T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OMALİZUMAB VEYA MEPOLİZUMAB TEDAVİSİ ALAN AĞIR ASTIMLI OLGULARDA, EŞLİK EDEN BRONŞEKTAZİ VARLIĞININ BİYOLOJİK AJAN TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Benginur Sökmen Göker

EKİM/ 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OMALİZUMAB VEYA MEPOLİZUMAB TEDAVİSİ ALAN AĞIR ASTIMLI OLGULARDA, EŞLİK EDEN BRONŞEKTAZİ VARLIĞININ BİYOLOJİK AJAN TEDAVİ YANITINA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Benginur Sökmen Göker

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nida Öztop Uz

EKİM /2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 1
TABLOLAR LİSTESİ 3
ŞEKİLLER LİSTESİ 4
KISALTMALAR 5
ÖZET 7
ABSTRACT 9
1. GİRİŞ VE AMAÇ 11
2. GENEL BİLGİLER 13
2.1. ASTIM 13
2.1.1. Tanım 13
2.1.2. Epidemiyoloji 13
2.1. 3. Etyoloji 14
2.1.4. Patogenez 14
2.1.5. Tanı ve Sınıflama 15
2.1.6. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler 18
2.1.7. Tedavi 20
2.1.8. Astımın Ayırıcı Tanıları 22
2.2 Bronşektazi 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu 24
3.2. İncelenen Parametreler 24
3.3. Etik Kurul Onayı 25
3.4. İstatiksel Analiz 25
4. BULGULAR 26
4.1. Hastaların özellikleri 26
4.1.1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri 26
4.1.2. Solunum fonksiyon testi ve diğer laboratuvar parametreleri 30
4.1.3 Hastaların 0,16,24,52. Haftalardaki AKT Skorları 31
4.2. Vücut Kitke İndeksi ile Hastaların Değerlerinin Karşılaştırılması 32
4.2.1 Vücut kitle indexi ile 0-16-24-52. haftalarda Astım kontrol testi skorlarının arasındaki ilişki 32
4.2.2. VKİ ile Atopi Dışı Hastalık İlişkisi 32

4.2.3. VKİ ile Başlangıç %FEV1/FVC İlişkisi 33
4.3 Bronşektazi Olan/Olmayanlarda Klinik Karşılaştırmalar 33
4.3.1 Bronşektazi Olan/Olmayanlarda VKİ ve Cinsiyet Dağılımı 33
4.3.2 Bronşektazi Olan ve Olmayan Hastalarda Biyolojik Tedavinin 0-16-24-52. Haftalarında Astım Kontrol Testi Değerlerinin Karşılaştırılması 34
4.3.3.Bronşektazi Olan ve Olmayan Hastalarda Başlangıç ve Son SFT (FEV1/FVC) Yüzdesinin Karşılaştırılması 35
4.3.4 Bronşektazi Varlığı ile Spesifik IgE İlişkisi 36
4.3.5 Bronşektazi Varlığı ile Atopik Dışı Hastalık Varlığı İlişkisi 36
4.3.6 Astım Sıklığı / Kronik Sinüzit / Sigara Kullanımı ve Bronşektazi Varlığı İlişkisi .. 36
4.4.1 Omalizumab ve Mepolizumab Kullanan Hastalarda Bronşektazi,Nazal Polip,Ürtiker Sıklığı 37
4.4.2 Mepolizumab ve Omalizumab Kullananlarda 0-16-24-52. Haftalarda Astım Kontrol Testi Değerlerinin Karşılaştırılması 38
4.5. Astım Atak Sıklığı Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 39
4.5.1 Biyolojik Ajan Başlangıcındaki (0.Hafta) Eosinofil Sayısının Astım Atak Sıklığı ile İlişkisi 39
4.5.2 Spesifik IgE Pozitifliğinin Astım Atak Sıklığı ile Karşılaştırılması 40
4.5.3 Biyolojik Ajan Başlanan Hastalarda Başlangıçta Astım Atak Sıklığı ile Hastalarla 0-16-24-52. Haftalarda AKT Değerlerinin Karşılaştırılması 41
4.6 Astım Kontrol Testi ile Nazal Polip Varlığının İlişkisi 42
5. TARTIŞMA 43
6.SINIRLILIKLAR 49
7. SONUÇLAR 50
8. KAYNAKLAR 51

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Astımın Tanı ve Sınıflaması 16

Tablo 2: Fenotip Temelli Sınıflama 18

Tablo 3: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri 28

Tablo 4: Hastalarda saptanan Spesifik IgE pozitifliği 30

Tablo 5: Bronşektazi Olan/Olmayanlarda VKİ ve Cinsiyet Dağılımı 34

Tablo 6: Bronşektazi Varlığı ile Olmayan Hastalarda Başlangıç ve Son SFT Yüzdesinin Karşılaştırılması 35

Tablo 7: Astım Sıklığı / Kronik Sinüzit / Sigara Kullanımı ve Bronşektazi Varlığı İlişkisi 37

Tablo 8: Spesifik Ige Pozitifliğinin Astım Atak Sıklığı ile Karşılaştırılması 40

Tablo 9: Nazal Polip Varlığı ile 0-52. Haftalarda AKT Değerleri ile İlişkisi 42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Astım Kontrol Testi 19

Şekil 2: Hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı. 26

Şekil 3: VKİ Kategorilerine Göre Dağılım 27

Şekil 4: Deri prik testinde en sık saptanan alerjenler 29

Şekil 5: Hastaların 0,16,24,52. Haftalardaki AKT Skorları 32

Şekil 6: VKİ ile Atopi Dışı Hastalık İlişkisi 33

Şekil 7: Bronşektazi Varlığına Göre AKT Skorları 35

Şekil 8: Bronşektazi Varlığı ile Atopik Dışı Hastalık Varlığı İlişkisi 36

Şekil 9: Omalizumab/Mepolizumab Kullanan Hastalarda Bronşektazi, Nazal Polip, Ürtiker 38

Şekil 10: Mepolizumab ve Omalizumab Kullananlarda 0-16-24-52. Haftalarda AKT (Astım Kontrol Testi) Değerlerinin Karşılaştırılması 39

Şekil 11: Eosinofil 0. Haftadaki Sayısının Astım Atak Sıklığı ile İlişkisi 40

Şekil 12: Astım Atak Sıklığı ile Hastalarla 0-16-24-52. Haftalarda AKT Değerlerinin Karşılaştırılması 41

KISALTMALAR

ADCC - Antikora Bağlı Hücre Aracılı Sitotoksisite

AKT - Astım Kontrol Testi

BASO - Bazofil

BT - Bilgisayarlı Tomografi

CRP - C-Reaktif Protein

DM - Tip1/2 Diabetes Mellitus, Hipertansiyon

ECP - Eozinofilik Katyonik Protein

EOS - Eozinofil

FeNO - Ekshale Fraksiyone Nitrik Oksit

FEV_1 - Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim

FVC - Zorlu Vital Kapasite

GINA - Global Initiative for Asthma

GÖRH - Gastroözofageal Reflü Hastalığı

HRCT - Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

HT - Hipertansiyon

IgE - İmmünoglobulin

İKS - İnhaler Kortikosteroid

IL - İnterlökin

IL4R - İnterlökin-4 Reseptörü

IL-5R - İnterlökin-5 Reseptörü

ILC 2 - Grup 2 Doğal Lenfoid Hücreleri

KOAH - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA - Uzun Etkili β2 Agonist

LAMA - Uzun Etkili Muskarinik Antagonist

LTRA - Lökotrien Reseptör Antagonistleri

LYM - Lenfosit

MBP - Major Basit Protein

ORMDL 3 - Oligozink Parmak Benzeri 3

PAAG - Posteroanterior Akciğer Grafisi

PC20 - Provokatif Konsantrasyon 20

PEF - Tepe Akım Hızı

PPB - Milyarda Bir Birim

RBC - Kırmızı Kan Hücreleri

SABA - Kısa Etkili Beta-2 Agonist

Th2 - T Yardımcı Hücre Tipi 2

TSLP - Timik Stromal Lenfopoietin

VKİ - Vücut Kitle İndeksi

WBC - Beyaz Kan Hücreleri

ÖZET

Amaç: Astım ve bronşektazi, sıklıkla birlikte görülen obstrüktif hava yolu hastalıklarıdır. Bu çalışmanın amacı, bronşektazinin eşlik ettiği ağır astımlı hastalarda biyolojik ajanlar mepolizumab ve omalizumabın tedavi yanıtlarını karşılaştırmak ve bronşektazinin tedavi etkinliği üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Bu çalışma, bronşektazinin biyolojik tedaviye yanıtı nasıl etkilediğine ilişkin klinik karar sürecine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 2022–2025 yılları arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde mepolizumab veya omalizumab tedavisi alan 80 hastanın retrospektif dosya incelemesine dayanmaktadır. Hastaların 30'unda bronşektazi saptanmış olup, demografik veriler, eozinofil ve immunoglobulin E (IgE) düzeyleri, deri prick testi, solunum fonksiyonları, radyolojik bulgular ve astım kontrol test skorları değerlendirilmiştir. Çalışma retrospektif, tek merkezli ve tanımlayıcı olarak tasarlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 24'ü erkek, 56'sı kadın olup 30'unda bronşektazi saptandı. Hastaların 42'si omalizumab, 38'i mepolizumab tedavisi almaktaydı. Başlangıçta bronşektazi olmayan ve olan gruplarda Bronşektazi varlığına göre Astım Kontrol Testi (AKT) skorları karşılaştırıldığında; başlangıçta (0. hafta) bronşektazi olmayan grupta ortalama±SS AKT skoru 13,1±3,2 iken, bronşektazi olan grupta ortalama±SS 12±3,4 (p=0,1341) bulundu. Biyolojik ajan tedavisi sürecinde 16. haftada bronşektazi olmayan grupta AKT ortalama±SS 19,4±3,1, bronşektazi olan grupta ise ortalama±SS 19±3,3 (p=0,7211), 24. haftada bronşektazi olmayan hastalarda ortalama±SS AKT 21,9±2,6, bronşektazi olanlarda ortalama±SS 21,3±2,9 (p=0,3891) ve 52. haftada bronşektazi olmayan grupta ortalama±SS AKT 22,9±2,5, bronşektazi olan grupta ise ortalama±SS 22,5±2,8 idi. Tüm kontrol haftaların iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bronşektazi olan ve olmayan hastalarda başlangıç ve son solunum fonksiyon testlerinde (SFT) FEV1/ FVC yüzdesinin karşılaştırılmasında bronşektazi olmayan grupta ortalama±SS değer 76,2±12,7, bronşektazi olan grupta ise ortalama±SS 70,5±10,3 olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0361). 52. haftanın sonunda ölçülen FEV1/ FVC yüzdesi, bronşektazi olmayanlarda ortalama±SS 75,5±9,1 , bronşektazi olanlarda ise ortalama±SS 72,3±8,2 idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,2041). Mepolizumab ve omalizumab grupları arasında AKT skorları karşılaştırıldığında; başlangıçta (0. hafta) mepolizumab grubunda ortalama±SS AKT skoru 12,8±3,4 , omalizumab grubunda ise ortalama±SS 12,6±3,2 (p=0,8161), tedavinin 16.

haftasında mepolizumab grubunda ortalama±SS AKT 18,9±3,2 , omalizumab grubunda ise AKT ortalama±SS 19,5±3,1 (p=0,5041), 24. haftada mepolizumab grubunda ortalama±SS AKT 21,9±2,8 omalizumab grubunda ortalama±SS AKT 21,5±2,6 (p=0,2701), 52. haftada ise mepolizumab grubunda ortalama±SS AKT 23±2,6, omalizumab grubunda ortalama±SS AKT 24±2,5 bulundu. Yine gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,4541).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda bronşektazi varlığının hastaların biyolojik ajan tedavilerine verdiği yanıtı etkilemediğini ve bronşektazi eşlik etse de hastalarda AKT artışı ile birlikte astım açısından yanıt alınabildiğini göstermiştir. Bronşektazinin klinik tabloyu ağırlaştırabileceğini kabul etmekle birlikte, kullanılan biyolojik tedavilerin etkinliğini ve sağladığı iyileşmeyi kesinlikle azaltmadığını net bir şekilde ortaya koymaktadır. Başka bir deyişle, bronşektazi, biyolojik ajanlardan fayda görmenin önünde bir engel teşkil etmediği ve bronşektazi eşlik etse de hastalarda AKT artışı ile astım açısından iyi yanıt alınabildiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Astım, Astım kontrolü, Bronşektazi, Mepolizumab, Omalizumab

ABSTRACT

Aim: Asthma and bronchiectasis are obstructive airway diseases that frequently coexist. The aim of this study is to compare the treatment responses to the biological agents mepolizumab and omalizumab in patients diagnosed with allergic asthma accompanied by bronchiectasis, and to evaluate the impact of bronchiectasis on treatment efficacy. This study seeks to contribute to clinical decision-making regarding the influence of bronchiectasis on the response to biological therapy.

Materials and Methods: This retrospective, single-center, descriptive study was conducted between 2022 and 2025 at the Adult Allergy and Immunology Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital. It included 80 patients who received mepolizumab or omalizumab for at least 16 weeks, of whom 30 had bronchiectasis. Demographic data, eosinophil and immunoglobulin (IgE) levels, skin prick tests, lung function parameters, radiological findings, and asthma control test scores were evaluated from patients' records retrospectively.

Results: Among the 80 patients included in the study, 24 were male and 56 were female, and bronchiectasis was detected in 30 patients. Forty-two patients were receiving omalizumab, while 38 were receiving mepolizumab treatment. When Asthma Control Test (ACT) scores were compared according to the presence of bronchiectasis, the mean ACT score at baseline (week 0) was mean±SD 13.1±3.2 in the non-bronchiectasis group and mean±SD 12±3.4 in the bronchiectasis group (p=0.1341). During treatment follow-up, the mean±SD ACT score at week 16 was 19.4±3.1 in patients without bronchiectasis and 19±3.3 in those with bronchiectasis (p=0.7211). At week 24, the mean±SD ACT score was 21.9±2.6 in the non-bronchiectasis group and 21.3±2.9 in the bronchiectasis group (p=0.3891). At week 52, the mean±SD ACT score was 22.9±2.5 in patients without bronchiectasis and 22.5±2.8 in those with bronchiectasis (p=0.3901). At all follow-up time points, the differences between the two groups were not statistically significant. In the comparison of baseline and final spirometry (FEV_1/FVC%) values according to the presence of bronchiectasis, the mean±SD baseline value was 76.2±12.7 in the non-bronchiectasis group and 70.5±10.3 in the bronchiectasis group, with a statistically significant difference (p=0.0361). At the end of week 52, the mean±SD %FEV1/FVC value was 75.5±9.1 in the non-bronchiectasis group and 72.3±8.2 in the bronchiectasis group. No significant difference was observed between the groups (p=0.2041). When ACT scores were compared between the mepolizumab and omalizumab groups, the baseline (week 0) mean±SD ACT score was 12.8±3.4 in the mepolizumab group and 12.6±3.2

in the omalizumab group (p=0.8161). At week 16, the mean±SD ACT was 18.9±3.2 in the mepolizumab group and 19.5±3.1 in the omalizumab group (p=0.5041). At week 24, the mean±SD ACT was 21.9±2.8 in the mepolizumab group and 21.5±2.6 in the omalizumab group (p=0.2701). At week 52, the mean±SD ACT was 23±2.6 in the mepolizumab group and 24±2,5 in the omalizumab group. Again, no significant difference was found between the groups (p=0.4541).

Conclusion: The presence of bronchiectasis did not negatively affect the therapeutic response to biological agents. Significant improvement in Asthma Control Test scores was achieved in both groups, regardless of the presence of bronchiectasis. These findings indicate that bronchiectasis is not a barrier to achieving benefit from biological therapy in appropriately selected asthma patients.
Keywords: Asthma, Asthma control, Bronchiectasis, Mepolizumab, Omalizumab

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, pek çok nedenle duyarlanmış hava yollarının çeşitli tetikleyicilere karşı gösterdiği aşırı bronkokonstriktif yanıt sonucu ortaya çıkan kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. 2019 yılında dünya genelinde 262 milyon kişide görüldüğü ve kıtalar arasında astım yaygınlık değerleri %3,44 (Asya), %3,67 (Afrika), %4,90 (Güney Amerika), %5,69 (Avrupa), %8,29 (Kuzey Amerika) ile %8,33 (Okyanusya) arasında değiştiği bildirilmiştir (1, 2) . Astım fenotipleri alerjik (atopik) ve non-atopik olmak üzere iki ana gruba ayrılır; ayrıca eozinofilik, nötrofilik, obezite ile ilişkili ve egzersize bağlı alt tipler tanımlanmıştır (3).

