon testleri ve FENO ölçümleri ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru olacağı vurgulanmıştır (94). Çalışmamızda FENO değeri yüksek (> 25 ppb) ölçülen gruptaki AKT skor ortalaması 18.8 ± 3.5 , düşük (≤ 25 ppb) grupta ise 21 ± 3.6 bulundu ($p<0.05$) ve astımı kontrolsüz hastaların %34'ünde FENO'nun 25 ppb'nin üzerinde olduğu gösterildi. Stabil astımda ekspirasyon havasında FENO düzeyini etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada FENO yüksekliğini değerlendirirken FENO'yu etkileyen kişisel faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (10). Bizim çalışmamızda astımlı hastalar kontrol altında ($AKT \geq 20$) ve kontrolsüz ($AKT < 20$) olarak gruplandırıldığında, her iki grupta FENO median değeri aynı bulundu, bunun FENO'nun heterojen dağılım göstermesi (minimum-maksimum 5-90 ppb) ve kişisel faktörlerle ilişkili olduğu düşünüldü. Ayrıca tüm hastaların aslında inhaler steroid ve diğer kontrol edici astım tedavileri altında olması, bazılarının aktif, bazılarının geçmişte sigara içmiş olmasının etken olabileceği düşünüldü.

Astımın güncel kontrolünün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi astım tedavisinin ana hedefleridir. Güncel kontrolün sağlanmasıyla, bileşenleri

“kötüleşme, solunum fonksiyon kaybı, ilaç yan etkileri ve ataklar” olan gelecek risklerin de önleneceği kabul edilmektedir. Güncel kontrolün bileşenlerinin her birindeki kötüleşme ataklar için haberci olabilmektedir (95). Bu bileşenler; semptomlar, rahatlatıcı kullanımı, aktivite kısıtlanması ve solunum fonksiyon testleridir. Bunları değerlendiren, astım ataklarının öngörülmesinde yararlı olabilecek faktörler arasında kontrol/semptom anketleri, havayolu obstrüksiyonunun ağırlığı, FEV₁ değeri ve yakın tarihte geçirilen ataklar sayılabilir. Balgam eozinofilisi ve FENO ise atakları öngörmede kullanılan noninvaziv, objektif belirteçlerdir (96).

Hastaların ilaç uyumunun gelecek risklerden atak üzerine olan etkisini araştırdığımız bu çalışmada, altı aylık takipleri süresince 113 hastanın atak geçirme oranının %10 olduğu, yani sadece 11 hastada atak geliştiği görüldü. Beklenenin tersine, ilaç uyumu ile atak geçirme durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Bu durumun katılımcıların sadece %8’inde ağır astım olması veya %58’inin astımının kontrol altında olması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak her 3 grupta da (düşük-orta-yüksek uyum) atağa giren hasta sayısının çok az olması da aslında çıkan istatistik sonuçlarının yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Astımda kontrolü bozan risk faktörlerinin araştırıldığı çok merkezli SERENA çalışmasında, astım kontrol düzeyine göre cinsiyet, yaş, komorbiditeler, solunum fonksiyonları, atak durumu değerlendirilmiş; AKT < 20 iken, en az bir atak geçirme durumunun 3.2 kat arttığı (%95 CI 1.67-6.45, p=0.0001) ve FEV₁

%75.5±17 iken kontrolsüzlük oranının 0.98 kat (%95 CI 0.94-0.98, p=0.0001) daha yüksek olduğu bulunmuştur (88).

