



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI HASTALARDA İNHALER İLAÇ UYUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ASTIM KONTROL TESTİ, HASTANE ANKSİYETE
DEPRESYON DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Aynur MAMMADOVA

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ASTIMLI HASTALARDA İNHALER İLAÇ UYUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ASTIM KONTROL TESTİ, HASTANE ANKSİYETE
DEPRESYON DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Aynur MAMMADOVA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dane EDİGER

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

Tablolar Listesi	iii
Şekiller Listesi	iv
Kısaltmalar	v
Özet	vi
İngilizce Özet	vii
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloj.....	3
2.3. Risk Faktörleri.....	4
2.4. Patogenez	7
2.5. Klinik	11
2.5.1. Anamnez	11
2.5.2. Fizik Muayine	12
2.5.3. Tanı ve Takip için Kullanılan Testler.....	13
2.5.3.1. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü	14
2.5.3.2. Zirve Ekspansiyon Akım Ölçümü	13

2.5.3.3. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi	14
2.5.3.4. İnflamatuvar Belirteçler	14
2.5.3.5. Alerjinin değerlendirilmesi	14
 Astım Tedavisi	 15
 Tedaviye Uyum	 25
Gereç ve Yöntem	27
İstatistiksel Yöntem	31
Bulgular	32
Tartışma	41
Kaynaklar	50
Ekler	59
Teşekkür	60
Özgeçmiş	62

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 3. Olguların MMAS-8 ölçeği özellikleri

Tablo 4. Olguların HAD-D ölçeği özellikleri

Tablo 5. Olguların HAD-A ölçeği özellikleri

Tablo 6. Ölçeklerin güvenirlik katsayıları

Tablo 7. Morisky madde analiz sonuçları

Tablo 8. Morisky ölçek sorularına verilen cevapların dağılım özellikleri

Tablo 9. Morisky toplam ölçek puanı ile AKT, AQLQ, HAD ölçekleri arasında ilişki

Tablo 10. MMAS-8 ile hastalık özellikleri ilişkisi

Tablo 11. Hasta özellikleri ile MMAS-8 ilişkisi

Tablo 12. Biyolojik ilaç alan ve almayan hastalarda MMAS-8 ölçek karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Astım Patogenezi.....	8
Şekil 2.Alerjik ve Non Alerjik eozinofilik havayolu infalmasıyonu.	9
Şekil 3.Epitel Mezenkimal Etkileşim.....	10
Şekil 4. PEF değışkenlik formülü.....	13
Şekil.5 Astımda Basamak Tedavisi.....	19
Şekil 6.Semptom Kontrol Düzeyi.....	25
Şekil7. Astım Kontrol Testi.....	26
Şekil 8 MMAS-8 ölçeğı.....	29
Şekil 9. MMAS-8 ile AKT arasında regresyon modeli.....	37
Şekil 10.MMAS-8 AKT İlişkisi.....	37
Şekil 11. MMAS-8 HAD ölçeğı ilişkisi.....	38

KISALTMALAR

AKT- Astım Kontrol Testi

AQLQ- Astma Quality of Life Questionnaire

Eos- Eozinofil

DSÖ- Dünya Sağlık Örgütü

FEV1- Zorlu Ekspirasyonun 1.saniyesinde atılan volüm

GINA- Global Initiative for Asthma

HAD- Hastane Anksiyete Depresyon

İKS- İn hale Kortikosteroid

İgE- Immunglobulin E

LABA- Uzun etkili solunum yolu beta agonistleri

LTRA- Lökotrien Reseptör Antagonistleri

MMAS-8- The Morisky Medication Adherence Scale (Morisky 8 ölçeği)

OKS- Oral Kortikosteroid

PEF- Zirve Ekspiratuar Akım Hızı

SFT- Solunum Fonksiyon Testleri

ÖZET

Astımlı hastalarda tedavideki ana hedefimiz, kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin azaltılmasıdır. Astım kontrolünün sağlanmasında tedaviye uyum önemlidir. Tedaviye uyumu iyi olan hastalarda astım kontrolünün iyi olması beklenir. Uyumsuzluğun çok fazla parametreden etkilendiği için değerlendirilmesi kolay değildir. Çalışmamızda uyumsuzluk ve kontrolsüzlük arasında ilişkiye bakıldı. Aynı zamanda astımlı hastalarda tedaviye uyumun yaşam kalitesi ve hastane anksiyete depresyon düzeyi ile ilişkisi araştırıldı.

En az 1 yıldır astım tanısı olan ve inhaler tedavi kullanan 126 hasta çalışmaya alındı. Hastalara tedavi uyumunu değerlendirmek için, Morisky 8-Maddeli İlaça Uyumluluk Ölçeği (MMAS-8), Astım Kontrol Testi (AKT), Astım Yaşam Kalitesi Anketi (AQQL) ve Hastane Anksiyete Depresyon Anketi (HAD) uygulandı.

MMAS-8'e göre %42,9'unda tedavi uyumu düşük, %34,9'unda orta, %22,2'de düşük uyumlu idi. AKT' ye göre %46 olgu kontrolsüzdü. İlaç uyumu arttıkça astımın kontrol altında olma olasılığının arttığı görüldü. AKT ile MMAS-8 arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,230$; $p=0,009$). MMAS-8 ile HAD arasında ilişkiye baktığımızda, depresyon ile tedavi uyumu arasında negatif yönde ilişki saptandı ($r=-0,179$ $p=0,045$). Tedavi uyumuna etki edecek diğer faktörler incelendiğinde, hastaların eğitim düzeyi arttıkça tedavi uyumunun arttığı görüldü ($p<0,005$). Çalışmamızın sonuçları ışığında, dolaylı değerlendirme ölçeklerinden olan MMAS-8 ilaç uyumu değerlendirme ölçeği uyumsuzlukların tespit edilip, gerekli müdahalelerin gerçekleştirilebilmesi için bir araç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Morisky-8, astım kontrol, depresyon, eğitim düzeyi, sigara.

SUMMARY

EVALUATION OF INHALER MEDICATION COMPLIANCE IN ASTHMATIC PATIENTS, ASTHMA CONTROL TEST AND ITS RELATIONSHIP WITH HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION LEVEL

Our main goal in the treatment of patients with asthma is to achieve control and reduce future risks. Compliance with treatment is important in achieving asthma control. Compliance is a condition that requires continuity and varies over time. Patients with good compliance to treatment are expected to have good asthma control. Nonadherence is affected by many parameters and therefore evaluation is not very easy. In our study, we aimed to investigate the relationship between non-adherence and lack of control. In our study, we aimed to investigate the relationship between non-adherence and lack of control. We also investigated the relationship between adherence to treatment and quality of life and hospital anxiety and depression levels in asthmatic patients.

A total of 126 patients with a diagnosis of asthma for at least 1 year and using inhaler therapy were included in the study. The Morisky 8-item Medication Adherence Scale (MMAS-8), Asthma Control Test (ACT), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQL) and Hospital Anxiety Depression Questionnaire (HADS) were administered to assess treatment compliance.

According to MMAS-8, treatment compliance was low in 42.9%, moderate in 34.9% and low in 22.2%. According to the ACT, 46% were uncontrolled. As medication adherence increased, the likelihood of asthma being under control increased. There was a positive correlation between ACT and MMAS-8 ($r=0.230$; $p=0.009$).

When we looked at the relationship between MMAS-8 and HADS, a negative relationship was found between depression and treatment compliance ($r=0.179$ $p=0.045$).

When other factors affecting treatment compliance were analysed, it was observed that treatment compliance increased with increasing education level ($p<0.005$).

In the light of the results of our study, the MMAS-8 medication adherence assessment scale, which is one of the indirect assessment scales, can be used as a tool to identify nonadherence and to carry out necessary interventions.

Keywords: Morisky-8, asthma control, depression, education level, smoking

GİRİŞ ve AMAÇ

Astım, çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve birçok mediatörün rol aldığı, kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Kronik solunum sistemi hastalıkları, mortalite ve morbiditeler ile ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Güncel astım tedavisinde ana hedef astım kontrolünün sağlanmasıdır. Astım kontrolü iki yolla sağlanmaktadır; güncel kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi. Astım kontrolünün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesinde en önemli nokta, kontrol edici ilaçların düzenli kullanılmasıdır. Kronik hastalıklar, uzun dönem tedavi gerektiren hastalıklar olduğu için, hastalıkların yönetiminde tedavi uyumu önemlidir. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi solunum sistemi hastalıklarında da tedavi uyumunun kötü olduğuna dair çalışmalar vardır (1). Tedaviye uyum, hastanın hekimi tarafından kendisine önerilen ilacı kullanmayı veya verilen tavsiyelere uymayı, ilacı doktorun önerdiği şekilde kullanımının gözlemi, kullanım uygunluğunun zaman içinde devam etmesi şeklindedir. İnhaler cihaz tekniği her vizitte değerlendirilmeli ve gereken durumlarda eğitim verilmelidir. Uyumun ölçülmesinde kullanılan birkaç farklı yöntem mevcuttur. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları olup, altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Uyum ölçüm yöntemleri doğrudan gözetimli tedavi, hasta beyanı, hasta anketleri, hasta günlükleri, inhaler ilaç dozimetrelerinin, kullanılan tabletlerin sayılması veya ölçülü doz inhaler cihazlardaki teneke kutuların tartılması ve reçete alım oranlarının değerlendirilmesi şeklindedir. Gözetim altında bir ilacın metabolitinin kandaki konsantrasyonlarının ölçülmesi gibi doğrudan yaklaşımlar hasta ve sağlık sektörü için pahalı ve zordur. Bu nedenle, hap sayımı veya doğrulanmış anketlerin kullanımı klinik uygulamada daha uygundur. İlaç uyumunu değerlendirmek için en sık kullanılan anketlerden biri MMAS-8'dir. (The Morisky Medication Adherence Scale) Literatürlere bakıldığında, bu ölçek başlangıçta hipertansiyonlu hastalarda ilaç uyumunu değerlendirmek için geliştirilmiş, ancak diğer çeşitli hasta populyasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda amacımız; astımlı hastaların ilaç uyumu ile astım kontrolü, anksiyete ve depresyon durumu, yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu çalışmada, hastaların inhaler ilaç uyumu Morisky-8 Ölçeği (MMAS-8) ile, Anksiyete ve Depresyon düzeyi Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), Yaşam kalitesi ise AQLQ (Astma Quality of Life Questionnaire) ile değerlendirildi. Aynı zamanda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık süresi, sigara kullanımı, ek/komorbid hastalıklar ve kullandığı ilaç sayısı gibi faktörlerin ilaç uyumu üzerine etkisi değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Tanımı

Astım; kronik hava yolu inflamasyonu, havayolu aşırı duyarlılığı ve diffüz reversibl havayolu obstrüksiyonu ile karakterize, heterojen inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (2).

Astımın kesin teşhisi, astımla tutarlı solunum semptomlarının varlığı ve geri dönüşümlü ekspiratuvar hava akımı obstrüksiyonu varlığı ile konulur (3). Tetikleyicilere (örneğin, alerjen, egzersiz, viral enfeksiyon) maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan ve tetikleyici ajanlardan kaçınma veya astım ilaçları ile azalan solunum semptom paterni, astım için tipiktir. Klinik olarak, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde hastalarda meydana gelen hırıltı, öksürük, nefes darlığı veya nefes almada zorluk, göğüste sıkışma hissi hastalığın önemli semptomlarıdır (4).

2.2. Epidemiyoloji

Astımın yaygınlığı ülkeler arasında değişmekle birlikte, tüm dünyada 350 milyon kişinin astım hastası olduğu bildirilmiştir (5). Uluslararası Çocuklarda Astım ve Alerji Çalışması (ISAAC), çocuklarda astım semptomlarının prevalansında geniş farklılıklar olduğunu doğrulamıştır. Mevcut astım prevalansı 0 ila 4 yaş arası erkek çocuklar arasında (%6,8) aynı yaş grubundaki kız çocuklara kıyasla (%2) daha yüksek iken, 5-24 yaş arası erkek ve kız çocuklar için astım prevalansı benzer olarak saptanmış (6,7). Yaş arttıkça astım prevalansı değişmekte olup, kadınlar (%9,3) erkeklerden daha fazla astım olma eğilimindedir (%8,4). Ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında astım prevalansı önemli farklılıklar göstermektedir. Genellikle kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında astım daha sık izlenmektedir (7). Ülkemizde yaklaşık olarak 3,5 milyon astım hastası vardır. Küresel Hastalık Yüğü (GBD) raporu, astımın dünya çapında yılda yaklaşık olarak 420.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (12).

2.3. Risk Faktörleri

Astım, çoklu çevresel ve genetik etkilerden kaynaklanan bir solunum durumudur. Astımın gelişimine neden olan risk faktörleri etkileşerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Hastalığın ortaya çıkmasında etkili risk faktörleri kişisel ve çevresel olarak iki grupta toplanmaktadır (8).

2.3.1. Kişisel etkenler

- Genetik
- Atopi
- Bronş hiperreaktivitesi
- Obesite
- Cinsiyet

2.3.1.A. Genetik

Astımın ortaya çıkmasında kişisel faktörlerden en önemlisi genetik faktörlerdir. Çevresel maruziyetlerin yanı sıra, genetik faktörler astımın başlangıcı, şiddeti ve tedavisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (8). Genlerin hem kendi aralarında, hem de fenotipik (çevresel) faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdığına dair veriler bulunmaktadır (9). Genetik faktörler içerisinde en önemlisi atopidir.

2.3.1.B. Obezite

Artan astım ve obezite prevalansı, iki durum arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (10). Obezite sonucu torasik ve abdominal boşluklarda aşırı yağ birikimi, akciğerlerin sıkışmasına ve akciğer hacminde azalmaya yol açar. Obezitenin gelişiminde rol oynayan bazı metabolik yollar astım gelişimine katkıda bulunabilir. Obezite ilişkili astım patogenezinde adipokinler ve yağ dokusu tarafından üretilen veya indüklenen diğer sitokinler akciğerleri ve hava yollarını da etkilemektedir (11). İnflamatuar araç olan ve hava yolu inflamasyonunu azaltılmasında önemli role sahip adiponektinlerin azalması ve leptinlerin artması patogeneizde önemli yer tutmaktadır (12,13).

2.3.1.C. Cinsiyet

Çocukluk ve erişkin yaş grupları arasında astım görülme sıklığı cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Çocukluk döneminde erkeklerde astım kızlara göre daha sık olmakta olup erişkin çağda tam tersi kadınlarda erkeklere göre belirgin artış göstermektedir (14).

2. 3. 2. Çevresel Etkenler

2.3.2.A. Alerjenler

Atopik yapıdan olan kişilerde allerjenlere maruz kaldıktan sonra alerjene spesifik IgE sentezlenmesi alerjik hastalığın gelişimi için önemli faktörlerdedir. Total IgE seviyelerinde yükselme saptanmakla birlikte bu ölçümler spesifik alerjen duyarlılığı hakkında bilgi sağlamaz (14,15).

İç ortam alerjenlerinin kaynakları arasında ev tozu akarları, hayvansal proteinler (örneğin; kedi, köpek, fare allerjenleri), hamamböceği ve mantarlar bulunmaktadır. İç ortam mantarları arasında daha çok Penicillium, Aspergillus astım gelişimi için önemli rol oynamaktadır (17,18).

Dış ortam alerjenleri: rüzgarla tozlaşan ağaç, çimen, hububat ve yabani otların polenlerinin yanı sıra Alternaria, Cladosporium türleri gibi açık havada yüksek yoğunlukta bulunabilen küf mantarlarıdır (19).