Alerjik astım fenotipi, astımın etiyolojik olarak en yaygın alt tipini temsil etmektedir. Literatür verileri, bu fenotipin tüm astım hastalarının yarısından fazlasında (%50'den fazla) görüldüğünü ve dolayısıyla astım popülasyonu içinde büyük bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir(4). Çevresel alerjenlere karşı bağışıklık sisteminin aşırı yanıtı, genetik yatkınlık ve Tip 1 aşırı duyarlılık tepkisi bu formda ön plandadır (5). İnterlökin (IL-4) İnterlökin 5 (IL-5) İnterlökin 13(IL-13) gibi sitokinlerin rol oynadığı bu inflamatuar süreç, eozinofil aktivasyonu ve hava yolunun yeniden yapılanması ile sonuçlanır (6).

Astımın seyrini etkileyen çeşitli komorbiditeler arasında alerjik rinit, rinosinüzit, reflü, obezite, uyku apnesi, anksiyete ve bronşektazi öne çıkar (7-11). Bronşektazi, bronş duvarlarının geri dönüşsüz genişlemesiyle seyreden ve mukus klirensinin bozulduğu bir hastalıktır. Nedenleri arasında genetik hastalıklar, immün yetmezlikler ve tekrarlayan enfeksiyonlar sayılabilir (12, 13).

Epidemiyolojik çalışmalar, şiddetli astım ile bronşektazinin birlikte görülme sıklığının oldukça değişken olduğunu ve farklı kohortlarda %2,2 ile %77 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (14).

Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları son yıllarda önem kazanmıştır. Standart tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, biyobelirteç (eozinofil sayısı, FeNO (Ekshale fraksiyone nitrik oksit, IgE düzeyi) ve fenotipe göre biyolojik ajanlar seçilmektedir (15). Alerjik astımda anti-IgE monoklonal antikoru olan Omalizumab, eozinofilik astımda ise Interlökin (IL)-5/ İnterlökin-5 Reseptörü-(IL-5R-) hedefli Mepolizumab, Reslizumab ve Benralizumab gibi ajanlar kullanılmaktadır (16-18).

Modern astım tedavisinin amacı semptomları kontrol altına almak, atakları önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır (19). Bronşektazinin eşlik ettiği durumlarda tedavi daha karmaşık

hâle gelebilir. Bu nedenle, özellikle biyolojik ajan kullanımı planlanan hastalarda bronşektazinin varlığı dikkate alınmalı; tedavi planları bu doğrultuda bireyselleştirilmelidir. Biyolojik ajanların etkinliği, eşlik eden bronşektazi ve tedaviye yanıt izlem kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Ancak bronşektazinin bu tedavilere yanıtı nasıl etkilediği henüz net değildir (20).

Literatür tarandığında biyolojik ajan kullanan ağır astımlı hastalarda bronşektazi varlığının tedavi yanıtına etkisi ile ilgili veri ve bilgiler kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışmada bronşektazinin eşlik ettiği kesinleşmiş ağır astım tanısı alan hastalarda Mepolizumab ve Omalizumab kullananların bronşektaziye bağlı semptomların iyileşmesinde ilacın etkisini belirlemek, tedavide kullanılan biyolojik ajanların bronşektazi mevcut olup olmamasına göre değişebilecek tedavi yanıtını değerlendirmek ve sonuca göre bu hasta gruplarında biyolojik ajan seçiminde klinisyene yön vermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Tanım

Astım, genellikle havayolu hiperaktivitesiyle ilişkili olan kronik inflamatuar bir havayolu hastalığıdır ve hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi tekrarlayan semptomlarla kendini gösterir. Bu semptomlar genellikle gece boyunca veya sabah erken saatlerde ortaya çıkar ve değişken derecede hava akımı kısıtlanmasıyla birliktedir. Genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin birleşimi sonucunda gelişir ve tedavi edilmediği takdirde yaşam kalitesinde ciddi azalmaya yol açabilir. Patofizyolojisinde, eozinofiller, mast hücreleri ve yardımcı tip 2 T hücre (Th2) gibi immün hücrelerin, hava yolu inflamasyonu, aşırı mukus üretimi ve hava yolu yapısal yeniden şekillenmesine neden olması yer alır. Tanı; tipik semptomların öyküsü ile solunum fonksiyon testleriyle gösterilen değişken hava akımı kısıtlılığına dayanır (21-26).

2.1.2. Epidemiyoloji

Astım, dünya genelinde yaygınlığı giderek artan ve yaşa, cinsiyete, bölgelere göre değişkenlik gösteren önemli bir halk sağlığı problemidir. 2019 yılında yaklaşık 262 milyon kişiyi etkileyen hastalık, 100.000 kişide 3.416 prevalans oranıyla bildirilmiştir. Aynı yıl astıma bağlı 21,6 milyon erken ölüm, yaşam süresinin kısalması ve sağlıklı yaşanan yılların engellilik nedeniyle kaybedilmesini ve kronik solunum hastalıkları içinde 24. sıraya yerleşmiştir (27, 28).

Prevalans, ülke gelir düzeyine göre farklılık gösterir; yüksek gelirli ülkelerde %10–15, düşük ve orta gelirli ülkelerde %2–10 arasında değişmektedir (28). Küresel ölçekte çocuklarda astım semptomları %9,1, ergenlerde %11,0 ve erişkinlerde %6,6 oranında rapor edilmiştir (3). Türkiye'de ise erişkinlerdeki astım prevalansı %1–9 arasında değişmekle birlikte, bazı verilere göre %9,8'e ulaşmıştır (29). Ülkede ağır astım hastaları tüm astım popülasyonunun %32,6'sını oluşturmaktadır (30).

Astım genellikle çocuklukta başlar; erkek çocuklarda daha sık görülürken, ergenlik sonrası kadınlarda oran artar. Bu cinsiyet farkında seks hormonlarının rol oynadığı düşünülmektedir. Türkiye'de de kadınlarda astım daha yaygındır (30-34). Epidemiyolojik veriler, Güney Asya, Doğu Asya ve Kuzey Amerika'da astım prevalansının en yüksek seviyelerde olduğunu göstermektedir. Sosyo-demografik indeksi düşük olan bölgelerde ise hastalığa bağlı ölüm

oranlarının ve engelliliğe bağlı yaşam yılı kayıplarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (35).

Zaman içinde astım sıklığında genel bir artış izlenmiş, bazı yüksek gelirli ülkelerde son yıllarda plato eğilimi gözlenmiştir (36). Türkiye'de ise özellikle 1990'lardan sonra çocukluk çağı astımı sıklığında artış bildirilmiştir (35, 37).

2.1. 3. Etyoloji

Astım, genetik eğilimle çevresel uyaranların bir araya gelmesi sonucu gelişen bir hastalıktır. Özellikle ailesel astım öyküsü ya da alerjik hastalıkların varlığı, hastalığa karşı duyarlılığı artırmaktadır. Immunoglobulin E (IgE)' ye karşı yüksek yanıt potansiyeli, çocuklukta sık geçirilen solunum yolu enfeksiyonları ve viral ajanlara duyarlılık astım gelişimini kolaylaştırır (38-42). İç ve dış hava kirliliği, sigara dumanı, meslek kaynaklı irritanlar ve yaygın alerjenler (polen, toz akarları, küf vb.) çevresel tetikleyiciler arasında öne çıkar (43-46). Ayrıca obezite, sistemik inflamasyonu artırarak ve akciğer mekaniklerini bozarak astım riskini yükseltmektedir (47). Genetik veriler, obezite ve astıma ait poligenik risk profilleri arasında pozitif ilişki olduğunu, obeziteye yatkın bireylerde astım olasılığının bağımsız biçimde arttığını göstermektedir (48). Tüm bu parametreler bağışıklık yanıtlarıyla birlikte etkileşerek astımın ortaya çıkmasını ve kalıcı hale gelmesini sağlar (49).

2.1.4. Patogenez

Astım, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucunda oluşan, hava yollarında süregelen bronşlarda gelişen inflamasyon, aşırı duyarlılık, yapısal değişimler ve değişken derecede hava yolu daralması temel mekanizmalardır (50). Bağışıklık yanıtı açısından incelendiğinde astım genellikle tip 2 inflamasyonun egemen olduğu bir tablodur. Alerjenle temas eden dentritik hücreler antijenleri naif T hücrelerine sunar ve bunlar Th2 hücrelerine farklılaşır. Th2 hücreleri tarafından salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler ile IgE düzeylerini artırır, eozinofilleri aktive eder ve mukus üretimini destekler (5, 51, 52). Uyarılan eozinofiller epitel tabakaya göç eder ve majör basit protein (MBP) ile eozinofilik katyonik protein (MBP ile ECP) gibi granül içeriğini salgılayarak dokuda inflamasyon, ödem ve mukus salgılayan goblet hücrelerinde artışa neden olur (52, 53).

Astımın gelişiminde adaptif immün yanıt kadar doğuştan gelen bağışıklık sisteminin de önemli bir işlevi vardır. Solunum yolu epiteli tarafından üretilen alarmin olarak kabul edilen IL-25, interlökin-33 (IL-33) ve Timik Stromal Lenfopoietin (TSLP) grup 2 doğal sitokinler

lenfoid hücrelerini (ILC2) uyararak tip 2 inflamatuar yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. Bu durum, özellikle alerjik olmayan astım türlerinde öne çıkar (5, 54, 55).

Kronik inflamatuar süreçlerin etkisiyle hava yollarında zamanla kalıcı yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Bu yeniden yapılanma süreci; subepitelyal fibrozis, düz kas tabakasında hipertrofi, goblet hücrelerinin artışı ve yeni damar oluşumu (anjiyogenez) gibi olayları kapsar. Bu değişiklikler, sonuçta hava yolunun kalıcı olarak daralmasına yol açar (56).

Bireylerin astım geliştirme riski üzerinde genetik polimorfizmler etkili olabilir. Özellikle IL-4 reseptörü (IL-4R), IL-13, TSLP ve oligozink parmak benzeri 3 (ORMDL3) proteinini kodlayan genlerdeki varyantlar astım gelişme olasılığını artırabilir (57-59). Ayrıca, çevresel etkenler arasında yer alan sigara dumanı, kirli hava ve viral enfeksiyonlar epitel bariyerin bütünlüğünü zedeleyerek bağışıklık sistemini harekete geçirebilir (60).

2.1.5. Tanı ve Sınıflama

Tanı sürecinde hem klinik bulguların gözlemlenmesi hem de hava akımı daralmasının değişkenliğinin objektif testlerle gösterilmesi gereklidir. Değerlendirmeye ayrıntılı hasta hikayesiyle başlanır. Tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste baskı hissi ve öksürük gibi belirtiler, genellikle geceleri ya da sabaha karşı ortaya çıkar. Bu semptomlara rinit belirtileri de sıklıkla eşlik eder. Alerjenler, egzersiz, soğuk hava, duman ve viral enfeksiyonlar gibi faktörlerin semptomları tetiklemesi; zaman içinde değişiklik göstermesi ve tedaviye yanıt vermesi tanı açısından önemlidir (61, 62). Eğer hasta belirtileri göstermiyorsa fizik muayene bulguları normal olabilir; bu tanının ekarte edilmesini gerektirmez. En yaygın fizik muayene bulgusu, bronş obstrüksiyonuna işaret eden ronküs ve hışıltıdır (56, 63, 64).

Astım tanısının objektif olarak doğrulanabilmesi için, hava akımı kısıtlılığının değişkenliği ortaya konmalıdır ve bu amaçla en temel yöntem spirometridir. Astım hastalarında genellikle obstrüktif bir solunum paterni gözlenir. Bu durum, Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1) ile zorlu vital kapasite (FVC) oranının <%70 olması ile tanımlanır. Astımın ayırt edici özelliklerinden biri olan geri dönüşümlü hava yolu daralması, bronkodilatör uygulanmasından sonra FEV_1 değerinde %12 ve en az 200 ml artış saptanmasıyla gösterilir (61, 65, 66). Günlük tepe akım hızı (PEF) ölçümlerinde ≥%10 değişkenlik olması ya da metakolin, mannitol veya egzersiz ile yapılan provokasyon testleri sonucunda hava yolu hiperreaktivitesinin gösterilmesi de tanıyı destekler (61, 67). Astım hastalarında çekilen Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) çoğunlukla normal bulunsa da diğer olası hastalıkları

dışlamada faydalıdır (68). Eozinofili varlığı, serum IgE düzeylerinin yüksekliği ve pozitif alerjen spesifik IgE ya da deri prick testlerinin saptanması alerjik astım için destekleyici bulgulardır. Ancak bu testler doğrudan tanı koydurmaktan çok fenotipik sınıflamaya katkı sağlar (3, 61, 69, 70). İnhale kortikosteroid tedavisine yanıt (örneğin inhale steroid sonrası semptom ve FEV_1 iyileşmesi), astım tanısını destekleyen dolaylı bir göstergedir. Ayırıcı tanıda (örneğin KOAH, bronşektazi, kalp yetersizliği) yer alan diğer hastalıklar dışlanmalıdır (61, 63, 65)(Tablo 1).

Tablo 1: Astımın Tanı ve Sınıflaması

Test Türü	Test Adı / İçerik	Amaç
Fonksiyonel	Spirometri, PEF	Obstrüksiyon ve reversibilitenin saptanması
İnflamatuvar	FeNO, Kan eozinofili	Eozinofilik inflamasyonun belirlenmesi
Alerjik	Prick testi, Spesifik IgE	Atopinin saptanması
Provokatif	Metakolin testi	Hiperaktivitenin gösterilmesi
Görüntüleme	PAAG, BT	Ayırıcı tanıya katkı
Semptom değerlendirme	AKT	Astım kontrol düzeyinin belirlenmesi

Kısaltmalar: **AKT:** Astım Kontrol Testi, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **FeNO:** Fraksiyone Ekshale Edilen Nitrik Oksit, **IgE:** İmmünoglobulin E, **PAAG:** Posteroanterior Akciğer Grafisi, **PEF:** Peak Ekspiratuvar Akım

2.1.5.1. Astımın Şiddetine Göre Sınıflandırılması

Astım, klinik görünüm ve seyir açısından değişkenlik gösteren heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle hem doğru tanı koymak hem de bireyselleştirilmiş tedavi planı oluşturmak amacıyla sınıflandırmalara başvurulmaktadır. Astım çoğunlukla şiddetine, kontrol düzeyine ve fenotipik farklılıklarına göre değerlendirilmektedir (3, 61, 69). Hastalığın şiddeti; tedavi öncesi semptomların sıklığı, gece uyanmaları, bronkodilatör kullanım ihtiyacı, solunum fonksiyon testleri ve günlük aktiviteler üzerindeki etkileri gibi parametreler dikkate alınarak belirlenir. Buna göre dört klinik alt gruba ayrılır:

İntermittan astım: Haftada ikiden az semptom, ayda ikiden az gece uyanması, FEV_1 %80'in üzerinde ve ataklar dışında normal solunum.

Hafif persistan astım: Haftada ikiden fazla fakat her gün olmayan semptomlar, ayda üç-dört kez gece uyanması, $FEV_1 \geq$ %80.

Orta persistan astım: Günlük semptomlar, haftada birden fazla gece uyanması, FEV_1 %60–80 arası.

Ağır persistan astım: Sürekli semptomlar, sık gece uyanmaları, günlük aktivitelerde belirgin kısıtlanma, FEV_1 <%60 (61, 65, 71).

2.1.5.2. Astımın Kontrol Düzeyine Göre Sınıflandırılması

Kontrol düzeyine göre astım iyi kontrol altında olan, kısmen kontrol edilen ve kontrolsüz astım olmak üzere üç ayrı sınıfta değerlendirilir: Bu değerlendirme; semptomların son dört haftadaki sıklığı, gece uykusunun bozulup bozulmadığı, kısa etkili beta-2 agonist (SABA) kullanım miktarı ve günlük yaşam aktivitelerindeki etkilenme temel alınarak yapılır. Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 tarafından önerilen dört değerlendirme sorusu şunlardır:

1. Gündüz semptomları haftalık olarak ikiden fazla görülüyor mu?
2. Astıma bağlı gece uyanmaları mevcut mu?
3. SABA haftada ikiden fazla mı kullanılıyor?
4. Astım nedeniyle günlük yaşamda kısıtlanma oluyor mu?
   Bu kriterler doğrultusunda astım aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- **İyi kontrol edilen:** Hiçbir belirti bulunmaz
- **Kısmen kontrol edilen:** 1 veya 2 belirti mevcuttur
- **Kontrolsüz:** 3 veya daha fazla kriterin varlığı ya da son zamanlarda alevlenme geçirme durumu söz konusudur (61).

