SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NAZAL POLİPOZİS İLE BİRLİKTE OLAN KRONİK RİNOSİNÜZİTİN EŞLİK ETTİĞİ EOZİNOFİLİK AĞIR ASTIMLI HASTALARDA MEPOLİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Mariye Doğru

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NAZAL POLİPOZİS İLE BİRLİKTE OLAN KRONİK RİNOSİNÜZİTİN EŞLİK ETTİĞİ EOZİNOFİLİK AĞIR ASTIMLI HASTALARDA MEPOLİZUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Mariye Doğru

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdülkadir Baştürk

İkinci Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Emel Atayık

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde tecrübelerini paylaşan, tezimin her aşamasında destek veren tez danışmanlarım değerli hocalarım **Doç. Dr. Emel Atayık** ve **Prof. Dr. Abdülkadir Baştürk**'e, değerli klinik şefi hocam **Doç.Dr. Oğuzhan Aksu** hocama, değerli **Prof. Dr. İbrahim Güney** hocama,

Tezimin her aşamasında bilgisini cömertçe paylaşan, yönlendiren değerli hocam **Doç. Dr. Cemal Kızılarslanoğlu** hocama,

Tüm asistanlık sürecim boyunca üzerimde emeği olan, birlikte çalıştığım yardımını, ilgisini esirgemeyen tüm klinik hocalarıma, rotasyon eğitimlerinde desteği olan hocalarıma, uzmanlarıma, beraber çalıştığım, zorlu eğitim sürecinin her aşamasını birlikte atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma, eşkıdemlerime,

Hayatım boyunca her zaman bana güç veren ve yanımda olduklarını hissettiğim kıymetli ailem; annem **Aysel Doğru**, babam **Seyfettin Doğru** ve kardeşlerim **Nilgün Doğru Varan** ve **Belgin Doğru**'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR DİZİNİ iii
ŞEKİL LİSTESİ iv
TABLO LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ-AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ASTIM 3
2.1.1. Astım Tanımı: 3
2.1.2. Astım Epidemiyolojisi 3
2.1.3. Astım Tanısı 3
2.1.4. Astım Yönetimi ve Astımda Basamak Tedavisi 4
2.1.5. Ağır Astımda Biyolojik Ajanlar 6
2.2. KRONİK RİNOSİNÜZİT 7
2.2.1. Kronik Rinosinüzit Tanımı ve Değerlendirilmesi 7
2.2.2. Kronik Rinosinüzit Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi 8
2.2.3. Kronik Rinosinüzit Tedavisi 9
2.2.4. KRS de Biyolojik Tedavi 10
2.3. NAZAL POLİPLİ KRONİK SİNÜZİT (KRSvNP) 12
2.3.1. Nazal Polipli Kronik Sinüzit Tanımı 12
2.3.2. Nazal Polipli Kronik Sinüzit Tedavisi 12
2.3.3. Nazal Polipli Kronik Sinüzitte Biyolojik Tedaviler 12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 14
3.1. Çalışmanın Tasarımı 14
3.2. Çalışma Prosedürü 14
3.3. Etik Kurul Onayı 19
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi 19
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 41
7. KAYNAKÇA 42

KISALTMALAR DİZİNİ

AKT	:Astım Kontrol Testi
ACQ	:Astım Kontrol Ölçeği
ECP	:Eozinofilik Katyonik Protein
EPOS	:European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FEV1	:1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hava Akımı
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
GINA	:Global Initiative for Asthma
IL-5	:İnterlökin -5
IgE	:İmmunglobulın E
İKS	:İnhale Kortikosteroid
KRS	:Kronik Sinüzit
KRSvNP	:Kronik Sinüzit ve Nazal Polip Birlikteliği
LABA	:Uzun Etkili Beta-2 Agonisti
LAMA	:Uzun Etkili Muskarinik Reseptör Antagonisti
LTRA	:Lökotrien Reseptör Antagonisti
NP	:Nazal Polipozis
NPS	:Endoskopik Nazal Polip Skoru
NSAİİ	:Nonsteroid Anti-inflamatuvar
OKS	:Oral Kortikosteroid
SABA	:Kısa Etkili Beta Agonist
SNOT 22	:Sino-nasal outcome test – 22
VKI	:Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Astım Yönetimi5

Şekil 2: Astımda Basamak Tedavisi6

Şekil 3: KRS Tedavi Aşamaları .10

Şekil 4: KRS'de Biyolojik Tedavi Endikasyonları11

Şekil 5: KRS'de Biyolojik Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi11

Şekil 6: AKT (Astım Kontrol Testi) Anketi16

Şekil 7: ACQ (Astım Kontrol Ölçeği)16

Şekil 8: SNOT -22 anketi Türkçe versiyonu17

Şekil 9: Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)18

Şekil 10: Paranazal BT Lund- Mackay Skorlaması18

Şekil 11: Örnek Paranazal BT Görüntülemeleri21

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması22

Tablo 2: Gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılması25

Tablo 3: Klinik ve laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması27

Tablo 4: 1.yılda remisyon durumuna göre verilerin karşılaştırılması29

Tablo 5: 1. yılda remisyon durumuna göre verilerin karşılaştırılması31

Tablo 6: Spearman Korelasyon Analizinde Korelasyon Gösteren Parametreler34

Tablo 7: Remisyona Etki Eden Bağımsız Faktörler İçin Tek Değişkenli Regresyon Analizi34

Tablo 8: Remisyona Etki Eden Bağımsız Faktörler İçin Çok Değişkenli Regresyon Analizi35

ÖZET

Amaç: Kronik rinosinüzit – nazal polip (KRSvNP) astıma en sık eşlik eden komorbid hastalıktır. Ağır astımlı hastalara % 5-15 oranında KRvNP eşlik etmektedir. Astım kontrolünde doğru tedavi ve tedaviye uyum önemli olmakla birlikte astıma eşlik eden komorbid hastalıkların tanısı ve tedavisi de oldukça önemlidir. Biyolojik tedavi gerektiren astım, tüm astımlıların yaklaşık % 5 ini oluşturmaktadır. Astımın biyolojik tedavisinde Mepolizumab IL-5 inhibitörü olarak ağır eozinofilik astımda kullanılmaktadır. Çalışmamızda kronik pansinüzit ve nazal polipin eşlik ettiği eozinofilik ağır astımlı hastalarda mepolizumab tedavisinin hem astım hem de KRSvNP üzerine tedavi etkinliğinin laboratuar, radyolojik kriterler ve remisyon kriterleri ile değerlendirilmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel gözlemsel bir çalışmadır. Ocak 2022- Şubat 2024 tarihleri arasında merkezimiz İmmunoloji ve Alerji polikliniğinde en az 16 hafta süre ile mepolizumab tedavisi almış olan 18-80 yaş arası 99 eozinofilik ağır astımlı hasta incelenmiştir. Ağır astım sebebiyle mepolizumab alan hastaların dosya taraması yapılarak tedavilerinin başlangıç, 1. Ay, 16. Hafta ve 1.yıl laboratuar değerleri, radyolojik bulguları ve remisyon durumları karşılaştırılmıştır. Hastaların dosyalarından demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, sigara vb gibi) vücut kitle indeksleri, astım kontrol testleri, yıllık atak sayıları, aylık toplam oral steroid mg dozları ve atopi durumları kaydedildi. Laboratuar değerleri başlangıç, 1.ay, 16.hafta ve 1.yıl kan eozinofil düzeyi, serum total IgE, ECP değerleri ve radyolojik olarak varsa başlangıç HRCT ve kronik pansinüzit ve nazal polipozisi değerlendirmek için paranazal sinüs BT'lerinde Lund- Mackay skorlaması kaydedilmiştir. Astım yanıtını ve akciğer kapasitesini değerlendirmek için solunum fonksiyon testleri (FVC,FEV1;FEV1/FVC litre ve yüzde cinsinden) kullanılmıştır. Remisyon; hastanın atak geçirmeme, streoid kullanımının olmaması, AKT puanında artış, FEV1 değerlerinde artış olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre remisyona giren ve girmeyen kabul edilerek 2 gruba ayrılıp gruplar kendi arasında demografik verileri, kan eozinofil ve serum Total IgE, ECP gibi laboratuvar ve kronik sinüzit değerlendirmesi için PNSBT Lund Mackay skorlaması ile radyolojik olarak ve SNOT skorlaması ile klinik olarak karşılaştırılmıştır. Nazal polip açısından Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS) kullanılmıştır.

Bulgular: KRS ve/veya NP eşlik eden veya etmeyen kontrolsüz ağır astım hastalarında mepolizumab etkinliğine baktığımız çalışmamızda 99 hasta verileri incelendi. Bu hastaların %72,8 sini kadınlar, %27,2 sini erkekler oluşturuyordu. Hastalar KRS ve NP eşlik etme durumlarına göre 3 gruba ayrıldı. 54 hastada KRSvNP eşlik ediyordu. Genel popülasyonda; hastaların takibinde 1.yıl AKT ve ACQ skorlarında iyileşme, OKS kullanım ihtiyacında azalma, PNSBT Lund Mackay skorunda iyileşme, eozinofil değerlerinde düşme, yıllık astım atak sayılarında ve hospitalizasyon sayısında azalma, Nazal Polip Skoru'nda iyileşme, SFT FEV1 litresinde artış saptandı. 1. yıl verileri değerlendirildiğinde; 85 hasta remisyon için değerlendirildi. Bu hastalardan 26'sı (%30) remisyona giren, 59'u (%70) remisyona girmeyen olarak saptandı.

Sonuç: KRS ve/veya NP eşlik eden ağır eozinofilik astım hastalarında mepolizumab tedavisi hastaların takibinde hem radyolojik hem laboratuar hem de klinik olarak anlamlı fayda sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ağır Astım, Kronik Sinüzit, Mepolizumab, , Nazal Polip, Remisyon

ABSTRACT

Aim: Chronic rhinosinusitis - nasal polyp (CRSvNP) is the most common comorbid disease associated with asthma. CRSvNP is present in 5-15% of patients with severe asthma. Although correct treatment and compliance with treatment are important in asthma control, the diagnosis and treatment of comorbid diseases associated with asthma is also very important. Asthma requiring biologic treatment accounts for approximately 5% of all asthmatics. Mepolizumab is used as an IL-5 inhibitor in severe eosinophilic asthma. In our study, we aimed to study the efficacy of mepolizumab treatment on both asthma and CRSvNP in patients with eosinophilic severe asthma accompanied by chronic pansinusitis and nasal polyps using laboratory, radiologic and remission criteria.

Materials and Methods: Our study is a single-center retrospective cross-sectional observational study. Between January 2022 and February 2024, 99 eosinophilic severe asthmatic patients aged 18-80 years who were treated with mepolizumab in the Immunology and Allergy outpatient clinic of our center for at least 16 weeks were enrolled in this study. The reports of patients receiving mepolizumab for severe asthma were reviewed and their laboratory values, radiologic findings and remission status at baseline, 1st month, 16th week and 1st year of treatment were compared. Demographic data (age, gender, occupation, smoking, etc.), body mass index, asthma control tests, number of annual exacerbations, total monthly oral steroid doses and atopy status were recorded from the patients' documents. Laboratory values included blood eosinophil levels, serum total IgE, ECP values at baseline, first month, 16th weeks and 1st year, baseline HRCT and Lund-Mackay scoring on paranasal sinus CT scans to evaluate chronic pansinusitis and nasal polyposis. Respiratory function tests (FVC, FEV1, FEV1/FVC in liters and percentages) were used to evaluate asthma response and lung capacity. Remission was defined as absence of attacks, absence of steroid use, increase in AKT score, and increase in FEV1 values. According to these criteria, remission and non-remission were divided into 2 groups and the groups were compared among themselves according to demographic data, laboratory data such as blood eosinophils, serum total IgE, ECP and radiologically with PNSCT Lund Mackay scoring and clinically with SNOT scoring for chronic sinusitis evaluation. Endoscopic Nasal Polyp Score (NPS) was used for nasal polyps.

Results: We analyzed the data of 99 patients in our study on the efficacy of mepolizumab in uncontrolled severe asthma patients with or without CRS and/or NP. Of these patients, 72.8% were women and 27.2% were men. Patients were divided into 3 groups according to the presence of CRS and NP. 54 patients had comorbid CRSvNP. In the general population; improvement in the 1st year ACT and ACQ scores, decrease in the need for OCS use, improvement in the PNSCT Lund Mackay score, decrease in eosinophil values, decrease in the number of asthma attacks and hospitalizations per year, improvement in the Nasal Polyp Score, and increase in the FEV1 liters of SFT were found in the follow-up of the patients. When the 1st year data were evaluated; 85 patients were evaluated for remission. Of these patients, 26 (30%) were in remission and 59 (70%) were not in remission.

Conclusion: In patients with severe eosinophilic asthma associated with CRS and/or NP, mepolizumab treatment provided significant radiologic, laboratory and clinical benefit in the follow-up of patients.

Keywords: Chronic Sinusitis, Mepolizumab, Nasal Polyp, Remission, Severe Asthma

1. GİRİŞ-AMAÇ

Astım, çoğunlukla kronik hava yolu iltihabı ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi zamanla yoğunluğu değişen solunum semptomları ile birlikte değişken ekspiratuvar hava akışı kısıtlanması ile tanımlanır(1). Astım en sık görülen kronik solunum yolu hastalıklarındandır. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemekte, her yaşta görülebilmekte, etkilediği hastaların günlük hayatında bir engel oluşturmakta, yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve bu sebeple küresel bir halk sağlığı sorunu olmaktadır(2,3)

Astım yönetiminin temel hedefleri astım semptomlarının kontrolünü optimize etmek, astım alevlenme riskini azaltmak ve ilaçların yan etkilerini en aza indirirken akciğer fonksiyonunu korumaktır.

Astımın en iyi bilinen endotipi hava yolu ve periferik kan eozinofilisine eşlik eden Th2 sitokinlerin varlığı ile karakterize Tip 2 astımdır. Tip 2 astımda solunum yolu inflamasyonuna alerjik ve non-allerjik eozinofilik inflamasyon neden olur(4). Eozinofilik astım, Kan eozinofil sayısının 150/µl'den yüksek, balgam eozinofil yüzdesinin %2'den fazla olduğu durumlarda düşünülebilir. Yüksek eozinofili varlığı, artmış astım şiddeti, geç başlangıçlı astım ve steroide dirençlilik ile birlikte görülebilmektedir (5).

Günümüzde astım ağırlığı, semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç ihtiyacına göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü: basamak 1-2 tedavisi ile (örneğin; düşük doz İKS, LTRA, vb) sağlanabiliyorsa "hafif astım", basamak 3 tedavisi ile (örneğin; düşük doz İKS+LABA) sağlanabiliyorsa "orta astım", basamak 4-5 tedavisi ile (örneğin; orta-yüksek doz İKS+LABA ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor, ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa "ağır astım" denilmektedir(6–8).

Ülkemiz verilerine bakıldığında; tek merkezden 300 astımlı hastanın GINA kriterlerine göre % 7 si ağır astım olarak bildirilmiş, üçüncü basamakta yapılan çok merkezli bir araştırmada ise ağır astımlıların oranı %12 olarak saptanmıştır(9,10)

Astım kontrolünde doğru tedavi ve tedaviye uyum birincil önemli olmakla birlikte astıma eşlik eden komorbid hastalıkların tanısı ve tedavisi de oldukça önemlidir.

Astımlı -allerjik olsun olmasın- hastaların %80'ninden fazlasına nazal yakınmalar eşlik eder ve yaklaşık %70'inde KRS ve %20'sinde SNP vardır. KRS varlığı astım kontrolüne de etkilidir. Özellikle daha yaygın hastalık, sık atak geçirme, tekrarlayan sinonazal cerrahi girişim ve NSAİİ aşırı duyarlılığı varlığında astım ataklarının, acil başvurusu ve hospitalizasyonun da arttığı gözlenmiştir. Komorbiditelerin astım sonuçları üzerindeki etkisinin klinik olarak önemi büyüktür. KRS eşlik eden astımlı hastalarda sık alevlenme geçirme olasılığı, KRS eşlik etmeyen hastalara göre fazla olduğu saptanmıştır(1,11–15).

Tip 2 astım fenotipinde eozinofilik inflamasyonun steroidler ve uzun etkili beta2 agonistler ile baskılanamadığı, sık sistemik steroid ihtiyacı olan veya steroid bağımlı ağır astımlı hastalar için biyolojik tedaviler iyi bir seçenektir. Amerika ve Avrupa'da subkutanöz mepolizumab astımda onay alan ilk anti-IL5 olup 12 yaş ve üzeri hastalarda onay almıştır. Mepolizumab, eozinofillerin olgunlaşmasına, bronş mukozasına göçüne, aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olan TH2 lenfositlerden salınan IL5'i hedefleyen bir biyolojik ajandır. Bu monoklonal antikorlar hem kanda hem de havayollarında eozinofil düzeylerini düşürebilmektedirler. Kontrolsüz ağır persistan astımı olan ve eozinofilisi devam eden hastalarda Anti-IL5 tedavilerinin astım ataklarında azalma, hayat kalitesinde artış ve akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir(1,16–18).

Astıma en sık eşlik eden komorbid hastalıklardan biri de nazal polipozistir. Nazal polip dokusunda ekspresyonu artmış olan IL-5 reseptörlerinin bulunması, anti IL-5 tedavilerinin de bu hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Eozinofilinin belirgin olduğu ve nazal polipin eşlik ettiği ağır astımlı hastaların IL-5'i hedefi alan bir monoklonal antikor olan mepolizumab tedavisine daha iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar vardır(1,19). Yapılan çalışmalarda mepolizumab tedavisinin hem astımda hastalık üzerine hem nazal polipozis kronik sinüzit birlikteliğine fayda sağladığı gösterilmiştir. Astım tedavi üzerine etkinliği remisyon kavramı ile açıklanmakta ve remisyon objektif kriterlerden oluşmaktadır(1). Biz de çalışmamızda kronik pansinüzit ve nazal polipin eşlik ettiği eozinofilik ağır astımlı hastalarda mepolizumab tedavisinin hem astım hem KRSvNP üzerine tedavi etkinliğini klinik, laboratuar, radyolojik kriterler ve remisyon kriterleriyle değerlendirilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Astım Tanımı:

Astım, farklı ülkelerde nüfusun %1-29 'unu etkileyen yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astım, hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi değişken semptomlar ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile seyreder. Hem semptomlar hem de hava akımı kısıtlılığı karakteristik olarak zaman içinde ve yoğunluk bakımından değişiklik gösterir. Hastalık genellikle birçok hücre ve mediatörün rol aldığı kronik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlanması, viral solunum yolu infeksiyonları, irritan ya da allerjen maruziyeti, egzersiz gibi faktörler ile tetiklenebilir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı kendiliğinden veya ilaca cevap olarak düzelebilir ve bazen aylarca görülmeyebilir. Diğer yandan hastalar, hayatı tehdit edebilen ve hastalara ve topluma önemli bir yük getirebilen astımda epizodik ataklar yaşayabilirler. Astım genellikle doğrudan veya dolaylı uyaranlara karşı hava yollarının aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu özellikler genellikle semptomlar olmadığında veya akciğer fonksiyonu normal olduğunda bile devam eder, ancak tedaviyle normale dönebilir(1,20).

2.1.2. Astım Epidemiyolojisi

Astım sık görülen ve farklı ülkelerde nüfusun %1-29'unu ve tüm dünyada tahmini olarak 300 milyon kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır(1) Astım sıklığı ülkeler arasında ve bölgeden bölgeye farklılıklar göstermekte, bu farklılıklar genetik ve çevresel faktörlerin heterojenitesi ile açıklanmaktadır(21). Ülkemizde Türk Toraks Derneği tarafından yapılan çalışma sonucunda doktor tarafından tanı konmuş yaşa ve cinsiyete standardize astım sıklığı yüzde 4,5'tir. Yaşa standardize astım sıklığı erkeklerde yüzde 2,8, kadınlarda yüzde 6,2'dir(22).

