



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

**OMALİZUMAB (ANTİ - IG E) TEDAVİSİNİN HİPEREOZİNOFİLİK OLAN VE
OLMAYAN ALERJİK ASTIMLI HASTALARDA ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2020



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

**OMALİZUMAB (ANTİ - IG E) TEDAVİSİNİN HİPEREOZİNOFİLİK OLAN VE
OLMAYAN ALERJİK ASTIMLI HASTALARDA ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Dane EDİGER

BURSA - 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv-v
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	44
BULGULAR	46
TARTIŞMA VE SONUÇ	56
KAYNAKLAR	62
TEŞEKKÜR	73
ÖZGEÇMİŞ	74

ÖZET

Astım çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve birçok mediatörün rol aldığı kronik, inflamatuvar bir hava yolu hastalığı olup havayollarının yeniden yapılanmasına (remodeling), mukus aşırı sekresyonuna, havayolu aşırı duyarlılığına ve bronkospazma neden olmaktadır.

Astımlı hastada gelişen Tip 2 inflamasyon; Thelper2 ya da Tip 2 ILC hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak salınan IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 gibi sitokinlerin yer aldığı, allerjenlere cevap olarak B lenfositler aracılığı ile spesifik IgE üretiminin olduğu ve/veya eozinofillerin yoğun olarak rol aldığı hava yolu inflamasyonudur.

Optimum tedaviye rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan ağır astımlıların fenotiplendirilmesi ve atopik ise Anti-IgE, hipereozinofilik ise Anti-IL-5 verilmesi önerilmektedir. Her iki biyolojik ajana da uygun olan overlap hastalarda bu iki biyolojik ajandan hangisinin seçileceği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; kontrolsüz ağır alerjik astımlı hastalardaki omalizumab tedavisinin güvenlik ve etkinliğinin yanında, omalizumabın hipereozinofilik olan ve olmayan astımlılardaki etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları İmmunoloji Alerji Polikliniği'nde omalizumab tedavisi alan ağır alerjik astımlı 116 hasta dahil edildi. Tümü atopik olan hastalar eozinofil sayısına göre 300 altı ve 300 üzeri olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Omalizumab tedavisi ile hastaların atak sayılarında anlamlı azalma, AKT skorlarında anlamlı yükselme saptandı. Eozinofil sayısı<300 olan hasta grubunda FEV1 düzeyindeki yükselme anlamlı bulunmaz iken, eozinofil sayısı≥300 olan hasta grubunda FEV1 düzeyinde anlamlı yükselme saptandı. Her 2 grupta da PEFmetre değerlerinde anlamlı yükselme görüldü. Omalizumabın 4. ayında atak sayılarındaki düşme ile spirometri değerlerinde ve AKT skorlarındaki yükselme her iki grupta benzer bulundu.

Çalışmamızda; omalizumabın hipereozinofilik overlap hastalarda eozinofili düşük olanlar kadar etkili olduğu sonucuna ulaştık.

Anahtar kelimeler : Astım, eozinofil, omalizumab, atak

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF OMALIZUMAB (ANTI - I G E) TREATMENT IN PATIENTS WITH HYPEREOSINOPHILIC AND NORMOEOSINOPHILIC ALLERGIC ASTHMA

Asthma is an inflammatory airway disease involving various inflammatory cells and many mediators; which causes reorganization of airway (remodeling), mucus hypersecretion, airway hypersensitivity and bronchospasm.

Type 2 inflammation that develops in an asthmatic patient contains cytokines such as IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 which are released due to the activation of Thelper 2 or Type 2 ILC cells, specific IgE is produced by B lymphocytes in response to allergens and / or eosinophils are heavily involved.

Severe asthmatics who do not have sufficient clinical response despite optimum treatment should be phenotyped. They are recommended to be given Anti-IgE if they are atopic and Anti-IL-5 if they are hypereosinophilic. In overlap patients who are suitable for both biological agents, there is not enough data for the selection of the agent.

Our aim in this study is to find out the reliability and effectiveness of omalizumab therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma. Furthermore, we compare the effects of omalizumab in hypereosinophilic and normoeosinophilic asthmatics. In this study, 116 patients from Uludağ University Medical Faculty Chest Diseases Immunology Allergy Outpatient Clinic with severe allergic asthma who received omalizumab treatment were included. Patients who are all atopic, were divided into two groups according

to the number of eosinophils below and above 300, respectively. With omalizumab treatment, a significant decrease in the number of attacks and a significant increase in AKT scores were found. In the patients with the eosinophil number less than 300, the increase in FEV1 level was not found to be significant. However, a significant increase in FEV1 level was found in the patients with eosinophil number larger than 300. In both groups, significant increase was observed in the PEFmeter values. In the 4th month of omalizumab treatment, the decrease in the number of attacks as well as the increase in spirometry values and ACT score were found to be similar in both groups.

Our work concludes that omalizumab is as effective in hypereosinophilic overlap patients as in those with low eosinophilia.

Keywords: Asthma, eosinophil, omalizumab, attack

GİRİŞ

I. Astım Tanımı

Astım çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve birçok mediatörün rol aldığı karakteristik fizyopatolojik değişikliklerle seyreden, kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (1). Astımda görülen kronik inflamasyon havayollarının yeniden yapılanmasına (remodeling), mukus aşırı sekresyonuna, havayolu aşırı duyarlılığına ve bronkospazma neden olmaktadır (2).

Öyküde hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi zaman içinde yoğunluk olarak değişen solunum semptomlarının bulunmasının yanı sıra değişken bir ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması vardır (3). Şiddetli astım hastalarının semptomları yoğun tedaviye rağmen önlenememekte, kronik inflamasyon sıklıkla akut inflamasyon epizodları ile bölünmekte ve bu da astımın alevlenmesine yol açmaktadır. Astım hastalarının hastaneye yatışının en sık nedeni alevlenmelerdir ve ataklar hastaların yaşam kalitesinde önemli kayıplara neden olmaktadır (4-6).

II. Epidemiyoloji

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde astım görülme sıklığı açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur (7).

Astım son yıllarda çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın hale gelmiştir. Son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken, yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu göstermiştir (8). Bu durumun sebebi, bu çalışmalarında kullanılan astım tanı kriterlerinin ve mevcut tanıyı doğrulama stratejilerinin aynı olmaması veya çevresel farklılıklar (kentsel-kırsal) olabilir (8, 9).

Ülkemizde doktor tarafından tanı konmuş astım sıklığı erişkinlerde %3,1-9,4, çocuklarda %2,8-9,8 olarak bulunmuştur. Bu değerler her 12-13 erişkinden ve 7-8 çocuktan birinin astım hastası olduğunu göstermektedir (10). Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Yapılan bir çalışmada astım prevalansının kırsal kesimde daha sık olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin biomass maruziyeti ve çocukluk çağı solunum sistemi enfeksiyonu sıklığının yüksek olması olabileceği vurgulanmıştır. Fakat yine de belirtilmelidir ki 'hijyen hipotezi' olarak tanımlanan hipoteze bakıldığında kırsal çevre ve mikropların alerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (11-16).

Dünya çapında gerçekleşen her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (17). Astıma bağlı ölümlerin çoğu önlenbilir nedenlere bağlıdır. Ülkemizde 2000 yılında yapılmış olan Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasında hastalık yüğü sıralamasında astımın %1,3 ile kentsel alanda on dördüncü sırada, kırsal alanda ise %1,1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı görülmüştür (18). Geçtiğimiz 20 yılda astım nedeni hastaneye yatış ve ölümlerin azaldığı, astım nedeni ölümlerin çoğunluğunun düşük ile orta-düşük düzeyde geliri olan ülkelerde görüldüğü bildirilmiştir (19, 20).

Özetle astım sağlıkta önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde, farklı ırklarda ve yaşlarda sıklığı değişebilmektedir.

III. Risk Faktörleri

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir. Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (21).

III.A. Kişisel Faktörler

III.A.1. Genetik

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair çok sayıda veri bulunmaktadır. Anne ya da babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e çıkmaktadır (22).

III.A.2. Obezite

Obezite tek başına astım riski ve prognozunda etkili bir faktördür (22). Astım, vücut kitle indeksi >30 kg/m² olanlarda daha sıklıkla gözlenmektedir ve daha güç kontrol edilmektedir. Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırıldıklarında solunum fonksiyonları daha düşük ve komorbid hastalıkları daha fazla bulunmuştur (23).

III.A.3. Cinsiyet

On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık iki kat fazla olarak bulunmuştur (24, 25). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülmektedir (24).

III.B. Çevresel Faktörler

III.B.1. Allerjenler

Ev tozu akarları, küf ve hamam böceği allerjenleri erişkin astımı için önemli risk faktörleridir. Ayrıca polen duyarlılığı özellikle de *Parietaria* polen duyarlılığı erişkin astımı için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (26).

III.B.2. Mikrobiyata

Genel olarak üst hava yollarında daha fazla, alt solunum yollarında ise daha az bakteri olduğu düşünülse de genetik bazlı çalışmalarla birlikte alt hava yolu mukozasında da pek çok çeşitte mikroorganizma tespit edilmiştir. Alt solunum yolu mikrobiyotası ve astım ilişkisini araştıran çalışmalar özellikle *Proteobacteria* ailesine ait bakterilerin astım patogeneğinde etkili olabileceğini göstermiştir (27).

III.B.3. İnfeksiyonlar

Yapılan birçok çalışma hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir (28). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV infeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı infeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğini savunmuştur (29, 30). Astımdaki 'hijyen hipotezi' de erken çocukluk döneminde infeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini 'nonallerjik' yola kanalize edeceğini ve astım ile birlikte diğer allerjik hastalıkların riskini de azaltabileceğini ileri sürmüştür (24).

III.B.4. Sigara

Sigara dumanına maruziyet astım riskini arttırmaktadır. Sigara içen astımlılarda içmeyenlere göre astım kontrolünü sağlamak daha güçtür (22). Sigaranın hava yollarındaki inflamasyonu artırması, inhaler ve sistemik steroidlere direnç gelişimine yol açmasının astım kontrolünü bozmada etkili olduğu savunulmaktadır (22, 31).

III.B.5. İç ve dış ortam kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği, astım gelişiminde ve astım semptomlarının ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür(22). Çoğu kirlenici, iç ortam havasında dış ortama göre daha fazla bulunmaktadır. İç ortam hava kirliliği tütün ve biomassdan kaynaklanan duman ve buharlar, pestisid ve çeşitli ev malzemeleri, bina yapımında kullanılan asbest ve formaldehid gibi maddeler, küf, ev tozu akarları, hamam böceği ve endotoksinler gibi pek çok farklı kaynak sonucu oluşmaktadır (32). Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olduğu bilinmektedir (7).

III.B.6. Diyet

Yapılan çalışmalarda hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hisli solunum görüldüğü saptanmıştır (33, 34). Hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa yol açığı ileri sürülmektedir (34). Ancak randomize kontrollü çalışmaların sonuçları astım gelişimini önlemek ve astım semptomlarını iyileştirmek için çocuk ve erişkinlerde diyetle ek antioksidan alımını destekler sonuçlara sahip değildir.

III.B.7. Mesleki Faktörler

Üç yüzden fazla maddenin mesleki astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi ileri derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu yanıtını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (35).

Astım endüstrileşmiş ülkelerdeki en yaygın mesleki solunum sistemi hastalığı olup, mesleki duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık olarak %10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (35).

Mesleksel astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücreyel) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır (36). Hastalığın ortaya çıkması için gerekli maruziyet dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir.

IV. Patogenez

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu devamlıdır. Hava yolu inflamasyonuna, hava yolu düz kasları ve subepitelyal lamina retikularisin kalınlaşması, hava yolu duvarında matriks birikimi, mikrodamarlarda ve sinir ağlarında artış, artmış submukozal bezler ve mukoza metaplazisi eşlik eder (10).

Mukus tıkaçları astımlı hastaların hava yollarında daha fazla tıkanmaya neden olur [4]. Hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak hava yolu duvarı kalınlaşır (16). Goblet hücre hiperplazisi ve hipertrofisi, T yardımcı hücre tip 2 (Th2) inflamasyonunun bir sonucudur. IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisiyle epitelyal hasar ve stresten sorumlu epitelyal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri salgınır (16).

IV.A. İnflamatuar Hücreler

Temel olarak inflamasyonda etkili olan hücreler eozinofiller olmakla birlikte, hava yolu inflamasyonunda mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofaj, natural killer T (NKT) hücreleri, Th2 lenfositleri ve nötrofiller de rol alır (7).

IV.A.1. Mast Hücreleri

Bronkokonstrüktör mediyatörlerin (histamin, sisteinil lökotrienler, prostoglandin D2) salınımına sebep olurlar. Bu hücreler allerjenler tarafından yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı ile aktive edilirler. Ayrıca egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyonda olduğu gibi ozmotik uyarılarla da indüklenebilirler. Hava yolu düz kas hücrelerinde artmış mast hücreleri hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Astımda mukozal mast hücreleri sadece sayısal olarak artmaz, granül salgılanmasını da artırır (7).

IV.A.2. Eozinofiller

Astımda hem büyük hem de küçük hava yollarındaki bronşiyal epitel ve submukoza eozinofiller tarafından infiltridir. Eozinofiller hava yolu epitel hücrelerine zarar verebilecek çeşitli proteinlerin salınımına sebep olurlar. Eozinofilik inflamasyon, TGF- β ekspresyonunun artması ve kalınlaşmış bir lamina retikularis gibi hava yolu remodeling belirteçleri ile ilişkilidir.

Eozinofillerin hedef dokuda toplanmaları bazı sitokin ve kemokinlerin etkileşimleri sonucu gerçekleşir. İçerdikleri majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO) ve eozinofil kökenli nörotoksin özellikle solunum yolu için toksiktir ve epitelde dökülmeye neden olur. Damar geçirgenlikte artış, düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisi, mukus bezlerde hipertrofi yapan sisteinil lökotrienlerin de kaynağı eozinofillerdir. Ayrıca ekstrasellüler matriks yıkımına yol olan matriks metalloproteazlarını sentezlerler.

Eozinofiller, parasempatik sinirler ve asetilkolin salınımı ile etkileşimler yoluyla bronş hiperreaktivitesine de katkıda bulunur.

İnsan çalışmaları, eozinofillerin patojen uyarıma (stafilokok enterotoksin B) yanıt olarak Th1 ve Th2 sitokin sekresyonunu (IL-5, IL-13, IFN- γ) düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Eozinofil sadece astımlı hava yolunda bir efektör hücresi değil, aynı zamanda hava yolunun durumuna tepki verir ve enflamatuar yanıtın Th1 ve Th2 evrimini etkiler. Ayrıca büyüme faktörlerinin salınımında ve hava yolunun yeniden yapılanmasında da rol oynadıkları düşünülmektedir (7).

IV.A.3. T Lenfositler

IV.A.3.a. CD8+ T hücreler (Sitotoksik T hücreler)

Sitotoksik T lenfositler, antijen sunan hücrelerin ve hedef hücrelerin yüzeylerindeki MHC-I ile birleşmiş antijenleri kendilerinde bulunan TCR'ler yardımı ile tanıyarak uyarılırlar. Bu uyarımdan sonra sitotoksik T lenfositleri, perforin sentezlerler, hedef hücrenin yüzeyinde oluşan boşluklardan girerek hücrenin DNA'sını tahrip ederler. CD8 hafıza T hücrelerin, hava yolu hiperreaktivitesini ve Th2 inflamasyonunu azalttığı bildirilmiştir (37). Bu nedenle, Th2 yanıtın önlenmesinde hava yolunda bulunan CD8+ hafıza T hücreler önemli rol alır.