2.1.5.3. Fenotip Temelli Sınıflama

Klasik astım sınıflandırmaları yerini, hastalığın fenotiplerine dayalı bireyselleştirilmiş tedavi anlayışına bırakmaya başlamıştır. Özellikle alerjik, non-alerjik, eozinofilik, geç başlangıçlı ve obezite ile ilişkili astım alt tipleri bu yeni yaklaşımla tanımlanmaktadır. Bu

fenotiplendirme süreci, özellikle biyolojik ajanların kullanılacağı hastaların seçimi açısından önem arz etmektedir (3, 61, 69, 72) Tablo 2' de fenotipe göre astım özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 2: Fenotip Temelli Sınıflama

Fenotip	Özellikler
Alerjik astım	Erken başlangıçlı, IgE yüksek, atopik
Non-alerjik astım	Geç başlangıçlı, IgE normal, atopik olmayan
Eozinofilik astım	Periferik eozinofili, IL-5 aktivasyonu
Obezite ilişkili astım	Düşük eozinofili, düşük Th2 aktivitesi
Geç başlangıçlı	Dirençli, sistemik kortikosteroid ihtiyacı yüksek

Kısaltmalar: IgE: İmmünoglobulin E, **IL-5:** İnterlökin-5, **Th2:** Yardımcı T hücre tip 2

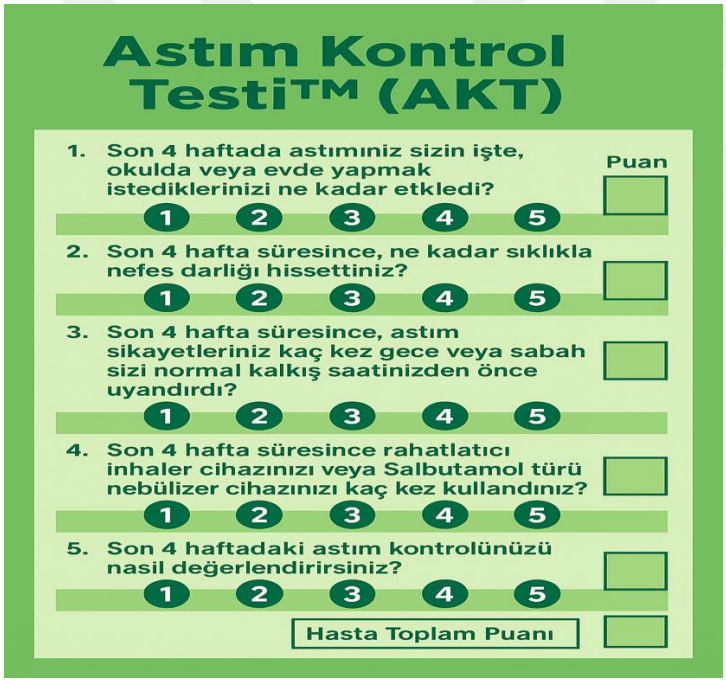
2.1.6. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler

Astım tanısında, hastalık kontrolünün izlenmesinde ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde çok yönlü testlerden faydalanılmaktadır. Klinik, laboratuvar ve fonksiyonel testler; hem astım fenotipini anlamaya yardımcı olur hem de kişiye özel tedavi planı geliştirmeye olanak tanır (61, 69). Hava yolundaki inflamasyonu invazif olmayan bir yöntemle değerlendirmek için fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) düzeyi ölçülür. Bu test, özellikle eozinofilik inflamasyonu ve inhaler kortikosteroidlere verilen yanıtı yansıtır. FeNO >50 milyarda bir birim (ppb) olduğunda eozinofilik fenotip, <25 ppb olduğunda ise non-eozinofilik fenotip düşünülür. Ayrıca kanda eozinofil sayısının ≥300 hücre/μL olması biyolojik ajan öncesi önemli bir parametredir (73-76). Alerjik bileşeni değerlendirmek amacıyla deri prick testi ve serumda spesifik IgE düzeyi ölçümleri yapılır. Deri testi, ciltte alerjene karşı oluşturulan reaksiyonla yapılırken; serum spesifik IgE testi, özellikle cilt testi yapılamayan bireylerde tercih edilir (77, 78). Obstrüksiyonun saptanamadığı ancak klinik şüphe devam eden olgularda bronş provokasyon testleri (metakolin, histamin, egzersiz) uygulanır. Metakolin testinde FEV_1'de %20 azalmaya yol açan madde konsantrasyonu: Provokatif Konsantrasyon 20 (PC20) belirlenir ve 8 mg/mL'nin altı pozitif olarak değerlendirilir (67, 79, 80). Astımın kontrol düzeyini değerlendirmek amacıyla Astım Kontrol Testi (AKT) kullanılmaktadır. Bu test hastanın son 4 haftadaki durumunu beş soruyla değerlendirir. Toplam skor 25'tir; 20–25 arası

iyi kontrol, 16–19 arası kısmi kontrol, 15 ve altı kontrolsüz astımı ifade eder (61, 81, 82) (şekil 1).

AKT Soruları: 1–5 puan arası yanıtlanır;

1. Nefes darlığı sıklığı
2. Gündüz semptomlarının günlük yaşamı etkileme durumu
3. Gece uyanmaları
4. Rahat nefes alabilme durumu
5. Astımı kontrol altında hissetme düzeyi



Şekil 1: Astım Kontrol Testi (82)

Görüntüleme yöntemleri, özellikle ayırıcı tanının gerekli olduğu ya da standart tedaviye yanıt alınamayan durumlarda tercih edilebilir. Akciğer grafisi ve BT, bronşektazi, KOAH veya aspirasyon gibi durumların dışlanmasında faydalıdır; fakat astım tanısında ilk basamak değildir ve kesin tanı koydurmada rolü yoktur (61, 68, 83).

2.1.7. Tedavi

Astımda uygun tedavi seçimi yapılırken hastanın klinik durumu, atak riski, ilaca bağlı yan etki profili ve kişisel tercihleri dikkate alınmalıdır. Astım kontrolünün zayıf olduğu durumlarda basamak yükseltilmeli; üç aydan uzun süredir stabil seyir gözleniyorsa doz azaltımı gündeme gelmelidir. İhtiyaca bağlı olarak inhale kortikosteroid (İKS) ile formoterol kombinasyonunun tüm tedavi aşamalarında kullanımı tavsiye edilmektedir (61, 65, 84).

Astımda basamak tedavisi, hastalığın klinik özellikleri, semptom sıklığı, gece uyanmaları, kurtarıcı ilaç ihtiyacı ve günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlılık temel alınarak planlanmaktadır. Birinci basamakta hastalar ayda en fazla iki gün semptom yaşamakta, gece yakınmaları bulunmamakta ve kurtarıcı ilaca yalnızca çok seyrek ihtiyaç duymaktadır. İkinci basamakta semptomlar ayda ikiden fazla, ancak haftada ikiden az olacak şekilde ortaya çıkmakta, gece semptomları ayda bir–iki kez gözlenebilmekte ve zaman zaman kurtarıcı gereksinimi olmaktadır. Üçüncü basamakta ise semptomlar haftada ikiden daha sık görülmekte, gece semptomları haftada en az bir kez ortaya çıkmakta ve günlük aktivitelerde kısıtlanma izlenmektedir. Dördüncü basamakta hastalar neredeyse her gün semptom yaşamakta, gece yakınmaları haftada birkaç kez tekrarlamakta, kurtarıcı ilaç kullanım sıklığı artmakta ve aktivitelerde belirgin kısıtlılık meydana gelmektedir. Beşinci basamakta ise günlük ve şiddetli semptomlar, sık gece uyanmaları, ciddi yaşam kısıtlılığı ve kurtarıcı tedaviye bağımlılık söz konusudur. Global Initiative for Asthma rehberine göre birinci basamaktan başlanarak gerektiğinde bir üst ya da alt basamağa geçilir. Tüm basamaklarda gerektiğinde düşük doz İKS ve formoterol kombinasyonu önerilmektedir (61).

Hafif astımda semptom anında kullanılan düşük doz İKS–formoterol, yalnızca kısa etkili β2-agonist (SABA) kullanımına kıyasla atak sıklığını azaltmaktadır (84). Haftada iki günden fazla semptom varlığında düzenli düşük doz İKS veya semptom anında kullanılan düşük doz İKS–formoterol tedavisi önerilir; ayrıca montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) de alternatif olarak düşünülebilir (85). Üçüncü basamakta düşük doz İKS'ye uzun etkili β2 agonist (LABA) eklenmesi tercih edilir; bu yaklaşım İKS dozunun artırılmasından daha etkilidir (65). Dördüncü basamakta orta doz İKS ile LABA kombinasyonu uygulanmalı, gerektiğinde tiotropium (LAMA) veya yüksek doz İKS + LTRA eklenmelidir. Beşinci basamakta ise şiddetli astımı olan ve önceki basamaklara yanıt vermeyen olgularda yüksek doz İKS + LABA tedavisine LAMA veya biyolojik ajanlar (anti-IgE, anti-IL5, anti-

IL4R) eklenmelidir. Bu aşamada hasta seçimi için serum IgE ve eozinofil gibi biyobelirteçlerin değerlendirilmesi önerilir (75, 86).

Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları

İnhale kortikosteroidler, hava yollarındaki inflamasyonu baskılayarak astımın kontrolünü sağlar. Glukokortikoid reseptörleri üzerinden etki göstererek, proinflamatuar genleri inhibe ederken antiinflamatuar genleri aktive eder. Uzun süreli kullanımda eozinofillerin dokuya göçü azalır, sitokin üretimi düşer ve bronş aşırı duyarlılığı azalır (65, 87, 88).

Uzun Etkili β2 Agonistler (LABA) β2-adrenerjik reseptörleri uyararak adenilat siklaz aktivitesini artırır. Bu durum, hücre içi halkasal adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinin yükselmesine ve bronş kaslarında gevşemeye neden olur. Formoterol ve salmeterol gibi ajanlar semptom kontrolünde etkilidir. Ancak, İKS ile birlikte verilmediklerinde ölüm riskinde artış görülmüştür (89, 90).

Kısa Etkili β2 Agonistler (SABA) hızlı etkili bronkodilatörler olup akut semptomların giderilmesinde kullanılır. Etkileri genellikle 3–6 saat sürer ve sadece ihtiyaç halinde önerilir (61, 90, 91).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA), lökotrienlerin bronşlarda daraltıcı etkisini bloke eder. Bu sayede ödem, mukus salgısı ve kas spazmı azalır. Aspirin duyarlılığı olan veya rinit eşlik eden astımlı hastalarda sıklıkla kullanılır (61, 92, 93).

Uzun Etkili Muskarinik Antagonistler (LAMA) Tiotropium, parasempatik sistem aracılığıyla oluşan bronş kasılmalarını M3 reseptör blokajı ile engeller. Etkisi 24 saati aşabilir. İKS + LABA tedavisine rağmen yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda ek fayda sağlayabilir (61, 94, 95).

Anti-IgE Omalizumab, serbest IgE'ye bağlanarak mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonunu engeller. Böylece hem erken hem geç faz alerjik yanıt baskılanır. Klinik olarak alevlenme sıklığında azalma ve semptom kontrolünde iyileşme sağlar (61, 96, 97).

Anti-IL-5 Mepolizumab, Benralizumab gibi biyolojik ajanlar, IL-5'in eozinofiller üzerindeki etkisini inhibe ederek eozinofilik yangıyı baskılar. Mepolizumab IL-5'e bağlanırken, benralizumab IL-5Rα reseptörünü hedefleyerek eozinofillerin apoptozunu hızlandırır. Bu tedaviyle alevlenme riski düşer ve sistemik steroid ihtiyacı azalır (61, 75, 76).

Anti-IL-4Rα Dupilumab, IL-4Rα alt birimine bağlanarak IL-4 ve IL-13'ün yol açtığı Th2 aracılı inflamatuar süreçleri inhibe eder. Bu baskılayıcı etki sonucunda hava yollarındaki eozinofilik infiltrasyon, IgE sentezi ve mukus hiper sekresyonu önemli ölçüde azalır. Bu biyolojik tedavi, özellikle eozinofilik ve atopik fenotipteki şiddetli astım olgularında etkilidir (61, 86, 98).

2.1.8. Astımın Ayırıcı Tanıları

Astım; hava yollarında geri dönüşlü tıkanıklık, bronşiyal aşırı hassasiyet ve iltihaplanma ile seyreden kronik bir solunum hastalığıdır. Ancak benzer klinik bulgulara sahip pek çok hastalık bulunduğundan, doğru tanıya ulaşmak için ayırıcı tanı elzemdir. Özellikle uzun süredir devam eden öksürük, nefes darlığı, hırıltı ve göğüs sıkışması gibi şikâyetlerde nedenleri dışlamak gerekir (61, 63, 99).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Astımdan farklı olarak KOAH 'ta bronkodilatörlere yanıtta sınırlılık ve irreversibilite söz konusudur. Astım genellikle daha genç yaşta başlarken, KOAH ileri yaşta ve sigara öyküsü ile ilişkilidir (61, 100, 101).

Bronşektazi, hava yollarının kalıcı olarak genişlemesiyle karakterizedir ve kronik öksürük, balgam ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile seyreder. Astımdan farklı olarak pürülan balgam, sürekli enfeksiyon ve radyolojik olarak bronş duvar kalınlaşması mevcuttur (102-104).

Üst hava yolu obstrüksiyonu (örn. vokal kord disfonksiyonu, trakeal stenoz) astıma benzer wheezing ile başvurabilir. Ancak inspiratuvar stridor ve ses değişikliği ön plandadır. Laringoskopi ve inspiratuvar akım volüm eğrileri ayırıcı tanıda yardımcıdır (105-107).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise özellikle geceleri artan öksürük ve wheezing ile astımı taklit edebilir. Proton pompa inhibitörlerine yanıt alınması ve pH monitorizasyonu tanı koydurucudur (61, 108, 109).

Kalp yetmezliğinde (özellikle sol kalp yetmezliği) gece uykudan uyandıran dispne, ortopne ve bazen hırıltılı solunum görülebilir. Ancak bilateral raller, S3 gallopu ve ödem gibi bulgularla ayırt edilir. Ekokardiyografi ile değerlendirme önemlidir (110, 111).

Psikojenik dispne / Fonksiyonel solunum bozukluklarında ise anksiyete bozukluklarına bağlı olarak gelişen hiperventilasyon astım ile karışabilir. Ancak fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri genellikle normaldir. Psikiyatrik değerlendirme gerekebilir (112-114).

Yabancı cisim aspirasyonu ise (özellikle çocuklarda) ani başlayan wheezing ve tek taraflı akciğer ses azlığı ile karakterizedir. Radyografi ve bronkoskopi ile tanı konur. Astımdan farklı olarak öyküde ani başlangıç belirgindir (115-117).

2.2 Bronşektazi

Bronşektazi, bronşların kalıcı genişlemesi ve yapısal deformitesi ile seyreden, genellikle kronik inflamasyon ve enfeksiyon süreciyle ilişkili bir solunum yolu hastalığıdır. Bu genişleme, mukosilier klirensin bozulması, sekresyon birikimi ve sık tekrarlayan enfeksiyonlara zemin hazırlar(102, 104, 118).

Tanı, tipik klinik bulgular (kronik balgamlı öksürük, nefes darlığı) ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile konur. Görüntüleme bulguları arasında bronş çapında artış, duvar kalınlaşması ve mozaik perfüzyon paterni yer alır. Ayrıca laboratuvar testleri ve balgam kültürü tanıyı destekler (102, 119-121).