2.1.3. Astım Tanısı

Tedaviye başlamadan önce astım tanısının konulması, hırıltı, nefes darlığı gibi solunum semptomlarının karakteristik paternlerinin tanımlanmasına dayanmaktadır. Mümkünse, astım tanısını destekleyen kanıtlar hasta ilk başvurduğunda

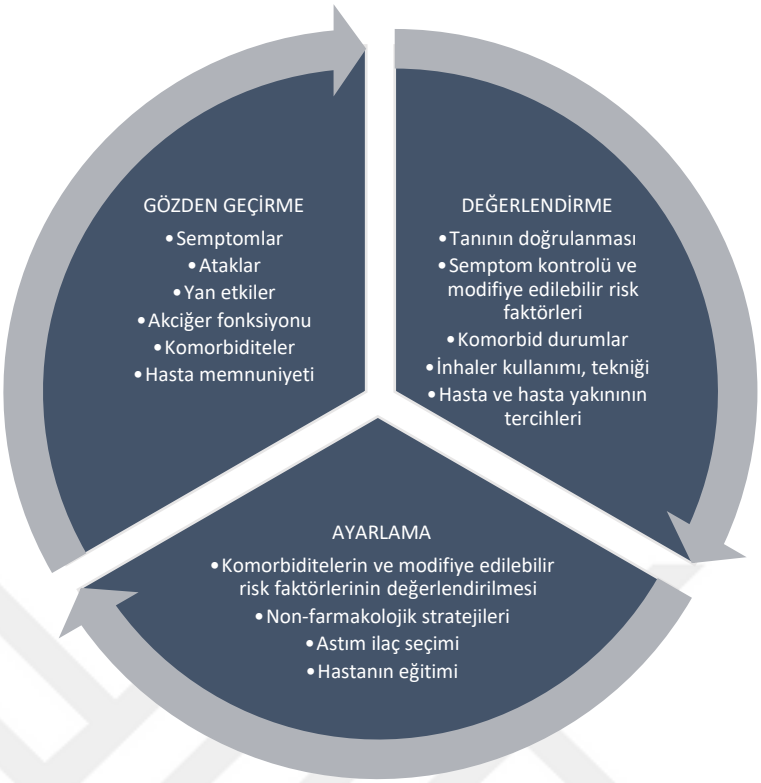
belgelenmelidir çünkü astımın karakteristik özellikleri kendiliğinden veya tedaviyle düzelebilir. Sonuç olarak, hasta IKS içeren tedaviye başladıktan sonra astım teşhisini doğrulamak genellikle daha zordur çünkü bu hem semptomların hem de akciğer fonksiyonunun değişkenliğini azaltır(1)Astım tanısının doğru koyulması gereksiz veya aşırı tedaviden kaçınmak için önemlidir. Kardiyorespiratuar durumu mevcut olup yanlışlıkla astım tanısı alan hastalar mevcuttur.

Astımlı hastalar nefes darlığı, hışıltı, göğüste baskı hissi ve öksürük gibi birçok semptomu bir arada gösterebileceği gibi sadece öksürük ile de gelebilir. Semptom yoğunluğu zamanla değişir ve enfeksiyon, alerjen, sigara, hava değişikliği gibi faktörler ile tetiklenir(1)Akciğer fonksiyonları spirometri ile FEV1 ve FEV1/FVC oranının değerlendirilmesi ile güvenli şekilde değerlendirilebilir. Azalmış FEV1 ya da PEF değerleri yetersiz inhalasyon, teknik hatalar veya diğer akciğer hastalıklarında da görülebilir. FEV1/FVC azalması, ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasını gösterir(23). Tedavi başlanmadan önce muhakkak eksipratuar hava akımı kısıtlanması belgelenmelidir. Astım tanısında bronkodilatatör tedavi sonrası havayolu darlığında reversibilite olması astım tanısını destekler. Reversibilite; FEV1 ya da FVC de %12 veya 200 ml artış olması, spirometri yapılamıyorsa PEF'in % 20 ve daha fazla artışı, İKS içeren tedavi alan hastada tedaviden 4 hf sonra FEV1'in % 12 veya daha fazla ya da 200 ml artışı anlamına gelir. Atopinin varlığı, solunum semptomları olan bir hastada alerjik astım olasılığını artırır. Deri prick testi veya serumda spesifik IgE bakılarak atopi durumu tespit edilebilir.

2.1.4. Astım Yönetimi ve Astımda Basamak Tedavisi

Astım tedavisi ülkemizde astım sıklığının yüksek olması ve özellikle de ağır astımlı hastaların tedavisinin maliyetli olması nedeniyle güncelliğini korumaktadır.

Kronik dönemde astım tedavisinin amacı kontrolü sağlamaktır. Hastanın gün içerisindeki semptomlarının kontrol altına alınması ve olası risk faktörlerinden korunması önerilmektedir. Bu amaçla hastanın ataklarının azaltılması, persistan hava akımı azalmasının önüne geçilmesi gerekmektedir. Astımı olan hastaların ilk başvuru değerlendirmelerinde ve yıllık takiplerinde eşlik eden risk faktörleri yönünden değerlendirme yapılmalıdır(24).

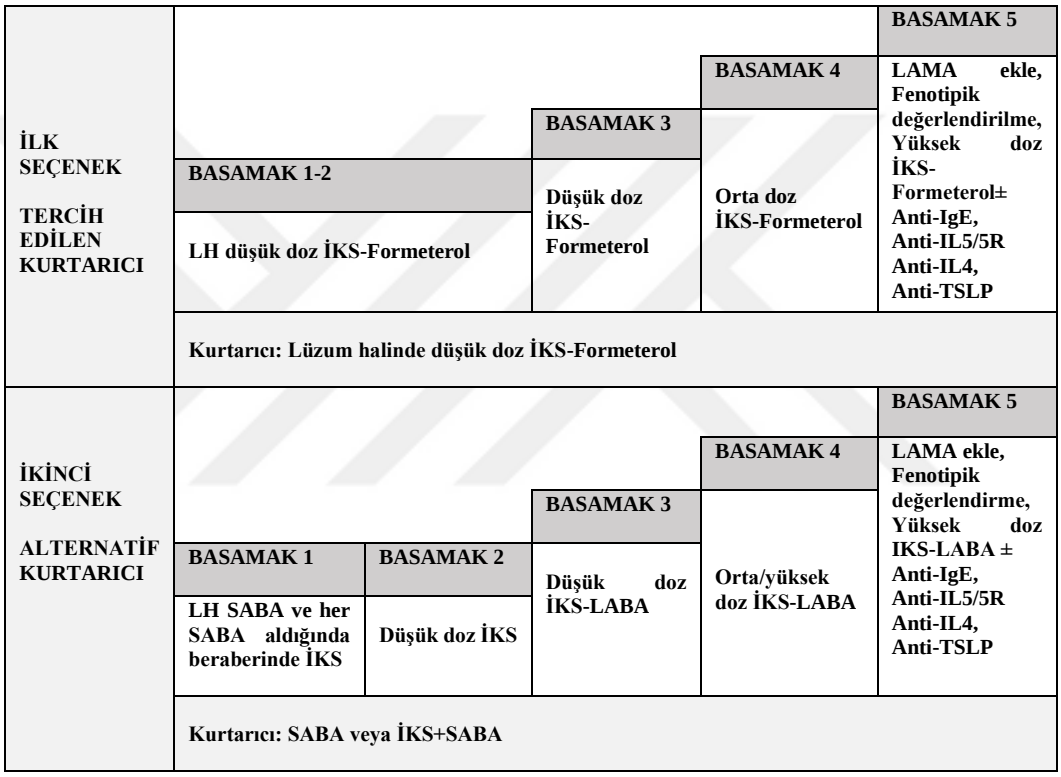


Şekil 1: Astım Yönetimi(1)

Astım tedavisinde yer alan ilaçlar, kontrol edici, semptom giderici ve ek tedavilerin kullanılması şeklindedir. Kronik dönemde koruma amaçlı olarak kontrol edici ilaçların kullanılması önerilir. Hasta semptom olsun veya olmasın düzenli olarak bu grup ilacı almalıdır. Kısa dönemde semptom olduğunda kurtarma amaçlı semptom giderici ilaçların kullanılması önerilir. Sadece semptom olduğunda kullanılır. Ek tedaviler ise tek başına kullanılamayan, ileri basamakta mevcut tedaviye eklenen ilaçlardır(1,25,26).

Uzun dönem tedavi yaklaşımında basamak tedavisi önerilmektedir(1). Kontrol edici ilaçların İKS bazlı seçilmesi ve mümkün olan en erken dönemde tedaviye başlanması önerilir. Tedaviye geç başlanması durumunda solunum fonksiyon kaybı uzun dönemde daha fazla olabilir. Semptom giderici ilaçlardan SABA, İKS bazlı kontrol edici tedavi almayan hastalarda tek başına önerilmez. Bu nedenle kontrol edici tedavi almayan hastalarda her SABA kullanımında beraberinde İKS kullanımı önerilir. Semptom giderici ilaç olarak ihtiyaç halinde İKS/FOR öncelikli olarak önerilir. Ek

tedaviler ilave LAMA, ilave LTRA ve düşük doz OKS gibi fenotipik olmayan ve biyolojik ajanlardan Anti-IgE (Omalizumab), Anti-IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab), Anti-IL-5R (Benralizumab), Anti-IL4/IL-13 (Dupilumab) gibi fenotipik olan tedavileri ve alerjen spesifik immunoterapileri kapsar(24). Astım tanısının doğru konulduğundan emin olunduktan sonra tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması ve komorbid durumların tedavisinin yapılması gerekir. Bu koşullar kontrol edildikten sonra yüksek doz İKS/LABA tedavisine rağmen kontrol edilemeyen astım kontrolü kaybolan olgular ağır astım olarak tanımlanır(1).



Şekil 2: Astımda Basamak Tedavisi(1)

LH: lüzum hali, İKS: inhale kortikosteroid, LAMA: uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti, SABA: kısa etkili beta2 agonisti, LABA: uzun etkili beta2 agonisti

2.1.5. Ağır Astımda Biyolojik Ajanlar

Ağır astım tanısı alan, basamak 4-5 olup tedavide güçlük yaşanan olgular, biyolojik ajanlar açısından deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. Anti-IgE tedaviler, basamak 5 ile kontrol edilemeyen, mevsimsel alerjisi olan ve total IgE düzeyi 30-1500 IU/ml olan hastalarda önerilir. Anti IL-5, Anti- IL-5R, Anti-IL4/IL-13

tedaviler ise basamak 5 ile kontrol edilemeyen eozinofilik ağır astımlı hastalarda önerilir.

Astımda tedavi seçeneklerini belirlerken astımın fenotipini belirlemek gerekmektedir. Astım fenotipik olarak Tip 1 ve Tip 2 astım olmak üzere ikiye ayrılır. Ciddi astımlı olguların büyük çoğunluğunda Tip 2 inflamasyon bulunur. Tip 2 inflamasyon; alerjene cevap olarak immun sistem tarafından üretilen IL-4, IL5 ve IL-13 gibi sitokinler ile karakterizedir. Aynı zamanda bu inflamasyon virüsler, bakteriler ve irritanların tetiklediği doğal bağışıklık aracılığıyla IL-33, IL-25 ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) ile ortaya çıkabilir. Tip 2 inflamasyon sıklıkla artmış eozinofil düzeyleri ve fraksiyone NO atılımı ile karakterizedir. Artmış IgE düzeyi ve atopi eşlik edebilir. Yüksek doz IKS-LABA tedavisine rağmen semptom kontrolü yapılamayan ve atakları olan aynı zamanda alerjisi olan, eozinofilik marker yüksekliği ve OKS ihtiyacı olan hastalarda Tip 2 inflamasyonu hedef alan biyolojik tedaviler düşünülebilir(1)

Anti-IL5 olan mepolizumab, 12 yaş üzeri eozinofilik ağır astımlı hastalarda endikedir. 4 haftada bir 100 mg subkutan şekilde uygulanır. Mepolizumab aynı zamanda nazal polip ve kronik rinosinüzit birlikteliğinde, hiperozinofilik sendromda ve eozinofilik granülomatöz polianjitis (EGPA) tanısı alan hastalarda da kullanılmaktadır(1). Mepolizumab tedavisi verilen hastalarda hayat kalitesinin yükseldiği, OKS kullanımının azaldığı, eozinofil düzeylerinin gerilediği gösterilmiştir(27).

Anti-IL5/5R tedavilere yanıtın iyi olacağını öngördüren bazı faktörler vardır (28,29). Bu faktörler kanda eozinofil yüksekliği olması, önceki yıllarda atak sayısının yüksek olması, erişkin başlangıçlı astım, nazal polip, OKS alan hastalar, akciğer fonksiyon azlığıdır (FEV1 < % 65)

2.2. KRONİK RİNOSİNÜZİT

2.2.1. Kronik Rinosinüzit Tanımı ve Değerlendirilmesi

Rinosinüzit, dünyanın birçok bölgesinde sağlık harcamaları ve verimlilik kaybı açısından topluma önemli bir yük oluşturan, görülme sıklığı yüksek bir hastalıktır. Kronik rinosinüzit (KRS) önemli bir sağlık sorunudur ve popülasyonun %5-12'sini etkilemektedir(30,31)

Yetişkinlerde KRS (nazal polipozisin eşlik ettiği veya etmediği) şöyle tanımlanır(32); Biri burunda tıkanıklık ya da burun akıntısı olması gereken, iki veya daha fazla semptom olması ve bunların 12 hafta veya daha uzun süre olması:

- ± yüzde ağrı veya basınç hissi
- ± koku almada azalma veya koku kaybı

Kronik rinosinüzit nazal polipli (NP'li KRS) ve nazal polipsiz (NP'siz KRS) kronik rinosinüzit olarak sınıflandırılmaktadır. Yukarıda tanımlanan KRS tanımına ek olarak nazal endoskop ile görülebilen orta meada polip varlığı NP'li KRS, polip yokluğu NP'siz KRS olarak sınıflandırılır. KRS hastalarında görülen kardinal semptomlar vardır. NP eşlik eden KRS de nazal obstrüksiyon ve koku tat duyusunda değişiklik en şiddetli ve en belirgin semptomdur. NP eşlik etmeyen KRS de ise nazal obstrüksiyon yine en şiddetli semptomdur, burunda akıntı (ön ya da arka olabilir) yüzde ağrı ve basınç hissi eşit şiddette görülmektedir(33,34)

BT, KRS başta olmak üzere rinolojik hastalıkların değerlendirilmesi konusunda altın standart radyolojik tetkik olmaya devam etmektedir. Sinonazal inflamatuar değişikliklerin tanımlanmasında kullanılan skorlamalardan en sık kullanılan skorlama sistemi Lund-Mackay skorudur (LMS), bu skorlamada en yüksek 24 puan verilmektedir. İki veya daha düşük skor güvenilir bir negatif prediktif değer, 5 veya daha yüksek skor güvenilir bir pozitif prediktif değeri gösterir(35,36).

2.2.2. Kronik Rinosinüzit Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi

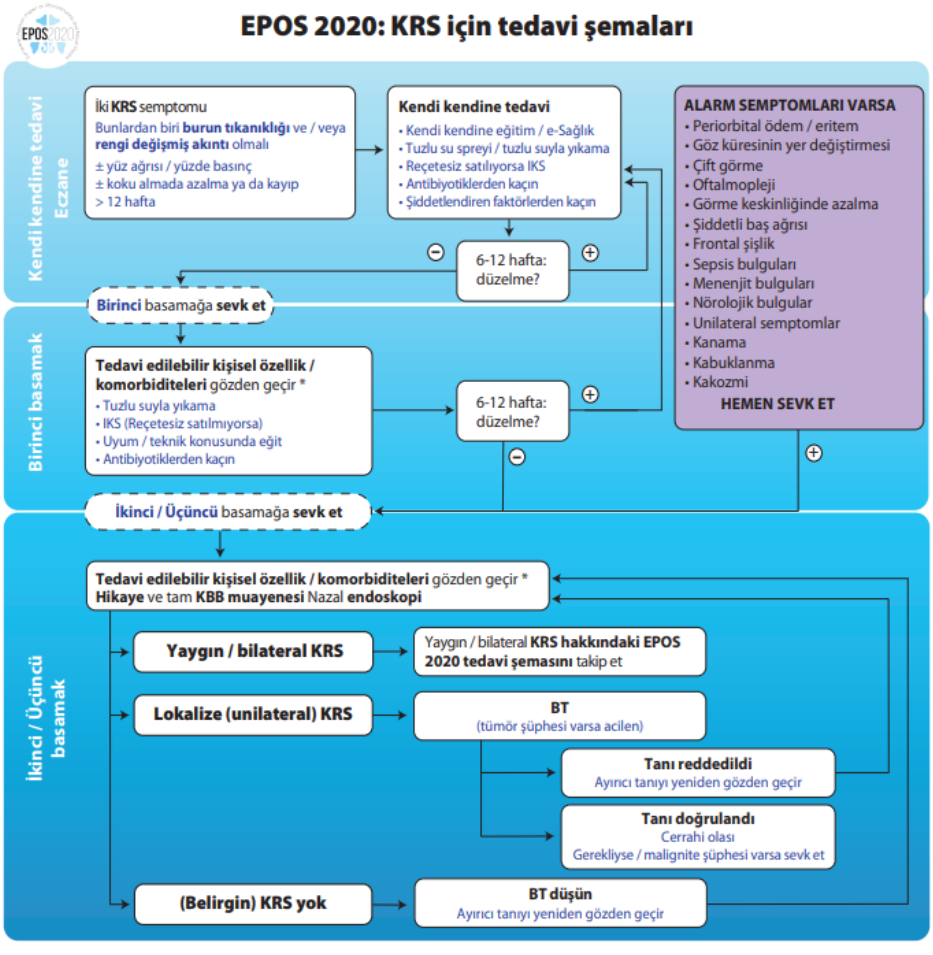
Toplumda semptoma dayalı KRS prevalansı %5,5 - 28 arasında bulunmuştur ve KRS, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha sıktır (30,31). KRS astım ile ilişkilidir; KRS'li hastaların %25'inde astım görülürken, genel popülasyonda bu oran %5'tir

KRS tedavisinde etyolojiyi hedef alan tedavilerdeki başarısızlık kısmen hastalığın yaşamın beşinci dekadında ortaya çıkması ve erişkin yaşa kadar KRS'yi tetikleyebilecek olası üst üste eklenen eksojen ve endojen faktörlerin tam olarak tanımlanamamasıyla ilişkilidir. Bu açıdan odaklanılan nokta, aktive olan yolakların belirlenmesi ve hedeflenmesi olmuştur. Mukozal bariyer geçildiğinde, üç patojen grubundan birini hedefleyen, kendini sınırlayan immun bir yanıt ortaya çıkar: Tip 1 bağışıklık cevabı virüsleri, tip 2 cevap parazitleri ve tip 3 cevap ekstraselüler bakteri

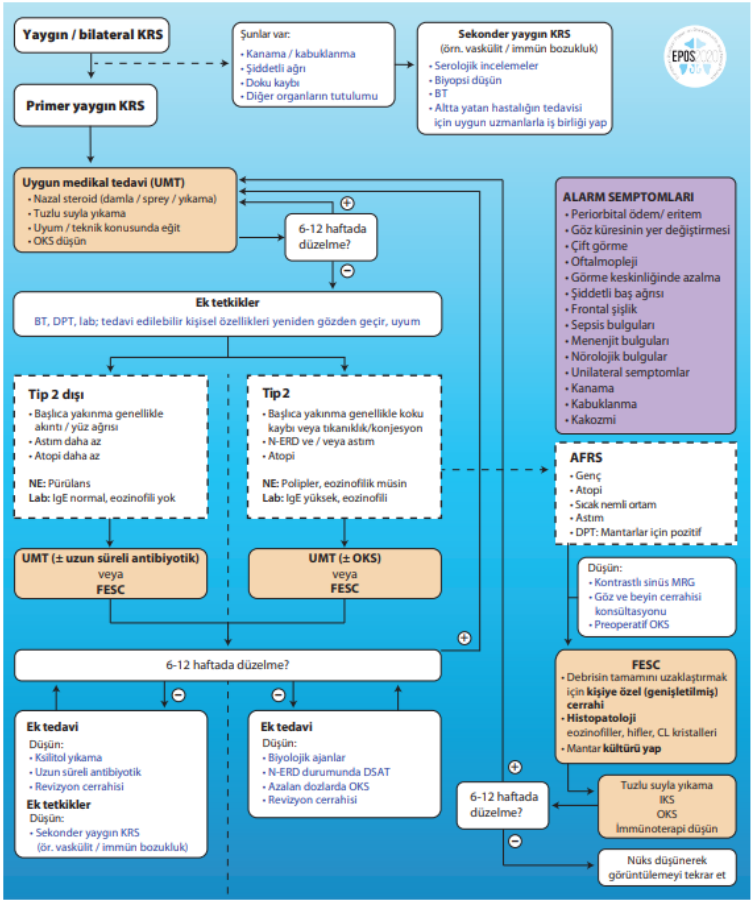
ve mantarları hedef alır. KRS vakalarında bariyerin aşılması, kendini sınırlandıramayan ve tipik olarak tek başına ya da kombinasyonlar halinde tip 1, 2 veya 3 yolaklar aracılığıyla kronik inflamatuar bir cevap ile sonuçlanır. Tip 2 inflamasyon, eozinofil ve mast hücre aktivasyonu ile birlikte IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri ile karakterizedir(32). İnflamatuar cevabın fazlalığı ve eozinofilik infiltrasyonun miktarı hastalığın şiddeti ve ilerleyişi ile yakından ilişkilidir(37).