Astımda atağı öngörebilecek faktörlerin araştırıldığı diğer bir çalışmada, bazal FEV₁ değeri %70±20 olan 44 astım hastasının 22'sinin 18 ay içinde bir veya daha fazla atak geçirdiği saptanmıştır. Bu çalışmada astım atağı geçirme olasılığının FEV₁ ≤ %76 iken 1.7 kat (%95 CI, 1.0-2.7; p=0.02), FENO ≥ 28 ppb iken 3.4 kat arttığı (%95 CI, 1.3-9.1; p=0.07), bu iki parametre kombine edildiğinde ise %85 olasılıkla oluşabilecek bir atağın ön görülebileceği saptanmıştır (60). Bizim çalışmamızda atak geçiren hastaların FENO median değeri 19±2.6 ppb, ortalama FEV₁ %65 ve ortalama AKT skoru 17.5±3.7 olarak saptandı (p>0.05, p=0.007, p<0.05). Yani atak geçiren olguların geçirmeyenlere göre daha düşük FEV₁ değeri olduğu ve astımlarının kontrolsüz olduğu gösterildi. Bu sonuçlar konuyla ilgili benzer çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Ancak FENO bu çalışmada atak geçiren geçirmeyen hastalarda farklı bulunmadı. Daha önce de tartışıldığı gibi atak geçiren hasta sayısının az olması ve FENO'yu etkileyen pek çok faktör olmasının burada etken olabileceği düşünüldü. Ayrıca atak geçiren 11 hastanın dördünün daha önce sigara içmiş ve birinin de halen sigara içiyor olması bu gruba FENO düzeylerinin düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda komorbidite varlığı, ek ilaç kullanımı ve farklı eğitim düzeylerinin atak geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında farklı olmadığı görüldü. Ancak astımı için birden fazla kontrol edici kullananların, tek ilaç kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla atak geçirdikleri görüldü. Bu durum bu hastaların

daha ağır astımları olmaları ve hastalık ağırlığının da atak için bir risk faktörü olması ile açıklanabilir (97).

Bu araştırmanın kısıtlamaları arasında hasta seçim kriterleri arasında “sigara içiyor veya içmiş olmamak” olmaması sayılabilir. Ancak gerçek hayatı yansıtmaması açısından bu kriter konmamıştır. Yine atak geçiren hasta sayısının çok az olması da beklenen bazı parametrelerin anlamlı çıkmamasında rol oynamış olabilir. Hasta sayısı daha çok tutulabilseydi, atak geçiren hasta sayısı da daha fazla artacağı için farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ilaç uyumsuzluğu olan astımlı hastalarda astım kontrolünün daha kötü olduğu ve astımı kontrol altında olmayan hastalarda FENO değerlerinin daha yüksek olduğu, bu hasta grubunda uzun dönem takipte astım kontrolünün ve düşük FEV₁ değerinin astım atağını öngörmeye anlamlı parametreler olduğu gösterildi. MMAS-8 anketi ile poliklinik şartlarında kolayca değerlendirilebilen ilaç uyumunun astım hastalarının takibinde kullanılmasının yararlı olacağı, hasta takiplerinde astım kontrolünün düzeltilmesine katkıda bulunabileceği ve düzelen astım kontrolü ile de astımda gelecek risklerin azaltılabileceği sonucuna varıldı.

6. ÖZET

Astım hastalarında semptomlar, fonksiyonel ve inflamatuvar parametrelerin kontrolü tedavi planını belirlemede temel faktörlerdir. Tedaviye uyumu iyi olan hastalarda bu parametrelerin normal düzeylerde olması beklenir. Çalışmamızda astımlı hastalarda tedaviye uyumun astım kontrolüne, hava yolu inflamasyonuna ve 6 ay içinde geçirilen ataklara etkisi araştırıldı.

En az 6 aydır astım tanısı olan ve inhaler tedavi kullanan 113 hasta çalışmaya alındı. Hastaların solunum fonksiyon testi yapıldı, fraksiyone exhale nitrik oksit düzeyi (FENO) ölçüldü, astım kontrol testi ve Morisky 8-Maddeli İlaça Uyumluluk Ölçeği (MMAS-8) uygulandı. Altı ay sonra hastalara ulaşılarak bu süreçte astım atağı geçirip geçirmediikleri sorgulandı.