Etyolojide enfeksiyonlar, genetik bozukluklar (kistik fibrozis), immün yetmezlikler ve aspirasyon ön plandadır. Ek olarak, sosyoekonomik dezavantajlar hastalık riskini artırmaktadır (102, 120, 122).Kadınlarda ve yaşlı bireylerde daha sık görülür. Türkiye verileri sınırlı olsa da tanı konulamayan olguların çokluğu nedeniyle gerçek sıklığın daha yüksek olduğu öngörülmektedir (102, 123, 124). Tedavi bireyselleştirilmelidir; hava yolu temizliği, bronkodilatörler, mukolitikler ve gerekirse inhaler antibiyotikler kullanılabilir. Eşlik eden immün yetmezliklerde immünoglobulin tedavisi gerekebilir ve yapılan çalışmalarda bronşiektazi ile astım birlikteliği olabileceği gösterilmiştir (104, 125, 126). Bizim de bu çalışmada amacımız bronşektazinin eşlik ettiği kesinleşmiş ağır astım tanısı alan hastalarda Mepolizumab ve Omalizumab kullananların bronşektaziye bağlı semptomların iyileşmesinde ilacın etkisini belirlemek, tedavide kullanılan biyolojik ajanların bronşektazi mevcut olup olmamasına göre değişebilecek tedavi yanıtını değerlendirmek ve sonuca göre bu hasta gruplarında biyolojik ajan seçiminde klinisyene yön vermek amaçlanmıştır.

.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

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 ağır alerjik ya da eozinofilik astım tanısı almış ve biyolojik ajan olarak omalizumab veya mepolizumab tedavisi almış hastalarda bronşektazi varlığının biyolojik ajan tedavisine etkisi hastaların dosya kayıtlarının incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen bireyler alerjik astım tanılı, gönüllü, 18 yaş üzeri, bronşektazi ve ağır alerjik ya da eozinofilik astım için en az 16 hafta Omalizumab ve/veya Mepolizumab kullanmış olan hastalar arasından seçilmiştir. Dahil edilmeme kriterleri olarak ise 18 yaş altı olmak, alerjik ya da eozinofilik ağır astım tanısı almamış olmak, 16 haftadan az Omalizumab veya Mepolizumab kullanmış olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 bronşektazinin eşlik ettiği 50 bronşektazinin eşlik etmediği olmak üzere 80 hasta incelenmiştir.

3.2. İncelenen Parametreler

Hastaların takip dosyalarından retrospektif olarak yaşı, astım tanısı aldığındaki yaşı, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, immünolojik ajan tedavisinin ay olarak süresi, ek hastalıkları [Tip1/2 Diabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), İskemik Kalp Hastalığı, Hipotiroidi, nörolojik hastalık varlığı] ek hastalık için ilaç kullanım durumu, tanı ve takiplerinde 0-16-24. Hafta ve 1. yılında bakılan: beyaz kan hücreleri (WBC), kırmızı kan hücreleri (RBC), eozinofil (EOS), bazofil (BASO), lenfosit (LYM), Total IgE, C-Reaktif Protein (CRP) değerleri, sedimentasyon değerleri, astım atak sıklığı haftada 3 kez, haftada1 kez, ayda 3 kez, ayda 1 kez ve yok şeklinde kaydedildi. Deri prick test sonuçları, Spesifik IgE [Ev tozu akarları: Dermatofagoides Pteronyssinus (Der p), Dermatofagoides Farinea (Der f), polenler: çim, ağaç-küf mantarları: Alternaria, Aspergillus, hayvan epitelleri (kedi, köpek)], solunum fonksiyon testleri (SFT), ve bronşiektazi değerlendirilmesine için radyolojik görüntülüme verileri ile AKT:0-16-24. Hafta ve 1.yıl verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından toplandı.

Astım Kontrol Testi hastalara anamnez alınırken sözel olarak soruldu, beş sorunun cevapları ayrı ayrı puanlandı ve puanlar toplanarak hastanın toplam puanı belirlendi. Toplam puana göre olgular kontrol altında (AKT $\geq$ 20) ve kontrol altında olmayan (AKT < 20) olarak iki grupta değerlendirildi (61, 82).

Deri prik testleri 8 yaygın rastlanan aeroalerjen kullanılarak (Der F, Der p, Aspergillus Mix, Kedi Tüyü, Köpek Tüyü, Çimen, pozitif kontrol Histamin, negatif kontrol Salin) (Stallergens SA, Antony, France) yapıldı. Prik testinde 3 mm'nin üstünde hiperemi ve endurasyon bulunan hastalar pozitif kabul edildi.

Solunum fonksiyon testinde % FEV1/FVC ölçümü Vmax 20, (COSMED Quark Pulmonary Function Testing, ITALY) cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçüm olgular istirahatte iken en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Değerler mutlak değer ve beklenen değere göre yüzde olarak ifade edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

''Omalizumab veya Mepolizumab tedavisi alan ağır astımlı olgularda, eşlik eden bronşektazi varlığının biyolojik ajan tedavi yanıtına etkisi'' konulu bu tez çalışması Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 2 No'lu Etik Kurul Başkanlığı'nın 19.02.2025 tarihli ve 2025-68 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

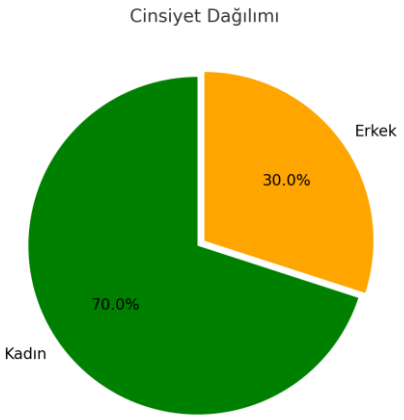
Hastalara ait veriler SPSS 29.00 (spss Inc) programı ile değerlendirildi. Verilerin dağılımı için Kolmogorov Smirnov normal dağılım analizi uygulandı. Nicel veriler ortalama ± standart sapma, nitel veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare, sayısal ve normal dağılan değişkenler için bağımsız gruplarda Student T-test kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grup analizlerinde ANOVA testi kullanıldı. Regresyon ve korelasyon analizlerinde natüre göre Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. Sonuçlarda $p<0.05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların özellikleri

4.1.1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

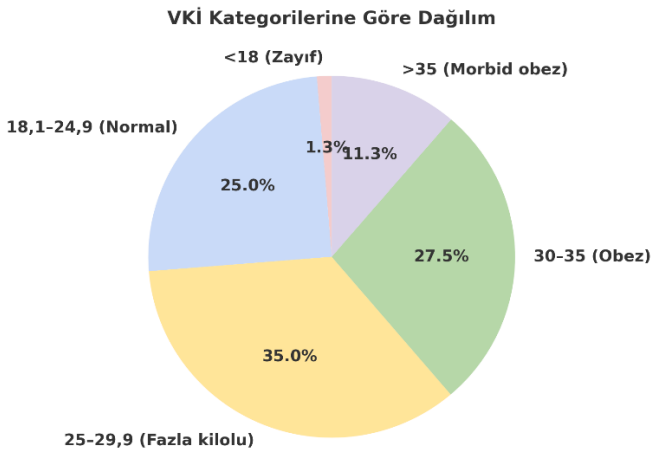
Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışmadaki hastalarımız içerisinde erkek hasta sayısı 24 (30%) ve kadın hasta sayısı 56 (70%) olarak saptandı. (Şekil 2).



Şekil 2: Hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı.

Hastaların yaş ortalaması± SD 48,1 ± 14 yıl olup, astım tanı yaşı ortalama± SD 35,1 ± 11,7 yıl idi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama ± SD 28,8 ± 5,8 kg/m²olarak saptandı. VKİ dağılımına göre hastaların %1,3'ü (n=1) zayıf, %25'i (n=20) normal, %35'i (n=28) fazla kilolu, %27,5'i (n=22) obez ve %11,3'ü (n=9) morbid obez grubunda yer aldı (Şekil 3).



Şekil 3: VKİ Kategorilerine Göre Dağılım

Hastaların klinik ve eşlik eden özellikleri değerlendirildiğinde, tüm olguların (%100) inhaler tedavi kullandığı saptandı. Atopi dışı ek hastalık varlığı %45 oranında (n=36) mevcuttu. Ek hastalık nedeniyle ilaç kullananların oranı %42,5 (n=34) idi. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%32,5), diyabetes mellitus (%16,3) ve iskemik kalp hastalığı (%15) olarak belirlendi. Bunun yanında hipotiroidi (%8,8), kronik sinüzit (%5), nörolojik hastalıklar (%5), romatoid artrit (%2,5), malignite (%2,5) ve diğer hastalıklar (%7,5) daha düşük oranlarda görüldü.

Sigara kullanımı hastaların %13,8'inde (n=11) mevcutken, alkol kullanımına rastlanmadı. Evcil hayvan besleyenlerin oranı %11,3 (n=9) olarak bulundu. Nazal polip varlığı %33,8 (n=27) hastada gözlendi. Ürtiker eşlik etmesi nadirdi (%3,8). Astım semptomlarının sıklığı incelendiğinde, omalizumab ya da mepolizumab kullanımı öncesinde hastaların %23,8'inde haftada üç kez, %22,5'inde haftada bir kez, %21,3'ünde ayda üç kez, %26,3'ünde ise ayda bir kez atak olduğu; yalnızca %6,3'ünde semptom bulunmadığı görüldü.

Bronşektazi, hastaların %37,5'inde (n=30) saptanırken %62,5'inde (n=50) bulunmadı. Biyolojik tedavi açısından olguların %52,5'i (n=42) omalizumab, %47,5'i (n=38) mepolizumab kullanmaktaydı. Hastaların biyolojik tedavi kullanım süresi ortalama 31,2 ± 9 ay olup, medyan değer 33 aydı (4–41 ay aralığında).Tablo-3'te hastaların demografik özellikleri özetlenmiştir.

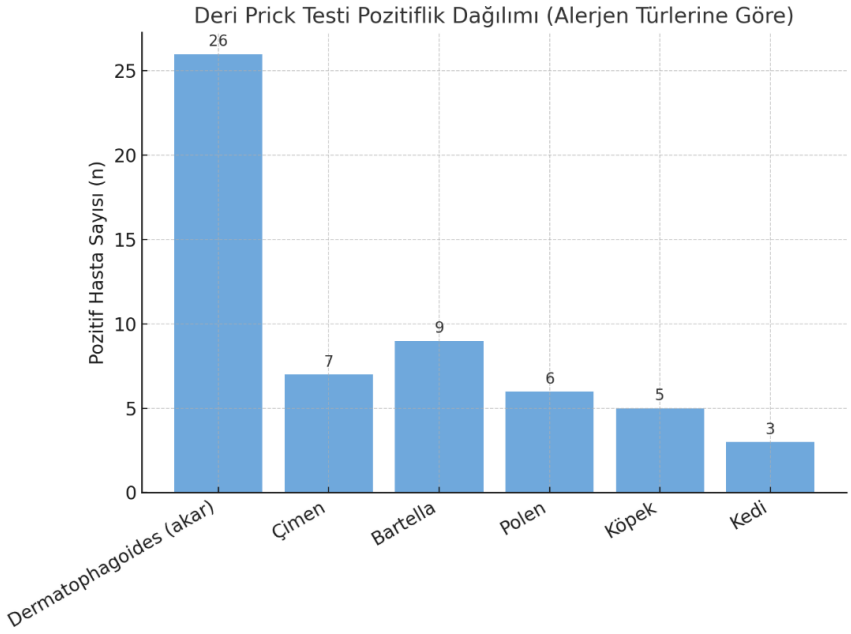
Tablo 3: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	N	%
İnhaler kullanımı		
Yok	-	-
Var	80	100
Atopi dışı hastalık		
Yok	44	55
Var	36	45
Ek hastalık ilacı		
Yok	46	57,5
Var	34	42,5
Eş zamanlı hastalık		
DM	13	16,3
HT	26	32,5
İskemik kalp hastalığı	12	15
KOAH	3	3,8
Hipotiroidi	7	8,8
Malignite	2	2,5
Nörolojik	4	5
Romatoid Artirit	2	2,5
Kronik sinüzit	4	5
Diğer	6	7,5
Sigara kullanımı		
Yok	69	86,3
Var	11	13,8
Alkol kullanımı		
Yok	80	100
Var	-	-
Pet		
Yok	71	88,8
Var	9	11,3
Nazal polip		
Yok	53	66,3
Var	27	33,8
Ürtiker		
Yok	77	96,3
Var	3	3,8
Astım sıklığı		
Haftada 3 kez	19	23,8
Haftada 1 kez	18	22,5
Ayda 3 kez	17	21,3
Ayda 1 kez	21	26,3
Yok	5	6,3
Bronşektazi		
Yok	50	62,5
Var	30	37,5
Omalizumab/Mep Omalizumab		

Omalizumab	42	52,5
Mepomalizumab	38	47,5
Ne zaman başladı?		
2022	49	61,3
2023	27	33,8
2024	4	5
	Ort±SS	**Med (min-maks)**
Kaç aydır alıyor?	31,2±9	33(4-41)

Kısaltmalar: DM;Diabetes Mellitus, **HT**:Hipertansiyon, **KOAH**:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **Med**: Medyan, **N:** Hasta Sayısı, **Ort±SS**: Ortalama ± Standart Sapma

Çalışmaya dahil edilen hastaların %69'unda deri prick testi pozitif saptanırken, %31'inde negatifti. Test, 38 hastada uygulanmamıştı. Pozitif saptanan olgular arasında en sık duyarlılık Dermatophagoides'e (ev akarları) (%32,5) karşı gözlenirken; bunu hamam böceği (blatella germenica) (%11,3), çimen (%8,8) ve polen (%7,5) izledi. Hayvan alerjenlerinden köpek (%6,3) ve kedi (%3,8) duyarlılığı daha düşük oranlarda saptandı (Şekil 4).



Şekil 4: Deri prik testinde en sık saptanan alerjenler

Hastaların üçte ikisinde (%66,3) herhangi bir alerjene karşı spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır. Duyarlılık dağılımı incelendiğinde, en sık etken akarlar olup (%48,8), bunu küf mantarları (%25), polen (%20) ve çimen (%15) takip etmiştir. Aspergillus (%2,5) ve kedi/köpek (%7,5) duyarlılığı daha düşük oranlarda gözlenmiştir. Bu bulgular, alerjik astımlı hasta grubunda ev içi alerjenlerin (özellikle akar) başlıca duyarlılık etkeni olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Hastalarda saptanan Spesifik IgE pozitifliği

	N	%
Spesifik IGE Pozitifliği		
Yok	27	33,8
Var	53	66,3
Küf	20	25
Akar	39	48,8
Polen	16	20
Çimen	12	15
Aspergillus	2	2,5
Kedi köpek	6	7,5

N: Hasta Sayısı

4.1.2. Solunum fonksiyon testi ve diğer laboratuvar parametreleri

Hastaların ilk tanı anındaki solunum fonksiyon testlerinde FEV1 ortalama±SS 2,21±0,97 L iken FVC değeri ortalama±SS 2,90±1,10 L idi. Aynı dönemde FEV1/FVC yüzdesi ortalama±SS %73,83±11,96 olarak saptandı. Tedavinin 52. haftasındaki kontrol ölçümlerinde FEV1 ortalama ±SS 2,36±1,08 L, medyan; FVC ortalama±SS 3,24±1,35 L, FEV1/FVC yüzdesi ise ortalama±SS %74,18±8,81 olarak bulundu.

