



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MONTELUKAST SODYUM İÇEREN PREPARATLARDA
HASTA UYUNCUNUN ÖLÇÜLMESİ**

İLKER OZAN KARABAĞ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

İSTANBUL - 2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin sonuna geldiğim bugünlerde; tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman ve her koşulda yanımda olan ve beni her konuda yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a yine tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Barkın BERK'e ve benim bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili aileme içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Astım.....	6
4.1.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	6
4.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	8
4.1.3. Mortalite ve Morbidite.....	10
4.1.4. Patogenez.....	11
4.1.5. Risk Faktörleri.....	13
4.2. Hasta Uyuncu.....	16
4.3. Tanı ve Tedavi.....	18
4.4. Montelukast Sodyum.....	19
5. MATERYAL VE METOD.....	21
6. BULGULAR.....	22
7. TARTIŞMA.....	25
8. SONUÇ.....	28
9. KAYNAKLAR.....	29
10. ETİK KURUL ONAYI.....	38
11. ÖZGEÇMİŞ.....	41

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AİK: Akılcı ilaç kullanımı

BHR: Bronşiyal hiperreaktivite

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second-1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi

FVC: Forced vital capacity-Zorlu vital kapasite

GINA: Astım Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel Strateji (Global Strategy for Asthma Management and Prevention)

IgE: İmmünoglobulin E

ISAAC: Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması

IV:İntravenöz

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LTC4: Sisteinil lökotrien

PAF: Trombosit aktive edici faktör

PEF: Peak expiratory flow-Doruk ekspirasyon akımı

PGD2:Prostaglandin

RSV: Respiratuvar sinsitiyal virüs

SFT:Solunum fonksiyon testleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

β : Beta

%: Yüzde

>: Büyüktür

<: Küçüktür

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 6.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	22
Şekil 6.2. Hastaların Yaşa Göre Dağılımı.....	23
Şekil 6.3. İlacın Raporlu ya da Raporsuz Kullanımına Göre Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi.....	23
Şekil 6.4. Eş Zamanlı Olarak Salbutamol Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Uyuncunun Değerlendirilmesi.....	24



1. ÖZET

MONTELUKAST SODYUM İÇEREN PREPARATLARDA HASTA UYUNCUNUN ÖLÇÜLMESİ

Bu çalışmada, montelukast sodyum içeren preparatları kullanan astım hastalarında uyuncun ölçülmesi amaçlanmıştır. Dünya sağlık örgütü (WHO), dünyadaki hastaların %1'inde astım hastalığı olduğunu ve her yıl 15 milyon astım hastasının öldüğünü bildirmektedir, WHO 2017 yılı verileri, 235 milyon insanın astım hastası olduğunu ortaya koymaktadır. Astım, genetik yatkınlığı olan insanlarda çeşitli çevresel alerjenler ve spesifik olmayan etkenlerle karşılaşma sonucu ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır ve bireysel ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim hastalığın ilerlemesinde rol oynamaktadır. Hastanın ilacı sağlık uzmanının tavsiyelerine göre kullanması, uyguladığı diyeti ve ilgili yaşam tarzı değişikliklerini içeren uyunc; hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hasta uyuncu; hastanın yaşı, eğitim düzeyi, ilaç alma konusundaki titizliği gibi bir çok faktörden etkilenmektedir ve uyuncun olmadığı durumlarda mortalite ve morbiditede artış görülmektedir. Uluslararası astım tedavisi kılavuzları astım hastalığındaki antiinflamatuvar durumun tedavisi için inhale kortikosteroid kullanımını önermektedir. İn hale kortikosteroidler, bronşiyal astım tedavisinde etkili olmasına rağmen, orta ve yüksek doz inhale kortikosteroidlerin kronik uygulanması istenmeyen yan etkilerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle inhale kortikosteroid dozunun en aza indirilmesi için alt solunum yollarına ulaşabilen ve periferik hava yolu işlevini geliştirebilen, astım tedavisi ve mevsimsel alerjilerde semptomları hafifletmek için kullanılan montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) tedaviye eklenmektedir. Montelukast sodyumun oral kullanımının, kronik astım hastalarında iyi bir etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada, montelukast sodyum içeren preparatları kullanan, astım, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), mevsimsel alerjik rinit tanısı olan hastaların reçeteleri, TC Sosyal Güvenlik Kurumu Medula Provizyon Sistemi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen 94 hastanın demografik incelenmesi yapılmış, hastaların montelukast sodyum ve salbutamol kullanımları değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışma ile çocuklarda uyunc sorununu diğer yaş gruplarına oranla daha fazla olduğu ve montelukast tedavisine

uyunç göstermeyen hastaların astım ataklarını daha sık yaşaması sebebiyle salbutamol kullanımlarının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar astım tedavisinde uyuncun ve hasta takibinin önemini vurgular niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, Hasta Uyuncu, Klinik Eczacılık, Lökotrien, Montelukast.



2. ABSTRACT

EVALUATION OF PATIENT COMPLIANCE IN MONTELUKAST SODIUM CONTAINED PREPARATIONS

The aim of this study was to evaluate compliance in asthmatic patients using montelukast sodium containing preparations. The World Health Organization (WHO) reports that 1% of patients in the world suffer from asthma disease, 15 million of asthma patients die every year and 2017 data reveals that 235 million people are suffering from this disease. Asthma is a chronic inflammatory disease of respiratory system that occur as a result of exposure to various environmental allergens and nonspecific factors in people with genetic predisposition, and the interaction between individual and environmental factors plays a role in disease progression. Compliance which include patient's drug use habits according to the recommendations of the healthcare professional, patient's diet and relevant lifestyle changes; has an important role in the treatment of diseases. Compliance is affected by many factors such as patient's age, education level and the attention to drug use, and conditions with poor compliance cause an increase in mortality and morbidity. International guidelines for asthma management recommend the use of inhaled corticosteroids for the treatment of the anti-inflammatory condition in asthma. Although inhaled corticosteroids are effective in the treatment of bronchial asthma, chronic administration of intermediate and high doses of inhaled corticosteroids causes undesirable side effects. Therefore, leukotriene receptor antagonists (LTRA), such as montelukast, which can reach the lower airways, improve peripheral airway function and used to alleviate symptoms in the treatment of asthma and seasonal allergies, are added to the treatment to minimize inhaled corticosteroid dose. Oral use of montelukast sodium has been reported to have good efficacy and safety in patients with chronic asthma. In our study, prescriptions including montelukast sodium preparations were examined using the Medula Provision System in patients diagnosed with asthma, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and allergic rhinitis. Demographic examination of 94 patients were evaluated retrospectively and the use of salbutamol and montelukast sodium were evaluated. In our study, it was observed that children have more compliance problems than other age groups, and there was an increase in salbutamol use in the patients who are

poorly adherent to montelukast treatment, due to the fact that they experience asthma attacks more frequently. The results that we obtained in our study, emphasize the importance of compliance and patient follow-up in asthma treatment.

Key Words: Asthma, Clinical Pharmacy, Leukotrien, Montelukast, Patient Compliance.



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım solunum yolu obstrüksiyonu, mukus hipersekresyonu ve daha çok akşam saatlerinde tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma, ağrı hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan insanlarda çeşitli çevresel allerjenler ve spesifik olmayan etkenlerle karşılaşma sonucu ortaya çıkar. Astım, bireysel ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı bir hastalıktır. Bireysel faktörler kişinin astıma yatkınlığıyla ilgilidir, çevresel faktörler de genetik olarak astıma yatkın bireylerde astım gelişimine yol açmaktadır (1).

Astım, yaygın görülen ve her yaş grubunu etkileyen kronik bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütü (WHO), dünyadaki hastalıkların %1'ini astım hastalığının oluşturduğunu ve 15 milyon hastanın her yıl bu nedenle kaybedildiğini bildirmektedir, WHO'daki 2017 yılındaki veriler, 235 milyon insanın astım hastası olduğunu ortaya koymaktadır (2).

Uyuncu, hastanın tedavisi ile ilgili talimatlara uyması ve bu süreçte etkin rol almasıdır. Uyuncu, ilaç tedavisinden maksimum yarar elde edilmesini sağlar. Uyuncu eksikliği ise, tedavi sürecinde olumsuzluklara yol açmaktadır. Tedavi sürecinin akılcı yönetimi hasta, hekim ve eczacının akılcı ilaç kullanımı(AİK) konusundaki tutum ve davranışları ile ilişkilidir.