2.2.3. Kronik Rinosinüzit Tedavisi

Güncel kılavuzlarda KRS tedavi yaklaşımında eskisinden farklı olan durum; NP'siz KRS ve NP'li KRS tedavisi arasında ayırım yapılmamasına karar verilmiş olmasıdır. KRS'nin lokalize (tek taraflı) veya yaygın (bilateral) olmasına göre farklı bir sınıflama önerilmektedir. Sonrasında iki grup da inflamasyon tipine göre ayrılabilir. Takibinde en büyük güçlük, tip 2 inflamasyonu tanımlayan ve ilaca cevabı öngören güvenilir biyobelirteçler bulmaktır(32)



KRS, kronik rinosinüzit; BT, bilgisayarlı tomografi; IKS, intranazal kortikosteroid sprey.



Yaygın KRS (primer ve sekonder) açıklaması için bakınız 1.2.3.
UMT, uygun medikal tedavi; **DSAT**, desensitizasyon sonrası aspirin tedavisi; **KRS**, kronik rinosinüzit; **BT**, bilgisayarlı tomografi; **FESC**, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi; **IKS**, intranazal kortikosteroid sprey; **MRG**, manyetik rezonans görüntüleme; **NE**, nazal endoskopi; **N-ERD**, NSAİİ ile alevlenen solunum hastalığı; **OKS**, Oral kortikosteroid; **DPT**, Deri prick testi.

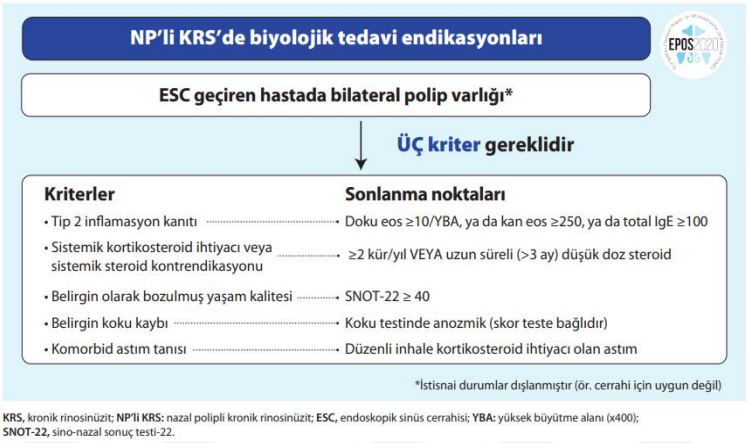
Şekil 3: KRS Tedavi Aşamaları (32).

KRS hastaları tanı koyulduktan sonra amaç hastanın semptomlarının olmadığı, gün içerisinde semptomların hastayı rahatsız etmediği iyilik halini sürdürmektir. Değerlendirme yapılırken KRS semptomlarına benzer diğer olası durumların dışlanması gerekir, örneğin tipik migren baş ağrısı KRS açısından dikkate alınmamalıdır(32). Takip ederken hastaların başvurularında SNOT-22 skorlarını hesaplanması, sistemik ilaç kullanımı ve yan etki açısından bakılması, cerrahi ihtiyacı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir(38). Genellikle KRS'nin lokalize grubunda medikal tedaviye cevap iyi değildir ve cerrahi gerektirir. Bu nedenle lokalize KRS saptanan olgular daha ileri merkezlere yönlendirilmelidir. Yaygın KRS formu için tuzlu su ve lokal kortikosteroidler temel tedavi olmaya devam etmektedir(32)

2.2.4. KRS de Biyolojik Tedavi

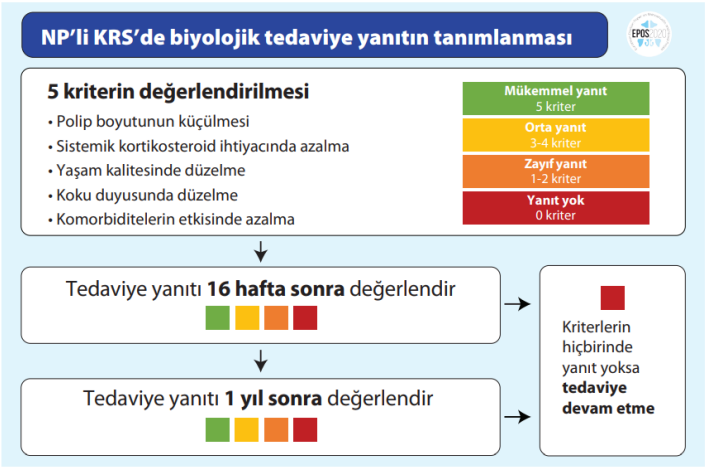
Monoklonal antikorlar 2019 yılına kadar yalnızca KRS ye şiddetli astımın eşlik ettiği hastalarda kullanılabiliyordu. EUFOREA ortamında, KRS entegre tedavi

şemasında biyolojik ajanların kullanılması yayınlanmıştır(39). EPOS2020 grubu bu kriterlerde bazı değişiklikler yapmıştır. KRS'de biyolojik ajan endikasyonları şekilde gösterilmiştir(32).



Şekil 4: KRS'de Biyolojik Tedavi Endikasyonları(32).

Biyolojik ajanlar KRS patofizyolojisinde yer alan Tip 2 inflamasyonun spesifik basamaklarını hedef almak amacıyla tedavide kullanılabilir. KRS'de goblet hücre hiperplazisi, epitel bariyer bozuklukları ve polip oluşumu olabilir ve bu yeniden yapılanma KRS semptomlarının ortaya çıkmasından sorumludur. Bu doku yeniden yapılanması Tip 2 inflamasyonda daha belirgindir ve biyolojik ajanların kullanımıyla inflamasyon baskılanıp yeniden yapılanma geri döndürülebilir aynı zamanda polipleri küçültüp nüksü azaltabilir(32).



Şekil 5: KRS'de Biyolojik Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi (32).

2.3. NAZAL POLİPLİ KRONİK SİNÜZİT (KRSvNP)

2.3.1. Nazal Polipli Kronik Sinüzit Tanımı

Nazal polipozisli kronik rinosinüzit (KRSvNP), nazal poliplerin varlığı ile birlikte paranazal sinüsleri ve burun zarlarını kapsayan ve 12 hafta veya daha uzun süren karmaşık bir inflamatuar durumdur (39). Nazal polipozis, belirgin doku ödemi, azalmış kollajen ve hücre dışı matriks yıkımı ile ilişkilidir, nedeni muhtemelen metalloproteinaz aktivitesindeki dengesizliklerdir(40). Eozinofillerin burun polip dokusunda yükseldiği ve KRSvNP'ye neden olan altta yatan inflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir(41).

2.3.2. Nazal Polipli Kronik Sinüzit Tedavisi

KRSvNP durumuna tedaviyi ve yaklaşımı etkileyecek farklı durumlar eşlik edebilir. KRSvNP'li çoğu hastada astım, alerjik rinit veya her ikisi de vardır. İnhalan alerjenlere karşı bir veya daha fazla pozitif deri testi olarak tanımlanan atopi, KRSvNP 'li hastaların %60'ından fazlasında bulunmaktadır. Astım ve alerjik rinit için kullanılan tedavilerin bazıları KRSvNP için de kullanılmaktadır ve bu üç hastalığın patogenezinde de tip 2 inflamasyondan mevcuttur(42). KRSvNP hastalarında ilk tedavi seçeneği nazal tuzlu su irrigasyonu, intranazal kortikosteroid kullanımıdır. Tam nazal tıkanıklık, intranazal steroid kullanamayacak düzeyde burun tıkanıklığı olan hastalarda polip boyutunda geçici küçülme sağlamada OKS kullanımı fayda sağlayabilir(43). KRSvNP tedavisi için yapılan birçok çalışma ve meta-analiz intranazal kortikosteroid ile nazal semptomlarda azalma, nazal polip boyutunda küçülme, hayat kalitesinde artış olduğunu göstermektedir, ancak katkısı kısıtlıdır(44). Astımın eşlik ettiği KRSvNP hastalarında LTRA' dan fayda görülmektedir ancak monoterapi için uygun değildir.

2.3.3. Nazal Polipli Kronik Sinüzitte Biyolojik Tedaviler

Hastalarda ilk basamak tedaviler sonrası biyolojik ajan tedavisi planlanmadan önce hasta daha önce nazal polipozis için cerrahi geçirmediyse fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) için KBB uzmanına yönlendirilmelidir. Bu görüşün temeli; dupilumab, mepolizumab ve omalizumab ile FESS yapılan hastaların takibinde FESS yapılan grupta SNOT puanının daha fazla iyileşmesi, polip yükü azalması, daha az maliyet yüküne sebep olduğunu gösteren kohort çalışmasının olmasıdır(45). FESS'in öncelikle tercih edilmediği istisna gruplar; ameliyatı reddeden, ameliyat için

kontrendike durumu bulunan ve sinüs semptomları dışında biyolojik endikasyonu olan kötü kontrollü astım gibi hasta gruplarıdır

Biyolojik tedaviler, KRSvNP tanısı alan hastalar için yeni bir tedavi seçeneğidir. FDA tarafından dupilumab , omalizumab ve mepolizumab KRSvNP için onaylanmıştır. Biyolojik ajan kullanımı için endikasyonlar şu şekildedir;

FESS geçirmiş ve FESS adayı olmayan ve aşağıdaki beş kriterden en az üçü mevcut olan hastalar(32);

- Tip 2 inflamasyon olması (sinüs dokusunda eozinofil sayısı yüksek büyütmeli alanda ≥10 eozinofil veya periferik kan eozinofilleri ≥150 hücre/uL veya toplam IgE ≥100 IU/mL)
- Yılda ≥2 kür oral glukokortikoidlere veya 3 aydan uzun süredir düşük doz oral glukokortikoid kullanım ihtiyacı veya sistemik kortikosteroid için kontrendikasyon olan hastalar
- Hayat kalitesinde önemli bozulma (Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22) skoru 40'ın üzeri olan hastalar)
- Koku duyusunun belirgin bozulması (objektif koku testinde anosmi saptanması)
- Astım tanısının eşlik etmesi (düzenli kontrol edici inhale glukokortikoid kullanımı gerektiren)

KRSvNP için onaylanan üç biyolojik ajanı KRSvNP tedavisi için birebir karşılaştıran tamamlanmış bir çalışma yoktur. Mepolizumab, eozinofil için önemli bir aktivasyon faktörü olan interlökin (IL) 5'i hedef alır. Eozinofillerin nazal polip dokusunda yükseldiği ve KRSvNP'ye sebep olan inflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir(41). Mepolizumab, plasebo ile karşılaştırıldığında KRSvNP tanılı hastalarda burun tıkanıklığını, genel hayat kalitesini ve nazal polip skorunu iyileştirir(46). Kılavuzlar, KRSvNP için biyolojik ajan tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcından dört ay sonra yeniden değerlendirilmesini ve düzenli aralıklarla izlenmesini önermektedir(32). Biyolojik tedavi sırasında hekimlerin izlemesi gereken parametreler arasında hayat kalitesinde ve koku duyusunda iyileşme, oral glukokortikoid ihtiyacı, nazal polip boyutunda küçülme (endoskopi yapılabiliyorsa) ve astım gibi eşlik eden komorbiditeler üzerindeki etki yer almaktadır(32,47).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışmanın Tasarımı

Çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda ülkemizde kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astım tanısı alan hastalarda geri ödemesi mevcut olan mepolizumab tedavisini en az 16 hafta boyunca alan, 01/01/2023 ve 31/07/2024 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmunoloji Kliniği'ne başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Ağır eozinofilik astım olup eşlik eden KRSvNP tanısı olan veya olmayan, en az 16 hafta boyunca düzenli mepolizumab tedavisi alan, 18 - 80 yaş arası 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma Karatay Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (Evrak tarihi ve sayısı: 16.02.2024 tarihli, E-41901325-200-79479) tarafından onaylanmıştır. İyi klinik uygulama standartlarına ve Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Veriler hastanemiz elektronik veri tabanından ve kaydedilen hasta dosyalarından alınmıştır.

3.2.Çalışma Prosedürü

GINA astım kılavuzuna göre ilk basamak tedavileri alan ve buna rağmen astım yanıtı olmayan, eozinofilik ağır astım tanısı koyulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik rinosinüzit ve nazal polip için nazal kortikosteroid ilaçlar ve antihistaminik tedaviler de verilmiştir. GINA kılavuzuna göre eozinofilik ağır astım tanısı koyulan ve biyolojik ajan endikasyonu bulunan hastalarda mepolizumab başlanmış ve takibi yapılmıştır. Oral kortikosteroid tedavisi alırken kan eozinofil düzeyi ≥150 hücre/μL veya bir önceki yıl boyunca ≥300 hücre/μL olan ağır astımlı hastalara Mepolizumab (Nucala, Glaxosmithkline-United Kingdom) 100 mg SC 28 günde bir olarak uygulanmıştır. KRSvNP tanısı paranazal BT ve hasta semptomları ile birlikte kulak burun boğaz hekimi muayenesi ile koyulmuştur.

En az 16 hafta boyunca alan Mepolizumab alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), atopi durumları, aldıkları astım tedavisi, AKT, ACQ, sigara kullanım durumları, hastalık süreleri, kronik rinosinüzit veya nazal polipozis eşlik etme durumu, oral kortikosteroid kullanım sıklığı, atak sayıları, SNOT-22 anket skorları, endoskopik nazal polip skorları, FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri, total periferik kan eozinofil, ECP, total IgE düzeyleri,

biyolojik ajan tedavi süreleri, var ise HRCT bulguları ve paranazal BT bulguları kaydedildi.

Akciğer kapasitesini değerlendirmek için solunum fonksiyon testleri FEV1, FVC, FEV1/FVC yüzde cinsinden ve kontrol değişimleri mililitre cinsinden kullanıldı.

Hastalar KRS ve NP eşlik edip etmeme durumuna göre 3 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Nazal polip ve sinüziti olanlar (NP+ KRS+) ve Nazal polip olup sinüziti olmayanlar (NP+ KRS-)
Grup 2: Nazal polipi olmayıp sinüziti olanlar (NP- KRS+)
Grup 3: Nazal polip ve sinüziti olmayanlar (NP- KRS-)

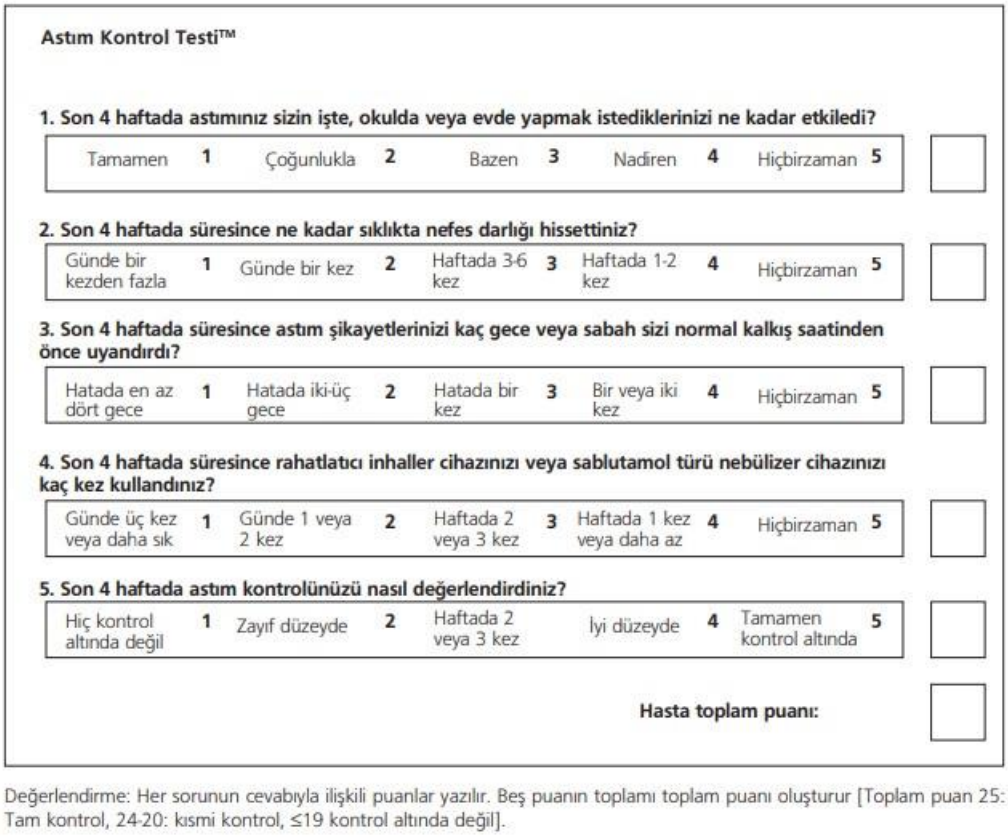
Gruplar arasında kategorik ve sayısal veriler karşılaştırılmıştır.

Hastalar takibinde 1. yılda remisyon açısından değerlendirildi. Remisyon kriterleri; sıfır atak, sıfır oral kortikosteroid kullanımı, AKT puanında artış ve FEV1 artışı olarak tanımlandı. Bu kriterlerin hepsini sağlayan hastalar remisyona giren, kriterleri sağlamayan hastalar nonremisyon kabul edilerek 2 gruba ayrılmasına karar verildi. 2 grup kendi arasında demografik verileri, kan eozinofil ve serum Total IgE, ECP düzeyi gibi laboratuvar ve semptom anketleri ile klinik olarak ve radyolojik olarak karşılaştırıldı. Hastalar TNSP skorunda en az 1 puan düşme ve Lund-Mackay skorunda en az 6 puan düşme durumlarına göre KRS ve NP açısından yanıt veren ve vermeyen olarak gruplandı. Gruplar arası kategorik ve sayısal veriler karşılaştırıldı. Gruplar arasında remisyon açısından karşılaştırma yapılmıştır. Remisyonu etkileyen bağımsız parametreler istatistiksel analiz ile elde edilmiştir.

AKT yanıtı olarak hastaların AKT puanının ≥20 puan olması veya puanda ≥3 puan artış olması tedaviye yanıtlı, atak yanıtı için atak sayısında ≥%50 azalma olması kriterlerini sağlayan hastalar yanıtlı olarak değerlendirilmiştir.