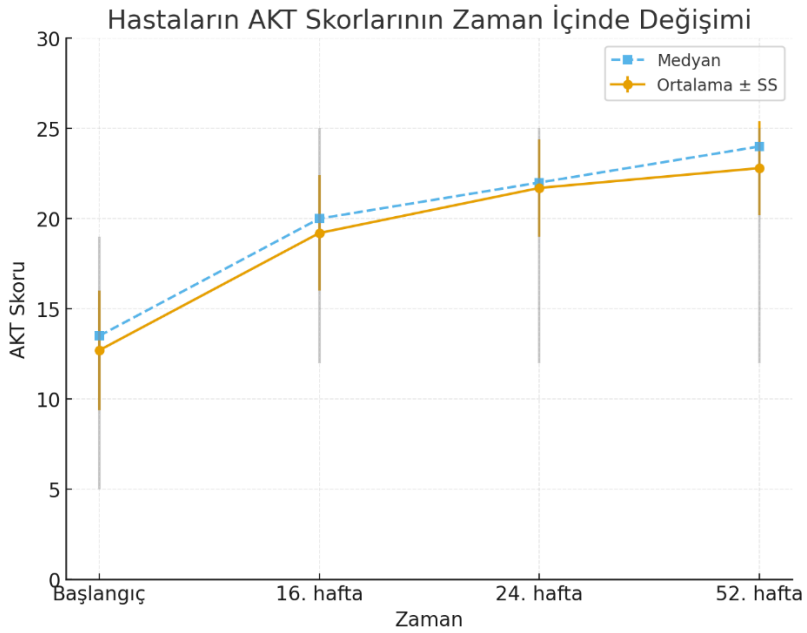
Çalışmaya dahil edilen hastaların omalizumab ya da mepolizumab tedavisi başlangıcında hemogram laboratuvar değerleri incelendiğinde, WBC: 4240 ile 15790 arasında değişmekte olup medyan değeri 8385'tir. NEU: 1880 ile 12720 arasında değişmekte olup medyan değeri 4815'tir. EOS: 0 ile 3130 arasında değişmekte olup medyan değeri 375'tir. BAS: 0 ile 970 arasında değişmekte olup medyan değeri 40'tır. LYM: 1260 ile 4370 arasında değişmekte olup medyan değeri 2465'tir. 16. Hafta değerlere bakıldığında: WBC: 4380 ile 16130 arasında değişmekte olup medyan değeri 8500'dür. NEU: 2290 ile 12970 arasında değişmekte olup medyan değeri 4770'tir. EOS: 0 ile 710 arasında değişmekte olup medyan değeri 174'tür. BAS: 10 ile 90 arasında değişmekte olup medyan değeri 40'tır.LYM: 1220 ile 4840 arasında değişmekte olup medyan değeri 2335'tir. 24. Hafta değeri ise: WBC: 4750 ile 14200 arasında değişmekte olup medyan değeri 8195'tir. NEU: 2410 ile 10530 arasında değişmekte olup medyan değeri 5235'tir. EOS: 0 ile 1200 arasında değişmekte olup medyan değeri 250'dir. BAS: 10 ile 110 arasında değişmekte olup medyan değeri 40'tır. LYM: 1220 ile 4380 arasında değişmekte olup medyan değeri 2385'tir. 52. Hafta değerleri incelendiğinde: WBC: 4650 ile 15160 arasında değişmekte olup medyan değeri 8700'dür. NEU: 2360 ile 11820 arasında değişmekte olup medyan değeri 5150'dir. EOS: 0 ile 880 arasında değişmekte olup medyan

değeri 190'dır. BAS: 0 ile 100 arasında değişmekte olup medyan değeri 40'tır. LYM: 1300 ile 4720 arasında değişmekte olup medyan değeri 2410'dur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların omalizumab ya da mepolizumab tedavisi başlangıcında inflamasyon değerleri ise başlangıçta: Sedimentasyon: 3 ile 66 arasında değişmekte olup medyan değeri 15'tir. CRP değeri ise 0.1 ile 54 arasında değişmekte olup medyan değeri 3'tür. 16. Hafta inflamasyon değeri: Sedimentasyon: 1 ile 59 arasında değişmekte olup medyan değeri 13 iken CRP: 0.2 ile 32 arasında değişmekte olup medyan değeri 4'tür. 24. Hafta değerlerinde: Sedimentasyon: 3 ile 34 arasında değişmekte olup medyan değeri 13 görülürken CRP: 0.1 ile 30 arasında değişmekte olup medyan değeri 5'tir. Tedavi sürecinin ilk yılının sonunda ise inflamasyon değerleri: Sedimentasyon: 3 ile 66 arasında değişmekte olup medyan değeri 17 ve CRP: 3.3 ile 30 arasında değişmekte olup medyan değeri 7'dir. Başlangıç Total Immunoglobulin-E: 116 ile 1210 arasında değişmekte olup medyan değeri 300'dür. Spesifik IgE pozitifliği ise 80 hastanın %66,3'ünde (n=53) saptandı.

4.1.3 Hastaların 0,16,24,52. Haftalardaki AKT Skorları

Hastaların AKT skorları incelendiğinde, omalizumab ya da mepolizumab tedavisi başlangıcında ortalama±SS:12,7±3,3 olarak düşük saptanmış ve hastaların çoğunun kontrolsüz astım grubunda olduğu görülmüştür. Tedavinin 16. haftasında AKT skoru anlamlı düzeyde artarak ortalama±SS 19,2±3,2 seviyesine ulaşmıştır ($p < 0,0001$)24. hafta değerlendirmesinde ortalama±SS 21,7 ± 2,7 ve 52. hafta sonunda ortalama±SS 22,8 ± 2,6 bulunmuştur ($p < 0,001$) (Şekil 5)



Şekil 5: Hastaların 0,16,24,52. Haftalardaki AKT Skorları

AKT:Astım Kontrol Testi

Mavi çizgi ve daireler: Ortalama ± SS, Turuncu kesikli çizgi ve kareler: Medyan değerler, Gri dikey çizgiler: Min–Max aralıkları

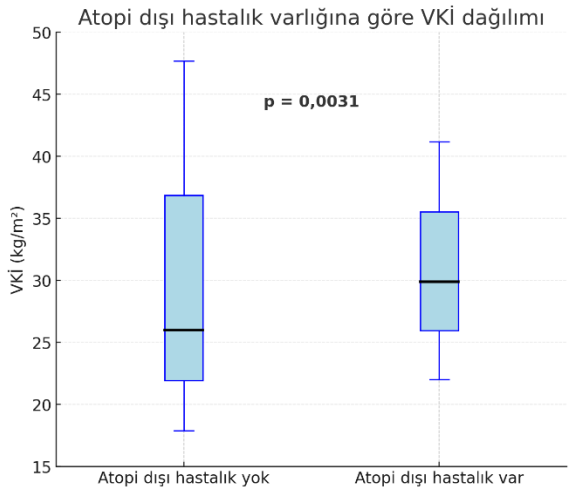
4.2. Vücut Kitke İndeksi ile Hastaların Değerlerinin Karşılaştırılması

4.2.1 Vücut kitle indexi ile 0-16-24-52. haftalarda Astım kontrol testi skorlarının arasındaki ilişki

Astım Kontrol Testi skorları ile VKİ arasında yapılan korelasyon analizinde; 0. hafta (r=-0,193; p=0,086), 16. hafta (r=-0,138; p=0,224) ve 52. hafta (r=-0,100; p=0,377) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak 24. hafta AKT skorları ile incelenen değişken arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r=-0,248; p=0,027).

4.2.2. VKİ ile Atopi Dışı Hastalık İlişkisi

Atopi dışı hastalık varlığına göre hastaların VKİ karşılaştırıldığında, atopi dışı hastalık olmayan grupta ortalama VKİ ortalama±SS 27,6 ± 6,4 iken, atopi dışı hastalık bulunan grupta ortalama±SS 30,4 ± 4,5 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0031) (Şekil 6).



Şekil 6: VKİ ile Atopi Dışı Hastalık İlişkisi

VKİ (Vücut Kitle İndeksi).

Her kutu grupların medyanını (siyah çizgi), Alt–üst çizgiler minimum ve maksimum değerleri

4.2.3. VKİ ile Başlangıç %FEV1/FVC İlişkisi

Yapılan korelasyon analizinde, VKİ ile biyolojik ajan tedavi başlangıcındaki %FEV1/FVC arasında negatif yönde zayıf bir ilişki gözlenmiştir (r=-0,200). Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,144).

4.3 Bronşektazi Olan/Olmayanlarda Klinik Karşılaştırmalar

4.3.1 Bronşektazi Olan/Olmayanlarda VKİ ve Cinsiyet Dağılımı

Bronşektazi varlığına göre hastaların VKİ değerlendirildiğinde, bronşektazi olmayan grupta ortalama±SS VKİ 28,3 ± 6,3 olup, bronşektazi bulunan grupta ise ortalama±SS VKİ 29,7 ± 4,8, idi ve iki grup arasındaki VKİ açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,0971). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, bronşektazi olmayan grupta %66'sı kadın (n=33), %34'ü erkek (n=17) iken; bronşektazi bulunan grupta %76,7'si kadın (n=23) ve %23,3'ü erkek (n=7) idi ve cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0,4502). (Tablo 5).

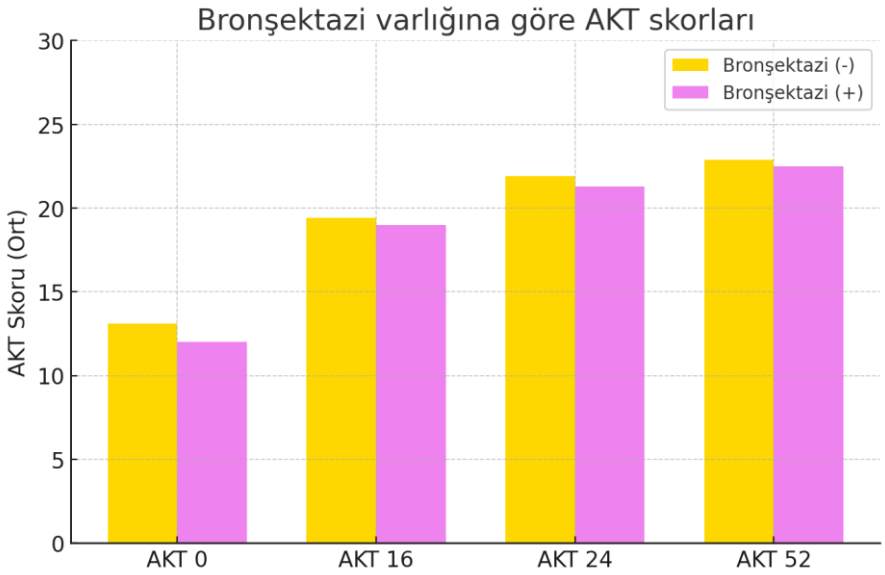
Tablo 5: Bronşektazi Olan/Olmayanlarda VKİ ve Cinsiyet Dağılımı

	Bronşektazi (-)		Bronşektazi (+)		p
	Ort±SS	Med (min–maks)	Ort±SS	Med (min–maks)	
VKİ	28,3 ± 6,3	27,1 (17,9–47,7)	29,7 ± 4,8	29,9 (20,2–40)	0,0971
	N	%	N	%	
Kadın	33	66,0	23	76,7	0,4502
Erkek	17	34,0	7	23,3	

Med (Medyan), N (Hasta Sayısı), Ort±SS (Ortalama ± Standart Sapma) VKİ (Vücut Kitle İndeksi).

4.3.2 Bronşektazi Olan ve Olmayan Hastalarda Biyolojik Tedavinin 0-16-24-52. Haftalarında Astım Kontrol Testi Değerlerinin Karşılaştırılması

Başlangıç (AKT 0): Bronşektazi olmayan grupta AKT skoru ortalama±SS 13,1±3,2, bronşektazisi olan grupta ise ortalama±SS 12,0±3,4 idi ve gruplar arasındaki istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,1341). 16. haftada bronşektazi olmayan grupta AKT skoru ortalama±SS 19,4±3,1 ve bronşektazi olan grupta ortalama±SS 19,0±3,3 iken skorlar her iki grupta belirgin artış göstermişse de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,72). 24. hafta yükseliş devam etmekte olup, bronşektazi olmayanlarda ortalama±SS 21,9±2,6, bronşektazisi olanlarda ortalama±SS 21,3±2,9 saptanmıştır (p=0,3891). 52. Haftada ise bronşektazi olmayan hastalarda AKT skoru ortalama±SS 22,9±2,5, bronşektazi olan hastalarda ise AKT skoru ortalama±SS 22,5±2,8) olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,3901) (Şekil 7).



AKT0 (Astım Kontrol Testi İlk Hafta) AKT 16 (Astım Kontrol Testi 16. Hafta) AKT24 (Astım Kontrol Testi 24. Hafta) AKT52 (Astım Kontrol 52. Hafta)

Şekil 7: Bronşektazi Varlığına Göre AKT Skorları

4.3.3.Bronşektazi Olan ve Olmayan Hastalarda Başlangıç ve Son SFT (FEV1/FVC) Yüzdesinin Karşılaştırılması

Biyolojik ajan (omalizumab veya mepolizumab) tedavisi öncesinde hastaların başlangıç SFT (FEV1/FVC) yüzdesi bronşektazi olmayan grupta ortalama±SS 76,2±12,7, bronşektazisi olan grupta ise 70,5±10,3 olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0361).

Son SFT yüzdesi bronşektazi olmayan grupta ortalama±SS 75,5±9,1, bronşektazisi olan grupta ise ortalama±SS 72,3±8,2 olarak bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,2041) (Tablo 6).

Tablo 6: Bronşektazi Varlığı ile Olmayan Hastalarda Başlangıç ve Son SFT Yüzdesinin Karşılaştırılması

	Bronşektazi (-)	**Bronşektazi (+)**	**p**
Başlangıç SFT(FEV1/FVC) %			
Ort±SS	76,2±12,7	70,5±10,3	**0,036**
Med(min-maks)	78,4(43-98)	73(44,7-91,4)	
Son SFT(FEV1/FVC) %			
Ort±SS	75,5±9,1	72,3±8,2	0,204
Med(min-maks)	76,6(48,5-94)	74,3(54,7-84)	

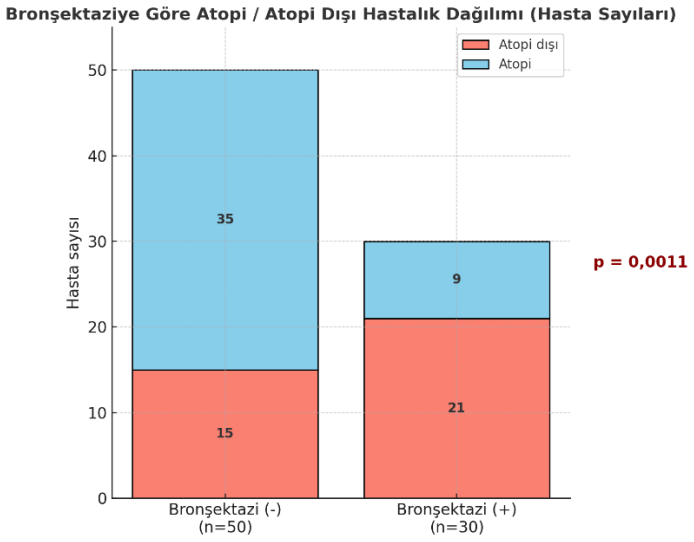
Kısaltmalar: FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim; **FVC:** Zorlu Vital Kapasite; **Med**: Medyan, **Ort±SS**: Ortalama ± Standart Sapma, **SFT**: Solunum Fonksiyon Testi

4.3.4 Bronşektazi Varlığı ile Spesifik IgE İlişkisi

Spesifik IgE düzeyi bronşektazi olmayan grupta hastaların %33,3'ünde (n=9) pozitif, %66,7'sinde (n=18) negatif bulunmuştur. Bronşektazisi olan grupta ise spesifik IgE pozitifliği %39,6 (n=21), negatifliği ise %60,4 (n=32) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,7601).

4.3.5 Bronşektazi Varlığı ile Atopik Dışı Hastalık Varlığı İlişkisi

Bronşektazi olmayan 50 hastada atopi dışı hastalık %30 (n=15) oranında görülürken, Bronşektazisi olan ise 30 hastada ise atopi dışı hastalık %70 (n=21) saptanmıştır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0011) (Şekil 8).



Şekil 8: Bronşektazi Varlığı ile Atopik Dışı Hastalık Varlığı İlişkisi

4.3.6 Astım Sıklığı / Kronik Sinüzit / Sigara Kullanımı ve Bronşektazi Varlığı İlişkisi

Bronşektazi varlığına göre klinik özellikler incelendiğinde, astım sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,628). Bronşektazi olmayan hastaların %20'sinde (n=10) haftada üç kez, %22'sinde (n=11) haftada bir kez, %20'sinde (n=10) ayda üç kez, %32'sinde (n=16) ayda bir kez atak mevcutken, %6'sında (n=3) hiç atak görülmedi. Bronşektazi bulunan hastalarda ise %30'unda (n=9) haftada üç kez, %23,3'ünde (n=7) haftada bir kez, %23,3'ünde (n=7) ayda üç kez, %16,7'sinde (n=5) ayda bir kez atak vardı ve %6,7'sinde (n=2) hiç atak görülmedi.

Kronik sinüzit varlığı değerlendirildiğinde, bronşektazi olmayan grupta yalnızca %2'sinde (n=1) kronik sinüzit saptanırken, bronşektazi bulunan grupta bu oran %10 (n=3) idi (p=0,146). Sigara kullanım durumu incelendiğinde, bronşektazi olmayan grupta %12 (n=6), bronşektazi bulunan grupta ise %16,7 (n=5) oranında sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından da anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,739) (Tablo 7).

