T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NAZAL POLİPİN EŞLİK ETTİĞİ AĞIR ASTIM HASTALARINDA OMALİZUMAB VE MEPOLİZUMAB'IN NAZAL POLİP SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. HATİCE NUR ÖZDEMİR

İstanbul 2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NAZAL POLİPİN EŞLİK ETTİĞİ AĞIR ASTIM HASTALARINDA OMALİZUMAB VE MEPOLİZUMAB'IN NAZAL POLİP SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. HATİCE NUR ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. NİDA ÖZTOP UZ

İstanbul 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana destek olan birçok değerli insanı anmak istiyorum.

Tez yazmamda büyük desteği olan Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Koordinatör Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e,

Tez süresi boyunca içten yardımları ve desteği çok büyük olan Sayın Dr. Mehmet Keskinler'e,

Tez çalışmam süresince öncelikle yüksek sabrı, değerli bilgileri ve deneyimiyle yol gösteren, her aşamada desteğini esirgemeyen, yapıcı geri bildirimleri ile her an desteğini hissettiğim tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nida Öztop Uz'a,

Asistanlık süreci başlangıcında vermiş olduğu disiplin, atmış olduğu temeller ile erdemli bir insan ve iyi bir hekim olmayı öğreten asistanlık sürecimdeki ilk öğretmenim Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Asistanlık süresince bilgi, deneyim ve değerli katkılarıyla her zaman yanımızda olduğunu hissettiğimiz başta Klinik Şefimiz Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca ve diğer kliniklerimizdeki tüm saygıdeğer hocalarıma,

Maddi manevi destekleriyle yaşamım boyunca yanımda olan ve evlatları olmaktan daima gurur duyduğum çok kıymetli ebeveynlerim ve kardeşleri olmayı hayatımın en büyük şansı olarak gördüğüm sevgili kız kardeşim, canım ablam ve ağabeyime,

Tez süresince sonsuz motivasyonları ve destekleri ile zorlukları beraber üstesinden geldiğim değerli dostlarım Dr. Merve Büşra Kasapçı ve Dr. Kadriye Başmak'a, hayatımın her anında manevi desteklerini daima hissettiğim manevi kardeşlerim Dr. Arda Şişman, Dr. Çağatay Şişman ve tezime elinden geldiğince yardım eden sevgili manevi kardeşim Dr. Musa Taha Falay'a ,tezimi yazmamda yol gösterici olan ve tecrübeleri ile hayatıma ışık tutan Sayın Dr. Aykut Özmen'e ve Dr. Gamze Akkuzu'ya,

Ve hayatımda adını anmadığım ancak bugün burada olmama katkı sağlamış birçok kişiye en derin, en içten şekilde sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Nur Özdemir

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
KISALTMALAR DİZİNİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. ASTIM 3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Risk Faktörleri 5
2.1.4. Patogenez 5
2.1.5. Klinik Özellikler ve Fenotipler 6
2.1.6. Tanı Yöntemleri 7
2.1.7. Astımda Kontrolün Değerlendirilmesi 8
2.1.8. Tedavi Yaklaşımları 10
2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi 10
2.1.8.2. Nonfarmakolojik Yaklaşım 11
2.1.8.3. Biyolojik Ajanlara Geçiş Basamağı 11
2.2. NAZAL POLİPLER 12

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji 12
2.2.2 Etyopatogenez 13
2.2.3 Klinik Özellikler 14
2.2.4 Tanı, Tedavi Değerlendirme ve Yaşam Kalitesi 15
2.2.4.1 Nazal Endoskopi 15
2.2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi 16
2.2.4.3 Histopatolojik Değerlendirme 16
2.2.4.4 Yaşam Kalite Skorları 17
2.2.4.5 Alerjen Duyarlılığın Değerlendirilmesi 19
2.2.5 Nazal Poliplerin Sınıflandırılması ve Fenotipleri 20
2.2.5.1 Fenotipik Sınıflandırma 20
2.2.5.2 Endotipik (Biyolojik) Sınıflandırma 21
2.2.6 Nazal Poliplerde Tedavi Prensipleri ve Hedefler 21
2.2.6.1 Farmakolojik Tedaviler 22
2.2.6.2 Nonfarmakolojik Tedaviler 23
2.2.6.3 Cerrahi Tedavi 23
2.2.6.5 Biyolojik Tedaviler 24
2.2.6.6 Gerçek Yaşam Verileri ve Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi 25
2.3. Nazal Polipli Astımda Ortak Patogenez ve Klinik Etkileşim 25
2.3.1 Ortak Patogenez: Tip 2 İnflamasyon Ekseni 26
2.3.2 “Birleşik Hava Yolu” Kavramı 26
2.3.3 Klinik Etkileşim ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkiler 27
2.3.4 Biyobelirteçler: IgE, Eozinofil ve FeNO 27
2.3.5 Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri 28

3.GEREÇ VE YÖNTEM 29
4.BULGULAR 31
5.TARTIŞMA 49
6.SONUÇ 60
7.KAYNAKLAR 62

TABLOLAR LİSTESİ

Ölçek 1. Sinonazal Outcome Test (SNOT-22) test ölçeği

Tablo 1. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında hastaların genel ve bazı klinlik özelliklerinin dağılımı

Tablo 2. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında Montelukast, tiotropium ve diğer biyolojik ajan kullanımı karşılaştırılması

Tablo 3. Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında labaratuar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında Atak sayısı, AKT ve snot skor değerlerinin tekrarlı ölçümlerinin incelenmesi

Tablo 5. Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında AKT ve snot 22 kategorilerinin tekrarlı ölçümlerinin incelenmesi

Tablo 6. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında SFT değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında nazal polip skorlarının başlangıç ve 52. hafta değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Mepolizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin AKT değerleri arasındaki ilişki

Tablo 9. Omalizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin Snot-22 ve AKT değerleri arasındaki ilişki

Tablo 10. Mepolizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin SNOT -22 değerleri arasındaki ilişki

Tablo 11. Omalizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin SNOT -22 değerleri arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Olguların ek hastalıklarının dağılımının bar grafiği

Şekil 2. Olguların atopi-Aeroallerjen gruplarda dağılımının bar grafiği

KISALTMALAR DİZİNİ

- **ADAM33** — A Disintegrin And Metalloproteinase 33 geni
- **AERD** — Aspirin ile şiddetlenen astım
- **AKT** — Astım Kontrol Testi
- **ANOVA** — Varyans analizi
- **ASTEP** — Omalizumab'ın CRSwNP'de etkinliğine dair çalışma adı
- **BAS** — Bazofil
- **BT** — Bilgisayarlı Tomografi
- **CCL26** — Eotaksin-3
- **CRP** — C-reaktif protein
- **CRSwNP** — Nazal polipli kronik rinosinüzit
- **EAACI** — Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
- **ECP** — Eozinofilik katyonik protein
- **ENP** — Eozinofilik nazal polip
- **EOP** — Eozinofil progenitör
- **EPO** — Eozinofilik peroksidaz
- **EPOS** — Avrupa Rinosinüzit ve Nazal Polipler Pozisyon Belgesi
- **EQ-5D** — European quality of life 5 dimensions questionnaire- EuroQul
- **EOS** — Eozinofil
- **EUFOREA** — European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
- **FcεRI** — Yüksek afinite IgE reseptörü
- **FeNO** — Fraksiyone ekshale nitrik oksit
- **FESS** — Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
- **FEV_1** — 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
- **FEV_1/FVC** — Tiffeneau indeksi
- **FVC** — Zorlu vital kapasite
- **GINA** — Küresel Astım Girişimi
- **HGB** — Hemoglobin
- **HLA-DQB1** — İnsan lökosit antijeni DQ beta-1
- **HPF** — Yüksek büyütme alanı
- **IFN-γ** — İnterferon-gama
- **IgE** — İmmünoglobulin E
- **IL (Illinois)** — ABD eyalet kısaltması (Chicago, IL)
- **IL-4 / IL-5 / IL-8 / IL-13 / IL-17 / IL-22 / IL-25 / IL-33** — İnterlökinler
- **IL-4Rα** — İnterlökin-4 reseptörü alfa
- **IL1RL1 / ST2** — İnterlökin-1 reseptör benzeri-1 / ST2
- **IL5RA**--- İnterlökin 5 reseptörü alfa
- **ILC2** — Grup 2 innate lenfoid hücre(ler)
- **İKS (ICS)** — İnhaler/İntranazal kortikosteroid
- **IU/mL** — Mililitre başına Uluslararası Birim
- **KBB** — Kulak Burun Boğaz

- **LABA** — Uzun etkili β_2-agonist
- **LAMA** — Uzun etkili muskarinik antagonist
- **LLN** — Normal alt sınır
- **LSD** — En küçük anlamlı fark
- **LTRA** — Lökotrien reseptör antagonisti
- **LYM** — Lenfosit
- **MCV** — Ortalama eritrosit hacmi
- **MBP** — Major basic protein
- **NENP** — Noneozinofilik nazal polip
- **NEU** — Nötrofil
- **NPS** — Nazal Polip Skoru
- **OKS** — Oral kortikosteroid
- **ORMDL3** — Orosomucoid-like 3 geni
- **P. aeruginosa** — Pseudomonas aeruginosa
- **PEF** — Pik Ekspiratuvar Akım
- **PLT** — Trombosit
- **POSTN** — Periostin
- **ppb** — Milyarda parça
- **PROSPERO** — Sistematik derleme kayıt sistemi
- **r** — Pearson korelasyon katsayısı
- **REALITI-A** — Mepolizumab gerçek yaşam çalışması
- **S. aureus** — Staphylococcus aureus
- **SABA** — Kısa etkili β_2-agonist
- **SFT** — Solunum fonksiyon test(ler)i / Spirometri
- **SNOT-22** — Sinonazal Sonuç Testi-22
- **SPSS** — Statistical Package for the Social Sciences
- **STAT6** — Sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyon aktivatörü-6
- **SYNAPSE** — Mepolizumab'ın CRSwNP'de etkinliği çalışması
- **T1** — Tip 1 (inflamasyon)
- **T2-high / T2-low** — Tip 2 yüksek / düşük endotip
- **TGF-β** — Transforme edici büyüme faktörü-beta
- **Th2 / Th17** — T yardımcı hücre 2 / 17
- **TNF-α** — Tümör nekroz faktörü-alfa
- **TSLP** — Timik stromal lenfopoietin
- **USA** — Amerika Birleşik Devletleri
- **VAS** — Görsel Analog Skala
- **WBC** — Lökosit
- **ZO-1** — Zonula occludens-1
- **µL** — Mikrolitre

Nazal Polipin Eşlik Ettiği Ağır Astım Hastalarında Omalizumab ve Mepolizumab'ın Nazal Polip Semptomları Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması

ÖZET

Astım, tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı gibi bulgularla seyreden, değişken hava yolu obstrüksiyonu ve bronşiyal aşırı duyarlılık ile karakterize kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Klinik olarak hafif, orta ve şiddetli astım olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır astım; inhaler kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili bronkodilatör (LABA) tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan ya da bu ilaçların yüksek dozlarıyla kontrolü sürdürülebilen hastalık grubunu tanımlar. Ağır astım, yüksek morbidite ve sağlık maliyetleriyle ilişkili olup, yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olmaktadır, ve ağır astıma en sık eşlik eden komorbiditelerden biri nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP)'tir. Nazal polipler, burun boşluğu ve paranazal sinüs mukozasında gelişen, ödemli, inflamatuvar ve genellikle bilateral iyi huylu mukozal kitlelerdir.Astım ve nazal poliplerin patofizyolojisinde tip 2 (T2) inflamasyon belirgin rol oynar. Bu süreçte eozinofilik infiltrasyon, sitokin yanıtı ve lokal IgE üretimi ön plandadır. Bu ortak patogenez, biyolojik ajanların her iki hastalıkta da etkili olabileceğini göstermiştir. Günümüzde ağır astım tedavisinde standart tedavilere ek olarak anti-Immunglobin E (IgE) (Omalizumab) ve anti-Interlökin-5 (IL-5) (Mepolizumab) monoklonal antikorları, ya da IL-5 reseptör antagonistleri (Benralizumab) seçilmiş hasta gruplarında etkili tedavi seçenekleri hâline gelmiştir.

Bu çalışmada, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde ağır astım için biyolojik ajan tedavisi uygulanan ve astımına nazal polip eşlik eden hastalarda, Omalizumab ve Mepolizumab kullanımının nazal polip semptomları, astım kontrolü, solunum fonksiyonları ve biyobelirteçler üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma, 2020–2025 yılları arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde yürütülmüş olup tek merkezli, retrospektif, gerçek yaşam verisine dayalı bir araştırmadır.

Ağır astım tanısı olan ve nazal polip eşlik eden toplam 51 hasta (27 Mepolizumab, 24 Omalizumab) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 0., 16., 24. ve 52. haftalardaki kontrollerine ait veriler dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Değerlendirmede astım atak sıklığı analiz edilmiş, Astım Kontrol Testi (AKT), Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), endoskopik nazal polip skoru, Spirometri (SFT; FEV_1, FVC, FEV_1/FVC), total IgE ve periferik eozinofil sayısı parametreleri kullanılmıştır.

Her iki biyolojik ajan grubunda da tedavi sonrası SNOT-22 skorları tedavi öncesine göre %50 oranında anlamı azalma saptanmıştır ($p<0.001$). AKT skorları 16. haftadan itibaren anlamlı biçimde artmış ve 52. haftada iyi kontrol düzeyine ulaşmıştır (Mepolizumab +5,8 puan; Omalizumab +6,1 puan artış $p<0.001$). Her iki biyolojik ajanla da FEV_1 düzeylerinde FEV_1 değerleri ortalama %10 oranında yükselmiştir ($p<0.05$) ve astım atak sıklığı, yıllık ortalama 3,0'dan 1,1'e düşerek yaklaşık %65 azalma göstermiştir ($p<0.001$). Nazal polip skoru (NPS) Mepolizumab grubunda 5,78±1,31'den 2,96±1,34'e, Omalizumab grubunda 5,44±1,18'den 2,73±1,28'e gerilemiştir ($p<0.001$). Eozinofil düzeyleri, Mepolizumab grubunda %74 oranında azalmıştır ($p<0.001$). Total IgE düzeyleri, Omalizumab grubunda %50'nin üzerinde azalma göstermiştir ($p<0.001$). Mepolizumab grubunda eozinofil sayısındaki azalma ve nazal polip skorundaki gerileme daha belirgin bulunurken ($p<0.01$), Omalizumab grubunda total IgE düşüşü ve FEV_1 artışı daha yüksek oranda izlenmiştir. ($p<0.05$). Ancak genel klinik etkinlik açısından iki biyolojik ajan arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$). Her iki tedavi de iyi tolere edilmiş ve ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Sonuç olarak, bu tek merkezli, retrospektif, gerçek yaşam verisine dayalı çalışmada, Omalizumab ve Mepolizumab tedavilerinin her ikisinin de nazal polipli şiddetli astım hastalarında hem alt hem üst solunum yolu semptomlarını azaltmakta olduğu, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini anlamlı düzeyde iyileştirdiği yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Mepolizumab eozinofilik inflamasyonun baskılanmasında; Omalizumab ise alerjik fenotipli olgularda daha belirgin yarar sağlamıştır. Ancak genel klinik etkinlik yönünden her iki biyolojik ajan benzer düzeyde etkili bulunmuştur. . Her iki ajan da sistemik inflamasyon belirteçlerini düşürmüş,

kortikosteroid ihtiyacını azaltmış ve klinik kontrolü sürdürülebilir hale getirmiştir. Bu sonuçlar, nazal polipli şiddetli astım olgularında biyolojik ajan seçiminin fenotipik özellikler ve biyobelirteç profiline göre yapılmasının tedavi başarısını artırabileceğini ve T2 inflamasyonun baskılanmasının, astım ve nazal polipozis birlikteliğinde tedavi başarısının temel anahtarı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağır astım, Nazal polip, Omalizumab, Mepolizumab, SNOT-22, AKT, FEV_1, Gerçek yaşam çalışması

Comparison of the Efficacy of Omalizumab and Mepolizumab on Nasal Polyp Symptoms in Patients with Asthma and Nasal Polyposis

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory airway disease characterized by variable airflow obstruction and bronchial hyperresponsiveness, presenting with recurrent wheeze and dyspnea. Clinically, it is classified as mild, moderate, or severe. Severe asthma refers to disease that remains uncontrolled despite inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting bronchodilator (LABA) therapy, or is controlled only with high doses of these medications. Severe asthma is associated with high morbidity and healthcare costs and leads to a significant reduction in quality of life. One of the most common comorbidities is chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), in which edematous, inflammatory, usually bilateral benign mucosal masses develop in the nasal cavity and paranasal sinuses.

Type 2 (T2) inflammation plays a prominent role in the pathophysiology of both asthma and nasal polyps, with eosinophilic infiltration, cytokine responses, and local IgE production at the forefront. This shared pathogenesis suggests that biologic agents may be effective in both diseases. In current practice, anti-IgE (omalizumab) and anti-IL-5 (mepolizumab) monoclonal antibodies have become effective options for selected patients with severe asthma alongside standard therapy.

This single-center, retrospective, real-world study aimed to compare the effects of omalizumab and mepolizumab on nasal polyp symptoms, asthma control, lung function, and biomarkers in patients with severe asthma and coexisting nasal polyps treated at the Adult Allergy and Immunology Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital. A total of 51 patients (27 mepolizumab, 24 omalizumab) treated between 2020 and 2025 were included. Data from visits at weeks 0, 16, 24, and 52 were obtained from medical records. Outcomes included annual exacerbation frequency; Asthma Control Test (ACT);

Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22); endoscopic nasal polyp score (NPS); spirometry (FEV_1, FVC, FEV_1/FVC); total IgE; and peripheral eosinophil counts.

In both biologic groups, SNOT-22 scores decreased by ~50% from baseline after treatment ($p<0.001$). ACT scores improved significantly from week 16 and reached well-controlled levels by week 52 (mean change: mepolizumab +5.8 points; omalizumab +6.1 points; $p<0.001$). FEV_1 increased by approximately 10% on average ($p<0.05$). The annual exacerbation rate declined from a mean of 3.0 to 1.1, a reduction of ~65% ($p<0.001$). NPS decreased from 5.78±1.31 to 2.96±1.34 in the mepolizumab group and from 5.44±1.18 to 2.73±1.28 in the omalizumab group (both $p<0.001$). Eosinophils fell by 74% with mepolizumab ($p<0.001$), and total IgE decreased by >50% with omalizumab ($p<0.001$). While reductions in eosinophil counts and NPS were more pronounced with mepolizumab ($p<0.01$), declines in total IgE and gains in FEV_1 were greater with omalizumab ($p<0.05$). However, there was no significant difference between the two biologics in overall clinical effectiveness ($p>0.05$). Both treatments were well tolerated, with no serious adverse events reported.

In conclusion, this single-center retrospective real-world study demonstrates that both omalizumab and mepolizumab reduce upper and lower airway symptoms, improve lung function and quality of life, and achieve meaningful clinical control in severe asthma patients with nasal polyps. Mepolizumab showed greater benefit in suppressing eosinophilic inflammation, whereas omalizumab provided more pronounced effects in allergic phenotypes. Overall clinical efficacy was comparable. Both biologics reduced systemic inflammatory markers and corticosteroid requirements and supported sustained clinical control. These findings suggest that selecting biologic therapy according to phenotypic characteristics and biomarker profiles can enhance treatment success, and that suppression of T2 inflammation is a key to effective management in patients with concomitant asthma and nasal polyposis.

Keywords: Severe asthma, Nasal polyp, Omalizumab, Mepolizumab, SNOT-22, ACT, FEV_1, Real-world study

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük atakları ile karakterizedir (1). Hastalığın temelinde, bronşiyal aşırı duyarlılık, hava yolu epiteli disfonksiyonu ve eozinofilik inflamasyon gibi patofizyolojik mekanizmalar yer alır (2,3). Astım, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan, klinik olarak değişken seyirli bir hava yolu hastalığıdır (1,4). Astım, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır (1). Ağır astım yüksek doz inhaler kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili β_2-agonist (LABA) tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan veya ancak bu tedavilerle kontrolü sürdürülebilen bir astım fenotipidir (3,5). Ağır astım, yüksek morbidite ve sağlık maliyetleriyle ilişkili olup, yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olmaktadır(1,3,6).

Ağır astımlı hastalarda en sık görülen komorbiditelerden biri nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP)'dir (7) CRSwNP, tip 2 inflamasyonun baskın olduğu, İnterlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 aracılı eozinofilik bir yanıt ile karakterizedir (8). Nazal polip varlığı, üst ve alt solunum yolları arasındaki immünolojik bağlantıyı yansıtan "birleşik hava yolu hastalığı" kavramını destekler (9,10). Nazal poliplerin astıma eşlik etmesi, hava yolu inflamasyonunun şiddetini artırmakta, astım kontrolünü zorlaştırmakta ve tedavi yanıtını olumsuz yönde etkilemektedir (7,8).