2.3.2.B. Mikrobiyata

Bakteri ve bakterial ürünlere maruz kalma allerjen duyarlılığı ve astım gelişimini etkilemektedir. Ancak kesin etkinin maruz kalma zamanlaması (yaşamın ilk yılına karşı daha sonraki yaşamda), mikrobiyomun yeri, miktarı, çeşitliliği ve spesifik mikrobiyal ürünlerin karmaşık bir etkileşimine bağlı gibi görünmektedir (20). Yürütülen çalışmalarda, erken yaşam alerjen maruziyetlerinin etkisinin kümülatif alerjen maruziyetinden farklı olabileceğini ve erken yaşamda yüksek seviyeli alerjen ve bakteri maruziyeti kombinasyonunun alerjen duyarlılığına ve tekrarlayan hırıltıya karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur. Bu koruyucu etkinin mekanizması

bilinmemektedir, ancak bağırsak mikroflorasındaki değişiklikler ve doğuştan gelen bağışıklık üzerindeki ilgili etkiler varsayılmıştır (21).

2.3.2.C. Enfeksiyonlar

Çocuklarda ve yetişkinlerde viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları, astım alevlenmelerinin iyi bilinen tetikleyicileridir (22,23). Çalışmalar viral enfeksiyonların okul çağındaki çocuklarda astım alevlenmelerinin yüzde 85'ine ve yetişkinlerde alevlenmelerin yüzde 50'sine kadarını tetiklediği gösterilmiştir (22). Yapılan çalışmalarda RV, RSV, influenza, koronavirüs, insan metapnömovirüsü (hMPV), parainfluenza, adenovirüs ve insan bocavirüsü dahil olmak üzere birçok virüslerin astımlı hastalarda hırıltı ve alevlenmeleri tetikleye bildiğine dair veriler elde edilmiştir (23,24). Astım, viral enfeksiyon olan koronavirüs (Covid-19) hastalığına yakalanmak için güçlü bir risk faktörü gibi görünmemekte veya hastaların çoğu için daha ciddi hastalık veya ölüm riskini artırmamaktadır (25,26).

2.3.2.D. Sigara

Birkaç çalışma aktif sigara içmenin astım geliştirme riskini artırdığı gösterilmiştir (27). Bununla beraber tütün dumanı inhaler tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalmasına ve astım kontrolünün kötüleşmesine neden olabilmektedir (28). Hava Kirliliği ve Akciğer Hastalıkları Üzerine İsviçre Çalışmasında sigara içmeyen yetişkinlerde tütün dumanına pasif maruz kalma ile solunum semptomları arasında ilişki bulunmuştur (29).

2.3.2.E. İç ve dış ortam kirliliği

Hem iç hem de dış ortamda hava kirliliği astımı olumsuz etkileyebilir. Hava kirliliğini oluşturan sebepler başlıca olarak havaya karışan trafikte olan egzoz dumanı ve fabrikaların dumanı olmaktadır (30). Ev içinde özellikle havalandırmanın az olduğu yerlerde, gaz ocağı, odun ve ya kömür sobaları ve şömine, formaldehit salan mobilyalar, havadaki sigara dumanı, deterjan, çamaşır suyu gibi temizlik malzemeleri, parfüm ve deodorant gibi kozmetik ürünler alerjik yolla veya tahrişle solunum yollarını uyarmaktadır (31).

2.3.2.F. Diyet

Yapılan çalışmalarda, antioksidan (meyve ve sebzelerin tüketilmesinin) azalması, n-6 çoklu doymamış yağ asidi PUFA; (margarin, bitkisel yağ) tüketiminin artması ve n-3 PUFA alımının azalmasının astım ve atopik hastalıktaki son artışlara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (32). Hamilelik sırasında anne diyetinin çocuklarda astım gelişmesi üzerinde etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle, C vitamini alan kadınların çocuklarında hırıltılı solunum riskinde azalma ve akciğer fonksiyonunun iyileştirdiğini gösterilmiştir (33). Son dönemlerde toplumda Vitamin D eksikliğinin de astım ve alerji durumlarının artmasına yol açtığı gösterilmiştir.

2.3.2.G. Mesleksel Faktörler

Sanayileşen toplumlarda üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (34). Bunlar arasında fırıncıların maruz kaldığı un, amilaz, depo akarları, balık ürünleri imalatında parazitler, tahıl işçilerinde Aspergillus, iç ortam bitkileri ve çimen, kuaförlerde persulfat gibi etkenler bilinmektedir (35). Mesleksel astımın patogenezinde IgE aracılıklı ve IgE-dışı olmak üzere olmak üzere 2 farklı immünolojik mekanizma rol almakta olup, hastalığın ortaya çıkmasında IgE aracılıklı mekanizmada maruziyetin başlangıcından itibaren aylar yada yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulurken IgE dışı mekanizmalarda latent bir dönem olmadan ilk karşılaşmada semptomlar başlayabilmektedir (36,37).

2.4. Patogenez

Astımın başlıca temel patogenetik özelliği hava yolunun anatomik ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığıdır (38) (Şekil 1). Astım patogenezinde rol alan faktörler;

2.4.1.Hava yolu inflamasyonu

2.4.1.A. Tip 2 astım (Eozinofilik inflamasyon)

Allerjik

Non-Allerjik

2.4.1.B. Tip 2 olmayan astım (Non-eozinofilik inflamasyon)

2.4.2. Epitelyal mezenkimal etkileşim

2.4.3. Hava yolu aşırı duyarlılığı

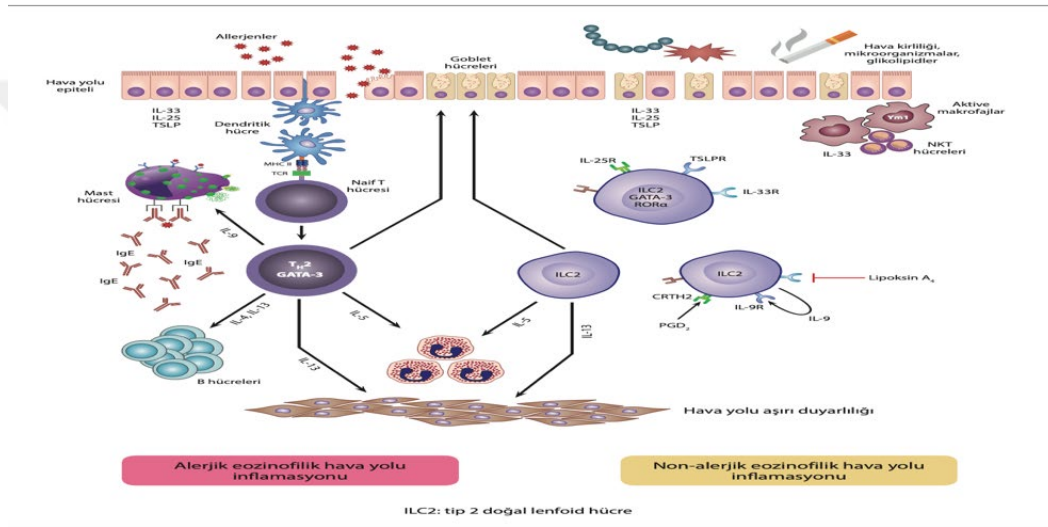
2.4.4 Hava yolu yeniden yapılanması (remodeling)

2.4.5. Diğer faktörler

2.4.5.A. Genetik faktörleri

2.4.5.B. Çevresel faktörler

2.4.5.C. Enfeksiyonlar



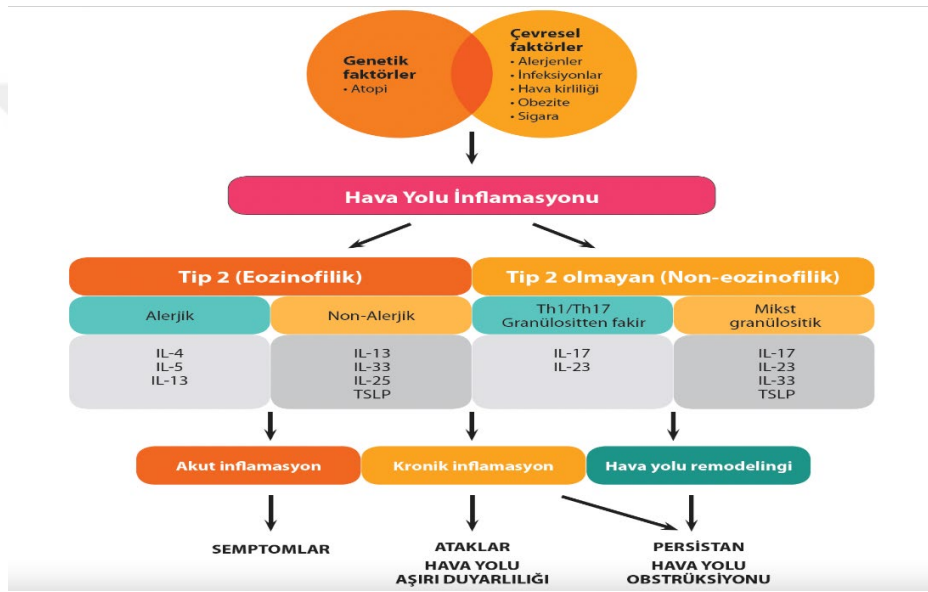
Şekil 1. Astım Patogenezi (38).

2.4.1.A Tip 2 Alerjik Eozinofilik İnflamasyon: Alerjik eozinofilik inflamasyon (atopik astım) 'Erken Faz' ve 'Geç Faz' reaksiyonlarından oluşmaktadır. Alerjenlerle tetiklenen mast hücre aktivasyonu, Tip2 aracılı alerjik inflamasyonun erken fazında anahtar rolü oynar. Atopik kişilerde alerjenlerle karşılaşma sonucu alerjen, mast hücre yüzeyinde bulunan spesifik IgE'lere bağlanarak mast hücrelerinden histamin ve triptaz salınmasına yol açarken, PGD₂ ve sistenil lökotrienlerin (LTC₄,D₄,E₄) sentezini başlatır ve tüm bu mediyatörler hava yolu düz kas kontraksiyonuna ve ayrıca refleks nöral yolağın uyarılmasına neden olmaktadır (38,39).

Geç faz reaksiyonlar da alerjen maruziyetinden sonra özellikle T helper 2

(Th2) hücrelerin yönetiminde eozinofil ve bazofil gibi infamatuar hücrelerin bronş mukozasına toplanması ile karakterize edilir. Aynı zamanda monosit ve dendritik hücreler alerjene cevapta önemli rol oynarlar (38,40).

2.4.1.B. Tip-2 Olmayan (Non eozinofilik) İnflamasyon: Çevresel hava kirleticileri olan sigara dumanı vb. kimyasallar, viral ya da bakteriyel mikrobiyal temas sonucu epitel hücrelerinde bariyer bütünlüğü bozularak IL-25, IL-33 ve TSLP adı verilen epitel kökenli sitokinlerin, salınımı ile başlar, bazofiller ve ILC2 hücreleri uyararak TH2 sitokinleri olan IL-5 ve IL-13 salınır ve sırasıyla eozinofiliye ve mukus yapımına neden olur (Şekil 2).



Şekil 2. Astımda allerjik ve non-allerjik eozinofilik hava yolu inflamasyonu (38,41).

Tip 2 Olmayan İnflamasyon, Disregüle Doğal İmmün Cevap ve TH17 aracılı inflamasyon olmak üzere 2 mekanizmadan oluşmaktadır.

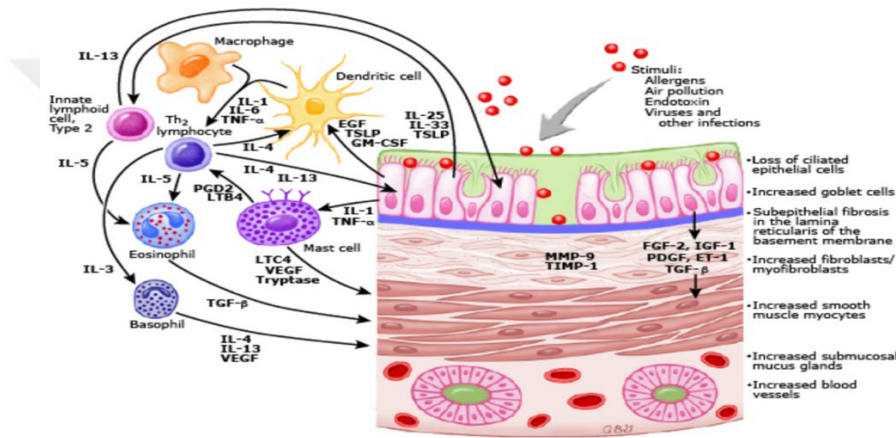
Disregüle Doğal İmmün cevabın nötrofilik astımda rolüne dair kanıtlar giderek artmaktadır. Genlerin ekspresyonunda Toll-like reseptörlerin değişiklikleri ve IL-1 β ve TNF- α 'nın artışı nedeniyle patojen tanımı, destrüksiyon ve proteaz aktivitesi ile hava yollarında nötrofil kemotaksisi ve ömrü artmıştır (41).

TH17 aracılı inflamasyonda ise, IL-17A ve IL-17F nötrofilik inflamasyonla yakın ilişkili olarak bulunmuştur. IL-17A ve IL-17F hava yolu epitelinde GM-CSF, IL-6, CXCL8 gibi kemokin ve sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. IL-17A ve

IL-17F hava yolu düz kas profilerasyonu ile, IL-17 ise remodelling, hava yolu aşırı duyarlılığı, astım ağırlığı ve inflamasyonu ile ilişkilidir (42,43).

2.4.2 Epitel-Mezenkimal Etkileşim

Kronik inflamasyon ve remodelling gelişmesinde önemli role sahiptir. Bronşial epitel hücreler tarafından FGF-2 (fibroblast büyüme faktörü), IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) trombositlerden elde edilen büyüme faktörü (PDGF), Endotelin (ET-1) ve TGF (dönüştürücü büyüme faktörü) pro-fibrojenik ve proliferatif büyüme faktörleri salgılanmaktadır (44) (Şekil 3).



Şekil 3. Epitel Mezenkimal Etkileşim

ET-1: endotelin-1; FGF-2: fibroblast büyüme faktörü; IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1; IL: interlökin; Th2 lenfosit: T-helper 2 lenfosit; TSLP: timik stromal lenfopietin; LTB4: lökotrien B4; LTC4: lökotrien C4; MMP-9: matris metalloproteinaz-9; PDGF: trombosit türevli büyüme faktörü; TGF- β : dönüştürücü büyüme faktörü β ; TNF- α : tümör nekroz faktörü α ; TIMP-1: metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü; EGF: epidermal büyüme faktörü GM-CSF: granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; PGD2: prostaglandin D2; VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü.

Bunlardan; FGF-2 (Fibroblast growthfaktör)-Düz kas ve fibroblastlar üzerine, IGF-1 matrisde kollajen depolanmasına, TGF- β_2 (Transforming growth factor) -fibroblastların blastlara dönüşmesini, kollajen yapımını ve diğer büyüme faktörlerinin sentezini artırır. MMP-9 (Matrix metalloproteaz) ve EGFR (Epidermal Growth factor receptor) subepitelyal bazal membran kalınlaşmasını artırarak ağır astım patogenezinde rol alır (45,46). Remodelingde rol oynayan faktörler ise epitel disfonksiyonu, Th2 aracılı inflamasyon ve mediatör-sitokin etkileşimidir (47).