Tablo 7: Astım Sıklığı / Kronik Sinüzit / Sigara Kullanımı ve Bronşektazi Varlığı İlişkisi

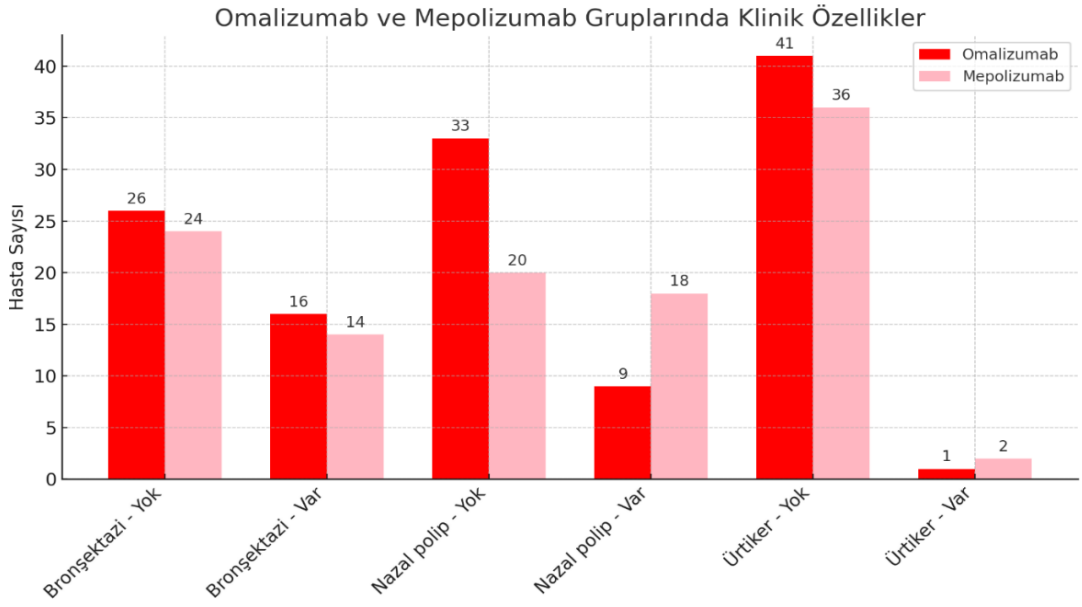
	Bronşektazi (-)	**Bronşektazi (+)**	**p**
Astım sıklığı			0,628
Haftada 3 kez	10 (20)	9 (30)	
Haftada 1 kez	11 (22)	7 (23,3)	
ssAyda 3 kez	10 (20)	7 (23,3)	
Ayda 1 kez	16 (32)	5 (16,7)	
Yok	3 (6)	2 (6,7)	
Kronik Sinüzit			0,146
Yok	49 (98)	27 (90)	
Var	1 (2)	3 (10)	
Sigara Kullanımı			0,739
Yok	44 (88)	25 (83,3)	
Var	6 (12)	5 (16,7)	

4.4. Omalizumab/Mepolizumab Kullanan Hastalarda Klinik Bulguların Karşılaştırılması

4.4.1 Omalizumab ve Mepolizumab Kullanan Hastalarda Bronşektazi,Nazal Polip,Ürtiker Sıklığı

Omalizumab grubunda hastaların %61,9'unun (n=26) bronşektazi bulunmazken, %38,1'inde (n=16) bronşektazi saptanmıştır. Mepolizumab grubunda ise hastaların %63,2'sinde (n=24) bronşektazi bulunmazken, %36,8'inde (n=14) bronşektazi mevcuttur. İki grup arasında bronşektazi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=1,001). Nazal polip varlığı değerlendirildiğinde, Omalizumab grubunda hastaların %78,6'sında (n=33) nazal polip saptanmamış, %21,4'ünde (n=9) nazal polip tespit edilmiştir. Mepolizumab grubunda ise hastaların %52,6'sında (n=20) nazal polip bulunmazken, %47,4'ünde (n=18) nazal polip saptanmıştır. Nazal polip varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,0271). Ürtiker açısından incelendiğinde, Omalizumab grubunda hastaların %97,6'sında (n=41) ürtiker saptanmamış olup yalnızca %2,4'ünde (n=1) ürtiker bulunmuştur. Mepolizumab grubunda ise hastaların %94,7'sinde (n=36) ürtiker yok iken,

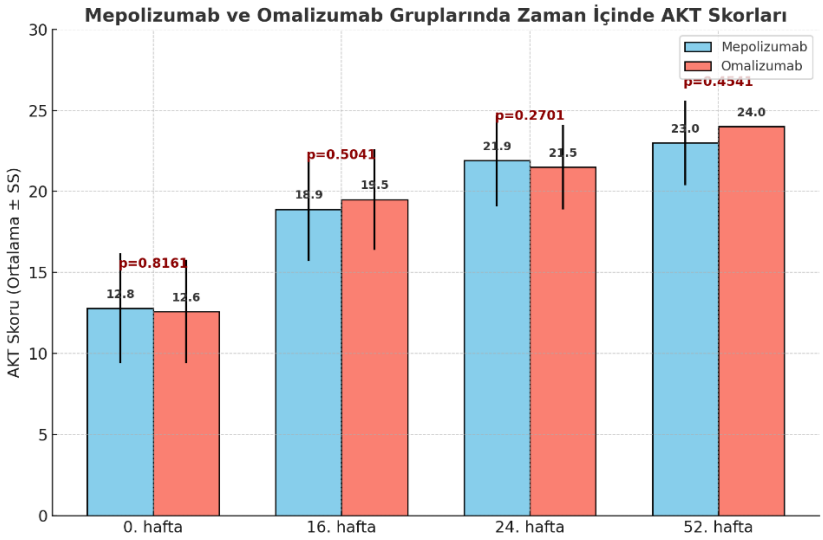
%5,3'ünde (n=2) ürtiker saptanmıştır. İki grup arasında ürtiker varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,6022). (Şekil 9).



Şekil 9: Omalizumab/Mepolizumab Kullanan Hastalarda Bronşektazi, Nazal Polip, Ürtiker

4.4.2 Mepolizumab ve Omalizumab Kullananlarda 0-16-24-52. Haftalarda Astım Kontrol Testi Değerlerinin Karşılaştırılması

Başlangıç AKT skorları mepolizumab grubunda ortalama±SS 12,8±3,4 omalizumab grubunda ise ortalama±SS 12,6±3,2 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,8161). On altıncı haftada ortalama AKT skorları mepolizumab grubunda ortalama±SS 18,9±3,2, omalizumab grubunda ise ortalama±SS 19,5±3,1 olarak saptanmış, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,5041). Yirmi dördüncü haftada ortalama skorlar mepolizumab için ortalama±SS 21,9±2,8, omalizumab için ise ortalama±SS 21,5±2,6 olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,2701). Elli ikinci hafta sonunda AKT skorları mepolizumab grubunda ortalama±SS 23,0±2,6, omalizumab grubunda ise ortalama±SS 24±2,5 olarak kaydedilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,4541) (Şekil 10).

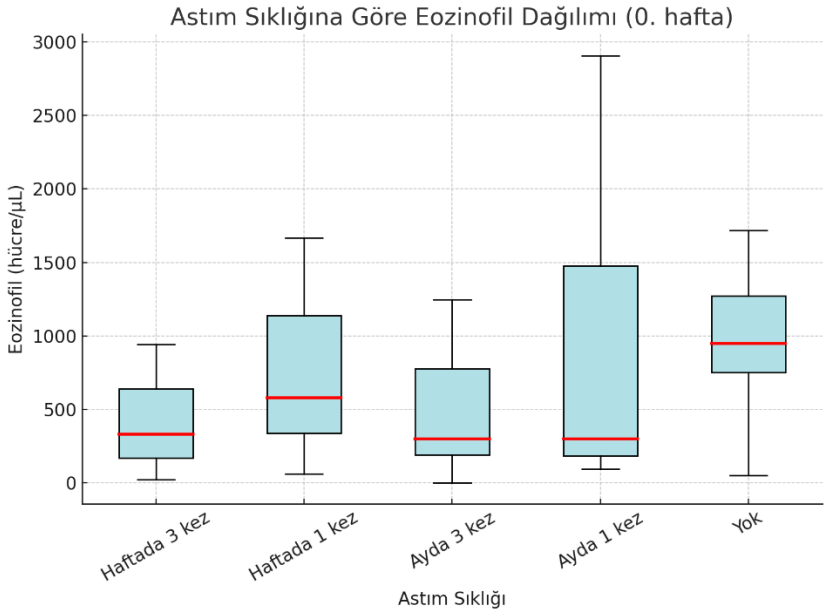


Şekil 10: Mepolizumab ve Omalizumab Kullananlarda 0-16-24-52. Haftalarda AKT (Astım Kontrol Testi) Değerlerinin Karşılaştırılması

4.5. Astım Atak Sıklığı Klinik ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

4.5.1 Biyolojik Ajan Başlangıcındaki (0.Hafta) Eosinofil Sayısının Astım Atak Sıklığı ile İlişkisi

Haftada üç kez semptomu olan hastalarda eozinofil düzeyleri medyan (min–maks): 330 (10–990) olarak bulundu. Haftada bir kez semptomu olanlarda medyan (min–maks): 580 (50–1690); ayda üç kez semptomu olanlarda medyan (min–maks): 300 (0–1310); ayda bir kez semptomu olanlarda medyan (min–maks): 300 (70–3130) olarak saptandı. Semptomu olmayan hastalarda eozinofil düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek olup, ortalama ± SS: 980 ± 656,6 hücre/µL, medyan (min–maks): 950 (30–1820) olarak belirlendi.(Şekil 11).



Şekil 11: Eosinofil 0. Haftadaki Sayısının Astım Atak Sıklığı ile İlişkisi

Kutu = verilerin ortadaki %50'si, Kırmızı çizgi = medyan, Kutudan çıkan dikey çizgiler = minimum ve maksimum (aykırı olmayan) değerler

4.5.2 Spesifik IgE Pozitifliğinin Astım Atak Sıklığı ile Karşılaştırılması

Astım sıklığı ile spesifik IgE pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,557). Haftada üç kez astım atağı olan hastaların %73,7'sinde (n=14) spesifik IgE pozitifliği saptanırken, %26,3'ünde (n=5) negatifti. Haftada bir kez atak yaşayanlarda pozitiflik oranı %66,7 (n=12), negatiflik oranı %33,3 (n=6) olarak bulundu. Ayda üç kez atak geçiren hastalarda spesifik IgE pozitifliği %52,9 (n=9), negatifliği %47,1 (n=8) idi. Ayda bir kez atak geçirenlerde pozitiflik %71,4 (n=15), negatiflik %28,6 (n=6) oranında izlendi. Atak öyküsü olmayan grupta ise pozitiflik %60 (n=3), negatiflik %40 (n=2) olarak saptandı (Tablo 8).

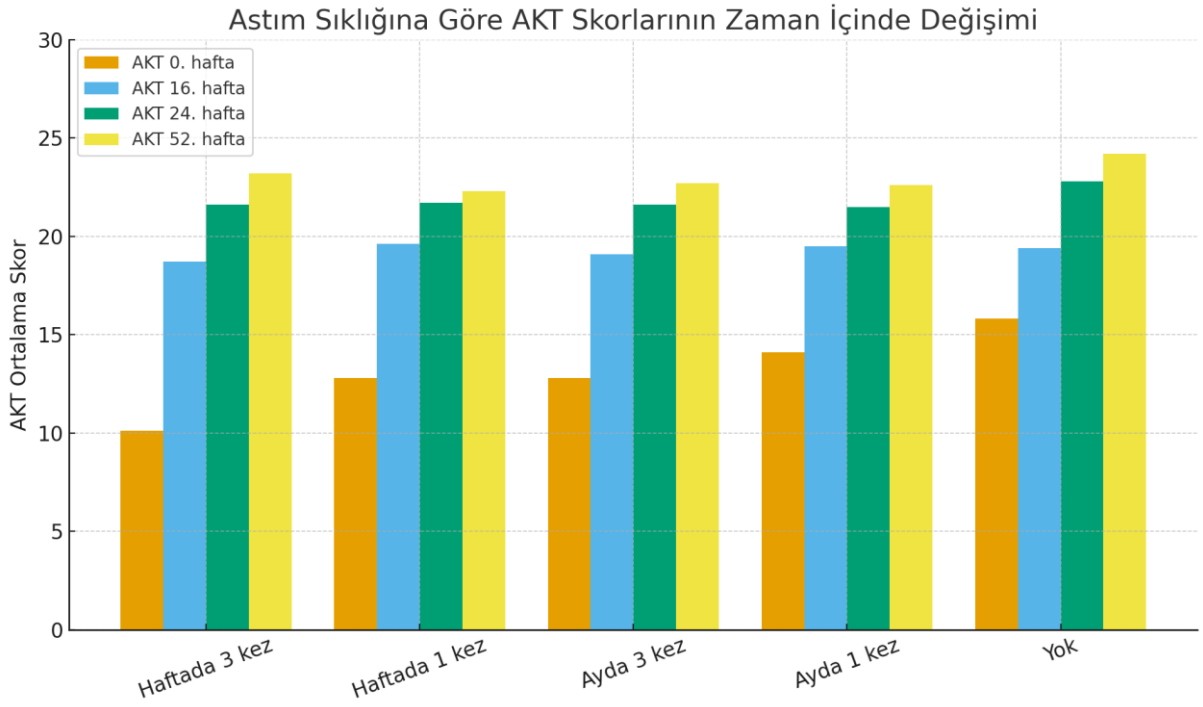
Tablo 8: Spesifik Ige Pozitifliğinin Astım Atak Sıklığı ile Karşılaştırılması

	Spesifik IGe Pozitifliği (-)	**Spesifik IGe Pozitifliği (+)**	**p**
Astım sıklığı			0,557
Haftada 3 kez	5 (26,3)	14 (73,7)	
Haftada 1 kez	6 (33,3)	12 (66,7)	
Ayda 3 kez	8 (47,1)	9 (52,9)	
Ayda 1 kez	6 (28,6)	15 (71,4)	
Yok	2 (40)	3 (60)	

4.5.3 Biyolojik Ajan Başlanan Hastalarda Başlangıçta Astım Atak Sıklığı ile Hastalarla 0-16-24-52. Haftalarda AKT Değerlerinin Karşılaştırılması

Astım sıklığına AKT skorları değerlendirildiğinde, başlangıç (0. hafta) skorları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001). Haftada üç kez atak geçiren hastalarda başlangıç AKT skoru ortalama±SS 10,1 ± 3,1 iken, atak sıklığı azaldıkça başlangıç skorları yükselmektedir.

Tedavinin 16., 24. ve 52. haftalarında ise astım sıklığına göre AKT skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,729; p=0,960; p=0,771). Tüm gruplarda haftalar ilerledikçe AKT skorlarında belirgin bir artış izlendi. Özellikle haftada üç kez atak yaşayan hastalarda 0. haftadaki düşük skorlar, tedaviyle birlikte yükselerek 52. haftada ortalama± SS 23,2 ± 2,0 seviyesine ulaştı. Benzer şekilde atak öyküsü olmayan hastalar tedavi süresince yüksek kontrol skorlarını korudu ve 52. haftada ortalama±SS 24,2 ± 0,8 ile en yüksek değerlere ulaştı (Şekil 12).



Şekil 12: *Astım Atak Sıklığı ile Hastalarla 0-16-24-52. Haftalarda AKT Değerlerinin Karşılaştırılması*

4.6 Astım Kontrol Testi ile Nazal Polip Varlığının İlişkisi

Başlangıç AKT skorları nazal polip olmayan grupta ortalama±SS 11,9±3,2, nazal polip olan grupta ise ortalama±SS 14,3±3,0 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0031). On altıncı haftada AKT skorları nazal polip olmayanlarda ortalama±SS 19,3±3,5, nazal polip olanlarda ortalama±SS 19,2±2,3 olup fark anlamlı değildir (p=0,6721). Yirmi dördüncü haftada skorlar sırasıyla ortalama±SS 21,3±3,1 ve ortalama±SS 22,4±1,5 (olarak saptanmış, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,1961). Elli ikinci hafta sonunda AKT skorları nazal polip olmayan grupta ortalama±SS 22,5±2,9, nazal polip bulunan grupta ise ortalama±SS 23,4±1,6 olup gruplar arasındaki fark anlamlı değildir (p=0,3031) (Tablo 9).