Astım hastalığının uzun dönem tedavisinde hastaların yarısına yakın kısmının ilaçlarını almadıkları görülmektedir. Bu ilaç uyumsuzluğu astımlı hastalarda hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Astım atakları; acil müdahale gerektiren, önemli oranda morbiditeye neden olabilen ve bazen yaşamı tehdit eden durumlardır. Ataklar, acil servis başvurularının en sık nedeni olarak bildirilmektedir ve astımla ilişkili harcamaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (3). Bu çalışmanın amacı montelukast sodyum kullanan astım hastalarında hasta uyuncunun araştırılmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Astım

4.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Astım genetik yatkınlığı olan insanlarda çeşitli çevresel allerjenler ve spesifik olmayan etkenlerle karşılaşma sonucu ortaya çıkan, değişken ve tekrarlayan semptomlar, solunum yolu obstrüksiyonu, bronşiyal aşırı duyarlılık, mukus hipersekresyonu ve altta yatan inflamasyon ile karakterize, özellikle mast hücreleri, eozinofil ve T lenfositlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır (4, 5). Kronik inflamasyon, özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde tekrarlayan hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma, ağrı hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Ayrıca, bu ataklara genellikle tüm akciğerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönebilen bir hava yolu tıkanıklığı eşlik etmektedir (4). Diğer önemli özellikleri ise solunum yollarının çeşitli uyaranlara karşı gösterdiği aşırı cevap ile solunum yollarında artmış CD4+, yardımcı T hücresi-tip 2 lenfositler, eozinofiller ve epitelyal retiküler tabakanın kalınlığının artması ile karakterize spesifik kronik inflamasyondur. Genetik eğilim, atopi ve alerjen maruziyeti ile alevlenme ise astım için önemli risk faktörleridir ayrıca fiziksel aktiviteler de çoğu astım hastasında oluşan semptomların nedenidir (6). Astım, genellikle araya iyileşme dönemlerinin girdiği, ataklarla seyreden inflamatuvar bronşiyal sistem hastalığıdır. Morfolojik bulgu olarak hastanın kliniği ile bağlantılı şekilde, bronşiyal sistemde akut ya da akuttan kroniğe dönüşen inflamasyon ve yeniden yapılanmanın da katıldığı değişiklikler izlenir (7). Bronşiyal aşırı duyarlılık astım için risk faktörüdür. Bu duyarlılık genetik, hava yolu inflamasyonu ve serum IgE seviyeleriyle ilişkilidir. Astım hastalarında bronşiyal aşırı duyarlılığa alerjik reaksiyon ve bronşiyal inflamasyon eşlik eder (8). Kronik inflamasyonun yol açtığı doku hasarını onarmak için organizmanın gösterdiği çaba, bronş duvarında kalıcı yapısal değişikliklere neden olur ayrıca alerjik reaksiyon ve inflamasyon bronş duvarlarında gerçekleştiğinden, patolojik bulgular da öncelikle bronş ve bronşiyol duvarında görülür (9).

Astımın ilk olarak ne zaman ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte eski Mısır ve Yahudi yazıtlarında da geniş olarak yer alan dünyanın bilinen en eski

hastalıklarından biridir. Eski Yunancada sıkıntılı solunum veya açık ağızlı, nefes nefese ve keskin bir nefesle nefes vermek anlamında bir kelimedir ve yüzyıllar boyunca her türlü nefes darlığı astım olarak isimlendirilmiştir. Hipokrat, M.Ö. 5. yüzyılda nefes alma ve solunum sıkıntısı için astım (yunanca “rüzgâr” ve “darbe”) kelimesini kullanan kişidir, astımın insan mizacındaki bir dengesizlikten kaynaklandığını ve hipofizden salgılanan mukusun akciğerlere geçmesiyle ortaya çıktığını belirtmiştir. M.S. 63 yılında Kapadokyalı Aretaios da, o zamana kadar sadece bir ‘septom’ olarak tanınan astımın spesifik bir hastalık olduğunu iddia etmiş; kuru öksürük, hışıltılı solunum ve sırtüstü uyuyamama şeklinde bir tanımlama yapmıştır. Tıbbi kaynaklar ilk kez M.Ö. 25. yüzyılda efsanevi Çin hükümdarı Huangti’nin gürültülü nefes alan hastalardan bahsettiğini yazmıştır. M.S. 12. yüzyılda İspanyol hekim Moses Maimonides, astım hastalarına hava kirliliğinin yoğun olduğu yerlerden ve stresten uzak durmalarını, sağlıklı beslenmelerini ve spor yapmalarını öğütlemiştir. Astım için etkili ilaçların bulunması ancak 19. yy. ikinci yarısından sonra gerçekleşmiştir. Aslında inhalasyon tedavisinin ilk kez milattan önce 3000 yıllarında Sümer, Mezopotamya, Babil Uygarlıklarında Şaman kabileleri tarafından yasemine benzer datura bitkisi dumanından (atropine benzer bir madde) yapıldığına dair belgeler bulunmaktadır. Ancak tedavide kullanılışı, 1849’da ilk sıvı püskürtücülerin, 1900’lerde el nebulizerlerinin bulunuşu ile gündeme gelmiştir. 1935’de ilk inhale semptomimetik kullanımı, 1950’de de basınçlı ölçülü doz inhalerlerinin bulunuşu ile astım tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Allerji ve Astım Tıbbi Grup ve Araştırma Merkezi 1969’da kurulduğundan beri birçok terapötik gelişme meydana gelmiştir. Anlaşıldığı üzere astım insanoğlunun tarihi boyunca sürekli yeni çareler aradığı bir hastalık olmuştur (10). Şimdiki yüzyıl boyunca bilimde genel olarak, tıpta kısmen en hızlı ve en önemli gelişmeler, astım tedavisindeki anlayış ve ilerlemeleri gözle görülür biçimde etkiledi. Astım hastalığının allerjik temelli olduğu anlaşılır anlaşılmaz araştırmalar yeni bir yön kazanmıştır (11).

4.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Astım hastalığında genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı bilirse de etyopatogenezi tam olarak açıklanmamıştır. Dünya çapında yaklaşık 358 milyon insanı etkilediği tahmin edilen, gelişmiş ülkelerde prevalansı artmış en yaygın kronik inflamatuvar solunum hastalığıdır (12, 13). Bu rakam Türkiye için yaklaşık 3.5 milyon kişidir (1). Dünya sağlık örgütü (WHO), dünyadaki hastalıkların %1'ini astım hastalığının oluşturduğunu ve 15 milyon hastanın her yıl bu nedenle kaybedildiğini bildirmektedir, WHO'daki 2017 yılındaki veriler, 235 milyon insanın astım hastası olduğunu ortaya koymaktadır(2, 8).

Fransa'da astım prevalansı 2000 yılında nüfusun % 5,8'inde ve 2006'da % 6.7'sini etkilediği ve 30-69 yaş arası bireylerin %5 'inde ve 30 yaş altı bireylerin % 7'sinde görüldüğü bildirilmiştir (13).

Türkiye'de 1992-2004 yılları arasında çocukluk çağında astımın bir belirtisi olan hışıltılı solunumun yıllar içinde arttığı görülmüştür. 56 ülke ve 155 merkezde gerçekleştirilen ISAAC (Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması)'ta, astım prevalansı %1,6-36,8 arasında bulunmuştur. Ülkemizin de katıldığı ISAAC'ta ülkemizde 6-12 yaş arası okul çocuklarında astım prevalansının 1995'te %9,8 iken 2004'te %17,8 düzeylerine kadar arttığı tespit edilmiştir (1).

Astım süt çocuklarında nadir görülür. Başlangıç genellikle 3-8 yaşlarındadır. Düşük gelirli ülkelerdeki yaygınlığı % 3-5 arasında, yüksek gelirli ülkelerde ise % 20'den fazladır (12). Ergenlikten erişkinlik dönemine kadar kız çocuklarında daha yüksek insidans ve prevalansla beraber; daha fazla alevlenme ve hastaneye yatış görüldüğü saptanmıştır. Astım prevalansı hem erkekler hem de kadınlar için yıllık % 1.8 oranında artmıştır (14). Hastalığın alevlenmesinin mevsimsel patern gösterdiği ve eylül ayında hastaneye yatış durumunun pik yaptığı tespit edilmiştir. Ilıman ve nemli iklimlerde sık, yüksek rakımlı kuru iklimlerde daha az görülmektedir (15).

Kanada'da yapılan başka bir araştırmada 2000-2001 yılları arası, 11 yaşından küçük çocukların % 13.4'üne astım tanısı konulmuştur ve 1994-1995 dönemine göre, astım prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum astımın Kanadalı çocukları etkileyen en yaygın kronik durumlardan biri

olduğunu göstermektedir. Astımın çocuklar arasında yaygınlığı Kanada dahil olmak üzere dünya çapında artmaktadır (16).

Hem çocuklar hem de yetişkinler için yapılan çalışmalar, astım hastalığının Asya ülkelerinde (özellikle Çin ve Hindistan) düşük oranlarda (% 2-4) yaygınlık gösterdiği ve Birleşik Krallık, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda ve diğer gelişmiş ülkelerde yüksek oranlarda (% 15-20) görüldüğü belirtilmiştir. Türkiyede saptanan prevalans rakamları diğer batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür (17, 18).

Prevalansın çocuklarda % 2-15 ve erişkinlerde ise % 2-5 arasında dağılım gösterdiği çalışmalar bulunmaktadır (1). Yaşlılarda astım prevalansı yaşlanma ve alerjik durum ile ilişkili olarak % 6-17 arasında değişmektedir ve bunun %5-10'u ciddi astım vakalarını oluşturmaktadır (19).Astım Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel Strateji çalışma grubuna göre hastalığın dünya üzerindeki dağılımı, ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içindeki bölgeden bölgeye değişim göstermektedir ve bu dağılım %1-18 arasındadır (20).Astım hastalığının genellikle çocukluğun erken dönemlerinde kendini gösteren belirgin bir genomik bileşene sahip olduğuna inanılmaktadır (21). Astımın Avrupa ülkelerindeki prevalansı %5-10 arasında değişmekte olupçocukların ve ergenlerin %7'sinde astım görüldüğü ve %12'sinin hışıltılı solunum şeklinde olduğu bildirilmiştir (22). Astım, birçok sanayileşmiş ülkede %3-7 görülme sıklığı ile çok yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) nüfusun %5.5'i olan 14-15 milyon kişinin astımlı olduğu tahmin edilmektedir (23).ABD nüfusunun 2009'daki verilerine göre, % 8.2'sini etkileyen kronik bir solunum bozukluğu olan astım, kaybolan okul ve iş günleri, aktivite kısıtlamaları ve artan sağlık hizmeti kullanımı ile sonuçlanan önemli toplumsal ve ekonomik yüke neden olmaktadır(24).