Ağır astımın tedavisinde geleneksel basamak yaklaşımı, inhaler kortikosteroidler, uzun etkili beta-agonistler, lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast) ve uzun etkili muskarinik antagonistleri içermektedir (1,11). Ancak bu ajanlara rağmen kontrol sağlanamayan olgularda, hedefe yönelik biyolojik tedaviler önerilmektedir (1,5,12). Bu biyolojik ajanlardan Omalizumab, alerjik astım fenotipinde serbest immünoglobulin E'yi (IgE) nötralize ederek mast hücre degranülasyonunu engeller (1,13). Mepolizumab ise interlökin-5 (IL-5) sitokinini hedefleyerek eozinofil proliferasyonunu baskılar ve eozinofilik inflamasyonu azaltır (5,14). Her iki biyolojik ajan da astım semptomlarını

azaltmakta, atak sıklığını düşürmekte ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir (6,15). Ancak nazal polip eş tanılı şiddetli astım hastalarında bu ajanların nazal semptomlar üzerindeki karşılaştırmalı etkinliği sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (8,16).

Bu çalışma, şiddetli astım tanısı almış ve nazal polip eş tanısı bulunan hastalarda Omalizumab ve Mepolizumab tedavilerinin nazal polip semptomları üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Çalışma, retrospektif, tek merkezli ve gerçek yaşam verisine dayalı olarak tasarlanmıştır.

Tedavi etkinliği hem klinik semptom skorları (Astım kontrol düzeyi; AKT skoru ile, Nazal semptom yükü; SNOT-22 skoru ile Nazal polip şiddeti; endoskopik Lund–Kennedy nazal polip skoru ile) hem de objektif ölçümler (solunum fonksiyonları; Spirometri (SFT; FEV_1, FVC, FEV_1/FVC ile, biyokimyasal belirteç; total IgE düzeyi ve periferik eozinofil ve bazofil sayısı) ile değerlendirilmiş ve tüm hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları polip varlığının doğrulanmasında ve takibinde kullanılmıştır (7,10,12,17,18).

Bu çalışmanın amacı, şiddetli astım ve nazal polip birlikteliği bulunan hastalarda, Omalizumab ve Mepolizumab tedavilerinin nazal semptom kontrolü üzerindeki etkinliğini karşılaştırarak, biyolojik ajan seçimini etkileyen klinik ve biyokimyasal faktörleri ortaya koymak; maliyet etkinliği ve hasta yanıtı açısından klinisyenlere rehberlik etmektir (1,3,10).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve hışıltı ataklarıyla karakterizedir (1). Bu semptomlar zaman içinde ve yoğunluk açısından değişkenlik gösterir, genellikle gece ve sabaha karşı belirginleşir (1,3). Hastalık, hava yollarındaki inflamasyonun neden olduğu değişken hava akımı kısıtlanması ve bronşiyal aşırı duyarlılıkla ilişkilidir (9). Astım, klinik seyir ve tedaviye yanıt açısından heterojen bir hastalık olarak tanımlanır (5). Güncel rehberlerde çeşitli şekillerde sınıflandırılır. Sınıflandırma kriteri astım şiddetine, astım kontrol düzeyine göre veya fenotipik / endotipik sınıflamaya göre yapılabilmektedir (1).

Astım, şiddetine göre; hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç temel düzeyde sınıflandırılmaktadır (1,3). Hafif astım, düşük doz inhaler kortikosteroidlerle kontrol altına alınabilen; orta astım, orta doz tedaviye ihtiyaç duyan; ağır astım ise yüksek doz kortikosteroid ve uzun etkili beta-agonist kombinasyonuna rağmen kontrol altına alınamayan astım olarak tanımlanmaktadır (6). Ağır astım, tüm astım hastalarının yaklaşık %5–10'unu oluşturmakla birlikte sağlık sistemlerine orantısız biçimde büyük bir yük getirmektedir (4). Bu hasta grubunda yıllık hastaneye başvuru, oral kortikosteroid ihtiyacı ve atak sıklığı anlamlı ölçüde yüksektir(5). Fenotipik ve endotipik sınıflama yeni The Global Initiative for Asthma (GINA) yaklaşımı olup, Tip 2 (Eozinofilik / Alerjik), Non–tip 2 (Nötrofilik / Paucigranülositik), AERD (Aspirin ile şiddetlenen astım) obezite ile ilişkili astım, geç başlangıçlı eozinofilik astım şeklinde sınıflandırılmıştır. Tip 2 (Eozinofilik / Alerjik) astımda IL-4, IL-5, IL-13 baskın; eozinofili, Fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) ve IgE artışı görülür. Non-tip 2 (Nötrofilik / Paucigranülositik) tipte IFN-γ, IL-17 baskın; biyobelirteç negatif, makrolidlere duyarlı görülmektedir. AERD (Aspirin ile şiddetlenen astım) da hastada klinik olarak nazal polip, aspirin duyarlılığı,

eozinofilik profil bulunmaktadır. Obezite ile ilişkili astımda düşük inflamasyon parametreleri ancak klinik olarak ön planda dispne baskın görülür. Geç başlangıçlı eozinofilik astımda ise atopi olmaksızın yüksek eozinofili görülmektedir (1,3). Astımın klinik özellikleri ve fenotipik farklılıkları, tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır(9). Özellikle Tip 2 yüksek (T2-high) ve Tip 2 düşük (T2-low) fenotip ayrımı, biyolojik tedavi kararını doğrudan etkileyen bir faktör haline gelmiştir (2). Bir diğer sınıflama yöntemi kontrol düzeyine göre astım sınıflamasıdır. Bu sınıflama aynı zamanda tedavi takibinde astımın gidişatını gösterir. Bu gidişatın değerlendirilmesi için kullanılan ölçek Astım Kontrol Testi (AKT) olarak adlandırılır. Beş sorudan oluşan, son dört hafta içerisindeki hastanın durumunu ölçen ve kendi ifadesine dayanan bir anket formu olan AKT, 5 sorudan oluşur ve 25 puan üzerinden değerlendirilir. Alınan puanlamaya göre üç düzeyde sınıflandırılır: ≥20 tam kontrol, 16–19 kısmi kontrol, ≤15 kontrolsüz astımı gösterir (1,3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astım, dünya genelinde en sık görülen kronik solunum yolu hastalıklarından biridir (19). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2022 yılında yaklaşık 262 milyon kişi astım tanısı ile yaşamaktadır ve yılda yaklaşık 460.000 ölüm astıma bağlı olarak gerçekleşmektedir (19) . Küresel astım prevalansı erişkin popülasyonda %4–5, çocuklarda ise %7–10 düzeyindedir (1,20,21). Gelişmiş ülkelerde tanı oranları yüksekken, düşük-orta gelirli ülkelerde altta tanı konmamış astım olgularının sıklığı artmaktadır (19,22,23). Türkiye'de yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda erişkin astım prevalansının %5–7, çocukluk çağı astım prevalansının ise %10 civarında olduğu bildirilmiştir (3,24). Kadınlarda astım sıklığı erkeklere göre belirgin olarak daha yüksektir (1). Astım prevalansı, çevresel ve mesleki faktörlerle, sigara içme oranlarıyla, şehirleşme düzeyiyle ve hava kirliliğiyle doğrudan ilişkilidir (25). Son yıllarda hava kirliliği, obezite ve alerjik rinit sıklığındaki artış, astım prevalansında yükselmeye yol açmıştır (4,23).

2.1.3. Risk Faktörleri

Astım multifaktöriyel bir hastalıktır ve genetik, çevresel, mesleki ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişir (2). Astım gelişiminde genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı bilinmektedir(18) Aile öyküsü bulunan bireylerde astım riski 2–3 kat artmaktadır (1). Özellikle interlökin-4 (IL-4), IL-5, IL-13, A Disintegrin And Metalloproteinase 33 geni (ADAM33) ve Orosomucoid-like 3 genlerindeki (ORMDL3) polimorfizmler, hava yolu inflamasyonu ve hiperreaktivite ile ilişkilendirilmiştir (2). Ev tozu akarları, polen, küf ve evcil hayvan tüyleri gibi aeroalerjenlere maruziyet ise astımın en önemli çevresel tetikleyicilerindendir (8,10). Ayrıca pasif sigara dumanı, hava kirliliği, endüstriyel kimyasallar ve dizel egzoz partikülleri astım insidansını artırmaktadır (25). Ayrıca tarım, tekstil, boya, temizlik ve sağlık sektörü gibi mesleklerde çalışan bireylerde mesleki astım riski artmıştır (23). Düşük sosyoekonomik düzey, hava kalitesine maruziyet, yetersiz tedavi erişimi ve kötü beslenme koşulları nedeniyle astım prevalansı bu gruplarda daha yüksektir (19). Atopi de astım gelişiminde en güçlü risk faktörlerinden biridir (1). Alerjik rinit, atopik dermatit ve nazal polip varlığı, astımın başlangıcını ve seyrini doğrudan etkilemektedir (10). Özellikle nazal polip varlığı, tip 2 inflamasyonu belirginleştirerek astımın kontrolünü güçleştirir (7).

2.1.4. Patogenez

Astım, karmaşık bir immünopatolojik süreçtir ve hem adaptif hem de innate bağışıklık sistemleri rol oynar(2) En sık görülen fenotip olan Tip 2 (T2) inflamasyon, T helper 2 (Th2) hücreleri, eozinofiller ve grup 2 innate lenfoid hücreler (ILC2) aracılığıyla gerçekleşir (8). IL-4 ve IL-13, B hücrelerinden Immungloblin-E (IgE) üretimini uyararak mast hücre aktivasyonuna yol açar (8,26). IL-5 ise eozinofillerin proliferasyonunu, aktivasyonunu ve hava yollarına göçünü sağlar (14). Bu süreç sonucunda hava yolu epiteli hasar görür, mukus üretimi artar ve bronşiyal hiperreaktivite gelişir (23). Th2 hücreleri dışında ILC2 hücreleri, epitel kaynaklı alarminler (IL-25, IL-33, Timik stromal lenfopoietin (TSLP)) tarafından aktive edilir ve tip 2 sitokin üretimini sürdürür (2). Bu

mekanizmalar hem astımda hem nazal polipli kronik rinosinüzitte ortak patojenetik zemini oluşturur (27). Astımın diğer patojenetik mekanizmaları arasında epitel disfonksiyonu, oksidatif stres, nöroimmün yanıtlar ve hava yolu yeniden şekillenmesi (remodeling) yer alır (22). Epitel hasarı sonrası Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β) salınımı artar, fibroblast aktivasyonu ve subepitelyal fibrozis meydana gelir (25). Bu süreç kalıcı hava yolu daralmasına ve tedaviye direnç gelişimine yol açabilir (1). Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, astımın immünolojik olarak T2-high (IL-4, IL-5, IL-13 baskın) ve T2-low (nötrofilik veya paucigranülositik) olmak üzere iki ana endotipe ayrıldığını göstermiştir (2). T2-high fenotip, genellikle alerjik astım ve nazal polip birlikteliği ile karakterizedir (8).

2.1.5. Klinik Özellikler ve Fenotipler

Astım semptomları genellikle öksürük, hışıltı (wheezing), nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile karakterizedir (1). Bu semptomlar çoğu zaman gece veya sabaha karşı artar, spontan veya tedaviyle gerileyebilir (23). Klinik seyir hastadan hastaya farklılık gösterir ve aynı hastada zaman içinde değişkenlik gösterebilir (2). Astım atağı, semptomların ve hava yolu obstrüksiyonunun akut olarak arttığı dönemdir. Bu ataklar viral enfeksiyonlar, alerjen maruziyeti, hava kirliliği veya tedavi uyumsuzluğu gibi nedenlerle tetiklenebilir (18). Ataklar genellikle kısa etkili beta agonistlerle (SABA) düzelme gösterir; ancak şiddetli ataklarda sistemik kortikosteroid kullanımı gerekebilir (1).

Astımın klinik seyrinde fenotipik farklılıklar belirgindir. Güncel rehberler astımı yalnızca semptomlara göre değil, aynı zamanda biyolojik özelliklere göre sınıflandırmaktadır (2). Bu bağlamda astım; alerjik (atopik) astım, eozinofilik astım, geç başlangıçlı (non-atopik) astım ve obezite ile ilişkili astım olmak üzere başlıca dört fenotipte incelenmektedir (23). Alerjik astım, genellikle çocuklukta başlayan ve IgE aracılı duyarlanma ile karakterize olan fenotiptir. Bu hastalarda alerjik rinit ve nazal polip birlikteliği sıktır (27). Eozinofilik astım ise erişkin başlangıçlıdır ve çoğunlukla tip 2

inflamasyonla ilişkilidir; periferik eozinofil sayısı ve FeNO düzeyi yüksektir (2). Non-atopik (geç başlangıçlı) astım genellikle kadınlarda, obez bireylerde görülür; IL-5 baskın değildir ve biyolojik tedavilere yanıt sınırlıdır(25). Obezite ile ilişkili astım ise düşük dereceli sistemik inflamasyon ve mekanik ventilasyon bozukluklarıyla karakterizedir (22). Fenotiplerin yanı sıra, moleküler düzeyde endotip kavramı da kullanılmaktadır. "T2-high" endotip, IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılı eozinofilik inflamasyonu içerir; "T2-low" endotipte ise nötrofilik veya miks inflamasyon hakimdir (2). Bu ayrım, biyolojik tedavi seçimi için kritik öneme sahiptir (8).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Astım tanısı, klinik öykü ile birlikte objektif testlerle hava akımı değişkenliğinin gösterilmesine dayanır (1). Tanıda kullanılan temel yöntemler arasında spirometri, reversibilite testi, pik ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleri ve alerji testleri yer alır (3).

Tanıda spirometri, astım tanısında yer alan önemli testlerden biridir (3). FEV_1/FVC'nin *Lower Limit of Normal'*in (LLN) altında veya erişkinde <0.75–0.80 olması obstrüksiyonu destekler ve reversibilite testiyle FEV_1'de ≥%12 ve ≥200 mL artış olması astım lehine bulgudur (1). Bazı hastalarda reversibilite testinde normal değerler görülebilir; bu durum kontrol altındaki hastalarda beklenir (25).

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem reversibilite testidir (3). Kısa etkili bronkodilatör (salbutamol 400 µg) sonrası FEV_1'de 200 ml ve %12 artış gözlenmesi "erken reversibilite"yi gösterir (1,3,12). "Geç reversibilite" değerlendirmesinde ise anti inflamatuvar tedavi (2–4 hafta yüksek doz İKS (örneğin flutikazon veya budesonid) sonrası FEV_1'de anlamlı iyileşme aranır (3,28).

Peak Expiratory Flow (PEF), maksimal ekspiratuvar manevra sırasında ulaşılan en yüksek hava akım hızıdır ve hava yolu açıklığının pratik bir göstergesidir (1,4). Evde yapılan seri PEF ölçümleri (sabah-akşam farkı %20'nin üzerinde) değişken hava akımı

obstrüksiyonunu gösterir (1). Bu test, özellikle tanının belirsiz olduğu olgularda ve mesleki astım şüphesinde yararlıdır (4).

Astım tanısında alerjen duyarlılığın gösterilmesi önemlidir. Bu amaçla prick testi, spesifik IgE düzeyleri ve total IgE ölçümü en sık kullanılan yöntemlerdir (29). Prick testi, in vivo olarak ciltte alerjenlere karşı gelişen immünolojik yanıtı değerlendirir ve duyarlanma paternini ortaya koyar. Test panelinde genellikle ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*), polenler (çayır, yabani ot, ağaç karışımları), küfler (*Alternaria*, *Cladosporium*), hayvan epitelleri (kedi, köpek), hamam böceği, ve lateks gibi yaygın aeroalerjenler bulunur (1,3). Testte pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak fizyolojik serum kullanılır; papül çapının ≥3 mm olması duyarlanma lehine değerlendirilir (1). Spesifik IgE ölçümü ise in vitro olarak belirli alerjenlere karşı oluşan antikor düzeylerini kantitatif biçimde belirler. Klinik pratikte genellikle serumda aeroalerjen spesifik IgE (akar, polen, küf, hayvan epiteli), gıda spesifik IgE (süt, yumurta, buğday, yer fıstığı, balık vb.) ve daha ileri düzeyde bileşen (komponent) temelli IgE analizleri yapılabilir (29). Bu yöntem, özellikle total IgE'nin yüksek olduğu olgularda veya cilt testinin yapılamadığı durumlarda (örneğin antihistaminik kullanımı, yaygın dermatoz varlığı) klinik olarak tercih edilir. Omalizumab tedavisi planlanan hastalarda total ve spesifik IgE düzeyleri, hasta seçiminde ve doz hesaplamasında belirleyicidir (1,26). Ayrıca eozinofil sayısı ≥150 hücre/µL olan hastalarda Mepolizumab endikasyonu gündeme gelir (14). Eozinofil sayısı ve FeNO düzeyleri, hem tanıda hem de biyolojik tedavi yanıtını öngörmede kullanılan önemli biyobelirteçlerdir (1). GINA ve European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) kılavuzları, prick testleri ve spesifik IgE ölçümlerinin birlikte kullanılmasını, özellikle astım ve nazal polip birlikteliğinde atopik bileşenin değerlendirilmesi açısından önermektedir (1,2).

2.1.7. Astımda Kontrolün Değerlendirilmesi

Astım kontrolü, semptomların sıklığı, gece uyanmaları, kurtarıcı ilaç ihtiyacı ve fiziksel aktivite düzeyi üzerinden değerlendirilir (1). Bu değerlendirme için en yaygın

kullanılan ölçek Astım Kontrol Testi (AKT)'tir (11). Beş sorudan oluşan, son dört hafta içerisindeki hastanın durumunu ölçen ve kendi ifadesine dayanan bir anket formu olan AKT, 5 sorudan oluşur ve 25 puan üzerinden değerlendirilir; ≥20 tam kontrol, 16–19 kısmi kontrol, ≤15 kontrolsüz astımı gösterir (30). Biyolojik tedavi yanıtının izlenmesinde ve tedavi etkinliğinin uzun dönem takibinde kılavuzlarda AKT'nin kullanılmasını önermektedir (1,3).

Hastalara Astım Değerlendirmesi için yapılan AKT testinde yöneltilen sorular şu şekildedir;

- Son 4 haftada, astımınız işte/okulda/evde yapmanız gerekenleri ne ölçüde kısıtladı?

Tamamen: 1 puan, Çoğunlukla:2 puan, Bazen:3 puan, Nadiren :4 puan, Hiçbir zaman: 5puan

-Son 4 haftada, nefes darlığını ne sıklıkla hissettiniz?

Günde bir kezden fazla: 1 puan, Günde bir kez: 2 puan, Haftada 3-6 kez: 3 puan, Haftada 1 veya iki kez: 4 puan, Hiçbir zaman: 5 puan

-Son 4 haftada, astım nedeniyle gece uykunuz ne sıklıkla bölündü / sabaha karşı uyandınız?

Haftada en az 4 gece: 1 puan, Haftada 2-3 gece: 2 puan, Haftada bir kez: 3 puan, Bir veya iki kez: 4 puan Hiçbir zaman: 5 puan

-Son 4 haftada, kurtarıcı inhaleri (hızlı etkili bronkodilatör) ne sıklıkla kullandınız?

Günde 3 kez veya daha sık: 1 puan, Günde 1 veya 2 kez: 2 puan, Haftada 2 veya 3 kez: 3 puan, Haftada 1 kez veya daha az: 4 puan, Hiçbir zaman: 5 puan

-Genel olarak son 4 haftayı düşündüğünüzde, astımınızın kontrolünü nasıl değerlendirirsiniz?

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

Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılarak toplanır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur Alınacak toplam en yüksek puan 25 tir. 25 puan tam kontrolü , 20-24 arası puan kısmi kontrolü, ≤19 puan astımın kontrol altında olmadığını gösterir.

Astım kontrolünün objektif değerlendirmesinde spirometri sonuçları, özellikle FEV_1 düzeyi de dikkate alınır (23). FEV_1 <%80 olması kontrolsüzlüğü düşündürür. Ayrıca PEF değişkenliği %20'nin üzerinde ise semptomatik kontrol zayıftır (1). Kontrol değerlendirmesinde yalnızca semptom değil, gelecek risklerin de dikkate alınması önerilmektedir. Atak gelişimi, tedaviye yanıt, ilaç yan etkileri ve kalıcı hava akımı kısıtlanması olasılığı gibi risk faktörleri izlenmelidir (4). AKT skorunun klinik araştırmalarda, özellikle biyolojik tedavi alan hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede güvenilir olduğu gösterilmiştir (13,14). Omalizumab ve Mepolizumab tedavileriyle AKT skorlarında anlamlı artışlar bildirilmiştir (14,26).

2.1.8. Tedavi Yaklaşımları

Astım tedavisi, semptom kontrolünü sağlamak, atakları önlemek ve akciğer fonksiyonlarını korumak amacıyla kademeli bir yaklaşım üzerine kuruludur (1).