FEV1 değerleri karşılaştırılırken FEV1'de ≥100 mL veya ≥%10 artış olması tedaviye cevap olarak değerlendirilmiştir.

Oral steroid kullanımı minimum 16 haftalık mepolizumab tedavisi boyunca günlük veya alevlenme esnasında kullanımında %50 veya daha fazla azalma veya üç günden daha kısa oral steroid kulanan hastalar yanıt veren olarak kabul edildi.



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	Hiçbirzaman	5

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

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

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

Hatada en az dört gece	1	Hatada iki-üç gece	2	Hatada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbirzaman	5

4. Son 4 haftada süresince rahatlatıcı inhaller cihazınızı veya sablutamol türü nebülizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

Günde üç kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	Hiçbirzaman	5

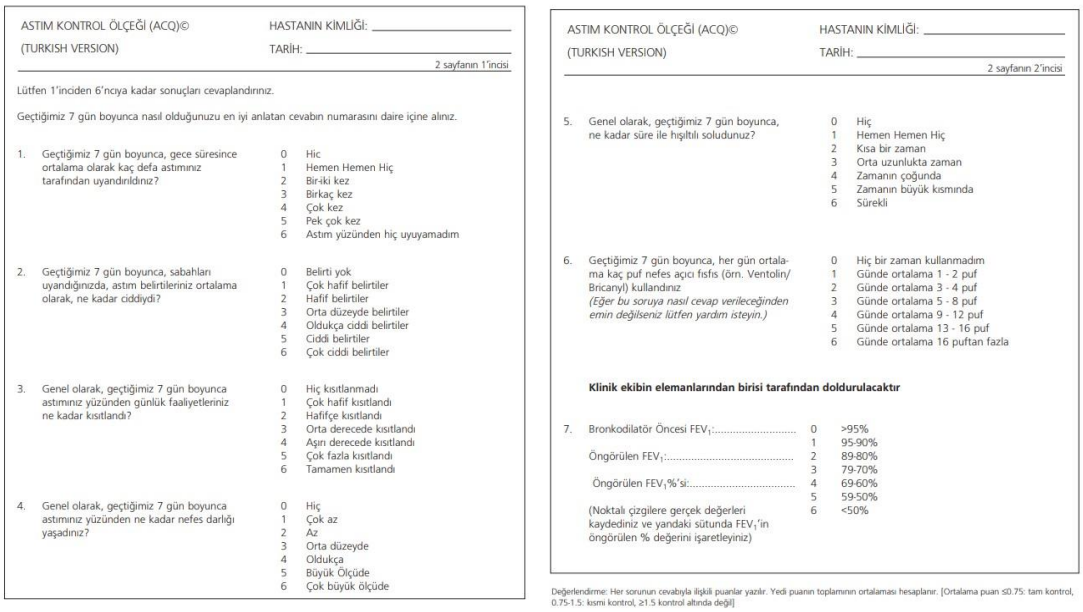
5. Son 4 haftada astım kontrolünüzü nasıl değerlendirdiniz?

Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Haftada 2 veya 3 kez		İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5

Hasta toplam puanı:

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur [Toplam puan 25: Tam kontrol, 24-20: kısmi kontrol, ≤19 kontrol altında değil].

Şekil 6: AKT (Astım Kontrol Testi) Anketi



ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)© HASTANIN KİMLİĞİ: _____

(TURKISH VERSION) TARİH: _____

2 sayfanın 1'incisi

Lütfen 1'inciden 6'ncıya kadar sonuçları cevaplandırınız.

Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız.

1.	Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa astımınız tarafından uyandırıldınız?	0	Hic
		1	Hemen Hemen Hiç
		2	Bir-iki kez
		3	Birkaç kez
		4	Çok kez
		5	Pek çok kez
		6	Astım yüzünden hiç uyuyamadım
2.	Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları uyandığınızda, astım belirtileriniz ortalama olarak, ne kadar ciddiydi?	0	Belirti yok
		1	Çok hafif belirtiler
		2	Hafif belirtiler
		3	Orta düzeyde belirtiler
		4	Oldukça ciddi belirtiler
		5	Ciddi belirtiler
		6	Çok ciddi belirtiler
3.	Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden günlük faaliyetleriniz ne kadar kısıtlandı?	0	Hiç kısıtlanmadı
		1	Çok hafif kısıtlandı
		2	Hafifçe kısıtlandı
		3	Orta derecede kısıtlandı
		4	Aşırı derecede kısıtlandı
		5	Çok fazla kısıtlandı
		6	Tamamen kısıtlandı
4.	Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden ne kadar nefes darlığı yaşadınız?	0	Hiç
		1	Çok az
		2	Az
		3	Orta düzeyde
		4	Oldukça
		5	Büyük Ölçüde
		6	Çok büyük ölçüde

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)© HASTANIN KİMLİĞİ: _____

(TURKISH VERSION) TARİH: _____

2 sayfanın 2'incisi

5.	Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile hışıltılı soludunuz?	0	Hiç
		1	Hemen Hemen Hiç
		2	Kısa bir zaman
		3	Orta uzunlukta zaman
		4	Zamanın çoğunda
		5	Zamanın büyük kısmında
		6	Sürekli
6.	Geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf nefes açıcı fısfıs (örn. Ventolin/ Bricanyl) kullandınız *(Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.)*	0	Hiç bir zaman kullanmadım
		1	Günde ortalama 1 - 2 puf
		2	Günde ortalama 3 - 4 puf
		3	Günde ortalama 5 - 8 puf
		4	Günde ortalama 9 - 12 puf
		5	Günde ortalama 13 - 16 puf
		6	Günde ortalama 16 puftan fazla

Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır

7.	Bronkodilatör Öncesi FEV_1:.....	0	>95%
		1	95-90%
	Öngörülen FEV_1:.....	2	89-80%
		3	79-70%
	Öngörülen FEV_1%'si:.....	4	69-60%
		5	59-50%
	(Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV_1'in öngörülen % değerini işaretleyiniz)	6	<50%

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Yedi puanın toplamının ortalaması hesaplanır. [Ortalama puan ≤0.75: tam kontrol, 0.75-1.5: kısmi kontrol, ≥1.5 kontrol altında değil]

Şekil 7: ACQ (Astım Kontrol Ölçeği)

Radyolojik olarak varsa başlangıç HRCT ve kronik pansinüzit ve nazal polipozisi değerlendirmek için paranazal sinüs BT'lerinde Lund- Mackay skorlaması

ve endoskopik nazal polip skorları kaydedildi. KRSvNP olan hastalarda hayat kalitesi değerlendirmesi için en sık kullanılan ve uygun olan SNOT-22 yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır. Ölçek 22 sorudan oluşmaktadır ve her soru 0 ve 5 arasında puanlanmaktadır (0: şikâyet yok, 5: şikâyeti olabilecek en kötü durumda demektir.).

Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) (Sinüs-Burun Sonuç Testi)

Hasta adı, soyadı:
Tarih:
Ameliyat:
Kontrol:

Aşağıda rinosinüzitinizin semptom ve sosyal/duygusal etkileriyle ile ilgili bir liste bulacaksınız. Bu problemleriniz hakkında daha çok bilgi sahibi olmak istiyoruz ve bu sorulara en uygun şekilde cevap verirseniz memnun olacağız. Doğru veya yanlış cevap yoktur. Geçmiş 2 haftadaki yaşadığınız problemlerinizi derecelendiriniz. Katılımınız için teşekkür ederiz. Açıklama gerektiği zaman yardım istemekten çekinmeyiniz.

I. Sorun başınıza geldiğinde, ne kadar ciddi olduğunu ve ne kadar sıklıkla olduğunu düşünün ve tabloya göre ne kadar kötü hissettiğinizi ona karşılık gelen numarayı daire içine alarak işaretleyiniz.	Sorun yok	Çok hafif sorun	Hafif sorun	Orta derecede sorun	Olabilecek en kötü durumda	En önemli 5 madde
1. Burnu sümkürme ihtiyacı	0	1	2	3	4	o
2. Burun tıkanıklığı	0	1	2	3	4	o
3. Hapşırma	0	1	2	3	4	o
4. Burun akıntısı	0	1	2	3	4	o
5. Öksürük	0	1	2	3	4	o
6. Geniz akıntısı	0	1	2	3	4	o
7. Katı burun akıntısı	0	1	2	3	4	o
8. Kulakta dolgunluk	0	1	2	3	4	o
9. Sersemlik hissi	0	1	2	3	4	o
10. Kulak ağrısı	0	1	2	3	4	o
11. Yüzde ağrı ve basınç hissi	0	1	2	3	4	o
12. Koku veya tat alma kaybı	0	1	2	3	4	o
13. Uykuya dalmakta zorluk	0	1	2	3	4	o
14. Gece uyanma	0	1	2	3	4	o
15. İyi gece uykusu yokluğu	0	1	2	3	4	o
16. Yorgun uyanma	0	1	2	3	4	o
17. Yorgunluk	0	1	2	3	4	o
18. Verimliliğin düşmesi	0	1	2	3	4	o
19. Konsantrasyon azalması	0	1	2	3	4	o
20. Sinirlilik/huzursuzluk/asabilik	0	1	2	3	4	o
21. Üzüntülü durum	0	1	2	3	4	o
22. Sıkılganlık	0	1	2	3	4	o

II. Lütfen, sizin sağlığınızı etkileyen (en fazla 5 öğe) en önemli öğeleri işaretleyiniz. †

Şekil 8: SNOT -22 anketi Türkçe versiyonu

Hastaların paranazal BT'leri Lund MacKay skoru ile değerlendirilmiştir. Bu skorlamaya göre sağ ve sol her sinüs için (maksiller, ön ve arka etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler) 0-normal; 1-kısmi; 2-tam opasifikasyon ve ostiomeatal kompleks için 0-tıkalı değil; 2-tıkalı olarak puanlanmaktadır.

SNOT-22 için minimum klinik anlamlı değişim 8 puan olarak dikkate alınmış ve ≥8 puan artış olan hastalar tedaviye yanıtlı olarak kabul edilmiştir (30).

Hastaların mepolizumab başlanması sonrası takibinde 1.ayda eozinofil, ECP, Total IgE düzeyleri, AKT, ACQ skorları, 16. haftada bunlara ek olarak SFT ölçümleri, 1. yılda ek olarak başlangıçta da bakılan oral kortikosteroid kullanımı, yıllık atak sayıları, Lund-Mackay skorları, SNOT-22 anket puanları, endoskopik nazal polip skorları kaydedilip karşılaştırıldı. Lund-Mackay skorunda 6 puan ve daha fazla düşme kronik rinosinüzitte iyileşme olarak değerlendirildi. Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)'nda 1 ve daha fazla puan düşüşü nazal polipozis iyileşmesinde anlamlı olarak kabul edildi.

POLİP SKORU	POLİP BOYUTU
0	Polip yok
1	Orta meatusta orta konkanın alt sınırının altına ulaşmayan küçük polipler
2	Orta konkanın alt sınırının altına kadar uzanan polipler
3	Alt konkanın alt sınırına kadar uzanan büyük polipler veya orta konkanın medialinde yer alan polipler
4	Alt burun boşluğunun tamamen tıkanmasına neden olan büyük polipler

Şekil 9: Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)

LUND MACKAY BT DEĞERLENDİRMESİ
Paranazal Sinüsler
Maksiller (0,1,2)
Anterior Etmoid (0,1,2)
Posterior Etmoid (0,1,2)
Sfenoid (0,1,2)
Frontal (0,1,2)
Osteomeatal Kompleks (0,2)*
Total
0: Anormallik yok
1: Kısmi opaklaşma
2: Total opaklaşma
*0: Obstrüksiyon yok 2: Obstrükte

Şekil 10: Paranazal BT Lund- Mackay Skorlaması

3.3.Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik kurul onayı için KTO Karatay Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapıldı ve 15/02/2024 tarihli ve 2023/031 karar sayısı ile etik kurul onayı alındı.

3.4.Verilerin İstatistiksel Analizi

Analizler The Statistical Package of Social Sciences (SPSS 22.0 version; IBM, Armonk, NY, USA) programı aracılığıyla yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal veriler öncelikle normal dağılım sergileyip sergilemedikleri açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Tüm sayısal parametrelerin normal dağılım sergilemediği görüldü ve sayısal veriler ortanca (minimum - maksimum) ile ifade edildi. İki veya daha fazla bağımsızgrupta kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher Exact testi kullanıldı ve post hoc analizler için Bonferroni-adjusted Z testi uygulandı. Normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenler iki bağımsız grupta Mann-Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grupta Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi ve post hoc analizler için Bonferroni-adjusted Mann- Whitney U Testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılmasında iki grup için Wilcoxon testi, ikiden fazla grup için Friedman testi uygulandı. Sayısal verilerin arasında korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. Rho katsayısı 0,7 üzerinde olanlar kuvvetli korelasyon olarak kabul edildi. Remisyon ile bağımsız ilişkili faktörlerin tespit edilebilmesi için Binary Logistik Regresyon analizi yapıldı. P-değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Konya Şehir Hastanesi Erişkin Allerji ve İmmunoloji Kliniği'nde nazal polipozis veya kronik rinosinüzitin eşlik ettiği ağır astım tanısı mevcut olan ve en az 16 hafta süreyle mepolizumab tedavisi almış olan 99 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Remisyon açısından değerlendirmede hastaların değerlendirmeleri 1.yıldaki verilerine göre yapıldı. 4 doz ve altında mepolizumab alan hastalar remisyon değerlendirmesinin dışında bırakıldı. Hastalar mevcut olan ağır astım tanısına KRS ve NP eşlik edip etmeme durumuna göre 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Nazal polipozis ve sinüziti olanlar (NP+ KRS+) ve Nazal polip olup sinüziti olmayanlar (NP+ KRS-)

Grup 2: Nazal polipozis olmayıp sinüziti olanlar (NP- KRS+)

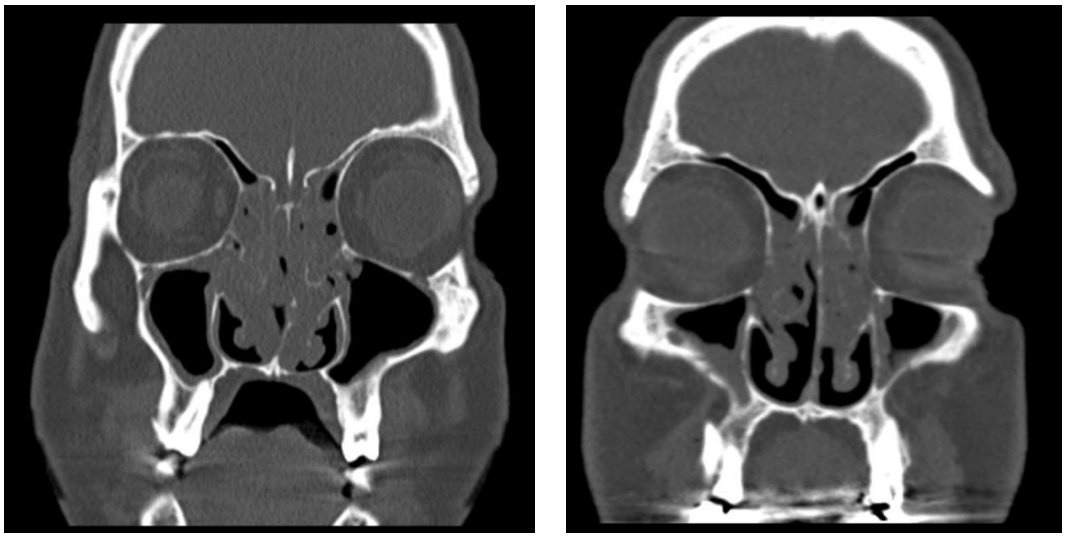
Grup 3: Nazal polipozis ve sinüziti olmayanlar (NP- KRS-)

Toplamda 99 ağır astım tanılı hasta mevcuttu. Bu hastaların %72,8 sini kadınlar, %27,2 sini erkekler oluşturuyordu. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptandı. Hastaların 79'u (%79,8) aktif sigara içiyor, 10' u (%10,1) içmiyor, 7'si (%7,1) bırakmış, 3'ü (%3) pasif içiciydi. Meslek dağılımında büyük çoğunluğu (%54,5) ev hanımı, % 9 memur idi. Meslek grup dağılımları Tablo 1 de gösterilmiştir. Atopi varlığı değerlendirildiğinde 71 (%71,7) hastada atopi yoktu, 28 hastada (% 28,3) eşlik eden atopi vardı. 79 hastada (%79,8) eşlik eden komorbidite yoktu. 20 hastada (% 20,2) eşlik eden komorbid hastalık vardı. Komorbidite olarak en sık DM ve/veya HT eşlik ettiği görüldü. Hastaların 55'inde (%55,6) aspirin duyarlılığı yok, 42'sinde (% 42,4) aspirin duyarlılığı vardı. 66 hastada (%66,7) eşlik eden alerjik hastalık yoktu. 26 hastada (%26,3) alerjik rinokonjonktivit, 3 hastada (%3) ürtiker eşlik ediyordu. Hastaların biyolojik ajan öncesinde almış oldukları astım tedavileri Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastalara mepolizumab vermeden önce hastanın daha önceden omalizumab alıp almadıklarına bakıldı. 57 hasta daha önce omalizumab almamış, 42 hasta omalizumab tedavisi sonrası mepolizumab tedavisi almıştı. Tedavi öncesinde paranazal BT bulguları değerlendirildiğinde 20 (%20,2) hastanın paranazal BT'sinde patolojik bulgu yoktu, 54 hastada pansinüzit ve nazal polipozis birlikteliği, 11 hastada pansinüzit, 9 hastada lokal sinüzit bulguları, 3 hastada sadece nazal polipozis görüldü.

HRCT bulguları değerlendirildiğinde 61 hastada (%61,6) normal akciğer bulguları, patolojik bulgular arasında en fazla mozaik perfüzyon (n:9 %9,1) görüldü. Ayrıntılı HRCT bulguları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Hastalar remisyon açısından yıllık değerlendirmeye alındı. Remisyon kriterleri; sıfır atak, sıfır oral kortikosteroid kullanımı, AKT puanında artış ve FEV1 artışı olarak tanımlandı. 1. yıl verileri değerlendirildiğinde tedavi süresi yeterli olmayan ve takibe gelmeyen hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında toplam 85 hasta remisyon için değerlendirildi. Bu hastalardan 26'sı (%30) remisyona giren, 59'u (%70) remisyona girmeyen olarak saptandı. Remisyon açısından remisyona girmeyen olarak değerlendirilmesine rağmen 4 kriterden daha azını karşılayan hastalar da mevcuttu. Toplamda 59 hasta remisyona girmeyen olarak değerlendirildi ancak bu hastaların 32'sinde FEV1 artışı ve AKT artışı mevcuttu. Remisyon kriterlerini karşılama durumları Tablo-1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların paranazal BT görüntülemeleri tedavi öncesi ve tedavinin 1.yılında değerlendirildi. Tedavi sonrası iyileşme açısından örnek bir hastanın paranazal BT önce ve sonra şeklinde Şekil-11de gösterilmiştir. Mepolizumab öncesi (sol) ve tedavinin 1. yılında (sağ) Paranazal BT görüntülemeleri polip küçülmesi açısından anlamlı iyileşme görülmektedir.