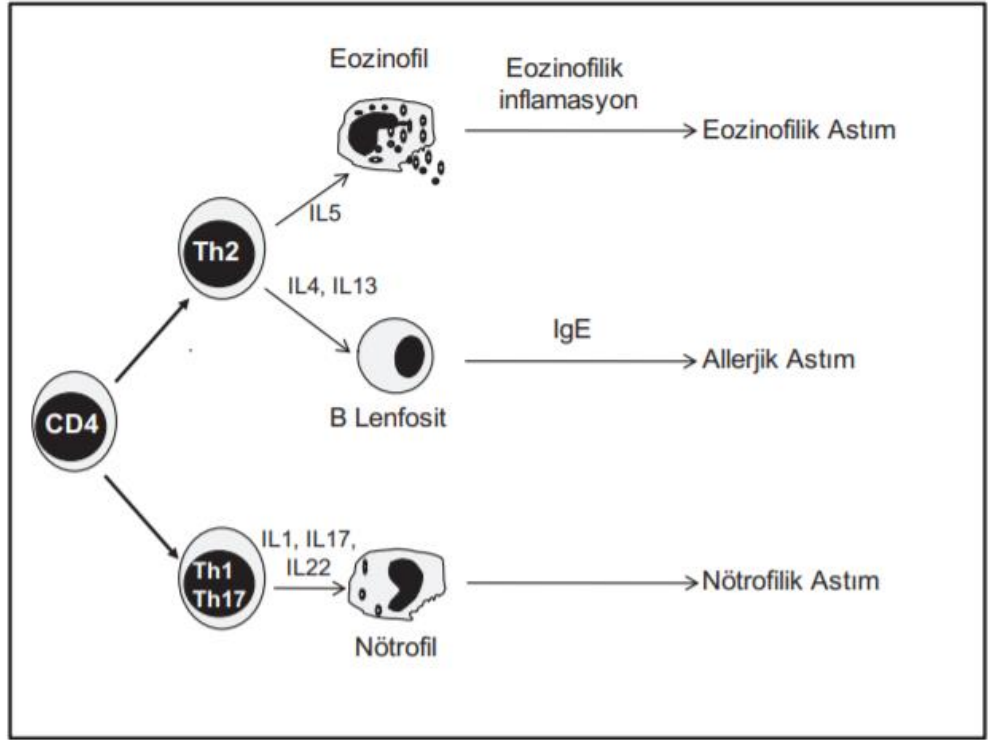
IV.A.3.b. CD4+ T hücreler (T helper hücreler)

IV.A.3.b.(1). T helper 1 hücreler

Naif T hücrelerin Th1 hücre yönünde gelişiminden IFN- γ sorumludur IFN- γ , antijen sunan hücrelerden IL-12 salınımını artırır, böylelikle Th1 farklılaşmasını hızlandırır (38).

IV.A.3.b.(2). T helper 2 hücreler

Th2 lenfositler salgıladıkları sitokinler ile astım oluşumuna öncülük ederler. Bu sitokinler IL-4, IL-5 ve IL-13'tür. IL-4, naif T helper hücrelerde GATA-3 ekspresyonunu artırır ve allerjen spesifik Th2 hücrelerin ekspansiyonunda rol alır, B hücre farklılaşmasında görevlidir. Ayrıca IgE aracılı allerjik reaksiyonda da temel rol oynar. IL-5, eozinofillerin farklılaşması, inflamasyon alanına gelmesi ve aktivasyonu üzerine etkilidir. IL-13, esas olarak hava yolu epitel hücrelerini ve düz kas hücrelerini etkileyerek mukus hipersekresyonu, subepitelal fibrozis ve hava yolu hiperreaktivitesine neden olur (39). IL-4 ve IL-13 B hücre spesifik IgE sentezlerler.



Şekil-1: Astımda rol alan hücreler

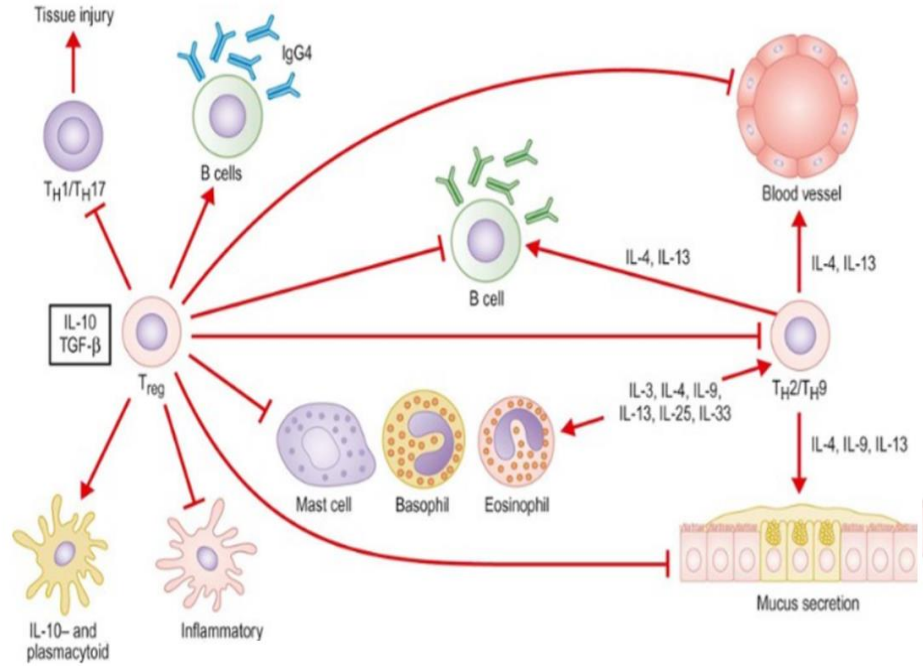
IV.A.3.c. Regülatör T hücreler (Treg hücre)

Treg hücrelerinin temel fonksiyonu bağışıklık yanıtının gerekmediği zamanda baskılanmasını sağlamaktır. Bu mekanizma özellikle otoimmün yanıtların baskılanmasında ve enfeksiyon sonrasında patojen mikroorganizmanın temizlenmesinde önemlidir.

İmmünolojik duyarlılığın azaltılması ve alerjen toleransının indüklenmesi Treg'lere bağlanmıştır. Doğal olarak oluşan Treg'ler, IL-10 ve TGF- β salgılayarak alerjik yolları etkiler. Th1, Th2 ve Th17 hücrelerinin doğrudan inhibisyonu, alerjene spesifik IgE'nin baskılanması ve IgG4'ün indüklenmesi, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin inhibisyonu, hedef dokuya efektör T hücre göçünün önlenmesini gerçekleştirirler.

Allerjen immünoterapi (AİT) sonrası Treg hücrelerin indüklenmesi ile IL-10 ve TGF- β düzeylerinde artış, allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişme (IgE'de azalma, koruyucu tipte blokan IgG4 antikorlarda artış gibi) ve mast hücresi, bazofil ve eozinofillerin sayısal ve fonksiyonel olarak baskılanması meydana gelir (40). Başarılı bir allerjen-spesifik immünoterapinin esas amacı, allerjik enflamasyonun üstesinden gelebilmek için allerjenle karşılaşıldığında sağlıklı kişideki benzer T hücre toleransının oluşturulmasıdır (41).

Treg hücrelerin astım ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Atopik hastalıklarda, allerjene karşı Th2 yanıt supresyonunun hem CD25^{hi}FoxP3⁺ hem de IL-10 üreten hücrelerin eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (42). Astımlı hastalarda Treg hücre fonksiyonlarının artışı Th2-ilişkili inflamasyonu kontrol altına alabilir. Th2 hücrelerindeki artış Treg hücrelerindeki azalmaya bağlı olabilir (7).



Şekil-2: Astımda treg hücrelerinin rolü

IV.A.4. Dendritik Hücreler

Hava yollarına giren allerjen dendritik hücreler veya solunum epitel hücresi tarafından tutulup ve antijenik yapısı işlenerek hücre yüzeyinde MHC Klas II molekülleri ile ve IL-1 salgılayarak CD4(+) T lenfositlerine sunulur. CD4(+) T lenfositlerinde bulunan CD3/TCR kompleksi ile tanınır, IL-2 salınımı olur ve naif T hücrelerden T helper 2 (Th 2) yönünde çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar (7).

IV.A.5. Makrofajlar

Düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla allerjenler tarafından aktive edilerek inflamatuvar mediyatörlerin salınımına sebep olurlar (7).

IV.A.6. Nötrofiller

Ağır astımlıların ve sigara içen astımlıların balgamlarında ve hava yollarında artmış sayıda bulunurlar. Bu hücrelerin patofizyolojik rolleri belirsizdir. Glukokortikoid tedaviye bağlı olarak da sayıları artabilir (7).

IV.A.7. Tip 2 Innate Lymphoid Cells (ILC)

Son zamanlarda doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC) olarak adlandırılan, yeniden düzenlenmiş antijen reseptörlerinden yoksun lenfoid hücre grupları tanımlanmıştır. Bu ILC popülasyonları, T hücreleri gibi paylaşılan fenotipik ve fonksiyonel özelliklere dayanarak üç gruba ayrılabilir.

Tip 1 ILC, aktivasyon üzerine IFN- γ üretebilir.

Allerjenler, toksik ajanlar, iritanlar ve virüsler ile epitel hasarı sonrası solunum yolu epitelinden salınan Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), IL-33, IL-25 gibi sitokinler hem Th2 hem de tip 2 ILC'yi uyararak bu inflamasyonun bir parçasını oluştururlar. Tip 2 ILC, IL-25, IL-33 ve TSLP stimülasyonuna yanıt olarak IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretir. Tip 2 ILC'nin mukoza ortamını sitokin salınımı ve kemokinlerin indüksiyonu yoluyla kontrol ettiği gösterilmiştir. (Şekil-1).

Tip 3 ILC, IL1 β ve IL-23'e yanıt olarak IL-17, IL-22 ve IFN- γ üretir (43).

IV.B. Hava Yolu Yapısal Hücreleri

Epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (7).

IV.B. 1. Hava Yolu Epitel Hücreleri

Kemokinler, lipid mediyatörler ve sitokinlerin salınımını sağlarlar. Virüsler, allerjenler ve hava kirleticileri, epitel hücreleri ile etkileşim halindedir. Bronşiyal epiteldeki hasar, kronik astımın tipik göstergesidir. Epitelyal hasar bazal hücrelerden kolumnar hücrelerin ayrılmasına neden olur. Epitelyal hasar, ekzojen kirleticiler ve oksidanlar gibi çevresel ajanlar, alerjenler ve solunum virüsleri ile meydana gelebilir.

Astımlı hastaların balgamlarında 'Creola cisimcikleri' olarak bilinen deskuame epitel hücreleri atılır (44).

Hasarlı havayolu epitelinin proallerjenik TSLP salımı, TH2 lenfositlerin ekspansiyonunu artırır.

IV.B.2. Hava Yolu Düz Kas Hücreleri

Benzer inflamatuvar proteinlerin epitel hücrelerine salınımında rol alırlar (44).

IV.B.3. Endotel Hücreleri

İnflamatuvar hücrelerin dolaşımdan çıkıp hava yolunda toplanmalarını sağlarlar (44).

IV.B.4. Fibroblast ve Miyofibroblastlar

Hava yolu yeniden yapılanmasında rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretirler (44).

IV.B.5. Hava Yolu Sinirleri

Kolinerjik sinirler hava yolundaki refleks tetikleyiciler aracılığıyla aktive olabilir, bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonuna yol açabilirler. İnflamatuvar uyarılarla aktive olan duyuşal sinirler, refleks değişikliklere, öksürük ve göğüs sıkışması gibi semptomlara ve inflamatuvar nöropeptidlerin salınımına sebep olabilir (44).

IV.B.5.a. Nörotransmitterler

Substans P ve nörokinin A sinir uçlarından salınarak nörojenik inflamasyonu başlatır. Böylelikle düz kas kontraksiyonuna, sekresyonlarda ve mukosilyer klirenste artışa, vasküler permeabiliteyi arttırarak ödem oluşumuna yol açar. Substans P epitelden PG E2'nin salınımını arttırır, mast hücre ve eozinofil degranülasyonuna, makrofaj ve monositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve nötrofillerin kemotaksisine neden olur. Astımda mukoza hasarı sonucu nörokininlerle uyarılan bronş düz kası kasılarak mukus salgısı artar, ödem ortaya çıkar (45).

IV.C. Mediyatörler

Astım patogeneğinde rol alan mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1b, TNF- α , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (7).

IV.C.1. Kemokinler

Hava yolu epitel hücreleri tarafından salınırlar, inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünde rol alırlar (7,44).

IV.C.2. Sisteinil-Lökotrienler

Mast hücreleri ve eozinofillerden salınan pro-inflamatuvar ve bronkokonstriktör mediyatörlerdir (7,44).

IV.C.3. Sitokinler

Astımda inflamatuvar yanıtı oluştururlar ve hastalık şiddetini belirlerler. IL-1b ve TNF- α inflamasyonda; GM-CSF eozinofillerin yaşam süresinin uzamasında, IL-5 eozinofillerin farklılaşmasında, IL-4 Th2 farklılaşmasında, IL-13 IgE oluşumunda gerekli sitokinlerdir (7,44).

IV.C.4. Histamin

Mast hücrelerinden salınır. Bronkokonstrüksiyon ve inflamasyona katkıda bulunur (46).

IV.C.5. Nitrik Oksit (NO)

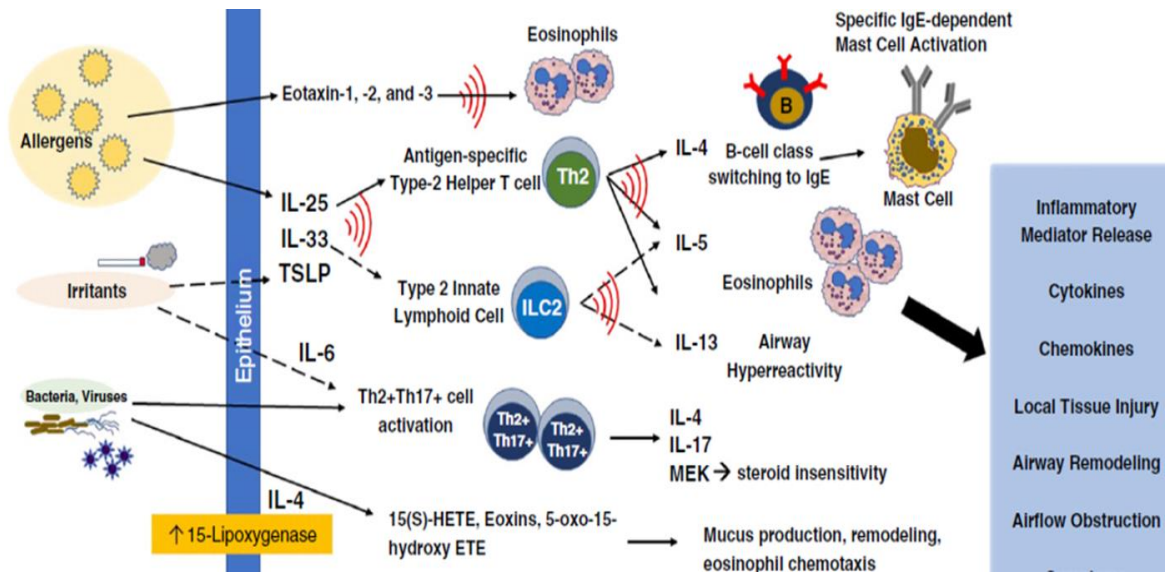
Potent bir vazodilatatördür (46). NO makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde yapılır. Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığı ile sentezlenir. NOS'un 2

formu vardır. Birinci formu cNOS (constitutive NOS) guanil siklazı aktive ederek bronş ve damar düz kas relaksasyonunu sağlar. İkinci formu iNOS (inducible NOS) TNF a, IFN g, IL-1, endotoksin gibi sitokinlerden sonra aktivasyon kazanır ve NO yapımı azalabilir. Astımlı hastalarda inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler ile NO sentezlenir bu da cNOS'un inhibisyonuna yol açıp bronkodilatatör yanıtı ortadan kaldırır (47).

Astımlılarda havayolu inflamasyonunun bir göstergesi olarak, ekshalasyon havasında ekshale edilen fraksiyone nitrik oksid (FeNO) düzeyleri artar. Bu artış solunum yolundaki epitel hücreleri ve makrofajlardaki iNOS'ların sentezinden ve aktivitesinden kaynaklanır (48). Glukokortikosteroidler ve lökotrien reseptör antagonistleri bu enzim aktivasyonunu ve dolayısıyla NO sentezini inhibe ederler. Artmış FeNO oranları astımı diğer kronik öksürük nedenlerinden ayırmada faydalıdır. FeNO değerleri yüksek olanlarda astım kontrolünün yetersiz olduğu söylenebilir. Bulgular tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve ilaç tedavisi değişikliğine yanıtın monitorizasyonunda kullanılabilir.

IV.C.6. Prostaglandin D2

Mast hücrelerinden salınan bir bronkokonstriktördür. Th 2 hücrelerinin hava yoluna göçünde rol oynar (46).