AKT'ye göre %57.5 olgu kontrolsüzdü. MMAS-8'e göre olguların %49.6'sında tedavi uyumu kötü, %37.2'sinde orta idi. %24.1 olgunun FENO'su yüksekti. İlaç uyumu arttıkça astımın kontrol altında olma olasılığının arttığı ($p<0.05$) FENO'nun düşme eğiliminde olduğu görüldü. AKT ile MMAS-8 arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0.371$ $p=0.001$). FENO eşik değeri 25 ppb olarak alındığında FENO değeri düşük olan hastalarda astım kontrol testi değerlerini daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). 6 ayda atak geçiren olguların başlangıç AKT değerlerinin ve FEV₁ değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (AKT ve FEV₁ değerleri atak geçiren ve geçirmeyenlerde sırasıyla 17.5- % 65 ve 20.8- % 89.5, $p<0.05$)

Sonuç olarak alışmamızda; MMAS-8 ile belirlenen ilaç uyum düzeyinin astım kontrolünde önemli bir bileşen olduğu, güncel astım kontrolünün ve solunum fonksiyonlarının ise gelecek riskleri belirlemede dikkate alınması gereken parametreler olduğu gösterildi.

7. SUMMARY

Symptoms, as well as control of functional and inflammatory parameters are the main factors to determine the step of treatment in asthma patients. These parameters are expected to be at a normal range in patients with good compliance to treatment. In our study, the effects of medication adherence on asthma control, airway inflammation and asthma exacerbations were investigated.

113 patients who have been diagnosed with asthma for at least 6 months and were under inhaler treatment were included in the study. Respiratory function tests, asthma control test (ACT) and Morisky 8 items medication adherence scale (MMAS-8) were performed and exhaled nitric oxide (FENO) levels were measured. After 6 months, patients were questioned about any asthma exacerbations in this 6 months period.

According to ACT, 57.5% of patients were not under control. 49.6% of patients had poor medication adherence and 37.2% had moderate therapeutic compliance according to MMAS-8. 24.1% of patients had high FENO levels. ACT scores increased ($p<0.05$) and FENO levels decreased with high MMAS-8 scores. There was positive correlation between ACT and MMAS-8 scores ($r=0.371$ $p=0.001$). ACT scores were higher in patients with low FENO levels when FENO cut off level was accepted 25 ppb ($p<0.05$). 11 asthmatics experienced asthma exacerbation during 6 months follow-up period. Medication adherence was not found to be a significant factor for exacerbations, however baseline ACT scores and FEV1 values were lower in patients who experienced

asthma attacks (ACT scores and FEV1 values of patients with and without asthma attacks were 17,5- 65 % and 20,8- 89.5 % respectively; $p<0.05$).

As a result, our study demonstrated that medication adherence determined by MMAS-8 is an important factor of asthma control. Additionally, current asthma control and pulmonary functions are shown to be parameters that should be taken into consideration while identifying future risks in asthmatics.

8. KAYNAKLAR

1. Beaglehole R. Preventing chronic diseases: a vital investment. 2005, World Health Organization: Geneva.
2. TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011 ve 2012, 2013.
3. Global Strategy for asthma management and prevention 2014 (update). Available from <http://www.ginasthma.org>
4. Oğuzülgen İK, Köktürk N, Işıkdogan Z. Astım ve Kronik obstrüktif akciğer hastalarında Morsiky 8-Maddeli uyum anketinin (MMAS-8) Türkçe geçerliliğinin kanıtlanması çalışması. Tuberk Toraks 2014; 62 (2): 101-107
5. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma grubu. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014; Vol.15 (1): 1-86
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353 (5): 487-97.
7. Haupt D, Krigsman K, Nilsson JL. Medication persistence among patients with asthma/COPD drugs. Pharm World Sci 2008; 30 (5): 509-14.
8. Krigsman K, Moen J, Nilsson JL, Ring L. Refill adherence by the elderly for asthma/chronic obstructive pulmonary disease drugs dispensed over a 10-year period. J Clin Pharm Ther 2007; 32 (6): 603-11.
9. Horne R. Compliance, adherence, and concordance implications for asthma treatment. Chest 2006; 130 (1 Suppl): 65-72.