Tablo 9: Nazal Polip Varlığı ile 0-52. Haftalarda AKT Değerleri ile İlişkisi

	Nazal polip (-)	**Nazal polip (+)**	**p**
AKT-0			**0,003**
Ort±SS	11,9±3,2	14,3±3	
Med (min-maks)	12(5-16)	15(9-19)	
AKT-16			0,672
Ort±SS	19,3±3,5	19,2±2,3	
Med (min-maks)	20(12-25)	20(14-24)	
AKT-24			0,196
Ort±SS	21,3±3,1	22,4±1,5	
Med (min-maks)	22(12-25)	23(20-25)	
AKT-52			0,303
Ort±SS	22,5±2,9	23,4±1,6	
Med (min-maks)	23(12-25)	24(19-25)	

5. TARTIŞMA

Alerjik astım, immün yanıtın etkisiyle hava yollarında gelişen süreğen inflamasyon ve zaman içerisinde değişkenlik gösteren hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir solunum sistemi hastalığıdır. Bu bağlamda, immün yanıtın hedeflenmesi astım tedavisinde önemli bir strateji haline gelmiştir. Omalizumab (anti-IgE) ve mepolizumab (anti-IL-5), immünolojik mekanizmaları üzerinden etki göstererek alevlenmeleri azaltmakta, astım kontrolünü artırmakta ve solunum fonksiyonlarını iyileştirmektedir (61, 76, 127). Bununla birlikte biyolojik ajanlara verilen yanıt, eşlik eden hastalıklar ve yapısal akciğer değişikliklerinden de etkilenebileceği göz önünde bulundurulur. Bronşektazi, yapısal akciğer değişiklikleri arasında yer almakta olup, astım gibi kronik seyirli hastalıklarla birlikte uzun yıllar içerisinde gelişebilmektedir (128-130). Ancak çalışmamız sonucunda bulgularımız göstermiştir ki hem omalizumab hem de mepolizumab tedavisi bronşiektazi eşlik eden ağır astımlı hastalarda semptom kontrolünü benzer şekilde etkilemiş ve hastaların bronşiektazisinin olmasının biyolojik ajanlara verilecek yanıtı olumsuz etkilemeyeceğini göstermiştir.

Çalışmamızda elde edilen demografik bulgular ağır astım hasta popülasyonunun özelliklerini yansıtmakta olup, biyolojik tedavi yanıtı üzerinde etkili olabilecek bazı faktörlere ışık tutmaktadır. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun kadın olması ve obezite oranının yüksek bulunması, literatürde ağır astım fenotipleri için tanımlanan karakteristiklerle uyumlu gözükmektedir. Bu bulgular, obezite ve cinsiyet farklılıklarının biyolojik tedavi yanıtını ve eşlik eden komorbiditeleri etkileyebileceğini düşündürmektedir. Hastalarımızın ortalama VKİ değeri 28,8 kg/m² olup, büyük kısmı fazla kilolu veya obez grubunda yer almıştır. VKİ ile solunum fonksiyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Beuther ve ark. ve Peters ve ark., obezitenin astım kontrolünü olumsuz etkilediğini, meta-analizlerde ise obez bireylerde astım prevalansının daha yüksek ve semptom yükünün fazla olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda obezite oranının yüksek bulunmasına rağmen, VKİ'nin doğrudan klinik parametreler üzerinde anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bu durum, hasta sayısının sınırlı olması veya obezite ile ilişkili komorbiditelerin dağılımından kaynaklanabilir (131, 132).

Çalışmamızda 80 hastanın yaş ortanca değeri 48 yıl olup, kadınların oranı %70, erkeklerin oranı ise %30 olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde ise ağır astım hastalarında kadın cinsiyetinin baskınlığı sık bildirilmiştir. Moore ve ark. ve Zein ve ark., özellikle menopoz sonrası dönemde kadınlarda

ağır astım görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda kadın hastaların çoğunlukta olması literatürle uyumlu bulunmuş, ancak cinsiyetin klinik parametreler üzerinde anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bu durum, astım fenotiplerindeki heterojenite ile ilişkili olabilir (133, 134). Demografik bulguları, ağır astım popülasyonunda kadın predominansı ve yüksek obezite oranının ön planda olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum hem astım fenotiplemesinde hem de tedavi stratejilerinin planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda hastaların %45'inde atopi dışı eşlik eden hastalık bulunmaktaydı. En sık hipertansiyon (%32,5), diyabetes mellitus (%16,3) ve iskemik kalp hastalığı (%15) saptandı. Ancak bu komorbiditelerin biyolojik tedavi yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilemedi. Literatürde ise ağır astımlı hastalarda kardiyometabolik komorbiditelerin yaygın olduğu, astım kontrolünü olumsuz etkilediği ve tedavi yanıtını değiştirebildiği bildirilmektedir. Schatz ve ark. ve Boulet ve ark., özellikle hipertansiyon ve diyabetin ağır astımda daha sık görüldüğünü belirtmiştir (135, 136). Beuther ve ark. da obezite ile metabolik sendrom bileşenlerinin astımda inflamasyonu artırdığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda bu komorbiditeler literatürle benzer oranlarda görülse de klinik parametreler üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (131). Bu farklılık, örneklem büyüklüğü ve hasta popülasyonunun heterojenitesiyle açıklanabilir. Nazal polip çalışmamızda %33,8 oranında saptandı. Ancak nazal polip varlığı ile AKT skorları arasında uzun dönem takipte anlamlı bir fark bulunmadı. Bachert ve ark. ile Gevaert ve ark., nazal poliplerin tip 2 inflamasyonla ilişkili olduğunu ve biyolojik tedaviye yanıtı öngörebileceğini bildirmiştir (137, 138). Sonuçlarımızda nazal polip ile klinik yanıt arasında anlamlı ilişki görülmemesi, çalışmamızdaki hasta sayısının görece küçük olması veya poliplerin heterojen doğası ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda deri prik testi uygulanan olguların %69'unda pozitiflik saptanmış olup, en sık duyarlılık ev içi alerjenlerden akarlar (%32,5) olarak belirlenmiştir. Hastaların üçte ikisinde spesifik IgE pozitifliği bulunmuştur. Ancak bu duyarlılıkların tedavi yanıtı veya klinik skorlarla anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. Literatürde, özellikle Dermatophagoides türü akarların ağır astım patogenezinde baskın rol oynadığı vurgulanmaktadır. Arlian ve ark. ev içi akar duyarlılığının astımın persistan seyriyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (139). Bizim çalışmamızda alerjen duyarlılıkları ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, duyarlılık paternleri literatürle benzerlik göstermektedir. Bu durum, hasta heterojenitesi, eşlik eden komorbiditeler veya örneklem büyüklüğü gibi faktörlerle açıklanabilir. Bulgularımız, ağır astımda ev içi alerjenlerin baskın rolünü

desteklemekte ancak klinik yansımasının karmaşık ve çok faktörlü olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, çalışmamız ağır astım popülasyonunda ev içi alerjenlerin (özellikle akarlar) başlıca duyarlılık etkeni olduğunu ortaya koymuş, bu da biyolojik tedavi seçiminde alerjen duyarlılık paternlerinin dikkate alınmasının önemini bir kez daha göstermiştir.

Çalışmamızda başlangıç solunum fonksiyon testlerinde ortalama FEV1 değeri 2,21 L, FVC değeri 2,90 L ve FEV1/FVC oranı %73,8 olarak bulundu. Bu değerler, hastalarımızda obstrüktif patern varlığını desteklemektedir. Ancak takiplerde ölçülen parametrelerde artış olmakla birlikte, biyolojik tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilemedi. Literatürde ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Wenzel ve ark. ağır astımlı hastalarda FEV1 değerlerinin başlangıçta düşük olduğunu ve bu grubun belirgin obstrüksiyon sergilediğini belirtmiştir. Ortega ve ark. mepolizumab tedavisi alan ağır eozinofilik astım hastalarında FEV1'de anlamlı iyileşme olduğunu rapor etmiş; Hanania ve ark. ise omalizumab tedavisinin benzer şekilde akciğer fonksiyonlarını artırabileceğini göstermiştir (76, 140, 141). Bizim çalışmamızda solunum fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik saptanmamış olması, hasta heterojenitesi, komorbiditelerin varlığı ve örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, takiplerde gözlenen kısmi düzelmeler biyolojik tedavilerin akciğer fonksiyonlarını koruyucu etkisini düşündürmektedir. Ayrıca literatürde de bilinmektedir ki biyolojik ajanlar hastalarda akciğer kapasitesini iyileştirmekten ziyade yaşam kalitesinde artışa ve AKT skorlarında olduğu gibi semptom kontrolünün iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. (140,141). Bizim de çalışmamızda ister mepolizumab ister omalizumab tedavisi olsun bronşiektazi eşlik etmesi fark etmeksizin hastalarda AKT değerlerinde belirgin iyileşme ve semptom kontrolünde belirgin yanıt alındığı saptanmıştır.

Çalışmamızda başlangıç eozinofil ortalaması 517/mm³ olarak bulundu. Ancak astım atak sıklığı veya AKT skorları ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde ise eozinofil düzeyinin özellikle eozinofilik astım fenotipinde biyolojik tedavi yanıtını öngörmede en değerli biyobelirteçlerden biri olduğu vurgulanmaktadır. Pavord ve ark. mepolizumab tedavisinin yüksek eozinofil düzeyi olan hastalarda alevlenmeleri anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Bjermer ve ark. da benzer şekilde eozinofil sayısının tedavi yanıtını öngörmede kullanılabileceğini bildirmiştir (142, 143). Haldar ve ark. ağır astım hastalarında C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin özellikle obezite ve kardiyometabolik komorbiditelerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bizim bulgularımız da bu belirteçlerin heterojen doğasını

yansıtmaktadır (144). Çalışmamızda CRP ve sedimentasyon değerleri başlangıçta hafif yüksek bulunmuş, takiplerde dalgalanmalar göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Total IgE düzeyi ortalama 633 IU/mL olup, takiplerde dalgalanmalar göstermiştir. Ancak AKT skorları ile korelasyon anlamlı bulunmamıştır. Djukanovic ve ark. ağır astım hastalarında IgE düzeylerinin geniş dağılım gösterdiğini ve tek başına klinik kontrol belirteci olamayacağını vurgulamıştır. Bizim bulgumuz da bu görüşü desteklemektedir (145). Gerek inflamatuar parametreler olan CRP ve sedimantasyon ile Total Ige yüksekliği hastalarda semptom kontrolünde anlamlı bir etki yaratmadığını göstermiştir. Sonuç olarak, bu durum, ağır astımın heterojen yapısını ve tek bir biyobelirteçle hastalık aktivitesini izlemenin güçlüğünü ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda başlangıç AKT skorları ortalama 12,7 olup, hastaların çoğu kontrolsüz astım grubunda yer aldı. Tedavi ile 16. haftada anlamlı artış izlendi, 24. ve 52. haftalarda da bu iyileşme devam etti. Ancak bronşektazi varlığı, nazal polip ya da laboratuvar parametreleri gibi değişkenlerle AKT skorları arasında uzun dönem takipte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde ise biyolojik tedavilerin AKT skorlarını anlamlı düzeyde artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Hanania ve ark. omalizumab tedavisinin AKT skorlarında erken dönemde belirgin iyileşme sağladığını belirtmiştir. Ortega ve ark. ile Pavord ve ark. mepolizumabın benzer şekilde kontrol skorlarını anlamlı şekilde artırdığını rapor etmişlerdir (76, 141, 142). Bizim çalışmamızda AKT skorlarında genel olarak anlamlı iyileşme görülmekle birlikte, bu artışın eşlik eden klinik ve laboratuvar parametrelerle korele olmaması dikkat çekicidir. Bu durum, astımın heterojen doğasını ve bireysel tedavi yanıtlarındaki farklılıkları ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, biyolojik tedaviler hastalık kontrolünü artırmakta, ancak klinik belirteçlerle paralellik göstermeyebilmektedir.Çalışmamızda VKİ ile başlangıç solunum fonksiyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.VKİ ile AKT skorları arasında yalnızca 24. haftada zayıf bir negatif korelasyon bulundu, diğer zaman noktalarında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Buna karşın atopi dışı ek hastalığı olan hastalarda VKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi.

Literatürde obezitenin astım kontrolünü olumsuz etkilediği ve solunum fonksiyonlarını kısıtladığı geniş hasta serilerinde bildirilmiştir. Beuther ve ark. ve Peters ve ark. obezitenin akciğer fonksiyonlarını azaltarak astım kontrolünü zorlaştırdığını, Dixon ve ark. ise obezite ile komorbiditeler arasındaki ilişkinin hastalık prognozunu daha da kötüleştirdiğini göstermiştir (131, 132, 146). Bizim çalışmamızda VKİ ile fonksiyonel parametreler arasında belirgin ilişki

saptanmamış olsa da obezite ve eşlik eden komorbiditeler arasındaki bağlantı literatürle uyumludur. Bu bulgu, astım yönetiminde sadece solunum fonksiyonlarına değil, metabolik ve sistemik etkilenimlere de dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların %37,5'inde bronşektazi saptandı. Bronşektazi varlığı ile VKİ, cinsiyet dağılımı ve AKT skorları arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedavi ile her iki grupta da kontrol skorları benzer şekilde yükseldi. Başlangıç solunum fonksiyon testinde bronşektazisi olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük değerler gözlendi, ancak tedavi sonrası fark ortadan kalktı. Literatürde astım ve bronşektazi birlikteliğinin daha ağır seyir ve daha sık alevlenmelerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kang ve ark. (1), astıma eşlik eden bronşektazinin hastalık seyrini olumsuz etkilediğini ve bu hastalarda alevlenme sıklığının anlamlı derecede arttığını bildirmiştir. Bu bulgu, bronşektazinin astımda sadece yapısal bir akciğer değişikliği değil, aynı zamanda alevlenme riskini artıran bir faktör olduğunu göstermektedir (147). Carpagnano ve ark. bronşektazisi olan ağır kontrolsüz astım hastalarında mepolizumab'ın etkileri değerlendirilmiş; dört hasta üzerinde yapılan takip sonunda, bir yıl sonra astım kontrol skorunda anlamlı artış, alevlenme sayısında azalma ve FEV_1 değerlerinde düzelme saptanmıştır (148). Garcia-Olive ve ark. meta-analizinde, astım ve bronşektazi birlikteliği olan hastalarda biyolojik tedavilerin AKT skorlarını anlamlı düzeyde artırdığı, alevlenme sıklığını azalttığı ve FEV_1'de hafif iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, bronşektaziye rağmen biyolojik ajanların etkinliğinin korunduğunu göstermektedir (149). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, bronşektazi varlığı biyolojik tedavi yanıtını istatistiksel olarak etkilememiştir. Sonuç olarak, bronşektazi eşlik etse dahi biyolojik ajanların klinik faydasının devam ettiği görülmektedir. Bununla birlikte, başlangıçta daha düşük solunum fonksiyonları ve daha sık komorbidite varlığı, bu hasta grubunun daha kırılgan bir fenotipi temsil edebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda omalizumab ve mepolizumab kullanan hastalar arasında bronşektazi ve ürtiker sıklığı açısından anlamlı fark bulunmazken, nazal polip varlığı mepolizumab grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı. Tedavi süresince her iki biyolojik ajan grubunda da AKT skorlarında belirgin artış izlendi; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Hanania ve ark. omalizumab tedavisinin ağır alerjik astımda semptom kontrolünü artırdığını, Ortega ve ark. ile Pavord ve ark. ise mepolizumabın özellikle eozinofilik fenotipte alevlenmeleri azalttığını göstermiştir (76, 141, 142). Mukherjee ve ark. bu iki biyolojik ajan arasında genel klinik yanıt açısından belirgin fark olmadığını, ancak fenotip seçiminin tedavi etkinliği açısından kritik olduğunu

vurgulamıştır (150). Pavord ve ark. yüksek eozinofil düzeyinin astım alevlenmeleri için güçlü bir prediktör olduğunu göstermiştir (142).Bizim çalışmamızda da AKT skorları her iki biyolojik ajanla benzer şekilde artmış, solunum fonksiyonları korunmuş ve anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular, ağır astım tedavisinde hem omalizumabın hem de mepolizumabın etkili seçenekler olduğunu desteklemektedir. Ayrıca nazal polip tip 2 inflamasyonla ortaya çıkan bir hastalık olduğundan nazal polibe eosinofilik astımın daha sık eşlik etmiş olması da beklenen bir sonuç olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda astım atak sıklığı ile cinsiyet, VKİ, laboratuvar parametreleri (eozinofil, total IgE, CRP, sedimentasyon) ve AKT skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu, alevlenmelerin tek bir klinik veya biyokimyasal parametre ile öngörülemediğini göstermektedir. Literatürde ise farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Busse ve ark. yüksek IgE düzeylerinin de daha sık alevlenme ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (151). Bununla birlikte Haldar ve ark sistemik inflamatuar belirteçlerin heterojen olduğunu ve her zaman klinik bulgularla paralel olmadığını vurgulamıştır (144). Bizim çalışmamızda atak sıklığı ile laboratuvar ve klinik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamış olması, hasta popülasyonunun heterojenitesi, biyolojik tedavi altındaki düzenli takip ve görece sınırlı örneklem büyüklüğü ile açıklanabilir. Bulgularımız, alevlenmelerin çok faktörlü bir süreç olduğunu ve tek başına biyomarkerlar veya klinik parametrelerle öngörülmesinin güç olduğunu ortaya koymaktadır.

6.SINIRLILIKLAR

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarıma sahip olması, verilerin hasta dosyalarına dayalı olarak toplanmasına neden olmuş ve bu durum kayıt eksiklikleri veya standart dışı ölçümler nedeniyle bulguların genellenebilirliğini sınırlamıştır. Ayrıca örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması, özellikle bronşektazi varlığı, nazal polip veya farklı komorbiditelere göre yapılan alt grup analizlerinde istatistiksel gücü azaltmıştır.

Hasta popülasyonunun heterojen yapısı da bir diğer sınırlılıktır. Astım fenotiplerindeki çeşitlilik, eşlik eden komorbiditeler ve farklı tedavi öyküleri, biyolojik ajanlara verilen yanıtın değerlendirilmesinde karışıklığa yol açmış olabilir. Laboratuvar parametreleri açısından ise eozinofil, total IgE, CRP ve sedimentasyon düzeyleri yalnızca belirli zaman noktalarında ölçülmüş, bu nedenle biyobelirteçlerdeki dinamik değişikliklerin ayrıntılı olarak izlenmesi mümkün olmamıştır.

Ayrıca solunum fonksiyon testleri ve görüntüleme bulguları tüm hastalarda düzenli ve standardize aralıklarla tekrarlanmadığından, biyolojik tedaviye bağlı objektif değişikliklerin daha net ortaya konulması güçleşmiştir. Son olarak, çalışmamızda 52 haftaya kadar takip yapılmış olsa da daha uzun dönemli izlemler, biyolojik ajanların bronşektazi varlığına veya eşlik eden diğer komorbiditelere etkisinin daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilirdi.

7. SONUÇLAR

Bu çalışma, ağır astım popülasyonunda biyolojik ajanların etkinliğini ve tedavi yanıtını etkileyebilecek klinik, laboratuvar ve yapısal faktörleri değerlendirmiştir. Bulgularımız, ağır astımın heterojen yapısını yansıtmış ve biyolojik tedavi yanıtında bireysel farklılıkların ön planda olduğunu göstermiştir. Kadın predominantı ve obezite oranlarının yüksekliği, ağır astım fenotiplerinde literatürde tanımlanan özelliklerle uyumludur. Bununla birlikte cinsiyet ve vücut kitle indeksinin biyolojik tedaviye yanıt üzerinde bağımsız bir gösterilememiştir.

Eşlik eden komorbiditeler arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus ve iskemik kalp hastalığı en sık gözlenenler olup, tedavi yanıtı üzerinde anlamlı bir etkileri saptanmamıştır. Benzer şekilde, nazal polip varlığı da biyolojik tedavi etkinliği ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri, bronşektazinin başlangıçta daha düşük solunum fonksiyonları ile ilişkili olmasına karşın tedavi yanıtını olumsuz etkilemediğinin ortaya konmasıdır. Bu bulgu, bronşektazinin klinik seyri ağırlaştırabileceğini ancak biyolojik tedavilerin etkinliğini azaltmadığını göstermektedir.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, eozinofil sayısı, total IgE, CRP ve sedimentasyon düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bu durum, ağır astımda hastalık aktivitesinin tek bir biyobelirteç üzerinden güvenilir biçimde izlenemeyeceğini ortaya koymaktadır. Tedavi yanıtının en güvenilir göstergesi Astım Kontrol Testi (AKT) skorları olmuştur. Omalizumab ve Mepolizumab alan hastalarda benzer düzeyde anlamlı iyileşmeler gözlenmiş, gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, biyolojik tedaviler ağır astımda semptom kontrolünü belirgin şekilde artırmakta ve güvenle kullanılabilmektedir. Ancak tedavi yanıtının heterojen seyretmesi, hasta seçiminde klinik fenotiplerin, yapısal akciğer değişikliklerinin ve bireysel özelliklerin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle bronşektazi varlığının tedavi yanıtını azaltmadığının gösterilmesi, bu hasta grubunda da biyolojik ajanların etkin tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Asthma 2019 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma.

2. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Correction to: Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2021;21(1):1809.

3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18(5):716-25.

4. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamaki J, Tuomisto LE, Andersen H, Piirila P, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. BMC Pulm Med. 2020;20(1):9.

5. Lambrecht BN, Ahmed E, Hammad H. The immunology of asthma. Nat Immunol. 2025;26(8):1233-45.

6. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? (2213-2201 (Electronic)).

7. Bousquet J, Khaltaev N Fau - Cruz AA, Cruz Aa Fau - Denburg J, Denburg J Fau - Fokkens WJ, Fokkens Wj Fau - Togias A, Togias A Fau - Zuberbier T, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). (1398-9995 (Electronic)).

8. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

9. Wang D, Zhou Y, Chen R, Zeng X, Zhang S, Su X, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and asthma severity and vice versa: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2023;28(1):139.

10. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. Clin Respir J. 2018;12(3):1212-8.

11. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. Bull World Health Organ. 2005;83(7):548-54.

12. Gomez-Olivas JD, Oscullo G, Martinez-Garcia MA. Etiology of Bronchiectasis in the World: Data from the Published National and International Registries. J Clin Med. 2023;12(18).

13. Smith MP. Diagnosis and management of bronchiectasis. CMAJ. 2017;189(24):E828-E35.

14. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. Radiology. 1993;188(3):829-33.

15. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in Severe Asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(3):547-57.

16. Ridolo E, Pucciarini F, Nizi MC, Makri E, Kihlgren P, Panella L, et al. Mabs for treating asthma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab. Hum Vaccin Immunother. 2020;16(10):2349-56.

17. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania NA, Seys SF, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. Respir Med. 2023;218:107414.

18. Bernstein JA, Llanos JP, Hunter G, Martin N, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Patients with Allergic Severe Asthma, Overall and by Blood Eosinophil Count: A Literature Review. Adv Ther. 2023;40(11):4721-40.

19. Dubin S, Patak P, Jung D. Update on Asthma Management Guidelines. Mo Med. 2024;121(5):364-7.

20. Kudlaty E, Patel GB, Prickett ML, Yeh C, Peters AT. Efficacy of type 2-targeted biologics in patients with asthma and bronchiectasis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126(3):302-4.

21. Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

22. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. Cells. 2022;11(17).

23. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. Front Physiol. 2019;10:1514.

24. Jayasooriya S, Stolbrink M, Khoo EM, Sunte IT, Awuru JI, Cohen M, et al. Clinical standards for the diagnosis and management of asthma in low- and middle-income countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(9):658-67.

25. Simpson AJ, Drake S, Healy L, Wang R, Bennett M, Wardman H, et al. Asthma diagnosis: a comparison of established diagnostic guidelines in adults with respiratory symptoms. EClinicalMedicine. 2024;76:102813.

26. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway Remodeling in Asthma. Front Med (Lausanne). 2020;7:191.

27. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Respir Res. 2023;24(1):169.

28. Report TGA. The Global Asthma Report 2022 2022 [Available from: https://globalasthmareport.org/burden/burden.php?

29. Yorgancioglu A, Gemicioglu B, Ekinci B, Ozkan Z, Bayram H, Ergan B, et al. Asthma in the context of global alliance against respiratory diseases (GARD) in Turkey. J Thorac Dis. 2018;10(3):2052-8.

30. Celik GE, Aydin O, Gokmen D, Koycu Buhari G, Celebi Sozener Z, Gemicioglu B, et al. Picturing asthma in Turkey: results from the Turkish adult asthma registry. J Asthma. 2023;60(11):1973-86.

31. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. Eur Respir Rev. 2021;30(162).

32. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. Front Immunol. 2018;9:2997.

33. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17(3):19.

34. Naeem A, Silveyra P. Sex Differences in Paediatric and Adult Asthma. Eur Med J (Chelmsf). 2019;4(2):27-35.

35. Zhang L, Jiang H, Yang G, Zhang J, Yuan S, Chen J, et al. Global, regional and national burden of asthma from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. BMJ Open Respir Res. 2025;12(1).

36. Rodriguez A, Brickley E, Rodrigues L, Normansell RA, Barreto M, Cooper PJ. Urbanisation and asthma in low-income and middle-income countries: a systematic review of the urban-rural differences in asthma prevalence. Thorax. 2019;74(11):1020-30.

37. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). Allergy. 2006;61(12):1448-53.

38. Mukherjee AB, Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. J Biol Chem. 2011;286(38):32883-9.

39. Castro-Giner F, Kauffmann F, de Cid R, Kogevinas M. Gene-environment interactions in asthma. Occup Environ Med. 2006;63(11):776-86, 61.

40. Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(2):172-8.

41. Hernandez-Pacheco N, Kere M, Melen E. Gene-environment interactions in childhood asthma revisited; expanding the interaction concept. Pediatr Allergy Immunol. 2022;33(5):e13780.

42. Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103(3):181-6; quiz 6-7, 219.

43. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. Lancet. 2014;383(9928):1581-92.

44. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2012;129(4):735-44.

45. Cormier M, Lemiere C. Occupational asthma. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(1):8-21.

46. Vernon MK, Wiklund I, Bell JA, Dale P, Chapman KR. What do we know about asthma triggers? a review of the literature. J Asthma. 2012;49(10):991-8.

47. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. Curr Allergy Asthma Rep. 2021;21(12):46.

48. Huang YJ, Chu YC, Chen CW, Yang HC, Huang HL, Hwang JS, et al. Relationship among genetic variants, obesity traits and asthma in the Taiwan Biobank. BMJ Open Respir Res. 2022;9(1).

49. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. Mutat Res. 2010;690(1-2):24-39.

50. Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2000;6(1):15-20.

51. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):57-65.

52. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. Nat Med. 2012;18(5):673-83.

53. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2000;105(4):651-63.

54. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. Nat Immunol. 2013;14(6):536-42.

55. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. N Engl J Med. 2014;370(22):2102-10.

56. Holgate ST. Inflammatory cells and their mediators in the pathogenesis of asthma. Postgrad Med J. 1988;64 Suppl 4:82-95.

57. Zhu N, Gong Y, Chen XD, Zhang J, Long F, He J, et al. Association between the polymorphisms of interleukin-4, the interleukin-4 receptor gene and asthma. Chin Med J (Engl). 2013;126(15):2943-51.

58. Schedel M, Michel S, Gaertner VD, Toncheva AA, Depner M, Binia A, et al. Polymorphisms related to ORMDL3 are associated with asthma susceptibility, alterations in transcriptional regulation of ORMDL3, and changes in TH2 cytokine levels. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(4):893-903 e14.

59. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCERIB genes and asthma severity. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(1 Pt 1):135-40.

60. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1233-44; quiz 45-6.

61. Asthma GIf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024 [Available from: https://ginasthma.org/.

62. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160.

63. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(8):1012-20.

64. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1 Suppl):59S-62S.

65. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(1S):S1-S18.

66. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-68.

67. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103(5):363-9; quiz 9-72, 400.

68. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med. 2000;343(23):1715-21.

69. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. Allergol Int. 2016;65(3):243-52.

70. Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. Allergy. 2013;68(12):1520-31.

71. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/?utm_source=chatgpt.com.

72. Bel EH, Ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait! Chest. 2017;152(6):1276-82.

73. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-15.

74. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(4):473-8.

75. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta(2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

76. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014;371(13):1198-207.

77. Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(6):833-40; quiz 41-2.

78. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012;67(1):18-24.

79. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(1):309-29.

80. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24(1):27-54.

81. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):549-56.

82. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59-65.

83. Hansell DM. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. Radiol Clin North Am. 2001;39(6):1091-113.

84. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med. 2019;380(21):2020-30.

85. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. N Engl J Med. 2016;375(9):850-60.

86. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96.

87. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(3):514-40.

88. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. Handb Exp Pharmacol. 2017;237:171-96.

89. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. Paediatr Respir Rev. 2001;2(1):57-62.

90. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. Drugs. 2005;65(12):1595-610.

91. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. Thorax. 2012;67(4):342-9.

92. Peters-Golden M, Henderson WR, Jr. Leukotrienes. N Engl J Med. 2007;357(18):1841-54.

93. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(4 Pt 1):1187-94.

94. Gross NJ. Tiotropium bromide. Chest. 2004;126(6):1946-53.

95. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1198-207.

96. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004;34(4):632-8.

97. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):525-36 e1.

98. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.

99. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet. 2010;376(9743):803-13.

100. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(13):1241-9.

101. Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. Thorax. 2015;70(7):683-91.

102. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):45.

103. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Non CFBGG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010;65(7):577.

104. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3).

105. Newman KB, Mason UG, 3rd, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(4 Pt 1):1382-6.

106. Wood RP, 2nd, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(3):481-5.

107. Morris MJ, Christopher KL. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. Chest. 2010;138(5):1213-23.

108. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. Am J Med. 2001;111 Suppl 8A:8S-12S.

109. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. Chest. 1999;116(5):1257-64.

110. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e61.

111. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002;106(4):416-22.

112. Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. Chest. 1996;109(2):516-34.

113. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. BMJ. 2001;322(7294):1098-100.

114. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire--NQ. J Asthma. 2014;51(8):839-46.

115. Swanson KL. Airway foreign bodies: what's new? Semin Respir Crit Care Med. 2004;25(4):405-11.

116. Foltran F, Ballali S, Passali FM, Kern E, Morra B, Passali GC, et al. Foreign bodies in the airways: a meta-analysis of published papers. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012;76 Suppl 1:S12-9.

117. Zerella JT, Dimler M, McGill LC, Pippus KJ. Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. J Pediatr Surg. 1998;33(11):1651-4.

118. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6-15.

119. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. J Comput Assist Tomogr. 1982;6(3):437-44.

120. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non CFGG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010;65 Suppl 1:i1-58.

121. Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. Radiology. 1994;193(2):369-74.

122. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-31.

123. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. Eur Respir J. 2016;47(1):186-93.

124. Cakir Edis E, Cilli A, Kizilirmak D, Sakar Coskun A, Guler N, Cicek S, et al. Bronchiectasis in Turkiye: Data from a Multicenter Registry (Turkish Adult Bronchiectasis Database). Balkan Med J. 2024;41(3):206-12.

125. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with Pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2019;7(3):213-26.

126. Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, et al. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. J Clin Immunol. 2011;31(3):315-22.

127. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(2):184-90.

128. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. Lancet Respir Med. 2022;10(3):298-306.

129. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P. Characteristics and Prognosis of Never-Smokers and Smokers with Asthma in the Copenhagen General Population Study. A Prospective Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):172-81.

130. Moon SM, Choi H, Kang HK, Lee SW, Sim YS, Park HY, et al. Impacts of Asthma in Patients With Bronchiectasis: Findings From the KMBARC Registry. Allergy Asthma Immunol Res. 2023;15(1):83-93.

131. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(7):661-6.

132. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. Lancet Respir Med. 2016;4(7):574-84.

133. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(4):315-23.

134. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(6):28.

135. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(6):1549-56.

136. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. Eur Respir J. 2009;33(4):897-906.

137. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10209):1638-50.

138. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(5):989-95 e1-8.

139. Arlian LG, Bernstein IL, Gallagher JS. The prevalence of house dust mites, Dermatophagoides spp, and associated environmental conditions in homes in Ohio. J Allergy Clin Immunol. 1982;69(6):527-32.

140. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):1001-8.

141. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573-82.

142. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9842):651-9.

143. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest. 2016;150(4):789-98.

144. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):218-24.

145. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(6):583-93.

146. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. Proc Am Thorac Soc. 2010;7(5):325-35.

147. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014;77(5):209-14.

148. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Curradi G, Foschino Barbaro MP. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. J Asthma Allergy. 2019;12:83-90.

149. Garcia-Olive I, Radua J, Hernandez Biette A, Bruguera N, Sanchez Berenguer D, Martinez Rivera C. Evaluating the Utility of Biologic Therapies in Patients With Severe Asthma and Comorbid Bronchiectasis: A Systematic Review With Meta-analysis of Retrospective Studies. Arch Bronconeumol. 2025.

150. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(1):38-46.

151. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011;364(11):1005-15.