2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi

Astım tedavisinde temel ajanlar İKS'lerdir. Bu ilaçlar hava yolu inflamasyonunu azaltır, atak sıklığını düşürür ve uzun dönem kontrol sağlar. Tedaviye düşük doz İKS ile başlanır, semptomlara göre orta veya yüksek doza geçilir (1). İKS'ye rağmen kontrol sağlanamazsa LABA tedaviye eklenir. Bu kombinasyon, bronkodilatasyon ve

inflamasyon kontrolünü birlikte sağlar (1,6). Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA, örn. montelukast) özellikle alerjik bileşeni baskın hastalarda ek tedavi olarak kullanılır (1,3). Uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA, örn. tiotropium) tedavisi, 12 yaş üzeri hastalarda üçüncü basamak ek tedavi olarak önerilmektedir (1).

2.1.8.2. Nonfarmakolojik Yaklaşım

Tedaviye ilaç dışı destekler de entegre edilmelidir. Bunlar arasında sigara bırakma, obezite kontrolü, düzenli egzersiz, alerjenden kaçınma ve çevresel irritanların azaltılması yer alır. Hasta eğitimi, inhaler cihaz tekniğinin doğru kullanımı ve tedaviye uyumun artırılması da uzun dönem kontrol için kritik öneme sahiptir (1,3).

2.1.8.3. Biyolojik Ajanlara Geçiş Basamağı

Yüksek doz İKS/LABA kombinasyonuna rağmen kontrol altına alınamayan hastalarda biyolojik tedavi endikasyonu değerlendirilir (1). Bu basamakta biyolojik ajan seçimi, hastanın fenotipine ve biyobelirteç düzeylerine göre yapılır (2). Omalizumab, IgE aracılı alerjik astımda kullanılır. Toplam serum IgE düzeyine ve kilo tabanlı doz hesaplamasına göre subkutan uygulanır (1,26). Mepolizumab ise IL-5'e karşı monoklonal antikordur ve eozinofilik astımda endikedir (1,14). Gerçek yaşam verileri, hem omalizumab (PROSPERO) hem de mepolizumab (REALITI-A) tedavilerinin AKT skorlarında anlamlı artış, atak sıklığında ve sistemik kortikosteroid kullanımında azalma sağladığını göstermiştir (31,32). GINA 2024 ve Türk Toraks Derneği 2022 kılavuzları, biyolojik tedavi kararı öncesinde uyum, inhaler tekniği, komorbiditeler (özellikle nazal polipli kronik rinosinüzit) ve eozinofil/IgE düzeylerinin değerlendirilmesini önermektedir (1,3).

2.2. NAZAL POLİPLER

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Nazal polipler, burun ve paranazal sinüs mukozasının kronik inflamatuvar süreç sonucu gelişen, ödemli, jelatinöz, genellikle bilateral yumuşak doku çıkıntılarıdır (27). Çoğu olguda kronik rinosinüzitin bir alt fenotipi olarak değerlendirilir ve bu durumda "nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP)" olarak adlandırılır (7). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2023 kılavuzuna göre nazal polipler, en az on iki hafta süreyle devam eden burun tıkanıklığı, akıntı, postnazal akıntı, yüz basıncı ve koku kaybı semptomlarının varlığıyla karakterize, endoskopik ya da radyolojik olarak doğrulanan inflamatuvar mukozal lezyonlardır (27).

Nazal poliplerin toplum genelindeki prevalansı %1 ila %4 arasında değişmekte olup, erkeklerde ve 40 yaş üzerindeki bireylerde daha sık rastlanır (33). Avrupa genelinde yapılan geniş epidemiyolojik analizlerde nazal polip sıklığı %2,1–4,3 aralığında bildirilmiştir (34). Türkiye'de yapılan çok merkezli saha çalışmalarında da benzer oranlar (%2–3) saptanmıştır (24).

Nazal polip gelişiminde çevresel faktörler (hava kirliliği, sigara, mesleki irritanlar), genetik yatkınlık ve epitel bariyer fonksiyon bozukluğu birlikte rol oynamaktadır (35). Genetik düzeyde yapılan araştırmalar, İnsan lökosit antijeni DQ beta-1 (HLA-DQB1), İnterlökin-1 reseptör benzeri-1 (IL1RL1), IL-33 ve Timik stromal lenfopoietin (TSLP) gen varyantlarının CRSwNP gelişimiyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (36). Bu bulgular, nazal poliplerin yalnızca lokal inflamatuvar bir süreç değil, genetik ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (37).

Nazal poliplerin doğal seyri sıklıkla kroniktir ve tedaviye rağmen nüks oranları yüksektir (38). EPOS 2023 verilerine göre, endoskopik sinüs cerrahisi sonrası beş yıl içinde nüks oranı %40 ile %60 arasında değişmektedir (27). Özellikle eşlik eden astım,

sistemik eozinofili veya aspirin duyarlılığı olan hastalarda (AERD) nüks riski belirgin artmaktadır (39).

2.2.2 Etyopatogenez

Nazal poliplerin etyopatogenezi, çevresel tetikleyiciler ile genetik ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen karmaşık bir süreçtir (8). Günümüzde bu hastalığın heterojen bir inflamatuvar tablo sergilediği, ancak en sık görülen fenotipin tip 2 inflamasyon odaklı olduğu kabul edilmektedir (40). Tip 2 inflamasyonun temelinde T yardımcı hücre tip 2 (Th2) ve innate lenfoid hücre tip 2 (ILC2) aktivasyonu yer alır (41). Bu hücreler, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin aşırı salınımına neden olur; bu sitokinler de eozinofil proliferasyonunu, B hücrelerinde IgE sentezini ve mukozal ödemi tetikler (42). Özellikle IL-5, eozinofil diferansiyasyonu ve uzun süreli yaşamı için temel büyüme faktörüdür (43).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nazal polip dokularında sistemik kandan bağımsız olarak lokal IgE üretimi gösterilmiştir (44). Bu lokal immün yanıt, polip mukozasında mast hücreleri ve plazma hücreleri tarafından yürütülür ve antijen maruziyeti olmaksızın inflamasyonu sürdürebilir (45). Lokal IgE üretimi, özellikle Staphylococcus aureus enterotoksinleri gibi süperantijenlerle güçlenir; bu da hastalığın refrakter seyretmesine katkıda bulunur (46,47). Eozinofiller, tip 2 inflamasyonun merkezi hücrelerinden biridir. Polip dokusunda aktive olan eozinofiller, major basic protein (MBP), eozinofilik kationik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) gibi sitotoksik mediatörleri serbest bırakarak epitel hasarına yol açar (48). Bu hasar, epitel bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve mukozal geçirgenliğin artmasına neden olur (49).

Epitel bariyer bozukluğu, nazal polip patogenezinin erken basamaklarından biridir. “Leaky epithelium” olarak tanımlanan bu durum, mukozal hücreler arasındaki sıkı bağlantıların (tight junctions) kaybı ve claudin, occludin, Zonula occludens-1 (ZO-1) gibi proteinlerin azalmasıyla ilişkilidir (49). Sonuç olarak alerjenler, mikroorganizmalar ve toksinler mukozaya daha kolay penetre olur; bu da inflamatuvar döngünün sürmesine yol

açar (50,51). Son dönem araştırmalar, nazal polip mukozasında epitel hücre kaynaklı sitokinlerin (TSLP, IL-25, IL-33) yüksek düzeyde bulunduğunu göstermiştir (8,41). Bu sitokinler ILC2 hücrelerini aktive ederek IL-5 ve IL-13 salınımını artırır; böylece eozinofilik inflamasyonu ve mukus hipersekresyonunu güçlendirir (8,41). Özellikle IL-33/IL1RL1 (ST2) sinyal yolunun, nazal poliplerin nüks etme eğilimini belirleyen genetik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (52). Bakteriyel biyofilmler de hastalık seyrinde önemli rol oynar. Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa'nın oluşturduğu biyofilmler, hem lokal immün yanıtı tetikler hem de antibiyotik tedavisine direnci artırır (53). S. aureus enterotoksinleri, superantijen etkisiyle T hücrelerini poliklonal olarak aktive eder ve IL-5/IL-13 üretimini artırarak inflamasyonu şiddetlendirir (46,54).

Nazal polip dokusunda eozinofil dışında mast hücreleri, bazofiller, Th17 hücreleri ve makrofajlar da rol oynar (8). Ancak eozinofilik inflamasyon baskın fenotip olarak görülür ve özellikle astımlı hastalarda bu durum daha belirgindir (27,55). Eozinofilik fenotip, kortikosteroid yanıtının azalması ve cerrahi sonrası yüksek nüks riskiyle ilişkilidir (27,38). Genetik düzeyde, İnterlökin 5 reseptörü alfa (IL5RA) , Sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyon aktivatörü-6 (STAT6) , periostin (POSTN) ve eotaksin-3 (CCL26) gen ekspresyonlarının artışı, eozinofilik nazal polip fenotipinin ayırt edici biyobelirteçleri arasında yer alır (40,56). Bu moleküller, hem hastalık şiddetini hem de biyolojik ajanlara (özellikle anti-IL-5 tedavisi) yanıtı öngörmede kullanılabilir (10,16).

2.2.3 Klinik Özellikler

Nazal polipler, kronik rinosinüzitin en sık görülen fenotiplerinden biri olup, klinik tablo genellikle belirgin burun tıkanıklığı, postnazal akıntı, burun akıntısı, yüzde dolgunluk hissi ve koku kaybı (anosmi veya hiposmi) ile karakterizedir (27,56–58). Bu semptomlar, hem üst solunum yolu fonksiyonlarını hem de yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler (27,57,59). Hastalığın semptomatik yükü büyük ölçüde inflamatuvar süreç ve mukozal ödemin derecesiyle ilişkilidir (8,35). Koku kaybı, özellikle tip 2 inflamasyon ağırlıklı fenotiplerde daha sık ve kalıcıdır (56,60). Eozinofilik poliplerde, olfaktör epitelin

IL-5 ve IL-13 aracılı toksik etkilerle hasar görmesi, koku duyusunun geri dönüşünü zorlaştırır (43,56,61).

2.2.4 Tanı, Tedavi Değerlendirme ve Yaşam Kalitesi

Nazal poliplerin tanısı, klinik semptomların varlığıyla birlikte endoskopik ve radyolojik değerlendirmeye dayanır (27,62). Tanı sürecinin temel amacı, burun tıkanıklığı ve koku kaybı gibi semptomların altında yatan yapısal, inflamatuvar ve immünolojik nedenleri ortaya koymaktır (63).

2.2.4.1 Nazal Endoskopi

Nazal endoskopi, klinik değerlendirmede temel yöntemdir. Bu yöntem, poliplerin yerleşimi, boyutu, mukozal özellikleri ve sekresyonların niteliği hakkında doğrudan gözlem olanağı sağlar (64). Poliplerin bilateral, ödemli, gri-beyaz renkli ve kolay kanamayan yapıda olması tipiktir (27,65,66). .Endoskopik değerlendirme, aynı zamanda poliplerin bilateral olup olmadığını ve eşlik eden septal deviasyon veya konka hipertrofisi gibi anatomik değişiklikleri de ortaya koyar (65). EPOS 2023 rehberine göre, tanının konulabilmesi için poliplerin burun boşluğunda endoskopik olarak görülmesi esastır; yalnızca radyolojik bulgular tanı koydurucu değildir (27).

Endoskopik bulguların objektif ölçümü için Lund–Kennedy skoru, hastalığın şiddetini ve tedavi yanıtını izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (66–68). Bu sistemde her nazal kavite için polip boyutu, ödem ve sekresyon 0–2 arasında puanlanır; toplam skor 0–12 arasında değişir (69). Bu skor, hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı objektif olarak izlemeye olanak tanır (68,70).

2.2.4.2 Bilgisayarlı Tomografi

Nazal poliplerin anatomik yayılımı, özellikle sinüs tutulumunun derecesi, paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) ile değerlendirilir (27,71). BT, cerrahi planlamada ve tedavi sonrası nükslerin saptanmasında altın standart görüntüleme yöntemidir (72). BT'de en yaygın kullanılan değerlendirme sistemi Lund–Mackay skorlamasıdır. Her bir sinüs (maksiller, etmoid, frontal, sfenoid) 0 (temiz), 1 (kısmi opasite) veya 2 (tam opasite) şeklinde skorlanır, ostiomeatal kompleks tutulumu ayrıca değerlendirilir ve maksimum toplam skor 24'tür (27,73). Bu skorlamada 12'nin üzerindeki değerler genellikle yaygın veya cerrahi tedaviye aday hastalık olarak kabul edilir (71,74). EPOS 2023 rehberi, tanı doğrulamada Lund–Mackay skorlamasını standart yöntem olarak önermektedir (27).

Lund–Mackay skorunun, Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) ve endoskopik skorlarla genellikle orta düzeyde korelasyon gösterdiği bildirilmiştir; bu da klinik bulguların tek başına radyolojik şiddeti yansıtmayabileceğini göstermektedir (74).

2.2.4.3 Histopatolojik Değerlendirme

Polip dokusunun histopatolojik incelenmesi, tip 2 inflamasyonun baskın olduğu durumlarda tanısal ve prognostik açıdan değerlidir (42). Tipik bulgular arasında stromal ödem, kalın bazal membran, goblet hücre hiperplazisi, eozinofilik infiltrasyon ve mukus bezi genişlemesi yer alır (48). Son yıllarda, histopatolojik incelemede eozinofil yoğunluğu önemli bir prognostik parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır. 10 yüksek büyütme alanında (HPF) 70'in üzerinde eozinofil görülmesi "eozinofilik nazal polip" olarak tanımlanır ve nüks riski bu olgularda daha yüksektir (75).

2.2.4.4 Yaşam Kalite Skorları

Nazal poliplerin hastalar üzerindeki en belirgin etkilerinden biri, yaşam kalitesinde belirgin azalmadır. Bu durum yalnızca fiziksel tıkanıklıkla değil, uyku bozukluğu, yorgunluk, iş gücü kaybı ve sosyal izolasyon gibi faktörlerle de ilişkilidir (76,77). Bu etkiyi değerlendirmede en sık kullanılan araçlardan biri Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)'dir (62,76). SNOT-22, hastaların son iki haftadaki semptom yükünü ölçen 22 maddelik, kendi kendine doldurulan bir ankettir (76,78). Her madde 0–5 arasında puanlanır ve toplam skor 0–110 arasında değişir. Yüksek skorlar, daha kötü yaşam kalitesi anlamına gelir (66,79). Tedavi sonrasında SNOT-22'de ≥8,9 puanlık azalma "klinik olarak anlamlı iyileşme" olarak kabul edilir (66). Ülkemizde SNOT-22 Türkçeye çevirisi, kültürler arası adaptasyonu ve validasyonu yapılmıştır (80).

Ölçek.1 22 soruluk Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) (Sinüs-Burun Sonuç Testi)

Son 2 haftayı göz önüne alarak her yakınmanın şiddetini işaretleyiniz: 0=Sorun yok, 1=Çok hafif, 2=Hafif, 3=Orta, 4=Şiddetli, 5=Çok şiddetli, İsterseniz sizin için en önemli en fazla 5 maddeyi işaretleyin.

Yakınma	0	1	2	3	4	5
01. Burnu temizleme (sümkürme) gereksinimi	□	□	□	□	□	□
02. Burun tıkanıklığı / daralma	□	□	□	□	□	□
03. Hapşırma	□	□	□	□	□	□
04. Sulu burun akıntısı	□	□	□	□	□	□
05. Öksürük	□	□	□	□	□	□
06. Geniz akıntısı (boğaza doğru akıntı)	□	□	□	□	□	□
07. Koyu / kalın burun akıntısı	□	□	□	□	□	□
08. Kulakta dolgunluk / tıkanıklık	□	□	□	□	□	□
09. Baş dönmesi	□	□	□	□	□	□
10. Kulak ağrısı	□	□	□	□	□	□
11. Yüzde ağrı veya basınç	□	□	□	□	□	□
12. Koku (ve tat) duyusunda azalma	□	□	□	□	□	□
13. Uykuya dalmada güçlük	□	□	□	□	□	□
14. Gece uyanma	□	□	□	□	□	□
15. Dinlendirici gece uykusunun olmaması	□	□	□	□	□	□
16. Sabah yorgun uyanma	□	□	□	□	□	□
17. Yorgunluk / halsizlik	□	□	□	□	□	□
18. İş/okul/ev işlerinde verim düşüklüğü	□	□	□	□	□	□
19. Dikkati toplamada güçlük	□	□	□	□	□	□
20. Huzursuzluk / sinirlilik / çabuk öfkelenme	□	□	□	□	□	□
21. Üzüntülü / çökkün hissetme	□	□	□	□	□	□
22. Utanma / çekinme (sosyal rahatsızlık)	□	□	□	□	□	□

Değerlendirme: Her madde 0–5 arasında puanlanır ve toplam skor 0–110 arasında değişir. Tedavi sonrasında SNOT-22'de ≥8,9 puanlık azalma "klinik olarak anlamlı iyileşme" olarak kabul edilir.

Çeşitli çalışmalar, SNOT-22 skorları ile Lund–Mackay ve endoskopik skorlar arasında orta düzeyde korelasyon bulunduğunu bildirmiştir (74). Bu durum, semptom yükü ile anatomik tıkanıklığın her zaman paralel seyretmediğini göstermektedir. Özellikle koku kaybı ve baş ağrısı gibi semptomlar, endoskopik bulgulara kıyasla hastanın öznel yaşam kalitesi üzerinde daha fazla etkili olabilir (81).

Nazal polipli hastalarda uyku kalitesi bozulması, kronik hipoksi, burun tıkanıklığı ve horlama nedeniyle sık görülür (76,82). Bu durum, SNOT-22'nin "uyku bozukluğu" ve

“yorgunluk” alt başlıklarında yüksek puanlarla yansır (77). Ayrıca, bu hastalarda anksiyete ve depresyon semptomları da genel popülasyona göre belirgin derecede yüksektir (76,83).

Biyolojik tedaviler (özellikle Dupilumab, Omalizumab ve Mepolizumab) sonrası yapılan çalışmalarda, SNOT-22 skorlarının ortalama %40–60 oranında iyileştiği gösterilmiştir (84,85). Aynı çalışmalarda Lund–Mackay skorlarında da belirgin azalma görülmüş, bunun hem mukozal inflamasyonun gerilemesi hem de koku fonksiyonlarının düzelmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (85).

Görsel Analog Skala (VAS) da semptom şiddetini hızlı biçimde değerlendirmek için önerilen bir diğer ölçüm aracıdır (86) Hastalar 0’dan (hiç semptom yok) 10’a (çok şiddetli semptom) kadar puan verir. EPOS 2023’e göre VAS ≥5 “orta-şiddetli hastalık” olarak tanımlanır (10).

SNOT-22 ve VAS gibi hasta odaklı skorlar, nazal polip tedavisinde yalnızca semptom takibi için değil, aynı zamanda biyolojik ajan yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (87). Örneğin, Mepolizumab tedavisi alan hastalarda 24 haftalık süreç sonunda SNOT-22 skorunda ortalama 25 puanlık iyileşme saptanmıştır (16).

Nazal poliplerin klinik seyri multifaktöriyel olup, semptomların şiddeti yalnızca anatomik tıkanıklıkla değil, inflamasyonun moleküler düzeyiyle de ilişkilidir (88). Bu nedenle, SNOT-22, VAS, Lund–Mackay ve endoskopik skorlar bir arada değerlendirilerek hastalığın hem objektif hem de öznel yönleri izlenmelidir (79).

2.2.4.5 Alerjen Duyarlılığın Değerlendirilmesi

Nazal polipli hastalarda eşlik eden alerjik komponentin belirlenmesi, tedavi planlamasında önemlidir (89). Bunun için deri prik testi ve spesifik IgE düzeyleri ölçülür (90) . Aeroalerjen duyarlılığı (özellikle ev tozu akarı, polen, küf, hayvan epitelleri) tespit edilen hastalarda, alerjik inflamasyonun polip patogenezini şiddetlendirdiği

düşünülmektedir (91). Nazal polipli hastalarda biyobelirteç paneli (total IgE, eozinofil, FeNO, IL-5, periostin) kullanımı, fenotipik sınıflandırma ve tedavi yanıtının öngörülmesi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır (2).

2.2.5 Nazal Poliplerin Sınıflandırılması ve Fenotipleri

Nazal polipler, inflamatuvar profilleri ve histopatolojik özellikleri açısından oldukça heterojen bir hastalık grubudur (40). Günümüzde nazal poliplerin sınıflandırılmasında fenotipik sınıflandırma ve endotipik (biyolojik) sınıflandırma olmak üzere iki ana yaklaşım benimsenmiştir (55).

2.2.5.1 Fenotipik Sınıflandırma

Fenotipik olarak nazal polipler, inflamatuvar hücre tipine göre eozinofilik ve noneozinofilik olmak üzere ikiye ayrılır (75). Eozinofilik nazal polip (ENP) olgularında dokuda belirgin eozinofil infiltrasyonu, yüksek serum eozinofil sayısı, IL-5 düzeylerinde artış ve sıklıkla astım birlikteliği gözlenir (8). Buna karşın noneozinofilik nazal polip (NENP) olgularında nötrofil baskın inflamasyon, IL-8 ve Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı söz konusudur (92).