2006-2008 döneminde yapılan çalışmanın istatistik verilerine göre astım insidansı çocuklarda yetişkinlere göre 3,3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Çocuklarda, yetişkinlere göre daha yüksek astım insidansı eğilimi 2006, 2007 ve 2008 yılları arasında ayrı ayrı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilmiştir. Ayrıca, astım insidansı 0-4 yaşları arasıçocuklarda%2.34, 5-11 yaşları arası çocuklarda %1.11,12-17 yaşları arası çocuklarda %0.44 olduğu

gösterilmiştir. Yetişkinler arasında 65 yaş ve üstü yaş grubundaki insidans oranı %0.31 iken bu oran 55-64 yaşları arası yetişkinlerde %0.46, 18-55 yaşları arası yetişkinlerde %0.36-0.4 değerleri arasındadır (24).

Dünyada astım prevalansı pediatrik popülasyonda yılda % 1.4 oranında ve yetişkin popülasyonda yılda % 2.1 oranında artışı bildirilmektedir (14). Bu artan morbidite ve mortalite oranları, küçük ülkelerde daha çarpıcıdır. Diğer ülkelerde ise astım görülme sıklığı son 30 yılda 2-4 kat artmıştır. Bununla birlikte ekonomik olarak astım hastalığının topluma yüklediği yük çok artmıştır. Sadece ABD’de astım ile ilişkili doğrudan ve dolaylı harcamaların toplamı yıllık 6.2 milyar doları aşmaktadır. Hem hasta hem de toplum açısından bakıldığında, astım hastalığını kontrol etme maliyeti yüksek görünmektedir, ancak hastalığın yanlış tedavi edilmesi maliyeti daha da yükseltmektedir (25).

4.1.3. Mortalite ve Morbidite

Astım prevalansı, morbiditesi ve şiddeti yaşa bağlı olarak ve cinsiyetler arası değişkenlik göstermektedir. Astım Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel Strateji’ye göre astım hastalığı erken çocukluk döneminde başlar, bebeklik dönemindeki erkeklerde kızlara göre iki kat fazla görülürken, ergenlik döneminde bu oran eşitlenir. 20 yaşın üzerindeki kadınlarda astım prevalansı ve morbiditesi erkeklere göre daha fazladır (20). Standart ve ulusal oranlara bağlı yöntemlerle yapılan yerel bir çalışmada, çocukların astım mortalitesi ve hastaneye başvuruları ile hışıltılı solunum prevalansı arasında belirgin bir ilişki olduğu belirtilmektedir (26).

Astım morbiditesi ise yaşam kalitesi, sağlık hizmeti, astım şiddeti, ilaç kullanımı, tedavi maliyeti, prevalans ve insidans gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. 2016 yılında yayımlanan WHO verilerine göre (World Health Organization) dünya çapında astım hastalığı nedeniyle 383.000 den fazla ölüm rapor edilmiştir (2).

Son 40 yılda, özellikle de çocuklarda, astım ile ilişkili prevalans, morbidite, mortalite ve ekonomik yükte artış olduğunu bildirilmektedir. Dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişinin astım olduğu ve astım prevalansının her on yılda bir %50 oranında artışı belirtilmektedir (27).

4.1.4. Patogenez

Astım hastalığının temel patolojisi ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ile karakterize havayolu obstrüksiyonudur. Genel patolojik özelliği hava yolu inflamasyonu olup bazen hava yolu duvarının kalınlaşması sonucu hava yolunda yapısal değişiklik meydana gelmektedir. Astım hava yolu inflamasyonu, bronş hiperreaktivitesi ve diffuz reversibl havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Havayolu aşırı duyarlılığı, hava akımı kısıtlaması, kronik hastalıklar hava yolu inflamasyonuna katkıda bulunur ve astımın patofizyolojisinde önemli rol oynarlar(28). Bronş mukoza biyopsi incelemelerinde eozinofil, bazofil, nötrofil, mast hücresi ve T lenfositlerden zengin inflamasyon ve kalıcı yapısal değişiklikler izlenir. Hemen tüm astımlılarda hastalığın süresine ve inflamasyonun derecesine bağlı olmaksızın subepitelyal bağ dokusu artışı vardır ve bu durum astım hastalığı için tipiktir. Bununla birlikte epitel yapıda dökülme, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi ve revaskülarizasyon gibi yapısal değişiklikler de görülür(29). Tekrarlayan viral solunum yolu infeksiyonları, duyarlı allerjenlerle karşılaşma, iç ve dış ortam iritanları gibi çevresel uyaranlar bronş mukozasında akut inflamatuvar ataklara neden olur. Aşırı duyarlı hale gelen hava yolları çok değişik uyarılarla kolayca daralır ve semptomlar ortaya çıkar(5).

Astım patogenezinde; alerjik durumlarda aşırı IgE antikor üretimi, BHR (Bronşiyal hiperreaktivite), inflamatuvar mediyatörlerin sentezinde artış ve Th1-Th2 immün cevaplarındaki dengenin sağlanması (hijyen hipotezi) şeklindedir(30).

Astımın oluşmasında genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörler de rol oynar. Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma özellikle batılı ülkelerde astım prevalansında önemli artışların olduğunu göstermektedir. On-yirmi yıl arasındaki prevalans artışının genetik faktörlerle açıklanamayacağı, değişen çevre koşullarının da bu artıştan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Enfeksiyonların daha az görülmesi, aşılama, yaygın antibiyotik kullanımı, daha temiz ve daha hijyenik ortamların oluşması batılı ülkelerde astımın artmasına neden olurken, oro-fekal kontaminasyonun, enfeksiyonların, endotoksinlerin daha sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde ise astım daha az görülmektedir. Çevresel faktörlerin astım immünpatogenezindeki rollerini açıklayan bu görüşe “hijyen hipotezi”

denilmektedir(31). Bu hipotezi, sanayileşme ve kentleşmeden bu yana alerjik hastalıkların artışı ve daha gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranda alerjik hastalıkların görülme sıklığını açıklamak için de kullanılmaktadır (30).

Hastalığın semptom ve fizyolojik değişikliklerine yol açan asıl olay hava yolu obstrüksiyonudur. Akciğerlerin histopatolojik incelemesinde; bronş düz kaslarında hiperplazi ve hipertrofi, goblet hücreleri ve submüköz bezlerde hiperplazi, mukus salınımında artma, bronş epitelinde dökülme, lamina propriada kollajen birikimi ve bazal membranda kalınlaşma görülmektedir(32). Alerjik astımda, temel olarak allerjen inhalasyonuyla tetiklenen tip 1 hipersensitivite reaksiyonu ile oluşan eozinofil ağırlıklı bir inflamasyon söz konusudur. Bu hastalarda aynı histopatolojik ve fizyolojik bozukluklar viral infeksiyonlar sırasında da ortaya çıkar. Alerjik olmayan astımlılarda ise viral infeksiyon, ya da bilinmeyen bir etkenin benzer mekanizmalarla etkili olarak olayı başlattığı düşünülmektedir(1). İnhalasyon yoluyla giren allerjen, bronş epitel hücreleri arasında yer alan dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edilir ve çevre lenfositlerde bulunan CD4+ lenfositlere gönderilir. Antijenin sunulması ile CD4+ lenfositler Th2 lenfositlere dönüşür. Th2 lenfositler astımda hava yolu inflamasyonunu yönlendiren hücrelerdir ve IL-4, IL-5, IL-13 salgılar. IL-5 eozinofillerin kemik iliğinde diferansiasyonuna, periferik kana geçmesine, bronş mukozasında tutulmasına, aktivasyonuna ve yaşam sürelerinin uzamasına neden olur. IL-4 ve IL-13 atopiden sorumludur,normalde IgG ve IgM sentezleyen B lenfositlerini IgE sentezlemeye yönlendirir.Aynı zamanda Mast hücresi, aktive edildiğinde akut bronkospazmı başlatmak ve proinflamatuvar sitokinleri artırmak için üzerinde bulunan IgE reseptörlerini aktive eder. IgE, alerjik reaksiyonların aktivasyonundan sorumlu, inflamasyonun gelişimi ve devamlılığı için önemli bir antikordur.Aşırı miktarda salınması eozinofillerin aktivasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olur(33).Mukozal mast hücreleri ve eozinofiller aktive olduklarında majör bazik protein, eozinofil katyonik protein gibi enzimler ve lipid mediyatörleri (histamin, PGD2, LTC4,PAF) salgırlar. T lenfositler, Mast hücreleri ve eozinofillerden salınan tüm sitokinler bronkospazm, vazodilatasyon, submukozada ödem ve mukus sekresyonunda artışa neden olur. Kişi tekrar aynı antijenle karşılaştığında mast hücreleri degranüle olur(5).

Astımda eozinofil ve lenfositler gibi kronik inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ile büyüme faktörleri, bronşlarda subepitelial fibrozise, düz kas hipertrofisine, bronşiyal neovaskülarizasyona ve goblet hücre hipertrofisine yol açarak, “remodelling” adı verilen kalıcı yapısal değişikliklere neden olur(34). Astım hastalığında amaç hava akım obstrüksiyonu ve hipoksemiyi azaltmak, altta yata inflamatuvar patofizyolojiyi ve tekrar inflamasyon oluşmasını önlemektir(20).