2.4.3. Hava Yolu aşırı duyarlılığı

Bronş aşırı duyarlılığı (BHR) astımın bir diğer tanımlayıcı özelliğidir ve düz kas kasılmasına bağlı geri dönüşümlü hava akımı tıkanıklığının bir tezahürüdür. BHR, çeşitli fiziksel, kimyasal veya çevresel uyaranlara karşı abartılı bir daraltıcı yanıtı temsil eder (48).

2.4.4 Hava Yolundaki Yapısal Değişiklikler

Hava yollarının yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığıyla ilişkili olup, hava yollarında geridönüşümsüz daralma ile sonuçlanmaktadır (49).

2.5. Klinik

Astım, hışıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissiyle seyreden, sıklığı ve şiddeti zaman içerisinde değişebilen heterojen bir hastalıktır. Genellikle direkt veya indirekt uyaranlara karşı bronş aşırıduyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu özellikler semptom yokken veya solunum fonksiyonları normalken de bulunabilir ve tedavi ile düzelebilir. Başarılı tedavi için, doğru tanı koymak önemlidir. Astım aşırı tanısını azaltabilmek adına hastalara objektif testler ile tanı mutlaka desteklenmelidir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz (38).

2.5.1 Anamnez

Nöbetler halinde olan nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissinin olması anamnezde önemlidir. Semptomların gün içinde ve ya mevsimsel değişkenlik göstermesi, geceleri sabaha karşı yakınmalarda artış olması, sis, duman, çeşitli kokular ve ya egzersizle tetiklenmesi uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (50).

Öyküde çocukluk çağında egzema, besin alerjisi veya rinit/astım hikayesi olması tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir. Anamnezde diğer

komorbid hastalıklar, örneğin alerjik rinit, polip, sinüzit, gastroözofagial reflü, ilaç allerjisi, uyku apnesi ve psikolojik bozukluklar sorgulanmalıdır (51).

2.5.2 Fizik Muayene

Hastalarda rastlanan en sık muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik muayenenin normal olması hastalığı dışlamaz.

2.5.3 Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Astımda, değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlaması sebebiyle aynı hastada solunum fonksiyonları normalden çok ağır obstrüksiyona kadar değişebilmektedir. Solunum fonksiyon testleri sonuçlarıyla hava yolu kısıtlamasının ağırlığını, reverzibilitesini ve değişkenliğini göstererek astım tanısının desteklenmesi sağlanmaktadır (52).

2.5.4 Hava Yolu Kısıtlamasının Değerlendirilmesi

Genel olarak iki metod kullanılmaktadır. Spirometri ile ölçülen FEV1 değerleri ve PEF metre ile ölçülen PEF (Zirve akım hızı) ölçümleridir (53). Reverzibilite terimi, genellikle FEV1 veya PEF değerinde hızlı etkili bronkodilatatör tedavinin etkisiyle veya inhale kortikosteroid gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra ortaya çıkan düzelmeyi ifade etmektedir.

2.5.4.A. Erken Reverzibilite Testi

Bazal FEV1 değerinin 200-400 mcg salbutamol inhalasyonun 15-20 dakika sonra > %10 ve >200 ml artış göstermesi veya PEF değerinde %20 artış olmasıdır.

2.5.4.B. Geç Reverzibilite Testi

En az iki hafta süreyle verilen OKS ve ya 1-2 ay süre ile verilen inhale kortikosteroid sonrası FEV1de 200 ml ve %10 üzeri artış saptanmasıdır (2,54).

2.5.4.C. PEF Ölçümü:

PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astım tanısının konulmasında ve takip edilmesinde önemlidir. PEF değerleri, solunum fonksiyon testleri ile korele olmayabilir.

Günlük PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanmadan önce solunum fonksiyonlarının en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör ilaç kullandıktan sonra değerlerin en yüksek durumundayken ölçülür. En az 2 hafta süreyle yapılan PEF izleminde PEF değişkenliğinin, Şekil 4'deki formül ile >%10 olması astım lehine kabul edilir (53).

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{PEF akşam} - \text{PEF sabah}}{\frac{1}{2} (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$$

Şekil 4. PEF değişkenliği formülü (55).

2.5.4.D. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi

Akciğer fonksiyonları normal olmakla birlikte astımla uyumlu semptomları olan kişilerde hava yollarının metakoline, histamine, mannitole ya da egzersize duyarlılığının ortaya konması astım tanısını destekleye bilir (56).

Bu testin astım için duyarlılığı yüksek olup, özgüllüğü düşüktür. Yani testin negatif olması, inhale steroid kullanmayan hastada astımı dışlatabilir. Hava yolu aşırı duyarlılığı, alerjik rinit, kistik fibrozis, sarkoidoz, bronşektazi, KOAH gibi hastalıklarda pozitif olabilir. Bu neden ile testin pozitif olması hastanın astım olduğu anlamına gelmez.

2.5.4.E. İnfamatuvar Belirteçler

Astımda hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek için, indükte balgamda eozinofil, nötrofil gibi inflamatar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir. Ayrıca karbon monooksit ve ekshale nitrik oksit düzeyi ölçümleri de astımda invaziv olmayan infalamasyon belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Ancak bu testlerin klinik pratikte kullanımı henüz önerilmemektedir

2.5.4.F. Alerjinin Değerlendirilmesi

Allerjik rinit başta olmakla astım ve diğer alerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle astım hastalarında gerektiğinde ayrıntılı alerjik değerlendirilme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Klinik pratikte öncelikle anamnez, deri prik testi ya da spesifik IgE ölçümü ile değerlendirme yapılmaktadır.

Anamnezinde allerji düşünülen hastada öncelikle deri prik testi tercih edilir. Basit, hızlı uygulanabilen, maliyeti düşük ve yüksek duyarlılıklı bir test olup, yanlış uygulamalarda yanlış pozitif ya da negatif sonuçlara sebep olabilir

Spesifik immunglobulin IgE ölçümü ise, duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Ayrıca, spesifik allerjeni belirlemekte gücünün düşük olması ve semptom olmayan hastalarda da antikör yüksekliğinin saptanabilmesidir.

2.6. Astım Tedavisi

Tedavinin amacı; semptom kontrolü, solunum fonksiyonları, komorbiditelerin yönetimi ve yaşam kalitesini iyileştirmek, aynı zamanda acil baş vuruları, alevlenmeler, hastane yatışları, hastalığın ilerlemesi ve mortalitenin azaltılmasıdır. Astım tedavisinde, kontrol edici ve semptom giderici (Kurtarıcı ilaçlar) olarak iki grup ilaç kullanılmaktadır. İlave ek tedaviler; günümüzde basamak 3-5 tedavi alan hastalarda mevcut tedaviye eklenen ve tek başına kullanılmayan ilaçlardır. Bunlar, fenotipik olmayan ve fenotipik olan tedaviler olmakla iki gruba ayrılıyor (38). Bu tedavilerin etkin olmasında hastaların tedaviye uyumunun sağlanması esastır.

2.6.1. Kontrol Edici İlaçlar

Kontrol edici ilaçlar: genellikle hava yolu inflamasyonunu baskılayarak antiinflamatuvar etkileri ya da uzun süreli bronkodilatasyon etkisiyle semptom kontrolünü sağlayarak, atakların önlenmesi ve solunum fonksiyon kaybının azalmasında rol oynar. Basamak 1 ve 2 tedavisinde İKS/FOR şeklinde kontrol ediciler anti inflamatuvar olarak rahatlatıcı olarak kullanılan ilaçlar iken, basamak 3-5'de hastanın yakınması olmaksızın idame tedavide düzenli İKS/LABA kullanılması önerilir. Basamak tedavisinde kontrol edicilerin İKS bazlı seçilmesi ve erken dönemde başlanması önerilmektedir (30). Astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan genellikle uzun süre ve her gün kullanılan ilaçlardır. Bu grupta yer alan ilaçlar; inhale steroidler, inhale steroid/ uzun etkili beta2 agonist sabit kombinasyonu ve antilökotrienler'dir.

2.6.1.A. İn hale Steroidler

Astım tedavisinde Basamak 1'den itibaren İKS bazlı tedaviler önerilmektedir. İKS bazlı ilaçlar hava yolu inflamasyonunu baskılar ve sonuç olarak semptom kontrolü sağlanır, ataklar önlenir ve solunum fonksiyon kaybı azalır (57,58). İn hale steroidlerin klinik faydaların çoğu, düşük doz ile görülmektedir (52). Olası yan etkiler göz önünde bulundurularak kontrol sağlamak amacıyla inhale steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhale steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir. Ancak, yüksek doz inhale steroid alan hastalarda astım ataklarının az görülmesine dair çalışmalar mevcuttur (59).

2.6.1.B. İn hale Steroid/Uzun etkili Beta2-agonist Kombinasyonu (İKS/LABA)

Gereğinde kısa etkili beta 2-agonist ve düzenli inhale steroid tedavisi ile kontrol sağlanmadığı durumlarda tedaviye uzun etkili inhaler beta 2-agonistin inhale steroid ile kombinasyonu ile devam edilmesi önerilmektedir (60).

2.6.1.C. Anti-Lökotrienler

Montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, öksürük dahil olmak üzere semptomları,

hava yolu inflamasyonunu ve astım alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir (61). Orta persistan astımda tedaviye eklenmesi inhaler steroid dozunun azaltılmasına neden olmaktadır. Ağır allerjik rinit eşlik eden astım olgularında seçilmeleri ve tedaviye eklenmeleri önerilmektedir (62).

2.6.2. Semptom Giderici İlaçlar

2.6.2.A. Kısa Etkili İn hale Beta 2-Agonist

Kısa etkili inhale beta-2 agonistler (SABA) semptom anında kullanılır. Basamak 1 de tek başına SABA kullanımından kaçınılmalı ve her SABA alımında inhale steroid alınması önerilmelidir. Diğer basamaklarda ise kontrol edici ilacın yanında gerektiğinde SABA alınabilir (2). Kısa etkili beta 2 agonistler hava yolu düz kasları üzerinde bulunan reseptörleri uyarak, bronkodilatasyon sağlamaktadır (53). Ayrıca olarak, mukosilier klirenste artış, mast ve diğer inflamatuvar hücrelerin mediatör salınımında inhibisyon ve hava yolu ödeminin inhibe edilmesi bu ilaçların karakteristik özelliğidir (30). Kısa etkili beta-2 agonistlerin yılda 3 kutu ve üzeri kullanımı astımla ilişkili ölüm riskini artırmaktadır (63).

2.6.2.B. Kısa Etkili İn hale Antikolinerjikler

Asetilkolin muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlamaktadır (64). Ataklarda kısa etkili inhale antikolinerjikler kısa etkili beta 2 agonistlerle birlikte kullanılması hastane yatışlarında azalma ve akciğer fonksiyonlarında ek düzelme sağlamaktadır (65).

2.6.2.C. İn hale Steroid ve Formoterol Kombinasyonu

Formoterolün etksinin hızlı başlaması özelliği nedeniyle İKS/formoterolün sabit kombinasyonunun Basamak 3-4'de hem idame ve hem de kurtarıcı tedavi olarak kullanılması KİT (MART) uygulaması olarak atakları daha fazla azalttığı için ikinci bir seçenek olarak tedavi rehberlerine girmiştir (66). Budesonid/formoterol kombinasyonu ise basamak 1 ve 2 de 'antiinflamatuvar rahatlatıcı' ilaç olarak önerilebilmektedir (67).

2.6.2.D. Sistemik/İn hale Steroidler

Atak tedavisinde genellikle kısa süreli yüksek doz inhale steroid ve ya sistemik steroid tedavisi önerilmektedir (2). Sistemik steroidlerin ağır astım ataklarında antiödem etki ile bronş mukoza ödemi hızlı çözerek havayolu genişliğini artırmaktadır.

2.6.2.E. Kısa Etkili Teofilin

Adenozin reseptörlerini inhibe ederek direkt olarak bronkodilatasyon, indirekt olarak antiinflamasyon etkilerine sahiptir (53). Düşük güvenlik profilinden dolayı astım ataklarında intravenöz kullanımı önerilmemektedir (38). Ancak solunum kaslarını uyararak diyafram kas yorgunluğunun giderilmesi açısından yararlı olduğu söylenmektedir (30).

2.6.2.F. Magnezyum Sülfat

Akut astım ataklarında kullanılması önerilen magnezyum kalsiyum kanal blokajı yaparak düz kas kontraksiyonunu ve mast hücrelerden histamin salınımını bloke ederek antiinflamatuar ve bronkodilatasyon etki etmektedir (68).

2.6.2.G. Ağır Astımda İlave Fenotipik Tedaviler

2.6.2.G.1. Uzun etkili İnhaler Antikolinergik (Antimuskarinik)

Basamak 4 veya 5’de ilave tedavi seçeneği olarak inhale steroid ve uzun etkili beta 2-agonistle kontrol altına alınmayan orta ve ağır persisten astımlı hastalarda ilave kontrol edici tedavi olarak kullanılmaktadır (38). Önceki yıl atak geçirmiş astım hastalarında ek kontroledici olarak eklenmesi önerilmiştir (54).

2.6.2.G.2. Uzun Etkili Teofillin

Astım hastaları için Basamak 4 veya 5’de ilave tedavi seçeneği olarak tedaviye teofillin eklenmesi ek yarar sağlayabilir (69).

2.6.2.G.3. Uzun Süreli Düşük Doz Sistemik Steroid

Kontrol altına alınamayan persisten astım hastalarında oral steroid tedavisinin astım kontrolünü artırabildiğine dair çalışmalar mevcuttur ancak yan etki nedeniyle kullanımı sınırlıdır (58,70).

2.6.2.Ğ. Biyolojik Ajanlar

Anti-IgE(omalizumab), basamak 5 tedavisinde kortikosteroid (oral/inhale)ve

uzun etkili beta2-agonistlerle kontrol altına alınamayan perineal alerjenlere duyarlı hastalarda kullanılmaktadır (71,72). Aynı zamanda alerjik bronkopulmoner aspergillozis ve alerjik olmayan ağır astımda, aspirinle tetiklenen solunum yolu hastalığı ve astım-koah overlap durumunda kullanımına dair çalışmalar mevcuttur (73,74).

Anti-IL-5 (mepozilumab, reslizumab) Anti-IL-5 Reseptör α (benralizumab) ağır eozinofilik astımı olan ve kanda eozinofil sayısı 150/mL ve üzeri hastalarda 5.basmakta kullanılmaktadır (75).

Anti-IL4 Reseptör α (Anti-IL4R) -Dupilumab IL-4 α reseptörüne bağlanarak hem IL-4 hem de IL-13 sinyal yollarını inhibe ederek Tip 2 inflamatuvar hastalıklarda rekombinan IgG4 monoklonal antikor'dur. Orta-ağır eozinofilik astımda ve ya oral steroid bağımlı persistan astımda endikedir (76,77).

Anti-TSLP; Timik stromal lenfopietin (Tezepelumab) TSLP'ye bağlanarak TSLP reseptör kompleksi ile etkileşimini engelleyen birinci sınıf insan IgG2 monoklonal antikorudur. 2021 Aralık ayında FDA tarafından onaylanmıştır. Tezepelumab'ın astım yıllık alevlenme, FEV1 düzeyi, toplam serum IgE, periferik kan eozinofilisi, astımla ilişkili yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (78).