Eozinofilik polipler genellikle batı toplumlarında, NENP ise Asya popülasyonlarında daha yaygındır (93). Bu coğrafi fark, genetik varyasyonlar, çevresel maruziyetler ve mikrobiyota farklılıklarıyla açıklanmaktadır (94). Histopatolojik olarak ENP'de ödemli stroma, yoğun eozinofil infiltrasyonu ve bazal membran kalınlaşması izlenirken, NENP'te ise glandüler hiperplazi ve fibrotik doku artışı ön plandadır (42).

Klinik açıdan ENP daha agresif seyirlidir, kortikosteroid tedavisine dirençli olabilir ve cerrahi sonrası nüks oranları daha yüksektir (95). Bu nedenle, polip dokusunda eozinofil oranının belirlenmesi, tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir (90).

2.2.5.2 Endotipik (Biyolojik) Sınıflandırma

Endotip kavramı, hastalığın altta yatan biyolojik mekanizmasını tanımlamak için kullanılır. Nazal poliplerde üç temel endotip tanımlanmıştır:

1. Tip 1 inflamasyon (IFN-γ baskın, T1 hücre aracılı),
2. Tip 2 inflamasyon (IL-4, IL-5, IL-13 aracılı, eozinofilik),
3. Tip 3 inflamasyon (IL-17 ve IL-22 aracılı, nötrofilik) (96).

Bunlardan Tip 2 inflamasyon, CRSwNP olgularının yaklaşık %80'inde baskın endotiptir (97). Tip 2 endotip, lokal IgE üretimi, eozinofilik infiltrasyon, mukus artışı ve yüksek periostin ekspresyonu ile karakterizedir (37). Bu grupta sistemik eozinofili, yüksek total IgE düzeyleri ve sıklıkla astım veya AERD birlikteliği gözlenir (39).

Tip 1 ve Tip 3 endotipler ise daha az sıklıkta görülür ve genellikle antibiyotiklere, makrolidlere veya cerrahiye daha iyi yanıt verir (94). Buna karşın Tip 2 endotipler, klasik tedavilere dirençli olup biyolojik ajanlardan (özellikle anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4Rα) daha fazla fayda görür (98).

Moleküler düzeyde, Tip 2 inflamasyonlu poliplerde periostin (POSTN), eotaksin-3 (CCL26), IL-5RA, IL-13, ve TSLP genlerinin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (41). Bu genetik imzalar, hem hastalığın biyobelirteç tabanlı tanımlanmasına hem de hedefe yönelik tedavilerin seçilmesine olanak sağlar (93).

2.2.6 Nazal Poliplerde Tedavi Prensipleri ve Hedefler

Nazal poliplerin tedavisi, hastalığın inflamatuvar doğasına uygun olarak basamaklı bir yaklaşım prensibine dayanır (27). Tedavinin temel hedefleri; burun tıkanıklığı ve koku duyusu gibi semptomları azaltmak, mukozal inflamasyonu kontrol altına almak, nüksleri önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (99). Hastalığın kronik seyirli ve multifaktöriyel yapısı nedeniyle tek bir tedavi modalitesi yeterli olmaz; medikal,

cerrahi ve biyolojik tedavilerin entegre biçimde kullanılması gerekir (27). EPOS 2023 rehberine göre, tedavi planı hastalığın şiddetine, inflamatuvar fenotipe, eşlik eden astım varlığına ve önceki tedavi yanıtına göre bireyselleştirilmelidir (27). Nazal poliplerin büyük kısmı Tip 2 inflamasyon zemininde geliştiği için, anti inflamatuvar tedaviler tedavinin omurgasını oluşturur (8). Ancak noneozinofilik veya Tip 3 inflamasyonlu olgularda antibakteriyel ve makrolid temelli antiinflamatuvar stratejiler de kullanılabilir (100,101).

2.2.6.1 Farmakolojik Tedaviler

İntranazal Kortikosteroidler

İntranazal kortikosteroidler (IKS), nazal polip tedavisinin ilk basamağı olarak kabul edilir (102). Flutikazon, mometazon ve budesonid gibi ajanlar mukozal ödemi azaltarak polip hacmini küçültür ve semptomları iyileştirir (27). EPOS 2023, İKS'nin günlük düzenli kullanımını önermekte; tedavi kesildiğinde polip boyutlarında yeniden artış görüldüğünü belirtmektedir (27).

Oral Kortikosteroidler

Kısa süreli (genellikle 5–10 gün) sistemik steroid kürleri, şiddetli semptomlarda ve polip yükünün fazla olduğu hastalarda kullanılabilir (27,103). Ancak uzun süreli kullanım, osteoporoz, hipertansiyon, hiperglisemi ve adrenal supresyon gibi yan etkiler nedeniyle önerilmez (103). Oral kortikosteroidlerin geçici etkili olduğu, nüks oranlarının 3–6 ay içinde arttığı bildirilmiştir (103).

Tuz Solüsyonu ve Nemlendirici Uygulamalar

İzotonik veya hipertonik salin solüsyonları mukosiliyer klirensi artırır, sekresyonları azaltır ve topikal kortikosteroidlerin etkinliğini artırır (104). Bu uygulamalar hem farmakolojik hem cerrahi sonrası dönemde önerilir (27).

Antibiyotikler

Makrolid grubu antibiyotiklerin (azitromisin, klaritromisin) düşük doz ve uzun süreli kullanımı, özellikle noneozinofilik veya bakteriyel kolonizasyon eşlik eden olgularda antiinflamatuvar etki gösterir (100). Makrolidler, IL-8 ve TNF-α ekspresyonunu azaltarak nötrofilik inflamasyonu baskılar (105).

2.2.6.2 Nonfarmakolojik Tedaviler

Çevresel kontrol, alerjen maruziyetinin azaltılması, sigara dumanından kaçınma ve uygun nem oranının korunması nonfarmakolojik tedavinin temel unsurlarıdır (106,107). Ayrıca astım kontrolünün sağlanması, nazal poliplerin nüks oranlarını azaltmaktadır (108). Bazı hastalarda koku rehabilitasyonu (odor training) da önerilmektedir; bu yöntem olfaktör epitel nörorejenerasyonunu destekleyerek koku fonksiyonunun kısmen geri kazanılmasını sağlar (109).

2.2.6.3 Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli olgularda fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) uygulanır Cerrahinin amacı; sinüs drenaj yollarını açmak, polipleri temizlemek ve topikal ilaç penetrasyonunu artırmaktır (106,108). FESS sonrası İKS ve salin solüsyonlarının düzenli kullanımı nüks oranlarını azaltır (106). Bununla birlikte Eozinofilik CRS'te (eCRS) cerrahi sonrası nüks, Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) sınıflamasında ağır eCRS olgularında ~%45 düzeyinde bildirilmiş olup, CRSwNP genelinde uzun dönem nüks oranları %40–60'a kadar çıkabilmektedir (110). Bu nedenle, cerrahi sonrası takipte biyolojik tedavilerin eklenmesi giderek daha fazla önerilmektedir (111).

2.2.6.5 Biyolojik Tedaviler

Biyolojik ajanlar, Tip 2 inflamasyonun baskın olduğu, klasik tedavilere dirençli CRSwNP olgularında devrim yaratmıştır (99). Bu ajanlar, belirli sitokin veya reseptörleri hedef alarak inflamatuvar yanıtı selektif biçimde baskılar(112,113).

Omalizumab (Anti-IgE monoklonal antikoru)

Omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE'yi bağlayarak FcεRI reseptör aktivasyonunu engeller ve mast hücresi ile bazofil aracılı inflamasyonu azaltır (112). CRSwNP hastalarında Omalizumab tedavisi, SNOT-22 ve VAS skorlarında belirgin iyileşme, polip hacminde azalma ve koku fonksiyonunda düzelme sağlamıştır (99)Güncel randomize faz 3 kanıtlar (POLYP-1 ve POLYP-2), omalizumabın CRSwNP'li erişkinlerde nazal polip ve nazal tıkanıklık skorlarını anlamlı düzeyde iyileştirdiğini; ikincil sonlanımlarda cerrahi gereksinimini azalttığını ve eşlik eden astımı olanlarda semptom kontrolü ile yaşam kalitesini güçlendirdiğini göstermiştir (112).

Omalizumab'ın özellikle alerjik fenotipli ve yüksek total IgE düzeyli olgularda etkili olduğu bildirilmiştir (1,37). Bu ajan, ayrıca SFT'de FEV_1 düzeyinde anlamlı artış ve AKT skorlarında iyileşme ile de ilişkilendirilmiştir (114).

Mepolizumab (Anti–IL-5 monoklonal antikoru)

Mepolizumab, IL-5'i nötralize ederek eozinofil maturasyonunu ve dokuya göçünü engeller (113). SYNAPSE çalışmasında, Mepolizumab tedavisi sonrası endoskopik polip skorunda ortalama 1,6 puan, SNOT-22 skorunda 28 puanlık azalma bildirilmiştir (113). Bu etkiler, serum eozinofil düzeyinin azalmasıyla paralellik göstermektedir (113). Mepolizumab, özellikle yüksek eozinofili ve tip 2 baskın inflamasyona sahip olgularda cerrahiye alternatif olarak önerilmektedir (10). Gerçek yaşam verilerinde, Mepolizumab tedavisinin 52 hafta sonunda hastaların %60'ında koku fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (113).

Dupilumab (Anti–IL-4Rα monoklonal antikoru)

Dupilumab, IL-4 ve IL-13 sinyal yollarını bloke ederek Tip 2 inflamasyonu baskılar (10). Bu ajan, hem nazal polip skorunda hem de yaşam kalitesi parametrelerinde (SNOT-22, VAS, European quality of life 5 dimensions questionnaire (EQ-5D)) en yüksek iyileşme oranlarını sağlamıştır (10). Ancak, maliyet ve erişim kısıtlılıkları nedeniyle her merkezde uygulanabilir değildir (10).

2.2.6.6 Gerçek Yaşam Verileri ve Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

Biyolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde SNOT-22, AKT, Lund–Mackay ve VAS skorları kullanılır (10). EPOS 2023 rehberi, 24 haftalık izlemde bu skorların ≥50% iyileşmesini klinik yanıt olarak kabul etmektedir (10). Ayrıca, serum eozinofil sayısında ≥250 hücre/μL azalma ve total IgE'de %30 azalma da biyokimyasal yanıt göstergeleri olarak kabul edilir (10).

2.3. NAZAL POLİPLİ ASTIMDA ORTAK PATOGENEZ VE KLİNİK ETKİLEŞİM

Nazal polipli olguların %30 ila %70'inde eşlik eden astım saptanmaktadır (27). Bu hasta grubunda serum total IgE düzeyleri ve periferik eozinofil sayıları yüksek bulunur; nazal doku biyopsilerinde de yoğun eozinofilik infiltrasyon gözlenir (43,54). Bu durum, üst ve alt solunum yollarının aynı inflamatuvar eksende yer aldığı "birleşik hava yolu" kavramını desteklemektedir (37,115).

Son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalar, CRSwNP'nin yalnızca lokal bir burun hastalığı değil, sistemik tip 2 inflamatuvar bir hastalık spektrumunun parçası olduğunu ortaya koymuştur (8,37). Bu nedenle tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşım özellikle göğüs hastalıkları, immünoloji ve kulak burun boğaz klinikleri arasındaki koordinasyon önem taşımaktadır (27).

Astım ve nazal polip, uzun yıllardır "birleşik hava yolu hastalığı" kavramı çerçevesinde birlikte değerlendirilmektedir (116). Üst ve alt solunum yolları anatomik olarak birbiriyle bağlantılıdır ve her iki bölgedeki epitel dokusu benzer immünolojik mekanizmalara yanıt verir (117). Bu nedenle, nazal polipli hastalarda astım görülme sıklığı artmakta, astımlı bireylerde de rinosinüzit ve polipozis oranı belirgin şekilde yükselmektedir (118).

2.3.1 Ortak Patogenez: Tip 2 İnflamasyon Ekseni

Astım ve nazal poliplerin kesiştiği temel patofizyolojik nokta Tip 2 inflamasyondur (119). Bu inflamatuvar yanıt; T yardımcı hücre 2 (Th2), grup 2 innate lenfoid hücreler (ILC2), eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller tarafından sürdürülür (119). Bu süreçte, IL-4 ve IL-13, B hücrelerinde IgE sentezini uyarırken; IL-5, eozinofil üretimi ve aktivasyonunu artırır Eozinofillerin dokuya göçü ve granül protein salınımı, hem bronşial mukozada hem de nazal mukozada epitel hasarına, mukus hipersekresyonuna ve yeniden yapılanmaya neden olur. Tip 2 inflamasyonun uyarılması, genellikle epitel bariyer hasarı sonrası başlar. Virüsler, alerjenler, sigara dumanı veya hava kirliliği gibi etkenler epitel hücrelerinden alarminler (IL-25, IL-33, TSLP) salınmasına neden olur. Bu moleküller, ILC2 hücrelerini aktive eder ve IL-5 ile IL-13 sentezini artırır (119). Sonuç olarak; hem astım hem de nazal polipte benzer sitokin profili, eozinofilik inflamasyon ve yüksek IgE düzeyleri görülür (7). Bu durum, iki hastalığın aynı inflamatuvar yelpazenin farklı uçları olduğunu gösterir.

2.3.2 "Birleşik Hava Yolu" Kavramı

"Birleşik hava yolu" kavramı ilk kez 1999'da Bousquet ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış ve üst-alt solunum yollarının tek bir hastalık spektrumunun parçaları olduğu öne sürülmüştür (27,89). Nazal mukozada gelişen inflamasyon, alt solunum yollarında hiperreaktiviteyi tetikleyebilir; aynı şekilde bronşiyal inflamasyon da nazal mukozada yanıtı şiddetlendirebilir (120) Klinik olarak bu ilişki, nazal polipli hastalarda daha düşük

FEV_1 değerleri, daha sık astım atağı, yüksek AKT skor kaybı ve artmış inhaler kortikosteroid ihtiyacı ile kendini gösterir (121). Astım kontrolünün zayıf olduğu bireylerde nazal polip yükü genellikle fazladır; benzer şekilde, poliplerin çıkarılması veya kontrol altına alınması astım semptomlarında belirgin düzelme sağlar. Çalışmalar, nazal polip cerrahisi sonrası akciğer fonksiyonu ve astım kontrolünde sık anlamlı iyileşme gösterildiğini bildirmiştir (120). Bu bulgular, iki hastalığın birbirini karşılıklı olarak etkilediğini doğrular niteliktedir.

2.3.3 Klinik Etkileşim ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkiler

Nazal polipli astımlı hastalarda, yaşam kalitesi üzerindeki yük oldukça belirgindir. SNOT-22 skorları genellikle 50–65 arasında değişirken, AKT skorları 14–18 bandında kalmaktadır (112,113,121). Bu değerler, polipsiz astımlı hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha kötüdür. Nazal tıkanıklık, postnazal akıntı, hiposmi ve yüz basıncı gibi semptomlar yalnızca burun fonksiyonlarını değil, uyku kalitesini, iş gücünü ve psikososyal durumu da etkiler (119). Ayrıca bu hastalarda kronik hipoksiye bağlı olarak yorgunluk, dikkat azalması ve anksiyete oranlarında artış bildirilmiştir (121).

2.3.4 Biyobelirteçler: IgE, Eozinofil ve FeNO

Nazal polipli astımlı hastalarda sistemik inflamasyon düzeyini değerlendirmek için total IgE, periferik eozinofil sayısı ve FeNO) parametreleri kullanılmaktadır (122). Yüksek serum total IgE düzeyi (>100 IU/mL) ve eozinofili (>300 hücre/µL), Tip 2 inflamasyonu yansıtan biyobelirteçlerdir (1). FeNO, özellikle astımlı hastalarda hava yolu eozinofilik inflamasyonunun noninvazif göstergesidir. FeNO düzeyi ≥25-50 ppb olan nazal polipli astımlılarda, biyolojik tedaviye yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur (123).

2.3.5 Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri

Literatürde gerçek yaşam çalışmalarında nazal polipozis eşlik ettiği ağır astımı olup biyolojik ajan olarak omalizumab ve mepolizumab kullanan hastalarda kafa kafaya (head to head) yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bizim de bu çalışmadaki amacımız, 3.basamak merkezimizde ağır astım ve nazal polipozisi olan hastalarda Omalizumab ve Mepolizumab tedavilerinin nazal polip semptomları üzerindeki etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif, tek merkezli, kesitsel tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanmıştır. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Erişkin Alerji ve İmmunoloji Kliniğine 2022-2025 yılları arasında başvuran ve ağır astım nedeniyle biyolojik ajan olarak omalizumab veya mepolizumab tedavisi almış 674 hastanın dosya kayıtlarının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen bireyler astım ve nazal polip tanılı, gönüllü, 18 yaş üzeri, astım için en az 16 hafta Omalizumab ve/veya Mepolizumab kullanmış olan hastalar arasından seçilmiştir. Bu kriterleri karşılamayan hastalar araştırmanın dışında bırakılmıştır. Çalışmaya ağır astıma eşlik eden nazal polip tanısı alan 24 Omalizumab ve 27 Mepolizumab tedavisi almış olmak üzere 51 hasta dahil edilmiştir.

‘‘Nazal Polipli Ağır Astım hastalarında Omalizumab ve Mepolizumab’ın nazal polip semptomları üzerine etkinliğinin karşılaştırılması’’ konulu bu tez çalışması Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 2 No’lu Etik Kurul Başkanlığı’nın 19.02.2024 tarihli ve 70 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Hastaların takip dosyalarından retrospektif olarak demografik özellikleri, biyolojik ajan başlamadan önceki ve tedavi sırasındaki eozinofil ve bazofil içeren hemogram bilgileri, deri prick test sonuçları, Total IgE, Spesifik IgE, Solunum Fonksiyon Testleri, radyolojik verilerine ve uluslararası belirlenen semptom skorlamalarına (SNOT-22, nazal polip skoru ve Astım kontrol testi:0-16. 24. ve 52. Hafta olacak şekilde) verileri toplandı ve hastalara ait bu verilerin istatistiksel analizleri SPSS 29.00 (SPSS Inc) programı kullanılarak değerlendirildi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve ayrıca Q-Q histogram grafikleri ile incelendi. Normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin bağımsız iki grupta karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan

özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'in Kesin testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip özelliklerin ön test ve son test ölçek puanları arasında farklar Paired t testi ile ikiden fazla tekrarlı ölçümlerde ise Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA testi ile analiz yapıldı Normal dağılıma sahip özelliklerin ön test ve son test ölçek puanları arasında farklar Wilcoxon işaretli sıra testi ile ikiden fazla tekrarlı ölçümlerde ise farkları Friedman testi ile incelendi post hoc ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak incelendi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile, ikili (binary) değişkenler ile nicel değişkenler arasındaki korelasyon ise nokta çift serili korelasyon katsayısı (Point-biserial correlation coefficient) hesaplanarak incelendi. Korelasyon katsayısı 0.8-1 arasında ise çok güçlü ilişki, 0.6-0.8 arasında değerler alıyorsa güçlü ilişki, 0.4-0.6 arasında değerlerde ise orta şiddet ilişki 0.2-0.4 arasında ise de zayıf düzeyde ilişkiyi göstermektedir.

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Nitel değişkenler ise frekans ve yüzde ile sunuldu. Tüm istatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 24.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hipotezler çift yönlü ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda mepolizumab (n=27) ve omalizumab (n=24) tedavisi alan ağır astım ve nazal polibin eşlik ettiği hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yaş, astım süresi, sigara ve alkol kullanımı, inhaler kullanım durumu, evcil hayvan varlığı, nazal polip operasyon öyküsü, kronik rinosinüzit ve astım atak sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, atopik hastalık dışı ek hastalık varlığı mepolizumab grubunda %85,2, omalizumab grubuna %45,8 kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmuştur ($p=0,003$). Benzer şekilde, ek hastalık için ilaç kullanımı da mepolizumab grubunda %77,8 omalizumab grubu ilaç kullanımına %41,7 kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır ($p=0,008$). Atopi varlığı ise omalizumab grubunda %100 iken, mepolizumab grubunda %40,7 olarak gözlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Tablo-1 de çalışmaya katılan hastaların demografik verileri özetlenmiştir.