4.1.5. Risk Faktörleri

Astımbireysel ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin hastalığın ilerlemesinde rol oynadığı bir hastalıktır. Bireysel faktörler kişinin astıma yatkınlığıyla ilgilidir, çevresel faktörler de genetik olarak astıma yatkın bireylerde astım gelişimine yol açmaktadır (35). Yapılan çalışmalar bireye ait en önemli risk faktörününastım vakalarının %60’ını oluşturan genetik yatkınlık olduğunu belirtmektedir. Astım prevalansı ailesinde (anne, baba, kardeş) astım olan çocuklarda astım hastalığı taşımayan bireylere göre 3 ile 6 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir (36). Benzer şekilde aynı çevreyi paylaşan monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre astım görülme olasılığı daha sıktır.Birbirini takip eden kuşaklar arasında yapılan bir çalışmada çevresel risk faktörlerinden ziyade genetik yatkınlığı olan çocuklarda astım gelişme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (35). Çevresel faktörler genellikle astım alevlenmesine neden olmaktadır (1). Astım hastalığı ile ilişkili birden çok fenotip bulunduğu için genetik yapısı üzerindeki çalışmalarda astım için spesifik olmayan, atopi veya BHR gibi objektif olarak ölçülebilen fenotipler kullanılarak çalışılabilir (35). Atopi bireyin herhangi bir alerjene karşı aşırı miktarda IgE antikoru sentezlemesi durumudur. Epidemiyolojik çalışmalarda, astım atağı bulunan hastaların %50’sinin atopik olduğu belirtilmektedir (37). Astım, çocuklar için yaygın bir hastalıktır. ABD’de yapılan araştırmada çocukların yaklaşık %8.5’inin astım hastalığından etkilendiği belirtilmektedir (38). BHRnonspesifik uyarılara karşı aşırı duyarlılıktır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek uyarılara abartılı bronkokonstriktör yanıt oluşmasıdır. Bu nedenleasemptomatik BHR’nin astım hastalığının gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (39).Ergenlik dönemine kadar astım erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. Ergenlik ile göğüs kafesindeki değişikliklerin sadece erkek çocuklarda olması ile bu riskte azalma gözlemlenmiştir. Ergenlik dönemiyle beraber kız çocuklarında astım

riski artmaktadır(40). Alerjene karşı hasaslaşmış bireylerin alerjenlere maruz kalması sonucu astım gelişmesi çevre ile ilgili risk faktörü nedenidir. Ancak alerjene maruz kalmanın, primer astım nedeni mi, yoksa astım alevlenmesine mi neden olduğu henüz belirlenmemiştir (41).

1. Genetik: En önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır(20).Astımın genetik bir hastalık olduğu, astım hastaları ve astım hastası olmayan bireylerle yapılan çalışmalarda astım hastası olanların akrabalarında astım prevalansının ve astımla ilgili fenotipin arttığı gösterilmiştir(35).Ancak astım hastalığında değişik fenotipleretkili olduğu içingenetik formu aydınlatılamamıştır. Bir çalışmada çocuğun, ebeveynlerinden birinde astım olması durumunda astım riski %20-30'lara, ebeveynlerden her ikisinde astım olması bu riski %60–70'lere çıkartmaktadır (1).

2. Atopi: Yaygın allerjenlere karşı IgE antikor sentezlenmesi durumudur. Bu durum; karşılaşılan allerjenin miktarına, temas dönemine, bireyin yaşına ve genetik özelliklerine bağlı olarak belirlenir (42). Genetik yatkınlık ile ilişkilidir. Ancak atopi ile ilgili spesifik bir gen bulunamamıştır. Atopinin astımhastalığındaki rolü tam olarak bilinmemektedir (42, 43). Her atopi durumunda astım hastalığı gelişmediği gibi her astım hastasında da atopi görülmek zorunda değildir.Ayrıca atopi yaşa bağlı bir risk faktörüdür. Özellikle atopi olan 3 yaşın altındaki çocuklarda, ileri yaşta astım gelişimi için risk oluşturduğu kabul edilmektedir (44).

3. Bronşiyal hiperreaktivite (BHR): Astımlı hastaların hava yolları toz, duman, koku, soğuk hava gibi spesifik olmayan birçok kimyasal ve fiziksel etkene karşı artmış bir aşırı duyarlılık cevabı verir.Bu durum bronşiyal hiperreaktivite olarak tanımlanmaktadır. Bazı araştırmalarda BHR'nin kalıtsal bir yatkınlıkla ortaya çıkabileceğini ancak hastalığın kromozom diziliminin aydınlatılamadığı belirtilmiştir. Yapılan bir çalışma BHR ve atopinin astımın patogeneğinde önemli olan enflamasyon ile ilişkili kromozom bölgesindeki genin ne olduğunu açıklanmıştır (8). Astımlı hastalarda bulunan hava yolu aşırı duyarlılığı, klinikte aşırı metakolin, histamin veya soğuk hava verilmesiyle gösterilmektedir. BHR'de total serum IgE seviyesi yükseklir ve kronik inflamasyon oluşur. Yapılan bir çalışmada BHR gelişiminin astım, atopi ve alerji durumlarına bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle bronş aşırı duyarlılığı saptanması, metakolin testinin pozitif olması, onun mutlaka

astımlı olduğu anlamına gelmemektedir. Ancak, semptomlu bir astımlı hastada bu testlerin negatif olması, hekimi astım tanısından uzaklaştırabilir (39). BHR'ye astım dışında alerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi başka hastalıklar da eşlik edebilir(1).

4.Cinsiyet: Astımerkek çocuklar için önemli bir risk faktörüdür. Ergenlik dönemi öncesi astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarına oranla %100 daha fazla görülmektedir (20). Bunun nedeni erkek çocukların ergenlik öncesi bronş çaplarının daha dar, solunum yolu direncinin daha yüksek ve hava akım hızlarının daha yavaş olması olarak düşünülmektedir. Araştırmalar sonucunda şiddetli astım atakları nedeniyle erkek çocukların daha fazla hastaneye yatırıldığına dair veriler bulunmaktadır (45). Bu risk, ergenlikte sadece erkeklerde ortaya çıkan göğüs kafesi değişiklikleriyle ortadan kalkmaktadır. Ergenlikten sonra astım prevalansı ve astım alevlenmesi kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda postmenopozal dönemde astım alevlenmesi daha da artmaktadır (40).

5.Solunum yolu viral enfeksiyonları: Astım hastalığını hem astım gelişiminde risk faktörü olarak, hem de astım ataklarını tetikleyen faktör olarak etkiler. Tüm solunum yolu viral enfeksiyonları, her yaşta astımın en önemli tetikleyicisidir. Akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüsler çocuklarda astım gelişimine yatkınlığı artırır (46, 47). Astım ile ilişkili virusların çoğunluğunu RSV (Respiratuar sinsitiyal virüs), rino virus, parainfluenza oluşturmaktadır. Virüsler inflamatuvar yol ile varolan astımı şiddetlendirmektedir (48).

6.Sigara: Gebelikte annenin sigara içmesi, bebeğin akciğer gelişimini bozmaktadır (49). Gebelikte içilen sigaranın bebeklik döneminde bronşiolit riskini artırdığı, bronşial hiperreaktiviteye neden olduğu bilinmektedir (50). Sigara içmeyen ve hamileliğinde sigara içen annelerden doğan çocuklar karşılaştırıldığında, sigaraya bağlı astım gelişme riskinin %40-80 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İki yaşından önce astım gelişen çocuklarda etki daha güçlü görülmektedir (14). Bireylerin sigara dumanına maruz kalması durumunda erken yaşlarda astım hastalığı gelişebilir. Bu nedenle sigara dumanından kaçınmak, astım ve diğer solunum yolu hastalıklarını önlemede en önemli faktörler arasında yer almaktadır (51). Düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir risk faktörü sigara içmek ve sigara dumanına maruz

kalmaktır. Bu ülkelerde astımı olan erişkinlerde aktif sigara içme prevalansı yaklaşık% 25'tir, bu da onları daha ciddi astım semptomları, akciğer fonksiyonunda azalma ve kortikosteroid tedavisine yanıtın azalması riskini artırır (52).

7. Anne sütü ve diyet: Beslenme ve antioksidan açısından zengin gıdaların tüketimi ile astım arasındaki bir ilişki olduğu düşünülmektedir. İnek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltılı solunum ataklarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (53). Yapılan bir çalışmada en az 4 ay anne sütü ile beslenmenin bebeklerde hışıltılı solunum ve atopi gelişimine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (54). Batı tipi beslenmenin ve işlenmiş gıda alımının artması, omega-6 çoklu doymamış yağlarca zengin diyetlerin (margarin, bitkisel yağ) alımı, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi, çinko, antioksidan (meyve, sebze), magnezyum, vitamin E ve C alımının azalması, sodyum tüketiminin artması astım riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (55). Ancak başka bir çalışmada meyve tüketimi ile çocukluk dönemi astımı ve atopi arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur (56).

8. Obezite: Obez bireylerde leptin hormon seviyesi artmıştır. Yapılan bir çalışmada eksojen leptinin farelerde alerjik solunum yolu cevaplarını modüle ettiği gösterilmiştir. Bu durumda obezite ile artan leptinin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi arttırması söz konusudur (57).