Şekil 11: Örnek Paranazal BT Görüntülemeleri

Tablo 1: Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Toplam N=99	Grup 1 N=57	Grup 2 N=21	Grup 3 N=21	P
Cinsiyet, n (%)					**0.002**
• Kadın	72 (72,8)	34 (59,6)[a]	18 (85,7)[a,b]	20 (95,2)[b]	
• Erkek	27 (27,2)	23 (40,4)[a]	3 (14,3)[a,b]	1 (4,8)[b]	
Sigara, n (%)					0,232
• İçmiyor	10 (10,1)	43 (75,4)	20 (95,2)	16 (76,2)	
• İçiyor	79 (79,8)	6 (10,5)	0 (0)	4 (19)	
• Bırakmış	7 (7,1)	6 (10,5)	1 (4,8)	0 (0)	
• Pasif İçici	3 (3)	2 (3,5)	0 (0)	1 (4,8)	
Meslek, n (%)					0,561
• Ev hanımı	54 (54,5)	24 (48)	16 (76,2)	14 (87,5)	
• Memur	9 (9,1)	7 (14)	1 (4,8)	1 (6,3)	
• Tekstil	2 (2)	1 (2)	1 (4,8)	0 (0)	
• Çiftçi	1 (1)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	
• Emekli	7 (7,1)	7 (14)	0 (0)	0 (0)	
• Oto yıkama	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• İşçi	6 (6,1)	4 (8)	1 (4,8)	1 (6,3)	
• Aşçı	2 (2)	1 (2)	1 (4,8)	0 (0)	
• Peyzaj mimarı	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• Ziraat mühendisi	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• Esnaf	2 (2)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	
• İnşaat mühendisi	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
Eğitim, n (%)					**0.001**
• İlköğretim	40	13 (31,7)[a]	15 (83,3)[b]	12 (80)[b]	
• Lise	23	18 (43,9)[a]	3 (16,7)[a]	2 (13,3)[a]	
• Üniversite	11	10 (24,4)[a]	0 (0)[a]	1 (6,7)[a]	
Deri Prick testi sonucu, n (%)					0,282
• Atopi yok	71 (71,7)	42 (73,7)	14 (66,7)	15 (71,4)	
• Akar	11 (11,3)	4 (7)	4 (19)	3 (14,3)	
• Küf	6 (6,1)	5 (8,8)	1 (4,8)	0 (0)	
• Polen	8 (8,1)	5 (8,8)	0 (0)	3 (14,3)	
• Çoklu Alerjen	3 (3)	1 (1,8)	2 (9,6)	0 (0)	
Atopi durumu, n (%)					0,830
• Yok	71 (71,7)	42 (73,7)	14 (66,7)	15 (71,4)	
• Var	28 (28,3)	15 (26,3)	7 (33,3)	6 (28,6)	
Ek hastalık, n (%)					0,203
• Yok	79 (79,8)	50 (87,7)	16 (76,2)	13 (61,9)	
• DM	5 (5,1)	2 (3,5)	2 (9,5)	1 (4,8)	
• HT	4 (4)	1 (1,8)	2 (9,5)	1 (4,8)	
• Hipotiroidi	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	
• DM+ HT	6 (6,1)	2 (3,5)	1 (4,8)	3 (14,3)	
• SJS	1 (1)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	
• Selektif ıga Eksikliği	1 (1)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	
• DM+ Hipotiroidi	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	
• İzole NK Eksikliği	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	
Ek hastalık, n (%)					**0.038**
• Yok	79 (79,8)	50 (87,7)[a]	16 (76,2)[a,b]	13 (61,9)[b]	
• Var	20 (20,2)	7 (12,3)[a]	5 (23,8)[a,b]	8 (38,1)[b]	
Aspirin duyarlılığı, n (%)					**0.014**
• Yok	55 (55,6)	25 (44,6)[a]	14 (66,7)[a,b]	16 (80)[b]	
• Var	42 (42,4)	31 (55,4)[a]	7 (33,3)[a,b]	4 (20)[b]	
Aldığı astım tedavisi, n (%)					0,471
• LTRA+İKS+LABA	66 (66,7)	37 (64,9)	13 (61,9)	16 (76,2)	
• LTRA+İKS+LABA+LAMA	10 (10,1)	3 (5,3)	4 (19)	3 (14,3)	
• LTRA+İKS+LABA+OKS	4 (4)	4 (7)	0 (0)	0 (0)	
• LTRA+İKS+LABA+LAMA+OKS	6 (6,1)	4 (7)	2 (9,5)	0 (0)	
• LTRA+İKS	3 (3)	3 (5,3)	0 (0)	0 (0)	
• LTRA+İKS+LABA+LAMA+TEOFİLİN	5 (5,1)	3 (5,3)	2 (9,5)	0 (0)	
• SABA+LTRA+LABA+İKS	2 (2)	1 (1,8)	0 (0)	1 (4,8)	
• SABA+SAMA+İKS	1 (1)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	
• LABA+İKS	2 (2)	1 (1,8)	0 (0)	1 (4,8)	
Ek alerjik hastalık, n (%)					0,073

• Yok	66 (66,7)	41 (71,9)	11 (52,4)	14 (66,7)	
• Alerjik rinokonjonktivit	26 (26,3)	13 (22,8)	7 (33,3)	6 (28,6)	
• Ürtiker	3 (3)	2 (3,5)	0 (0)	1 (4,8)	
• İlaç alerjisi ve ARK birlikteliği	1 (1)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	
• Pruritus	3 (3)	0 (0)	3 (14,3)	0 (0)	
Ek alerjik hastalık, n (%)					0,267
• Yok	66 (66,7)	41 (71,9)	11 (52,4)	14 (66,7)	
• Var	33 (33,3)	16 (28,1)	10 (47,6)	7 (33,3)	
Mepolizumab öncesi Omalizumab tedavisi alma durumu, n (%)					0,133
• Almadı	57 (57,6)	29 (50,9)	12 (57,1)	16 (76,2)	
• Aldı	42 (42,4)	28 (49,1)	9 (42,9)	5 (23,8)	
Astım yanıtı, n (%)					0,386
• Yok	52 (61,9)	30 (62,5) [a]	9 (50) [a]	13 (72,2) [a]	
• Kısmi veya tam	32 (38,1)	18 (37,5) [a]	9 (50,0) [a]	5 (27,8) [a]	
HRCT, n (%)					0,307
Normal	61 (61,6)	38 (66,7)	10 (47,6)	13 (61,9)	
Amfizematöz Değişiklikler					
• Pür amfizematöz değişiklikler	3 (3)	1 (1,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	
• Amfizem ve peribronşial kalınlaşma	1 (1)	1 (1,8)	1 (1,8)	0 (0)	
• Amfizem ve mozaik perfüzyon	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
• Amfizem ve bronşektazi	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
• Amfizem ve fibroatelektazi	2 (2)	0 (0)	1 (4,8)	1 (4,8)	
Bronşektazik değişillikler					
• Bronşiektazi	1 (1)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	
• Bronşiektazi ve fibroatelektazi	5 (6)	1 (1,8)	1 (4,8)	3 (13,3)	
Mozaik Perfüzyon değişillikler					
• Mozaik Perfüzyon	9 (9,1)	4 (7)	5 (23,8)	0 (0)	
• Mozaik perfüzyon ve peribronşial kalınlaşma	4(4)	2(3.5)	0 (0)	2(9.6)	
• Mozaik perfüzyon ve buzlu cam	2(2)	1(1.8)	1(4.8)	0 (0)	
•					
Sekel Değişiklikler	9(9)	6(10,6)	2(9.6)	1(4.8)	
Remisyon 1. Yıl, n (%)					0,514
• Var	26 (26,3)	15 (26,3)	8 (38,1)	3 (14,3)	
• Yok	59 (59,6)	34 (59,6)	10 (47,6)	15 (71,4)	
• Remisyon açısından değerlendirme dışı sayılan	14 (14,1)	8 (14)	3 (14,3)	3 (14,3)	
Remisyon 2. Yıl, n (%)					0,516
• Var	13 (13,1)	7 (25)	2 (25)	4 (44,4)	
• Yok	32 (32,3)	21 (75)	6 (75)	5 (55,6)	
Remisyon 3. Yıl, n (%)					**0.046**
• Var	11 (11,1)	4 (25) [a]	2 (40) [a,b]	5 (83,3) [b]	
• Yok	16 (16,2)	12 (75) [a]	3 (60) [a,b]	1 (16,7) [b]	
Remisyon 4. Yıl, n (%)					0,361
• Var	2 (2)	2 (50)		0 (0)	
• Yok	3 (3)	2 (50)		1 (100)	
1.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler, n (%)					0,432
• Pozitif kriter olmayan hastalar	6 (6,1)	1 (2)	3 (16,7)	2 (11,1)	
• FEV1	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• OKS	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• AKT	9 (9,1)	5 (10,2)	2 (11,1)	2 (11,1)	
• FEV1+ OKS	2 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (5,6)	
• FEV1+ AKT	32 (32,3)	20 (40,8)	3 (16,7)	9 (50)	
• FEV1+ ATAK	4 (4)	3 (6,1)	0 (0)	1 (5,6)	
• FEV1+ OKS+ AKT	1 (1)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS	26 (26,3)	15 (30,6)	8 (44,4)	3 (16,7)	
• OKS+ ATAK+ AKT	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• OKS+ ATAK	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
• FEV1+ AKT+ ATAK	1 (1)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)	
2.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler, n (%)					0,288
• Pozitif kriter olmayan hastalar	2 (2)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)	
• OKS	1 (1)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	
• AKT	3 (3)	2 (6,7)	1 (9,1)	0 (0)	
• FEV1+ AKT	15 (15,2)	9 (30)	2 (18,2)	4 (50)	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS	22 (22,2)	13 (43,3)	5 (45,5)	4 (50)	
• OKS+ ATAK+ AKT	4 (4)	4 (13,3)	0 (0)	0 (0)	

• OKS+ ATAK	1 (1)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	
• FEV1+ AKT+ ATAK	1 (1)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	
3.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler, n (%)					0,276
• Pozitif kriter olmayan hastalar	2 (2)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	
• AKT	2 (2)	1 (5,6)	1 (12,5)	0 (0)	
• FEV1+ AKT	11 (11,1)	6 (33,3)	3 (37,5)	2 (28,6)	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS	17 (17,2)	10 (55,6)	2 (25)	5 (71,4)	
• OKS+ ATAK+ AKT	1 (1)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	
4.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler, n (%)					0,392
• AKT	1 (1)	1 (25)		0 (0)	
• FEV1+ AKT	2 (2)	1 (25)		1 (100)	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS	2 (2)	2 (50)		0 (0)	

Kısaltmalar: LTRA: Lökotrien antagonisti; İKS: İnhale kortikosteroid; LABA: Uzun etkili beta-agonist; LAMA: Uzun etkili muskarinik antagonist; OKS: Oral kortikosteroid; SABA: Kısa etkili beta-agonist; SAMA: Kısa etkili muskarinik antagonisti; ARK: Allerjik rinokonjonktivit; PNSBT: Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi; HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; NP: Nazal polip; FEV1: Zorlu ekspiratuar volüm 1 değerinde artış olması; OKS: Oral kortikosteroid kullanım ihtiyacında azalma; AKT: Astım kontrol testinde düzelme; ATAK: Astım atak sıklığında azalma; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; SJS: Steven Johnson's Syndrome; IgA: İmmünglobulin A; NK: Natural Killer
Grup 1= Nazal polip ve sinüziti olanlar (NP+S+) ve Nazal polip olup sinüziti olmayanlar (NP+S-)
Grup 2= Nazal polipi olmayıp sinüziti olanlar (NP-S+)
Grup 3= Nazal polip ve sinüziti olmayanlar (NP-S-)

Hastalar toplam ve gruplar arasında karşılaştırılarak sayısal veriler açısından değerlendirildi. Hastaların verileri ortanca (min-max) olarak verildi. Toplam popülasyonun yaş ortalaması 49 (21-76), BMI 28,6 (15,4-44,1) idi. Astım hastalık süreleri 3-42 yıl arasında değişmekle birlikte ortanca hastalık süresi 10 yıl idi. Hastaların tedavi öncesi ve takibinde SFT ölçümleri yapıldı. Tedavi öncesinde FEV1 % 68 (% 23-99), FEV1/FVC %85 (%66-104) olarak görüldü. Başlangıç FEV1 litre cinsinden 2,07 (0,60-3,94) idi. Tedavi takibinde FEV1 artışı açısından değerlendirildi. 1. yıl FEV1 litre cinsinden 2,23 (0,69-4,10) olarak görüldü. Alınan mepolizumab dozu en az 2 en fazla 54 doz idi. Tedavi öncesi acil başvurusu ortanca olarak yılda 4 kez iken tedavi sonrasında yılda 1'di. Tedavi öncesi hospitalizasyon süresi en fazla 18 gün iken tedavi sonrasında yılda en fazla 7 gündü. OKS kullanımı mepolizumab öncesinde ayda 12 mg (4-40 mg) iken, tedavi sonrasında 0 (0-32 mg) olarak saptandı.

Eozinofil yüzdesi ve sayısı gruplar arasında karşılaştırıldı. Eozinofil yüzdesi tedavi öncesinde toplam popülasyonda % 9,35 (1,1-43,6), eozinofil sayısı 885/µl (200-6880 /µl) idi. Tedavinin 1. ayında eozinofil yüzdesi % 0,7 (0-7,1), eozinofil sayısı 70/µl (0-700) idi. Eozinofil sayısı ve yüzdesi gruplar arasında karılaştırıldığında Grup 1'de diğer gruplara kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde ($p<0,001$) yüksek saptandı.

Tablo 2: Gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Toplam n=99	Grup 1 n= 57	Grup 2 n= 21	Grup 3 n= 21	P
Genel özellikler					
Yaş, yıl	49 (21-76)	46 (21-67)	54 (29-69)	53 (28-76)	**<0,01**
Sigara, paket-yıl	20 (2-40)	20 (2-40)	15 (15-15)	15 (10-20)	0,658
Kilo, kg	78 (42-128)	74 (42-128)	81 (59-120)	79 (50-106)	0,190
Boy, cm	165 (149-190)	165 (149-190)	163 (150-190)	160 (150-170)	0,078
BMI, kg/m^2	28,6 (15,4-44,1)	27,7 (15,4-39,5)	29,95 (20,4-44,1)	31,1 (17,9-41,4)	**<0,01**
Astım hastalık süresi, yıl	10 (3-42)	9 (3-30)	15 (4-25)	10 (5-42)	0,019
SFT ölçümleri					
Tedavi öncesi, yüzde değeri					
• FEV1	68 (23-99)	68 (31-99)	60,5 (29-87)	74 (23-96)	0,392
• FVC	77 (27-103)	78 (32-100)	75,5 (31-96)	80 (27-103)	0,483
• FEV1/FVC	85 (66-104)	85 (66-104)	84 (68-101)	91,5 (72-103)	0,174
4. ay, yüzde değeri					
• FEV1	80 (26-110)	82 (40-110)	69 (26-88)	78 (46-100)	**0,049**
• FVC	85 (37-118)	89 (47-118)	78 (37-92)	82 (51-105)	**0,029**
• FEV1/FVC	90 (58-112)	91 (58-110)	84 (69-108)	94 (71-112)	0,268
1. yıl, yüzde değeri					
• FEV1	83,5 (27-113)	87 (41-113)	72 (27-102)	76,5 (37-95)	**0,002**
• FVC	88,5 (41-118)	96 (49-118)	77 (41-107)	82 (42-98)	**<0,001**
• FEV1/FVC	92 (58-113)	92 (73-113)	88 (62-108)	95,5 (58-108)	0,406
2. yıl, yüzde değeri					
• FEV1	80 (34-116)	87 (62-116)	80 (34-87)	69 (54-71)	0,087
• FVC	80 (42-124)	92 (72-124)	80 (42-94)	74 (60-80)	0,132
• FEV1/FVC	89,5 (77-108)	91 (77-101)	99 (79-108)	89 (89-90)	0,603
3. yıl, yüzde değeri					
• FEV1	87 (71-100)	93,5 (87-100)		71 (71-71)	0,221
• FVC	87,5 (75-100)	100 (100-100)		75 (75-75)	0,317
• FEV1/FVC	96,5 (93-100)	100 (100-100)		93 (93-93)	0,317
FEV1, litre cinsinden					
• Başlangıç	2,07 (0,60-3,94)	2,22 (0,82-3,94)	1,71 (0,81-3,41)	1,82 (0,6-2,95)	**0,021**
• 1. Yıl	2,23 (0,69-4,10)	2,34 (0,82-4,1)	1,92 (0,69-2,7)	1,94 (0,8-2,95)	**0,020**
• 2. Yıl	2,15 (0,82-4,39)	2,32 (0,82-4,39)	1,94 (0,87-2,37)	1,76 (0,9-2,61)	0,070
• 3. Yıl	2,19 (1,10-3,57)	2,66 (1,19-3,57)	2,19 (1,47-2,5)	1,94 (1,1-2,22)	0,143
FEV değişimleri, mililitre cinsinden					
• 1. Yıl	180 ((-750)-(+1530))	190 (-750-1410)	160 (-470-1530)	125 (-450-800)	0,862
• 2. Yıl	200 ((-490)-(+900))	370 (-30-700)	160 (-50-700)	125 (-490-900)	0,514
• 3. Yıl	330 ((-100)-(+1300))	370 (-100-1000)	345 (70-680)	200 (100-1300)	0,995
Alınan Mepolizumab dozu	18 (2-54)	18 (2-54)	18 (3-52)	14 (3-50)	0,969
Acil servise başvuru sayısı					
• Tedavi Öncesi	4 (2-16)	4 (2-12)	3 (2-16)	2 (2-12)	0,178
• 1. Yıl	1 (0-11)	0 (0-11)	0 (0-8)	1 (0-4)	0,392
• 2. Yıl	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-5)	1 (0-4)	0,585
• 3. Yıl	1 (0-4)	1 (0-4)	2 (0-4)	0 (0-2)	0,163
Hospitalizasyon sayısı					
• Tedavi Öncesi	0 (0-8)	0 (0-8)	0 (0-8)	0 (0-6)	0,846
• 1. Yıl	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-1)	0,839
Hospitalizasyon Süresi, gün					
• Tedavi Öncesi	0 (0-18)	0 (0-18)	0 (0-8)	0 (0-8)	0,738
• Tedavi Sonrası	0 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-0)	0,418
OKS kullanımı , mg/ay					
• Tedavi Öncesi	12 (4-40)	16 (4-40)	8 (4-40)	8 (4-32)	0,382
• Tedavi Sonrası	0 (0-32)	0 (0-32)	0 (0-32)	0 (0-8)	0,727
• 1.yıl	0 (0-8)	4 (0-8)	0 (0-4)	4 (4-4)	0,144
Atak sıklığı sayısı					
• Tedavi Öncesi	4 (2-16)	4 (2-12)	3 (2-16)	3 (2-12)	0,326
• 1. Yıl	1 (0-10)	1 (0-10)	1 (0-6)	1 (0-6)	0,301
• 2. Yıl	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-4)	0,706
• 3. Yıl	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	0 (0-4)	0,199
Eozinofil yüzdesi					
• Tedavi Öncesi	9,35 (1,1-43,6)	10,3 (3-43,6)	8,2 (3,6-13,7)	4,6 (1,1-18,9)	**<0,001**
• 1. Ay	0,7 (0-7,1)	1 (0-7,1)	1 (0,3-1,9)	0,55 (0,2-3,4)	0,393
• 4. Ay	0,9 (0-11,9)	0,8 (0-11,9)	1,2 (0,3-9)	0,6 (0,1-3,8)	0,141
• 1. Yıl	1,1 (0-6)	1,25 (0-5,6)	1,2 (0-5,7)	0,8 (0,1-6)	0,294
Eozinofil sayısı, 10^3/µl					
• Tedavi Öncesi	885 (200-6880)	1000 (320-6880)	640 (370-1350)	440 (200-2090)	**<0,001**
• 1. Ay	70 (0-700)	80 (0-700)	70 (30-150)	40 (20-250)	0,191
• 4. Ay	80 (0-1150)	80 (0-1150)	95 (20-900)	40 (10-330)	0,261
• 1. Yıl	90 (0-760)	100 (0-760)	80 (0-390)	65 (10-390)	0,387