Şekil-3: Alerjik inflamasyonda rol alan sitokinler

IV.D. Hava Yolundaki Yapısal Değişiklikler

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar yanıtta ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan yapısal değişiklikler olmaktadır (49). Astımlı hastalarda subepitelyal bazal membran kalınlaşmıştır. Astımda hava yolu düz kaslarında hiperetrofi ve hiperplazi gibi yapısal değişiklikler meydana gelir. Bunun sonucunda bronş lümeni daralır. Aynı zamanda, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda da artış olur (7, 50).

IV.E. Fizyopatoloji

Semptomlara yol açan asıl olay hava yolu daralmasıdır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve mukus tıkaçları hava yolu daralmasına sebep olur. Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara yol açar (51).

Diğer yandan, Immunglobulin E (IgE) aracılı yanıtların da astımın fizyopatolojisindeki rolü iyi bilinmektedir (52). Astım hastalarının çoğunda alerjene spesifik IgE düzeyleri yüksek olup atopik bir yapı mevcuttur (53). Alerjik astımlı hastaların havayolları, yüzeyinde alerjen spesifik IgE bağlayan FcεRI receptorü içeren mast hücreleri ile infiltre durumdadır. Bu hücrelerin alerjenle bağlanması mast hücrelerinin degranülasyonuna ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olmaktadır. Bu mediatörler astımın alerjene karşı akut erken faz yanıtına ve bunun sonucu vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve düz kas kasılmasına neden olmakta ve ayrıca geç faz yanıtların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (54).

V. Klinik

Astım, sıklığı ve şiddeti zaman içerisinde değişebilen hışıltılı solunum, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlardan bir veya birkaçı ve değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı egzersiz, allerjen, iritanlar veya viral enfeksiyonlarla tetiklenir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilir. Hasta haftalar veya aylar boyunca semptomsuz olabileceği gibi yaşamı tehdit eden ataklar da yaşayabilir.

V.A. Anamnez

Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar görülür. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular, allerjen, viral enfeksiyonlar, ilaçlar (NSAİ) veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri ya da sabah erken saatlerde alevlenme göstermesi ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (55).

Hastanın çocukluk çağında ürtiker, besin allerjisi, rinit veya astım hikayesi olması erişkin dönemde astım gelişimi ihtimalini artırır. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanı koymaya yardımcıdır.

Hastalar rinit, polip, sinüzit, gastroözofageal reflü, ilaç allerjisi (özellikle analjezik) yönünden mutlaka sorgulanmalıdır. Allerjik rinit veya atopik dermatiti olan hastalar solunum semptomları açısından değerlendirilmelidir (10).

V.B. Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonu gösteren ekspiryumda uzama, hışıltı ve ronküslerdir (56). Hışıltı yalnızca zorlu

ekspirasyon ile duyulabilir. Şiddetli astım alevlenmelerinde de hava akımının aşırı derecede azalması sonucu sessiz akciğer denilen tablo oluştuğunda da hışıltı duyulmayabilir.

V.C. Astım Fenotipleri

Astımın demografik, klinik ve patofizyolojik özelliklerine göre tanımlanan kümelerine astım fenotipleri denir.

Önceleri ekstrensek (allerjik) ve intrensek (allerjik olmayan) astım şeklindeki fenotipik yaklaşıma zamanla erken-geç başlangıçlı astım, öksürükle seyreden astım, persistan hava akımı kısıtlanması ile seyreden astım, obezite ve astım, egzersiz astımı, noktürnal astım, aspirine duyarlı astım, premenstrüel astım, steroide dirençli/ bağımlı astım, brittle astım, meslek astımı gibi fenotipler eklenmiştir. Noktürnal ve egzersiz astımı tedavi görmeyen hastaların büyük çoğunluğunu oluşturur (57, 58).

Son yıllarda astım hastalarının klinik, demografik ve hava yolu inflamasyonu gibi çeşitli özellikleriyle oluşturulan farklı klinik fenotipler tanımlanmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla inflamatuvar fenotiplerle ilgilidir ve hava yollarındaki inflamasyon içeriğinin (eozinofilik, eozinofilik olmayan) kortikosteroidlere yanıtı belirleyebileceğini göstermiştir (59) Ağır astımlı hastalarda fenotipe dayalı tedavi yaklaşımları nedeniyle fenotiplenme daha fazla önem taşır. Bunun için hastaların inflamatuvar tipi değerlendirilerek tip 2 inflamasyon olup olmadığı araştırılır. Ağır astımlı hastaların %50'sinde tip 2 inflamasyon görülür. Tip 2 inflamasyonu değerlendirmede net bir ideal yöntem mevcut değildir. Balgam eozinofilisi, periferik kanda eozinofili, FeNO ve serum periostini arasında anlamlı ilişki bulunmuştur fakat bu belirteçlerin tip 2 inflamasyonu net olarak değerlendirmesi kusursuz değildir (57). Bununla birlikte astımın fenotipik sınıflamasının klinik yararını araştırarak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

V.D. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü

Astım, değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Dispnenin objektif ölçümü spirometre ile yapılır. Aynı hastada solunum fonksiyonlarındaki değişkenlik, tamamen normalden çok ağır

obstrüksiyona kadar değişebilir, aynı hastada farklı zamanlarda farklı ölçümler saptanabilir. Kontrol altında olmayan astımda solunum fonksiyonları tam kontrol altındaki hastaya göre daha büyük değişkenlik gösterir (60). Solunum fonksiyonlarının ölçümü hava yolu kısıtlamasının ağırlılığını, reverzibilitesini, değişkenliğini ve hava yolu aşırı duyarlılığını göstererek, astımın hem tanısında hem de tedavi ve takibinde kullanılır. Hastalığın şiddeti arttıkça spirometre değerleri azalır öte yandan solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez.

Hava akım kısıtlamasını değerlendirmek için spirometre ile obstrüksiyonun gösterilmesi gerekir. Zorlu ekspiratuar akım birinci saniye (FEV1) ve zorlu ekspiratuar akım birinci saniye/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) değerleri, FEF25-75 ve PEFmetre ile ölçülen zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) ölçümlerinde düşmenin olması obstrüksiyonu gösterir. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaşı, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir.

V.D.1. Spirometrik İnceleme

İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlılığını belirlemek, tedavi izleminde ise hastanın en iyi değerlerini görmek için yapılır. Daha sonraki izlemlerinde rutin olarak yapılması önerilmemekle beraber semptomlar ortaya çıktığında tekrarlanabilir. FEV1/FVC oranının erişkinlerde 0,75-0,80, çocuklarda ise 0,90'ın altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasını gösterir. FEV1 değeri içinse ise genellikle %80 ve üstü normal olarak kabul edilmektedir.

Ciddi hava yolu darlığı olanlarda hava hapsi nedeniyle FVC değeri de azalabilir, FEV1/FVC oranı değişmeyebilir (7, 61). Bu nedenle astımda FEV1 ölçümü daha önemli bir parametredir.

V.D.1.a. Erken Reverzibilite

Astımın kesin tanısını koymada ve KOAH ile ayırıcı tanısında kullanılır. Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta agonist inhalasyonundan (200-400 µg salbutamol) 15-20 dakika sonra

FEV1'de bazal değere göre >%12 ve >200 mL, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir (7, 57).

V.D.1.b. Geç Reverzibilite

Derin obstrüksiyonu olan yada erken reverzibilitenin saptanamadığı bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 4 hafta uygun dozda inhaler steroid tedavisi ile ortaya çıkabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak tanımlanır (62).

V.D.2. PEF Ölçümü Takibi (Zirve Akım Hızı) ile Hava Yolu Değişkenliği

Hava yolu değişkenliğini saptamak için PEFmetre adlı taşınabilir ev tipi basit bir cihaz kullanılır.en az 2 hafta ölçüm yapılmalıdır. PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olduğu zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür (7). Günlük PEF değişkenliğini göstermenin yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak hesaplanmasıdır (Şekil-2). Günlük değişkenliğin erişkinlerde >%10, çocuklarda ise >%13 olması astım lehine kabul edilebilir (7). Değişken hava akımı kısıtlanmasının tedaviye başlamadan önce gösterilmesi önerilir, çünkü tedavi ile solunum fonksiyonları düzeldikçe değişkenlik azalabilir. Tedavi sırasında PEF değişkenliğinde artış veya değişkenliğin normale inmesini izlemeye de kullanılır.

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

Şekil-4: Günlük PEF değişkenliği formülü

V.D.2. Bronş Provokasyon Testleri ile Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi

Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük miktarlardaki irritanlara karşı aşırı bronkokonstriktif yanıt vermesi demektir.

Semptomların astımı düşündüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda; metakolin, histamin, adenozin, mannitol, allerjen veya egzersiz gibi uyaranlar ile bronş provokasyonu astım tanısının konmasına yardımcı olabilir (7, 61). Allerjen ile spesifik bronş provokasyon testi, mesleksel astım tanısı ve akademik araştırmalar için uygulanmaktadır. Yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceğinden rutin olarak kullanılmamaktadır (63). FEV1 beklenene göre $<70\%$ ise yapılması önerilmez (7).

Bronş provokasyon testlerinde kullanılan metakolin, bronş düz kaslarında kasılmaya neden olarak bronkokonstriksiyona yol açar. Test sırasında metakolin düşük dozlardan başlanıp giderek artan dozlarla hastaya inhale ettirilir. Duyarlılığı fazla olan hastalarda çok düşük dozlarda bronkospazm meydana gelebilir. Teste başlamadan bazal ve test süresinde seri solunum fonksiyon testleri ile FEV1 ölçülümü yapılır. Belirli oranda düşme saptandığında test sonlandırılır. Bazal FEV1'in 20% veya daha fazla düşmesine yol açan doz Provokatif Doz (PD20) veya Provokatif Konsantrasyon (PC20) olarak kabul edilir ve test sonlandırılıp hastaya bronkodilatör tedavi verilir. İnflamasyon ne kadar yoğunsa PD20 veya PC20 o kadar düşüktür. $PC20 > 16$ mg/ml ise hasta çok büyük olasılıkla astım değildir.

Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhale steroid kullanmayan bir hastada, astımı dışlatabilir. Öte yandan pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez (7, 61). Çünkü hava yolu aşırı duyarlılığı allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi, sarkoidoz veya KOAH gibi hastalıklarda da pozitif olabilir (7, 61). Özetle,

inhale steroid kullanmayan bir kişide negatif bronş provokasyon testi astım tanısını ekarte ederken, pozitif sonuç her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez.

V.E. İnflamatuvar Belirteçler

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için indükte balgamda eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir (7, 61). Ayrıca ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümlerinin de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabilmesi saptanmıştır (7, 64). Ancak maliyetin yüksek olması, sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle klinikte rutin kullanımı henüz önerilmemektedir.

V.F. Alerji Testleri

Astım ile allerjik rinit başta olmak üzere diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki bulunur. Bu nedenle tüm astımlı hastalarda ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılmalıdır. Astımda allerjik değerlendirme; ağır astımlı olgularda anti-IgE, hafif-orta astımlı olgularda AİT tedavisine karar verme açısından özellikle önemlidir. Anamnezinde alerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek test deri prick testidir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçlarıyla uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz. Atopik astımlı hastalarda en çok ev tozu akarlarına karşı duyarlılık görülür. Atopik duyarlılığın saptanması için prick test panelinde yer alması önerilen standart allerjenler; pozitif/negatif kontrol, çimen poleni, hububat poleni, ağaç poleni, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, kedi tüyü, yabancı ot-polen karışımı, aspergillus ve alternaria gibi küf mantarı allerjenleridir (63, 65).

Serum spesifik IgE ölçümü, atopinin değerlendirilmesi için kullanılabilir fakat pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Bununla birlikte koopere olamayan, yaygın cilt hastalığı veya anafilaksi öyküsü bulunan, antihistaminik tedavi kesilemeyen hastalarda tercih edilebilir (7). Serum total IgE ölçümünün atopi tanısında hiçbir değeri yoktur. Ancak astım kontrolü

sağlanamayan, ağır astım düşünülen ve anti-IgE tedaviye aday olgularda veya ABPA düşünülen olgularda total IgE ölçümü yapılması önerilir (55).

VI. Ayırıcı Tanı

Tablo-1: Yetişkin, Adölesan ve 6-11 yaş arası Astım Ayırıcı Tanısı (66).

Yaş	Hastalık	Semptom
6-11 yaş	<ul style="list-style-type: none"> Kronik üst hava yolu öksürük sendromu Yabancı cisim aspirasyonu Bronşektazi Primer silier diskinezi Konjenital kalp hastalığı Bronkopulmoner displazi Kistik fibrozis 	<ul style="list-style-type: none"> Hapşırma, öksürük, burun tıkanıklığı, Ani başlangıç, tek taraflı hırıltı Tekrarlayan enfeksiyonlar, öksürük Tekrarlayan enfeksiyonlar, öksürük Kardiyak üfürümler Erken doğum, doğumda başlayan semptomlar Aşırı öksürük ve mukus üretimi, gastrointestinal semptomlar
12-39 yaş	<ul style="list-style-type: none"> Kronik üst hava yolu öksürük sendromu Vokal kord disfonksiyonu Hiperventilasyon Bronşektazi, Kistik fibroz Doğuştan kalp hastalığı Alfa1-antitripsin eksikliği Yabancı cisim aspirasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Hapşırma, burun tıkanıklığı, öksürük Dispne, inspiratuar stridor Baş dönmesi, parestezi, iç çekme Prodüktif öksürük, tekrarlayan enfeksiyonlar, aşırı öksürük ve mukus Kardiyak üfürümler Ailede erken amfizem öyküsü Ani başlangıç
40+ yaş	<ul style="list-style-type: none"> Vokal kord disfonksiyonu Hiperventilasyon KOAH Bronşektazi Kalp yetmezliği İlaçla ilgili öksürük Parankimal akciğer hastalığı Pulmoner emboli Merkezi hava yolu tıkanıklığı 	<ul style="list-style-type: none"> Dispne, inspiratuar stridor Baş dönmesi, parestezi, iç çekme Öksürük, balgam, efor dispnesi, sigara öyküsü Prodüktif öksürük, tekrarlayan enfeksiyonlar Egzersiz dispnesi, noktürnal dispne, ortopne Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörü kullanımı Egzersiz dispnesi, kuru öksürük, çomak parmak Ani başlangıçlı nefes darlığı, göğüs ağrısı Bronkodilatörlere yanıt vermeyen nefes darlığı

VII. Astım Tedavisi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere düzenli olarak her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelteren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır (7).

VII.A. Kontrol Edici İlaçlar

VII.A.1. İn hale Steroidler

İnhale steroidler, astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Birçok çalışma, bu ilaçların astım semptomlarının, hava yolu aşırı duyarlılığının, hava yolu inflamasyonunun, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılmasında, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının artırılmasında etkinliğini göstermiştir (67, 68). İn hale steroidlerin klinik faydaları çoğu düşük doz ile görülür. Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır (69, 70). Kontrol sağlamak için, inhale steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhale steroide ikinci bir kontrol edici eklenmesi önerilir. Ancak, farklı fenotiplere göre değişiklik gösterse de, yüksek doz inhale steroid alan hastalarda ağır astım alevlenmeleri daha az görülmektedir (67).

İnhale steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyaz, ses kısıklığı (disfoni) ve öksürüktür (71). Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhale steroidlere bağlı oluşan sistemik yan etkiler ise ciltte ekimoz oluşumu, sürrenal bezlerin baskılanması ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır (72, 73).

VII.A.2. Uzun Etkili Beta2-Agonistler

Formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili inhaler beta2-agonistler 12 saatlik bronkodilatör etkiye sahip olup semptomları düzeltir ama hava yolu inflamasyonunu etkilemediği için tek başına kullanılmamalıdır. Inhaler steroidlerle birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterirler. Kardiyovasküler stimülasyon, çarpıntı, iskelet kası tremoru, baş ağrısı, taşifilaksi ve hipopotasemi gibi yan etkiler yapabilirler (74).

VII.A.3. İnhaled Steroid ve Uzun Etkili Beta2-Agonist

Kombinasyonları

Tek başına inhale steroid ile astım kontrolü sağlanamıyorsa, tedaviye uzun etkili beta2-agonist (UEBA) ile kombinasyon oluşturularak klinik bulgulara düzelme, astım ataklarında azalma görülür (75, 76). Klinik kontrol tek başına inhale steroid kullanımına kıyasla daha düşük bir inhale steroid dozuyla sağlanır.