4.2. Hasta Uyuncu

İlaç kutusunun üzerinde ve kullanım kılavuzunda bilgiler yer alsa da, hastanın ilacı doğru biçimde kullanımındaabilirkişilerin yardımı gerekmektedir. Bu sürecin akılcı biçimde yönetimi, hasta, hekim ve eczacının tutum ve davranışlarıyla yakından ilişkilidir. Eczacı, en kolay ulaşılabilir sağlık profesyonellerinden biri olup; ayaktan hasta bakımında önemli bir rol oynar. Son yıllarda özellikle kronik hastalıkların yönetiminde eczacıların önemli rol aldığı bilinmektedir ve eczacının etkisinin değerlendirilebilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (58). Eczacı hastanın tedavi planıyla doğrudan ilgilir, doktorlarla devamlı iletişim halindedir ve hastanın ilaç düzenini değiştirmede aktif rol oynamaktadır (59).

İlaç ve diğer uygulamalar konusunda hastanın hekimin tavsiyesilerine uyma derecesi yani uyuncu ilaçla tedavinin ve diğer uygulamaların başarılı olmasında en

başta gelen faktörlerden biridir. Hastan uyuncu, hastanın yaşlı olması, eğitim düzeyi, ilaç alma konusundaki titizliği, çevresindekilerin bu konuda dikkati gibi faktörlerin yanı sıra hastalığın semptomları, ilacın farmasötik şekli, yan etkisi, ilacın kullanım sıklığı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Uyuncu düşük olan bir hastanın uyuncunu artırmak için hekime, hekim yardımcısına ve eczacıya önemli görevler düşmektedir (60).

Uyunc kelimesi için WHO'nun raporlarına göre 3 farklı terim bulunmaktadır. Bunlardan biri "compliance", hastanın tedavi için gerekli talimatlara uyması, diğerleri "adherence" ve "concordance", hastanın ilaca eş beslenme ve yaşam tarzı değişikliğiyle tedavi sürecine ayak uydurmasıdır (61). Tedavi uyuncu, hastalığın özelliği, kullanılacak tedavi yöntemi ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olan durumlardan uzak durulması konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Hastanın ilacı sağlık uzmanının tavsiyelerine göre kullanması, uyguladığı diyeti ve ilgili yaşam tarzı değişikliklerini de kapsayan geniş bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (62).

Hastanın tıbbi tavsiye istemesi, randevu alması, tıbbi ve cerrahi işlemlerle ilgili önerileri takip eden bir tutum benimsemesi sağlık bakım hizmetinde aktif rol oynamasıyla ilişkilidir. Sağlık personelinin hasta görüşlerini dikkatle dinlemesi ve duygusal destek sağlaması, hastanın tedaviden daha memnun olmasını ve tedaviye daha az meydan okumasını yanidaha iyi bir uyuncu sağlamakta ve uyuncu artırmaktadır (63).

İlaç kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların doktorun belirlediği tedavi şemasına uygun ilaç kullanımı, ilaçları istedikleri zamanda daha düşük ya da daha yüksek dozda olması gerekenden daha kısa veya daha uzun süre kullanması ve ilaç kullanımını tamamen reddetmesi gibi tedavi uyuncunu etkileyen kullanımlardan söz edilmektedir. Uyuncu artırmak için tedavi hastanın anlayacağı en basit şekilde, önemli noktalar vurgulanarak anlatılmalı, geri bildirim alınarak anlaşılıp anlaşılmadığı kontrol edilmelidir (64).

60 yaş üstü ciddi astım hastalarının, antiastmatik ilaçların yan etki oluşma riskinde artış görülmesi ve kortikosteroid ilaç kullanımından endişe duymaları tedavide uyuncu eksikliğine neden olmaktadır (19).

4.3.Tanı ve Tedavi

Ataklar halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomların gün içinde veya mevsimlere bağlı olarak değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, semptomlarda geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi, astım tanısını ortaya koymaktadır. Çocukluk çağında egzema, besin allerjisi veya alerjik rinithikâyesi olan hastaların erişkinlik döneminde astım gelişmesi olası bir durumdur. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı astım tanısını kolaylaştırır (65).

Astım ataklarındaki hiperinflasyon ve hava yolu obstrüksiyonu solunumu belirgin düzeyde artırır. Ciddi astım ataklarında havanın akciğerdeki hareketi çok azalmıştır ve bu nedenle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer bulgular gözlenir (1, 66).

Astım hastalığı teşhisinde solunum yolu enfeksiyonu veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi olası durumların olmadığını anlamak için doktor tarafından fiziksel muayene yapılarak hastaya belirtiler ve diğer sağlık sorunları hakkında sorular sorulmaktadır (67). Bunun yanında hastanın nefes aldığı sırada ne kadar hava hareket ettirdiğini belirlemek için solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılmaktadır. Solunum fonksiyon testleri, akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğu ve bozukluğun derecesini belirlemek, hastalık ve tedaviye yanıtı değerlendirmek ve cerrahi girişimlerde riski belirlemek için kullanılan objektif testlerdir. Astım hastalığının tanısı için yapılan bu testte spirometre cihazı yaygın olarak kullanılmaktadır. Astımda obstrüksiyon akşam en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bu nedenle gün içi değişkenliğin değerlendirilmesi de tanı ve izlemede kullanılır (68). Hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second-1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi), FVC (Forced vital capacity-Zorlu vital kapasite) ve FEV1/FVC parametreleri kullanılır. FEV1, obstrüksiyon hastalarında en iyi göstergedir ancak efora bağlıdır. Sağlıklı bireylerde FEV1 değeri %80'in üzerindedir (69). Bronkodilatör sonrası FEV1'de ilk değere göre %12 lik

artış ‘reversibilite (geri-dönürlülük)’ olarak isimlendirilir ve astım tanısını destekler. FVC, maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspirasyon ile atılan toplam hava miktarıdır ve sağlıklı bireylerde FVC değeri %80’in üzerindedir. FEV1/FVC obstrüksiyonun erken dönemde tespit edilmesi için önemli bir parametredir.FEV1/FVC oranının % 75’ten düşük olması hava yolunda obstrüksiyon olduğunun göstergesidir (70).

PEF (Peak expiratory flow-Doruk ekspirasyon akımı),Zorlu inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyondaki zirve ekspiratuvar akım hızıdır. Pefmetre isimli taşınabilir, ucuz, basit aletler ile ölçülür. Sabah ve akşam PEF ölçümleri arasındaki farkın %20’nin üzerinde olması veya bronkodilatör sonrası PEF’de, önceki değere göre %15 veya daha fazla geri-dönüşmesi astım tanısını destekler (20).

4.4.Montelukast Sodyum

Montelukast, astım için alt solunum yollarına ulaşabilen ve periferik hava yolu işlevini geliştirebilen ilk medyatöre spesifik, astım tedavisi ve mevsimsel alerjilerde semptomları hafifletmek için kullanılan sisteinil (Cys) bir lökotrien reseptör antagonistidir (LTRA).Lökotrienler, astımda hava yolu inflamasyonunun kimyasal araçları ve araşidonik asitin doğrusal metabolitleridir. Eozinofiller, nötrofiller, lenfositler, mast hücreleri ve bazofiller tarafından salgılanır. Astım hastalığında lökotrienler bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu, damar geçirgenliği ve eozinofil birikimine neden olur. Montelukast, akciğerlere ve bronşiyal tübüllerdeki lökotrien D4’ün sisteinil lökotrien reseptörüne (CysLT1) bağlanarak reseptörün etkisini bloke eder. Böylece lökotrienlerin neden olduğu bronkokonstriksiyon azalır ve daha az inflamasyon görülür (71).

Montelukast bir oral tablet olarak uygulanır ve gastrointestinal sistemde hızla emilir. Ortalama oral biyoyararlanımı %64’tür. Biyoyararlanımı ve ortalama pik plazma konsantrasyonu (Cmax) besinlerden etkilenmez. Plazma proteinlerine %99’dan daha yüksek bir oranda bağlanır. İlaç yoğun bir şekilde metabolize edilir(71).

Lökotrien reseptör antagonistleri, vücutta salgılanan kimyasalların, polen, küf, toz gibi alerjenlere maruz kaldığı durumlarda, meydana gelebilecek enfeksiyonu ve obstrüksiyonu azaltmaya yardımcı olan oral ilaçlardır. Bu ilaçları kullanan bazı

hastalarda daha iyi astım kontrolü sağlamak için tedaviye inhale kortikosteroid eklenebilir. Standart kurtarma tedavisi için de kısa etkili bir bronkodilatör kullanılabilir (72).

Montelukast sodyumun oral kullanımının, kronik astım hastalarında iyi bir etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Klinik çalışmalarda, intravenöz (IV) montelukast uygulanması, akut astım alevlenmesi olan erişkinlerde plaseboya kıyasla 10 dakika içinde FEV1 düzeyini anlamlı derecede artırdığı ve hızlı ve sürekli bronkodilatasyon sağladığı görülmüştür. Etkinlik ve tolerabilite tablosu, montelukastın IV kullanımının akut astımı hastalığında alternatif bir tedavi olarak klinik kullanımını desteklemektedir (73).