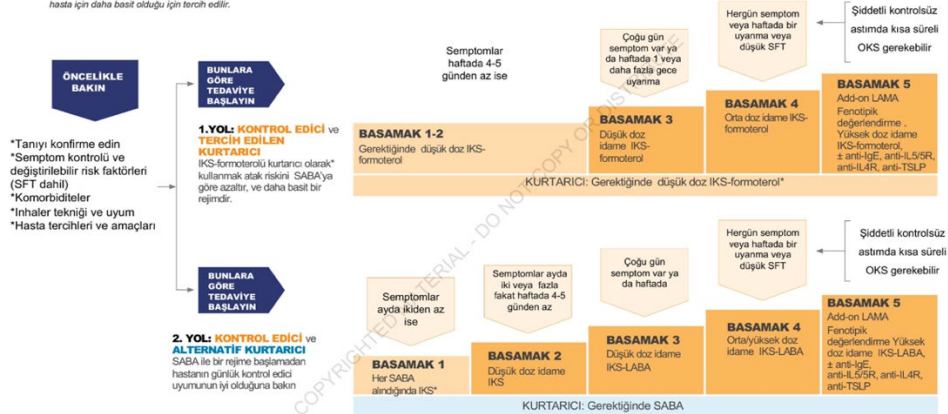
2.7. Astımda Basamak Tedavisi

Basamak tedavisi, astım kontrolünde tedavinin düzenlendiği ve kontrolü sağlayacak tedaviyi hedefleyen bir yöntemdir (55). Hastaların takibinde tedavi düzenlemesi hastanın astım kontrol durumuna göre iki şekilde yapılmaktadır: Kontrol altına olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşitlerinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç ve doz çeşidinin azaltılması (basamak inmek) (53) (Şekil 5).

GINA 2023-TEDAVİYE BAŞLAMA

Astım tanısı alan erişkin ve ergenlerde

Rahatlatıcı olarak İKS-formoterol kullanan 1. Yol SABA ile karşılaştırıldığında ağır atak riskini azalttığı ve hem idame hem rahatlatıcı olarak aynı ilacı kullanılarak hasta için daha basit olduğu için tercih edilir.



Şekil-5 Astımda Basamak Tedavisi (2).

1.Basamak (1.Yol) (SMART)

Gereğinde semptomları rahatlatmak için kullanılan düşük doz İKS-formoterol. Bu basamak tedavisi astım semptomları ayda 1 kez olan ve atak riski olmayan hastalar için önerilir. Sadece SABA tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini gösteren kanıt yoktur. Düzenli SABA kullanımı hava yolu aşırı duyarlılığını artırır ve bronkodilatasyonu azalttığı için kesinlikle önerilmemektedir (72).

1.Basamakta diğer kontrol edici seçenekler (2.Yol) (KLASİK YOL)

Her semptom anında SABA ve düşük doz İKS alınması. İKS-formoterolün olmadığı veya alınamadığı durumda kullanılmaktadır. Ayda ikiden az semptom olması nedeniyle hastaların İKS'yi düzenli alma ihtimali düşük olduğu ve bu onları SABA tedavisi risklerine maruz bırakacağı için günlük düşük doz İKS kullanımı önerilmemektedir(2).

2.Basamak

1.Yol (SMART); Sadece gereğinde İKS/FOR antiinflamatuvar rahatlatıcı olarak kullanılmaktadır.

2.Yol Klasik; Günlük düşük doz İKS ve gereğinde SABA kullanılmasıdır. Düşük doz İKS ile birlikte gereğinde SABA kullanılmasının ağır atak riskini, hastane yatışlarını ve mortaliteyi büyük ölçüde azalttığına dair randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalar mevcuttur (79). Alternatif olarak bu basamakta önerilebilecek olan lökotrien reseptör antagonisti (LTRA), atakların

önlenmesinde günlük İKS'den daha az etkili olup özellikle mevsimsel alerjik riniti olan, İKS kullanımını tercih etmeyen, yan etki gözlenen hastalarda önerilmektedir (55).

3.Basamak

1. Yol; Hem kurtarıcı hem idame tedavi olarak düşük doz İKS+Formoteroldür (KİT).

2. Yol; Alternatifi ise idame düşük doz İKS+ Salmeterol ise, kurtarıcı olarak SABA eklenmesi önerilmektedir.

4.Basamak

1.Yol; 3.basamak KİT tedavisiyle astımı kontrol altına alınamayan hastalarda 4. Basamakta kurtarıcı ve idame olarak orta doz İKS/Formoterol'dan faydalanabilir.

2.Yol; Alternatif tedavide ise orta/yüksek doz İKS/LABA ile birlikte gereğinde SABA kullanılır (60). Diğer kontrol edici olarak-4.basamakta hastalara LAMA eklenmesi, solunum fonksiyonlarında ılımlı bir artış, ataklarda küçük bir azalma sağlanır, ancak semptomlarda klinik olarak önemli azalma görülmez (2).

5.Basamak

Basamak 4 tedavisiyle rahatlamayan, atakları olan hastalarda altta yatan faktörlerin değerlendirilmesi, tedavilerin optimize edilmesi fenotipik değerlendirme ve ek tedavi için astım merkezine sevk edilmelidir (64).

5.basamakta eklenen tedaviler

- >18yaş üstü için ayrı inhalerde veya kombinasyon şeklinde LAMA
- Ağır alerjik astım için anti-IgE (SC, omalizumab)
- Ağır eozinofilik/Tip 2 astım için anti-IL5 (SC, mepolizumab) ya da anti IL-5R (SC, benralizumab) ya da IL-4R (SC, dupilumumab)
- Ağır Astım için anti-TSLP (SC, tezepelumab)
- Haftada 3 gün olarak tedaviye eklenen azitromisin atakları azaltabilir.

2.8. Basamak İnme ve Çıkma İlkeleri

Tedavide basamak çıkmadan önce olası komorbiditeler, inhaler teknik, çevresel maruziyetler, tedavi uyumu gözden geçirilmelidir.

Almakta olduğu tedavi ile kontrol altına alınamayan ve atak sıklığı artan, kontrolsüz astımlılarda basamak çıkılır. 3 farklı şekilde basamak çıkma tedavisi uygulanır (2).

2.8.1. A. GINA 1.yolda hasta tarafından günlük ayarlama-hasta 1-2 basamakta gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol ile veya 3-5 basamakta kurtarıcı ve idame tedavi olarak İKS-formoterol kullanım sayısını artırabilir. SABA yerine günlük değışen sempromlar için İKS-formoterol alır (KİT uygulaması) (2).

2.8.1.B. Kısa Süreli Basamak Çıkma-genellikle 1-2 hafta için viral enfeksiyon sırasında ve allerjen maruziyetinde çoğunlukla İKS dozu artırılır.

2.8.1.C. Sürdürülen Basamak Çıkma-en az 2-3 aylık kontrol edici tedaviye rağmen semptomlar ve/ve ya ataklar devam ederse, basamak çıkmayı düşünmeden önce hastaların yanlış inhaler teknik, düşük ilaç uyumu, sigara içimi gibi düzetilebilir risk faktörleri, komorbid durumlara bağı olabilecek semptomlar değerlendirilir (2). Kontrol edilemeyen hastalarda bir üst basamağı çıkılır. 2-3 aylık verilen yeni tedaviye rağmen kontrol sağlanmaz ise diğerkontrol edici tedaviler eklenir ve uzman merkeze yönlendirilir (2).

2.9. Basamak İnme

Astımın kontrol altına alındıktan ve 2-3 aylık devam eden tedaviyle hem semptom kontrolü hem ataklar kontrol edildikten sonra en düşük tedavi için basamak inmeyi düşünmek uygun görölmektedir.

Basamak inmek için doğru zaman seçimi önemlidir. Hastaların solunum yolu enfeksiyonu olmamasına, seyahat halinde olmamasına ve gebelik gibi özel durum olmamasına dikkat edilmelidir.

Risk faktörleri doğru değerlendirilmeli (önceki atak öyküsü veya acil servis başvurusu ve düşük fonksiyonları da dahil olmak üzere risk faktörleri bakımalı). 2-3 aylık aralıklarla İKS dozunu %25-50 azaltacak mevcut ilaçlarla basamak inilmesi uygundur (54). İKS'lerin tamamen kesilmesi atak riskinde ciddi artışlarla sonlandığında erişkin ve adolesan hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmemektedir (80,81). Hastanın semptom kontrolü ve solunum

fonksiyonlarına yönelik yazılı eylem planı sağlanması ve takip vizitlerinin yapılması önerilmektedir.

2.10. KİT (Kurtarıcı ve İdame Tedavi) Uygulaması

Astımda hızlı etki eden İKS (budesonid/beklametazon)-Formoterolün günlük dozun dışında kurtarıcı olarak da kullanılması KİT uygulaması'dır. Bu uygulama ile kurtarıcı olarak SABA kullanmaya göre atakları ve toplam steroid dozunu daha fazla azalttığı saptanmıştır (67).

2.11. İlaç-dışı Yaklaşımlar

İlaç tedavisine ek olarak semptom kontrolünü yönetmek ve riskleri azaltmak için diğer ilaç-dışı yaklaşımlar düşünülmektedir.

Sigara bırakılmasının tavsiye edilmesi: Her vizitte, sigara bırakmakla ilgili hastalar yüreklendirilmeli sigara bırakma polikliniklerinden bununla ilgili destek alınmalıdır. Hastalara her sigara dumanına maruz kalmanın hastaneye yatış ve atak riskinde artış aynı zamanda kortikosteroidlerin etkinliğini azalttığına dair bilgilendirme yapılmalıdır (82).

Fiziksel aktivite ve sağlıklı diyet; astımda en önemli ilaç-dışı yaklaşımlar arasında önemli yer tutmaktadır. Obez hastalarda astım kontrolünün sağlanması, akciğer fonksiyonları ve sağlık durumunun düzeltilmesi ve ilaç gereksinimini azaltma için kilo vermenin faydalı olduğu söylenmiştir (83).

Mesleksel Maruziyetlerden kaçınma: Anamnez alınırken hastalarda meslek, iş yeri öyküleri mutlaka sorgulanmalıdır. Mesleksel alerjene maruziyetin azaltılması astım kontrolünü sağlar (84).

2.12. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliğinden Kaçınma

İç ortam ve dış ortam hava kirliliği birbiriyle ilişkilidir. Dışa açılan bacaların olmadığı evlerde iç ortam pişirme ve ısınma yöntemleri hava kirliliğine yol açmaktadır(85). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ozon, nitrojen oksitler, asidik aerosoller ve partiküller ile astım ataklarda ve hastaneye yatışlar ya da belirtiler arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (15).

Nefes veya gevşeme egzersizleri: astımda semptomlarda, yaşam kalitesinde

ve psikolojik parametrelerde düzelme sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu egzersizlerin atak riskinde, fizyolojik parametrelerde değişiklik saptamadığı görülmüştür (86).

Emosyonel stres çocuk ve erişkinlerde astım atağına yol açabilmektedir (87,88).

Besin ve besin maddelerinden kaçınma: Doğrulanmış olan gıda allerjisi astımla ilişkili mortalite için risk faktörü olduğundan hastaların gıda allerjisi sorgulanmalıdır (89). Gıda allerjisi kanıtlanırsa gıdadan kaçınma astım ataklarını azaltabilir (55).

İç ortam Allerjenlerinden özellikle ev tozu akarları ile temasın azaltılması, oda havası nem oranının ideal düzeyde tutulması, evcil hayvanların evden uzaklaştırılması gibi önlemler alınmalıdır. Duyarlı hastalarda hamamböceği, küf mantarı gibi diğer iç ortam alerjenlerinin uzaklaştırılmasıyla astım semptomlarında iyileşme gözlenmiştir (90).

Astımı kötüleştiren Non-Steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, intraoküler ve kardiyoselektif uygulanan beta-bloker ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. Aspirin ve diğer NSAİİ genellikle daha önce bu ilaça karşı reaksiyon oluşmayan hastalarda kontrendike değildir (55). NSAİ ile tetiklenen havayolu hastalığı varsa selekoksib/nimesulid gibi COX-2 inhibisyonu ile oral karşılaştırma testi yapılarak, hastaya güvenli kullanabileceği NSAİ bulunmak üzere allerji immünoloji uzmanlarına yönlendirilmelidir (38). NERD'den ağır astım ve ya nazal polip nüksü olan hastalarda Aspirin desentizasyonu ve Aspirin tedavisi uygulanması astım kontrolü/polip nüksü önlenmesini sağlayabilmektedir (91,92).

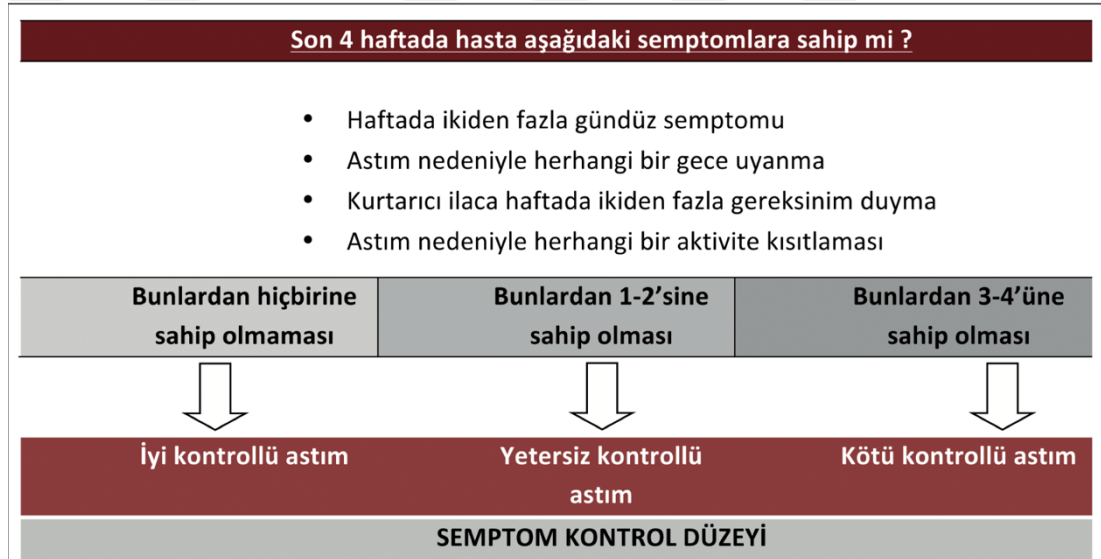
2.13. Astım Kontrolü ve Tedavi İzlemi

Astım kontrolü yaparken, semptom ve risk faktörlerinin korele şekilde değerlendirilmesi yapılmaktadır. Semptom kontrolü için son 4 haftadaki semptomlar değerlendirilir. Tedavi başlamadan önce, 3-6 ay sonra ve sonrasında periyodik olarak en az yılda bir kez solunum fonksiyon testlerinin ölçülmesi, değiştirilebilir risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılmaktadır (38). Astım kontrolünde rinit, rinosinüzit, gaströzofagial reflü, obezite, obstruktif uyku

apne sendromu, depresyon ve anksiyite gibi komorbid hastalıkların tedavi edilmesi sağlanmalı ve bu tedaviye de astım kontrol yanıtı değerlendirilmelidir. Tedavinin değerlendirilmesi, inhalasyon tekniğinin ve ilaç uyumunun değerlendirilmesi, hastanın yazılı eylem planının kontrol edilmesi, hastanın tedaviye bakış açısı ve beklentilerinin değerlendirilmesi, hastanın halen olmakta olduğu tedavinin kaydedilmesinden oluşmaktadır (2).