VII.A.4. Lökotrien Antagonistleri

Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) montelukastın, bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil astım semptomları azalttığı, akciğer fonksiyonunda düzelme sağladığı ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir (77). Aspirine duyarlı hastalarda faydalı olabilirler. Orta ağır persistan astımlı hastalarda İKS dozunun azaltılmasına yardımcı olabilirler (78).

VII.A.5. Uzun Etkili Antikolinergik (Antimuskarinik) İlaçlar

Uzun etkili antikolinergik tiotropiumun, kontrol altında olmayan astımlılarda 4. ve 5. basamakta akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı, atak sayısını azalttığı gösterilmiştir. %2'den az hastada ağız kuruluğuna sebep olduğu bildirilmiştir (79).

VII.A.6. Teofilin

Diğerlerine kıyasla daha zayıf bir bronkodilatördür (80). Ağır astımlılarda diyafram kas kontraktilesini artırır. 4. ve 5. basamakta İnhaled steroidle kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir (81). En

sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma kardiyak aritmi, konvülfif nöbet olup hatta ölüm görülebilir.

VII.A.7. Oral Beta2-Agonistler

Kısa etkili oral beta2-agonistlerin inhale ilaç kullanamayan az sayıda hastada kullanılması uygun olabilir; ancak istenmeyen etki prevalansı daha yüksektir. Salbutamol ve terbutalinin yavaş salınımlı formlarını içerir. Yan etkileri kardiyovasküler stimülasyon (taşikardi), anksiyete ve iskelet kasında tremor olup inhale beta2-agonistlere göre daha sık görülür.

VII.A.8. Sistemik Steroidler

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda iki haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etki riski kullanımını kısıtlar. Astımda persistan hava yolu inflamasyonunu baskılayarak etki gösterirler. Sistemik yan etkiler osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, femur başı aseptik nekrozu, trunkal obezite, katarakt, glokom, deride stria oluşumu ve kolay morluk oluşumuna yol açan deri incilmesi ve kas zayıflığıdır. Uzun süreli sistemik steroid kullanan astım hastaları osteoporoz açısından önleyici tedavi almalıdır (82). Oral steroidlerin kesilmesi nadir de olsa adrenal yetersizliğe neden olabilir ya da eozinofilik granülomatöz polianjitis gibi altta yatan bir hastalığı ortaya çıkarabilir (83).

VII.B. Semptom Giderici İlaçlar

VII.B.1. Hızlı Etkili İnhalasyon Beta2-Agonistler

Beta2-agonistler, hava yolları düz kasları üzerinde bulunan beta2-adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyonu sağlarlar. Ayrıca; mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerin mediyatör salınımında inhibisyon, mukosilyer klerenste artış ve hava yolu ödeminde inhibisyon gibi etkileri de vardır. Astım alevlenmelerinde ve egzersiz sırasında oluşan bronkospazmı gidermek amacıyla kullanılırlar. Asla tek başına kullanılmaz, mortaliteyi arttırdığı görülmüştür. Hızlı etkili inhale beta2-agonistler yalnızca gerektiğinde ve gereken en düşük doz ve sıklıkta kullanılmalıdır. Ülkemizde bu gruba giren ilaçlardan salbutamol, terbutalin ve aynı zamanda uzun etkili bir beta2-agonist olan formoterol bulunmaktadır. Formoterol, yalnızca inhale steroidle

düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir. Kullanımın sıklaşması astım kontrolünde kötüleşme anlamı taşır ve tedavi yeniden düzenlenmelidir (7).

İlk kullanımlarda tremor ve taşikardi gibi yan etkiler görülebilir. Ancak bu etkilere hızla tolerans gelişir (7).

VII.B.2. Kısa Etkili Antikolinergikler

İnhale ipratropium bromid ülkemizde salbutamol ile kombine şekilde ya da tek bronkodilatör ilaç olarak bulunmaktadır. Bu kombinasyonun akut astım atağında akciğer fonksiyonlarında hızlı ve anlamlı düzelme ile birlikte atak nedeni hastaneye yatışta azalma sağladığı gösterilmiştir (84). Tek başına etkisi kombineye göre ya da yalnız salbutamole göre daha azdır. Prostatizm, akut dar açılı glokom, ağızda kuruluk ve acı tad bırakma gibi yan etkiler olabilir.

VII.B.3. Sistemik Steroidler

Sistemik steroidlerin kısa dönem ağır astım atakları için kullanımı acil başvurularını, hastaneye yatışlarını, morbiditeyi azaltmakta, acil tedavi sonrası nöksleri önlemektedir. Akut astımda sistemik steroidlerin etkisi 4-6 saat sonra görülmektedir. Atak şiddetine bağlı olarak 5 ile 10 gün arasındaki 40-50 mg prednizolon tedavisi verilebilir (85). Semptomlar azaldığında ve akciğer fonksiyonları düzeldiğinde oral kortikosteroid aniden kesilebilir, iki haftadan uzun kullanımda ise azaltılarak kesilmesi önerilir (86).

Kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi sırasında glukoz metabolizmasında bozulma, iştah artışı, sıvı retansiyonu, kilo alımı, yüzde dolgunlaşma (aydede yüz), uykusuzluk, peptik ülser ve femur başı aseptik nekrozu gibi yan etkiler görülebilir (7).

VII.B.4. İntravenöz Magnezyum Sülfat

Atak tedavisinde rutin olarak önerilmese de, inatçı astım ataklarında tek doz olarak 2 g (20 dakikadan uzun sürede infüzyon ile) uygulanmasının bazı hastalarda hastane yatışlarını engellediği gösterilmiştir. Bu hastalar arasında acilde ilk yapılan müdahaleye cevapsız, hipoksemik, FEV₁ değeri %25-30'dan az olan hastalar sayılabilir (87).

VII.C. Medikal Tedavi Dışı Uygulamalar

Kilo verme, sağlıklı beslenme, seçilmiş ve uygun olgularda alerjen spesifik immünterapi, bronş termoplastisi, bazı olgularda nefes alma egzersizleri, çevresel uyarıcılardan ve alerjenlerden kaçınma, yaşlı ve komorbiditeye sahip hastalarda aşılama, sigara maruziyetinin ortadan kaldırılması astımda medikal tedavi dışı uygulamalarda gözardı edilmemelidir (7). Bu uygulamalar açısından değerlendirirken unutulmaması gereken hiç şüphesiz doğru olguyu seçmek olacaktır.

VIII. Astım Kontrolü ve Tedavi İzlemi

Astımlı her hasta tedaviye başlanmadan önce veya tedaviyi izlerken ayrıntılı olarak astım kontrol düzeyi, tedavi uyumu, inhalasyon tekniği, komorbiditeler açısından değerlendirilmeli ve FEV 1 değerleri kaydedilmelidir (7). Astım kontrolü semptomların kontrolü ve gelecek risklerin önlenmesi olarak iki bileşenden oluşur.

Her aşamada hasta ile hekim arasında tam korelasyon sağlanması tedavi başarısına büyük katkı sağlayacaktır.

Astım tedavi hedeflerinde hastanın hastalığı ve ilaçları konusunda eğitimi, uzun dönemde iyi semptom kontrolü, atak risklerinin azaltılması, fiks hava yolu kısıtlılığı ve tedavi yan etkilerinin minimale indirilmesi vardır. İyi bir astım tedavisi hasta ile doktor arası işbirliğine dayanır. Mümkün olan her vizitte hastanın inhaler kullanma tekniği gözden geçirilmeli ve gerekirse hasta tekrar eğitilmelidir. Burada hastanın hastalığı ile farkındalığının düzeyi de ön plana çıkmaktadır (7).

VIII.A. Semptom Kontrolünün Değerlendirilmesi

GINA kılavuzu tarafından önerilen semptomların kategorik değerlendirilmesinin yanı sıra astım semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirilebildiği anket formları da mevcuttur. Semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirildiği formlar Astım Kontrol Testi (AKT), Astım

Kontrol Ölçeği (ACQ), Astım Tedavisi Değerlendirme Soru Formu (ATAQ) gibi anketlerdir.

Tablo-2: Semptom Kontrol Düzeyleri

Son 4 haftada hastanın semptomları			İyi kontrol	Yetersiz kontrol	Kötü kontrol
Haftada ikiden fazla gündüz semptomu	Evet	Hayır	Bunlardan hiçbirinin olmaması	Bunlardan 1-2'sinin olması	Bunlardan 3-4'ünün olması
Astım nedeniyle herhangi bir gece uyanma	Evet	Hayır			
Kurtarıcı ilaca haftada ikiden fazla gereksinim duyma	Evet	Hayır			
Astım nedeniyle herhangi bir aktivite kısıtlaması	Evet	Hayır			

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	<input type="text"/>
---------	---	------------	---	-------	---	---------	---	--------------	---	----------------------

2. Son 4 hafta 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	<input type="text"/>
------------------------	---	---------------	---	-----------------	---	-----------------	---	--------------	---	----------------------

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

Haftada en az dört gece	1	Haftada 2-3 gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5	<input type="text"/>
-------------------------	---	------------------	---	-----------------	---	------------------	---	--------------	---	----------------------

4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebülizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

Haftada en az dört gece	1	Haftada 2-3 gece	2	Haftada kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5	<input type="text"/>
-------------------------	---	------------------	---	-------------	---	------------------	---	--------------	---	----------------------

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	<input type="text"/>
---------------------------	---	---------------	---	--------------------	---	-------------	---	-------------------------	---	----------------------

Hasta toplam puanı:

Şekil-5: Astım kontrol testi

AKT Değerlendirme: Her sorunun cevabı ile ilişkili puanlar yazılır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur. AKT puanının 20 ve üzerinde olması astımın kontrol altında olduğunu düşündürür.

VIII.B. Gelecek Risklerin Değerlendirilmesi

Semptom kontrolü değerlendirilen hasta mutlaka ataklar, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri gibi gelecek riskler açısından da değerlendirilmelidir.

VIII.B.1. Astımda Atak Riskini Artıran Durumlar (7).

- Yetersiz semptom kontrolü
- Bir önceki yıl atak öyküsü olması
- Yüksek doz kortikosteroid ilaç kullanıyor olması (ayda >1 kutu)
- Yetersiz inhale steroid kullanımı
- FEV₁'in düşük olması (<%60)

- Sigara içimi
- Komorbiditeler (obezite, rinosinüzit vb.)
- Psikososyal sorunlar
- Gebelik
- Kan veya balgam eozinofilisi
- Astım atağı nedeniyle entübasyon veya yoğun bakıma yatış öyküsü
- Son 1 yılda ≥ 1 ağır atak varlığı

VIII.C. Tedavi Yanıtının İzlenmesi ve Tedavinin Düzenlenmesi

Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınınca kontrolün devamlılığını sağlamak için hasta yakın takip edilmelidir. İdeal olarak hastaların tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir. Bir alevlenmeden sonra ise 2-4 hafta sonra değerlendirilmesi önerilir (7).

VIII.D. Astımda Basamak Tedavisi

Basamak tedavisi; astım kontrol düzeyine göre tedavinin düzenlendiği ve ideal tedavinin uygulandığı bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan, atak riski olan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), en az 3 aydır semptom kontrolü sağlanan, atak riski olmayan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde düzenlenir.

Ancak basamak çıkmadan önce mutlaka aşağıda belirtilen durumlar gözden geçirilmeli ve düzeltilmelidir:

- Kuşku varsa tanının doğrulanması,
- Tedaviye uyumu,
- İnhaler ilaçların doğru kullanılması,
- Tetikleyiciler (irritanlar, allerjenler, sigara, ilaçlar),
- Komorbiditeler (obezite, GÖR, rinit, sinüzit, nazal polip, anksiyete, depresyon)
- Non-farmakolojik öneriler

VIII.D.1. Basamak Çıkma

Kullandığı tedavi ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atak riski olan hastalarda tedavide bir basamak çıkılır. Basamak çıkma üç farklı şekilde yapılabilir (7).

VIII.D. 1.a. Uzun Süreli Basamak Çıkma (en az 2-3 ay)

Tedaviye uyumu ve inhaler tekniğinin iyi olmasına, tetikleyicilerin ve komorbiditelerin düzeltilmesine rağmen kullandığı ilaçlarla kontrol sağlanamayan hastalarda bir üst basamağa çıkılır. Eğer 2-3 ay süreyle verilen yeni tedavi ile kontrol sağlanamaz ise diğer kontrol edici tedaviler denenir ya da uzman merkeze yönlendirilir.

VIII.D.1.b. Kısa Süreli Basamak Çıkma (1-2 hafta)

Viral solunum yolu infeksiyonları sırasında ya da mevsimsel allerjen maruziyeti dönemlerinde kontrol kaybı yaşanan hastalarda 1-2 hafta süreyle İKS dozu artırılır.

VIII.D.1.c. Günlük Ayarlamalar

Budesonid/formoterol ya da beklometazon/formoterol kombinasyonları ile idame ve kurtarıcı tedavi uygulanan hastalarda semptomlardaki değişikliklere göre hastalar kurtarıcı İKS/formoterol sayılarını artırılıp, azaltırlar. Günlük ayarlama idame tedavi dozunda değişiklik yapılmaz.

VIII.D. 2. Basamak İnme

Astım kontrolü sağlandıktan sonra tedavide bir basamak aşağı inilir. Basamak inmenin amacı semptom kontrolü sağlayan ve atakları önleyen minimum efektif dozu bulmak, böylece ilaç yan etkilerini ve tedavi maliyetini en aza indirmektir.

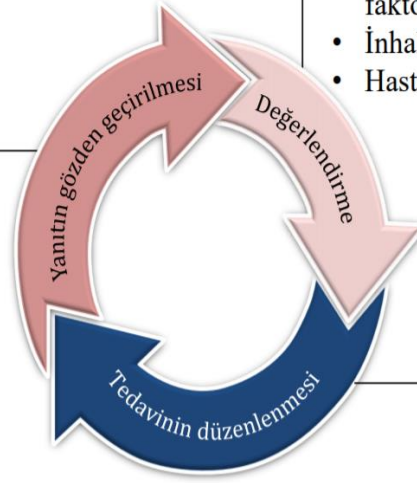
Kısa sürede hızlı basamak inme semptomlarda ve atak riskinde artışa neden olur. Basamak inilen hastalar semptom kontrolü ve atak riski açısından izlenmelidir (7).

Basamak inmede genel kurallar ve seçenekler:

- Astım kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan ve solunum fonksiyonları stabil hale gelen hastada basamak inilir.
- Atak riski yüksek olan ve persistan hava akım kısıtlanması olan hastalarda yakın takip yapılmayacaksa basamak inilmemelidir (7).
- Basamak inmek için uygun zaman belirlenir. Solunum yolu infeksiyonu, allerjen maruziyeti, gebelik, yolculuk dönemlerinde basamak inilmemelidir.
- Basamak inmeden önce SFT değerleri, semptom skoru, atak riski kaydedilir. Hastaya ayrıntılı anlatılır ve hastanın aktif katılımı sağlanır ve yakından takip edilir (7).
- Üçer ay aralıklarla İKS dozunda %25-50 azaltma bir çok hasta için en pratik ve en güvenilir yöntemdir (7). Düşük doz İKS' den basamak inerken LTRA eklenmesi yardımcı olabilir (66).



- Semptomlar
- Ataklar
- İlaç yan etkileri
- Hasta memnuniyeti
- SFT



- Tanı
- Semptom kontrolü & risk faktörleri
- İnhaler teknik, uyum
- Hasta tercihleri

- İlaç tedavisi
- Nonfarmakolojik
- Değiştirilebilen risk faktörlerinin düzeltilmesi

	1. BASAMAK	2. BASAMAK	3. BASAMAK	4. BASAMAK	5. BASAMAK
Kontrol edici	İhtiyaç duyulduğunda düşük doz İKS (budezonid) + formoterol	Günlük düşük doz İKS	Düşük doz İKS+LABA	Ortadoz İKS+LABA	Yüksek doz İKS+LABA
Diğer kontrol edici	SABA alındığında alınan düşük doz İKS	Günlük LTRA ya da SABA alındığında alınan düşük doz İKS	Düşük doz İKS+LTRA yada orta doz İKS	Yüksek doz İKS ekleme: LTRA, tiotropium,	ekleme: tiotropium, anti-IgE anti-IL-5, anti-IL-4R
Kurtarıcı	İhtiyaç duyulduğunda düşük doz İKS(budezonid)+ formoterol		İhtiyaç duyulduğunda düşük doz İKS(budezonid/beklometazon)+ formoterol		
Diğer Kurtarıcı	İhtiyaç duyulduğunda alınan SABA				

Şekil-6: Astımda basamak tedavisi

VIII.D.3. MART (maintenance and releaver therapy) Uygulaması

Astımda hızlı etki gösteren formoterolün İKS'lerden beklometazon veya budesonid ile kombine edildiği preparatları günlük dozun dışında kurtarıcı olarak da kullanmanın (MART uygulama), kurtarıcı olarak SABA kullanmaya göre atakları ve toplam steroid dozunu daha fazla azalttığı saptanmıştır (88).