Hafif astımlı çocuklar için oral montelukastın etkili bir önleyici tedavi olduğu belirtilmektedir. Montelukastın etkililiğinin bireyler arası önemli derecede farklılık gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada standart tedaviye ek olarak intravenöz montelukast uygulamasından 2 saat sonra hava yolu obstrüksiyonunun önemli ölçüde azaldığı belirtilmektedir (5).

Uluslararası astım yönetimi kılavuzları astım hastalığındaki antiinflamatuvar durumun tedavisi için inhale kortikosteroid kullanımını önermektedir. İnhale kortikosteroidler, bronşiyal astım tedavisinde etkili olmasına rağmen, orta ve yüksek inhale kortikosteroid dozlarının kronik uygulanması istenmeyen yan etkilerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle inhale kortikosteroid dozunun en aza indirilmesi için montelukast gibi LTRA'leri tedaviye eklenmektedir (74).

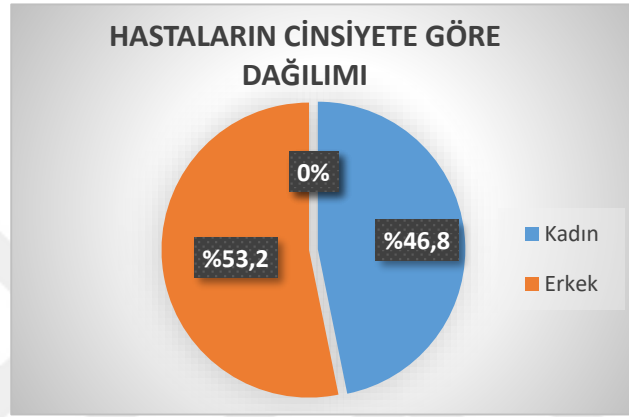
Akut astım ataklarının tedavisi için montelukast sodyum oral olarak kullanılmamalıdır. Akut bir atak yaşandığında kısa etkili inhale bir beta-agonist tercih edilmelidir. Semptomları kontrol için kullanılan kısa etkili beta2 agonist kullanımındaki artış astım kontrolünün kötüleştiğini göstermektedir. Hastanın tedavi planı yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıca beta2 agonist tedavi sonucu ciddi hipokalemi gelişebilir. Akut astım hastalarında tedaviye ek ksantin türevleri, steroid ve diüretik kullanımına dikkat edilmelidir. Bu durum hastalarda uyuncun azalmasına neden olabilir (75).

5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Koceli ili Darıca ilçesinde bulunan Ozan Eczanesi’de yapılmıştır. Montelukast sodyum içeren preparatları kullanan hastaların 22.05.2015 – 01.10.2016 tarihleri arasında yazılmış olan reçeteleri, Medula Provizyon Sistemi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmamız, Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya; astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), mevsimsel alerjik rinit tanısı olan ve montelukast sodyum içeren preparatları kullanan hastalar dahil edilmiştir. Kesitsel nitelikte olan bu çalışmada, 94 hastanın demografik verileri, ilacı raporlu ya da raporsuz kullandığı, eş zamanlı olarak salbutamol kullanıp kullanmadığı retrospektif olarak incelenmiştir. Verilerin analizi GraphPad Prism 6 programı ile yapılmış vesonuçlar, Fisher’in Kesin Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir.

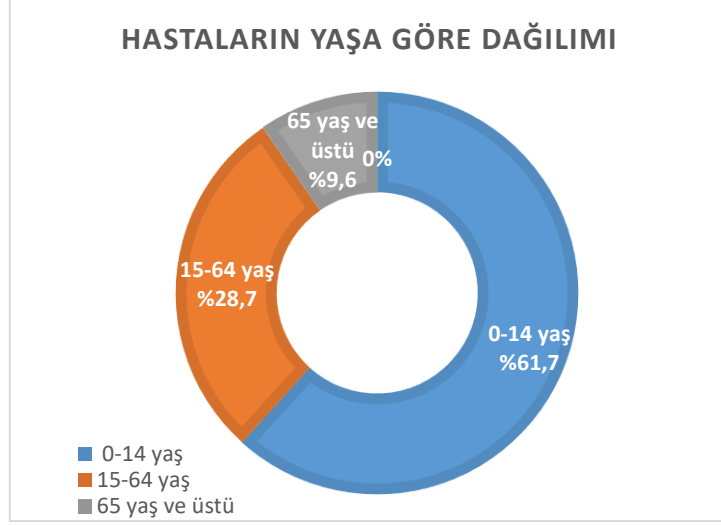
6. BULGULAR

Çalışma kapsamında montelukast sodyum içeren preparatları kullanan 94 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların cinsiyeti, yaşı, raporlu/raporsuz ilaç kullanımı ile eş zamanlı olarak salbutamol kullanıp kullanmadığı dikkate alınarak çeşitli analizler yapılmıştır. Çalışmada yer alan 94 hastanın 44'ü (%46,8) kadın, 50'si (%53,2) erkek idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı şekil 6.1. 'de gösterilmektedir.



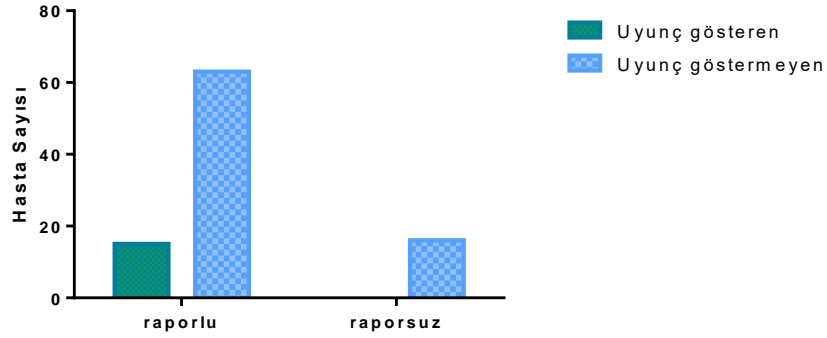
Şekil 6.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastalar 0-14 yaş, 15-64 yaş, 65 yaş ve üstü şeklinde gruplara ayırarak incelenmiş ve dağılım Şekil 6.2. 'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve 0-14 yaşları arasındaki hastalarda diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında uyunç sorunun daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$).



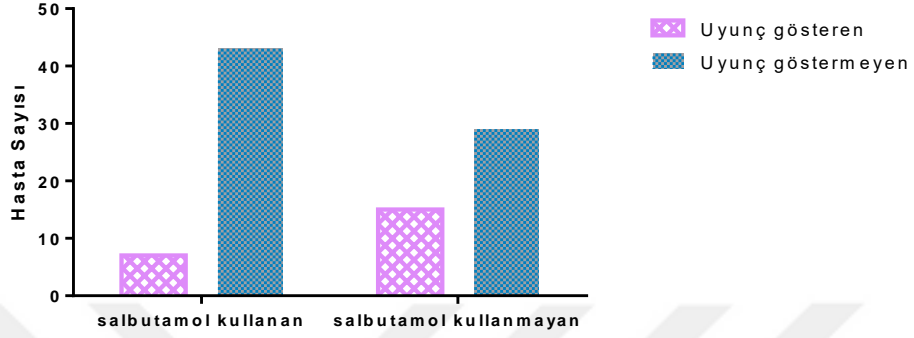
Şekil 6.2. Hastaların yaşa göre dağılımı

Hastaların ilaçlarını raporlu ya da raporsuz kullanımına göre incelediğimizde, ilacı raporlu olarak kullananlarda uyunç göstermeyen hastaların, uyunç gösterenlerden sayıca fazla olduğu görülmektedir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Şekil 6.3.).



Şekil 6.3. İlacın Raporlu ya da Raporsuz Kullanımına Göre Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi

Montelukast sodyum içeren preparatlarla eş zamanlı olarak salbutamol kullanan ve kullanmayan hastalar incelediğinde montelukast sodyum içeren ilaçların kullanımında uyunç göstermeyen hastaların daha fazla salbutamol kullandığı görülmüş (Şekil 6.4.) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 6.4. Eş Zamanlı Olarak Salbutamol Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Uyuncunun Değerlendirilmesi

7. TARTIŞMA

Bu bölümde montelukast sodyum içeren preparatları kullanan hastaların uyuncunun ölçülmesi amacıyla yürütülen araştırmanın bulguları literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

Astım, genetik olarak yatkın bir bireyde egzersiz, alerjenler, kirlilik ve enfeksiyon gibi bir dizi uyaran tarafından tetiklenebilen hırıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma semptomları ile karakterize bir hastalıktır(76). Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve akciğer kanseri yaygın olarak görülen, bulaşıcı olmayan solunum yolu hastalıklarıdır. Astım ve KOA, dünya genelinde 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir; astım, çocuklar arasında en yaygın kronik hastalıktır(77). Astım tedavisinde; tedaviye uyunç ve astım semptomlarının kontrolünün sağlanması, hastaların çoğunluğu için zor bir hedef olmayı sürdürmektedir(78). Hastalara, mevcut kılavuzlarda tavsiye edildiği gibi, uygun sayıda ilaç ve tedavi verilmesine rağmen çok sayıda hastada astımın kontrol altına alınmadığı sıklıkla belirtilmektedir. Sağlık hizmetlerine yetersiz erişim, sigara kullanımı, tedaviye uyunç göstermeme, hatalı inhaler kullanımı, uzman bakım eksikliği ve okuryazarlık oranının düşük olması, zayıf astım kontrolü ile ilişkili faktörler arasında sayılabilir(79). Astımın kontrol altına alınamaması ile hastanede yatış oranlarının artması, aktivitelerde azalma, gece uykularında bölünme, işe ve okula gidilememesi gibi zorluklar hastalara ve ailelerine ağır bir yük getirmektedir(80).