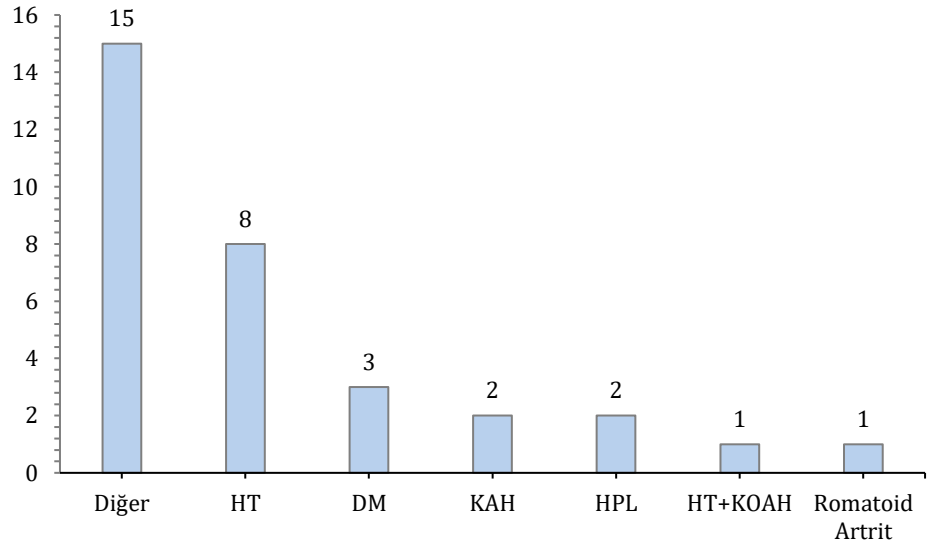
Tablo 1. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında hastaların demografik özellikleri

Değişken	Mepolizumab n(%)	Omalizumab n(%)	Toplam n(%)	p
Cinsiyet				
Kadın	16 (59.3)	19 (79.2)	35 (68.6)	0,126
Erkek	11 (40.7)	5 (20.8)	16 (31.4)	
Yaş *(ort±SS)*	47,93±10,01	45,58±12,26	46,82±11,08	0,457
Astım yaş*(ort±SS)*	34,44±10,79	36±12,98	35,15±11,78	0,642
Sigara				
Bırakmış	3 (11.1)	2 (8.3)	5 (9.8)	0,347
Var	1 (3.7)	4 (16.7)	5 (9.8)	
Yok	23 (85.2)	18 (75.0)	41 (80.4)	
Alkol Kull				
Var	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	….
Yok	27 (100.0)	24 (100.0)	51 (100.0)	
İnhaler Kullanım Durumu				
Var	27 (100.0)	24 (100.0)	51 (100.0)	…..
Yok	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Atopik Hastalık Dışı Ek Hastalık				
Var	23 (85.2)	11 (45.8)	34 (66.7)	**0,003**
Yok	4 (14.8)	13 (54.2)	17 (33.3)	
Otoimmün Hastalık				
Var	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	……
Yok	27 (100.0)	24 (100.0)	51 (100.0)	
Ek Hastalık				
Var	16 (59.3)	9 (37.5)	25 (49.0)	0,121
Yok	11 (40.7)	15 (62.5)	26 (51.0)	
Ek Hastalık İçin İlaç Kullanımı				
Var	21 (77.8)	10 (41.7)	31 (60.8)	**0,008**
Yok	6 (22.2)	14 (58.3)	20 (39.2)	
Evcil Hayvan				
Var	3 (11.1)	1 (4.2)	4 (7.8)	0,351
Yok	24 (88.9)	23 (95.8)	47 (92.2)	
Nazal Polip Operasyon Öyküsü				
Var	20 (74.1)	13 (54.2)	33 (64.7)	0,138
Yok	7 (25.9)	11 (45.8)	18 (35.3)	
Kronik Rinosinüzit				
Var	26 (96.3)	24 (100.0)	50 (98.0)	0,529
Yok	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	

Astım Atak Sıklığı				
Haftada 3	1 (3.7)	2 (8.3)	3 (5.9)	0,246
Haftada 1	1 (3.7)	1 (4.2)	2 (3.9)	
Ayda 3	16 (59.3)	19 (79.2)	35 (68.6)	
Ayda 1	6 (22.2)	2 (8.3)	8 (15.7)	
Yok	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (5.9)	
Biyolojik Ajan kullanım süresi (yıl) *(ort±SS)*	2,52±0,89	2,5±1,41	2,51±1,16	0,955
Atopi				
Var	11 (40.7)	24 (100.0)	35 (68.6)	**<0,001**
Yok	16 (59.3)	0 (0.0)	16 (31.4)	

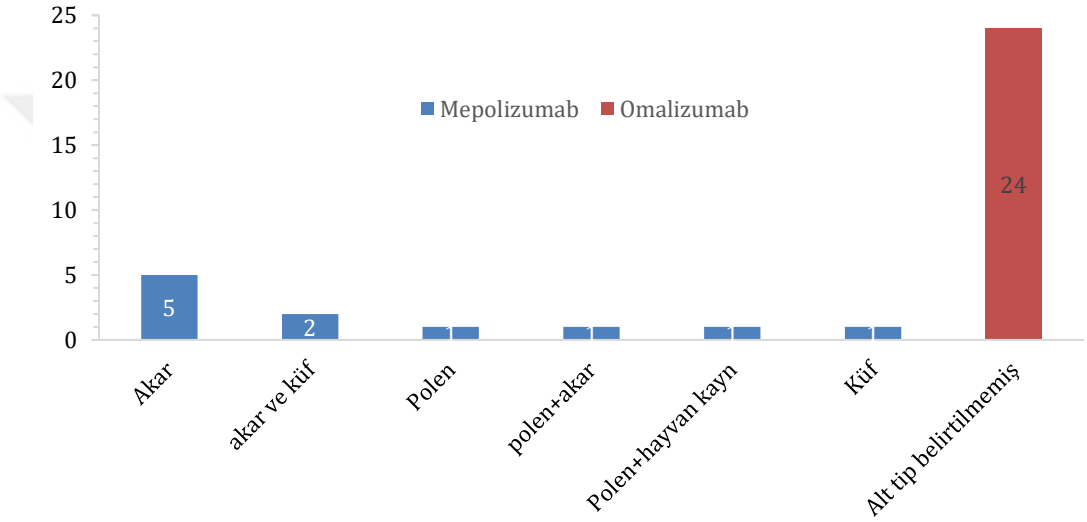
Kategorik değişkenler n(%) ile nicel değişkenler ort±SS olarak verildi.
***Kısatlmalar**: **SS**:standart sapma*

Ek hastalık açısından hastalarda hipertansiyon ve DM en sık rastanılan hastalıklar arasında saptanırken olguların ek hastalık dağılımları Şekil 1 de sunuldu. Diğer Hastalık grubunda Hepatosteatoz,Kalp yetmezliği, Osteoporoz, Asperger, Bronşektazi, Kronik Böbrek Hastalığı, Hipotiroidi, Serebrovasküler Hastalık, Gastrik reflü hastalıkları yer almıştır.



Şekil 1. Olguların ek hastalıklarının dağılımının bar grafiği

Atopi alerjenlerin gruplarda dağılımı Şekil 2 de bar grafiği ile verildi. Buna göre omalizumab grubunda 24 hastada alt tipi belirlenememiş pozitiflik görülürken mepolizumab grupta 5 olguda akar 2 olguda akar ve küf 1 er olguda da polen, polen + akar, polen + hayvan kaynaklı ve küf pozitifliğine rastlandı.



Şekil 2. Olguların atopi açısından aeroalerjen gruplarındaki dağılımının bar grafiği

Montelukast, tiotropium ve diğer ilaç kullanımı, Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında karşılaştırıldı. Her iki grupta da biyolojik tedavi öncesinde ve sırasında ek ilaç kullanımı sırasıyla %81,5 ve %83,3 olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,863).

Biyolojik tedavi öncesi hastane yatışı veya acil başvuru oranı mepolizumab grubunda %74,1 iken, omalizumab grubunda %91,7 idi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,100). Yan etki açısından değerlendirildiğinde yalnızca omalizumab grubunda 1(bir) olguda (%4,2) bulantı/kusma ve 1(bir) olguda baş ağrısı bildirilmiş olup, mepolizumab grubunda yan etki izlenmedi.

İnhaler kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili β2 agonist (LABA) kullanımı hem biyolojik tedavi öncesi hem de tedavi sırasında her iki grupta da %100 idi. Montelukast kullanımı ise mepolizumab grubunda biyolojik tedavi öncesinde %70,4, tedavi sırasında %74,1 iken; omalizumab grubunda sırasıyla %91,7 ve %95,8 oranında olup, bu fark her iki zaman noktasında da istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,048 ve p=0,033). Tiotropium kullanımı ise gruplar arasında biyolojik tedavi öncesinde (mepolizumab %18,5 vs omalizumab %20,8; p=0,556) ve tedavi sırasında (mepolizumab %14,8 vs %16,7; p=0,578) benzer bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında Montelukast, tiotropium ve diğer ilaç kullanımı karşılaştırılması

İlaç ve Zaman Noktası	**Mepolizumab (n=27) n(%)**	**Omalizumab (n=24) n(%)**	**p**
Biyolojik ajan öncesi hastane yatışı veya acil başvurusu	20 (74,1)	22 (91,7)	0,100
Biyolojik ajan sırasında yan etki			
Bulantı/kusma	0 (0,0)	1 (4,2)	0,324
Baş ağrısı	0 (0,0)	1 (4,2)	
Yok	27 (100,0)	22 (91,7)	
İnhaler kortikosteroid			
Biyolojik ajan öncesi	27 (100,0)	24 (100,0)	….
Biyolojik ajan kullanımı sırasında	27 (100,0)	24 (100,0)	….
LABA(Uzun etkili β_2-agonist)			
Biyolojik ajan öncesi	27 (100,0)	24 (100,0)	….
Biyolojik ajan kullanımı sırasında	27 (100,0)	24 (100,0)	….
Montelukast			
Biyolojik ajan öncesi	19 (70,4)	22 (91,7)	**0,048**
Biyolojik ajan kullanımı sırasında	20 (74,1)	23 (95,8)	**0,033**
Tiotropium			
Biyolojik ajan öncesi	5 (18,5)	5 (20,8)	0,556
Biyolojik ajan kullanımı sırasında	4 (14,8)	4 (16,7)	0,578

p değeri Pearson Ki kare testiden elde edildi

Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında labaratuar değerlerinin gruplar arasında öncesi ve 16. Hafta değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında sedimentasyon, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), hemoglobin (HGB), ortalama

eritrosit hacmi (MCV), trombosit sayısı (PLT), c-reaktif protein (CRP), total immungloblin-E (IgE) düzeyleri açısından başlangıçta anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi süresince bu parametrelerde belirgin bir değişiklik izlenmedi.

Eozinofil (EOS) düzeyleri başlangıçta mepolizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (0,79±0,49 10^9/L vs 0,45±0,35 10^9/L; $p=0,014$) ve 16. haftada mepolizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edildi. (0,16±0,18 10^9/L; $p<0,001$), Benzer olarak omalizumab grubunda da öncesi EOS değerine 0,45±0,35 10^9/L kıyasla 16. Hafta da 0,39±0,40 10^9/L istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0,037$). Gruplar arası karşılaştırmada 16. haftada da EOS düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,013$).

Bazofil (BAS) düzeyleri başlangıçta mepolizumab 0,06±0,03 10^9/L grubunda omalizumab grubuna 0,04±0,02 10^9/L kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerde saptandı ($p=0,038$). Ayrıca tedavi süresince mepolizumab grubunda bazofil (BAS) değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p<0,001$).

Diğer hematolojik parametreler (WBC, NEU, LYM, HGB, MCV, PLT) ve total IgE düzeylerinde gruplar arasında veya zaman içinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında laboratuar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	**Mepolizumab (Ort ± SS)**	**Omalizumab (Ort ± SS)**	p1
Sedimentasyon – Öncesi	12 ± 9 mm/h	18 ± 17 mm/h	0,105
CRP – Öncesi	4,1 ± 5,2 mg/L	4,3 ± 4,8 mg/L	0,891
WBC – Öncesi	8,07 ± 1,80 10^9/L	7,59 ± 2,07 10^9/L	0,405
WBC – 16. hafta	7,73 ± 2,21 10^9/L	7,93 ± 2,19 10^9/L	0,764
p2	0,617	0,726	
NEU – Öncesi	4,56 ± 2,14 10^9/L	4,17 ± 1,30 10^9/L	0,468
NEU – 16. hafta	4,24 ± 1,38 10^9/L	4,62 ± 1,77 10^9/L	0,420
p2	0,547	0,309	
EOS – Öncesi	0,79 ± 0,49 10^9/L	0,45 ± 0,35 10^9/L	**0,014**
EOS – 16. hafta	0,16 ± 0,18 10^9/L	0,39 ± 0,40 10^9/L	**0,013**
p2	**<0,001**	**0,037**	
BAS – Öncesi	0,06 ± 0,03 10^9/L	0,04 ± 0,02 10^9/L	**0,038**
BAS – 16. hafta	0,04 ± 0,02 10^9/L	0,04 ± 0,03 10^9/L	0,428
p2	**<0,001**	0,579	
LYM – Öncesi	2,51 ± 0,67 10^9/L	2,38 ± 0,71 10^9/L	0,544
LYM – 16. hafta	2,65 ± 1,10 10^9/L	2,30 ± 0,72 10^9/L	0,212
p2	0,390	0,154	
HGB – Öncesi	13,74 ± 2,09 g/dl	13,14 ± 1,52 g/dl	0,280
HGB – 16. hafta	13,28 ± 2,88 g/dl	12,87 ± 1,89 g/dl	0,571
p2	0,279	0,829	
MCV – Öncesi	84,82 ± 5,31 fL	82,60 ± 7,20 fL	0,229
MCV – 16. hafta	84,94 ± 4,51 fL	81,97 ± 7,18 fL	0,090
p2	0,863	0,763	
PLT – Öncesi	313,92 ± 69,52 10^9/L	282,81 ± 61,68 10^9/L	0,116
PLT – 16. hafta	299,23 ± 62,56 10^9/L	294,52 ± 74,74 10^9/L	0,815
p2	0,066	0,740	
Total IgE – Öncesi	388,36 ± 559,94 IU/mL	348,07 ± 311,68 IU/mL	0,764
Total IgE – 16. hafta	414,10 ± 692,82 IU/mL	407,30 ± 295,67 IU/mL	0,978
p2	0,890	0,846	

Kısaltmalar: *WBC:beyaz küre sayısı, NEU:nötrofil, EOS:eozinofil, BAS:bazofil, LYM:lenfosit, HGB:hemoglobin, MCV:eritrosit PLT:trombosit sayısı CRP:c-reaktif protein, IgE:immungloblin-E*

p1 değeri Student T testinden, p2 değeri Eşleştirilmiş gruplar t (paired t test) ya da Wilcoxon işaretli sıralar testi testinden elde edildi. SS: standart sapma

Mepolizumab ve Omalizumab tedavisi kullanımından sonra tekrarlayan ölçümlerdeki atak sayılarındaki azalmanın, AKT skorlarındaki artmanın ve SNOT 22 skorundaki azalmaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu belirlendi ($p<0,001$)

bulundu. Yapılan post hoc test analizlerinde Mepolizumab tedavisinde biyolojik ajan öncesi atak sayısının 16., 24. ve 52. haftada azalmasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0,05$). Bunlara ek 16. hafta ile karşılaştırıldığında 52. haftadaki atak sayısındaki azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ($p<0,05$). Omalizumab tedavisinde biyolojik ajan öncesi atak sayısının 16., 24. ve 52. haftada azalmasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0,05$). 16., 24. ve 52. haftada atak sayılarının ise benzer değerlerde olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlanılmadığı tespit edildi.

Mepolizumab ve Omalizumab grubunda tekrarlı ölçümlerde yapılan post hoc analiz sonucunda, Biyolojik ajan öncesine AKT skorlarında 16., 24. ve 52. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p <0.05$). 16. hafta ile 24. hafta arasında anlamlı bir fark bulunmazken, 24. hafta ile 52. hafta da benzer düzeyde seyretmiştir. Buna karşın 16. hafta ile 52. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Mepolizumab ve Omalizumab grubunda birbirine benzer olarak biyolojik tedavi sürecinde AKT, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde yükselmiş; artış 16. haftada başlamış, 24. haftada sürmüş ve 52. haftada en yüksek seviyeye ulaşarak istikrarlı ve kalıcı bir iyileşme eğilimi göstermiştir.

Mepolizumab grubunda SNOT-22 skorları için tekrarlı ölçümlerde yapılan post hoc analizde, biyolojik ajan öncesine göre 16., 24. ve 52. haftalarda SNOT-22 skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). Ayrıca 16. hafta ile 24. hafta ve 52. hafta arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna karşın 24. hafta ile 52. hafta arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, yani iyileşme 24. haftada elde edilip 52. haftaya kadar korunmuştur

Omalizumab grubunda biyolojik ajan öncesinde ortalama SNOT-22 skoru 55,38 iken, tedavi ile 16. haftada 39,83'e, 24. haftada 34,21'e ve 52. haftada 29,17'ye düşmüştür. 24. ve 52. haftalar arasında SNOT-22 skorları benzer değerde iken diğer tüm zamanlar arasında artışlarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p <0 .05$). Biyolojik tedaviyle SNOT-22 skorlarında başlangıca kıyasla anlamlı iyileşme elde edilmiştir.

İyileşme 16. haftadan itibaren başlamış, 24. haftada artmış ve 52. haftada korunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında Atak sayısı, AKT ve SNOT-22 skor değerlerinin tekrarlı ölçümlerinin incelenmesi

Parametre	**Mepolizumab (Ort±SS)**	**Omalizumab (Ort±SS)**	**p1**
Aylık atak sayısı			
Biyolojik ajan öncesi	^{A}2,37 ± 1,08	^{A} 2,42 ± 0,72	0,760
16. hafta	^{B} 0,74 ± 0,81	^{C} 0,67 ± 0,56	0,992
24. hafta (6. ay)	^{BC}0,26 ± 0,53	^{C} 0,29 ± 0,46	0,636
52. hafta (1. yıl)	^{C}0,04 ± 0,19	^{C} 0,17 ± 0,38	0,124
p2	**<0,001**	**<0,001**	
AKT(Astım Kontrol Test) skoru			
Biyolojik ajan öncesi	16,56 ± 2,08 ^{A}	14,67 ± 1,52 ^{A}	**0,001**
16. hafta	20,85 ± 2,16 ^{B}	19,58 ± 1,53 ^{B}	0,079
24. hafta (6. ay)	22,00 ± 1,92 ^{BC}	21,29 ± 2,05 ^{BC}	0,346
52. hafta (1. yıl)	23,70 ± 1,30 ^{C}	22,50 ± 1,93 ^{C}	**0,022**
p2	**<0,001**	**<0,001**	
SNOT-22(Sinonasal Outcome test) skoru			
Biyolojik ajan öncesi	59,19 ± 4,21 ^{A}	55,38 ± 5,78 ^{A}	**0,009**
16. hafta	41,07 ± 7,03 ^{B}	39,83 ± 4,78 ^{B}	0,226
24. hafta (6. ay)	33,07 ± 6,20 ^{C}	34,21 ± 6,51 ^{BC}	0,314
52. hafta (1. yıl)	26,00 ± 5,68 ^{C}	29,17 ± 7,15 ^{C}	0,104
p2	**<0,001**	**<0,001**	

p1 Mann Whitney U testinden, p2 Friedman testinden elde edildi. Sütunlarda yer alan üst indislerde (^{A,B,C}) farklı harflerin yer aldığı değerleri Bonferroni düzeltmeli post hoc testine göre istatistiksel anlamlılığı (p<0,05) ifade etmektedir.

Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında Atak sayısı, AKT ve SNOT-22 skorlarına göre oluşturulan kategorilerin dağılımları incelendi. Başlangıçta her iki grupta da tam kontrollü hasta bulunmazken, mepolizumab grubunda olguların %88,9'u kontrolsüz, %11,1'i kısmi kontrollüydü; omalizumab grubunda ise tüm olgular kontrolsüz astım kategorisindeydi (p=0,092). On altıncı haftada mepolizumab grubunda %11,1 tam kontrol sağlanırken, omalizumab grubunda tam kontrollü olgu saptanmadı (p=0,108). Yirmi dördüncü haftada mepolizumab grubunda kontrolsüz hasta bulunmazken

%22,2'sinde tam kontrol elde edildi; omalizumab grubunda ise kontrolsüz hasta oranı %16,7 olup yalnızca %4,2'sinde tam kontrol sağlandı. Bu dönemde gruplardaki arasındaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (p=0,023). Mepolizumab grubunda tam kontrol görülme oranı omalizumab grubunda ise kontrolsüz görülme oranı anlamlı düzeyde yüksekti.

SNOT-22 skorları açısından değerlendirildiğinde, başlangıçta her iki grupta da ağır kategoride olgular çoğunluktaydı (mepolizumab %96,3; omalizumab %87,5; p=0,261). On altıncı haftada her iki grupta da ağır kategoride olgu kalmadı; hastaların büyük çoğunluğu orta düzeyde semptomlara sahipti. Yirmi dördüncü haftada mepolizumab grubunda %96,3 orta, %3,7 ağır; omalizumab grubunda ise tüm olgular orta düzeydeydi (p=0,275). Elli ikinci haftada her iki grupta da ağır kategoride hasta bulunmazken, mepolizumab grubunda %14,8 hafif ve %85,2 orta; omalizumab grubunda %25 hafif ve %75 orta düzeyde semptom saptandı (p=0,287) (Tablo 5).