Eozinofil Mepolizumab kaçıncı dozda 100 altına indi	1 (1-12)	1 (1-12)	1 (1-4)	1 (1-6)	0,207
IgE Düzeyi					
• Tedavi Öncesi	160 (8,36-2500)	149 (11,1-2338)	275,5 (39,8-1515)	73,5 (8,36-2500)	**0,037**
• 1. Ay	139,5 (13,2-1602)	112,5 (13,2-1602)	236 (80-1166)	107 (17-201)	**0,042**
• 4. Ay	123 (9,12-1880)	138,5 (11,4-1880)	141 (56,7-800)	102,5 (9,12-312)	0,315
• 1. Yıl	131 (6,46-2037)	143 (6,46-2037)	174,5 (30,7-1208)	83 (26,5-1869)	0,525
Başlangıç IgE düzeyi					
< 176 olan hastalarda atak sıklığı	3 (1-16)	4 (1-12)	4 (3-16)	3 (2-12)	0,186
> 176 olan hastalarda atak sıklığı	4 (2-12)	5 (2-12)	3 (2-12)	3 (2-8)	0,100
Başlangıç Eo düzeyi					
> 450 olan hastalarda atak sıklığı	4 (2-16)	4 (2-12)	3 (2-16)	3 (2-8)	0,629
< 450 olan hastalarda atak sıklığı	3 (0-12)	2 (0-8)	4 (3-4)	3 (2-12)	0,799
ECP					
• Tedavi Öncesi	65,4 (7-300)	73,5 (7-300)	54,5 (24-200)	48 (17-191)	**0,017**
• 1. Ay	31 (7,6-178)	32,9 (11,4-178)	29,1 (7,6-64,2)	27 (23-160)	0,514
• 4. Ay	24,75 (4,52-176)	30,5 (5,3-176)	17,4 (4,52-55,9)	19,4 (7-65,5)	**0,014**
• 1. Yıl	28,2 (4,77-200)	37,8 (7,3-200)	25,45 (4,77-70,3)	18,05 (5,8-178)	**0,174**
AKT					
• Tedavi Öncesi	14 (8-20)	16 (8-20)	14 (8-19)	14 (8-19)	0,676
• 1. Ay	20 (8-25)	20 (8-25)	21 (12-25)	21 (14-24)	0,984
• 4. Ay	23 (0-25)	24 (8-25)	23 (8-25)	23 (0-25)	0,390
• 1. Yıl	24 (10-25)	25 (10-25)	24 (10-25)	24 (13-25)	**0,053**
• 2. Yıl	17 (8-23)	16 (8-22)	16 (9-23)	20 (11-23)	0,419
• 3. Yıl	17 (8-24)	17 (8-23)	15 (8-23)	21 (13-24)	0,341
ACQ					
• Tedavi Öncesi	1,4 (0,8-4,5)	1,4 (0,8-4,5)	1,4 (0,8-3)	1,4 (0,8-3)	0,839
• 1. Ay	0,9 (0,2-2,4)	0,9 (0,2-2,4)	0,9 (0,2-1,4)	0,9 (0,2-1,7)	0,800
• 4. Ay	0,7 (0,1-2,7)	0,7 (0,1-2,7)	0,7 (0,1-2,4)	0,8 (0,1-1,4)	0,686
• 1. Yıl	0,9 (0-2,2)	0,9 (0-2,2)	0,75 (0,1-2,1)	1 (0,1-1,2)	0,733
Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)					
• Başlangıç	2 (0-3)	3 (1-3)	0 (0-0)	0 (0-3)	**<0,001**
• 1. Yıl	0 (0-3)	2 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-0)	**<0,001**
PNSBT Lund-Mackay Skoru					
• Başlangıç		22 (6-24)	13 (0-22)	0 (0-23)	**<0,001**
• 1. Yıl		15 (2-24)	7 (0-10)	0 (0-4)	**<0,001**
SNOT-22					
• Başlangıç	47 (0-96)	66 (38-96)	34 (12-53)	7 (0-54)	**<0,001**
• 1. Yıl	23 (0-90)	45 (10-90)	14 (4-33)	3 (0-14)	**<0,001**
Tedavi Öncesi D vitamini düzeyi	12,1 (4,2-30)	12,55 (4,2-20,2)	30 (30-30)	10,3 (8,1-15,9)	0,264

Sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur.

Kısaltmalar: OKS: Oral kortikosteroid; PNSBT: Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi; HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; NP: Nazal polip; FEV1: Zorlu ekspiratuar volüm 1 değerinde artış olması; OKS: Oral kortikosteroid kullanım ihtiyacında azalma; Eo: Eozinofil; ECP: Eozinofilik Katyonik Proteim; AKT: Astım Kontrol Testi; ACQ: Asthma Control Questionnaire, SNOT: Sinonasal Outcome Test

Grup 1= Nazal polip ve sinüziti olanlar (NP+S+) ve Nazal polip olup sinüziti olmayanlar (NP+S-)
Grup 2= Nazal polipi olmayıp sinüziti olanlar (NP-S+)
Grup 3= Nazal polip ve sinüziti olmayanlar (NP-S-)

Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra verilen tedavi takibinde sayısal parametrelerin gruplara göre nasıl değiştiği değerlendirildi. Toplam popülasyon değerlendirildiğinde tedavi öncesi,1.ay, 4.ay ve 1.yıl FEV1 yüzdesi, FVC, FEV1/FVC, litre cinsinden FEV1'de anlamlı düzeyde artış saptandı (p<0,001). Tedavi öncesi eozinofil sayı ve yüzdesi, ECP düzeyleri ve tedavi takibinde düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001). Tedavi öncesi ve 1.yıl acil başvuru sayıları, hospitalizasyon

sayıları, OKS kullanımları (ayda mg cinsinden), yıllık atak sayıları anlamlı derecede azaldı (p<0,001). Tedavi öncesi,1.ay, 4.ay ve 1.yıl AKT skoru, ACQ skoru, Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS), SNOT anket skorunda anlamlı derecede iyileşme gözlendi (p<0,001).Toplam popülasyonda ve gruplar arasında klinik ve laboratuvar parametrelerinin sayısal verileri Tablo-3'de ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 3: Klinik ve laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması

Gruplar	Parametreler	Tedavi öncesi	1.ay	4.ay	1.yıl	p-değeri
Toplam Hastalar n=99	SFT					
	• FEV1	68 (23-99)		80 (26-110)	83,5 (27-113)	**<0,001**
	• FVC	77 (27-103)		85 (37-118)	88,5 (41-118)	**<0,001**
	• FEV1/FVC	85 (66-104)		90 (58-112)	92 (58-113)	**<0,001**
	• FEV1 (lt cinsinden)	2,07 (0,6-3,94)			2,23 (0,69-4,1)	
	Acil başvuru sayısı	4 (2-6)			1 (0-11)	**<0,001**
	Hospitalizasyon sayısı	0 (0-8)			0 (0-4)	**<0,001**
	OKS kullanımı (mg cinsinden)	12 (4-40)	0 (0-32)		0 (0-8)	**<0,001**
	Atak sıklığı	4 (2-16)			1 (0-10)	**<0,001**
	Eo sayısı	885 (200-6880)	70 (0-700)	80 (0-1150)	90 (0-760)	**<0,001**
	Eo yüzdesi	9,35 (1,1-43,6)	0,7 (0-7,1)	0,9 (0-11,9)	1,1 (0-6)	**<0,001**
	IgE düzeyi	160 (8,36-2500)	139,5 (13,2-1602)	123 (9,12-1880)	131 (6,46-2037)	0,173
	ECP	65,4 (7-300)	31 (7,6-178)	24,75 (4,52-176)	28,2 (4,77-200)	**<0,001**
	AKT	14 (8-20)	20 (8-25)	23 (0-25)	24 (10-25)	**<0,001**
	ACQ	1,4 (0,8-4,5)	0,9 (0,2-2,4)	0,7 (0,1-2,7)	0,9 (0-2,2)	**<0,001**
	Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)	2 (0-3)			0 (0-3)	**<0,001**
	PNSBT Lund-Mackay Skoru	18 (0-24)			9 (0-24)	**<0,001**
	SNOT semptom anketi	47 (0-96)			23 (0-90)	**<0,001**
Grup 1 n=57	SFT					
	• FEV1	68 (31-99)		82 (40-110)	87 (41-113)	**<0,001**
	• FVC	78 (32-100)		89 (47-118)	96 (49-118)	**<0,001**
	• FEV1/FVC	85 (66-104)		91 (58-110)	92 (73-113)	**0,008**
	• FEV1 (lt cinsinden)	2,22 (0,82-3,94)			2,34 (0,82-4,10)	**<0,001**
	Acil başvuru sayısı	4 (2-12)			0 (0-11)	**<0,001**
	Hospitalizasyon sayısı	0 (0-8)			0 (0-2)	**<0,001**
	OKS kullanımı (mg cinsinden)	16 (4-40)	0 (0-32)		4 (0-8)	**<0,001**
	Atak sıklığı	4 (2-12)			1 (0-10)	**<0,001**
	Eo sayısı	1000 (320-6880)	80 (0-700)	80 (0-1150)	100 (0-760)	**<0,001**
	Eo yüzdesi	10,3 (3-43,6)	1 (0-7,1)	0,8 (0-11,9)	1,25 (0-5,6)	**<0,001**
	IgE düzeyi	149 (11,1-2338)	112 (13,2-1602)	138,5 (11,4-1880)	143 (6,46-2037)	**0,001**
	ECP	73,5 (7-300)	32,9 (11,4-178)	30,5 (5,3-176)	37,8 (7,3-200)	**<0,001**
	AKT	16 (8-20)	20 (8-25)	24 (8-25)	25 (10-25)	**<0,001**
	ACQ	1,4 (0,8-4,5)	0,9 (0,2-2,4)	0,7 (0,1-2,7)	0,9 (0-2,2)	**<0,001**
	Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)	3 (1-3)			2 (0-3)	**<0,001**
	PNSBT Lund-Mackay Skoru	22 (6-24)			15 (2-24)	**<0,001**
	SNOT semptom anketi	66 (38-96)			45 (10-90)	**<0,001**

Grup 2 n=21	SFT					
	• FEV1	60,5 (29-87)		69 (26-88)	72 (27-102)	0,087
	• FVC	75,5 (31-96)		78 (37-92)	77 (41-107)	0,129
	• FEV1/FVC	84 (68-101)		84 (69-108)	88 (62-108)	0,196
	• FEV1 (lt cinsinden)	1,71 (0,81-3,41)			1,92 (0,69-2,70)	**0,036**
	Acil başvuru sayısı	3 (2-16)			0 (0-8)	**<0,001**
	Hospitalizasyon sayısı	0 (0-8)			0 (0-4)	**0,016**
	OKS kullanımı (mg cinsinden)	8 (4-40)	0 (0-32)		0 (0-4)	**0,002**
	Atak sıklığı	3 (2-16)			1 (0-6)	**<0,001**
	Eo sayısı	640 (370-1350)	70 (30-150)	95 (20-900)	80 (0-390)	**<0,001**
	Eo yüzdesi	8,2 (3,6-13,7)	1 (0,3-1,9)	1,2 (0,3-9)	1,2 (0-5,7)	**<0,001**
	IgE düzeyi	275,5 (39,8-1515)	236 (80-1166)	141 (56,7-800)	174,5 (30,7-1208)	0,194
	ECP	54,5 (24-200)	29,1 (7,6-64,2)	17,4 (4,52-55,9)	25,45 (4,77-70,3)	**<0,001**
	AKT	14 (8-19)	21 (12-25)	23 (8-25)	24 (10-25)	**<0,001**
	ACQ	1,4 (0,8-3)	0,9 (0,2-1,4)	0,7 (0,1-2,4)	0,8 (0,1-2,1)	**<0,001**
	Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)	0 (0-0)			0 (0-0)	1,000
	PNSBT Lund-Mackay Skoru	13 (0-22)			7 (0-10)	**0,001**
	SNOT semptom anketi	34 (12-53)			14 (4-33)	**<0,001**
Grup 3 n=21	SFT					
	• FEV1	74 (23-96)		78 (46-100)	76,5 (37-95)	0,355
	• FVC	80 (27-103)		82 (51-105)	82 (42-98)	0,876
	• FEV1/FVC	91,5 (72-103)		94 (71-112)	95,5 (58-108)	0,410
	• FEV1 (lt cinsinden)	1,82 (0,6-2,95)			1,94 (0,8-2,95)	**0,034**
	Acil başvuru sayısı	2 (2-12)			1 (0-4)	**0,001**
	Hospitalizasyon sayısı	0 (0-6)			0 (0-1)	**0,016**
	OKS kullanımı (mg cinsinden)	8 (4-32)	0 (0-8)		4 (4-4)	0,135
	Atak sıklığı	3 (2-12)			1 (0-6)	**<0,001**
	Eo sayısı	440 (200-2090)	40 (20-250)	40 (10-330)	65 (10-390)	**<0,001**
	Eo yüzdesi	4,6 (1,1-18,9)	0,55 (0,2-3,4)	0,6 (0,1-3,8)	0,8 (0,1-6)	**<0,001**
	IgE düzeyi	73,5 (8,36-2500)	107 (17-201)	102,5 (9,12-312)	83 (26,5-1869)	0,392
	ECP	48 (17-191)	27 (23-160)	19,4 (7-65,5)	18,05 (5,8-178)	**0,002**
	AKT	14 (8-19)	21 (14-24)	23 (0-25)	24 (13-25)	**<0,001**
	ACQ	1,4 (0,8-3)	0,9 (0,2-1,7)	0,8 (0,1-1,4)	1 (0,1-1,2)	**<0,001**
	Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)	0 (0-3)			0 (0-0)	1,000
	PNSBT Lund-Mackay Skoru	0 (0-23)			0 (0-4)	0,066
	SNOT semptom anketi	7 (0-54)			3 (0-14)	**0,007**

1.yıl remisyon değerlendirme verileri Tablo-4 ve Tablo-5'de verilmiştir. Remisyon açısından toplam 85 hasta değerlendirmeye alındı. 59 hasta (%70) remisyona girmeyen, 26 hasta (%30) remisyona giren hasta olarak değerlendirildi. Remisyona giren ve girmeyen grup arasında cinsiyet (p:0,646), sigara (p:0,273), meslek (p:0,482), eğitim durumu (0,544), prick deri testi sonuçları (0,392), atopi eşlik etme durumu (p:0,171), eşlik eden komorbidite (p:0,386), aspirin duyarlılığı (p:0,462), nazal polipozis varlığı (p:0,996), kronik sinüzit eşlik etme durumu (p:0,186), HCRT

bulguları (p:0,266), PNSBT bulguları (p:0,498) açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Remisyona giren ve girmeyen grupların daha önce omalizumab alma durumları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı (p:0,014).

Tablo 4: 1.yılda remisyon durumuna göre verilerin karşılaştırılması

Parametreler	**Remisyon (-) n:59**	**Remisyon (+) N:26**	**p-değeri**
Cinsiyet			0,646
• Kadın	45 (76,3)	21 (80,8)	
• Erkek	14 (23,7)	5 (19,2)	
Sigara			0,273
• İçiyor	7 (11,9)	0 (0)	
• İçmiyor	47 (79,7)	24 (92,3)	
• Bırakmış	4 (6,8)	2 (7,7)	
• Pasif İçici	1 (1,7)	0 (0)	
Meslek			0,482
• Ev hanımı	31 (63,3)	18 (72)	
• Memur	4 (8,2)	2 (8)	
• Tekstil	1 (2)	0 (0)	
• Çiftçi	1 (2)	0 (0)	
• Emekli	5 (10,2)	0 (0)	
• Oto yıkama	1 (2)	0 (0)	
• İşçi	2 (4,1)	3 (12)	
• Aşçı	1 (2)	1 (4)	
• Peyzaj M	1 (2)	0 (0)	
• Ziraat Müh	0 (0)	1 (4)	
• Esnaf	2 (4,1)	0 (0)	
Eğitim			0,544
• İlköğretim	26 (61,9)	11 (52,4)	
• Lise	12 (28,6)	6 (28,6)	
• Üniversite	4 (9,5)	4 (19)	
Prick			0,392
• Atopi yok	39 (66,1)	21 (80,8)	
• Akar	9 (15,3)	2 (7,7)	
• Küf	4 (6,8)	1 (3,8)	
• Polen	6 (10,2)	1 (3,8)	
• Çoklu Alerjen	1 (1,7)	1 (3,8)	
Atopi			**0,171**
• Yok	39 (66,1)	21 (80,8)	
• Var	20 (33,9)	5 (19,2)	
Ek Hastalık			0,652
• Yok	45 (76,3)	22 (84,6)	
• DM	4 (6,8)	1 (3,8)	
• HT	3 (5,1)	1 (3,8)	
• Hipotiroidi	0 (0)	1 (3,8)	
• DM+ HT	5 (8,5)	1 (3,8)	
• DM+ Hipotiroidi	1 (1,7)	0 (0)	
• İzole NK Eksikliği	1 (1,7)	0 (0)	
Ek Hastalık			0,386
• Yok	45 (76,3)	22 (84,6)	
• Var	14 (23,7)	4 (15,4)	
Aspirin duyarlılığı			0,462
• Yok	34 (58,6)	13 (50)	
• Var	24 (41,4)	13 (50)	
Aldığı Astım Tedavisi			0,769
• LTRA+İKS+LABA	38 (64,4)	19 (73,1)	
• LTRA+İKS+LABA+LAMA	5 (8,5)	3 (11,5)	
• LTRA+İKS+LABA+OKS	2 (3,4)	1 (3,8)	
• LTRA+İKS+LABA+LAMA+OKS	6 (10,2)	0 (0)	
• LTRA+İKS	1 (1,7)	1 (3,8)	
• LTRA+İKS+LABA+LAMA+TEOFİLİN	4 (6,8)	1 (3,8)	

• SABA+LTRA+LABA+İKS	1 (1,7)	0 (0)	
• SABA+SAMA+İKS	1 (1,7)	0 (0)	
• LABA+İKS	1 (1,7)	1 (3,8)	
Ek Alerjik Hastalık			0,621
• Yok	37 (62,7)	19 (73,1)	
• Alerjik Rinokonjonktivit	17 (28,8)	6 (23,1)	
• Ürtiker	3 (5,1)	0 (0)	
• İlaç Alerjisi ve ARK birlikteliği	1 (1,7)	0 (0)	
• Pruritus	1 (1,7)	1 (3,8)	
Ek Alerjik Hastalık			0,353
• Yok	37 (62,7)	19 (73,1)	
• Var	22 (37,3)	7 (26,9)	
Mepolizumab Öncesi Omalizumab			**0,014**
• Almadı	26 (44,1)[a]	19 (73,1)[b]	
• Aldı	33 (55,9)[a]	7 (26,9)[b]	
Astım Yanıtı			**<0,01**
• Yok	51 (87,9)[a]	1 (3,8)[b]	
• Kısmi	2 (3,4)[a]	0 (0)[a]	
• Tam	5 (8,6)[a]	25 (96,2)[b]	
PNSBT			0,498
• Yok	1 (1,7)	0 (0)	
• Normal	15 (25,4)	3 (11,5)	
• Pansinüzit + NP	32 (54,2)	14 (53,8)	
• Pansinüzit	5 (8,5)	5 (19,2)	
• NP	2 (3,4)	1 (3,8)	
HRCT			0,266
• Normal	31 (52,5)	19 (73,1)	
• Amfizematöz Değişiklikler	3 (5,1)	0 (0)	
• Bronşektazi ve buzlu cam görünümü	1 (1,7)	0 (0)	
• Lineer Atelektazi	1 (1,7)	2 (7,7)	
• Parankimal fibrozis ve buzlu cam görünümü	3 (5,1)	0 (0)	
• Mozaik Perfüzyon	7 (11,9)	2 (7,7)	
• Peribronşial Kalınlaşma	0 (0)	1 (3,8)	
• Fibroatelektazi ve bronşektazi	2 (3,4)	0 (0)	
• Mozaik perfüzyon ve peribronşial kalınlaşma	3 (5,1)	0 (0)	
• Mozaik perfüzyon ve buzlu cam	1 (1,7)	0 (0)	
• Fibroatelektazi	3 (5,1)	0 (0)	
• Amfizem ve peribronşial kalınlaşma	1 (1,7)	0 (0)	
• Amfizem ve mozaik perfüzyon	1 (1,7)	0 (0)	
• Amfizem ve fibroatelektazi	1 (1,7)	0 (0)	
• Amfizem ve bronşektazi	1 (1,7)	0 (0)	
• Sekel fibrotik bant	0 (0)	1 (3,8)	
• Buzlu cam görünümü	0 (0)	1 (3,8)	
NP			0,996
• Var	34 (57,6)	15 (57,7)	
• Yok	25 (42,4)	11 (42,3)	
KRS			0,186
• Var	42 (71,2)	22 (84,6)	
• Yok	17 (28,8)	4 (15,4)	
Gruplar			0,350
• Grup 1 (NP+ KRS+)	32 (54,2)	14 (53,8)	
• Grup 2 (NP+ KRS-)	2 (3,4)	1 (3,8)	
• Grup 3 (NP- KRS+)	10 (16,9)	8 (30,8)	
• Grup 4 (NP- KRS-)	15 (25,4)	3 (11,5)	
Tedavi Sonra NP			0,695
• Düzelme var	20 (33,9)	9 (34,6)	
• Düzelme yok	14 (23,7)	6 (23,1)	
• Başlangıçta NP bulunmayan hastalar	22 (37,3)	11 (42,3)	
• NP değerlendirilemeyen	3 (5,1)	0 (0)	
Remisyon 2. Yıl			**<0,001**
• Var	2 (6,1)[a]	11 (91,7)[b]	
• Yok	31 (93,9)[a]	1 (8,3)[b]	
Remisyon 3. Yıl			<0,001
• Var	5 (23,8)[a]	6 (100)[b]	
• Yok	16 (76,2)[a]	0 (0)[b]	
Remisyon 4. Yıl			0,171
• Var	1 (25)	1 (100)	
• Yok	3 (75)	0 (0)	