2006 yılında uluslararası epidemiyolojik bir çalışma programı olan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışması (ISAAC) ile toplanan verilerde Brezilya'da astım prevalansının okul çağındaki çocuklarda %24.3 ve ergenlerde %19.0 olduğu bildirilmiştir (81). Astımın yaşam kalitesini her açıdan etkileyen, çocuklarda en sık görülen kronik hastalık olduğu ve hastalığın tedavisinde uyuncun önemi yapılan birçok çalışmada belirtilmiştir (82).

Çalışmamızda, hastaları 0-14 yaş, 15-64 yaş, 65 yaş ve üstü şeklinde gruplara ayırarak incelediğimizde 0-14 yaş arası 58 hasta, 15-64 yaş arası 27 ve 65 yaş üstü 9 hasta bulunmaktadır. Hasta sayıları arasındaki bu fark diğer çalışmalarda da gözlemlendiği gibi astım hastalığının çocuklarda yaygın olarak görülmesinden

kaynaklandığı söylenebilir.Hasta uyuncu açısından incelendiğimizde yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 0-14 yaşları arasındaki hastalar diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında uyunç sorununun daha fazla olduğu görüldü.Çocukların tedavilerinde önemli yeri olan ebeveynlerin eğitim düzeyi, psikolojik durumu, sağlık hizmetlerine erişimin iyi olması açısından sosyoekonomik durumu uyuncu etkileyen faktörler arasında sayılabilir (82,83).

Astım, hava yolu tıkanıklığı, aşırı bronşiyal duyarlılık ve altta yatan inflamasyon ile karakterize hava yollarında yaygın, kronik bir bozukluk olduğu için tedavisinde çeşitli patofizyolojik faktörlergöz önünde bulundurulmalıdır (84). Çocuklar için mevcut olan astım tedavilerde kullanılan ilaçların (teofilin, oral P-agonistler, inhale kortikosteroidler)terapötik indeksi dardır, sık uygulama gerektirirler veilaçları uygulamada zorluklar (genel olarak inhale ajanlar ile) yaşanmaktadır.İnhale kortikosteroidler monoterapi olarak veya uzun etkili β 2-agonistler ile birlikte şiddetli olanlar da dahil astım tedavisi ve astım alevlenmelerini azaltmak için kullanılan temel tedavidir (85).

Lökotrien blokerleri,1980'lerden beri çocukluk çağı astım tedavisi için (reseptör antagonistleri ve 5-lipoksijenaz inhibitörleri) kullanılan birilaç sınıfıdır.İçerisinde montelukast, pranlukast, zafirlukast ve zileuton gibi ajanların yer aldığı bu sınıf, astımın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan pro-enflamatuar etkili biyoaktif medyatör olan sisteinil lökotrienlerin etkisini bloke eder veya sentezini inhibe eder. Sisteinil lökotrienler, düz kaslarda bronkokonstriksiyona, mukus sekresyonuna, vasküler geçirgenliğin artmasına ve solunum yollarına eozinofil migrasyonuna neden olmaktadır. Kortikosteroid tedavisi ile sisteinil lökotrienlersentezi ve salınımı engellenmemektedir (84-86).

Astımı olan çocuklarda ve yetişkinlerde antilökotrien tedavisinin yararları arasında akciğer fonksiyonlarının iyileşmesi, gündüz ve gece semptomlarının azalması, kısa etkili β -2 agonistlere olan gereksinimin azalması, daha az astım atakları görülmesi ve yaşam kalitesinin artması bulunmaktadır (87).Montelukast, astımın idame tedavisi için ve mevsimsel alerjilerin semptomlarını hafifletmek için kullanılangüçlü, spesifik bir lökotrien reseptör antagonistidir. Ancak montelukast

etki mekanizması nedeniyle astım atakları sırasında kullanılmamaktadır. Atakların oluşması astımın kontrol altına alınmaması ile ilişkilidir (85-88).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik astım tedavisinde montelukastın plaseboyla karşılaştırıldığında astım alevlenmelerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (89).

Atak sırasında en çok kullanılan ilaç grubu kısa etkili β 2-agonistlerdir. Kısa etkili β 2-agonistlerin yararlı etkilerinin yanı sıra, sık kullanımı sonucu atakların artmasına sebep olduğu ve advers etkilerinden dolayı mortalite ve morbidite riskini artırdığı bilinmektedir(90,91).

M. Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, salbutamol kullanımının artmasının astım kontrolünün zayıf olması ile ilişkili olduğu ve ileride şiddetli atakların gelişmesi gibi olumsuz sonuçların önemli bir göstergesi olduğu bulunmuştur (92).

Araştırmamızda incelenen 94 hastanın 43'ünün montelukast sodyum içeren preparatlarla eş zamanlı olarak salbutamol kullandığı görülmüştür. Salbutamol kullanmayan hastalar ile kullananlar incelendiğinde montelukast sodyum içeren ilaçların kullanımında uyunç göstermeyen hastaların daha fazla salbutamol kullandığı görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bulgu, diğer çalışmalarla da uyumlu olarak, tedaviye uyunç gösterilmeyen durumlarda astım ataklarında belirgin bir artış olduğunu ve bunun sonucunda da daha fazla salbutamol kullanıldığını göstermektedir.

8. SONUÇ

Hastalıkların tedavisinde uyunç problemi önemli bir sorundur. Mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Astım hastalarında da bu sorun yaygın olarak görülmektedir. Özellikle çocuklarda sıkça görülen ve kronik olan astım hastalığının doğru tedavi edilmesi ve bu tedavinin doğru uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda Koceli ili Darıca ilçesinde bulunan Ozan Eczanesi'ne gelen montelukast sodyum içeren preparatları kullanan hastaların 22.05.2015 – 01.10.2016 tarihleri arasında yazılmış olan reçeteleri incelenmiştir. İncelenen reçeteler yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 0-14 yaşları arasındaki hastalarda anlamlı derecede uyunç problemi görülmüştür. Montelukast sodyum içeren preparatlarla eş zamanlı olarak salbutamol kullanan ve kullanmayan hastalar uyunç açısından incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüş ve montelukast sodyum içeren ilaçların kullanımında uyunç göstermeyen hastaların daha fazla salbutamol kullandığı belirlenmiştir.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde incelenen 94 hastada çocuklarda uyunç sorunun diğer yaş gruplarına oranla daha fazla olduğu ve montelukast tedavisine uyunç göstermeyen hastaların astım ataklarını daha sık yaşaması sebebiyle salbutamol kullanımlarının arttığı görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar astım tedavisinde uyuncun ve hasta takibinin öneminivurgular niteliktedir.

İleride uyuncu etkileyen faktörlerin (hastanın eğitim düzeyi, tedavinin günlük hayata uyumu, ilaç uygulamasının zor ve anlaşılır olmaması, hastanın tedavinin yararına olan inancı, hastanın psikolojik durumu, çoklu ilaç kullanımı gibi)araştırılması ile daha geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Erkekol F, Karakaya G. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2016.
2. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>, (Erişim Tarihi: 01 Eylül 2016).
3. Gillisen A. Patient's adherence in asthma. J Physiol Pharmacol. 58 Suppl 5(Pt 1):205-22,2007.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. European Respiratory Journal. 31: 143-178,2008
5. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther. 26;8:839-50,2014.
6. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1;167(3):418-24,2003.
7. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 161(5):1720-45,2000.
8. Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI et al. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. N Engl J Med. 5;333(14):894-900,1995.
9. Havlucu Y. Astımlı Olgularda İnflamasyon Takibinde Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografinin Yerinin ve Lökotrien Reseptör Antagonistlerinin İnflamasyona Olan Etkisinin Değerlendirilmesi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Umanlık Tezi. Manisa. (Danışman: Prof. Dr. A. Arzu Yorgancıoğlu). 2006.

10. <http://www.allergyandasthma.com/home/articles/history-of-asthma>, (Erişim Tarihi: 19 Ađustos 2018).
11. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 8(3):483-91,1995.
12. Cortese S, Sun S, Zhang J, Sharma E, Chang Z, Kuja-Halkola R et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry.* 5(9):717-726,2018.
13. Bellecoste V, Devouassoux G, Pacheco Y Place du montelukast dans le traitement de l'asthme persistant l ger   mod r . *Revue des Maladies Respiratoires.* 28(6): 706-729,2011.
14. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 24:245–249,2016.
15. Fleming DM, Cross KW, Sunderland R, Ross AM. Comparison of the seasonal patterns of asthma identified in general practitioner episodes, hospital admissions, and deaths. *Thorax.* 55:662–665,2000.
16. B rubb  D, Djandji M, Sampalis JS, Becker A. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 6;10(1):21,2014.
17. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal.* 181(9):E181-E190,2009.
18. Oneř U, Sapan N, Somer A, Diřci R, Salman N, G ler N et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy.* 52(5):570-5,1997.
19. Bozek A, Warkocka-Szolytysek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma.* 49(5):530-4,2012.