2.14. Semptom Kontrolünün Değerlendirilmesi

Semptom kontrolü değerlendirilmesinde şekil 6'da GINA tarafından önerilen değerlendirilme yapılmaktadır.



Şekil-6. Semptom Kontrol Düzeyi (55).

Anketler hasta ve/ veya ebeveynler tarafından cevaplanır. Bu anketlerden en çok kullanılanı Türkçe'ye çevrilerek geçerliliği kanıtlanmış Astım Kontrol Testi (AKT) anketi'dir (55) (Şekil-7).

Astım Kontrol Testi™

1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?

Tamamen	1	Çoğunlukla	2	Bazen	3	Nadiren	4	Hiçbir zaman	5
---------	---	------------	---	-------	---	---------	---	--------------	---

2. Son 4 haftada süresince ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1-2 kez	4	Hiçbir zaman	5
------------------------	---	---------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------	---

3. Son 4 hafta süresince astım şikayetleriniz kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?

Haftada en az dört gece	1	Haftada iki-üç gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5
-------------------------	---	---------------------	---	-----------------	---	------------------	---	--------------	---

4. Son 4 haftada süresince rahatlatıcı inhale cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

Günde üç kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	Hiçbir zaman	5
----------------------------	---	--------------------	---	----------------------	---	----------------------------	---	--------------	---

5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Bir dereceye kadar	3	İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5
---------------------------	---	---------------	---	--------------------	---	-------------	---	-------------------------	---

Hasta toplam puanı:

Şekil-7. Astım Kontrol Testi (93).

AKT Değerlendirme: Hastalar, her bir soruya bir ile beş arasında puan vermektedir. Beş sorunun toplamı toplam puanı oluşturur. Toplam puan 25 ise astımı tam kontrol, 20-24 ise astımı kısmi kontrol ve ≤ 19 ise astımı kontrol altında değil olarak değerlendirilir.

3. Tedaviye Uyum

Astım tedavisinde medikal tedavi ile beraber hastanın tedavi uyumu da çok önemlidir. Hasta ve sağlık çalışanları arasında iyi iletişim, hastaların eğitilmesi ve tedavi uyumunu artıracak stratejilerin uygulanması ile astım kontrolü artırılabilir. Uyum gerçek hayatta süreklilik gerektiren ve zaman içinde değişen bir kavram olup, iyi veya kötü uyumu belirlemek için kullanılacak uzlaşmış bir değer bulunmamaktadır. Erişkin astımlı hastalarda ilaç uyumu %26-50 arasında değişmektedir (94). Kötü ilaç uyumu kasıtsız kötü uyum, kasıtlı kötü uyum, hastaya veya dış etkenlere bağlı kötü uyum olarak

sınıflandırılabilir. Tedavi uyumu artırmak için, eğitim, multidisipliner bakım (sağlık çalışanlarıyla-hasta/hasta bakımını sağlayan kişiler) astım hemşireleri tarafından ev ziyaretlerinin yapılması, daha yakın takip ve tedavi uyumunu izleme stratejileri vardır (55). Tedavi uyumunun izlenmesinde çok farklı yöntemler vardır, ancak her yöntemin güçlü ve kısıtlı yönleri vardır (95). Uyumun izlenmesinde kullanılan anketlerden biri olan Morisky ilaç uyum ölçeği (The Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8) Türkçeye de uyarlanarak geçerliliği kanıtlanmıştır (96). Toplam 8 sorudan oluşan ölçek ilaç kullanım davranışlarını değerlendirmektedir. İnhaler cihaz kullanımında olan yanlışlar tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir. İnhaler cihazlar ile ilgili eğitim alındıktan ve cihazı kullanabildiğinden emin olduktan sonra reçetelenmelidir. İnhaler cihaz tekniği her vizitte tekrar değerlendirilmeli ve eğitim verilmelidir (64).

Çalışmamızın amacı astımlı hastaların ilaç uyumu oranını ortaya koymak yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, hastalık süresi, sigara kullanımı, ek hastalıklar ve kullandığı ilaç sayısı gibi faktörlerin ilaç uyumu üzerine etkisini araştırmak ve ilaca uyum derecesi ile astım kontrolü, anksiyete durumu, astım yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Çalışma Grubu

Araştırma kesitsel çalışma olarak tasarlandı. Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Allerji İmmunoloji Bilim Dalında takip edilen, GINA kriterlerine göre astım tanısı alan ve düzenli kontrole gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı olur onam formu alındı. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2011-KAEK-26 nolu karar ile onaylandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, eğitim ve meslek durumları, astım hastalığının süresi, astım ve astım dışı kullandıkları ilaç sayıları, son 6 ayda sistemde mevcut olan solunum fonksiyon testleri, kanda total IgE ve eozinofil değerleri kaydedildi. Hastalara poliklinik doktoru tarafından AKT, MMAS-8, AQLQ ve HAD anketi uygulandı ve sonuçlar anket formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü
- GINA kriterlerine göre astım tanısı alan ve en az 3 aydır astım polikliniğinde takipte olan
- En az 3 aydır inhaler ilaç kullanan

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Çalışmayı kabul etmeyen
- Astım atakta olan
- Akut enfeksiyon geçirmekte olan

4.2. Verilerin Toplanması

Veriler araştırmacı tarafından hazırlanan Morisky tarafından geliştirilen 8 değişkenli Modifiye Morisky Uyum Ölçeği (MMAS-8), Astım Kontrol Testi

(AKT), Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği anketleri kullanılarak toplanmıştır. Ayrıca hastane sistemi üzerinden eozinofil değerleri, Total Ig E, FEV1 ölçümleri retrospektif olarak bakılarak kaydedilmiştir.

Morisky İlaç Uyum Ölçeği (The Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8)

Morisky ve ark. tarafından geliştirilen ve 1986 yılında geçerlilik çalışması yapılan 8 sorulu bu ankette 7 tane iki seçenekli (evet/hayır) kapalı uçlu soru ve bir adet 5 seçenekli kapalı uçlu soru bulunmaktadır (97). MMAS-8 hastanın kendi bildirimine dayalı sekiz soruyla ilaç kullanım davranışlarını değerlendiren bir ölçektir ve tedavi uyumsuzluğuna neden olan sebeplerin daha iyi bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olur. Tedaviye uyumu pozitif yönde etkileyen sorulara verilen olumlu yanıt 1 puan, olumsuz yanıt 0 puan verilir. 1,2,3,4,6,7 numaralı sorulara verilecek hayır yanıtı 1 puan alırken, 5.soruya verilecek evet yanıtına 1 puan verilir. 8. soru çok seçenekli soru olup tedaviye uyumun yüksek olduğunu gösteren seçenek olan 'asla/nadiren' yanıtına 1 puan, diğer seçeneklere 0 puan verilir (Şekil-8). MMAS-8 anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Oğuzülgen ve ark. tarafından yapılmıştır (98).

MORISKY-8 MADDEİ 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 hissedersiniz?		
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	

Şekil 8. MMAS-8 ölçeği (99).

Toplam puana göre hastaların uyumu, 8 yüksek uyum, 6 veya 7 orta uyum, <6 düşük uyum olarak değerlendirilir.

Astım kontrolünün değerlendirilmesi (AKT)

Astım kontrol testi günümüzde en çok kullanılan, hastalar tarafından kolayca anlaşılan ve astımın kontrolde olup olmasını gösteren testtir. Anket 5 sorudan oluşmaktadır. Toplam puan 25 ise tam kontrol, 24-20 kısmi kontrol ve 19 puan ise kontrol altında değil olarak değerlendirilir. Hastalar bu anketteki

soruları cevaplayıp puanlayarak astımlarının kontrol altında olup olmadığını kolayca anlayabilirler (Şekil 7).

Astım Yaşam Kalitesi Anketi

AQLQ anketinde belirtiler (12 soru), aktivite sınırlama (11 soru), duygusal fonksiyon (5 soru) ve çevresel maruziyet (4 soru) ayrı skorlar olarak ve toplam 32 sorunun ortalaması toplam skor olarak hesaplandı. Her sorunun yanıtı birden yediye kadar (1=en fazla bozulma ve 7=hiç bozulma olmaması) skorlanmaktadır.

Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği

Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (100). Anket toplam 14 soru olup, 7 madde (tek sayılar) anksiyeteyi, 7 madde (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Formun Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması Aydemir ve ark. tarafından yapılmış (100), ölçeğin bedensel hastalığı olanlarda depresyon ve anksiyete belirtilerini tarama açısından güvenli olduğu belirlenmiştir. Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmuştur. Çalışma sonucunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği için ise 7 bulunmuştur. Ölçeğin amacı tanı koymak değil, bedensel hastalığı olanlarda depresyon ve anksiyeteyi kısa sürede tarayıp, risk grubu belirlemektir.

5. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda belirleyici istatistikler ortalama ve standart sapma olarak, aksi durumda ise medyan(min-max) değeri olarak verilmiştir. Likert tarzındaki ölçekler için Cronbach alpha güvenirlik katsayısı ve ikili tarzındaki ölçekler için Kuder Richardson-21 güvenirlik katsayıları kullanılarak ölçek güvenirlikleri incelenmiştir. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak verilmiştir. İstatistiksel analizlerde verilerin normal dağılıma uygunluğunun olmamasından dolayı non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ($p < 0,05$) olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Allerji İmmunoloji Bilim Dalı polikliniğine baş vuran, astım tanısı almış ve dahil edilme kriterlerine uyan 126 hasta çalışmaya alındı. Araştırmaya alınan hastaların sosyo-demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların %83,3’ü kadın, %16,7’si erkektir. Hasta yaşları 18 ile 78 arasında değişmekte olup, medyan değeri 51’dir. Tanı anından itibaren geçen süre 7 yıl (1-45) olarak saptandı. Hastaların 116’nın (%92,1) astım dışı komorbiditesinin olduğu görüldü. Herhangi işte çalışma durumuna baktığımızda 54 (%42,9) çalışan ve 72 (%57,1) çalışmayan grup olarak saptandı.

Tablo 1. Astım Hastalarının sosyodemografik özellikleri

(n=126)		
Yaş; (yıl) (min-max)		51 (18-78)
Astım Tanı Yaşı (yıl) (ort±ss)		40,27±13,80
Hastalık Süresi (yıl) medyan(min-max)		7(1-45)
Komorbid hastalık n (%) * (AR, NP, AD)		57 (45,2)
Ek hastalık n (%) **(DM, Hipotiroidi, GÖR, KAH, OSAS ve diğer)		116 (92,1)
Sigara; paket-yıl n (%) Smoker Ex-smoker Non-smoker		18 (14,3) 13 (10,3) 95 (75,4)
Cinsiyet n (%)	Kadın	105 (83,3)
	Erkek	21 (16,7)
Çalışma durumu n (%)	Çalışıyor	54 (42,9)
	Çalışmıyor	72 (57,1)
Eğitim durumu n (%)	İlkokul	27 (21,4)
	Ortaokul	26 (20,6)
	Lise	46 (36,5)
	Üniversite	27 (21,4)
Meslek durumu n (%)	Çalışmıyor/Ev hanımı	73 (57,9)
	Ofiste çalışan	40 (31,7)
	Fabrikada çalışan	13 (10,3)

*AR-Allerjik Rinit, NP-Nazal Polip, AD-Atopik Dermatit)
 **(DM-Diabetes Mellitus, GÖR-Gastro Özofagial Reflü, KAH -koroner arter hastalığı, OSAS-Obstruktif Uyku Apne Sendromu)

Astımla ilgili hasta özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Sonuçlar incelediğinde, hastaların 78’inde (%61,9) prick deri testleri dikkate alınarak atopi tespit edildi. Ortalama Total IgE 87,5, FEV1 değeri ise 2385,59±745.06 ml olarak saptandı. Son 1 yılda sistem üzerinde kayıtlı tam kan sonuçlarında eozinofil değerlerine bakıldığında ortalama eozinofil değerleri 212/mm³ olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %98,4’ü İKS/LABA, %33,3’ü (n=42) ise biyolojik ajan tedavisi alan basamak 5. astımlı hastalar olmaktadır.

Tablo2. Hastaların Astımla İlgili Özellikleri

(n=126)	n(%)
Atopi n (%)	78 (61,9)
FEV1 (ml) (ort±SS)	2385,59±745,06
Total IgE (IU/ml) (min-max)	87,5 (0-19370)
Eozinofil hücre/mm ³ (n=125) (min-max)	212 (13-1540)
Eozinofil % (n=122) medyan/ (min-max)	2,63 (0,14-16,30)
Astım için kullanılan ilaçlar n (%)	
İKS/LABA	124 (98,4)
LAMA	57 (45,2)
TEOFİLLİN	14 (11,1)
LTRA	99 (78,6)
Biyolojik ajan	42 (33,3)
Alerjik Rinit İlaçları n (%)	
Oral antihistamin	99(78,6)
İntranazal Steroid	100(79,4)
İntranazal antihistamin	100(79,4)

Hastaların tedavi uyumu MMAS-8 ölçeği ile değerlendirildiğinde, %42,9'da (n=54) düşük, %34,9'da (n=44) orta, %22,2'de (n=28) yüksek uyum olduğu görüldü (Tablo-3). Çalışmamızda MMAS-8 medyan değeri 6 olarak saptandı.

Tablo-3. Hastaların MMAS-8 ölçek puanları

Morisky-8	n(%)	Medyan (min-max)
Düşük (0-5)	54(42,9)	4(1-5)
Orta (6-7)	44(34,9)	6(6-7)
Yüksek (8)	28(22,2)	8(8-8)
Genel	126 (100)	6 (1-8)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, Depresyon ve Anksiyete ölçekleri (HAD) ölçeği ile değerlendirildi. Hastaların %27'de depresyon ve %16'de anksiyete saptandı (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo-4. HAD-D ölçek puanları

HAD-D (n=126)	N	%
Normal (0-7)	92	73
Anormal (≥ 7)	34	27

Tablo-5. HAD-A ölçek puanları

HAD-A (n=126)		
Normal (0-10)	106	%84
Anormal (≥ 10)	20	%16

Hastaların Yaşam Kalitesi AQLQ ölçeği ile değerlendirildi. AQLQ ölçeğinin toplam puanı 32-224 arasında olup, median puan 135 olarak hesaplandı. Ölçeğin tümünden ve alt kategorilerden elde edilen puan ortalamasının yükselmesi, yaşam kalitesinin yükselmesini ifade etmektedir.

Çalışmada kullanılan ölçeklerin güvenilirlikleri incelendiğinde soru sayıları da dikkate alındığında Tablo 6'da olduğu gibi yeterli güvenilirlik düzeyinde oldukları söylenebilir.

Tablo-6. Ölçeklerin güvenilirlik katsayıları

Ölçek		Madde sayısı	Güvenirlik katsayısı
Morisky*		8	0,562
AKT		5	0,890
HAD	Ansiyete	7	0,881
	Depresyon	7	0,904
	Genel	14	0,935
AQLQ	Faliyet	11	0,641
	Belirti	12	0,910
	Duygusal	5	0,782
	Çevresel uyaran	4	0,698
	Genel	32	0,891

*KR-21 güvenilirlik katsayısı

Morisky ölçeğinde madde-ölçek bütünü korelasyon katsayıları incelendiğinde ölçek bütünüyle en yüksek ilişki madde-6 ile, en düşük ilişki ise madde-5 ile bulunmuştur (Tablo-7).