1.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler			**<0,001**
• Pozitif kriter olmayan hastalar	6 (10,2) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1	0 (0) [a]	0 (0) [a]	
• OKS	1 (1,7 [a])	0 (0) [a]	
• AKT	9 (15,3) [a]	0 (0) [b]	
• FEV1+ OKS	2 (3,4) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ AKT	32 (54,2) [a]	0 (0) [b]	
• FEV1+ ATAK	4 (6,8) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ OKS+ AKT	1 (1,7) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS (remisyon +)	0 (0) [a]	26 (100) [b]	
• OKS+ ATAK+ AKT	1 (1,7) [a]	0 (0) [a]	
• OKS+ ATAK	1 (1,7) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ AKT+ ATAK	1 (1,7) [a]	0 (0) [a]	
2.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler			**<0,001**
• Pozitif kriter olmayan hastalar	2 (6,1) [a]	0 (0) [a]	
• OKS	1 (3) [a]	0 (0) [a]	
• AKT	3 (9,1) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ AKT	15 (45,5) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS (remisyon +)	7 (21,2) [a]	15 (93,8) [b]	
• OKS+ ATAK+ AKT	3 (9,1) [a]	1 (6,3) [a]	
• OKS+ ATAK	1 (3) [a]	0 (0) [a]	
• FEV1+ AKT+ ATAK	1 (3) [a]	0 (0) [a]	
3.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler			0,071
• Pozitif kriter olmayan hastalar	2 (8,7)	0 (0)	
• AKT	2 (8,7)	0 (0)	
• FEV1+ AKT	10 (43,5)	1 (10)	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS (remisyon +)	8 (34,8)	9 (90)	
• OKS+ ATAK+ AKT	1 (4,3)	0 (0)	
4.yılda remisyon açısından pozitif olan kriterler			0,392
• AKT	1 (25)	0 (0)	
• FEV1+ AKT	2 (50)	0 (0)	
• FEV1+ AKT+ ATAK+ OKS	1 (25)	1 (100)	

Kısaltmalar: LTRA: Lökotrien antagonisti; İKS: İnhale kortikosteroid; LABA: Uzun etkili beta-agonist; LAMA: Uzun etkili muskarinik antagonist; OKS: Oral kortikosteroid; SABA: Kısa etkili beta-agonist; SAMA: Kısa etkili muskarinik antagonisti; ARK: Allerjik rinokonjonktivit; PNSBT: Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi; HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; NP: Nazal polip; FEV1: Zorlu ekspiratuar volüm 1 değerinde artış olması; OKS: Oral kortikosteroid kullanım ihtiyacında azalma; AKT: Astım kontrol testinde düzelme; ATAK: Astım atak sıklığında azalma; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; SJS: Steven Johnson's Syndrome; IgA: İmmünglobulin A; NK: Natural Killer

Grup 1= Nazal polip ve sinüziti olanlar (NP+S+) ve Nazal polip olup sinüziti olmayanlar (NP+S-)
Grup 2= Nazal polipi olmayıp sinüziti olanlar (NP-S+)
Grup 3= Nazal polip ve sinüziti olmayanlar (NP-S-)

Tablo 5: 1. yılda remisyon durumuna göre verilerin karşılaştırılması

Parametreler	**Remisyon (-)**	**Remisyon (+)**	**p-değeri**
Genel Özellikler			
Yaş, yıl	49 (23-76)	48 (21-69)	0,350
Sigara, paket-yıl	20 (20-40)	11 (2-20)	0,106
Kilo	78 (50-128)	79 (42-99)	0,597
Boy	163 (149-190)	165 (150-180)	0,680
BMI	29 (17,9-44,1)	29,3 (15,4-41)	0,988
Astım hastalık süresi	9 (3-42)	12,5 (4-25)	0,602
SFT			
Tedavi öncesi			
• FEV1	64,5 (23-99)	75 (43-88)	**0,034**
• FVC	77 (27-103)	81 (52-100)	**0,040**
• FEV1/FVC	86,5 (68-104)	84 (66-101)	0,188
4. ay			
• FEV1	77 (26-110)	85,5 (51-107)	**0,017**
• FVC	84 (37-118)	90,5 (55-110)	**0,023**
• FEV1/FVC	89 (65-112)	93 (77-104)	0,165

1. yıl			
• FEV1	80 (27-110)	92,5 (50-113)	**<0,001**
• FVC	85 (41-118)	97 (63-117)	**<0,001**
• FEV1/FVC	92 (58-111)	94 (79-113)	0,108
2. yıl			
• FEV1	74 (34-88)	89,5 (84-116)	**0,037**
• FVC	77 (42-94)	92,5 (80-124)	**0,055**
• FEV1/FVC	89 (78-108)	97 (77-104)	0,477
FEV1 (Litre cinsinden)			
• Başlangıç	1,9 (0,6-3,75)	2,09 (1,08-3,94)	0,067
• 1. Yıl	2,06 (0,69-3,57)	2,31 (1,47-4,1)	**0,015**
• 2. Yıl	1,95 (0,82-3,57)	2,31 (1,47-4,39)	**0,047**
• 3. Yıl	2,05 (1,1-3,57)	2,28 (1,47-3,41)	0,404
FEV değişimleri (Mililitre cinsinden)			
• 1. Yıl	150 (-750-1530)	260 (-200-1280)	0,056
• 2. Yıl	160 (-490-900)	425 (70-700)	**0,037**
• 3. Yıl	285 (-100-1300)	425 (70-1000)	0,509
Alınan Mepolizumab Dozu	24 (5-54)	18,5 (12-50)	0,780
Acil Başvurusu			
• Tedavi Öncesi	4 (2-16)	3 (2-8)	**0,013**
• 1. Yıl	1 (0-11)	0 (0-1)	**<0,001**
• 2. Yıl	2 (0-6)	0 (0-1)	**<0,001**
• 3. Yıl	1 (0-4)	0 (0-0)	**0,005**
Hospitalizasyon Sayısı			
• Tedavi Öncesi	1 (0-8)	0 (0-8)	**0,005**
• 1. Yıl	0 (0-4)	0 (0-0)	**0,040**
Hospitalizasyon Süresi			
• Tedavi Öncesi	4 (0-10)	0 (0-18)	**0,006**
• Tedavi Başlandıktan Sonra	0 (0-7)	0 (0-0)	**0,039**
OKS Kullanımı			
• Tedavi Öncesi	16 (4-40)	8 (4-32)	0,094
• Tedavi Başlandıktan Sonra	0 (0-32)	0 (0-4)	**0,002**
• 1.yıl	4 (0-8)	0 (0-0)	**0,044**
Atak Sıklığı			
• Tedavi Öncesi	4 (2-16)	3 (2-8)	**0,014**
• 1. Yıl	1 (0-10)	0 (0-1)	**<0,001**
• 2. Yıl	1 (0-6)	0 (0-1)	**<0,001**
• 3. Yıl	2 (0-4)	0 (0-0)	**0,003**
Eozinofil Yüzdesi			
• Tedavi Öncesi	9,1 (1,1-36,4)	10,25 (3-43,6)	0,281
• 1. Ay	0,7 (0-7,1)	1,1 (0,2-3)	0,520
• 4. Ay	0,9 (0-11,9)	0,9 (0,1-1,8)	0,532
• 1. Yıl	1,2 (0-6)	1,1 (0,1-5,6)	0,316
Eozinofil Sayısı			
• Tedavi Öncesi	815 (200-3310)	1040 (300-6880)	0,118
• 1. Ay	65 (0-590)	70 (20-700)	0,739
• 4. Ay	90 (0-1150)	70 (10-180)	0,099
• 1. Yıl	90 (0-760)	80 (10-410)	0,242
Eozinofilin 100 altına indiği doz	1 (1-7)	1 (1-12)	0,927
IgE Düzeyi			
• Tedavi Öncesi	173 (11,1-2500)	87,6 (8,36-1515)	**0,072**
• 1. Ay	154 (15,2-1602)	90 (16,6-622)	0,103
• 4. Ay	125,5 (17,2-1880)	68,5 (9,12-880)	0,099
• 1. Yıl	138 (13-2037)	77 (6,46-1208)	0,328
Başlangıç IgE< 176 olan hastalarda atak sıklığı	3 (1-16)	3 (2-8)	0,336
Başlangıç IgE> 176 olan hastalarda atak sıklığı	4 (2-12)	3 (2-8)	**0,037**
Başlangıç Eo> 450 olan hastalarda atak sıklığı	4 (2-16)	3 (2-8)	0,006
Başlangıç Eo< 450 olan hastalarda atak sıklığı	3 (2-12)	2 (0-4)	0,169
ECP			

• Tedavi Öncesi	69,2 (7-300)	66 (16,2-200)	0,289
• 1. Ay	38,4 (7,6-176)	30,9 (11,4-144)	0,342
• 4. Ay	26,5 (4,52-144)	24 (7-104)	0,995
• 1. Yıl	36,1 (4,77-200)	27,4 (7,87-60,2)	0,423
AKT			
• Tedavi Öncesi	14 (8-19)	16 (11-19)	**0,025**
• 1. Ay	19 (8-25)	21,5 (15-25)	**<0,001**
• 4. Ay	22 (0-25)	24,5 (19-25)	**<0,001**
• 1. Yıl	23,5 (10-25)	25 (18-25)	**<0,001**
• 2. Yıl	15 (8-22)	22 (17-23)	**<0,001**
• 3. Yıl	17 (8-22)	22,5 (21-24)	**<0,001**
ACQ			
• Tedavi Öncesi	1,4 (0,8-4,5)	1,15 (0,8-2,2)	**0,013**
• 1. Ay	0,9 (0,2-2,4)	0,7 (0,2-1,1)	**<0,001**
• 4. Ay	0,8 (0,1-2,7)	0,45 (0,1-0,9)	**<0,001**
• 1. Yıl	1 (0,2-2,2)	0,4 (0-1)	**<0,001**
Endoskopik Nazal Polip Skoru (NPS)			
• Başlangıç	2 (0-3)	2,5 (0-3)	0,807
• 1. Yıl	1 (0-3)	0 (0-3)	0,375
PNSBT Lund-Mackay Skoru			
• Başlangıç	19 (0-24)	17,5 (0-24)	0,722
• 1. Yıl	10,5 (0-24)	8 (0-24)	0,962
SNOT Semptom Anketi Skoru			
• Başlangıç	47 (0-96)	47 (4-84)	0,739
• 1. Yıl	23 (0-78)	17 (0-90)	0,852
Tedavi Öncesi D vit düzeyi	10,1 (4,2-13)	18,05 (12,1-30)	**0,027**

Remisyon durumuna göre sayısal veriler karşılaştırıldığında FEV1, FVC, tedavi öncesi acil başvurusu, hospitalizasyon sayısı, atak sıklığı, mepolizumab öncesi omalizumab alma durumları bakımından anlamlı farklılık saptandı. Remisyona girme durumuna etki eden faktörler değerlendirildi. FEV1 (p:0,034), FVC (p:0,040), acil başvuru sayısı (p:0,013), hospitalizasyon sayısı (p:0,005), tedavi öncesi AKT skoru (p:0,025), tedavi öncesi ACQ skoru (p:0,013) ve mepolizumab öncesi omalizumab alma durumları (p:0,014), tedavi öncesi IgE düzeyi (p: 0,072) ve atopi durumları (p: 0,171) açısından anlamlı farklılık saptandı. Bu analiz sonrasında hastaların remisyona girmesine etki eden bağımsız parametrelere ulaşmak amacıyla istatistiksel anlamlı çıkan faktörler için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon gösteren parametreler Tablo-6 da gösterilmiştir. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan (p< 0,05) ve korelasyon göstermeyen faktörler ile regresyon analizi yapıldı.

Tablo 6: Spearman Korelasyon Analizinde Korelasyon Gösteren Parametreler

Korelasyon Gösteren Parametreler	Rho katsayısı
FEV1-FVC	**0,941**
(Tedavi öncesi) Atak sıklığı – Acil başvurusu	**0,946**
(Tedavi öncesi) Hospitalizasyon sayısı – Acil başvurusu	**0,725**
(Tedavi öncesi) Hospitalizasyon sayısı – Atak Sıklığı	**0,716**
(Tedavi öncesi) AKT – ACQ skorları	**0,715**

Tablo 7: Remisyona Etki Eden Bağımsız Faktörler İçin Tek Değişkenli Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi		
Parametreler	**OR**	**95% CI**	**p-değeri**
Önceden Omalizumab kullanma durumu	0,290	0,106-0,795	**0,016**
Başlangıç FEV1 (%)	1,031	1,002-1,061	**0,038**
Başlangıç FVC (%)	1,035	1,005-1,066	**0,022**
Tedavi öncesi acil başvuru sayısı	0,759	0,600-0,958	**0,021**
Tedavi öncesi hospitalizasyon sayısı	0,738	0,508-1,071	**0,110**
Tedavi öncesi atak sayısı	0,753	0,596-0,952	**0,018**
Tedavi öncesi AKT skoru	1,211	1,028-1,427	**0,022**
Tedavi öncesi ACQ skoru	0,280	0,096-0,814	**0,019**
Tedavi öncesi IgE düzeyi	0,999	0,998-1,001	0,284
Tedavi öncesi Eozinofil sayısı	1,000	1,000-1,001	0,207
Atopi varlığı	0,464	0,152-1,415	0,177

Tablo 8: Remisyona Etki Eden Bağımsız Faktörler İçin Çok Değişkenli Regresyon Analizi

	Çok Değişkenli Regresyon Analizi		
Parametreler	**OR**	**95% CI**	**p-değeri**
Model-1*			
Tedavi öncesi acil başvuru sayısı	0,717	0,550-0,934	**0,014**
Tedavi öncesi eozinofil sayısı	1,001	1,000-1,001	**0,099**
Model-2**			
Tedavi öncesi FEV1 (%)	1,038	1,005-1,073	**0,025**
Önceden Omalizumab kullanma durumu	0,331	0,113-0,967	**0,043**
Model-3***			
Tedavi öncesi FEV1 (%)	1,035	1,003-1,069	**0,033**
Önceden Omalizumab kullanma durumu	0,306	0,106-0,885	**0,029**
Model-4****			
Tedavi Öncesi FVC (%)	1,035	1,002-1,069	**0,038**
Önceden Omalizumab kullanma durumu	0,302	0,104-0,877	**0,028**
Model-5*****			
Tedavi Öncesi FVC (%)	1,032	1,000-1,065	**0,047**
Önceden Omalizumab kullanma durumu	0,282	0,098-0,808	**0,018**

*Çok değişkenli regresyon analizi, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olan ($p<0,05$) ve korelasyon göstermeyen parametreler içermektedir (Tedavi öncesi FEV1, Tedavi öncesi acil başvuru sayısı, Tedavi öncesi AKT skoru, Tedavi öncesi IgE düzeyi, Tedavi öncesi Eozinofil sayısı) Binary logistik regresyon analizi kullanıldı. Backward metodu kullanıldı. Son basamak olan 4.adım tabloda gösterilmiştir. . Bu adım için Omnibus test p değeri 0,003, Hosmer-Lemeshow p değeri 0,073 ve Nagelkerke R^2 değeri 0,196.

**Çok değişkenli regresyon analizi, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olan ($p<0,05$) ve korelasyon göstermeyen parametreler içermektedir (Tedavi öncesi FEV1, Tedavi öncesi IgE düzeyi, Tedavi öncesi Eozinofil sayısı, Tedavi öncesi Omalizumab alma durumu). Binary logistik regresyon analizi kullanıldı. Backward metodu kullanıldı. Son basamak olan 2.adım tabloda gösterilmiştir. . Bu adım için Omnibus test p değeri 0,004, Hosmer-Lemeshow p değeri 0,036 ve Nagelkerke R^2 değeri 0,220.

***Çok değişkenli regresyon analizi, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olan ($p<0,05$) ve korelasyon göstermeyen parametreler içermektedir (Tedavi öncesi FEV1, Tedavi öncesi Eozinofil sayısı, Tedavi öncesi Omalizumab alma durumu, Atopi Varlığı). Binary logistik regresyon analizi kullanıldı. Backward metodu kullanıldı. Son basamak olan 2.adım tabloda gösterilmiştir. . Bu adım için Omnibus test p değeri 0,004, Hosmer-Lemeshow p değeri 0,029 ve Nagelkerke R^2 değeri 0,218.

****Çok değişkenli regresyon analizi, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olan ($p<0,05$) ve korelasyon göstermeyen parametreler içermektedir (Tedavi öncesi FEV1, Tedavi öncesi atak sayısı, Tedavi öncesi ACQ skoru, Tedavi öncesi IgE düzeyi, Tedavi öncesi Omalizumab alma durumu, Tedavi öncesi Eozinofil sayısı). Binary logistik regresyon analizi kullanıldı. Backward

metodu kullanıldı. Son basamak olan 5.adım tabloda gösterilmiştir. . Bu adım için Omnibus test p değeri 0,003, Hosmer-Lemeshow p değeri 0,212 ve Nagelkerke R^2 değeri 0,193.

*****Çok değişkenli regresyon analizi, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı olan ($p<0,05$) ve korelasyon göstermeyen parametreler içermektedir (Tedavi öncesi FEV1, Tedavi öncesi atak sayısı, Tedavi öncesi ACQ skoru, Atopi Varlığı, Tedavi öncesi Omalizumab alma durumu, Tedavi öncesi Eozinofil sayısı). Binary logistik regresyon analizi kullanıldı. Backward metodu kullanıldı. Son basamak olan 5.adım tabloda gösterilmiştir. . Bu adım için Omnibus test p değeri 0,003, Hosmer-Lemeshow p değeri 0,141 ve Nagelkerke R^2 değeri 0,193.

Korelasyon göstermeyen parametreler ile modeller oluşturularak yapılan regresyon analizi sonucunda mepolizumab öncesi omalizumab alma durumunda remisyonun azaldığı, tedavi öncesi FEV1 ve FVC yüzdeleri ne kadar yüksek ise hastaların o kadar daha iyi remisyona girdiği sonucuna varıldı.