Tablo 5. Omalizumab ve Mepolizumab gruplarında AKT ve SNOT-22 kategorilerinin tekrarlı ölçümlerinin incelenmesi

	Mepolizumab n (%)	**Omalizumab n (%)**	**p**
Başlangıç AKT			
Kontrolsüz	24 (88,9)	24 (100,0)	0,092
Kısmi kontrol	3 (11,1)	0 (0,0)	
Tam kontrol	0 (0,0)	0 (0,0)	
16. hft AKT			
Kontrolsüz	5 (18,5)	9 (37,5)	0,108
Kısmi kontrol	19 (70,4)	15 (62,5)	
Tam kontrol	3 (11,1)	0 (0,0)	
24. hft AKT			
Kontrolsüz	0 (0,0)	4 (16,7)	**0,023**
Kısmi kontrol	21 (77,8)	19 (79,2)	
Tam kontrol	6 (22,2)	1 (4,2)	
52. hft AKT			
Kontrolsüz	0 (0,0)	2 (8,3)	0,153
Kısmi kontrol	18 (66,7)	18 (75,0)	
Tam kontrol	9 (33,3)	4 (16,7)	
Başlangıç SNOT 22			
Hafif	0 (0,0)	0 (0,0)	0,261
Orta	1 (3,7)	3 (12,5)	
Ağır	26 (96,3)	21 (87,5)	
16. hft SNOT 22			
Hafif	2 (7,4)	0 (0,0)	0,529
Orta	25 (92,6)	24 (100,0)	
Ağır	0 (0,0)	0 (0,0)	
24. hft SNOT 22			
Hafif	0 (0,0)	0 (0,0)	0,275
Orta	26 (96,3)	24 (100,0)	
Ağır	1 (3,7)	0 (0,0)	
52. hft SNOT 22			
Hafif	4 (14,8)	6 (25,0)	0,287
Orta	23 (85,2)	18 (75,0)	
Ağır	0 (0,0)	0 (0,0)	

p değeri Pearson Ki kare yada Fisher'in Exact testinden elde edildi

Başlangıçta FEV1 ve FVC değerleri açısından mepolizumab ve omalizumab grupları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Tedavi süresince her iki grupta da FEV1 ve FVC değerleri incelendiğinde; 3. ayda omalizumab grubunda FEV1/FVC 85,3±7,8

mepolizumab grubunda FEV1/FVC oranına 74,1±10,2 kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerde olduğu tespit edildi (p=0,037) (Tablo 6).

Tablo 6. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında SFT değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	**Mepolizumab ort±ss**	**Omalizumab ort±ss**	**p**
FEV1			
Bazal	2,13 ± 0,96	2,56 ± 0,78	0,143
3. Ay	2,87 ± 1,26	3,10 ± 1,05	0,725
24. Hafta/6. Ay	2,30 ± 0,78	2,90 ± 0,31	0,337
52. Hafta/1 Yıl	2,11 ± 0,61	2,86 ± 0,85	0,417
FVC			
Bazal	3,09 ± 1,12	3,31 ± 0,76	0,501
3. Ay	3,84 ± 1,51	3,45 ± 0,90	0,594
24. Hafta/6. Ay	3,22 ± 1,00	3,74 ± 0,21	0,502
52. Hafta/1 Yıl	3,69 ± 0,67	3,56 ± 0,47	0,849
FEV1/FVC (%)			
Bazal	70,43 ± 13,60	78,06 ± 10,06	0,055
3. Ay	74,11 ± 10,15	85,28 ± 7,84	**0,037**
24. Hafta/6. Ay	70,83 ± 7,25	78,05 ± 12,80	0,295
52. Hafta/1 Yıl	56,65 ± 6,15	79,50 ± 13,44	0,160

p değeri Student t testinden elde edildi.

Hem mepolizumab hem de omalizumab grubunda; her iki tarafta da biyolojik tedavi öncesine kıyasla 52. haftada nazal polip skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme olduğu gözlendi (p<0,001).

Gruplar arasında karşılaştırmalar incelendiğinde Sağ tarafta başlangıç değerleri mepolizumab grubunda 2,89±0,64, omalizumab grubunda 2,70±0,56 iken; 52. haftada mepolizumab 1,48±0,75 iken omalizumab grubunda 1,33±0,82 değerleri kaydedildi, farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (p>0,05). Sol tarafta başlangıç değerleri mepolizumab grubunda 2,89±0,70 omalizumab grubunda 2,74±0,62 iken; 52. haftada sırasıyla mepolizumab 1,63±0,84 iken omalizumab grubunda 1,46±0,88 farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görüldü görüldü (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Mepolizumab ve Omalizumab gruplarında nazal polip skorlarının başlangıç ve 52. hafta değerlerinin karşılaştırılması

Taraf	**Mepolizumab ort±ss**	**Omalizumab ort±ss**	**p1**
Sağ			
Biyolojik ajan öncesi	2,89 ± 0,64	2,70 ± 0,56	0,265
52. hafta	1,48 ± 0,75	1,33 ± 0,82	0,503
p2	**<0,001**	**<0,001**	
Sol			
Biyolojik ajan öncesi	2,89 ± 0,70	2,74 ± 0,62	0,430
52. hafta	1,63 ± 0,84	1,46 ± 0,88	0,481
p2	**<0,001**	**<0,001**	

p1 değeri Student t testinden, p2 değeri Eşleştirilmiş gruplar t (paired t test) ya da Wilcoxon işaretli sıralar testi testinden elde edildi. SS: standart sapma

Mepolizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin AKT değerleri arasındaki ilişkiler incelendi. Biyolojik tedavi öncesi AKT skorları ile 16. hafta AKT skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0,498, p=0,008). Ayrıca AKT skorlarının 16. ve 24. hafta arasında pozitif yönde güçlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi (r=0,834, p<0,001). Biyolojik tedavi öncesi AKT skorları ile total IgE farkı arasında negatif yönde güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=-0,687, p=0,041). Biyolojik tedavi öncesi AKT skorlarındaki artış total IgE farkında azalışa neden olacaktır.

Diğer parametreler ile AKT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanılmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Mepolizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin AKT değerleri arasındaki ilişki

		AKT 16.hf	AKT 24.hf	AKT 52.hf	fev1/fvcfark 3ay	fev1fvcartış	TotalıgE_fark	EOS fark	BAS fark
AKT Biyolojik ajan öncesi	r	0,498	0,269	0,049	-0,261	-0,162	-0,687	-0,036	0,146
	p	**0,008**	0,174	0,808	0,328	0,55	**0,041**	0,871	0,487
	n	27	27	27	16	16	9	23	25
AKT 16.hf	r	1	0,834	0,286	0,414	0,083	-0,491	-0,354	-0,156
	p		**<0,001**	0,148	0,111	0,759	0,179	0,098	0,457
	n		27	27	16	16	9	23	25
AKT 24.hf	r		1	0,34	0,358	0,062	-0,395	-0,268	-0,171
	p			0,083	0,173	0,819	0,292	0,216	0,414
	n			27	16	16	9	23	25
AKT 52.hf	r			1	0,212	-0,029	0,352	-0,299	-0,176
	p				0,43	0,916	0,353	0,166	0,399
	n				16	16	9	23	25
fev1/fvcfark 3ay	r				1	0,603	*	-0,164	-0,286
	p					**0,013**	.	0,593	0,302
	n					16	5	13	15
fev1/fvcartış	r					1	.d	-0,282	-0,209
	p						0	0,351	0,454
	n						5	13	15

Total ıgE fark	r						1	-0,089	0,308
	p							0,833	0,42
	n							8	9
EOS fark	r							1	0,365
	p								0,087
	n								23

*r:Pearson korelasyon katsayısı, n kişi sayısı * hesaplama yapılamadı*

Biyolojik tedavi öncesi AKT skorları ile 16. hafta (r=0,423, p=0,039) ve 24. hafta AKT skorları (r=0,394, p=0,047) arasında pozitif yönde orta düzey istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edildi. Tedavi sürecinde AKT skorları birbirleriyle güçlü korelasyonlar gösterdiği görüldü (16. ve 24. Hafta arasında: r=0,802, p<0,001; 24. ve 52. Hafta arasında: r=0,695, p<0,001).

52. hafta AKT skorları ile bazofil farkı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir korelasyon bulundu (r=0,471, p=0,048).

Total IgE farkı ile bazofil farkı arasında ise negatif yönde güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi (r=-0,746, p=0,034).

Eozinofil farkı ile bazofil farkı arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir ilişki saptandı (r=0,466, p=0,048).

Diğer değişkenler ile AKT skorları veya fonksiyonel parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Omalizumab grubunda Eozinofil ve Bazofil değerlerindeki değişimin SNOT-22 ve AKT değerleri arasındaki ilişki

		AKT 16.hf	AKT 24.hf	AKT 52.hf	fev1/fvc fark3ay	fev1/fvc artış	TotalıgE fark16	EOS fark 10^9/ L	BAS fark 10^9/ L
AKT Biyolojik ajan öncesi	r	0,423	0,394	-0,133	0,044	*	0,534	0,061	-0,362
	p	**0,039**	**0,047**	0,536	0,943		0,138	0,810	0,140
	n	24	24	24	5	5	9	18	18
AKT 16.hf	r		0,802	0,485	0,478	*	0,435	-0,009	0,209
	p		**<0,001**	**0,016**	0,416		0,242	0,972	0,404
	n		24	24	5	5	9	18	18
AKT 24.hf	r			0,695	0,219	*	-0,029	-0,088	0,152
	p			<**0,001**	0,724		0,940	0,728	0,547
	n			24	5	5	9	18	18
AKT 52.hf	r				-0,077	*	-0,351	0,011	0,471
	p				0,902		0,355	0,965	**0,048**
	n				5	5	9	18	18
fev1fvcfark 3ay	r						*	-0,458	-0,051
	p							0,542	0,949
	n						1	4	4
fev1fvcartış	r							*	*
	p								
	n							4	4
TotalıgE_fa rk16	r							0,154	-0,746
	p							0,715	**0,034**
	n							8	8
EOSfark	r								0,466
	p								**0,048**
	n								18

*r:Pearson korelasyon katsayısı, n kişi sayısı * hesaplama yapılamadı*

Mepolizumab grubunda SNOT-22 skorları ile FEV1/FVC değişimi arasındaki korelasyon incelendiğinde, SNOT-22 skorları 16. , 24. ve 52. haftalarda orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişkiler saptandı (16. hafta: r=-0,565, p=0,023 ,

24. hafta: r=-0,548, p=0,028 ve 52. haftada: r=-0,491, p=0,053), ise sınırda anlamlı bir negatif korelasyon gözlendi). Bu bulgu, FEV1/FVC oranındaki artışın SNOT-22 skorlarındaki düşüş ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

FEV1/FVC artışı veya azalışı ile SNOT-22 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). Benzer şekilde, total IgE farkı, eozinofil (EOS) farkı ve bazofil (BAS) farkı ile SNOT-22 skorları arasında da anlamlı korelasyon gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Mepolizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin SNOT -22 değerleri arasındaki ilişki

		SNOT22 Biyolojik ajan öncesi	SNOT22 16.hf	SNOT22 24.hf	SNOT22 52.hf
fev1/fvcfark 3ay	r	-0,322	-0,565	-0,548	-0,491
	p	0,224	**0,023**	**0,028**	**0,048**
	n	16	16	16	16
fev1/fvc artış-azalış	r	-0,288	-0,240	-0,327	-0,381
	p	0,279	0,370	0,216	0,145
	n	16	16	16	16
Total ıgE fark	r	-0,229	-0,362	-0,068	-0,116
	p	0,554	0,339	0,861	0,767
	n	9	9	9	9
EOSfark	r	0,017	0,285	0,197	0,319
	p	0,939	0,187	0,366	0,138
	n	23	23	23	23
BASfark	r	0,078	0,289	0,303	0,254
	p	0,710	0,161	0,141	0,221
	n	25	25	25	25

*r:Pearson korelasyon katsayısı, n kişi sayısı * hesaplama yapılamadı*

Omalizumab grubunda SNOT-22 skorları ile FEV1/FVC değişimi arasında, Total IgE farkı, eozinofil (EOS) farkı ve bazofil (BAS) farkı ile SNOT-22 skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyonlara rastlanmadı (p>0,05).

Omalizumab grubunda biyobelirteçlerdeki değişimlerin ve FEV1/FVC oranındaki artışın SNOT-22 skorları ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Omalizumab grubunda eozinofil ve bazofil değerlerindeki değişimin SNOT -22 değerleri arasındaki ilişki

		SNOT22 Biyolojik ajan öncesi	SNOT22 16.hf	SNOT22 24.hf	SNOT22 52.hf
fev1fvc fark 3ay	r	0,357	0,567	0,535	0,612
	p	0,555	0,319	0,353	0,273
	n	5	5	5	5
fev1fvc artış	r	*	*	*	*
	p				
	n	5	5	5	5
Total ıgE_ fark16	r	-0,390	-0,210	0,140	0,401
	p	0,299	0,588	0,719	0,284
	n	9	9	9	9
EOSfark	r	-0,147	0,026	0,242	0,202
	p	0,560	0,919	0,333	0,422
	n	18	18	18	18
BASfark	r	0,280	0,043	0,122	-0,050
	p	0,260	0,867	0,629	0,843
	n	18	18	18	18

*r:Pearson korelasyon katsayısı, n kişi sayısı * hesaplama yapılamadı*

5.TARTIŞMA

Çalışmamız her iki biyolojik ajanın da astım kontrolü, solunum fonksiyon testleri, ve astım semptom skorları üzerine nazal polip varlığı da olsa astım yükünde anlamlı düzelme saptandığını göstermiş ve gruplar arasında genel olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte, her iki ajan da klinik olarak doğru hasta seçildiğinde hem nazal polip semptomlarında hem de astım semptomlarında belirgin iyileşme sağladığını göstermiş, elde edilen sonuçlar, 52 haftalık tedavi süresi sonunda astım kontrolünün arttığını, nazal polip yükünün azaldığını, semptom skorlarının düştüğünü ve yaşam kalitesinin anlamlı biçimde iyileştiğini göstermiştir.

Çalışmamıza toplam 51 hasta dâhil edilmiştir; bunların 27'si Mepolizumab, 24'ü ise Omalizumab tedavisi almıştır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, hastalık süresi ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ortalama yaş Mepolizumab grubunda 45,7±9,4 yıl, Omalizumab grubunda ise 44,8±8,9 yıl olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımında, Mepolizumab grubunda %52 hasta kadın iken, Omalizumab grubunda ise %58'i kadından oluşmaktaydı. Bu benzerlik, iki tedavi grubunun başlangıç özellikleri bakımından homojen olduğunu ve tedaviye verilen yanıt farklarının demografik farklılıklardan değil, biyolojik ajanların etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. Bu demografik yapı, literatürdeki büyük ölçekli çalışmalarda bildirilen hasta profilleriyle benzerlik göstermektedir (112,124). Her iki çalışmada da ortalama yaş 45–46 yıl olup, cinsiyet dağılımı kadın ağırlıklıdır. Bizim popülasyonumuz bu açıdan oldukça benzer özellikler taşımaktadır.

Hastalık süresi bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır (Mepolizumab: 9,2±4,1 yıl; Omalizumab: 8,7±3,9 yıl). Bu durum, tedavi yanıtlarının hastalık süresinden bağımsız biçimde ortaya çıktığını göstermektedir. Aspirin duyarlılığı (AERD) oranı her iki grupta da benzer düzeydedir (Mepolizumab %18, Omalizumab %21). Literatürde AERD varlığının hastalık ciddiyetini artırdığı ve polip nüksüyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (125,126). Bizim çalışmamızda bu fenotipik farklılığa rağmen 52 haftalık

izlem sonunda her iki biyolojik ajanla da anlamlı iyileşme sağlanması, biyolojik ajan tedavilerin AERD'li olgularda dahi etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmekle beraber daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalar ile hipotezimizin desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Astım kontrolünü değerlendiren AKT skorları, 0. haftaya kıyasla 16. haftada anlamlı artış göstermiş, bu artış 24. haftada sürmüş ve 52. haftada istatistiksel olarak en yüksek düzeye ulaşmıştır. Bu bulgu, her iki biyolojik tedavinin hastalık kontrolünü kademeli ve sürdürülebilir biçimde iyileştirdiğini göstermektedir. Çalışmamızda 52. hafta sonunda ortalama AKT skorundaki artış, Mepolizumab grubunda 5,8±1,4 iken Omalizumab grubunda 6,1±1,2 puan olarak hesaplanmıştır. Benzer sonuçlar Hanania ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiş ve bu araştırmada Omalizumab tedavisiyle AKT skorunda ortalama 6 puanlık artış rapor edilmiştir (26). FitzGerald ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da AKT skorunda ortalama 5,5 puanlık artış gösterilmiş olup, bu bulgular bizim verilerimizle büyük ölçüde paraleldir (127). Bu sonuçlar doğrultusunda biyolojik ajan tedavilerinin doğru hasta grubunda doğru zamanda başlamanın hastaların semptom kontrolünü sağladığı gerçeğini bir kez daha göstermiştir.

AKT skorundaki artışın zamana bağlı eğrisi incelendiğinde, özellikle 16. haftadan itibaren anlamlı farkın ortaya çıkması, biyolojik tedavilerin etki başlangıcının kademeli olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, Bachert ve arkadaşlarının çalışmasında da vurgulanmıştır; araştırmacılar 16. haftadan itibaren klinik skorların anlamlı biçimde düzelmeye başladığını, ancak maksimum etkinliğin 1. yıl sonunda görüldüğünü bildirmiştir (124). Bizim de çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastalar 52.haftanın sonunda AKT açısından kontrol düzeyine ulaşmışlardı.

Astım alevlenme sıklığı da tedavi süresince önemli ölçüde azalmıştır. Çalışmamızda, 0. haftada yıllık ortalama atak sayısı Mepolizumab grubunda 3,1, Omalizumab grubunda ise 2,8 olarak kaydedilmişken; 52. haftada bu değerler sırasıyla 1,2 ve 1,0'a düşmüştür ($p<0.001$). Literatürdeki benzer bulgular FitzGerald ve arkadaşlarının çalışmasında da rapor edilmiştir ve bu araştırmada Mepolizumab

tedavisiyle yıllık atak sıklığında %50 azalma bildirilmiştir (127). Humbert ve arkadaşlarının çalışmasında da Omalizumab tedavisi sonrası alevlenme oranında %55 azalma görülmüştür (128). Çalışmamızda bulduğumuz bu bulgular da biyolojik ajan tedavilerinin astımlı hastalarda belirgin şekilde astım ataklarını azalttığını bir kez daha göstermiştir. Ayrıca astım alevlenme sıklığı ile AKT skorları arasında negatif korelasyon saptanmıştır; yani astım kontrolü arttıkça atak sayısı azalmıştır. Bu ilişkiyi destekleyen benzer bir gözlem, Price ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli gözlemsel çalışmada bildirilmiş; bu çalışmada AKT artışı ile yıllık alevlenme oranı arasında güçlü negatif korelasyon (r=-0.62) bulunmuştur (129). Literatüre benzer bir şekilde bulgularımız göstermiştir ki hem omalizumab hem de mepolizumab tedavisi nazal polipten bağımsız olarak hastalarda hem astım kontrolü sağlamış hem de atak sayısını belirgin bir şekilde azaltmıştır.

Çalışmamızda solunum fonksiyonlarını değerlendiren FEV_1 değerleri tedavi süresince anlamlı biçimde artmıştır. Başlangıçta %71,2±9,5 olan ortalama FEV_1, 52. haftada %82,6±8,9'a yükselmiştir. Artış özellikle 24. haftadan itibaren belirginleşmiş ve 52. haftada en yüksek düzeye ulaşmıştır. Mepolizumab grubunda artış ortalama %10,7, Omalizumab grubunda %9,8 olarak kaydedilmiştir. Gruplar arası fark anlamlı olmamakla birlikte, her iki tedavi de klinik açıdan önemli iyileşme sağlamıştır. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiş ve literatürdeki benzerlikle çalışmamızda biyolojik ajanların akciğer fonksiyonlarında da artışı sağladığı gösterilmiştir (114,130). FEV_1 artışının özellikle 24. hafta sonrasında hızlanması, biyolojik ajanların bronşiyal inflamasyon üzerindeki etkisinin kademeli geliştiğini düşündürmektedir. Bu mekanizmayı destekleyen bir çalışma Laviolette ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (131). Araştırmacılar, Mepolizumab tedavisinin 16. haftadan itibaren eozinofil infiltrasyonunu anlamlı olarak azalttığını, ancak mukozal yeniden yapılanmanın (remodeling) daha geç düzeldiğini bildirmiştir. Bu nedenle bizim de çalışmamızda biyolojik ajanlarla akciğer fonksiyonlarında 24.haftadan itibaren daha fazla iyileşme sağlanması bu mekanizma ile açıklanabilir.

SNOT-22 skorları da tedavi süresince anlamlı biçimde azalmıştır. Başlangıçta 55,4±11,2 olan ortalama skor, 52. haftada 26,8±9,6'ya düşmüştür ($p<0.001$).