Tablo-7. Morisky madde analizi sonuçları

	Madde-toplam korelasyonu	Madde güvenirlik çıkartıldığında
M1	0,245	0,596
M2	0,356	0,503
M3	0,353	0,512
M4	0,127	0,568
M5	0,098	0,572
M6	0,500	0,473
M7	0,302	0,520
M8	0,404	0,487

Morisky ölçek sorularına verilen cevapların dağılımı incelendiğinde, daha çok kasıtsız nedene bağlı uyumsuzluk saptandı (Tablo-8).

Tablo-8. Morisky ölçek sorularına verilen cevapların dağılımı

Morisky maddeler	Evet n (%)	Hayır n (%)
M1	64 (50,8)	61 (48,4)
M2	51 (40,5)	75 (59,5)
M3	25 (19,8)	101 (80,2)
M4	35 (27,8)	91 (72,2)
M5	101 (80,2)	25 (19,8)
M6	27 (21,1)	99 (78,6)
M7	51 (40,5)	75 (59,5)
M8	62 (49,2)	64 (50,8)

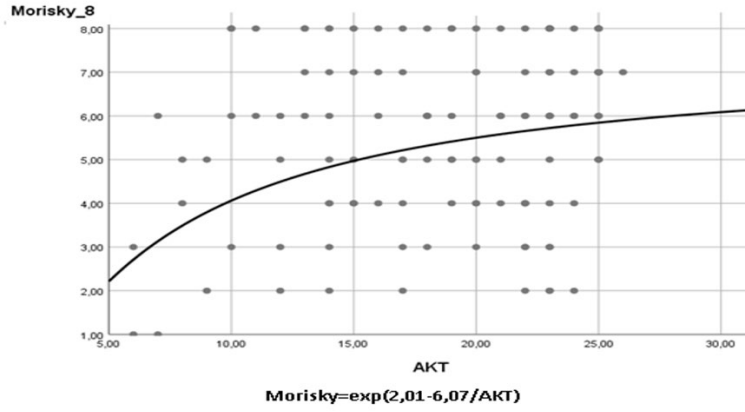
Tedavi Uyumu ve ölçekler arasında ilişki;

Morisky ölçeği ile AKT ölçeği arasında ilişkiyi değerlendirdiğimizde, MMAS-8 ile AKT arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki bulundu. ($r=0,230$; $p=0,009$) Tedavi uyumu arttıkça astım kontrolünün arttığı görüldü (Tablo-9).

Tablo-9: Morisky toplam ölçek puanı ile diğer ölçekler arasındaki ilişkiler

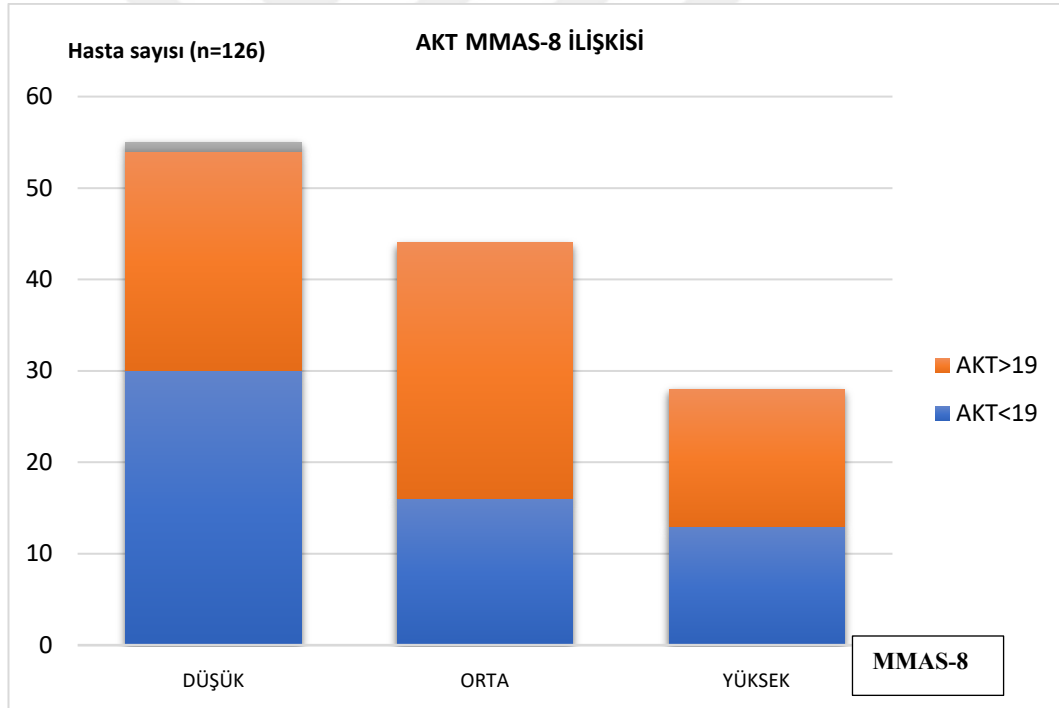
	Tüm hastalarda (n=126)	
	Spearman korelasyon katsayısı (r)	P
AKT	0,230	***0,009
HAD_TOPLAM	-0,185	0,038
HAD_Anksiyete	-0,169	0,059
HAD_Depresyon	-0,179	***0,045
AQLQ_Belirtiler	0,160	0,074
AQLQ_Duygusal İşlev	0,137	0,127
AQLQ_Faliyet_Kısıtlaması	0,017	0,846
AQLQ_Çevresel_Uyaranlar	0,034	0,706
AQLQ toplam	0,138	0,122

MMAS-8 ile AKT ölçek puanları arasında regresyon analizi yapıldığında denenen modeller arasında en etkin model S-Model ($R^2=0,122$) olarak bulunmuştur. Regresyon modeli Morisky= $\exp (2,01-6,07/AKT)$ şeklindedir (Şekil 9).



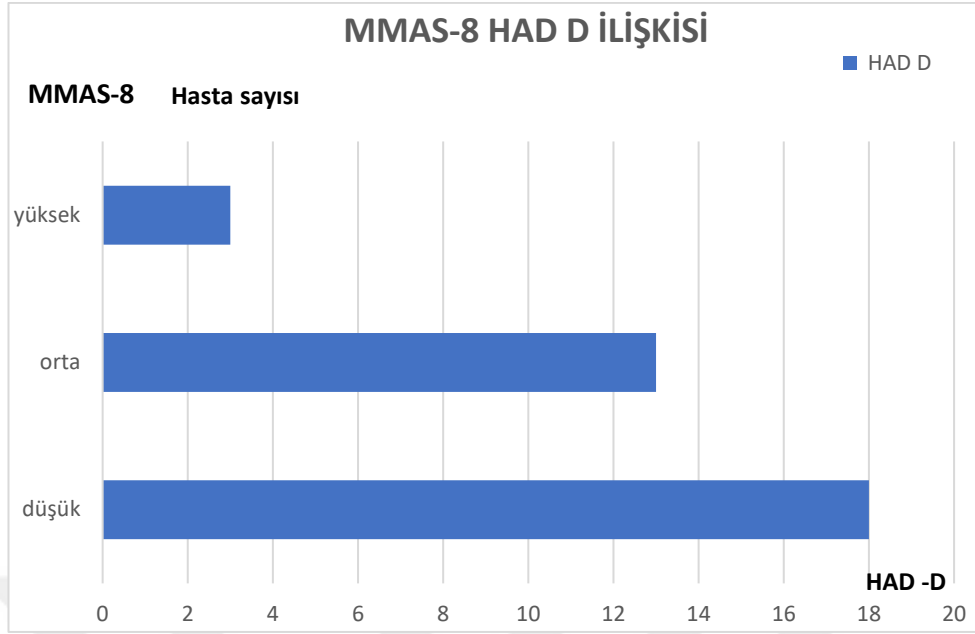
Şekil 9. MMAS-8 ve AKT arasında regresyon modeli.

Şekil 10'da görüldüğü gibi düşük uyumlu hasta grubunda kontrolsüzlük oranının daha yüksek olduğu görüldü.



Şekil 10. MMAS-8 ile AKT arasında ilişki (AKT>19 Kontrollü astım, AKT<19 kontrolsüz astım)

MMAS-8 ölçeği ile HAD Depresyon ölçeği arasında ilişkiye baktığımızda, negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. ($r = -0,179$ $p = 0,045$). Depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda, tedavi uyumunda azalma olduğu izlendi (Şekil11).



Şekil 11. MMAS-8 ile HAD-D ilişkisi

MMAS-8 skoruna etki eden hasta ile ilişkili faktörler araştırıldığında, hastanın sigara ve eğitim durumunun MMAS-8 ile ilişkisi saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın %14,3'ü (n=18) smoker, %10,3'ü (n=13) exsmoker, %75,4'nün (n=95) non smoker olduğu görüldü. Sigara paket/yıl ile tedavi uyumu arasında ters yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=-0,219$ $p=0,014$) (Tablo-10).

Tablo-10. MMAS-8 ile hastalık özellikleri arasında ilişkisi

n=126	Person korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş	0,004	0,965
Sigara p/yıl	-0,219	***0,014
Hastalık süre	0,11	0,220
FEV1	-0,013	0,890
FEV1yüzde	0,063	0,498
Eğitim durumu	0,176	***0,049
Total Ig E	-0,045	0,617
Eoz yüzde	-0,159	0,080
Eoz	-0,162	0,071
Toplam ilaç	0,040	0,653
Astım dışı ilaç sayısı	-0,077	0,392

Bunun dışında, eğitim durumuyla MMAS-8 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulduk ($r=0,176$ $p=0,049$). Hastaların eğitim düzeyi artınca tedavi uyumunda artış olduğu izlendi (Tablo-10).

MMAS-8 ölçeği ile cinsiyet, yaş, çalışma durumu, ek ve komorbid hastalık, atopi durumu, hastalık süresi ve kullanılan ilaç sayısı arasında ilişki bulunmadı (Tablo-10 ve Tablo-11).

Tablo-11. Hasta özellikleri ile MMAS-8 skoru karşılaştırılması

		N	Medyan(min-max)	P
Cinsiyet	Kadın	105	6(1-8)	0,775
	Erkek	21	6(3-8)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	54	6(1-8)	0,734
	Çalışmıyor	72	6(1-8)	
AR	Var	95	6(2-8)	0,442
	Yok	31	6(1-8)	
Ek- hastalık	Var	66	6(1-8)	0,633
	Yok	60	6(1-8)	
Komorbid hastalık	Var	110	6(1-8)	0,926
	Yok	16	6(2-8)	
Atopi durumu	Var	74	6(1-8)	0,802
	Yok	52	6(1-8)	
Biyolojik Ajan	Var	42	6(1-8)	0,150
	Yok	82	6(2-8)	

Çalışmaya dahil edilen hastalarda biyolojik ajan alan ve almayan gruplar hastalarda inhaler ilaç uyumu MMAS-8 ile değerlendirildi. Her iki grubun ilaç uyumu benzer bulundu (Tablo-11 ve Tablo 12).

Tablo-12. Tüm hasta grubunda Morisky ölçeği ile biyolojik ilaç alan ve almayan hastalarda inhaler ilaç uyumu

Tedavi uyumu	Biyolojik ajan almayan n (%)	Biyolojik ajan alan n (%)	p değeri
Düşük, <6	36 (43,9)	17 (40,5)	0,063
Orta, 6-8	33 (40,2)	11 (26,2)	
Yüksek, >8	13 (15,9)	14 (33,3)	

6. TARTIŞMA

Tedavi uyumu, ülkedeki mevcut sağlık sistemi, doktor, hasta, hastalık ve tedavi gibi birçok faktörden etkilenen karmaşık bir durumdur (101).

Tedaviye uyum; hastaların ilaç kullanma alışkanlıklarının verilmiş olan reçete ya da sağlık önerileri ile ne ölçüde uygun olduğunu tanımlamaktadır. Tedavi uyumu kesitsel olmayıp, devamlılık içeren bir durumdur ve 3 parametreden oluşmaktadır.

- 1) Kabul-hastaların verilen ilaçları kullanması veya verilen tavsiyelere uyması
- 2) Gözlem-hastanın ilacı doktorunun önerdiği doz ve sürede, doğru bir uygulamayla kullanımının gözlemlenmesi
- 3) Devamlılık-ilaç kullanımının zaman içinde devam etmesi

Tedavi uyumsuzluğu sadece ilaç uyumunu değil, aynı zamanda çevresel faktörlere alınan önlemleri ve düzenli gidilen doktor kontrollerini de kapsamaktadır.

Astımlı hastalarda tedavi uyumsuzluğunun nedenlerine baktığımızda;

- 1) Kasıtsız kötü uyum; (yanlış anlama, unutma, tedaviye uyum ihtiyacını farketmeme)
- 2) Kasıtlı kötü uyum; (hastanın ilaca ihtiyacı olmadığını düşünmesi, ilacın tadını sevmemesi veya yan etkilerinden korkması)
- 3) Hastaya bağlı veya dış etkenlere bağlı kötü uyum;

3.A. Hastaya bağlı nedenler (inanç ve kültürel farklılıklar, psikososyal faktörler, çevredeki tanıdıkların etkisi, öz-yeterlilik) (102).

3.B. Hasta dışı faktörler (sağlık hizmetlerine ve ilaçlara erişim, sosyoekonomik etkenler, muayene süresinin kısa olması, hasta eğitiminde olan yetersizlikler) (55).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, gelişmiş ülkelerde uzun süre ilaç tedavisi alan kronik hastalarda uyumsuzluk oranı %50 iken, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek, uyumsuzluk oranları olduğu bildirilmiştir (103).

Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda, hangi yöntemle ölçüldüğünden bağımsız, tedavi uyumu %26-%60 arasında değişmektedir (101,104).

Kronik hastaların tedavisinde önemli bir basamak olan tedavi uyumunu değerlendirmek için literatürde birçok yöntem belirtilmiştir. Bunlar doğrudan gözetimli tedavi, hasta beyanı, hasta anketleri, hasta günlükleri, inhaler ilaç dozimetrelerinin veya kullanılan tabletlerin sayılması ve ölçülü doz inhale cihazlardaki teneke kutuların tartılması'dır. Bu yöntemlerin hem güçlü yanları hem de kısıtlılıkları mevcuttur. Biz de astım hastalarında tedavi uyumunu değerlendirmek için, bu yöntemlerden biri olan Morisjy İlaç Uyum Ölçeği (The Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8) kullandık.

Kişisel bildirimlere dayalı MMAS-8 anketinin hız, maliyet, tedaviye yönelebilen gibi bazı avantajları mevcuttur (104). "MMAS-8" skorlamasına göre tedaviye uyumunun düzeyi 3 şekilde kategorize edildi. Her hasta için, düşük uyum;<6 puan, orta uyum; 6-7 puan ve yüksek uyum 8 puan olarak tanımlanmıştır. Ayrıca tedaviye uyumsuzluk oranı, düşük ve orta uyum gösteren hastaları kapsayacak şekilde tanımlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen, 126 astım hastasının %42,9'ünde düşük uyum, %34,4 orta uyum ve %22,2 yüksek uyum olduğu saptandı. Tedaviye uyumsuzluk oranımız %77,3 olarak bulundu. Tüm grubun medyan morisky skoru hesaplanarak, grubun skoru hakkında da fikir edinilebilmektedir.

Çalışmamızda da MMAS-8 anketinde medyan değer 6' olup, tüm grubun orta uyumlu olduğunu saptadık.