Budezonid/beklometazon + formoterol 3-5. basamakta önerilir iken, budesonid + formoterol 1-2. basamakta da yer alır.

VIII.D.4. 1. Basamak

Semptom oldukça kullanılan kurtarıcı ilaçlar tedavide ilk seçenektir (89). Çok seyrek (ayda ikiden az) ve kısa süreli (birkaç saat) gündüz semptomu olan, hiç gece semptomu olmayan ve solunum fonksiyonları normal olan hastalarda, semptomları oldukça alınan düşük doz budesonid + formoterol ilk tercihtir. Diğer seçenek kontrol edici tedavi, semptom anında KEBA alındığında düşük doz İKS kullanmaktır.

VIII.D.5. 2. Basamak

Ayda 2 ve daha fazla semptom olan hastalarda düzenli düşük doz İKS ve gerektiğinde semptom giderici düşük doz budesonid + formoterol tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Bu basamakta İKS kullanamayan, yan etkileri görülen veya astım ile birlikte allerjik riniti olan hastalarda LTRA kullanılabilir. Ancak LTRA'lar İKS'ler kadar etkin değildir dolayısıyla ilk seçenek ilaç değildir (89).

VIII.D.6. 3. Basamak

Çoğu günler semptom varsa ve haftada 1 ve üstü astım nedeni gece uyanması oluyorsa düşük doz İKS/UEBA kombinasyonu ilk seçenek ilaçlardır. İKS'ye UEBA eklenmesi tek başına aynı doz İKS'ye göre semptomlarda ve solunum fonksiyonlarında daha belirgin düzelmeler sağlamakta ve atak riskini azaltmaktadır [33].

Üçüncü basamakta UEBA eklemek yerine İKS dozunu artırmak veya İKS'ye UEBA yerine LTRA eklemek de farklı bir tedavi seçeneğidir. Fakat bu

seçenekler İKS/UEBA kombinasyonu kadar etkili tedavi seçenekleri değildir (69, 81).

İhtiyaç duyulduğunda da gerektiğinde düşük doz İKS + formoterol kombinasyonu semptom giderici olarak kullanılabilir.

VIII.D.7. 4. Basamak

Çoğu günler semptom varsa ve haftada 1 ve üstü astım nedeni gece uyanması oluyor ve solunum fonksiyonları düşük ise ilk seçenek tedavi orta doz İKS/UEBA kombinasyonu ya da yüksek doz İKS ye LTRA/tiotropium eklenmesi ile birlikte kurtarıcı olarak ihtiyaç duyulduğunda düşük doz İKS + formoterol kombinasyonu kullanılmasıdır.

Bir önceki yıl ≥ 1 atak öyküsü olan hastalarda idame ve kurtarıcı İKS/formoterol tedavisi ile, aynı doz İKS/UEBA ya da daha yüksek doz İKS içeren standart tedavilere göre atak oranlarında anlamlı azalmalar görülmüştür (90).

Atak öyküsü olan hastalarda İKS + UEBA tedavisine tiotropium eklenebilir (91, 92).

İdame ve kurtarıcı İKS/formoterol tedavisi basamak 3, 4 ve 5'te önerilmektedir.

VIII.D.8. 5. Basamak

İKS dozu maksimuma çıkarılır. İKS'nin maksimum dozunun üzerinde artırılması minimal ek yarar sağlar ancak yan etki riski artar [38]. Hasta uyumunun iyi olmasına, inhaler ilaçları doğru kullanmasına rağmen basamak 4 tedavileri ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atakları olan hastalar daha ayrıntılı incelenmesi, fenotipik değerlendirme ve ek tedavi yöntemlerinin uygulanması amacıyla bir astım merkezine sevk edilmelidir Beşinci basamakta uygulanabilecek ek tedaviler şunlardır:

VIII.D.8.a. Tiotropium

Dördüncü basamak tedavilerine rağmen atak geçiren, sigara öyküsü olan, fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş, AKO düşünülen astımlılarda tedaviye tiotropium eklenmesi solunum fonksiyonlarında ek düzelmeleri ve ilk atak için geçen sürenin uzamasını sağlamaktadır (91, 92)

VIII.D.8.b. Düşük Doz Oral Steroid

Yüksek doz İKS/UEBA ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atakları olan hastalarda düşük doz oral steroid (<7.5 mg/gün prednizolon) denebilir ancak hasta yan etkiler açısından takip edilmelidir (7).

IX. Zor Astım

Bir grup astım hastasında (%5-10); optimum tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamamaktadır. Bu grup astım hastalarının az bir kısmını oluşturmasına rağmen astıma bağlı iş gücü kaybı ve ekonomik maliyetin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (93, 94). Bu grup hastaların yaklaşımında öncelikle astım kontrolünü zorlaştıran durumlar gözden geçirilip ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır.

GINA 4. veya 5. basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astım tipi tedavi zor astım olarak adlandırılır. Çoğu hastada sebep; sigara gibi tetikleyiciler, komorbiditeler, yanlış inhaler kullanımı, tedavi uyumunun olmaması gibi faktörlerdir.

Zor astımlı hastada yapılması gerekenler:

1. Astım tanısının netleştirilmesi
2. İnhaler tekniği, dozu ve uyumunun kontrol edilmesi
3. Komorbid durumların tedavi edilmesi (Tablo 2).

Zor astımlı olgularda en önemli basamak iyi bir öykü almaktır. Ayrıntılı anamnez alındıktan sonra astımı taklit eden ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), vokal kord disfonksiyonu, kalp yetmezliği, hipersensitivite pnömonisi, bronşektazi, gibi durumlar dışlanmalıdır. Ayrıntılı fizik muayene, ilave görüntüleme yöntemleri, solunum fonksiyon testi ve ek laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir.

Ağır astım ise uygun tedavi ve astımı kötüleştiren durumların düzeltilmesine rağmen kontrol altına alınamayan ya da basamak inildiğinde şiddetlenen astımdır.

Tanı netleştirildikten sonra astımın kontrolünü zorlaştıran nedenlerin incelenmesi önemlidir. Özellikle sigara öyküsü, ilaç uyumu obezite ve eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) varlığı sorgulanmalıdır.

Tablo-3: Astım Kontrolünü Zorlaştıran Komorbid Durumlar (93).

• Rinosinüzit, nazal polip
• Psikolojik faktörler: Kişilik yapısı, semptom algılaması, anksiyete
• Vokal kord disfonksiyonu
• Obstrüktif uyku apne sendromu
• Hiperventilasyon sendromu
• Obezite
• Hormonal etkiler; premenstrüasyon, menarş, menopoz,
• Tiroid hastalıkları
• Sigara/sigara ilişkili hastalıklar
• Gastroözefagial reflü hastalığı
• İlaçlar: nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, beta blokerler, ACEİ

X. Ağır Astımda Tip 2 İnflamasyon ve Biyolojik Ajanlar

Zor astımda tanı kesinleştikten sonra hastanın fenotipine uygun etki mekanizmasına sahip biyolojik ajanlardan biri kullanılabilir. Günümüzde daha çok tip 2 inflamasyona yönelik biyolojik ajanlar kullanıma girmiştir. Bu nedenle astımda tip 2 inflamasyon fenotipinin olup olmadığını saptamak önemlidir.

Tip 2 inflamasyon adaptif immün yanıtın Th2 ve/veya doğal immün yanıtın Tip 2 ILC hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak salınan IL-4, IL-5,

IL-9, IL-13 gibi sitokinlerin yer aldığı inflamasyondur. Allerjenlere cevap olarak B lenfositler aracılığı ile spesifik IgE üretimin olduğu ve eozinofillerin yoğun olarak rol aldığı hava yolu inflamasyondur.

İnhale kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri ve beta2-agonistlerin klinik başarılarına rağmen ağır astımın yükü artmaya devam etmektedir. Astım tedavisinde etkili olabilecek, son 20 yılda birçok biyolojik ajan araştırılmıştır. Bu biyolojik ajanların bir çoğu hala geliştirilme aşamasındadır. Omalizumab(Anti-IgE), mepolizumab (Anti-IL-5), reslizumab, benralizumab (Anti-IL5R α), dupilumab (Anti-IL4R α) ve tezepelumab (Anti-TSLP) tip 2 inflamasyonlu astımlılarda faydalı olmaktadır (17).

Zor astımlı hastada Tip2 inflamasyonu değerlendirmek için; kan eozinofil düzeyi ve deri prick testine bakılmalıdır. Kan eozinofil sayısı $\geq 150/\mu\text{l}$, balgam eozinofilisi $\geq 2\%$ FeNO ≥ 20 ppb ya da pozitif deri prick testi, alerjik astım olması tip 2 inflamasyonu gösterir.

Kan eozinofil düzeyi 700-1500/mm³ ise hafif, 1500-5000/mm³ ise orta, >5000/ mm³ ise ağır eozinofili olarak değerlendirilir. Çok yüksek düzeyler de hipereozinofilik sendrom (5000/mm³) veya eozinofilik granülomatöz polianjitis gibi patolojiler akla gelmeli ve araştırılmalıdır. FeNO düzeyi pratik kullanımda yararlı değildir, ancak araştırma amaçlı kullanılabilir ve yüksek FeNO düzeyleri artmış hava yolu duyarlılığı, balgam eozinofilisi, atopi ve alevlenme riski ile ilişkilidir (93).

Hastada tip 2 inflamasyonu dışlamadan önce, kan eozinofil ve FeNO düzeyi en kötüleşme döneminde olacak şekilde az 3 kez ve OKS kullanmıyor iken ölçülmelidir.

Zor astım tanılı olguda tip 2 inflamasyonu kanıtladıktan sonra biyolojik tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizde immünoloji ve allerji uzmanı imzası ile geri ödemesi olan biyolojik ajanlar omalizumab ve mepolizumabdır.

X.A. Anti-IgE (Omalizumab)

IgE, alerjik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol almaktadır. Allerjen vücuda girdikten sonra, dendritik hücreler tarafından alınır ve

işlenerek antijen-spesifik T-hücrelere sunulur. T lenfositler T-helper tip 2' ye dönüşüp, IgE üreten B hücre gelişimine sebep olurlar. Serbest IgE'nin kristalize fragman (Fc) bölümü bazofiller ve mast hücreler üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanır. Yüzeyinde bu reseptörlere bağlanmış IgE bulunan hücreler alerjene maruz kaldıktan sonra aktive olur, degranülasyon sonucunda histamin, lökotrien ve prostaglandin gibi mediatörler salınır. Geç alerjik aşamada, alerjik astımın primer efektör hücrelerinden eozinofiller solunum yollarına gelir (95). Bütün bu alerjik kaskad bronkokonstriksiyon, ödem ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile sonuçlanarak astım oluşumuna yol açar (96). IgE düzeyleri, bazofiller üzerinde FcεRI düzeyleri ile koreledir. Serum IgE seviyelerinin artması onların yüzey reseptörlerinin artmasına yol açar (97).

Serbest IgE'nin C3 epsilon bölgesine bağlanan ve böylece mast hücre ve bazofil yüzeyindeki reseptörü olan FcεRI ile etkileşimini bloke eden insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. Omalizumab tedavisiyle serbest ve mast hücresine bağlı IgE düzeylerinde %90-95'lik bir azalma olmakta (98) ve ağır persistan alerjik astım hastalarında IgE aracılı hava yolu inflamasyonunu azaltmaktadır (99).

Omalizumab, steroidler (inhale/oral) ve uzun etkili beta2-agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olup, perennial bir alerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda 2005 yılından bu yana kullanılan monoklonal Anti-IgE antikorudur (66). Total IgE düzeyi ölçümü ise sadece başlangıçta Anti-IgE tedavisinin dozunu belirlemede gereklidir. Serum total IgE düzeyi 30-1500 IU/mL olan astımlılarda endikedir. Uygulama dozu şemasına göre hastanın kilosu ve serum total IgE düzeyine bakılarak tedavinin en başındaki değerlere göre belirlenerek, dört veya iki haftada bir subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır.

2019 ağır astım rehberinde omalizumab için aşağıdaki kriterler tanımlanır:

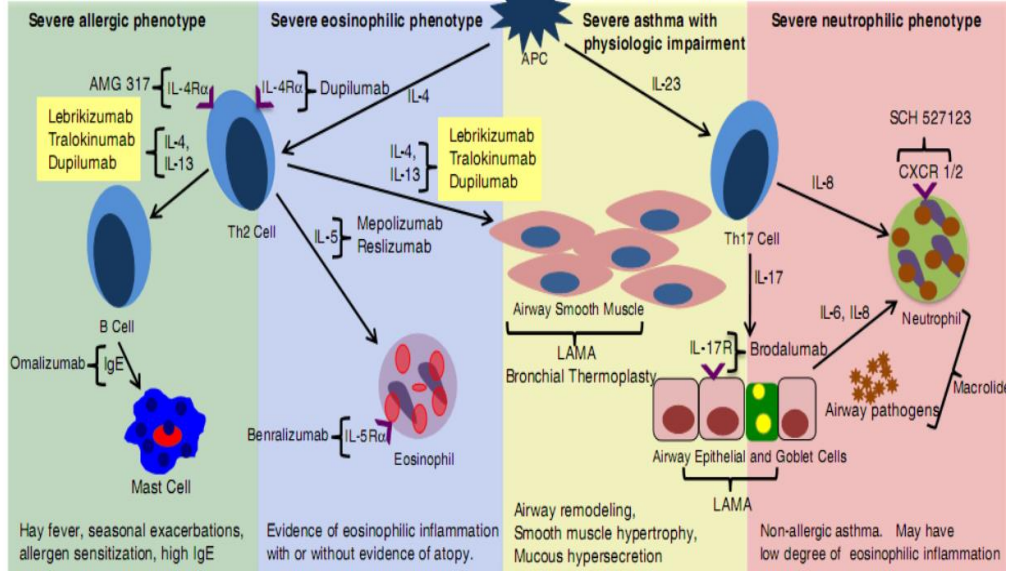
- Deri prick testinde en az bir perennial alerjen veya serum spesifik Ig-E pozitifliği

- Son 1 yılda geçirilen atak öyküsünün olması
- Total serum Ig-E ve kilosunun doz aralığında olması

Omalizumab ile balgam ve doku eozinofilisinde, mast hücreleri üzerindeki FcεRI ekspresyonunda azalma elde edilir. Bu konuda yapılan araştırmalarda Omalizumab'ın 16. haftasında bazofil ve dendritik hücrelerin yüzeyindeki FcεRI sayısında plaseboya göre anlamlı ölçüde azalma ve solunum yolu bronş epitelindeki eozinofil, IgE (+) ve IL-4 (+) hücreler, mast hücreleri, bazofiller, T ve B lenfositleri gibi inflamatuvar hücre sayısında azalma görülmüştür. Omalizumab kullanımı ile fraksiyonel eksale nitrik oksit (FeNO) azalması da görülmüştür (100).

EXTRA çalışmasında omalizumab tedavisi eozinofilleri 260 hücre / μ L' den düşük kan eozinofil seviyelerine sahip astımlılardaki alevlenme oranında %3 azaltırken kan eozinofilleri ≥ 260 hücre / μ L olanlarda %32 azalttığı gösterilmiştir. Bu veriler, toplam IgE, FeNO ve kan eozinofillerinde eşzamanlı artışlarla ortaya çıkan yüksek derecede alerjik şiddetli astım fenotipinin, klinik uygulamada omalizumab için optimal yanıtlayıcı fenotipi olacağını göstermektedir (101).

Omalizumab'ın remodellingi azaltma potansiyeli olduğu saptanmıştır. Ağır persistan allerjik astımı olan hastalarda bir yıllık omalizumab tedavisinden sonra bronş biyopsilerinde bazal membran kalınlığında ve eozinofil infiltrasyonda azalma görülmüştür (85).