Mepolizumab grubunda başlangıç değeri 56,1±10,8 iken 52. hafta sonunda 27,4±8,9'a gerilemiş; Omalizumab grubunda ise 54,6±11,6'dan 26,2±9,1'e düşmüştür. Bu sonuçlar, her iki biyolojik ajanın semptom yükünü yaklaşık %50 oranında azalttığını göstermektedir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, Omalizumab grubundaki düşüşün bir miktar daha belirgin olması, alerjik fenotipteki nazal inflamasyonun IgE aracılı yanıt üzerinden daha hızlı baskılanmasıyla ilişkili olabilir (112,132).

SNOT-22 ile AKT skorları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.48$, $p<0.01$). Yani astım kontrolü arttıkça nazal semptom yükü azalmıştır. Bu ilişki, alt ve üst solunum yolları arasında yalnızca anatomik değil, aynı zamanda biyokimyasal düzeyde güçlü bir bağ bulunduğunu göstermektedir. "United airway" kavramı da bu bağlantıyı açıklar: tip 2 inflamasyonun sistemik düzeyde baskılanmasıyla hem bronşiyal inflamasyon hem nazal mukozal ödem eşzamanlı olarak azalır (27,133). Bu bulgular, biyolojik tedavilerin yalnızca alt solunum yollarını değil, üst solunum yollarını da kapsayan bütüncül bir etki oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle nazal semptomlardaki gerileme ile akciğer fonksiyonlarındaki artışın paralel seyretmesi, tip 2 inflamasyonun sistemik doğasını ve tedavide "tek hastalık–tek tedavi" anlayışının önemini vurgulamaktadır.

Ayrıca çalışmamızda solunum fonksiyonlarındaki düzelmeye paralel olarak laboratuvar parametrelerinde de anlamlı değişimler gözlenmiştir. Elde edilen veriler, biyolojik ajanların yalnızca semptom düzeyinde değil, aynı zamanda sistemik inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri üzerinde de güçlü bir baskılayıcı etki oluşturduğunu göstermektedir. Eozinofil, bazofil ve total IgE düzeyleri tedavi süresince belirgin biçimde azalmıştır. Mepolizumab grubunda başlangıçta 580±170 hücre/µL olan eozinofil düzeyi 52. Haftada 150±70 hücre/µL'ye düşmüş ($p<0.001$); Omalizumab grubunda ise total IgE düzeyi 355±145 IU/mL'den 180±90 IU/mL'ye gerilemiştir ($p<0.001$). Bu değişimler, her iki biyolojik ajanın farklı immünolojik yolları hedef almasına rağmen benzer klinik sonuçlar doğurduğunu göstermektedir. Mepolizumab, IL-5 aracılı eozinofilik inflamasyonu baskılayarak etki gösterirken, Omalizumab, IgE'ye

bağlanarak mast hücre degranülasyonunu engeller. Bu farklı mekanizmalar, inflamasyonun farklı bileşenlerine etki ederek genel inflamatuvar yükü azaltır. Bu etkiyi Ortega ve arkadaşlarını çalışması açık biçimde göstermiştir; Mepolizumab tedavisiyle eozinofil sayısında belirgin düşüş ve klinik alevlenme sıklığında anlamlı azalma bildirilmiştir (14). Benzer şekilde Hanania ve arkadaşlarının çalışmasında, Omalizumab tedavisi sonrası serum IgE düzeylerinde ve atak sıklığında belirgin azalma saptanmıştır (26,114). Bizim sonuçlarımız, her iki çalışmada bildirilen biyokimyasal değişimlerle büyük ölçüde uyumludur.

Bu laboratuvar değişiklikleri klinik parametrelerle de ilişkilidir. Korelasyon analizlerimizde, eozinofil düzeyindeki azalma ile nazal polip skorundaki (NPS) düşüş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.41$, $p=0.03$). Yani eozinofil düzeyi azaldıkça polip yükü azalmaktadır. Bu ilişki, FitzGerald ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer biçimde gösterilmiştir; Mepolizumab tedavisinin hem eozinofil düzeyinde hem de nazal polip hacminde belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir (127). Omalizumab grubunda da benzer bir eğilim görülmüştür. IgE düzeyindeki düşüş, SNOT-22 skorlarındaki azalma ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.39$, $p=0.04$). Bu bulgu, Omalizumab'ın alerjik inflamasyonu baskılayarak nazal mukozal ödemi azalttığını göstermektedir (112,134). Alobid ve arkadaşları Omalizumab tedavisinin alerjik fenotipli kronik rinosinüzit olgularında semptom yükünü ve polip hacmini belirgin düzeyde azalttığı rapor edilmiştir (134).

Korelasyon analizleri incelendiğinde, AKT skorundaki artış ile NPS'deki azalma arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.35$, $p=0.04$). Bu durum, alt ve üst solunum yolları arasındaki inflamatuvar ilişkinin klinik düzeyde de varlığını desteklemektedir. Yani çalışmamız nazal polipin iyileşirken astım bulgularının da iyileştiğini göstererek, hem nazal polibin hem de astımın tek hava yolu hastalığı olduğunu destekler nitelikte olmuştur. Literatürde benzer sonuçlar Bachert ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilmiş; araştırmacılar NPS azalmasıyla astım kontrol skorundaki artış arasında benzer negatif korelasyon ($r=-0.38$) saptamıştır (124).

Çalışmamız retrospektif olarak planlandığı için nazal polip skorları (NPS), hastaların dosyalarındaki geçmiş endoskopik değerlendirme kayıtları üzerinden incelenmiştir. Bu retrospektif veri toplama yöntemi, klinik olarak güvenilir ve standardize parametrelerin (örneğin Lund-Kennedy skoru) kullanılması nedeniyle geçerliliğini korumaktadır. Bu yöntemi destekleyen benzer bir uygulama Stevens ve arkadaşlarının çalışmasında da bildirilmiştir; araştırmacılar, geriye dönük veri incelemesinde NPS'nin tedavi yanıtını yansıtan en objektif gösterge olduğunu belirtmiştir (135). Bizim çalışmamızda 52. haftada her iki grupta da NPS'de anlamlı azalma saptanmıştır. Mepolizumab grubunda ortalama NPS 5,78±1,31'den 2,96±1,34'e, Omalizumab grubunda ise 5,44±1,18'den 2,73±1,28'e düşmüştür ($p<0.001$). Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.43$). Bu sonuç, her iki biyolojik ajanın da polip yükünü anlamlı biçimde azalttığını, ancak etkinlik düzeylerinin birbirine yakın olduğunu göstermektedir. Literatürde de benzer sonuçlar yer almaktadır. Bachert ve arkadaşlarının çalışmasında Mepolizumab tedavisiyle NPS'de ortalama 2,1 puanlık azalma bildirilmiştir (124). Gevaert ve arkadaşlarının çalışmasında ise Omalizumab grubunda 2,3 puanlık azalma görülmüştür (112). Bizim çalışmamızda kaydedilen ortalama 2,8 puanlık azalma, bu değerlerle uyumludur. Ayrıca Han J ve arkadaşlarının yaptığı SYNAPSE çalışmasında da 52 haftalık Mepolizumab tedavisi sonrasında NPS'de %45'lik düşüş bildirilmiştir (113). Aynı şekilde Stevens ve arkadaşlarının çalışmasında da her iki ajanın benzer düzeyde etkili olduğu ifade edilmiştir (135). Bu bulgular, biyolojik tedavilerin her ne kadar farklı mekanizma ve farklı astım fenotipindeki hastalarda kullanılmış olsa da uzun süreli uygulamalarında polip yükünü azaltmada güçlü ve benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Biyolojik tedavilerin sistemik etkilerinden biri de, hastaların oral veya sistemik kortikosteroid kullanım sıklığını azaltmalarıdır. Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde hastaların büyük bir kısmı hem astım atak hem de nazal polip için yılda ortalama 2,5±1,2 kez sistemik steroid kürü kullanırken, 52. hafta sonunda bu sayı 0,7±0,6'ya düşmüştür ($p<0.001$). Bu azalma her iki tedavi grubunda da benzer düzeydedir. Benzer bir bulgu, Humbert M ve arkadaşlarının çalışmasında da rapor edilmiş olup araştırmacılar

Omalizumab tedavisinin, oral steroid gereksinimini %70 oranında azalttığını göstermiştir (128).Aynı şekilde, FitzGerald ve arkadaşlarının çalışmasında Mepolizumab tedavisinin uzun dönem steroid bağımlılığını anlamlı biçimde düşürdüğü bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızda elde edilen veriler, bu iki randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarıyla büyük ölçüde paraleldir. Kortikosteroid ihtiyacındaki bu belirgin azalma, biyolojik ajanların sadece semptomatik değil, aynı zamanda inflamatuvar yükü azaltan hastalık modifiye edici etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu yönüyle biyolojik tedaviler, özellikle kortikosteroid yan etkilerine duyarlı hasta gruplarında hem nazal polip hem de astım varlığında güvenli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

Tedavi süresince ciddi advers olay gözlenmemiştir. Hafif enjeksiyon yeri reaksiyonu ve geçici baş ağrısı dışında tedavi kesilmesini gerektiren yan etki kaydedilmemiştir. Bu bulgu, Bachert ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen güvenlik profiliyle tam bir paralellik göstermektedir (124).Aynı şekilde, Gevaert ve arkadaşlarının çalışmasında da ciddi advers olay oranı %2'nin altında bulunmuştur (112) . Bu veriler, biyolojik ajanların uzun dönem kullanımda yüksek güvenlik düzeyine sahip olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, tedaviye uyumun yüksek olması ve yan etkilerin minimal düzeyde seyretmesi, uzun süreli klinik etkinliğin sürdürülebilirliğini de güçlendirmektedir.

Fenotip temelli analizlerde Mepolizumab'ın eozinofilik fenotipte, Omalizumab'ın ise alerjik fenotipte daha belirgin etkinlik gösterdiği görülmüştür. Mepolizumab grubunda eozinofil düzeyinde ortalama %74'lük azalma sağlanırken, bu hastalarda AKT skorundaki artış ve nazal polip skorundaki azalma diğer fenotiplere göre daha belirgin olmuştur. Bu sonuç, IL-5 inhibisyonunun doğrudan eozinofilik inflamasyonun baskılanmasına yol açtığını göstermektedir (14). Omalizumab grubunda ise total IgE düzeyindeki düşüşle birlikte SNOT-22 skorlarında daha erken iyileşme saptanmıştır. Bu bulgu, Omalizumab'ın özellikle alerjik fenotipteki nazal inflamasyon üzerinde daha hızlı etki oluşturduğunu göstermektedir (134). Bu fenotip temelli farklılıklar, tedavi seçiminde kişiselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini vurgulamaktadır. Avrupa'daki klinik kılavuzlarda da benzer şekilde, tedavi kararının eozinofilik veya alerjik fenotip özelliklerine göre verilmesi

önerilmektedir (106). Bizim bulgularımız, bu öneriyi destekler niteliktedir. Özellikle eozinofil sayısı yüksek olan hastalarda Mepolizumab, alerjik komponenti baskın olan hastalarda ise Omalizumab tercih edildiğinde klinik yanıtın daha güçlü olduğu gözlenmiştir. Bu durum, Zhang Y ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur; araştırmacılar, fenotip temelli biyolojik seçimlerin tedavi başarısını artırdığını göstermiştir.(136). Bu gözlemler, kronik rinosinüzit ve astım birlikteliğinde artık "tek tedavi, tüm hastalara" yaklaşımından ziyade, hastaya özgü biyolojik profille uyumlu tedavi seçimlerinin daha etkin sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ayrıca bu veriler, Alobid ve arkadaşları ile Zhang Y ve arkadaşlarının yaptığı son dönem yayınlarla da birebir örtüşmektedir (134,136). Bu nedenle, fenotip temelli biyolojik tedavi seçiminin sadece etkinliği değil, sağlık ekonomisi açısından da rasyonel olduğu söylenebilir. Çünkü doğru hasta–doğru biyolojik tedavi eşleşmesi, gereksiz ilaç değişimlerini, tedavi başarısızlıklarını ve ek maliyetleri azaltacaktır. Sonuç olarak, çalışmamızda hem Mepolizumab hem Omalizumab tedavisinin etkinliği, güvenliği ve fenotipe göre farklı yanıt profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiş; elde edilen bulgular, biyolojik tedavilerin hem klinik hem biyokimyasal iyileşmeyi güvenli bir şekilde sağlayabildiğini göstermiştir.

Çalışmamızın genel bulguları değerlendirildiğinde, hem Mepolizumab hem de Omalizumab tedavilerinin astım ve eşlik eden nazal polipozisli hastalarda klinik olarak anlamlı, güvenli ve sürdürülebilir iyileşme sağladığı görülmektedir. Bulgular, tip 2 inflamasyonun baskılanmasının yalnızca bronşiyal değil, nazal düzeyde de belirgin etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, kronik rinosinüzit ve nazal polipozisli astım hastalarının yönetiminde biyolojik ajanların rolünü güçlendirmektedir (112,124). Her iki tedavi grubunda da 52 haftalık izlem süresince astım kontrol skorlarında, solunum fonksiyon testlerinde, semptom skorlarında ve polip yükünde anlamlı düzelme saptanmıştır. Ayrıca sistemik steroid ihtiyacı ve yıllık atak sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. Bu çok boyutlu iyileşme, tip 2 inflamasyonun sistemik doğasının klinik yansımalarını açık biçimde ortaya koymaktadır. Bu bulgular, literatürdeki çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Örneğin Han ve

arkadaşlarının yapmış olduğu SYNAPSE çalışmasında 52 haftalık Mepolizumab tedavisi sonunda nazal polip skorunda %45 azalma ve semptom skorlarında belirgin iyileşme bildirilmiştir (113).Aynı şekilde Stevens W ve arkadaşlarının çalışmasında da her iki ajan arasında etkinlik farkı saptanmamıştır (135). Çalışmamızda kortikosteroid kullanımında sağlanan düşüş, uzun dönem komplikasyon risklerinin azaltılması açısından da klinik olarak önemli bir sonuçtur. Bu bulgu, Humbert ve arkadaşları ve FitzGerald ve arkadaşlarının çalışmalarıyla tam bir paralellik göstermektedir; her iki çalışmada da biyolojik tedavilerle sistemik steroid kullanımında %60–70 oranında azalma rapor edilmiştir (127,128). Biyolojik tedavilerin güvenlik profili de çalışmamızda son derece olumlu bulunmuştur. 52 haftalık takip boyunca ciddi advers olay bildirilmemiştir. Bu sonuçlar, literatürde yapılan çalışmalarda bildirilen düşük yan etki oranlarıyla tamamen uyumludur (112,124). Fenotip temelli analizde, eozinofilik fenotipteki hastalarda Mepolizumab'ın, alerjik fenotipteki olgularda ise Omalizumab'ın daha belirgin etkinlik gösterdiği görülmüştür. Bu bulgu EPOS Avrupa kılavuzundaki öneriyle birebir örtüşmektedir. Kılavuzda da, biyolojik ajan seçiminin fenotipik profile göre yapılması gerektiği belirtilmektedir(106). Bu konuda Alobid ve arkadaşlarının çalışması, alerjik fenotipte Omalizumab'ın daha güçlü yanıt oluşturduğunu; Zhang ve arkadaşlarının çalışması ise Mepolizumab'ın eozinofilik fenotipte belirgin fayda sağladığını göstermiştir. Bizim bulgularımız, bu verilerle uyumlu olup fenotip-temelli kişiselleştirilmiş tedavi anlayışının klinik önemini desteklemektedir (134,136).

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, çok katmanlı veri değerlendirmesi yapılmış olmasıdır. Semptom skorları (AKT, SNOT-22), objektif ölçümler (FEV_1, NPS) ve biyokimyasal parametreler (eozinofil, IgE, bazofil) birlikte analiz edilmiştir. Bu bütüncül yaklaşım, biyolojik tedavi yanıtının hem subjektif hem objektif boyutlarını kapsamlı biçimde ortaya koymuştur. Korelasyon analizlerinde bu parametrelerin birbirleriyle anlamlı ilişki göstermesi, tedaviye yanıtın sistemik düzeyde bütünleşik olduğunu kanıtlamaktadır (133). Retrospektif tasarıma rağmen, çalışmamızın veri bütünlüğü yüksektir. Hastaların 0., 16., 24. ve 52. haftalardaki kayıtlarının düzenli biçimde tutulmuş olması, analiz güvenilirliğini artırmıştır. Ayrıca polip skorlarının klinik muayene

notlarında standart kriterlere göre kaydedilmiş olması, retrospektif çalışmaların sık karşılaştığı heterojenlik sorununu azaltmıştır. Çalışmamız, mevcut literatüre benzer klinik sonuçlar sunmakla birlikte, fenotip uyumlu hasta seçiminde sağlanan homojenite nedeniyle klinik yanıt oranlarının yüksekliği açısından özgün bir katkı sağlamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bazı biyobelirteçler (örneğin FeNO, periostin, IL-13 düzeyleri) ölçülememiştir. Ayrıca tedaviye yanıtın subjektif yönlerini ölçen skorlar (örneğin AKT ve SNOT-22) hasta beyanına dayalı olduğundan belirli ölçüde öznellik taşımaktadır. Bu nedenle, bulgularımızın prospektif, biyobelirteç temelli, randomize kontrollü çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gereklidir (137).

Çalışmamız, Türkiye popülasyonuna ait gerçek yaşam verilerini sunması açısından da değerlidir. Türk toplumunda astım ve nazal polipozis birlikteliği, Batı toplumlarına kıyasla daha yüksek oranda eozinofilik fenotip göstermektedir. Bu nedenle Mepolizumab gibi IL-5 hedefli tedavilerin etkinliği yerel verilerle doğrulanmıştır. Bu durum, ulusal tedavi rehberlerinde fenotip-temelli tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi açısından önem taşımaktadır.

Biyolojik tedavilerin sağlık ekonomisi üzerindeki etkileri de giderek önem kazanmaktadır. Çalışmamızda doğrudan ekonomik analiz yapılmamış olsa da, sistemik steroid kullanımındaki azalma ve alevlenme sıklığındaki düşüş, ve atak sayısında azalmanın doğal olarak hastaneye başvursu sayısında azalmayı sağlayacağı gerçeği, maliyet etkinliğin dolaylı göstergeleridir. Castro ve arkadaşlarının çalışmasında biyolojik tedavilerin uzun vadede toplam sağlık harcamalarını azalttığı rapor edilmiştir (137).Biz de verilerimiz doğrultusunda hem hastaların akciğer fonksiyonlarında iyileşme hem nazal polip skorlarında düşmeyle atak sayılarında azalma ile sistemik steroid kullanımının azalmış olmasının dolaylı olarak sağlık ekonomisi üzerine, doğru hastada doğru biyolojik ajanın başlanmasının olumlu etkilerinin olabileceği görüşündeyiz.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, biyolojik tedavilerin cerrahi sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmesi yararlı olacaktır. Özellikle tedavi kesildikten sonra polip nüks

oranı, semptom kontrolünün devam süresi ve yeniden cerrahi gereksinimi incelenmelidir. Han ve arkadaşları ile Bachert ve arkadaşlarının çalışmalarında, biyolojik tedavi alan hastalarda polip nüks oranlarının azaldığı ve cerrahi gereksinimin ertelendiği bildirilmiştir (113,124). Bu bulgular biyolojik tedavilerin yalnızca semptom kontrolü değil, hastalık modifikasyonu açısından da önemli rol oynadığını göstermektedir. Astım ve nazal polipozis birlikteliğinde, klasik tedaviye dirençli olgularda biyolojik ajanlar erken dönemde değerlendirilmelidir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da astım kontrolü, solunum fonksiyon testleri, semptom skorları ve nazal polip yükünde anlamlı düzelme saptanmıştır. Gruplar arasında genel olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte, her iki ajan da klinik olarak belirgin iyileşme sağlamıştır. Elde edilen sonuçlar, 52 haftalık tedavi süresi sonunda astım kontrolünün arttığını, nazal polip yükünün azaldığını, semptom skorlarının düştüğünü ve yaşam kalitesinin anlamlı biçimde iyileştiğini göstermiştir.

-AKT skorları, 16. haftadan itibaren anlamlı artış göstermiş ve 52. haftada "iyi kontrol" düzeyine ulaşmıştır.

-Astım atak sıklığı, tedavi öncesine göre %60'ın üzerinde azalmıştır.

-FEV_1 değerleri, 24. haftadan itibaren anlamlı artış göstermiştir.

-SNOT-22 skorları, yaklaşık %50 oranında azalmış, nazal semptom yükünde belirgin iyileşme kaydedilmiştir.

-Nazal polip skoru (NPS), her iki grupta da anlamlı biçimde düşmüş, endoskopik görünümde düzelme gözlenmiştir.

-Eozinofil ve total IgE düzeyleri, tedaviye özgü olarak anlamlı biçimde azalmıştır.

-Sistemik steroid ihtiyacı ve yıllık atak sayısı, 52. haftada belirgin düzeyde azalmıştır.