MMAS-8 anketi'nin astımlı hastalarda geçerliliğini belirleyen Janezic ve ark. tarafından yapılan çalışmada eczane reçetelerinden ulaşılan 208 astım hastasında MMAS-8 anketi yapılmış, çalışmaya dahil edilen hastaların %76'da yüksek ve orta uyum, düşük uyum oranı %24 ve medyan değer 8 olarak saptanmıştır. Tedavi uyumunun bizim çalışmamızdan yüksek saptanması bu çalışmaya dahil edilen hastalarda, GINA (Global Initiative For Asthma) ile astım tanısının doğrulanmaması, anketin pratisyen hekimler tarafından telefonda yapılmış olması ile ilişkilendirilebilir (105).

MMAS-8 ilaca uyum anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ilk defa olarak Oğuzülgen ve ark. tarafından yapılmış, çalışmaya 3.basamak bir sağlık kuruluşunun Göğüs hastalıkları polikliniğine baş vuran 31 astım hastası dahil edilmiştir. Hastaların MMAS-8 anketleri sonucunda %74,2'sinde düşük ve %25,8'inde orta düzey uyum görülmüştür (98).

Körlü ve ark. tarafından Türkiyede yine aynı merkezde yapılan çalışmada toplam 113 astımlı hastaların tedavi uyumu MMAS-8 ile değerlendirilmiş, düşük ile orta tedavi oranı %86,8, yüksek uyum oranı ise %13,2 olarak bulunmuş olup, oranlar çalışmamıza kıyasla daha uyumsuz raporlanmıştır (99).

Bu ilk çalışmanın uyumsuzluk oranının bizim çalışmamızdan daha yüksek olmasının nedeni, hastaların özelleşmiş astım polikliniğinden değil, genel göğüs hastalıkları polikliniğinden seçilmiş olması olabilir.

Henry ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yetersiz hizmet alan kırsal toplumdaki astım hastalarının tedavi uyumunu değerlendirmek için yapılan çalışmaya 98 erişkin astım hastası dahil edilmiştir. Hastalarda tedavi uyumu MMAS-8 anketi ile değerlendirilmiş ve hastaların %63'ü'nün tedavi uyumunun düşük olduğu saptanmıştır (106).

Suudi Arabistanda, aile hekimliği kliniklerinde astım, hipertansiyon ve diyabet dahil bir çok kronik hastalıkların MMAS-8 ölçeği ile tedavi uyumunu değerlendirmek için yapılan çalışmada tüm kronik hastaların %56,9'unda kronik hastalıklara yönelik tedavi uyumunun düşük olduğu ve bildirilen en yüksek uyumsuzluğun %72' ile astımlı hastalar arasında olduğu saptanmıştır (107).

Asyada yapılan (Çin, Kore, Malezya, Tayvan, Tayland ve Vietnam'da) Göğüs hastalıkları ve Allerji uzmanları tarafından kesitsel çokmerkezli çalışmaya dahil edilen 1054 astımlı hastanın tedavi uyumu yine MMAS-8 ile değerlendirilmiş ve hastaların %53' ünde orta ile yüksek uyum, %46 hastada düşük uyum saptanmıştır (108). Çalışmamızda da tedavi uyum oranları benzer olarak sonuçlanmıştır.

Uyumu Etkileyen Faktörler

Tedavi uyumuna etki eden çeşitli faktörler bulunmaktadır. İlaç uyumsuzluğunu ön görmek kolay olmayıp, tipik uyumsuz hasta modeli mevcut değildir. Çalışmamızda MMAS-8 ölçeği ile tedavi uyumuna baktığımızda, bizim hastalarda uyumsuzluğun nedenleri incelendiğinde, en sık sebebinin kasıtsız kötü uyum (yanlış anlama, unutma, tedaviye uyum ihtiyacını farketmeme) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

MMAS-8 ve Eğitim düzeyi (ilk-orta-yüksek öğrenim derecesi) arasında ilişki.

Eğitim düzeyi ve tedavi uyumuna baktığımızda, hastanın eğitim düzeyi ile inhaler ilaç uyumu arasında pozitif bir ilişki bulundu ($r=0,049$, $p=<0,05$). Eğitim düzeyi düşük olan hastaların tedavi uyumunun da düşük olduğunu saptadık.

Körlü ve ark. yaptığı çalışmada astımlı hastalarda MMAS-8 ile eğitim düzeyi arasında ilişki saptamamıştır (99). Ancak literatürde eğitim düzeyi ile uyum arasında çalışmamıza benzer şekilde pozitif ilişki olduğu raporlanmıştır. MMAS-8 dışı yöntemlerle, inhaler ilaç tekniklerine hasta uyumunu etkileyen faktörleri araştıran çalışmada, Mirici ve ark. inhaler ilaç kullanan hastalarda eğitim düzeyi arttıkça inhaler tekniğin doğruluğunun arttığını göstermiştir (109).

Sağlık okur-yazarlığının inhaler ilaç uyumuyla ilişkisine bakılan başka bir çalışmada Conor ve ark. inhaler ilaçlara uyumu İlaç Uyum Raporlama Ölçeği (MARS) ile değerlendirilmiştir. Tüm astımlı hastalarda düşük sağlık okuryazarlığı ile inhaler ilaçları düzensiz ve yanlış teknikle kullanma kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (110).

Clark ve ark. yaptığı çalışmada tedavi uyumunun hasta eğitiminden etkilendiği, Suudi Arabistanda yapılan çalışmada ise tam tersi olarak okur-yazarlık seviyesi düşük kişilerde ilaçlara uyum oranının daha yüksek olduğu

görülmüştür. Bunun nedeni, düşük okuryazarlık seviyesine sahip olan hastalara görüşmeci tarafından daha fazla yardım edildiği veya hastaların ilaçların potansiyel yan etkileri hakkında bilgi sahibi olmaması olabilir (111,112).

Diğer bir çalışmada, kronik hastalık olan hipertansiyonlu hastalarda eğitim seviyesi düşük olan hastaların tedavi uyumu MMAS-8 anketi ile değerlendirilmiş, eğitim düzeyi düşük olan hastalarda antihipertansif ilaçlara tedavi uyumunun düşük olduğu saptanmıştır (113).

Tedavi Uyumu (MMAS-8) ve sigara arasında ilişki

Çalışmamızda tedavi uyumuna etki eden diğer faktörler incelendiğinde, MMAS-8 ile sigara paket/yıl arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). MMAS-8 ile sigara paket/yıl arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu.

Literatürlere bakıldığında astımlı hastalarda sigara kullanımı ve tedavi uyumu arasında ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamış olup, kronik obstrüktif bir hastalık olan KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmadan elde edilen bulgular sigara içmekte olanların tedaviye uyumsuzluğunun daha yüksek olduğunu göstermiştir (113).

Çalışmamızda, MMAS-8 ile AKT, AQLQ ve HAD arasında ilişki değerlendirildi.

Tedavi Uyumu ve AKT arasında ilişki

Literatürlere baktığımızda uyumsuzluk ve astım kontrolsüzlüğü arasında ilişki olduğu görülmüştür.

Astım kontrolünü değerlendirmek için AKT testini kullandık. Bizim çalışmamızda %53 hastanın astımının kontrollü, %46 hastanın ise kontrolsüz olduğunu saptadık. Ülkemizde ve dünyada yapılan farklı çalışmalarda astım kontrol oranı %43 ile %57 arasında değişmektedir (99,108,110,114).

Çalışmamızda astım kontrol oranlarının literatürlere benzer şekilde olmasının nedeninin, hastalarımızın 3.basamak bir sağlık kuruluşunda, astım hastaları konusunda branşlaşmış bir Alerji Astım polikliniğinde düzenli kontrollerinin yapılması ve inhaler ilaç tekniğini ayrıca anlatan eğitim teknisyeni olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda MMAS-8 ile AKT arasında ilişki değerlendirildi. Tedavi uyumu ile AKT arasında pozitif yönde anlamlı ilişki görüldü ($r=0,230$ $p<0,009$). Tedavi uyumu arttıkça astım kontrolünün arttığını saptadık.

Tedaviye uyumsuz grupta, uyumlu olanlara göre hastane yatış sayılarının, acil baş vurularının, oral kortikosteroid kullanımlarının ya da reçete edilen doktora plansız ziyaretlerinin , uyumlu gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür (101).

Yapılan bazı çalışmalarda, semptom sıklığı arttıkça tedavi uyumunda artış görülmektedir (115).

Tedavi uyumu ve AKT arasında ilişkilere dair literatürler incelendiğinde, Henry ve ark. tarafından Japonyada yapılan bir çalışmada 98 astımlı hasta çalışmaya dahil edilmiş, tedavi uyumu MMAS-8 ölçeği ile AKT arasında ilişki değerlendirilmiş ve çalışmamızla benzer şekilde tedavi uyumu arttıkça astım kontrolünün de arttığı görülmüştür (106).

Körlü ve ark. astımlı hastalarda ilaç uyumunu MMAS-8 ile AKT arasında ilişkiyi değerlendirmiş, MMAS-8 ile AKT değerleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır (99).

Barnes ve ark. tarafından 3000 astım hastasında yapılan çalışmada ilaç kullanabilirlik ölçümü yöntemiyle tedavi uyumu değerlendirilmiş ve tedavi uyumu arttıkça kontrolün arttığı, mortalite ve hastane yatışlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, alevlenmelerin %24'ü ve astımla ilişkili hastaneye yatışların %60'ı zayıf uyumla ilişkilendirilmiştir. Özellikle Tedavi uyumu %80'nin üzerine çıktığında FEV1 değerinde artış ve inflamasyonda azalma görülmüştür (116–118).

Tedavi Uyumu ve Anksiyete Depresyon Arasında İlişki

Anksiyete ve depresyon, kronik hastalıklarda hastaların tedavi uyumunu ve tedavinin gidişatını etkileyebilmekte, aynı zamanda tedavi başarısını da belirleyebilmektedir. Astımlı hastalarda psikososyal problemler literatürlere tedavi uyumsuzluğunu artırarak ağır ataklarda rol oynayabilmektedir. Biz de çalışmamızda MMAS-8 ile Anksiyete ve Depresyon arasında ilişkiyi değerlendirmek amacıyla HAD ölçeğini kullandık. Hastaların %16'inde anksiyete, %22'inde depresyon olduğu, depresyonun tedavi uyumu üzerinde negatif yönde etkisi olduğunu saptadık. Depresyon skoru artınca tedavi

uyumunda anlamlı azalma gördük ($r=-0,179$ $p=0,045$). Anksiyete ile ilaç uyumu arasında ilişki saptamadık.

Cluley ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalarda astım ve psikiyatrik komorbidite değerlendirilmiş ve ilaç uyumu objektif olarak ölçülmüştür. psikiyatrik komorbiditelerin astım kontrolü ve ilaç uyumu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir (119).

Aydın ve ark. tarafından 102 astımlı hastasının dahil edildiği çalışmada, depresyon ve anksiyetenin normal sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada tedaviye uyumsuz hastalarda depresyon oranının uyumlu hastalara göre iki kat fazla olduğu saptanmıştır (120).

Turan ve ark. tarafından bir diğer obstruktif akciğer hastalığı olan KOAH hastalarında yapılan çalışmada, anksiyete ve depresyonun tedavi uyumu üzerinde etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 78 KOAH hastasında depresyon semptomlarının tedavi uyumunu azalttığı görülmüştür (121).

Bosley ve ark. tarafından 102 astımlı hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada tedavi uyumu ve anksiyete depresyon (HAD) arasında ilişki değerlendirilmiş ve tedaviye uyumsuz grubun daha yüksek bir ortalama depresyon puanına sahip olduğu saptanmıştır. Anksiyete için ise tedaviye uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (122).

Algarni ve ark. tarafından astımlı hastalarda HAD ölçeği ile Tedaviye Uyum (10 Maddelik İnhaler Ölçeğine Uyum Testi) arasında ilişki değerlendirilmiştir ve anksiyete ile depresyon arttıkça tedavi uyumunda azalma olduğu görülmüştür (112).

Çalışmamızda MMAS-8 ile AQLQ arasında ilişki değerlendirildi ve ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

MMAS-8 ile, sosyodemografik özellikler (cinsiyet, yaş, çalışma durumu), komorbidite ve ek hastalıklar arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı sonuç bulunamadı. Ayrıca, hastaların astım ve astım dışı hastalıkları sebebiyle günlük kullandığı ilaçların doz ve sayısı ile tedavi uyumu arasında ilişki saptanmadı.

Körlü ve ark.tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ek ve komorbid hastalıklarla tedavi uyumu arasında ilişki saptanmamıştır (99).

Alweiti ve ark. tarafından yapılan çalışmada astımlı hastaların tedavi uyumlarının kullandığı ilaç sayısı ile ters; yaş ve kronik hastalık sayısı ile ise doğru orantılı olduğu bulunmuştur (107).

Yapılan bazı çalışmalarda, yaşın ilaç uyumunu etkilemediğinden bahsedilirken, başka çalışmalar yaş arttıkça ilaç uyumunu daha iyi olduğunu belirtmektedir (117,118).

Tedavi uyumsuzluğuna etki eden faktörlerden biri de kullanmakta olduğu ilaçlardır. Çoklu ilaç kullanımı, ilaçlarla yaşanan yan etkiler uyumu bozmaktadır. Astımlı hastalarda kontrol edici ilaçlara uyumun, kurtarıcı ilaçlara olan uyumundan daha kötü olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (111,123).

Çalışmamızda biyolojik ajan ve almayan grupta inhaler ilaç uyumu MMAS-8 ile değerlendirildi, ancak her iki grupta inhaler ilaç uyumunda anlamlı farklılık görülmedi.

Jacob ve ark. tarafından biyolojik ajan başlandıktan sonra hastaların ilaç uyumu takip edilmiş, aylık enjeksiyon şeklinde biyolojik ajan ilaçlarına uyumun daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce ve başladıktan sonra inhaler ilaç uyumuna bakılmış ve çalışmamıza benzer şekilde inhaler ilaç uyumunda farklılık görülmemiştir (124).

8. SONUÇ

Astım tedavisine uyumsuzluğun sonuçları; astım semptom kontrolünün, yaşam kalitesinin, iş gücü ve okul devamlılığının azalması, hastalığın seyrinde ilerleme, ilaçların kullanımına bağlı yan etkilerin artışı ve tüm bunlara ikincil artmış hastane yatışları ve tedavi maliyetleridir. İlaç uyumuna etki edebilecek faktörlerin birey bazında değerlendirilmesi, varsa olumsuzlukların giderilmesi, ilaç uyumunun devamlılığının izlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Eğitim düzeyi düşük olan astım hastaları uyum açısından daha yakın izlenmelidir. Sigara kullanımının tedavi uyumunu olumsuz etkilemesi sebebiyle hastaların sigarayı bırakması konusunda ikna edilmeli, gerektiğinde sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmelidir.

Uyum multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Sadece hekimlerin çabası yeterli olmayıp, eğitimden sorumlu sağlık personeli, eczane personelleri, çocuk astımlılarda aile ve rehber öğretmen de bu süreçte katılması gerekir. Hasta uyumsuzsa, uyumsuzluğu araştırmak ve nedenine yönelik çözüm arayışına girmek gerekmektedir. Hedefimiz, kontrolsüz olan astım hastalarını yakın takipte tutarak, tedavilerine uyumsuzluk saptandığında uyumlarını arttırmaya çalışarak hastalığı tam kontrole ulaştırmak olmalıdır. Sonuç olarak çalışmamızda; MMAS-8 ile belirlenen ilaç uyum ölçeğinin astım kontrolünde önemli bir birleşen olduğu görüldü. Bu araştırmanın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının ve ağır astımlı hasta sayısının az olması sayılabilir.