Şekil-7: Astımda IgE, IL-4, IL-5 ve IL-13'ün rolleri ve monoklonal antikorlarla tedavilerin hedefleri

Omalizumabın semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanma gereksiniminin ve alevlenmelerin azalmasını sağlayarak astım kontrolünde rolü olduğu saptanmıştır. (102). Omalizumabın ilk 4. aydaki etkinlik değerlendirmesi, somut parametrelerden çok hekimin hastayı değerlendirmesine dayanmaktadır. Tedavinin 16. haftasında hastanın klinik yanıtı; semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanımının, alevlenmelerin azalmasına ve astım kontrolüne bakarak tedaviye devam edip etmeme kararı verilir. Tam kontrol ya da hastalık kontrolünde belirgin düzelme olanlar yanıt veren hastalar olarak, fark edilebilir ancak sınırlı kontrol, belirgin bir değişiklik olmayan ya da hastalık kontrolünde kötüleşme olanlar yanıt vermeyen hastalar olarak değerlendirilir. Yarar gören hastalarda tedaviye aynı dozda devam edilirken, yarar sağlanmamışsa ya da kötüleşme varsa tedavi sonlandırılır (66).

Son yıllarda yapılan çalışmalar orta/şiddetli astımlı çocuklarda alevlenmelerin ve semptomların kontrol altına alınmasında omalizumab tedavisinin etkinliğini doğrulamış ve astım alevlenmelerinin sıklığını azalttığını

ve inhale kortikosteroidlerin (İKS) düşük dozlarıyla tedavi yapılmasına olanak sağladığını göstermiştir (99).

SOLAR çalışmasında plasebo hastalarının %40,6'sına kıyasla, omalizumab hastalarının %57,7'sinde Astım Yaşam Kalitesi Anketi'nde klinik olarak anlamlı bir iyileşme meydana geldi (103). INNOVATE çalışmasında plasebo grubunda yaşam kalitesi testlerinde %47,8, omalizumab alan grupta %60.8 şeklinde anlamlı iyileşme görülmüş (117).

Total IgE ölçümü, omalizumab verilecek hastalarda sadece dozu belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Tedaviye yanıtın takibinde Total IgE takibi yapılmaz. Çünkü hastaya omalizumab verilmesinden sonra serumdaki serbest IgE düzeyi doza-bağlı bir şekilde 1 saat içinde %99 oranında azalmakta, fakat omalizumab'a bağlı IgE miktarı artmaktadır (104). Ancak, total IgE ölçümü omalizumab ile bağlı IgE ile birlikte serbest IgE'nin toplamını gösterdiğinden, omalizumab'a bağlı IgE komplekslerinin atılım hızı da daha yavaş olduğundan dolayı 16 hafta omalizumab alan hastaların serum total IgE düzeyleri tedavi öncesine göre beş kat daha yüksek ölçülmektedir. Total IgE düzeyleri omalizumab kesildikten ancak 1 yıl sonra tedavi öncesi seviyelere gerilemektedir (105). Bu nedenle, tedavi sırasında total IgE ölçümü takibinin anlamı yoktur. Eğer hasta omalizumab tedavisine 1 yıldan daha kısa süre ara vermişse ve tekrar başlanacaksa omalizumab dozu, tedavi öncesi serum total IgE düzeyine göre başlanır. Tedaviye bir yıl veya daha uzun süre ara verenlerde ise güncel total IgE düzeyine göre doz belirlenir (106).

Anafilaksi riski sebebiyle enjeksiyonlar uygun şartların sağlandığı merkezlerde yapılmalı ve uygulama sonrası hastalar ilk üç enjeksiyonda en az iki saat, sonrakilerde yarım saat bekletilmelidir (107). Steroid azaltılması sonrası maskelenmiş eozinofilik granüloamatöz polianjitisin ortaya çıktığı vakalar görülmüştür. Bu açıdan da hastaların takip edilmesi önerilmektedir (66).

X.B. Anti-Interlökin-5 (Mepolizumab)

Basamak 5 tedavileri ile semptom kontrolü sağlanamayan ağır persistan hipereozinofilik astımlı hastalarda, Anti-IL-5 tedavisi olarak mepolizumab (sc) kullanılabilir (66).

IL-5; Th2, natural killer hücreler, eozinofiller ve bazofiller tarafından üretilir. IL-5 kemik iliğinde ve periferik dolaşımında eozinofillerin maturasyonu ve diferansiasyonunda kritik bir öneme sahiptir (108). Mepolizumab, eozinofillerin olgunlaşmasına, bronş mukozasına göçüne, aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olan IL-5 sitokinini bloke etmektedir. Mepolizumabın yüksek doz inhaler veya steroid tedavisine rağmen balgamda eozinofil düzeyi yüksek seyreden ağır astım hastalarında (tip2 inflamasyon fenotip olan) atakları ve sistemik steroid kullanma ihtiyacını azalttığı, semptomları ve solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (109). Böylece mepolizumab tedavisinin eozinofilik inflamasyonu olan ve sık atak geçiren hastalarda tedavi hedefi olabileceği düşünülebilir. DREAM çalışmasında eozinofilik inflamasyona dahil etme kriterlerini olarak \geq % 3 balgam eozinofili, FeNO \geq 50 ppb, periferik kan eozinofilide alınmıştır. Mepolizumab ile kan ve balgam eozinofil sayısında, atak sayısında azalma olduğu gösterilmiş, FEV1 düzeyi ve yaşam kalitesinde fark saptanmamıştır. Mepolizumabın 75, 250 ve 750 mg iv dozları ile astım alevlenmelerinde sırasıyla %48, 39 ve 52 azalma gösterilmiştir. Ek olarak, mepolizumabın etkinliği, atopik durumdan bağımsız olarak eozinofilik inflamasyonu olan hastalarda en yüksek düzeyde bulunmuştur (110).

Haldar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da şiddetli astım ve balgam eozinofil sayılarının son 2 yılda en az bir kez %3'ten fazla olan hastalarda 750 mg intravenöz mepolizumab ile tedavinin kan ve balgam eozinofil sayısını azalttığını gösterilmiştir (111).

2019 ağır astım rehberinde mepolizumab için aşağıdaki kriterler tanımlanır:

- Düzenli yüksek doz İKS + UEBA alıp, son 1 yılda en az 2 steroid gerektiren astım atağı olması veya kan eozinofil sayısının $\geq 300/\mu\text{l}$ olması
- Düzenli OKS alanlarda son 1 yılda en az 2 atak olup eozinofil sayısının $\geq 150/\mu\text{l}$ olması

Kontrolsüz tip 2 ağır astım hastaları klinik pratikte önemli bir yük teşkil etmektedir. Bu amaçla alerjik olanlara omalizumab kullanmakta olduğumuz ülkemizde mepolizumab da kullanıma girmiştir. Tip 2 inflamasyon kriterlerine her iki biyolojik ajana da uygun olan hastalarda (hem atopik hem de eozinofil sayısı $\geq 300/\mu\text{l}$ olan=overlap hastalar) bu iki biyolojik ajandan hangisinin seçileceği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hipereozinofilik tip 2 astımlılarda mepolizumab kadar omalizumabın da etkin olup olmadığını ortaya koymak amacıyla bu retrospektif çalışmayı yapmayı planladık.

GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışmadaki amacımız kontrolsüz, ağır alerjik astımlı hastalardaki omalizumab tedavisinin güvenlik ve etkinliğinin yanında, omalizumabın hipereozinofilik olan ve olmayan astımlılardaki etkilerini karşılaştırmaktır.

Çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.09.2018 tarihli toplantısındaki 2018-14/25 sayısı ile verdiği etik kurul onayı ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın izni ile 01,01,2006-15,07,2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları İmmunoloji Alerji Polikliniği'nde omalizumab tedavisi

almakta olan 116 ağır alerjik astımlı hasta çalışmaya dahil edilerek gerçekleştirildi.

I. Hastalar

I.A. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

18 yaş üzerinde ağır alerjik astım tanısı alıp omalizumab tedavisi başlanan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir.

I.B. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- 1- 18 yaş altında olmak
- 2- Hafif astım tanısı olması
- 3- Omalizumab almayan astımlı hastalar

II. Yöntem

Ağır alerjik astım tanısı almış olup en az 4 aydır omalizumab tedavisi başlanan Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları İmmunoloji Alerji Polikliniği takibinde olan hastalar araştırmaya dahil edildi. Hastaların verileri hastane arşivinden, hastane otomasyon sisteminden ve gerekli olanlarla da bizzat görüşülerek toplandı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıldaki eozinofil değerleri ile omalizumab tedavi başlama zamanı kaydedildi. Ayrıca hastaların yaşları, vücut ağırlıkları, astım tanı süresi, başlangıç total immünglobin E (IgE) düzeyleri kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası; en az 3 gün steroid almayı gerektirecek atakları ve hastane yatış sayıları, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri ve astım kontrol test (AKT) puanları belirlendi. Bazı hastalarda PEFmetre ile günlük 2*1 ölçümleri alındı. Eozinofili için sınır 300 hücre/mm³ olarak kabul edildi.

III. İstatiksel Değerlendirme

Sonuçlar normal dağılımda, ortalama \pm standart sapma (Standart deviasyon:SD) olarak sunuldu; normal dağılım olmadığında ise median ve aralık kullanıldı. Atak sayısı, SFT değerleri, pefmetre ölçümleri, astım kontrol test(AKT) gibi değişkenler tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama değişiklikleri hesaplanarak ve paired t-test(bağımlı örneklem t-testi) uygulanarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenler için ortalamalar için t-test, ortancalar için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Ölçümler arası korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman ve ki kare testi ile değerlendirildi. İstatistik analizleri için SPSS programı(SPSS Inc.,IL,USA) kullanıldı.

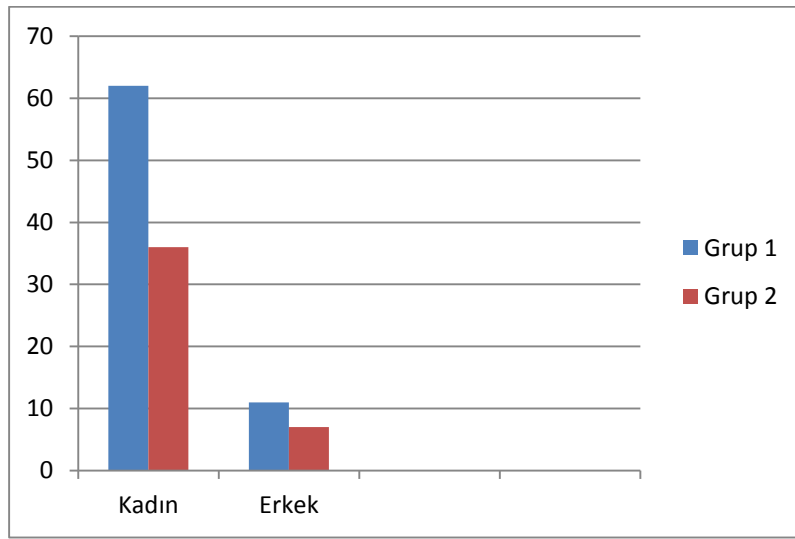
$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar omalizumab tedavisi öncesi serum eozinofil değeri 300'den küçük ve büyük olanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Eozinofil değeri 300'den küçük hasta sayısı 73, eozinofil değeri 300'den büyük olan hasta sayısı 43 idi. 98 (%84,5) kadın hastanın 62'si ilk grupta, 36'sı ikinci grupta; 18 (%15,5) erkek hastanın ise 11'i ilk grupta, 7'si ikinci grupta yer almaktadır.

Tablo-4: Her 2 grubun kendi içinde ve kendi aralarında cinsiyet sayı ve yüzdelerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Kadın		Erkek		Total		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Eozinofil<300	62	63,3%	11	61,1%	73	62,9%	0,481
Eozinofil≥300	36	36,7%	7	38,9%	43	37,1%	
Total	98	100,0%	18	100,0%	116	100,0%	



Şekil-8: gruptaki kadın-erkek sayısının gösterilmesi

Eozinofil değeri 300'den küçük olan grubun yaş ortalaması $52,42 \pm 12,5$, eozinofil değeri 300'den büyük olan grubun yaş ortalaması $50,33 \pm 14,6$ idi.

Tablo-5: İki grubun yaş ortalaması bakımından karşılaştırılması

Gruplar	Yaş (ort±ss)	p
Eozinofil<300	$52,4 \pm 12,5$	0,415
Eozinofil≥300	$50,3 \pm 14,6$	

Astım tanı süresi incelendiğinde, eozinofil sayısı düşük olan grupta minimum 2, maksimum 53 yılken, eozinofil sayısı yüksek olan grupta minimum 2, maksimum 31 yıl olarak bulunmuş her iki grubun medyan değeri 9 yıl olarak hesaplanmıştır.

Tablo-6: Grupların astım tanı süresi bakımından karşılaştırılması

Astım tanı süresi(yıl)	Median	Minimum	Maksimum	p
Eozinofil<300	9,00	2	53	0,684
Eozinofil≥300	9,00	2	31	

Bu iki grup arasında kadın-erkek oranı, yaş ve astım tanı süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Omalizumab tedavisini endikasyon dışı olarak alan 46, endikasyon dahilinde alan 70 kişi olup 2 grup arasında endikasyon dışı ya da endikasyon dahilinde kullanım açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo-7: Grupların omalizumab için endikasyon durumunun karşılaştırılması

Endikasyon durumu	Endikasyon dışı		Endikasyon dahilinde		Total		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Eozinofil<300	32	69,6%	41	58,6%	73	62,9%	0,230
Eozinofil≥300	14	30,4%	29	41,4%	43	37,1%	
Total	46	100,0%	70	100,0%	116	100,0%	

İlk grubun total Ig E medyan değeri 56 iken, ikinci grubun 195 olarak bulundu ve ikinci grupta Ig E değeri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo-8: Gruplarda Ig-E düzeylerinin karşılaştırılması

Total IgE	Median	Minimum	Maximum	p
Eozinofil<300	56,00	1	1756	0,000
Eozinofil≥300	195,00	29	2898	
Total	99,50	1	2898	

Tedavi öncesi atak sayıları bakımından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo-9: Grupların tedavi öncesi atak sayılarının karşılaştırılması

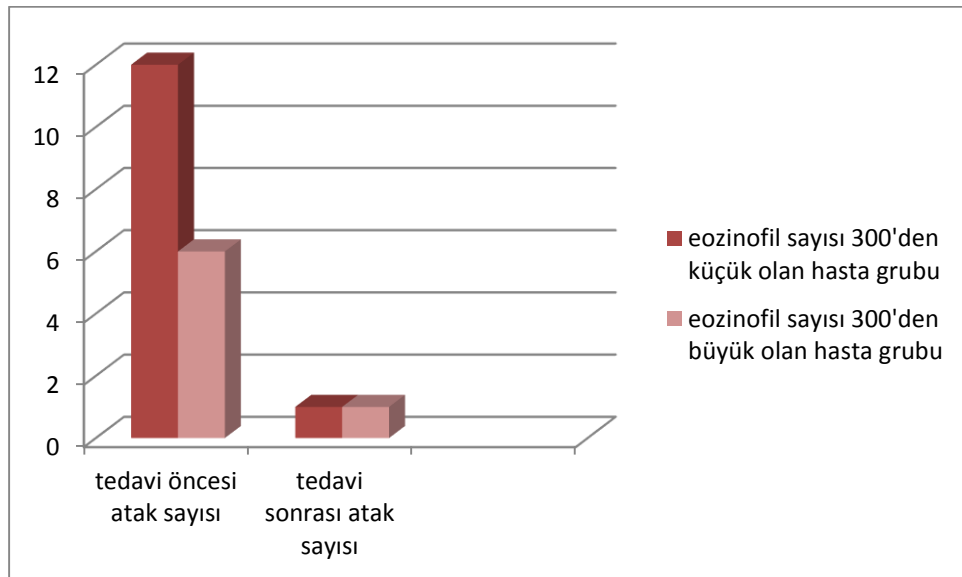
Tedavi öncesi atak sayısı	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Eozinofil<300	71	19,35	20,814	2,470	0,428
Eozinofil≥300	42	16,62	19,353	2,986	

Atak sayısı bakımından incelendiğinde; birinci grupta omalizumab tedavisi öncesi yıllık astım atak sayısı medyan değeri 12, omalizumab tedavisi sonrası 1 olarak bulundu. İkinci grupta ise omalizumab tedavisi öncesi atak sayısı medyan değeri 6, omalizumab tedavisi sonrası atak sayısı medyan değeri 1 olarak bulundu.