10. Türktaş H. Küresel astım önleme ve tedavi girişimi. Tanım ve Genel bakış. İstanbul. Turgut Yayıncılık 2007; 2-13.
11. Kurt E, Metintaş S, Basyiğit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. For the PARFAIT study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Result of a Multicentric Cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 566-74.
12. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al For the PARFAIT Study of the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey : results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 724-33
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yüğü Final Rapor, 2004.
14. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 274-8
15. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-46
16. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-45.

17. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000; 15: 961-8.
18. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 58-65.
19. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1622-1628.
20. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding Their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 667-83.
21. Kokturk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyurek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40 (8): 887-89.
22. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 1-6.
23. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123 (3 Suppl): 417-22.
24. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (2 Suppl): 2-17.
25. Türктаş H, Türктаş İ. Asthma. Ankara. Bozkır Matbaacılık 1998: 49-60.
26. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 20-34.

27. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The Evolution from clinical to molecular approaches *nature medicine* 2012; 18: 716-25
28. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54: 103–7.
29. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-15.
30. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (5): 1320-25.
31. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994; 7 (10): 1814-20.
32. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47 (3): 162-6.
33. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O’Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (2 Pt 1): 490-6.

34. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59 (2): 94-9.
35. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999; 353: 2213-14.
36. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138 (2 Suppl): 18-24
37. Cockcroft DW, Murdock Y, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (Pt 1): 23-30.
38. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (3): 371-8.
39. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75 (5): 573-7.
40. Van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of The inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89 (3): 209-14.
41. Irvin CG. Neutrophils, airway hyperresponsiveness and COPD: True, true and related? *Eur Respir J* 2012; 40 (5): 1067-9.

42. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronch relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness Thorax 1984; 39 (12): 912-8.
43. Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute 'occupational asthma' caused by accidental allergen exposure in allergen challenge laboratory. Ann Allergy 1985; 55: 36-7
44. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest 1999;115 (5): 1265-70.
45. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 59-65.
46. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioğlu B, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. Qual Life Res 2013; 22: 1773-9.
47. American Thoracic Society. What constitutes an adverse Health effect of air pollution? Official statement of The American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (2 Pt 1): 665-73.
48. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med 2004; 351: 1057-67.
49. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in The development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115 (6): 1238-48.

50. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
51. Busse WW, Lemanske RF. Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350-62.
52. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360 (9342): 1313-22.
53. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353 (5): 487-97.
54. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav* 2006; 10 (3): 227-45.
55. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24 (1): 67-74.
56. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999; 37 (2): 113-24.
57. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (5): 348-54.
58. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity . *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9-16.

59. Gelb AF, Taylor CF, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129: 1492-9.
60. Frey U. Predicting asthma control and exacerbations: Chronic asthma as a complex dynamic model. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2007; 7: 223-30.
61. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 866-9
62. Yıldız F, Başıyigit İ. İnflamasyon takibi. Gemicioğlu B, eds. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-3. Tanımdan Tedaviye Astım. 2005: 301-14.
63. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10 (7): 1683-93.
64. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523-48.
65. Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide correspond with office evaluation of asthma control. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36 (4): 283- 9.
66. Oğuzülgen İK. Ekspirasyon havasında nitrik oksid ölçümü *Türk Toraks Derg* 2013; 14 (Supplement 2): 37-40

67. Sade K, Kivity S. Nitric oxide in asthma. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 196-99.
68. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durhan SR, Chung KF, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998; 53: 1030-4.
69. Türктаş H. In: *Astma Patogenezi. Nitrik oksit. 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık* 1996: 61-75.
70. Alving K, Weitzberg E, Lundberg IM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
71. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Med* 2005; 171: 912-30.
72. Puckett JL, George SC. Partitioned exhaled nitric oxide to non-invasively assess asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008; 163: 166-77
73. Kilic H, Oguzulgen IK, Bakir F, Turktas H. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (4): 290-6.
74. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, De Jongste JC. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 189-93.

75. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in healthcare. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press 1979:1-7.
76. WHO, Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
77. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. Clin Chest Med 2012; 33 (3): 405-17.
78. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respir Med 2008; 102 (4): 593-604.
79. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3 (3): 371-84.
80. Morisky ED, Alfonso A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. J Clin Hypertensive 2008; 10: 348-54
81. Alhewiti A. Adherence to long-term therapies and beliefs about medications. Int J Family Med. 2014; 2014: 479596.
82. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 40-7.
83. Partridge M, Molen, Myrseth S, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study BMC Pulmonary Medicine 2006; 6: 13.

84. Rabe KF, Wermiere PA, Soria no JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802- 7.
85. Sekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006;100 (10): 1850- 4.
86. Turktas H, Mungan D, Uysal MA, Oguzulgen K and The Turkish Asthma Control Survey (TACS) Study Group. Determinants of Asthma Control in Tertiary Level in Turkey: A Cross-Sectional Multicenter Survey *Journal of Asthma*. 2010; 47: 557–62.
87. Corrado A, Renda T, Polese G, Rossi A. Assessment of asthma control: The SERENA study. *Respiratory Med* 2013; 107: 1659-66
88. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world evaluation of asthma control and treatment (REACT): findings from a national web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1454-61.
89. Young HN, Larson TL, Cox ED, Moreno MA, Thorpe JM, MacKinnon NJ. The active patient role and asthma outcomes in an underserved rural community. *J Rural Health* 2014; 30: 121-7
90. Delgado-Corcoran C, Kissoon N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 48–52.
91. Cano-Garcinuno A, Carvajal-Uruena I, Diaz-Vazquez CA, Dominguez-Aurrecoechea B, Garcia-Merino A, et al. Clinical correlates and

- determinants of airway inflammation in pediatric asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 303–10.
92. Beck-Ripp J, Griesse M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 1015–19.
 93. Alvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez-Navarro P, Martín-Villasclaras JJ, Martín Etchegoren B, et al. Relationship of the asthma control test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the global initiative for asthma (GINA) *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 370-7.
 94. Shirai T, Furuhashi K, Chida K Relationship of the asthma control test with pulmonary function and nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 608-13.
 95. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (suppl): 94–138.
 96. Sato R, Tomita K, Sano H, Ichihashi H, Yamagata S, Sano A, et al. The strategy for predicting future exacerbation of asthma using a combination of the asthma control test and lung function test. *J Asthma* 2009; 46: 677-82.
 97. Oguzulgen IK, Turktas H, Mullaoglu S, Ozkan S. What can predict the exacerbation severity in asthma? *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 344-7.

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	TUĞBA (KÖRLÜ) AKKALE	
Baba Adı	AHMET	
Doğum Yeri/Tarihi	OSMANİYE - 01/09/1984	
Diploma Tarihi/Diploma No	TEMMUZ 2009 -4250	
Mezun Olduğu Fakülte	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GÖĞÜS HASTALIKLARI AD.	
İhtisas Süresi	Yıl: 4	Ay : 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı	

UZMANLIK TEZİNİN ADI :

Astımlı hastalarda ilaç uyumunun astım kontrolü, havayolu inflamasyonu ve ataklar üzerine etkisi

JÜRİ KARARI :

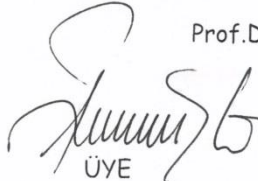
26 Aralık 2014 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında BAŞARILI bulunarak Uzmanlık Sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ :



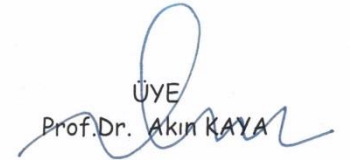
BAŞKAN

Prof.Dr. Oğuz KÖKTÜRK



ÜYE

Prof.Dr. İpek Kıvılcım
OĞUZÜLGEN



ÜYE

Prof.Dr. Akın KAYA