9. KAYNAKLAR

- 1.Horne R. Compliance, Adherence, and Concordance. Chest 2006; 30 (1 Suppl): 65-72.
2. Global Strategy for asthma management and prevention 2020 (update).from <http://www.ginasthma.org> (erişim tarihi:07.05.24).
3. Ng TP. Validity of symptom and clinical measures of asthma severity for primary outpatient assessment of adult asthma.British Journal of General Practice.2000; 50(450): 7–12.
4. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV. Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J.Allergy Clin Immunol 2020; 146(6): 1217-1270.
- 5.Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji alışma grubu. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 ; 3 (1): 37-64.
6. Lai CKW, Beasley R, Crane J. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phasethree of the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC) Thorax 2009; 64(6): 476-83.
7. Weiland SK. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): Eur. Respir. 2004; 24(3): 406-12.
8. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E. Genetics and Epigenetics in Asthma. Int J Mol Sci 2021; 22(5): 2412.
9. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. Semin. Immunopathol. 2020; 42(1) :43–60.
10. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident . American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; 175(7): 661-6.
11. Kattan M, Kumar R, Bloomberg G.R. şehir ii ergenler arasında astım kontrolü, adipozite ve adipokinler. J Alerji Clin İmmünol. 2010; 108(3): 754-5
12. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. Journal of Applied Physiology, 2010; 108(3): 754-9.
13. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. Annals of the New York Academy of Sciences 2014; 1311: 31-41.
14. Guler N, Kırerleri E, Ones U. Leptin: does it have any role in childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 254-9.
15. Burrows B, Martinez FD, Halonen M. Association of Asthma with Serum IgE Levels and Skin-Test Reactivity to Allergens. N Engl J Med 1989; 320(5): 271-7.
16. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children. Am J Respir Crit Care Med 2008; 176(6): 565-74.
17. Baxi SN, Sheehan WJ, Sordillo JE. Association between fungal spore exposure in inner-city schools and asthma morbidity. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122(6): 610-615.

18. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 110-22.
19. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int.* 2016; 89-90
20. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L. Longitudinal Changes in Early Nasal Microbiota and the Risk of Childhood Asthma 2020; 146(4):0421.
21. Lynch SV, Wood RA, Boushey H. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ;134(3): 593-601.
22. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307(6910): 982–986 .
23. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-9.
24. Kusel MMH, De Klerk NH, Keadze T. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5): 1105–1110.
25. Li X, Xu S, Yu M. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 110-118.
26. Yang J, Zheng Y, Gou X. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91-95.
27. Gilliland FD, Islam T, Berhane K. Regular Smoking and Asthma Incidence in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 174(10): 1094–1100.
28. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-11.
29. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(5): 1222-8.
30. Bousquet J, Humbert M. *Eur Respir J* 2015; 46: 579–582.
31. Torrent M, Sunyer J, Garcia R. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age 2007; 176(5): 446-53.
32. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6):1109-17.
33. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Vitamin C Supplementation for Pregnant Smoking Women and Pulmonary Function in Their Newborn Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 311(20): 2074-82.
34. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *Environ Med* 2002; 44(6): 585-90.
35. Çımrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2020; (1): 196-204.

36. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 364-73.
37. Weinmar G, Stephan K. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children 2007; 176(6): 565-74.
38. M C Liu, W C Hubbard. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes 1991; 44(1):51-8.
39. Riccio MM, Proud D. Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(6): 1252-63.
40. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18(5): 716-25.
41. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016; 65(3): 243-52.
42. Chang HS, Lee TH, Jun JA. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11(1): 29-40.
43. Peebles RS, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clin Chest Med* 2019; 40(1): 29-50.
44. Zhang S, Smartt H, Holgate ST. Growth factors secreted by bronchial epithelial cells control myofibroblast proliferation: an in vitro co-culture model of airway remodeling in asthma. 1999; 79(4): 395-405.
45. Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL. The Contribution of Interleukin (IL)-4 and IL-13 to the Epithelial–Mesenchymal Trophic Unit in Asthma. *Am J Respir Cell* 2001; 25(3):385-91.
46. Hackett TL, Warner SM, Stefanowicz D. Induction of Epithelial–Mesenchymal Transition in Primary Airway Epithelial Cells from Patients with Asthma by Transforming Growth Factor- β 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(2): 122-33.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80> (Erişim tarihi:16.03.2022).
48. Liu MC, Bleecker ER, Lichtenstein LM. Evidence for Elevated Levels of Histamine, Prostaglandin D₂ and Other Bronchoconstricting Prostaglandins in the Airways of Subjects with Mild Asthma. *Am Rev Respir Dis*.1990; 142(1): 126-32.
49. Limb S, Brown K, Wood R. Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6): 1213-9.
50. Owen CE. Immunoglobulin E: Role in asthma and allergic disease: Lessons from the clinic. 2007; 113(1): 121-33.
51. 2024 Global Initiative for Asthma (GINA) Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2024-report/> (Erişim tarihi:07.05.24).
52. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(8): 783-90.

53. Karadağ M. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2020; 8 (2): 7-14
54. R.A.Paulwels, C.G.Postma.Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group 1997 337(20):1405-11.
55. Çelik G, Aydın Ö. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Astımın Kronik Tedavisi 2022 güncellemesi. www.toraks.org.tr.(Erişim tarihi:18.04.24)
56. Morosco G, Kiley J. Preface. Association between body mass index percentile and asthma children of 5-12years old:A case-control study using electronic medical records in primary health care corporation Katar. 2016-2017J. Allergy Clin Immunol 2019; 14(12): e0226957.
57. Gardos G, Cole JO. Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease? Am J Psychiatry. 1976; 133(1): 32-6.
58. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(5): 1167-74.
59. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(3): 218-224.
60. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Airways Group, editör. Cochrane Database Syst Rev 2010; (4):CD005533.
61. N C Barnes. C J Miler. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. Thorax 2000; 55(6):478-83.
62. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008; 86: 8-160.
63. Suissa S, Ernst P, Boivin JF. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(3 Pt 1): 604-10.
64. Global strategy for asthma management and prevention. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. from: <https://ginasthma.org> (Erişim Tarihi: 06.05.24).
65. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review with meta-analysis. Respir Med 2009; 103(10): 1421-9.
66. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir. 2013; 1(1): 23-31.
67. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. Respir Res. 2011; 12(1): 38.
68. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department.Cochrane Database Syst Rev 2000; 2000(2):CD001490.
69. Shah L, Wilson A, Gibson P. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. 2007; 2007(3): CD001281.

70. Rowe BH, Spooner C, Ducharme F. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database* 2007;18(3): CD000195.
71. Casale TB. Omalizumab: An effective anti-IgE treatment for allergic asthma and rhinitis. *Prous Science* 2004; 40(4):367-76.
72. Beasley R, Holliday M, Reddel HK. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019; 380(21):2020-2030.
73. Greenberger PA. Defining the Outcome Markers and Therapeutic Role for Omalizumab in Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(3): 906-907.
74. Jin M, Douglass JA, Elborn JS. Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(3): 896-905.
75. Farne HA, Wilson A, Powell C. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Airways Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9): CD010834.
76. Rabe KF, Nair P, Brusselle G. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2475-2485.
77. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF. Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther* 2018; 35(5): 737-748.
78. Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma Allergy* 2022; 15:1665-1679.
79. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *The Lancet* 2017; 389(10065): 157-166.
80. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014; 69(4):510-6.
81. Rank MA, Hagan JB, Park MA. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):724-9.
82. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ. Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(8): 783-90.
83. Özbey Ü, Balaban S, Sözüer ZÇ. The effects of diet-induced weight loss on asthma control and quality of life in obese adults with asthma: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2020; 57(6): 618-626.
84. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39(3): 529-545.
85. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 167-72.

86. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3(3):CD001277.
87. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun*. 2007;21(8): 993-999.
88. Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Takahashi T. The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. *Allergol* 2018; 67(1): 32-42.
89. Burks AW, Tang M, Sicherer S. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4):906-20.
90. Matsui EC, Perzanowski M, Peng RD. Effect of an Integrated Pest Management Intervention on Asthma Symptoms Among Mouse-Sensitized Children and Adolescents With Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(10): 1027-1036.
91. Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4): 883-90.
92. McMains KC, Kountakis SE. Medical and Surgical Considerations in Patients with Samter's Triad. *Am J Rhinol* 2006; 20(6):573-6.
93. Türk Toraks Derneği Astım ve Alerji Çalışma grubu. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2009; 10 (1): 40-44.
94. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: A study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* November 2007; 120(5):1153-9.
95. Shtrichman R, Conrad S, Schimo K, Shachar R. Use of a Digital Medication Management System for Effective Assessment and Enhancement of Patient Adherence to Therapy (ReX): Feasibility Study. *JMIR Hum Factors* 2018; 5(4): e10128.
96. Morisky 8-maddeli ilaca uyum anketinin (MMAS-8) Türkçe geçerliliğinin kanıtlanması çalışması. *Tuberk Toraks* 2014; 62(2): 101-107.
97. 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.
98. Oğuzülgen I, Köktürk N. Turkish validation study of Morisky 8-item medication 2014; 62(2): 101-7.
99. Akkale T, Oğuzülgen İ. Astımlı hastalarda ilaç uyumunun astım kontrolü, havayolu inflamasyonu ve ataklar üzerine etkisi. (Uzmanlık Tezi) Ankara: Ankara Gazi Üniversitesi;2014.
100. Aydemir Ö, Kirpınar İ, Sati T. Sağlık Anksiyetesi Ölçeği'nin Türkçe için Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Nöro Psikiyatri Arş.* 2013; 50: 325-331
101. Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015; 45(2):396-407.
102. Poureslami IM, Rootman I, Balka E. A systematic review of asthma and health literacy: a cultural-ethnic perspective in Canada. *Medscape Gen Med.* 2007; 9(3): 40.
103. WHO, Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. section 3 chapter 7.

104. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999; 37(2):113-24.
105. Janežič A, Locatelli I, Kos M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. 2017; 12(11): 0187835
106. Young HN, Larson TL, Cox ED. The Active Patient Role and Asthma Outcomes in an Underserved Rural Community. 2014; 30(2): 121-7.
107. AlHewiti A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *Int J Fam Med* 2014; 2014: 479596.
108. Chiu KC, Boonsawat W, Cho SH. Patients' beliefs and behaviors related to treatment adherence in patients with asthma requiring maintenance treatment in Asia. *J Asthma* 2014; 51(6): 652–659.
109. Mirici A, Meral M, Akgün M. İnhalasyon Tekniklerine Hasta Uyumunu Etkileyen Faktörler. *Turkish Respiratory Society (TRS)* 2013; 15(1): 32-38.
110. O'Connor R, Wolf MS, Smith SG. Health Literacy, Cognitive Function, Proper Use, and Adherence to Inhaled Asthma Controller Medications Among Older Adults With Asthma. *Chest* 2015; 147(5): 1307-1315.
111. Clark N, Jones P, Keller S. Patient factors and compliance with asthma therapy. *Respir Med* 1999; 93(12): 856-62.
112. Alqarni AA, Aldhahir AM, Siraj RA. Asthma medication adherence, control, and psychological symptoms: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2024; 24(1): 189.
113. Mimi M, KİM, Howard DL, Kaufman JS. Predicting Medication Use in an Elderly Hypertensive Sample: Revisiting the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly Study. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(12): 1386-93.
114. Neffen H, Chahuán M, Hernández DD. Key factors associated with uncontrolled asthma – the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma* 2020; 57(2): 113-122.
115. Papi A, Ryan D, Soriano JB. Relationship of Inhaled Corticosteroid Adherence to Asthma Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018 ;6(6):1989-1998.e3.
116. Bärnes CB, Ulrik CS. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives. *Respir Care* 2015; 60(3): 455-68.
117. Bender B, Pedan A, Varasteh L. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 899-904.
118. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med* 1999; 93(2): 88-94.
119. Cluley S, Cochrane GM. Psychological disorder in asthma is associated with poor control and poor adherence to inhaled steroids. *Respir Med* 2001; 95(1): 37-9.
120. Aydin N, Gürel D, Vural A. Depression and anxiety existence in bronchial asthma patients. 2002; 4(3): 119-24.

121. Turan O, Yemez B, Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Primary Health Care Research* 2014; 15(3): 244-51.
122. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J*. 1995; 8(6): 899-904.
123. Turktas H, Mungan D, Uysal MA. Study Group TTACS (Determinants of Asthma Control in Tertiary Level in Turkey: A Cross-Sectional Multicenter Survey. *J Asthma journal of Asthma*, 2010; 47(5):557-62.
124. Cooper V, Metcalf L, Versnel J. Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. *Npj Prim Care Respir* 2015; 25:15026.



TEŞEKKÜRLER

Tez sürecimde bana destek olan, katkısını ve desteğini esirgemeyen, sabr ve anlayış gösteren tez danışmanım Doç.Dr Dane EDİGER'e teşekkür ederim.

Asistanlık süresince bize yol gösteren, zor zamanlarımda kapısını çaldığım Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesini her daim bizimle paylaşan, vizitlerinden eğitim aldığımız, iyi bi doktor gibi oluşmamıza katkı sağlayan, birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum çok sevdiğim Prof.Dr Ahmet URSAVAŞ'a ve Prof.Dr Funda COŞKUN'a, Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN'e teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Esra UZASLAN'a, Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı'ya teşekkür ederim.

Eğitimim süresince yardımlarını ve tecrübelerini esirgemeyen, her konuda kapılarını rahat bi şekilde çaldığımız, bize abla gibi yakın olan Doç.Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK ve Doç. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜYE'e teşekkür ederim.

Tez döneminde bana yakından yardım eden, daim yanımda olup destek olan Dr Burcu ÇOBAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde ilk günlerde yanımda olan unutmadığım kıdemlilerim Dr. Ahmet Yurttaş'a, Dr Şehriyar Maharramov, Dr. Dilara Ömer Topçu, Dr. Büşra YİĞİTLİLER ve Dr. Orkun Eray TERZİY'e teşekkür ederim.

Asistanlıkta iyiki dediğim, en sevdiğim çömezlerim, en yakın arkadaşlarım Dr. Nurlana İBRAHİMOVAYA, Dr. Mervenur YILDIZ'a, Dr. Samira SÜLEYMANOVA'ya ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm hemşirelere, sekreter, personel, tekniyen'lere teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emek veren, bana güçlü durmayı öğreten, hayatım boyunca hep daim yanımda olan, bana inanan anneme, babama, kardeşime teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde bitmeyen çalışma saatleri, zor geçen gece nöbetlerinden sonra eve gittiğimde bana sarılan, sevgisiyle bana güç veren canım oğluma, yanımda olduğu için eşime teşekkür ederim.

Son olarak hayatını eğitime adayan, dürüst, vicdanlı, bir doktor olarak yetişmemize katkı sağlayan, mum gibi yanarak öğrencilerinin hayatına ışık olan tüm saygıdeğer hocalarımıza teşekkür ederim.

Her daim vefa borcu hiss edeceğim Canım Türkiyeme teşekkür ederim.



ÖZGEÇMİŞ

tarihinde doğdu. İlk ve orta okulunu 1993-2004 yılları arasında Bakü’de okudu. 2005 yılında Azerbaycan Tıp Üniversitesi’ni kazandı ve 2011 senesinde Tıp üniversitesinden mezun oldu. 2012 yılında Azerbaycan Merkezi Neftçiler Hastanesi’nde Nefroloji Ana Bilim Dalında Uzmanlık kazandı. 2016 yılında nefroloji uzmanı adını aldı. 2020 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında asistan olarak çalışmaya başladı.