Tablo-10: Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası atak sayılarının karşılaştırılması

Gruplar		Tedavi öncesi atak sayısı	Tedavi sonrası atak sayısı	Atak sayısındaki düşme yüzdesi	p
Eozinofil<300 (n:71)	Median	12,00	1,00	%91,66	0,000
	Minimum	1	0		
	Maximum	96	6		
Eozinofil≥300 (n:42)	Median	6,00	1,00	%83,4	0,000
	Minimum	2	0		
	Maximum	96	4		
Total (n:113)	Median	8,00	1,00	%87,5	0,576
	Minimum	1	0		
	Maximum	96	6		

İki grup arasında atak sayısı bakımından, omalizumab tedavi öncesi ve sonrası incelendiğinde 0,576 p değeri ile anlamlı bir farklılık bulunmadı.



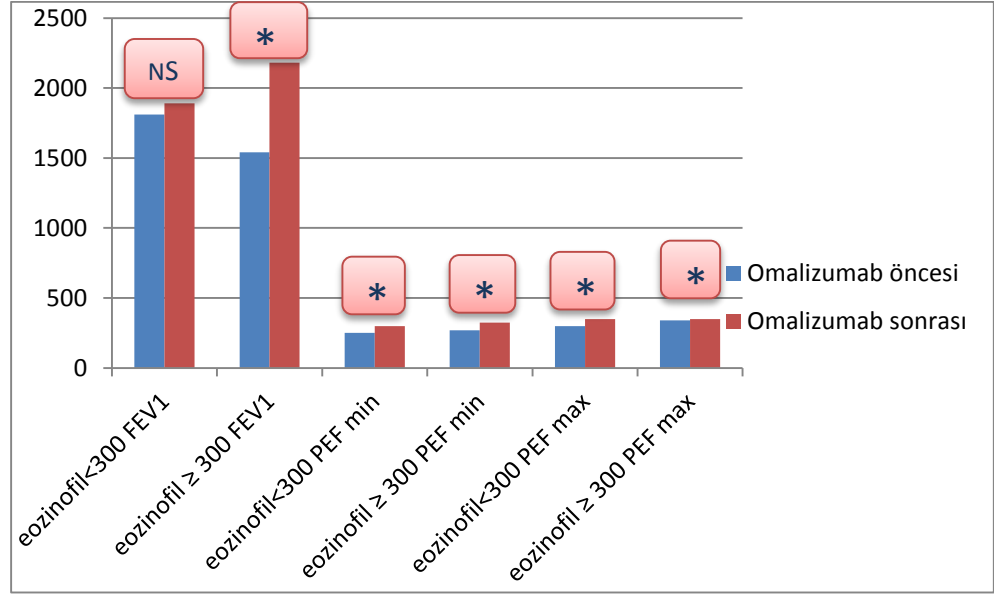
Şekil-9: Tedavi öncesi ve sonrası atak sayıları

Solunum fonksiyon testi parametreleri ve pefmetre ölçüm değerleri incelendiğinde; omalizumab tedavisi ile pef min ve pef max her iki grupta da anlamlı artış gösterirken, eozinofil sayısı \geq 300 olan grupta fev 1'in medyan değeri tedavi öncesi 1540 ml iken tedavi sonrası 2180 olacak şekilde anlamlı artış gösterdi. Eozinofil<300 olan grupta FEV1'deki artış anlamlı bulunmadı.

Tablo-11: Tedavi öncesi ve sonrası fev1, pef min ve pef max değerlerinin karşılaştırılması

			Omalizumab öncesi	Omalizumab sonrası	p
Eozinofil<300	fev 1	Median	1810	1830	0,289
		Minimum	370	530	
		Maximum	3370	3870	
	pef min	Median	245	300	0,000
		Minimum	75	60	
		Maximum	500	510	
	pef max	Median	300	350	0,000
		Minimum	100	65	
		Maximum	550	570	
Eozinofil≥300	fev 1	Median	1540	2180	0,015
		Minimum	130	610	
		Maximum	3990	4530	
	pef min	Median	270	325	0,000
		Minimum	50	120	
		Maximum	450	640	
	pef max	Median	340	350	0,000
		Minimum	100	150	
		Maximum	500	680	
Total	fev 1	Median	1810	1890	0,214
		Minimum	130	530	
		Maximum	3990	4530	
	pef min	Median	250	300	0,248
		Minimum	50	60	
		Maximum	500	640	
	pef max	Median	300	350	0,413
		Minimum	100	65	
		Maximum	550	680	

İki grup arasında omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası fev1, pef min ve pef max değerleri karşılaştırıldığında sırasıyla 0,214, 0,248, 0,413 p değerleri ile anlamlı bir farklılık saptanmadı.



Şekil-10: Tedavi öncesi ve sonrası fev1, pef min ve pef max değerlerinin karşılaştırılması (NS: not significant, *:p<0,05).

AKT skoru 25 olanlar tam kontrol, 20-24 arasında olanlar kısmi kontrol, 19 ve altında olanlar ise kontrol altında değil olarak adlandırıldı.

AKT skorları incelendiğinde; eozinofil sayısı 300'den küçük olan hasta grubunda tedavi öncesi 3 hasta kısmi kontrolde, 52 hasta kontrolsüz olup, tedavi sonrası 2 hastanın tam kontrolde, 21 hastanın kısmi kontrolde, 33 hastanın kontrolsüz olduğu görüldü. Eozinofil sayısı 300'den büyük olan hasta grubunda ise tedavi öncesi 3 hasta kısmi kontrolde, 33 hasta kontrolsüz olup, tedavi sonrası 7 hastanın tam kontrolde, 12 hastanın kısmi kontrolde, 19 hastanın kontrolsüz olduğu görüldü.

Tablo-12: Eozinofil sayısı 300'den küçük olan hasta grubun omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası AKT skorları

	Omalizumab öncesi		Omalizumab sonrası	
	Sayı	yüzde	sayı	yüzde
Tam kontrol	0	0	2	3,6
Kısmi kontrol	3	5,5	21	37,5
Kontrol altında değil	52	94,5	33	58,9

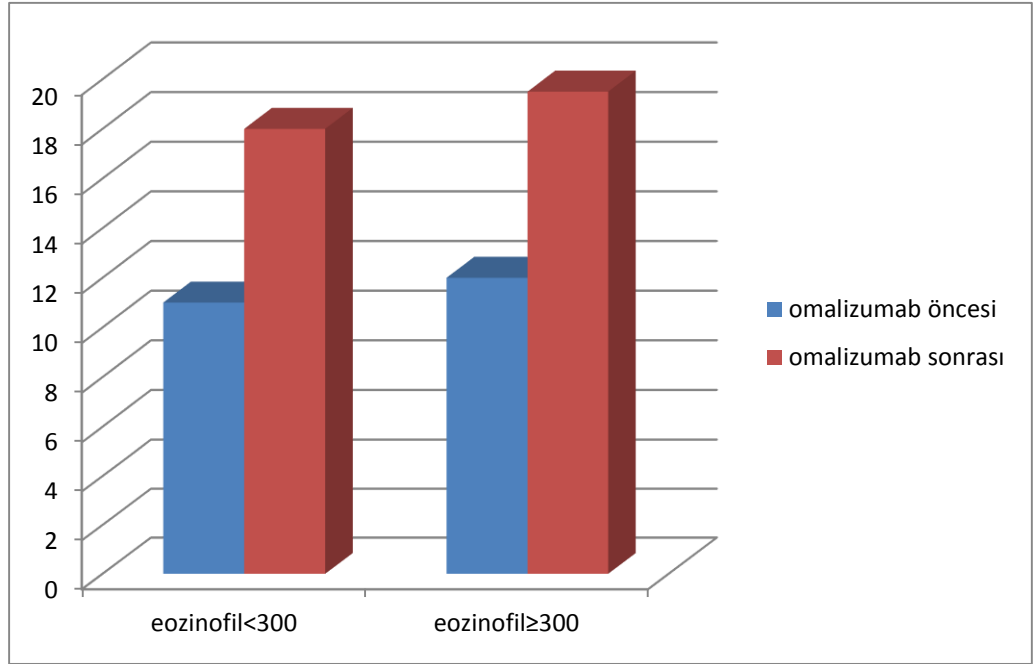
Tablo-13: Eozinofil sayısı 300'den büyük olan hasta grubun omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası AKT skorları

	Omalizumab öncesi		Omalizumab sonrası	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Tam kontrol	0	0	7	18,4
Kısmi kontrol	3	8,3	12	31,6
Kontrol altında değil	33	91,7	19	5

Eozinofil sayısı 300'den küçük olan hasta grubunda tedavi öncesi AKT skoru medyan değeri 11 olup, tedavi sonrası 18 olduğu görüldü. Eozinofil sayısı 300'den büyük olan hasta grubunda ise tedavi öncesi AKT skoru medyan değeri 12 olup, tedavi sonrası 19,5 olduğu görüldü. Her iki grupta da tedavi sonrası AKT skoru medyan değerinde anlamlı artış bulundu. Ancak gruplar arası AKT skor değişimi açısından fark bulunmadı.

Tablo-14: Omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası AKT değerlerinin karşılaştırılması

AKT skorları		Omalizumab öncesi	Omalizumab sonrası	p
Eozinofil sayısı<300	Median	11,00	18,00	0,000
	Minimum	5	10	
	Maximum	24	25	
Eozinofil sayısı≥300	Median	12,00	19,50	0,000
	Minimum	6	10	
	Maximum	24	25	
Total	Median	12,00	18,50	0,550
	Minimum	5	10	
	Maximum	24	25	



Şekil-11: Tedavi öncesi ve sonrası AKT skorları

Tablo-15: Omalizumab öncesi ve omalizumab sonrası 4. aydaki eozinofil sayılarının karşılaştırılması

Eozinofil sayısı		Omalizumab öncesi	Omalizumab sonrası 4. Ay
Eozinofil sayısı<300	N	73	47
	Median	90,00	90,00
	Minimum	0	10
	Maximum	300	1660
Eozinofil sayısı≥300	N	43	24
	Median	500,00	350,00
	Minimum	310	150
	Maximum	2890	2280
Total	N	116	71
	Median	185,00	210,00
	Minimum	0	10
	Maximum	2890	2280

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın amacı, ağır alerjik astımlılarda tedavi öncesi kan eozinofil sayısının, omalizumab'a yanıt için öngörücü bir ölçü olarak önemini belirlemektir. Anti-Interlökin-5 tedavisi; hipereozinofilik ağır astımlılarda uygun tedavi iken, Anti-IgE'nin hipereozinofilik olan ve olmayanlardaki etkinliğini karşılaştırmak için bu çalışmayı yaptık.

Omalizumab tedavisi sonrası eozinofil sayısı 300 üzerinde olan hastaların FEV1 düzeyi anlamlı artmışken eozinofil sayısı 300 altında olanlar tedavi öncesi ile benzerdi. Omalizumab tedavisi sonrası PEF değerlerine etkisi arasında fark görülmedi. PEF değerleri tedavi öncesine göre her iki grupta anlamlı yükseldi. Ayrıca her iki grupta da benzer şekilde klinik olarak AKT'de anlamlı iyileşme görüldü.

Omalizumabın astım alevlenmesine olan etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. SOLAR çalışmasında, 12-74 yaş arası ağır astım ve eşlik eden allerjik riniti olan 405 hastada plaseboya karşı omalizumab etkinliği değerlendirilmiştir. Plasebo grubunda %30,1 olan astım alevlenme oranı omalizumab alan grupta %20,6 ile anlamlı olarak düşük bulunmuştur (106). INNOVATE çalışmasında, 12-75 yaş arası ve yüksek doz İKS + LABA alan, astım kontrolü kötü olan 419 hasta 28 hafta boyunca omalizumab veya plasebo almak üzere takip edilmiştir. Omalizumab grubunda plaseboya göre, %26 oranında daha az astım atağı gözlenmiştir. Ayrıca omalizumab ile şiddetli alevlenmeleri yarı yarıya, plaseboya göre acil başvuruları da %44 düşürmüştür (115). Ülkemizde yapılan bir gerçek yaşam çalışmasında 18 hastanın omalizumab tedavisinden bir yıl önceki değerlendirmeleri ile tedavi dönemi karşılaştırıldığında, atak sayısında %93 oranında azalma görülmüştür (117). Bizim çalışmamızda da 4 aylık omalizumab tedavisi ile atak sayılarında %87,5 oranında azalma saptandı.

Omalizumab alan ağır astımlı hastaların semptomlarında düzelme AKT skorlarında yükselme olmaktadır. INNOVATE çalışmasında astım semptom skoru plaseboya kıyasla omalizumab alan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (117). Yorgancıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada ortalama AKT skoru omalizumab tedavisi sonrası 9,6'dan 20,4'e yükselmiştir (112). Ülkemizde yapılan gerçek yaşam çalışmasında hastaların AKT puanlarında omalizumab tedavisi ile %94 oranında artmış görülmüştür (113). Bizim çalışmamızda da omalizumab tedavisi ile AKT skorları anlamlı olarak 12 den 18,5'a yükseldi. Omalizumab öncesi ve sonrası AKT skorları değerlendirildiğinde tam kontrol oranında %22, kısmi kontrol oranında %55,8 artış saptandı.

Doğrudan bronkodilatör etkisi olmayan omalizumab ağır astımlılarda FEV1 değerinde yükselme anlamında iddialı değildir. Ülkemizde yapılan gerçek yaşam çalışmasında ise omalizumab tedavisi sonrası FEV1 değerlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (115). Ancak çoğu çalışmada omalizumab tedavisi ile spirometride düzelme olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda spirometrik ölçümler incelendiğinde omalizumab tedavisi sonrası 4. ayda FEV1 median değerinin 1810 ml'den 1890 ml'ye anlamlı yükseldiği saptandı. Barnes N ve ark. yaptığı retroseptif bir gerçek dünya çalışmasında da benzer şekilde omalizumab tedavisi sonrası 4. ayda ortalama FEV1 düzeyinin anlamlı olarak 1990 ml'den 2220 ml'ye yükseldiği görülmüştür (114). Yorgancıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada FEV1 değerinde plasebo grubunda %58,8, omalizumab alan grupta %75,4 şeklinde anlamlı artış bulundu (116). Yine yapılan bir çalışmada ortalama FEV1 değeri Ortalama FEV1 , plasebo grubunda %67,7'den %69,1'e yükselirken, omalizumab grubunda %68,2'den %72,53'e plaseboya karşı anlamlı oranda yükseldiği görüldü (105). Atopik astımlı 12 ila 75 yaş arası 328 hastada omalizumabın etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar 24 hafta boyunca izlenmiş. Plasebo grubunda ortalama FEV1 0,027 L düşerken omalizumab grubunda 0,064 L anlamlı artış bulunmuş (115). Hava yolu obstrüksiyonunu gösteren diğer parametre olarak

PEF ölçülen çalışmada, ortalama sabah (PEF) değerlerinde başlangıca göre değişim plaseboya göre omalizumab hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (116). Bizim çalışmamızda da pef değerlerinde benzer şekilde anlamlı artış görülmüştür.

Tip 2 inflamasyonlu yani yüksek FeNO ve kan eozinofilleri olan hastalar, daha yüksek astım alevlenmesi riski taşıyan ve bu nedenle omalizumabdan daha fazla fayda sağlayan astımlı hasta popülasyonu olabilir. Yakın zamanda yapılan birkaç klinik astım çalışması, hastaların omalizumab tedavisine yanıtlarındaki değişkenliği araştırmış ve çalışmalarına biyobelirteçlerin ölçümünü dahil etmiştir. Szeferler ve ark. tarafından yapılan yakın tarihli derlemede temel biyobelirteç olan atopi dışında kan eozinofil sayımı ve FeNO gibi tamamlayıcı biyobelirteçlerin önemi vurgulanmıştır.

Bununla birlikte, alevlenmeleri önlemekle ilişkili olarak omalizumabdan fayda görme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek, maliyet tasarrufu yapmak için biyobelirteçler adayların seçiminde gözönünde bulundurulmalıdır.