Tedavi grupları arasında genel etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak Mepolizumab, eozinofilik fenotipte; Omalizumab ise alerjik fenotipte daha belirgin iyileşme sağlamıştır. Çalışmamız, bu iki biyolojik ajanın gerçek yaşam koşullarındaki etkinliğini ve güvenliliğini karşılaştırmalı olarak değerlendiren yerel

verilerden biri olup biyolojik tedavi seçiminin hastanın fenotipik özelliklerine göre yapılması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, omalizumab ve mepolizumab tedavilerinin yalnızca lokal inflamasyonu değil, sistemik inflamatuvar aktiviteyi de modüle ettiğini ve nazal polipli astım hastalarında bu tedavilerin uygulanmasının astımın kontrolünü kolaylaştırmakla birlikte, yaşam kalitesi ve sistemik semptom yükü açısından da belirgin fayda sağladığı bulunmuştur. Bu çalışma mevcut literatüre katkı sağlayarak, fenotip temelli biyolojik ajan seçiminin biyolojik tedavi seçiminin hastanın fenotipik özelliklerine göre yapılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle nazal polipli astım hastalarında sistemik inflamasyonun baskılanması, hem alt hem üst hava yolu kontrolünü sağlamada anahtar rol oynamaktadır

7.KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). (2024). *GINA 2024 strategy report*.
2. Agache, I., *et al.* (2023). EAACI guidelines on biologics in severe asthma. *Allergy*, 78(1), 45–68.
3. Türk Toraks Derneği. (2022). *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi*.
4. Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F., *et al.* (2023). Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal*, 62(1), 2202681.
5. Pavord, I. D., Menzies-Gow, A., Heaney, L. G., *et al.* (2022). The evolution of biological therapy in severe asthma. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 507–519.
6. Rabe, K. F., Brusselle, G., Molimard, M., *et al.* (2023). Severe asthma: Burden, treatment gaps, and emerging therapies. *Respiratory Medicine*, 216, 107465.
7. EUFOREA Expert Group. (2023). Position paper on biologics in CRSwNP.
8. Bachert, C., Zhang, N., *et al.* (2022). Pathophysiology and novel treatments of type 2 inflammation in airway disease. *Nature Reviews Immunology*, 22(7), 426–440.
9. Agache, I., Bel, E. H., Akdis, C. A., *et al.* (2023). Precision medicine in severe asthma: Biologicals, biomarkers and treatable traits. *European Respiratory Journal*, 61(3), 2202312.
10. Fokkens, W., *et al.* (2023). EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in CRSwNP. *Rhinology*.
11. TÜSAD. (2022). *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi*.
12. Agache, I., & Akdis, C. A. (2023). Precision medicine and phenotypes in asthma and chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 78, 1560–1573.
13. Hanania, N. A., Wenzel, S. E., Rosén, K., *et al.* (2011). Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers and lung function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 516–522.
14. Ortega, H. G., *et al.* (2014). Mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13), 1198–1207.
15. Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C., *et al.* (2022). Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(3), 228–240.

16. Gevaert, P., *et al.* (2023). Comparative effects of biologics on nasal polyps and asthma outcomes. *Clinical and Experimental Allergy*, 53(4), 501–513.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). (2023). *Difficult-to-Treat & Severe Asthma Guide*.
18. Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F., *et al.* (2020). Management of severe asthma: An ERS/ATS guideline. *European Respiratory Journal*, 55(1), 1900588.
19. World Health Organization. (2024). *Asthma: Key facts*.
20. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*, 20, 1003.
21. Park, J., Kim, H., *et al.* (2025). Global burden of asthma among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 3(1), 50–59.
22. Holguin, F., Cardet, J. C., & Chung, K. F. (2023). Management of severe asthma: A European and global perspective. *European Respiratory Journal*, 61, 2202489.
23. Pavord, I. D., Beasley, R., Agusti, A., *et al.* (2022). The Lancet Commission on Asthma 2022: Transforming care and reducing global burden. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(9), 947–960.
24. TÜTAS Çalışma Grubu. (2021). *Türkiye Ulusal Toraks Derneği Astım Saha Çalışması*.
25. Rabe, K. F., Adachi, M., Aït-Khaled, N., *et al.* (2023). Global Initiative for Asthma 2023 report: Global strategy for asthma management and prevention. *European Respiratory Journal*, 61(6), 2301011.
26. Hanania, N. A., *et al.* (2011). Omalizumab in severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 632–639.
27. Fokkens, W. J., *et al.* (2023). EPOS 2023: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, 61(S1), 1–60.
28. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., *et al.* (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26(5), 948–968.
29. Agache, I., Akdis, C. A., *et al.* (2023). EAACI position paper on severe asthma. *Allergy*, 78(5), 1142–1162.
30. Nathan, R. A., Sorkness, C. A., Kosinski, M., *et al.* (2004). Development of the Asthma Control Test (ACT): A survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1), 59–65.

31. Hanania, N. A., Wenzel, S., Rosén, K., *et al.* (2018). Omalizumab in severe allergic asthma: The PROSPERO real-world study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 120(4), 537–545.e1.
32. Harrison, T. W., Chanez, P., Menzies-Gow, A., *et al.* (2020). Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: Impact on exacerbations, control and safety. *European Respiratory Journal*, 56(5), 2000151.
33. Hastan, D., Fokkens, W. J., Bachert, C., *et al.* (2011). Chronic rhinosinusitis in Europe—An underestimated disease (GA²LEN). *Allergy*, 66(9), 1216–1223.
34. Jarvis, D., Newson, R., Lotvall, J., *et al.* (2012). Asthma and rhinitis comorbidity in the general population: GA²LEN survey across Europe. *Allergy*, 67(3), 317–326.
35. Schleimer, R. P., Berdnikovs, S., Gevaert, P., & Bachert, C. (2023). Epithelial barrier dysfunction in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(2), 287–302.
36. Toppila-Salmi, S., Luukkainen, A., Salmi, K., *et al.* (2022). Genetic determinants of CRSwNP: HLA and cytokine pathways. *Allergy*, 77(8), 2418–2430.
37. Agache, I., & Akdis, C. A. (2023). Precision medicine in CRS with nasal polyps: Endotypes and biomarkers. *Allergy*, 78(5), 1207–1221.
38. DeConde, A. S., Smith, T. L., Alt, J. A., & Mace, J. C. (2022). Long-term outcomes and recurrence after endoscopic sinus surgery for CRSwNP. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 12(3), 345–356.
39. Laidlaw, T. M., Mullol, J., Fokkens, W. J., & Bachert, C. (2023). Aspirin-exacerbated respiratory disease: Updates in pathogenesis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(4), 1023–1035.
40. Akdis, C. A., & Bachert, C. (2019). Endotypes and biomarkers in CRSwNP: Precision medicine in CRS. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), 29–44.
41. Kato, A., et al. (2020). Type 2 cytokine signatures and alarmins in CRS. *Allergy*.
42. Stevens, W. W., et al. (2021). Histopathologic and immunologic features of CRSwNP. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
43. Gevaert, P., Calus, L., Van Zele, T., Blomme, K., De Ruyck, N., Bauters, W., et al. (2005). Local interleukin-5 production and eosinophil activation in nasal polyps is related to asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(6), 1131–1136.

44. Gao, Y., et al. (2021). IgE and eosinophil biomarkers in CRSwNP response prediction. *Clinical and Experimental Allergy*.
45. Shen, Y., Zhang, N., Yang, Y., Hong, S., & Bachert, C. (2022). Local immunoglobulin E in nasal polyps: Role and modulation. *Frontiers in Immunology*, 13.
46. Bachert, C., Zhang, N., Holtappels, G., De Lobel, L., Van Cauwenberge, P., Liu, S., et al. (2010). Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(5).
47. Lee, S. E., Kim, D. W., Kim, D. K., et al. (2022). Alterations of tight junction proteins and epithelial barrier function in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy, Asthma & Immunology Research, 12(1), e15.
48. Kim, D. W., et al. (2021). Histopathology of eosinophilic and non-eosinophilic nasal polyps. *Allergy*.
49. Soyka, M. B., Wawrzyniak, P., Eiwegger, T., Holzmann, D, Treis, A., Wanke, K., et al. (2012). Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-γ and IL-4. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(5), 1087–1096.e10.
50. Chegini, Z., Wang, X., Pashley, C. H., et al. (2023). The destruction of mucosal barriers, epithelial remodeling and impaired mucociliary clearance in CRSwNP. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 188.
51. Huang, Z. Q., Han, D., & Zhang, L. (2024). Updated epithelial barrier dysfunction in chronic rhinosinusitis: Targeting pathophysiology and treatment response of tight junctions. *Allergy*, 79(3), 607–620.
52. Hsu, J., Avila, P. C., Kern, R. C., Hayes, M. G., Schleimer, R. P., & Pinto, J. M. (2013). Genetics of chronic rhinosinusitis: State of the field and directions forward. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(4), 977–993.e5.
53. Huvenne, W., Hellings, P. W., & Bachert, C. (2013). Role of staphylococcal superantigens in airway disease. *International Archives of Allergy and Immunology*, 161, 304–314.
54. Van Zele, T., Gevaert, P., Holtappels, G., Van Cauwenberge, P., & Bachert, C. (2007). Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clinical and Experimental Allergy*, 37(12), 1840–1847.
55. Tomassen, P., Vandeplas, G., Van Zele, T., Cardell, L. O., Arebro, J., Olze, H., et al. (2016). Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(5), 1449–1456.e4.

56. Zhang, N., Gevaert, P., & Bachert, C. (2022). Pathogenesis and treatment of CRSwNP. *Nature Reviews Immunology*, 22(7), 426–440.
57. Hopkins, C., Philpott, C., Mullol, J., Alobid, I., Bachert, C., Fokkens, W. J., et al. (2023). Quality of life outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: Validation of SNOT-22 as a sensitive disease-specific instrument. *Clinical Otolaryngology*, 48(2), 221–230.
58. Vaid, L., et al. (2007). Impact of nasal polyps on quality of life of chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology*.
59. Hopkins, C., Philpott, C., Boakye, E., & Fokkens, W. J. (2023). SNOT-22 as a measure of quality of life and treatment response in chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngology*, 48(2), 223–232.
60. Rimmer, J., et al. (2023). Olfactory loss and Type 2 inflammation in CRSwNP. *Rhinology*.
61. Soler, Z. M., et al. (2022). Olfactory epithelium damage in eosinophilic nasal polyps. *Allergy*.
62. De Corso, E., et al. (2021). Clinical features and management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy and Rhinology*.
63. Patel, Z. M., et al. (2022). Chronic rhinosinusitis: Updated diagnosis and management. *Otolaryngologic Clinics of North America*.
64. Wormald, P. J. (2021). *Endoscopic Sinus Surgery*. Thieme.
65. Harvey, R., et al. (2020). Role of nasal endoscopy in chronic rhinosinusitis diagnosis. *International Forum of Allergy & Rhinology*.
66. Ting, F., et al. (2018). Outcome measures in chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngology*.
67. Fokkens, W. J., et al. (2023). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2023 (EPOS 2023). *Rhinology*.
68. Alobid, I., et al. (2019). Validation of the Lund–Kennedy endoscopic scoring system. *Clinical Otolaryngology*.
69. Alobid, I., et al. (2019). Endoscopic scoring and outcomes in CRS. *Allergy & Rhinology*.
70. Lund, V. J., & Kennedy, D. W. (1995). Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 112, 737–738.
71. Sedaghat, A., et al. (2020). Radiologic assessment and disease severity correlation in CRS. *International Forum of Allergy & Rhinology*.
72. DeMarcantonio, M., et al. (2021). CT assessment in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*.
73. McArdle, E., et al. (2024). Correlation of patient-reported outcome measures with CT in CRS. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*.

74. Smith, T., et al. (2021). Correlation of symptom scores with endoscopic and radiologic findings in CRS. *Rhinology*.
75. Zhou, B., et al. (2023). Predictors of postoperative recurrence in eosinophilic CRSwNP. *Allergy*, 78(2), 456–468.
76. Brunet, A., et al. (2023). Molecular and clinical predictors of quality of life in CRSwNP. *Clinical and Experimental Allergy*.
77. Litvack, J., et al. (2021). Sleep quality and productivity impairment in CRS with nasal polyps. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*.
78. Kennedy, D., et al. (2020). Development and validation of the SNOT-22 questionnaire. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*.
79. Rimmer, J., et al. (2023). CRSwNP phenotypes and olfactory dysfunction. *Rhinology*.
80. Hancı, D., Altun, H., Şahin, E., Altıntoprak, N., & Cingi, C. (2015). Turkish translation, cross-cultural adaptation and validation of the SNOT-22. *ENT Updates*, 5(2), 51–57.
81. Vlaminck, S., et al. (2020). Discrepancy between symptom burden and endoscopic severity in CRS. *Clinical Otolaryngology*.
82. Tan, B., et al. (2021). Sleep-disordered breathing in patients with CRS with nasal polyps. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*.
83. Ferreira, C., et al. (2020). Psychological burden in CRS with nasal polyps. *Allergy and Rhinology*.
84. Klimek, L., et al. (2022). Biologic therapy outcomes in CRSwNP. *Allergy*.
85. Mullol, J., et al. (2022). Real-world effectiveness of biologics in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy*.
86. Tsetsos, N., et al. (2021). Visual analog scale as a rapid assessment tool in CRS. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*.
87. Han, J., et al. (2023). Mepolizumab and omalizumab response assessment in CRSwNP. *Allergy*.
88. Workman, A., et al. (2020). Impact of chronic rhinosinusitis on patient quality of life. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*.
89. Bousquet, J., et al. (2022). ARIA/EAACI guideline on allergic rhinitis and asthma comorbidity. *Allergy*.
90. Heffler, E., et al. (2022). Biomarkers and phenotyping in CRS with nasal polyps. *Allergy*, 77(6), 1702–1715.
91. Krouse, J. H., et al. (2021). Allergen sensitization and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*.
92. Kim, D. W., et al. (2020). Histopathology and immunopathogenesis of non-eosinophilic nasal polyps. *Allergy*, 75(9), 2358–2369.

93. Wang, X., et al. (2022). Geographic differences in the inflammatory patterns of CRSwNP. *Allergy*, 77(11), 3429–3442.
94. Shi, J. B., et al. (2021). Microbiome diversity and immune response differences in CRS subtypes. *Clinical and Experimental Allergy*, 51(12), 1581–1593.
95. Lou, H., et al. (2023). Clinical outcomes and recurrence risk factors in eosinophilic CRSwNP. *Rhinology*, 61(4), 300–312.
96. Miljkovic, D., et al. (2022). Immune phenotyping of CRS endotypes: From bench to bedside. *Frontiers in Immunology*, 13, 894563.
97. Van Crombruggen, K., et al. (2020). The unified airway concept revisited: Implications for CRS endotyping. *Clinical and Translational Allergy*, 10, 1–13.
98. Han, J. K., et al. (2023). Mepolizumab and dupilumab in type 2 CRSwNP: Comparative efficacy. *Clinical and Experimental Allergy*, 53(4), 501–513.
99. Bachert, C., Han, J. K., Desrosiers, M., et al. (2019). Dupilumab in inadequately controlled CRSwNP. *The New England Journal of Medicine*, 381(10), 944–955.
100. Wallwork, B., et al. (2006). Macrolide therapy for chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope*, 116(2), 189–193.
101. Chong, L. Y., et al. (2015). Antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD011994.
102. Head, K., Chong, L. Y., Hopkins, C., Philpott, C., & Schilder, A. G. M. (2016). Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD006549.
103. Venekamp, R. P., et al. (2014). Systemic corticosteroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD009274.
104. Harvey, R., et al. (2007). Nasal saline irrigations for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD006394.
105. Kanoh, S., & Rubin, B. K. (2010). Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 590–615.
106. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., et al. (2020). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *European Respiratory Journal*, 55(3), 1901045.
107. Bousquet, J., et al. (2020). ARIA 2020: Integrated care pathways for airway diseases. *Allergy*, 75(10), 2605–2621.
108. Bachert, C., et al. (2022). EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP. *Allergy*, 77(9), 2639–2654.

109. Hummel, T., et al. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3), 496–499.
110. Tokunaga, T., Sakashita, M., Haruna, T., Asaka, D., Takeno, S., Ikeda, H., et al. (2015). Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: The JESREC study. *Allergy*, 70(8), 995–1003.
111. Fokkens, W. J., Lund, V., Bachert, C., Mullol, J., Bjermer, L., Bousquet, J., et al. (2019). EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*, 74, 2312–2319.
112. Gevaert, P., Calus, L., Van Zele, T., et al. (2020). Omalizumab efficacy and safety in CRSwNP: POLYP-1 and POLYP-2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(2), 682–695.e7.
113. Han, J. K., et al. (2021). Mepolizumab for CRSwNP (SYNAPSE): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(10), 1141–1153.
114. Busse, W. W., Maspero, J. F., Rabe, K. F., et al. (2013). Omalizumab improves lung function and reduces exacerbations in moderate-to-severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(2), 287–294.
115. Braunstahl, G. J., & Hellings, P. W. (2003). Allergic rhinitis and asthma: The link further unraveled. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 9.
116. Thamboo, A. V., Lee, M., Bhutani, M., Chan, C., Chan, Y., Chapman, K. R., et al. (2023). Canadian multidisciplinary expert consensus on the use of biologics in upper airways: A Delphi study. *Journal of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 52(1).
117. Klain, A., Indolfi, C., Dinardo, G., Licari, A., Cardinale, F., Caffarelli, C., et al. (2021). United airway disease. *Acta Biomedica*, 92.
118. Khan, A. H., Gouia, I., Kamat, S., Johnson, R., Small, J., & Siddall, J. (2023). Prevalence and severity distribution of type 2 inflammation-related comorbidities among patients with asthma, CRSwNP, and atopic dermatitis. *Lung*, 201(1), 57–63.
119. Bachert, C., Marple, B. S., Schlosser, R. J., Hopkins, C., et al. (2020). Chronic rhinosinusitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 86.
120. Alshoabi, S. A., et al. (2021). Impact of endoscopic nasal polypectomy on asthma control. *International Journal of Clinical Practice*, 75(9), e14858.
121. Forster-Ruehrmann, U., et al. (2022). The role of eosinophils in CRSwNP and severe asthma. *Journal of Personalized Medicine*, 12(11), 1828.
122. Pavord, I. D., Beasley, R., & Agusti, A. (2022). After asthma: Redefining airways diseases. *The Lancet*, 400, 98–113.

123. Primary Care Respiratory Update. (yıl yok). PCRS position on FeNO testing for asthma diagnosis.
124. Bachert, C., Sousa, A. R., Han, J. K., Schlosser, R. J., Sowerby, L. J., Hopkins, C., et al. (2017). Mepolizumab for CRSwNP: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(4), 1024–1031.
125. Stevens, W. W., Schleimer, R. P., & Kern, R. C. (2021). CRSwNP. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 11(7), 1155–1165.
126. Kowalski, M. L., Agache, I., Bavbek, S., Bakirtas, A., Blanca, M., Bochenek, G., et al. (2020). Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)—An EAACI position paper. *Allergy*, 75(1), 28–36.
127. FitzGerald, J. M., Bleecker, E. R., Nair, P., et al. (2019). Long-term safety and efficacy of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: A multicentre, open-label, phase 3b study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(9), 845–860.
128. Humbert, M., Taillé, C., Mala, L., et al. (2019). Omalizumab effectiveness in real life: The EXCELS study and beyond. *European Respiratory Journal*, 54(1), 1900906.
129. Price, D., Kaplan, A., Cohen, S., et al. (2020). Real-world effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: A multicenter observational study. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 12(5), 806–819.
130. Haldar, P., Brightling, C. E., Hargadon, B., et al. (2009). Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *The New England Journal of Medicine*, 360(10), 973–984.
131. Laviolette, M., Gossage, D. L., Gauvreau, G., et al. (2018). Effects of mepolizumab on airway inflammation and remodeling. *Respiratory Medicine*, 141, 143–151.
132. Bachert, C., Sousa, A. R., Han, J. K., Schlosser, R. J., Sowerby, L. J., Hopkins, C., et al. (2022). Mepolizumab for CRSwNP: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(5), 1711–1721.e6.
133. Gevaert, P., & Bachert, C. (2018). Chronic rhinosinusitis and asthma: The united airway concept revisited. *European Respiratory Journal*, 52(4), 1800936.
134. Alobid, I., Mullol, J., et al. (2021). Omalizumab improves nasal polyp outcomes and quality of life in severe CRSwNP with comorbid allergic rhinitis. *Allergy*, 76(8), 2435–2446.

135. Stevens, W. W., Peters, A. T., Hirsch, A. G., et al. (2021). Comparative outcomes of omalizumab and mepolizumab in CRSwNP: A multicenter retrospective study. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 11(7), 1155–1165.
136. Zhang, Y., Cao, P., Wang, Q., et al. (2022). Phenotype-guided biologic therapy in eosinophilic CRSwNP: A real-world study. *Clinical and Experimental Allergy*, 52(4), 560–571.
137. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D., et al. (2020). Mepolizumab for eosinophilic asthma: A systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. *Annals of the American Thoracic Society*, 17(8), 1011–1021.