5. TARTIŞMA

Retrospektif kesitsel çalışmamızda eozinofilik ağır astım nedeniyle mepolizumab alan hastalarımızı KRS ve NP eşlik edip etmeme durumlarına göre toplam 3 gruba ayırdık. Bazal demografik özellikler açısından genel özellikler benzerdi. 99 hastanın 71'inde eşlik eden atopi yoktu. 79'unda eşlik eden komorbid hastalık yoktu. Komorbid hastalık eşlik eden grupta en fazla DM ve/veya HT (15 hasta) mevcuttu. % 66,7 (n:66) hastada eşlik eden alerjik hastalık yoktu. %26,3 (n:26) hastada alerjik rinokonjonktivit, % 3 (n:3) hastada ürtiker eşlik ediyordu.

Mepolizumab tedavisi verdiğimiz 99 hastayı incceledğimiz bu çalışmamızda hastaların %57,6 (n:57)' sı daha önce omalizumab tedavisi almamış, % 42,4 (n:42)' ü daha önce omalizumab tedavisi almıştı. Grup 1 (KRS+NP+ veya KRS-NP+)' de aspirin duyarlılığı eşlik etme oranı %55,4 (56 hastanın 31'i), Grup 2 (KRS+NP-)'de % 33,3 (21 hastanın 7'si), Grup 3 (KRS-NP-)' de % 20 (20 hastanın 4'ü) idi. Yaş ortalaması genel popülasyonda 49'du. Ortalama BMI 26,8 kg/m^2 ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p:<0,01). Grup 1'de 27,7 kg/m^2, Grup 2'de 29,95 kg/m^2, Grup 3'de 31,1 kg/m^2'di. Ortanca astım hastalık yılı 10 yıl (min 3- max 42) idi.

Başlangıç SFT yüzdeleri her üç grupta benzerdi. Genel popülasyonda başlangıç FEV1 litre cinsinden 2,07 idi. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. KRS+NP+ veya KRS-NP+ olan grupta başlangıç FEV1 2,22 litre ile diğer gruplardan fazlaydı (p:0,021). Her 3 grubun tedavi öncesi acil başvuru sayıları atak sayıları, OKS kullanım süreleri benzerdi.

Tedavi öncesi eozinofil sayılarına bakıldığında KRS+NP+ veya KRS-NP+ olan grupta 1000 $10^3/\mu l$ (320-6880) KRS+NP- grupta 640 $10^3/\mu l$ (370-1250) ve KRS-NP- grupta 440 $10^3/\mu l$ (200-2090) olup ilk grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik görüldü (p<0,001). Bu fark KRSvNP patofizyolojisi göz önüne alındığında eozinofilik inflamasyon ile beklenen bir bulgudur (41).

Genel popülasyonda tedavi takibi 1.yıl verileri değerlendirildiğinde eozinofil sayısının gerilediği, AKT skorunda artış (+10 puan değişim), ACQ skorunda iyileşme (-0,5 puan değişim), SNOT-22 skorunda gerileme (-24 puan değişim), PNSBT Lund

Mackay Skoru'nda azalma (-9 puan değişim), Endoskopik Nazal Polip Skoru'nda azalma (-2 puan değişim) gözlemledik. Ayrıca hastaların acil başvuru sayılarında azalma (12 aylık süre için 4'den 1'e gerileme), astım atak sıklığında azalma (12 aylık süre için 4'den 1'e gerileme), OKS ihtiyacında azalma ortanca 12 mg (4-40 mg)'dan 0 mg (0-8 mg)'a gerileme gözlemledik.

SFT 1.yıl kontrolleri değerlendirildiğinde genel popülasyonda FEV1 % cinsinden 68'den 83,5 değerine yükseldi. FEV1 litre cinsinden 1.yılda 2,07'den 2,23 lt' ye yükseldi.

Fokkens ve arkadaşlarının yapmış olduğu SYNAPSE çalışmasında 52 hafta boyunca takip edilen 407 hasta incelenmiş olup bu hastaların 206'sı mepolizumab tedavisi almış, 201'i plasebo almıştır. VAS skoru>5 (10 üzerinden), NPS >5 (8 üzerinden) olan tekrarlayan sinüs cerrahisi gerektiren ciddi KRSvNP olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. NP skoru başlangıçta ortalama 5,5 olarak bulunmuş. 52 hafta tedavi sonrasında hastaların büyük çoğunluğunda en az 1 puan düşüş saptanmış, nazal polip semptomlarını iyileştirme ve tekrarlayan sinüs cerrahisi ve OKS kullanımı ihtiyacında azalmaya neden olması bakımından mepolizumab faydalı görülmüştür. Çalışmamızda NP skoru 52 hafta sonunda ortalama 2 puan gerilemiş, OKS kullanımı azalmış olup SYNAPSE çalışması ile uyumludur. Farklı olarak çalışmamızda başlangıç kan eozinofil sayısı düşük olan grupta NP yanıtı daha iyidir. SYNAPSE çalışmasında başlangıç eozinofil sayısı yüksek olan hastaların burun semptomlarının daha iyi düzeldiği ancak kan eozinofil düzeyinin endoskopik nazal polip skorunu öngöremeyeceği bildirilmiştir(48).

Bachert ve arkadaşlarının SYNAPSE çalışmasından elde edilen veriler ile yapmış olduğu çalışmada komorbidite varlığı ve tedavi etkinliği arasında ilişkiye bakılmış olup mepolizumab tedavisinin komorbid astım veya AERD varlığından bağımsız olarak KRSvNP üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(49). Çalışmamızda ise; hasta grubunun tamamı ağır astımlı hastalar olduğundan KRSvNP üzerine astım varlığı etkisi değerlendirilememiş olup; KRS ve NP yanıtı olan (NPS'de en az 1 puan düşme olarak tanımlandı.) hastalarda eşlik eden AERD varlığının tedaviye yanıtta etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmemiş olup literatürle uyumludur.

Domínguez-Sosa ve arkadaşlarının 55 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tekrarlayan şiddetli KRSvNP olan hastalar incelenmiş olup hastalar tedavinin 6.ayında değerlendirilmiş. 55 hastanın 49'unda astım mevcut olup; 24 hafta boyunca mepolizumab tedavisi alan hastaların 6. Ay değerlendirmelerinde NP skoru 4'den 1'e gerilemiş. SNOT-22 skor değişimi -63 puan olarak bulunmuş. AKT skoru 10 puan yükselmiştir. 53 hastadan sadece 2'si OKS kullanımına devam etmiştir. Eozinofil sayısı 500'den 97'ye gerilemiş. Astım AERD birlikteliğine bakılmaksızın mepolizumab tedavisinin KRSvNP tedavisinde etkin olduğu, nazal semptomları azalttığı, OKS kullanımını azalttığı sonucuna varılmış (50). Çalışmamızda 99 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların tamamında ciddi astım mevcuttu. Bu hastaların 54'ünde KRSvNP mevcuttu. Bu grupta eozinofil sayısı 4.ayda 1000'den 80'e geriledi. AKT skoru 8 puan artış gösterdi. Nazal polip skoru 3'den 2'ye geriledi. SNOT-22 skoru -21 puan değişim gösterdi. OKS kullanımı 16 mg'dan 4 mg'a geriledi. Literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildi.

Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu REALITI-A analizinde 822 ağır astım hastası (321 hastada eşlik eden KRSvNP mevcuttu) değerlendirilmiş olup hastalar 2 yıl boyunca mepolizumab tedavisi almıştır. Hastaların 1.yıl kontrollerinde ACQ skorlarında 0,63 puan düşme, FEV1'de 74 ml artış, sistemik steroid gerektiren astım alevlenmelerinde % 63 azalma, OKS kullanan %39 hastada medyan OKS dozunun % 50 azaldığı saptanmıştır. Ciddi astımlı hastalarda 3 hastadan birinde (%33) remisyon sağlandığı sonucuna varılmıştır(51). Çalışmamızda remisyon açısından 99 hastanın 85' i değerlendirmeye alındı. 59 hasta (%70) remisyona girmeyen, 26 hasta (%30) remisyona giren hasta olarak değerlendirildi. Remisyon oranları literatür ile benzerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda remisyona etki eden bağımsız faktörler de araştırılmış olup; mepolizumab öncesi omalizumab alma durumunda remisyonun azaldığı, tedavi öncesi FEV1 ve FVC yüzdeleri ne kadar yüksek ise hastaların o kadar daha iyi remisyona girdiği sonucuna varıldı.

Chupp ve arkadaşlarının yapmış olduğu post-hoc analizde 52. haftada, nazal polipler için sistemik kortikosteroide ihtiyaç duyma olasılığı (Kaplan-Meier tahmini [95% CI]) mepolizumab ile (%25,4 [20,0-32,1]) plaseboya (%37,5 [31,1-44,6]) kıyasla daha düşüktü. Mepolizumab nazal polipli şiddetli kronik rinosinüzitte daha önce steroid alıp almama durumundan bağımsız olarak yarar ile ilişkilidir(52).

Çalışmamızda ise 160 ml FEV1 artışı, ACQ skorunda 0,5 puan düşme, hastaların acil başvuru sayılarında azalma (12 aylık süre için 4'den 1'e gerileme), astım atak sıklığında azalma (12 aylık süre için 4'den 1'e gerileme), OKS ihtiyacında azalma ortanca 12 mg (4-40 mg)'dan 0 mg (0-8 mg)'a gerileme gözlemledik. OKS ihtiyacında azalma sağlaması nedeniyle mepolizumab aynı zamanda sistemik kortikosteroidlerin uzun dönem etkilerinden de koruyucu konumundadır.

Kavanagh ve arkadaşlarının ağır astımlı 99 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada astım alevlenmeleri bir yılda 4,04 ± 2,57'lik seviyesinden yılda 1,86 ± 2,17'ye düştü (%54 azalma; $P < .001$). Bir yılda günlük ortanca oral kortikosteroid dozu 10 mg'dan (çeyreklik aralığı, 10 ila 15) 0 mg'a (çeyreklik aralığı, 0 ila 10; $P < .001$) düştü. Bunların %57'si steroid kullanımını kesebildi(53). Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu şekilde hastaların acil başvuru sayılarında azalma (12 aylık süre için 4'den 1'e gerileme), astım atak sıklığında azalma (12 aylık süre için 4'den 1'e gerileme), OKS ihtiyacında azalma ortanca 12 mg (4-40 mg)'dan 0 mg (0-8 mg)'a gerileme gözlemledik.

6. SONUÇ

Kronik rinosinüzit – nazal polip (KRSvNP) astıma en sık eşlik eden komorbid hastalıktır. Ağır astımlı hastalara % 5-15 oranında KRvNP eşlik etmektedir. Biyolojik tedavi gerektiren astım, tüm astımlıların yaklaşık % 5 ini oluşturmaktadır. Astımın biyolojik tedavisinde Mepolizumab IL-5 inhibitörü olarak ağır eozinofilik astımda kullanılmaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler sonucunda mepolizumab KRS ve NP eşlik edip etmeme durumlarından bağımsız olarak tüm gruplarda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Hastaların 1. yıl AKT skorlarında artış, ACQ skorlarında anlamlı iyileşme, başlangıca göre kontrol paranazal BT Lund Mackay skorunda belirgin iyileşme, endoskopik nazal polip skorunda düşme, OKS kullanımında azalma, astım atak sıklığında ve hospitalizasyon sayısında azalma sağlamıştır. Hastaların ilk doz itibariyle eozinofil sayılarında azalma gözlemlendi. 1.yıl remisyon değerlendirmesinde hastaların %30'unda astım açısından remisyon sağlandı. Remisyon kriterlerinin hepsini karşılamayan hasta grubunda da astım açısından anlamlı iyileşmeler görüldü. Remisyona etki eden bağımsız faktörler değerlendirildi. Başlangıç FEV1 yüzdesi yüksek olan ve daha önce omalizumab tedavisi almamış hasta grubunda daha iyi remisyon elde edildi. Bu açıdan değerlendirildiğinde biyolojik naif hastaların Mepolizumab yanıtının daha iyi olduğu söylenebilir. Ancak astımda biyolojik ajan tedavisi basamak tedavisi olmayıp, biyolojik ajanlar arası geçiş yapılabildiğinden omalizumab dışında diğer ajanlar ile tedavi sonrası etkinlik açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Mepolizumab kontrolsüz ağır eozinofilik astımda ve KRSvNP eşlik eden ve etmeyen gruplarda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu konuda daha fazla hastayı ve kontrol grubunu içeren randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKÇA

1. GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.

2. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. Eur Respiratory Soc [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 14];12(1). Available from: https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601605.abstract

3. Tarraf H, Aydin O, Mungan D, Albader M, Mahboub B, Doble A, et al. Prevalence of asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program. Springer [Internet]. 2018 May 11 [cited 2024 Jul 14];18(1). Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12890-018-0621-9

4. Lambrecht B, immunology HHN, 2015 undefined. The immunology of asthma. nature.comBN Lambrecht, H HammadNature immunology, 2015•nature.com [Internet]. [cited 2024 Jul 14]; Available from: https://www.nature.com/articles/ni.3049

5. Hekking PPW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2014;2(6):671–80.

6. Reddel HK, Robin Taylor D, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials. atsjournals.orgHK Reddel, DR Taylor, ED Bateman, LP Boulet, HA Boushey, WW Busse, TB CasaleAmerican journal of respiratory and critical care medicine, 2009•atsjournals.org [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2024 Jul 14];13(1):59–99. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200801-060st

7. Taylor D, Bateman E, Boulet L p, Boushey H, Busse W, Casale T, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respiratory SocDR Taylor, ED Bateman, LP Boulet, HA Boushey, WW Busse, TB Casale, P ChanezEuropean Respiratory Journal, 2008•Eur Respiratory Soc [Internet]. [cited 2024 Jul 14]; Available from: https://erj.ersjournals.com/content/32/3/545.short

8. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respiratory Soc [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 14];43:343–73. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/43/2/343.short

9. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, … BSA of A, 2000 undefined. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jul 14]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120610624532

10. Yildiz F, Mungan D, Gemicioglu B, Yorgancioglu A, Dursun B, Erkekol FO, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. Wiley Online LibraryF Yildiz, D Mungan, B Gemicioglu, A Yorgancioglu, B Dursun, F Oner Erkekol, C OgusThe Clinical Respiratory Journal, 2017•Wiley Online Library [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jul 14];11(2):210–23. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/crj.12326

11. Phillips K, Hoehle L, Caradonna D, … SGA of A, 2016 undefined. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jul 14]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120616311371

12. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. Respirology. 2016 Nov 1;21(8):1384–90.

13. Stevens W, Peters A, … AHTJ of A, 2017 undefined. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. ElsevierWW Stevens, AT Peters, AG Hirsch, CM Nordberg, BS Schwartz, DG Mercer, M MahdaviniaThe Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2017•Elsevier [Internet]. [cited 2024 Jul 14]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219817300053

14. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. Laryngoscope. 2018 May 1;128(5):1033–8.

15. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2011 Jul;25(4):205–8.

16. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Jul 14]. Available from: https://scholar.google.gr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Farne+HA%2C+Wilson+A%2C+Powell+C%2C+Bax+L%2C+Milan+SJ.+Anti-IL5+therapies+for+asthma.+Cochrane+Database+Syst+Rev.+2017%3B9%3A+1-123.&btnG=

17. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine. 2014 Sep 25;371(13):1198–207.

18. Cabon Y, Molinari N, Marin G, … IVC&, 2017 undefined. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. Wiley Online LibraryY Cabon, N Molinari, G Marin, I Vachier, AS Gamez, P Chanez, A BourdinClinical & Experimental Allergy, 2017•Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Jul 14]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cea.12853

19. Liu MC, Keene ON, Yancey SW, Bratton DJ, Albers FC. Efficacy Of Mepolizumab In Patients With Severe Eosinophilic Asthma And Nasal Polyps. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Feb;139(2):AB8.

20. Astım tanı ve tedavi rehberi 2020 güncellemesi. Türk Toraks Derneği.

21. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: A two-step population-based epidemiological study. Journal of Asthma. 1999;36(3):281–90.

22. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. 2013.

23. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. MULTI-ETHNIC REFERENCE VALUES FOR SPIROMETRY FOR THE 3–95 YEAR AGE RANGE: THE GLOBAL LUNG FUNCTION 2012 EQUATIONS: Report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS Task Force to establish improved Lung Function Reference Values. Eur Respir J [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Aug 5];40(6):1324. Available from: /pmc/articles/PMC3786581/

24. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Astımın Kronik Tedavisi Basamak Tedavisi 2022 Güncellemesi Yayınlandı [Internet]. [cited 2024 Aug 5]. Available from: https://www.toraks.org.tr/site/community/news/10860

25. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Aug 5];10(1S):S1–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718211/

26. Cloutier MM, Baptist AP, Blake K V., Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Aug 5];146(6):1217–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280709/

27. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 May 1;75(5):1043–57.

28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med. 2018 Jan 1;6(1):51–64.

29. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Aug 6];4(7):549–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27177493/

30. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Aug 6];72(2):274–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590749/

31. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA^{2}LEN study. Allergy [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Aug 6];66(9):1216–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605125/

32. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2024 Aug 6];58(Suppl S29):1–464. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077450/

33. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. Clin Otolaryngol [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Aug 7];37(4):276–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776038/

34. Dietz De Loos DAE, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Laryngoscope [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Aug 7];123(1):57–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280941/

35. Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngol Head Fleck Surg [Internet]. 1997 [cited 2024 Aug 7];117:35–40. Available from: https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0194-59989770005-6

36. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. Laryngoscope [Internet]. 2002 [cited 2024 Aug 7];112(2):224–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889374/

37. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. Am J Rhinol Allergy [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Aug 7];27(5):396–402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119603/

38. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, Lakhani R, Carrie S, Cervin A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. Rhinology [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Aug 7];56(1):22–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306959/

39. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Aug 7];74(12):2312–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090937/

40. De Borja Callejas F, Picado C, Martínez-Antón A, Alobid I, Pujols L, Valero A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis. Am J Rhinol Allergy [Internet]. 2013 May [cited 2024 Aug 9];27(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23710947/

41. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1997 [cited 2024 Aug 9];99(6 Pt 1):837–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9215253/

42. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Aug 9];5(4):1061-1070.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286156/

43. Zhang Y, Lou H, Wang Y, Li Y, Zhang L, Wang C. Comparison of Corticosteroids by 3 Approaches to the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2019 [cited 2024 Aug 9];11(4):482. Available from: /pmc/articles/PMC6557780/

44. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Apr 26 [cited 2024 Aug 9];4(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115217/

45. Miglani A, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Aug 9];13(2):116–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980852/

46. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Aug 9];9(10):1141–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872587/

47. Roland LT, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM, Peters AT, Laidlaw TM, et al. Guidance for contemporary use of biologics in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: discussion from a National Institutes of Health–sponsored workshop. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Aug 9];10(9):1037–42. Available from: https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/guidance-for-contemporary-use-of-biologics-in-management-of-chron

48. Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, Philpott C, Seccia V, Kern RC, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): in-depth sinus surgery analysis. Allergy [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 9];78(3):812–21. Available from: https://research-portal.uea.ac.uk/en/publications/mepolizumab-for-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyps-synapse-

49. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 9];149(5):1711-1721.e6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35007624/

50. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos M del C, Dávila-Quintana D, Cabrera-López C, Carrillo-Díaz T, et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Biomedicines [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 9];11(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831021/

51. Liu MC, Bagnasco D, Matucci A, Pilette C, Price RG, Maxwell AC, et al. Mepolizumab in Patients With Severe Asthma and Comorbidities: 1-Year REALITI-A Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];11(12):3650-3661.e3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37507070/

52. Chupp G, Alobid I, Lugogo NL, Kariyawasam HH, Bourdin A, Chaker AM, et al. Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 9];11(11):3504-3512.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37586475/

53. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. Chest. 2020 Aug 1;158(2):491–500.