Omalizumabın ataklarını azaltıcı etkisinin serum eozinofil değerine göre değiştiğini savunan çalışmalar yapılmıştır. EXTRA çalışmasında yaşları 12-75 arasında olup 1 yıldan uzun süredir yüksek doz İKS + LABA tedavisine rağmen şiddetli alerjik astım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada, üç biyobelirteç (FeNO, periferik kan eozinofilleri ve serum periostin) tedavi etkilerinin belirleyicileri olarak değerlendirildi. Eozinofilleri 260 altında ve üstünde olanlar olarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Eozinofil \geq 260 olan grupta alevlenmesinde %32 oranda azalma olurken, Eozinofil $<$ 260 olan grupta alevlenmede %9 azalma olup anlamlı bulunmuştur (101). Bunun sebebi olarak yüksek eozinofil grubunda alevlenmelerin daha sık olduğu düşünülebilir. Yine yapılan başka bir çalışmada eozinofil düzeyi 300/ μ l ve üzeri olan hastalarda, plasebo ve eozinofil düzeyi 300/ μ l altında olan hastalara göre omalizumab tedavisinin atakları %59 oranında anlamlı azalttığı gösterilmiştir (118). Başka bir çalışmada başlangıç kan eozinofil değerlerine göre omalizumab ile ilişkili ortalama alevlenme oranı azalmaları;

eozinofil \geq 200/ μ L olan grupta %55, eozinofil \geq 300 olan grupta %67, eozinofil \geq 400 olan grupta %74 olarak anlamlı bulundu (117). Eozinofili varlığı omalizumabın atak azaltma etkisini arttırdığını gösteren bu çalışmaların yanında eozinofiliden bağımsız olduğunu gösteren çalışmalarda yapılmıştır. STELLAIR çalışması çok merkezli, retrospektif gözlemsel çalışma olup, ağır astımı olup omalizumab tedavi edilmiş 723 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Astımlıların %52,1'inde, kan eozinofil sayısı \geq 300 idi. Omalizumab tedavisinin başlamasından 12 ay önce alınmış, belgelenmiş bir kan eozinofil ölçümü ve omalizumabın başlamasından önceki 12 ay boyunca kaydedilen alevlenmelerin sayısı ile 4-6 aylık ve 12 aylık tedaviden sonra omalizumaba cevap değerlendirilmiştir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede; Tedavi Etkinliğini Küresel Değerlendirmesi (GETE) ölçeğine göre hekimin genel değerlendirmesi, yıllık alevlenme oranında \geq %40 azalma ve bu ikisinin kombinasyonu kullanılmıştır. Tedavi öncesi 12 aylık döneme kıyasla alevlenmeler % 58,6 \pm 67,8 oranında azaldı. Eozinofil $<$ 300 ve eozinofil \geq 300 şeklinde iki grup olarak karşılaştırıldığında GETE ölçeğine göre yanıt, alevlenme oranındaki azalma ve her ikisi için benzer bulundu (118). Bizim çalışmamızda da eozinofil $<$ 300 olan grupta atak sayısı ortalama 12'den 1'e; eozinofil \geq 300 olan grupta ise ortalama 6'dan 1'e gerilemiştir. Eozinofil $<$ 300 olan grupta omalizumab tedavisi ile atak sayılarında %91,66 oranında azalma, eozinofil \geq 300 olan grupta ise %83,4 oranında azama saptanmıştır. Tedavi sonrası atak sayısındaki azalma iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Yine omalizumab tedavisi ile spirometrik düzelmelerin serum eozinofil düzeyine göre durumunu araştıran EXTRA çalışmasında, omalizumab tedavisi ile başlangıca göre %FEV1'deki değişim eozinofili 260 altı ve 260 üstü olan iki grupta da benzer bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda ise omalizumab sonrası 4. ayda eozinofil \geq 300 olan grupta FEV1 değerinde anlamlı yükseklik saptanırken, eozinofil $<$ 300 olan grupta FEV1 değerindeki yükselme anlamlı bulunmadı.

STELLAIR çalışmasında şiddetli alerjik astımlı hastaların yaklaşık yarısının kan eozinofil sayısının 300 üzerinde olduğu ve omalizumab etkinliğinin 'yüksek' ve 'düşük' eozinofil alt gruplarında benzer olduğunu gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda 116 kişinin %37'si eozinofil sayısı 300'ün üstünde iken %63'ünün 300 altında olup, iki grup arasında atak sayılarına bakıldığında omalizumab etkinliği açısından benzer bulundu.

Omalizumabın etkinliğinin yüksek eozinofil sayısı olanlarda daha fazla olduğu görülse de omalizumab tedavisinin etkinliğini eozinofil sayısına göre sınırlayamayız.

Gerçek yaşam çalışmalarının tartışılan bir noktası plasebonun olmamasıdır. Bu çalışmalarda verilerin karşılaştırması kontrol grubu yerine hastanın daha önceki yıllara ait değerleri üzerinden yapılır. Biz de çalışmamızda aynı yöntemi kullanarak sonuçlarımızı, aynı hastanın omalizumab öncesi değerleri ile karşılaştırarak elde ettik. Bu da çalışmamızın kısıtlılığını göstermektedir.

Çalışmamızda; astımın kontrol altına alınamadığı bir grup hastada omalizumab, gerçek yaşam koşullarında da hastalığın kontrolü için etkin ve güvenli bulunmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayısı diğer gerçek yaşam çalışmalarındaki sayılardan daha azdır. Ancak bu çalışmaların tümü çok merkezli çalışmalardır ve bizim verilerimiz tek merkez verileridir. Bu nedenle sonuçlarımızın hasta sayısının azlığına karşın ülkemizde 'gerçek yaşam' verileri adına önemli olduğunu savunuyoruz.

Çalışmamızın merkez bir hastanede yapılması, hasta sayımızın yüksek olmasını sağlamış bu durum çalışmamızın gücünü arttırmıştır. Retrospektif olarak yapılması nedeniyle dosya taramalarından bazı hastaların hemogram, SFT ve pefmetre değerlerine ulaşılammış olması ve tedavi sonrası eozinofili yanıtının tüm hastalarda elde edilememesi de zayıf tarafımız oldu. Ayrıca yine retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hastalarda omalizumab sonrası tedavide basamak düşme ya da oral steroid azaltıcı etki olup olmadığı veri yetersizliği sebebiyle değerlendirilememiştir. Bu çalışma belli zaman aralığında prospektif olarak yapılabilseydi daha güçlü

olabilirdi. Taranan hasta sayısı 142 olmasına rağmen, veri eksiklikleri sebebiyle 116 hasta üzerinde çalışılabildiği görülmüştür.

Bizim çalışmamız, spesifik olarak eozinofil aktivasyon yolunu hedef alan antikörlerin aksine, omalizumab tedavisinin, şiddetli alerjik astımlı hastalarda tedavi öncesi kan eozinofil sayısından bağımsız olarak etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, şiddetli alerjik astımlı ve yüksek kan eozinofil sayısı olan hastaları hedefleyen biyolojik ajanların klinik etkinliğini değerlendiren ileriye dönük çalışmalar ile daha fazla araştırılmayı hak etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. The New England journal of medicine. 2001;344(5):350-62.
2. Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. Chest. 2010;137(6):1417-26.
3. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1998;28(5):45-9.
4. Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations. 3: Pathogenesis. Thorax. 2006;61(10):909-15.
5. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008;122(4):685-8.
6. Polosa R, Casale T. Monoclonal antibodies for chronic refractory asthma and pipeline developments. 2012;17(11-12):591-9.
7. Bousquet J, Humbert M. GINA 2015: the latest iteration of a magnificent journey. Eur Respiratory Soc; 2015.
8. Asher M, Keil U, Anderson H, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. The European Respiratory Journal. 1995;8(3):483-91.
9. Kausel L, Boneberger A, Calvo M, Radon K. Childhood asthma and allergies in urban, semiurban, and rural residential sectors in Chile. The Scientific World Journal. 2013;2013:937935.
10. Türk Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. 2016;17.
11. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. Clin. Exp. Allergy 30, 194-200. 2000;30:194-200.
12. Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ, Leuppi JD, Car NG, Peat JK. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2001;31(4):570-5.

13. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, et al. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? 2001;164(10):1829-34.
14. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(2):187-93.
15. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. 2001;358(9288):1129-33.
16. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2013;13(1):70-7.
17. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
18. Unuvar N. Türkiye hastalık yükü çalışması. 2004.
19. Ek A, Middelveld RJ, Bertilsson H, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA(2)LEN survey. *Allergy*. 2013;68(10):1314-21.
20. Rebeck AS. The global decline in asthma death rates: can we relax now? *Asia Pacific allergy*. 2013;3(3):200-3.
21. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(6):1139-46.
22. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *International forum of allergy & rhinology*. 2015;5 Suppl 1:S11-6.
23. Strachan D P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed.)* 1989;299(6710):1259.
24. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(1):1-7.
25. Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu A F. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergologia et Immunopathologia*. 2015;43(5):442-8.

26. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso, et al. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clinical and Experimental Allergy*. 1997;27(9):1052-9.
27. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(1):25-30.
28. Alper Z, Sapan N, Ercan İ, Canitez Y, Bilgel N. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. 2006;20(1):53-63.
29. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9178):541-5.
30. Shaheen S, Barker D, Heyes C, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet (London, England)*. 1996;347(9018):1792-6.
31. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168(11):1308-11.
32. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. 2010:813-7.
33. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(6):1109-17.
34. Demir A, Celikel S, Isyk S, Karakaya G, Kalyoncu A, Immunology C. Asthma and allergic diseases in school children: fourth cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Allergy and Clinical Immunology*. 2008;63(88):306.
35. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi*. 2000;1(1):87-9.
36. Sastre J, Vandenas O, Park H. Pathogenesis of occupational asthma. *European Respiratory Journal*. 2003;22(2):364-73.
37. Leggat JA, Gibbons DL, Haque SF, et al. Innate responsiveness of CD8 memory T-cell populations nonspecifically inhibits allergic sensitization. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(5):1014-21.
38. Look DC, Rapp SR, Keller BT, Holtzman MJ. Selective induction of intercellular adhesion molecule-1 by interferon-gamma in human airway

epithelial cells. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 1992;263(1):L79-L87.

39. Messi M, Giacchetto I, Nagata K, Lanzavecchia A, Natoli G, Sallusto F. Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human Th 1 and Th 2 lymphocytes. Nature immunology. 2003;4(1):78-86.

40. Soyer O, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. Allergy. 2013;68(2):161-70.

41. Maggi E. T cell responses induced by allergen-specific immunotherapy. Clinical & Experimental Immunology. 2010;161(1):10-8.

42. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+ CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. The Lancet. 2004;363(9409):608-15.

43. O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A. Middleton's Allergy Essentials E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.

44. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? The Journal of allergy and clinical immunology. 2004;114(1):58-65.

45. Çakmak G. Astim tedavisi. Uz. Dr. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hast. Kliniği Dergisi; 2005.

46. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. Immunology and allergy and clinics of North America. 2004;24(4):667-83.

47. Torun Ş, Köse OÖ. Hakkari'de Prick Testi Sonuçlarımız. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2013;27(3):193-8.

48. Stirling R, Kharitonov S, Campbell D et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. Thorax. 1998;53(12):1030-4.

49. Kopturk N, Tatlicioglu T, Memis L, Akyurek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. Journal of Asthma. 2003;40(8):887-93.

50. James A. Airway remodeling in asthma. Current opinion in pulmonary medicine. 2005;11(1):1-6.

51. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: Implications for airway hyperresponsiveness in asthma. 2003;123(3):356-62.
52. Dalaklioğlu S. Astım Tedavisinde Yeni Bir Tedavi Seçeneği Olarak Monoklonal Antikorlar Ve Klinik Sonuçları. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Antalya. 2013.
53. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. Pharmacology & therapeutics. 2011;132(3):333-51.
54. Owen CE. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic. Pharmacology & therapeutics. 2007;113(1):121-33.
55. Türk Toraks Derneği. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi. 2000;1(4).
56. Bayram A, Oymak S, Gülmez İ, Demir R, Bykoğlan H. Astımda Atopik ve Alerjik Rinit Sıklığı. Erciyes Tıp Dergisi. 2010;32(1).
57. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;181(4):315-23.
58. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012;18(5):716-25.
59. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. Thorax. 2007;62(12):1043-9.
60. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. Lancet (London, England). 1999;353(9150):364-9.
61. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): guidelines for the diagnosis and management of asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2007;120(5):94-138.
62. Koshak EA. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: evolution from severity to control. Annals of Thoracic Medicine 2007;2(2):45.
63. Hoepfner V, Murdock K, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. Annals of Allergy. 1985;55(1):36-7.

64. Oğuzülgen K, Türkteş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi*. 2002;3(3):232-5.
65. Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki AB, Tuncer A, Şekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *International Archives of Allergy and Immunology* 2012;157(4):391-8.
66. Bousquet J, Mohammad Y, Bedbrook A, et al. Country activities of Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD): focus presentations at the 11th GARD General Meeting, Brussels. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(12):7064-72.
67. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *The New England Journal of Medicine*. 1997;337(20):1405-11.
68. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *The New England journal of medicine*. 2000;343(5):332-6.
69. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *The Medical journal of Australia*. 2003;178(5):223-5.
70. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):410-8.
71. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*. 2006;61(5):518-26.
72. Pauwels R, Yernault J, Demedts M, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(3):827-32.
73. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *The European respiratory journal*. 2006;27(6):1168-74.
74. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, et al. Safety and effectiveness of long-acting inhaled β -agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *American College of Physicians*; 2006;145(9):692-4.

75. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7246):1368-73.
76. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(5):1481-8.
77. Barnes NC, Miller CJ. 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.
78. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;319(7202):87-90.
79. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(18):1715-26.
80. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(6):1907-14.
81. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *The New England journal of medicine*. 1997;337(20):1412-8.
82. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39(11):1791-801.
83. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(6):1076-80.
84. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2009;103(10):1421-9.
85. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *The Cochrane Database of Systematic Review*. 2001(1).

86. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* (London, England). 1993;341(8841):324-7.
87. Gallegos-Solorzano M, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;23(5):432-7.
88. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(3):600-8.
89. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):2738.
90. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respiratory Research*. 2011;12(1):38.
91. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(2):308-14.
92. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1198-207.
93. Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society*. 1999;13(5):1198-208.
94. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ* (Clinical research ed.) 2014;349:5517.
95. Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1493-9.
96. DuBuske LM. IgE, allergic diseases, and omalizumab. *Current pharmaceutical design*. 2006;12(30):3929-44.

97. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, Macglashan DW, Jr. The relationship between serum IgE and surface levels of FcepsilonR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcepsilonRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):514-20.
98. Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI. The role of monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2011;5(3):183-94.
99. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clinical medicine insights Circulatory, respiratory and pulmonary medicine*. 2012;6:27-40.
100. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, et al. Omalizumab-induced decrease of FcxiRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine*. 2010;104(11):1608-17.
101. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(8):804-11.
102. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(2):184-90.
103. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-17.
104. Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(6):747-56.
105. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs*. 2013;73(11):1197-212.
106. Di Domenico M, Bisogno A, Polverino M, De Rosa C, Ricci V, Capasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. *Inflammation & allergy drug targets*. 2011;10(1):2-12.
107. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clinical and molecular allergy*. 2008;6:4.

108. Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q, Kay AB. Phenotype of cells expressing mRNA for TH2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and TH1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1995;12(5):477-87.
109. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):985-93.
110. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
111. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):973-84.
112. Yorgancioglu AA, Erkeköl FÖ, Erdinç M, et al. Effectiveness evaluation of anti-IgE treatment at 3rd year: Real life Turkey data. *Eur Respiratory Soc*. 2016.
113. Bavbek S, Aydın Ö, Özdemir SK, ark. Ağır allerjik astımlı hastalarda anti-IgE (omalizumab) tedavisi: Gerçek yaşam verileri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010; 58: 425-34.
114. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2013;50(5):529-36.
115. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(2):485-6.
116. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.
117. Casale T, Chipps B, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73(2):490-7.
118. Humbert M, Taille C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according

to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *The European respiratory journal*. 2018;51(5).

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde sabrı, anlayışı ve ilgisine çokça sığındığım, hiçbir zaman katkısını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanın Doç. Dr. Dane Ediger'e, tüm uzmanlık eğitimin boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum öğrendiğim her bir kelimedede emeği olan saygıdeğer tüm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları AD öğretim üyelerine, asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, çalışma koşullarımızı paylaştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olup desteklerini hissettiren sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

21.09.1988 tarihinde Balıkesir’de doğdum. İlköğretimimi Atatürk İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimimi Fatma Emin Kutvar Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2012 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. Erzurum/Tortum İlçe Devlet Hastanesi Acil Servisi’nde 2.5 yıl kadar pratisyen hekim olarak çalıştım. 2015 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ihtisasını 2020 yılında tamamladım.