20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
21. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e. McGraw-Hill Education. 2015.
22. Belhassen M, de Pouvourville G, Laforest L, Brouard J, de Blic J, Fauroux B et al. Effectiveness of Montelukast on asthma control in infants: methodology of a French claims data study. *BMC Pulm Med.* 2;15:51,2015.
23. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10. (200):1-203,1999.
24. Winer RA, Qin X, Harrington T, Moorman J, Zahran H. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey--United States, 2006-2008. *J Asthma.* 49(1):16-22,2012.
25. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med.* 26;326(13):862-6,1992.
26. Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, Asher MI, Clayton T, Robertson CF, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *International Journal of Epidemiology.* 37:573–582,2008.
27. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest.* 130(1 Suppl):4S-12S,2006.
28. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol.* 4: 263,2013.
29. Fish JE, Peters SP. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 104:509-16,1999.
30. Grammatikos AP. The genetic and environmental basis of atopic diseases. *Ann Med.* 40(7):482-95,2008.
31. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax.* 55(Suppl 1):S2–S10,2000.

32. Saetta M, Turato G. Airway pathology in asthma. *European Respiratory Journal*. 18: 18s-23s,2001.
33. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon*. 23, 84–113,2003.
34. Shifren A, Witt C, Christie C, Castro M. Mechanisms of Remodeling in Asthmatic Airways. *J Allergy (Cairo)*. 2012:316049,2012.
35. Holloway JW, Beghe' B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. Volume 29, pages 1023–1032,1999.
36. Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child*. 55(5): 354–357,1980.
37. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy?. *Thorax*. 54(3):268-72,1999.
38. Martinez FD. Viruses and Atopic Sensitization in the First Years of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 162. pp S95–S99, 2000.
39. Laprise C, Boulet L. Asymptomatic Airway Hyperresponsiveness: A Three-year Follow-up. *AM J RESPIR CRIT CARE MED*. 156:403–409,1997.
40. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, Yildirim S, Tuncer A, Adalioglu G. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy*. 61(7):869-77,2006.
41. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax*. 55(5): 424–431,2000.
42. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust*. 21;182(6):298-304,2005.
43. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 19;347(12):869-77,2002.
44. Herzog R, Cunningham-Rundles S. Pediatric Asthma: Natural History, Assessment and Treatment. *Mt Sinai J Med*. 78(5): 645–660,2011.

45. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 122(4):662-668,2008.
46. Lemanske RF. Viral infections and asthma inception. *J Allergy Clin Immunol.* 114(5):1023-6,2004.
47. Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 103(3):181-6,2009.
48. Busse WW, Lemanske Jr. RF, Gern JE. The Role of Viral Respiratory Infections in Asthma and Asthma Exacerbations. *Lancet.* 4; 376(9743): 826–834,2010.
49. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 163(2):429-36,2001.
50. Stephen S. The effects of in-utero tobacco-toxin exposure on the respiratory system in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 6:312–316,2006.
51. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 15 Suppl 16:4-5, 9-32,2004.
52. Brasier AR. Heterogeneity in Asthma. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 795. Springer Science, Business Media New York 2014
53. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc.* 111(2):258-68,2011.
54. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 115(6):1238-48,2005.
55. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy.* 30(5):615-27,2000.

56. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Scholtens S, Postma DS, Kerkhof M et al. Childhood diet and asthma and atopy at 8 years of age: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J.* 37(5):1060-7,2011.
57. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 141(4):1169-1179,2018.
58. Toklu HZ, Akıcı A, Uysal MK, Dülger G. Akılcı ilaç kullanımını sürecinde hasta uyuncuna hekim ve eczacının katkısı. *Türk Aile Hek Derg*14(3): 139-145,2010.
59. Wertheimer AI, Santella TM. Medication Noncompliance: What We Know, What We Need To Learn. *FABAD J. Pharm. Sci.* 28, 207-214,2003.
60. Weiss MC, Platt J, Riley R, Chewning B, Taylor G, Horrocks S et al. Medication decision making and patient outcomes in GP, nurse and pharmacist prescriber consultations. *Prim Health Care Res Dev.* 16(5):513-27,2015.
61. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2(4):323,2003.
62. Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L. Improving patient compliance with asthma therapy. *Respir Med.* 94(1):2-9,2000.
63. Cushing A, Metcalfe R. Optimizing medicines management: From compliance to concordance. *Ther Clin Risk Manag*3(6):1047-58,2007.
64. Dowell J, Hudson H. A qualitative study of medication-taking behaviour in primary care. *Fam Pract.* 14(5):369-75,1997.
65. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J.* 15(1):20-34,2006.
66. Antoniu SA. Descriptors of dyspnea in obstructive lung diseases. *Multidiscip Respir Med.* 5(3): 216–219,2010.
67. Tarasidis GS, Wilson KF. Diagnosis of asthma: clinical assessment. *Int Forum Allergy Rhinol.* 5 Suppl 1:S23-6,2015.

68. Ruppel GL, Enright PL. Pulmonary Function Testing. *Respiratory Care* January. 57 (1) 165-175,2012.
69. Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary Function Tests. *Ulster Med J.* 80(2): 84–90,2011.
70. Johnson JD, Theurer WM. A Stepwise Approach to the Interpretation of Pulmonary Function Tests. *Am Fam Physician.* 89(5):359-366,2014.
71. Amlani S, Nadarajah T, McIvor RA. Montelukast for the treatment of asthma in the adult population. *Expert Opin. Pharmacother.* 12(13):2119-2128,2011.
72. Sobieraj DM, Baker WL. Medications for Asthma. *JAMA.* 319(14):1520,2018.
73. Adachi M, Taniguchi H, Tohda Y, Sano Y, Ishine T, Smugar SS et al. The efficacy and tolerability of intravenous montelukast in acute asthma exacerbations in Japanese patients. *J Asthma.* 49(6):649-56,2012.
74. Ahmed S, Atia NN. Simultaneous determination of montelukast as sparing therapy with some inhaled corticosteroids in plasma of asthmatic patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 74 250– 256,2013.
75. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/89DHzUB1DYFzD.pdf>, (Erişim Tarihi: 12 Ekim 2018).
76. Poole JA. Asthma is a major noncommunicable disease affecting over 230 million people worldwide and represents the most common chronic disease among children. *Int. Immunopharmacol.* 23: 315,2014.
77. World Health Organization Asthma Statistics. <http://www.who.int/topics/asthma/en/>. (Erişim Tarihi: 23 Kasım 2018).
78. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 114(1):40e7,2004.
79. Baddar S, Jayakrishnan B, Al-Rawas OA. Asthma control: importance of compliance and inhaler technique Assessments. *J Asthma.* 51(4): 429–434,2014.

80. Accordini S, Corsico A, Cerveri I, Gislason D, Gulsvik A, Janson C et al. The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy*. 63(1):116-24, 2008.
81. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 82(5):341-6, 2006.
82. Kopel LS, Phipatanakul W, Gaffin JM. Social Disadvantage and Asthma Control in Children. *Paediatric Respiratory Reviews* 15 (2014) 256–263, 2014.
83. Coutinho MT, Kopel SJ, Williams B, Dansereau K, Koinis-Mitchell D. Urban Caregiver Empowerment: Caregiver Nativity, Child-Asthma Symptoms, and Emergency-Department Use. *Pediatric Emergency Care*. 34(9):636–640, 2018.
84. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 131(3):646–657, 2013.
85. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, for the Treatment of Persistent Asthma in Children Aged 2 to 5 Years. *Pediatrics*. Vol 108 / Issue 3, 2001.
86. Hon KLE, Leung TF, Leung AKC. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses?. *Drug Design, Development and Therapy*. 8:839-50, 2014.
87. Peters-Golden M, Henderson WR Jr: Leukotrienes. *N Engl J Med*. 357:1841–1854, 2007.
88. Zubairi AB, Salahuddin N, Khawaja A, Awan S, Shah AA, Haque AS et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral montelukast in acute asthma exacerbation. *BMC Pulm Med*. 13:20, 2013.
89. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 35(4):278-87, 2014.

90. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginasthma.org. (Erişim Tarihi: 27 Eylöl 2018).
91. Eisner MD, Lieu TA, Chi F, Capra AM, Mendoza GR, Selby JV, Blanc PD. Beta agonists, inhaled steroids, and the risk of intensive care unit admission for asthma. *Eur Respir J.* 17:233–40,2001.
92. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Pritchard A, Corin A, Helm C et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clinical & Experimental Allergy.*43(10):1144-51,2013.





T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.43585
Konu : Etik Kurulu Kararı

21/11/2017

Sayın İlker Ozan KARABAĞ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Montelukast Sodyum İçeren Preparatlarda Hasta Uyuncunun Ölçülmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.11.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 35CE1BD7XE kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



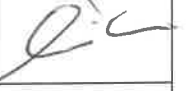

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Montelukast Sodyum İçeren Preparatlarda Hasta Uyuncunun Ölçülmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İlker Ozan Karabağ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kocaeli			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	18.10.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.10.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 468	Tarih: 10/11/2017				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İlker Ozan	Soyadı	KARABAĞ
Doğum Yeri	Erzurum	Doğum Tarihi	11.11.1988
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	31906694468
E-mail	iokarabag@gmail.com	Tel	0507 593 8828

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2011
Lise	Edremit Anadolu Lisesi (Balıkesir)	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1.Eczacı / Mesul Müdür	Ozan Eczanesi (Kocaeli)	2013-Devam	
2.Tedarik Zinciri Uzmanı	Ejder Kimya	2012-2012	
3.		-	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	orta	orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
73,75 (2012)	71,25 (2011)							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil

Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	87,771	88,553	72,898
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Paket Programları	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin