T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

UZUN DÖNEM VE KISA DÖNEM MEPOLİZUMAB ALAN AĞIR EOZİNOFİLİK ASTIMLI HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşegül Erdinç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

UZUN DÖNEM VE KISA DÖNEM MEPOLİZUMAB TEDAVİSİ ALAN AĞIR EOZİNOFİLİK ASTIMLI HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşegül Erdinç

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Erdem Çakmak

Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Tez yazım süreci boyunca destek, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli tez danışmanlarım Doç. Dr. Mehmet Erdem Çakmak'a ve Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca'ya, yaklaşımı ile alerjiyi sevdiren değerli hocam Doç. Dr. Nida Öztop Uz 'a, genel dahiliye hocalarımdan sayın Doç. Dr. Ayşegül Sakin'e

Hastaya yaklaşım, sistemik değerlendirme, hasta ile iletişim vb birçok konuda duruşlarından örnek aldığım tüm klinik hocalarıma, uzman abla ve abilerime, yandal asistanı abla ve abilerime,

Dahiliye asistanlığı süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, son dört sene içinde ailemden daha fazla vakit geçirdiğim, hatırlayınca tebessüm edeceğim anıların kahramanları Hatice Kübra Yerişenoğlu Demir'e, Furkan Özden'e, Ensar Değirmenci'ye, Oya Altun'a, Saliha Kasapoğlu Erdil'e, Ece Babadağ'a, Rumeysa Mirza Altınışık'a, Bengi Göker ve Hazal Tan'a ve tüm Sakura Dahiliye asistanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip değerli babam Rafet Polat'a, değerli annem Nezahat Polat'a, değerli ablam Beyzagül Erkayman'a ve değerli abim Ahmet Serdar Polat'a

Son olarak her şartta sevgi, saygı ve sabrını koruyan, her zaman desteğiyle beni ayakta tutan biricik eşim, yol arkadaşım Berk Erdinç'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ayşegül Erdinç

İstanbul,2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iv
KISALTMALAR v
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. ASTIM 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Epidemiyoloji 2
2.1.3. Etiyoloji 3
2.1.4. Patogenez 4
2.1.5. Tanı ve Sınıflama 4
2.1.5.1. Astımın şiddetine göre sınıflandırılması 6
2.1.5.2. Astımın kontrol düzeyine göre sınıflandırılması 6
2.1.5.3. Fenotip temelli sınıflama 7
2.1.6. Tanı Ve Takip İçin Kullanılan Testler 7
2.1.7. Tedavi 9
2.1.8. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları 10
2.1.9. Astımın Ayırıcı Tanıları 11
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPULASYONU 14
3.2. İNCELENEN PARAMETRELER 14

3.3. ETİK KURUL ONAYI 16
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 16
4. BULGULAR 17
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ 17
4.1.1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri 17
4.1.2. Kısa ve Uzun Dönem Ek Hastalıkların Karşılaştırılması 17
4.1.3 Hastaların AKT Skorları 21
4.1.4 Mepolizumab Tedavisi Altındayken Kullanılan İlaçlar 21
4.1.5. Acile Başvuru Sıklığı Değerlendirilmesi 22
4.1.6. Sistemik Steroid İhtiyacı ve Biyolojik Tedaviye İlişkin Özellikler 23
5. TARTIŞMA 26
5.1 SINIRLILIKLAR 29
6. SONUÇLAR 31
7. KAYNAKLAR 32

9. ÖZGEÇMİŞ 40

10. EKLER 43

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Astımın Tanısında ve Fenotiplendirilmesinde Kullanılan Bazı Tetkikler 5

Tablo 2. Bazı Astım Fenotipleri ve Özellikleri 7

Tablo 3. Hastaların Demografik Verileri..... 18

Tablo 4. Hastaların Klinik Özellikleri ve Ek Hastalıkları 19

Tablo 5. Kısa ve Uzun Dönem Tedavi Alan Hastaların Solunum Fonksiyon Testi, Astım Kontrol Testi ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması 21

Tablo 6. Kısa ve Uzun Dönem Tedavi Alan Hastaların Tedavi Altındayken Kullandığı Diğer Astım İlaçları 23

Tablo 7. Astım Ataklarına Bağlı Yıllık Acil Servis Başvuruları 24

Tablo 8. Hastaların Sistemik Steroid İhtiyacının Değerlendirilmesi 25

Tablo 9. Mepolizumab Öncesi Omalizumab Kullanımı 26

KISALTMALAR

ABPA- Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

ADCC - Antikora Bağlı Hücre Aracılı Sitotoksisite

AKT - Astım Kontrol Testi

BT - Bilgisayarlı Tomografi

CKİ- Charlson Komorbidite İndeksi

DM - Diabetes Mellitus

ECP - Eozinofilik Katyonik Protein

EGPA- Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis

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 E

IL - İnterlökin

IL4R - İnterlökin-4 Reseptörü

IL-5R - İnterlökin-5 Reseptörü

ILC 2 - Grup 2 Doğal Lenfoid Hücreleri

İKS - İnhaler Kortikosteroid

KOAH - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA - Uzun Etkili β2 Agonist

LAMA - Uzun Etkili Muskarinik Antagonist

LTRA - Lökotrien Reseptör Antagonistleri

MBP - Major Bazik Protein

ORMDL 3 - Orosomukoid benzeri protein 3

PAAG - Posteroanterior Akciğer Grafisi

PC20 - Provokatif Konsantrasyon 20

PEF - Tepe Akım Hızı

PPB - Milyarda Bir Birim

SABA - Kısa Etkili Beta-2 Agonist

SII- Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks

Th2 - T Yardımcı Hücre Tip 2

TSLP - Timik Stromal Lenfopoetin

VKİ - Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Anti-IL5 antikoru mepolizumab, hipereozinofilik ağır persistan astımlı hastaların tedavisinde kullanılan bir biyolojik ajandır. Astım alevlenmelerini, astım nedeniyle hastane yatışlarını ve sistemik steroid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, ağır eozinofilik astım nedeniyle mepolizumab tedavisi başlanan hastalarda, kısa dönem (12 ay ve altı) mepolizumab tedavisi verilen hastalarla uzun dönem (24 ay üzeri) mepolizumab tedavisi verilen hastaların demografik verilerini, klinik karakteristik özelliklerini ve laboratuvar verilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Ocak 2021– Ağustos 2025 yılları arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin İmmünoloji ve Alerji Kliniği'nde kısa dönem (12 ay ve altı) ve uzun dönem (24 ay üzeri) mepolizumab tedavisi alan 77 hastanın retrospektif dosya incelemesine dayanmaktadır. Hastaların 22'si kısa dönem 55'i uzun dönem mepolizumab kullanan hastalar olup, kısa ve uzun dönem mepolizumab tedavisi alan hastaların demografik verileri, kan eozinofil ve immunoglobulin E (IgE) düzeyleri, deri prick testi, solunum fonksiyonları, astım kontrol testi (AKT) skorları, Charlson Komorbidite İndeks skorları ve Sistemik İmmün-İnflamatuar indeks (SII) skorları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Uzun dönem mepolizumab tedavisi alan hastalarda; tedavinin 12. ayında AKT skoru, uzun etkili beta 2 agonist (LABA) ve lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanımı kısa dönem mepolizumab tedavisi alan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.025$ ve $p=0.015$). Kısa dönem tedavi alan hasta grubunda ise tedavi öncesi SII, tedavi sonundaki; ortalama kan eozinofil sayısı, acil başvurusu sayısı ve sistemik steroid ihtiyacı(mg) uzun dönem mepolizumab tedavisi alan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0.042$, $p=0.014$, $p=0.002$ ve $p<0.001$).

Sonuç: Kısa dönem mepolizumab tedavisi verilen hastalarda astım kontrolünün, yıllık astım atak oranlarının, aylık sistemik steroid ihtiyacının, sistemik inflamasyonun ve kan eozinofil sayısının daha fazla olduğunu gözlemledik. Bu çalışmanın bulguları çok merkezli ve daha geniş sayıda hasta popülasyonu içeren çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Mepolizumab, Astım, Ağır Astım

ABSTRACT

Aim: The anti-IL5 antibody mepolizumab is a biological agent used in the treatment of patients with severe persistent hypereosinophilic asthma. It has been shown to reduce asthma exacerbations, asthma-related hospitalizations, and the need for systemic steroids. This study aimed to compare the demographic data, clinical characteristics, and laboratory data of patients who started mepolizumab treatment for severe eosinophilic asthma and received short-term (12 months or less) mepolizumab treatment and who had long-term (24 months or more) mepolizumab treatment.

Methods: This study is based on a retrospective review of the files of 77 patients who received short-term (12 months or less) and long-term (24 months or more) mepolizumab treatment at the Adult Allergy and Immunology Clinic of Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital between January 2021 and January 2025. Of the patients, 22 received short-term and 55 received long-term mepolizumab. Demographic data, blood eosinophil and immunoglobulin E (IgE) levels, skin prick test, pulmonary function tests, asthma control test (ACT) scores, Charlson Comorbidity Index and systemic immune-inflammation index (SII) were compared between patients receiving short-term and long-term mepolizumab treatment.

Results: In patients receiving long-term mepolizumab treatment, pre-treatment ACT score at 12 months of treatment, and use of long-acting beta-2 agonists (LABA) and leukotriene receptor antagonists (LTRA) were higher ($p=0.000$, $p=0.025$, and $p=0.015$, respectively). In the short-term treatment group, mean blood eosinophil count, number of emergency room visits, systemic steroid requirement (mg) and SII were higher at 12 months of treatment ($p=0.014$, $p=0.002$, $p<0.001$ and $p=0.042$ respectively).

Conclusion: We observed that patients treated with mepolizumab for less than one year had poorer asthma control, higher annual asthma exacerbation rates, higher monthly systemic steroid requirements, higher systemic inflammation, and higher blood eosinophil counts. The findings of this study should be supported by multicenter studies with larger patient populations.

Keywords: Mepolizumab, Asthma, Severe Asthma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, kronik havayolu inflamasyonu ile seyreden, heterojen özellikler gösteren ve dünya genelinde önemli bir morbidite yükü oluşturan bir hastalıktır. Son yıllarda hastalığın fenotipik ve endotipik özelliklere göre yeniden sınıflandırılmasıyla özellikle eozinofilik ağır persistan astım alt türü daha iyi tanımlanmıştır. Bu fenotipte eozinofil düzeylerinin yüksek olması, tip 2 inflamasyonun belirginliği ve sık alevlenme eğilimi klinik tabloyu ağırlaştıran temel özelliklerdir. Sık ataklar, yaşam kalitesinde belirgin bozulma ve artan sağlık hizmeti kullanımı bu hasta grubunun yönetimini güçleştirmektedir (1, 2). Eozinofilik ağır astımın patogenezinde IL-5 önemli bir rol oynar ve eozinofillerin büyüme, farklılaşma ve sağkalımında kritik bir düzenleyici olarak görev alır. Bu mekanizmanın daha iyi anlaşılmasıyla birlikte hedefe yönelik biyolojik tedaviler gündeme gelmiş ve özellikle anti-IL-5 monoklonal antikoru olan mepolizumab, 2015 yılından itibaren hipereozinofilik ve ağır persistan astım olgularında klinik kullanıma girmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar mepolizumabın eozinofilik astımlı hastalarda alevlenme oranlarını ve hastaneye yatış sıklığını azalttığını, ayrıca hastalık kontrolünü iyileştirdiğini ortaya koymuştur (1, 2) . Bu etkiler, uzun yıllardır ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımında sınırlamalar bulunan sistemik kortikosteroidlere olan bağımlılığı azaltma açısından önemli bir gelişme sağlamıştır.

Tedavi yanıtını etkileyen potansiyel belirleyicilerin değerlendirilmesi, hem klinik uygulamaya katkı sağlamakta hem de biyolojik tedaviye uygun hasta seçiminin daha rafine yapılmasına olanak tanımaktadır. Bu bağlamda çalışma, mepolizumabın gerçek yaşam koşullarındaki etkinliğini, kısa ve uzun dönem tedavi alan hasta popülasyonları arasındaki değişkenlikleri irdeleyerek mevcut literatüre ek değer sunmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

2.1.1. Tanım

Astım, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize, hava yollarında değişken derecelerde obstrüksiyon, bronşiyal hiperreaktivite ve geri dönüşümlü hava akımı kısıtlanması ile seyreden heterojen bir hastalıktır (3, 4). Hastalığın patofizyolojisinde mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler ve yapısal hücreler gibi birçok immün ve non-immün hücre rol almakta olup bu hücrelerin etkileşimleri sonucunda havayolu duvarında kalıcı yapısal değişiklikler ("airway remodeling") gelişebilmektedir (5). Astımın klinik tablosu aralıklı olarak ortaya çıkan nefes darlığı (3), göğüste sıkışma hissi, hışıltı ve öksürük gibi semptomlarla karakterizedir. Bu semptomlar çoğu zaman gece veya sabaha karşı artış gösterir, zaman içinde şiddeti değişir ve bronkodilatör tedavi ile kısmen ya da tamamen düzelebilir (3, 6). Astım fenotipik olarak farklı alt gruplara ayrılmakta olup tip 2 inflamasyonun baskın olduğu eozinofilik astım, hastalığın önemli bir alt tipini oluşturmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Astım, dünya genelinde yaygın görülen kronik solunum yolu hastalıklarından biri olup her yaş grubunu etkileyebilmektedir. Güncel veriler, dünya çapında 300 milyondan fazla bireyin astım tanısı ile yaşadığını ve bu sayının artmaya devam ettiğini göstermektedir (7). Astım prevalansı ülkeler ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermekte olup, özellikle gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Bununla birlikte düşük ve orta gelirli ülkelerde hastalığa bağlı morbidite ve mortalite daha yüksek seyretmektedir (8).

Astım çocukluk çağında daha sık görülmekle birlikte erişkin yaş grubunda da önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çocukluk çağında erkeklerde daha yüksek prevalans bildirilirken, erişkin dönemde kadınlarda astım sıklığının arttığı gözlenmektedir. Ayrıca obezite, sigara kullanımı, hava kirliliği ve mesleki maruziyetler gibi çevresel faktörler astım gelişimi ve hastalık kontrolü üzerinde etkili risk faktörleri arasında yer almaktadır (9).

Astımın küçük bir kısmını oluşturan ağır astım olguları, toplam astım hastalarının yaklaşık %5–10'unu kapsamakla birlikte sağlık harcamalarının ve hastalık yükünün büyük bir bölümünden sorumludur (10). Bu grup içinde yer alan eozinofilik ağır astım, sık alevlenmeler, tekrarlayan hastane başvuruları ve uzun süreli sistemik kortikosteroid gereksinimi ile karakterizedir. Bu durum hem hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltmakta hem de sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır (11). Epidemiyolojik veriler, ağır ve kontrolsüz astım olgularında hedefe yönelik biyolojik tedavilerin önemini ortaya koymakta; özellikle eozinofilik inflamasyonun baskın olduğu hasta gruplarında fenotipe dayalı tedavi yaklaşımlarının gerekliliğini desteklemektedir (10).

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 (12). Zaman içinde astım sıklığında genel bir artış izlenmiş, bazı yüksek gelirli ülkelerde son yıllarda plato eğilimi gözlenmiştir (13). Türkiye'de ise özellikle 1990'lardan sonra çocukluk çağı astımı sıklığında artış bildirilmiştir (12, 14). Türkiye'de erişkin astım prevalansı %1–9 arasında bildirilmiş olup ağır astım olguları klinik açıdan önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır (15, 16).

2.1.3. Etiyoloji

Astımın gelişiminde genetik faktörler ile çevresel maruziyetlerin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir. Ailesel astım ya da alerjik hastalık öyküsü bulunan bireylerde hastalık riski artarken, IgE aracılı immün yanıtın belirginliği ve çocukluk çağında geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonları astım gelişimini kolaylaştırmaktadır (17-21). Çevresel faktörler arasında hava kirliliği, sigara dumanı, mesleki irritanlar, polen ve ev tozu akarı gibi hava yolu ile taşınan allerjen maddeler önemli yer tutmaktadır (22-25). Bunun yanı sıra obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyon ve akciğer mekaniklerinde bozulma, astım gelişiminde ek bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Genetik veriler, obeziteye yatkın bireylerde astım görülme sıklığının arttığını ve bu ilişkinin poligenik risk profilleri ile desteklendiğini göstermektedir (26-28).

2.1.4. Patogenez

Astım, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu hava yollarında kronik inflamasyon, aşırı duyarlılık, yapısal yeniden şekillenme ve değişken hava yolu daralması ile seyreden bir hastalıktır (29). İmmün yanıt açısından değerlendirildiğinde, hastalık çoğunlukla tip 2 inflamasyonun egemen olduğu bir süreçtir. Alerjenlere maruz kalan dendritik hücreler, antijenleri naif T hücrelerine sunarak T yardımcı hücre tip 2 (Th2) yanıtını başlatır. Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13; IgE sentezini artırmakta, eozinofil aktivasyonunu tetiklemekte ve mukus üretimini artırmaktadır (6, 30, 31). Aktive eozinofillerin epitel tabakaya göçü ve Major Bazik Protein (MBP) ile Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) gibi granül içeriklerinin salınımı, doku hasarı, inflamasyon ve goblet hücre artışı ile sonuçlanmaktadır (31, 32).

Astım gelişiminde adaptif immün yanıtın yanı sıra doğuştan gelen bağışıklık sistemi de belirgin bir rol oynamaktadır. Havayolu epiteli tarafından üretilen IL-25, IL-33 ve Timik Stromal Lenfopoietin (TSLP) gibi alarminler, grup 2 doğal lenfoid hücrelerini aktive ederek tip 2 inflamasyonun oluşmasına katkıda bulunur; bu mekanizma özellikle non-alerjik astım fenotiplerinde önem taşımaktadır (6, 33, 34). Kronik inflamatuar süreçler zamanla hava yollarında subepitelyal fibrozis, düz kas tabakası hipertrofisi, goblet hücre artışı ve anjiyogenez ile karakterize yapısal olarak yeniden yapılanmaya yol açmakta ve hava yolu daralmasını kalıcı hale getirmektedir (35). Bunun yanında IL-4R, IL-13, TSLP ve Orosomukoid benzeri protein 3 (ORMDL3) genlerindeki varyantlar genetik yatkınlığı artırırken; sigara dumanı, hava kirliliği ve viral enfeksiyonlar epitel bariyer hasarı yoluyla immün yanıtı tetiklemektedir (36-38).

2.1.5. Tanı ve Sınıflama

Astım tanısı, tipik klinik belirtilerin varlığı ve hava yolu daralmasının değişkenliğinin objektif testlerle ortaya konulmasına dayanır. Tanısal yaklaşım ayrıntılı anamnez ile başlar. Gece veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan tekrarlayıcı hışıltı, nefes darlığı, göğüste baskı hissi ve öksürük en sık bildirilen semptomlardır ve sıklıkla rinit belirtileri eşlik eder. Semptomların alerjenler, egzersiz, soğuk hava, duman ve enfeksiyonlar ile tetiklenmesi; zaman içinde değişkenlik göstermesi ve tedaviyle gerilemesi tanıyı destekleyen önemli bulgulardır (39, 40).

Atak dışı dönemlerde fizik muayene normal olabilir; ancak obstrüksiyon varlığında ronküs ve hışıltı en sık saptanan bulgulardır (35, 41, 42). Hava yolu obstrüksiyonunun objektif değerlendirilmesinde spirometri temel tanı aracıdır. Astımda genellikle Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim (FEV_1)/Zorlu Vital Kapasite (FVC) oranının <%70 olduğu obstrüktif solunum paterni izlenir. Bronkodilatör sonrası FEV_1'de %12 ve ≥200 ml artış olması, geri dönüşümlü hava yolu daralmasını gösterir (40, 43, 44). Tepe Akım Hızı (PEF) ölçümlerinde günlük değişkenliğin ≥%10 olması veya bronş provokasyon testlerinin pozitifliği de tanıyı desteklemektedir (40, 45). Akciğer grafisi çoğu zaman normal olmakla birlikte diğer hastalıkların dışlanmasında yararlıdır (46). Laboratuvar ve alerji testleri tanıdan çok fenotipik sınıflamaya katkı sağlar. Ayırıcı tanıda KOAH, bronşiektazi ve kalp yetersizliği gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (4, 40, 41, 43) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Astımın Tanısında ve Fenotiplendirilmesinde Kullanılan Bazı Tetkikler

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
Provokasyon testi	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 bulguları ve hastalık seyri açısından heterojen özellikler gösteren bir hastalık olup, tanısal değerlendirme ve uygun tedavi stratejisinin belirlenebilmesi amacıyla sınıflandırılmaktadır. Klinik pratikte astım; hastalık şiddeti, kontrol düzeyi ve fenotipik özellikler temel alınarak değerlendirilmektedir (4, 40, 47). Astım şiddeti, tedavi öncesi dönemde semptom sıklığı, gece uyanmaları, kısa etkili bronkodilatör gereksinimi, solunum fonksiyon testleri ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkiler göz önünde bulundurularak belirlenir. Bu doğrultuda astım dört ana klinik gruba ayrılmaktadır (40, 43, 48).

- Aralıklı (intermittan) astım, haftada ikiden az semptom görülmesi, ayda ikiden az gece uyanması, FEV_1 değerinin %80'in üzerinde olması ve ataklar arasında solunum fonksiyonlarının normal seyretmesi ile karakterizedir.
- Hafif persistan astım, haftada ikiden fazla ancak günlük olmayan semptomlar, ayda üç–dört kez gece uyanması ve FEV_1 ≥%80 ile tanımlanır.
- Orta persistan astım, günlük semptomların varlığı, haftada birden fazla gece uyanması ve FEV_1 değerinin %60–80 arasında olması ile seyreder.
- Ağır persistan astım ise sürekli semptomlar, sık gece uyanmaları, günlük aktivitelerde belirgin kısıtlanma ve FEV_1 <%60 ile karakterizedir.

2.1.5.2. Astımın kontrol düzeyine göre sınıflandırılması

Astım kontrolü, hastalığın klinik yönetiminde temel bir değerlendirme basamağı olup iyi kontrol edilen, kısmen kontrol edilen ve kontrolsüz astım olarak sınıflandırılmaktadır. Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 önerilerine göre kontrol düzeyi, son dört haftalık dönemde hastanın semptom profiline dayanarak belirlenir. Bu kapsamda gündüz semptomlarının haftada ikiden fazla olması, astıma bağlı gece uyanmalarının görülmesi, Kısa Etkili Beta-2 Agonist (SABA) kullanımının haftada ikiden fazla olması ve günlük yaşam aktivitelerinin astım nedeniyle kısıtlanması sorgulanmaktadır (40). Bu parametrelerden hiçbirinin bulunmaması astımın iyi kontrol altında olduğunu gösterirken, bir veya iki parametrenin varlığı

kısmi kontrolü, üç veya daha fazla parametrenin varlığı ya da son dönemde alevlenme yaşanması ise kontrolsüz astımı düşündürmektedir.

2.1.5.3. Fenotip temelli sınıflama

Geleneksel astım sınıflandırmaları yerini giderek hastalığın fenotipik özelliklerine dayanan, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına bırakmaktadır. Bu kapsamda alerjik, non-alerjik, eozinofilik, geç başlangıçlı ve obezite ile ilişkili astım alt tipleri tanımlanmıştır. Fenotiplendirme, hastalığın klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamakta ve özellikle biyolojik tedavilerin uygulanacağı hasta grubunun belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (4, 40, 47, 49). Fenotiplere göre astımın temel klinik özellikleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Bazı Astım Fenotipleri ve Özellikleri

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	Tedaviye dirençli,yüksek doz inhaler kortikosteroid ihtiyacı

Kısaltmalar: IgE: İmmünoglobulin E**, IL-5:** İnterlökin-5**, Th2:** T-Helper Cell Type 2

2.1.6. Tanı Ve Takip İçin Kullanılan Testler

Astım yönetiminde tanı, hastalık kontrolünün takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla klinik bulgular laboratuvar ve solunum fonksiyon testleri ile birlikte ele alınmaktadır. Bu kapsamlı yaklaşım, astım fenotiplerinin belirlenmesini kolaylaştırmakta ve kişiye özgü tedavi planlarının oluşturulmasını mümkün kılmaktadır (40, 47). Havayolu inflamasyonunu non-invazif olarak değerlendiren Ekshale Fraksiyone Nitrik Oksit (FeNO) ölçümü, özellikle eozinofilik inflamasyonun varlığını ve inhale kortikosteroid tedavisine yanıtı göstermesi açısından önemlidir. FeNO değerinin 50 ppb'nin üzerinde olması eozinofilik astımı desteklerken, 25

ppb'nin altında olması non-eozinofilik fenotip lehine değerlendirilmektedir. Bunun yanı sıra kan eozinofil sayının ≥150 hücre/μL (tedavi öncesi) veya ≥300 hücre/μL (son 12 ay içinde) olması, biyolojik tedaviye aday hastaların belirlenmesinde dikkate alınmaktadır (50-53). Alerjik bileşenin araştırılmasında deri prick testi ve serum spesifik IgE ölçümleri kullanılmaktadır. Deri prick testi alerjen duyarlılığını doğrudan değerlendirirken, serum spesifik IgE testi alternatif bir yöntem olarak uygulanmaktadır (54, 55). Klinik şüphenin devam ettiği ancak spirometride obstrüksiyonun gösterilemediği olgularda bronş provokasyon testleri tercih edilmektedir. Metakolin testinde PC20 değerinin 16 mg/mL'nin altında olması hava yolu hiperreaktivitesi lehine kabul edilmektedir (45, 56, 57). Astım kontrol düzeyinin değerlendirilmesinde kullanılan AKT, son dört haftayı kapsayan beş sorudan oluşmakta olup 20–25 puan iyi kontrolü, 16–19 puan kısmi kontrolü ve ≤15 puan kontrolsüz astımı göstermektedir (40, 58, 59).

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

Astım tanısında görüntüleme yöntemlerinin yeri sınırlıdır ve genellikle ilk basamak değerlendirme aracı olarak kullanılmaz. Bununla birlikte ayırıcı tanının ön planda olduğu ya da uygulanan standart tedavilere yanıt alınamayan hastalarda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerden yararlanılabilir. Bu görüntüleme teknikleri, özellikle bronşektazi, KOAH ve aspirasyon gibi eşlik edebilecek veya ayırıcı tanıda yer alan patolojilerin dışlanmasına katkı sağlar. Ancak astım tanısını doğrulamada tek başına yeterli değildir (40, 46, 60).

2.1.7. Tedavi

Astım tedavisinde uygun yaklaşım belirlenirken hastalığın klinik ağırlığı, atak riski, ilaçların potansiyel yan etkileri ve hastanın bireysel özellikleri dikkate alınmalıdır. Kontrolsüz astım varlığında tedavi basamağı yükseltilirken, en az üç ay boyunca iyi kontrol sağlanan hastalarda tedavinin azaltılması gündeme gelebilir. Güncel öneriler, tüm basamaklarda gereksinim halinde düşük doz inhale kortikosteroid (İKS)–formoterol kombinasyonunun kullanılmasını desteklemektedir (40, 43, 61). Basamaklı tedavi yaklaşımı; gündüz semptomları, gece yakınmaları, kurtarıcı ilaç kullanımı ve günlük yaşam aktivitelerindeki etkilenmeye göre şekillenir. Birinci basamakta semptomlar oldukça seyrek olup gece semptomları yoktur. İkinci basamakta semptom sıklığı artmakla birlikte haftada ikiyi geçmez ve zaman zaman gece semptomları görülebilir. Üçüncü basamakta semptomlar haftada ikiden fazla olup gece uyanmaları ve aktivite kısıtlılığı eşlik eder. Dördüncü basamakta günlük semptomlar ve sık gece yakınmaları ön plandadır. Beşinci basamak ise şiddetli, sürekli semptomlar ve ciddi yaşam kalitesi kaybı ile karakterizedir. Tedavi basamakları GINA rehberi doğrultusunda hastanın kontrol düzeyine göre dinamik olarak düzenlenmektedir (40).

Hafif astım olgularında semptom ortaya çıktığında kullanılan düşük doz inhale kortikosteroid (İKS)–formoterol kombinasyonunun, yalnızca kısa etkili β_2-agonist (SABA) kullanımına kıyasla astım alevlenmelerini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (61). Haftada iki günden fazla semptom varlığında, düzenli düşük doz İKS tedavisi veya semptom anında düşük doz İKS–formoterol kullanımı önerilmektedir. Bu hasta grubunda lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), özellikle montelukast, alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (62). Üçüncü basamakta düşük doz İKS'ye uzun etkili β_2-agonist (LABA) eklenmesi tercih edilmekte olup bu yaklaşım, İKS dozunun tek başına artırılmasına kıyasla daha etkili bulunmuştur (43). Dördüncü basamakta orta doz İKS ve LABA kombinasyonu önerilirken, yetersiz kontrol durumunda tedaviye tiotropium (LAMA) veya yüksek doz İKS ile birlikte LTRA eklenmesi değerlendirilebilir. Beşinci basamakta ise önceki basamaklara yanıt vermeyen ağır astım olgularında yüksek doz İKS + LABA tedavisine LAMA veya biyolojik ajanlar (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4R) eklenmesi

önerilmektedir. Bu aşamada uygun hasta seçimi için serum IgE düzeyi ve periferik kan eozinofil sayısı gibi biyobelirteçlerin değerlendirilmesi önemlidir (52, 63).

2.1.8. Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları

İnhale kortikosteroidler, astım tedavisinin temelini oluşturan antiinflamatuar ajanlardır ve hava yollarındaki inflamatuar süreci baskılayarak hastalık kontrolünü sağlar. Glukokortikoid reseptörleri üzerinden etki gösteren İKS'ler, inflamasyonu artıran genlerin baskılanmasına ve antiinflamatuar genlerin aktivasyonuna yol açar. Uzun süreli kullanımda eozinofilik inflamasyon azalır, sitokin salınımı baskılanır ve bronşiyal aşırı duyarlılık geriler (43, 64, 65).

LABA'lar, β_2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması yoluyla siklik adenozin monofosfat düzeylerini artırarak bronş düz kaslarında gevşeme sağlar. Formoterol ve salmeterol gibi ajanlar semptomların kontrol altına alınmasında etkilidir. Bununla birlikte, bu ilaçların inhale kortikosteroidlerle kombine edilmeden kullanılması durumunda ciddi yan etkiler ve artmış ölüm riski bildirilmiştir (66, 67).

SABA'lar ise kısa sürede etki gösteren bronkodilatörler olup akut semptomların hızlı şekilde giderilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Etkilerinin süresi sınırlı olup genellikle 3–6 saat devam eder ve yalnızca ihtiyaç halinde kullanımları önerilmektedir (40, 67, 68).

LTRA, lökotrienlerin hava yollarında oluşturduğu bronş daraltıcı etkileri engelleyerek inflamasyon, mukus üretimi ve kas spazmını azaltır. Bu nedenle aspirin duyarlılığı olan veya alerjik rinitin eşlik ettiği astım hastalarında sıklıkla tercih edilmektedir (40, 69, 70).

Tiotropium gibi uzun etkili muskarinik antagonistlerin etkisi, M3 reseptör blokajı yoluyla parasempatik kaynaklı bronkokonstriksiyonun baskılanmasına dayanır ve etkileri 24 saatten uzun sürebilir. İKS + LABA tedavisine rağmen yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda ek yarar sağlamaktadır (40, 71, 72).

Biyolojik tedaviler arasında yer alan omalizumab, serbest IgE'ye bağlanarak mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu önler ve alerjik inflamatuar yanıtın hem erken hem de geç fazını baskılar. Klinik çalışmalarda omalizumab ile alevlenme sıklığında azalma ve semptom kontrolünde iyileşme bildirilmiştir (40, 73, 74).

IL-5, eozinofillerin kemik iliğinde gelişimi, dolaşımda yaşam süresinin uzaması ve dokulardaki aktivasyonu üzerinde belirleyici etkiye sahiptir. Mepolizumab IL-5'i nötralize ederken, benralizumab IL-5Rα üzerinden eozinofil apoptozunu indükler. Bu ajanlarla sistemik kortikosteroid ihtiyacında azalma ve alevlenme riskinde düşüş sağlanmaktadır (40, 52, 53).

Mepolizumabın IL-5'i nötralize etmesi, eozinofillerin IL-5 reseptörü aracılı sinyallerini baskılayarak bu hücrelerin sayısını ve inflamatuvar aktivitesini azaltır. Böylece eozinofillerin aracılık ettiği sitotoksik mediatör salınımı ve hava yollarındaki inflamatuvar süreçler sınırlanır; bu mekanizma mepolizumabın eozinofilik inflamasyonla seyreden eozinofilik astım gibi hastalıklarda hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmasının temelini oluşturur (40, 53, 75) .

Dupilumab ise IL-4Rα alt birimini hedefleyerek IL-4 ve IL-13 aracılı Th2 yanıtını inhibe eder. Bu etkiyle hava yollarındaki eozinofilik inflamasyon, IgE sentezi ve mukus sekresyonu azalır ve özellikle eozinofilik–atopik ağır astımda etkin bir tedavi seçeneği sunar (40, 63, 76).

2.1.9. Astımın Ayırıcı Tanıları

Astım; geri dönüşlü hava yolu daralması, bronşiyal aşırı duyarlılık ve inflamasyon ile seyreden kronik bir hastalık olmakla birlikte, bu klinik tabloyu taklit edebilen birçok farklı hastalık mevcuttur. Bu nedenle doğru tanıya ulaşabilmek için ayırıcı tanının dikkatle yapılması gerekmektedir. Özellikle uzun süredir devam eden öksürük, nefes darlığı, hırıltı ve göğüs sıkışması gibi yakınmaların varlığında alternatif tanıların dışlanması önemlidir (40, 41, 77).

KOAH, progresif ve büyük ölçüde geri dönüşümsüz hava yolu daralması ile karakterizedir. Astımdan farklı olarak bronkodilatörlere yanıt sınırlıdır ve obstrüksiyon irreversibl özellik taşır. Astım genellikle erken yaşlarda başlarken, KOAH ileri yaşta görülür ve çoğunlukla sigara öyküsü eşlik eder (40, 78, 79).

Bronşiektazi, hava yollarında kalıcı genişleme ile seyreden ve klinik olarak kronik öksürük, balgam çıkarma ve sık enfeksiyon ataklarıyla kendini gösteren bir hastalıktır. Astımda tipik olarak görülen geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonunun aksine, bronşiektazide pürülan balgam, sürekli enfeksiyon bulguları ve görüntüleme

yöntemlerinde bronş duvarlarında kalınlaşma gibi yapısal değişiklikler ön plandadır (80-82).

Üst hava yolu obstrüksiyonları, vokal kord disfonksiyonu ve trakeal stenoz gibi durumları içermekte olup, hastalar klinik olarak astıma benzer hışıltı yakınmalarıyla başvurabilir. Ancak bu hastalıklarda inspiratuvar stridor ve ses değişikliği daha belirgin bulgulardır. Ayırıcı tanıda laringoskopik değerlendirme ve inspiratuvar akımvolüm eğrilerinin incelenmesi tanısal açıdan önemli katkı sağlamaktadır (83-85).

Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH), özellikle nocturnal öksürük ve wheezing ile seyrederek astım ile karışabilen klinik bir tablo oluşturabilir. Proton pompa inhibitörleri ile semptomlarda düzelme sağlanması ve pH monitorizasyonu bulguları, ayırıcı tanıda tanı koydurucu yöntemler arasında yer almaktadır (40, 86, 87).

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 (88, 89).

Fonksiyonel solunum bozuklukları ve psikojenik dispnede, anksiyeteye bağlı hiperventilasyon astım benzeri semptomlara yol açabilmektedir. Ancak bu olgularda objektif incelemelerde, özellikle fizik muayene ve solunum fonksiyon testlerinde genellikle patolojik bulgu saptanmaz. Tanısal süreçte psikiyatrik değerlendirme önemli bir yer tutar (90-92).

Yabancı cisim aspirasyonu, özellikle çocuk hastalarda ani başlangıçlı hışıltılı solunum ve tek taraflı akciğer seslerinde azalma ile kendini gösterebilir. Radyolojik değerlendirme ve bronkoskopi tanıda temel araçlardır. Klinik öyküde ani başlangıcın belirgin olması, bu durumu astımdan ayırmada önemli bir özelliktir (93-95).

Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis (EGPA), küçük ve orta çaplı damarları tutan, nadir görülen sistemik nekrotizan bir vaskülittir. Hastalık; astım, periferik ve doku eozinofilisi ve ekstravasküler granülomatöz inflamasyon ile karakterizedir. Klinik seyir sıklıkla üç fazda tanımlanır: prodromal fazda alerjik rinit ve astım ön plandayken, eozinofilik fazda belirgin periferik eozinofili ve organ infiltrasyonları görülür; vaskülitik fazda ise periferik nöropati, deri tutulumu, gastrointestinal ve

kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkabilir. EGPA'lı hastaların yaklaşık %30–40'ında antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği saptanır ve ANCA pozitif olgular daha çok vaskülitik bulgularla ilişkilidir. Tedavide sistemik kortikosteroidler temel yaklaşımı oluştururken, ağır veya refrakter olgularda immünsüpresif ajanlar ve antiIL-5 hedefli biyolojik tedaviler etkili seçenekler arasında yer almaktadır (96-98).

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), *Aspergillus fumigatus*'a karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu ortaya çıkan, özellikle astım veya kistik fibrozis zemininde görülen immün aracılı bir akciğer hastalığıdır. Klinik olarak kontrolsüz astım semptomları, tekrarlayan alevlenmeler, balgamda mukus tıkaçları ve geçici pulmoner infiltratlar ile seyredebilir. Total serum IgE düzeylerinde belirgin artış, Aspergillus'a özgü IgE/IgG pozitifliği ve periferik eozinofili tanıyı destekleyen başlıca laboratuvar bulgularıdır. Bu özellikler nedeniyle ABPA, alerjik astım ile klinik ve immünolojik açıdan örtüşebilen bulgular gösterebilir ve ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle standart astım tedavisine rağmen kontrol sağlanamayan olgularda ABPA olasılığı araştırılmalıdır (99, 100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPULASYONU

Çalışma retrospektif, tek merkezli, kesitsel tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanmıştır. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Erişkin İmmünoloji ve Alerji Kliniğine Ocak 2021-Ağustos 2025 yılları arasında başvuran ağır eozinofilik astım tanısı almış kısa dönem (12 ay ve altı) mepolizumab tedavisi ve uzun dönem (24 ay üzeri) mepolizumab tedavisi alan hastalarda biyolojik ajan tedavisinin etkileri hastaların dosya kayıtlarının incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen bireyler eozinofilik astım tanılı, 18 yaş üzeri, ve eozinofilik astım için kısa dönem (12 ay ve altı) veya uzun dönem (24 ay ve üstü) Mepolizumab kullanmış olan hastalar arasından seçilmiştir. Gebe ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 22 kısa dönem mepolizumab kullanan 55 uzun dönem mepolizumab kullanan olmak üzere 77 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. İNCELENEN PARAMETRELER

İncelenen parametreler hastaların takip dosyalarından retrospektif olarak toplanmıştır. Kısa dönem mepolizumab alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi aldığı dönemdeki laboratuvar ve klinik parametreler incelenmiştir. Uzun dönem mepolizumab alan hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 12. ayı ve 24. ayındaki klinik ve laboratuvar parametreler incelenmiştir. Hastaların yaşı, astım tanısı aldığındaki yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları (diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı, hipotiroidi, gastro özofagial reflü hastalığı, kronik böbrek hastalığı), ek allerjik hastalıları (alerjik rinit, ilaç alerjisi, gıda alerjisi, arı alerjisi), eşlik eden nazal polip, analjezik intoleransı/nonsteroidal anti inflammatory drug exacerbated respiratory disease (N-ERD), bronşektazi, EGPA (eozinofilik granülomatöz polianjitis), ABPA (allerjik bronkopulmoner aspergillozis) varlığı, sigara kullanımı, eşlik eden atopi (alerjen duyarlılıkları) (akar, kedi/köpek, polen, mantar, hamam böceği) varlığı, tedavi öncesi total IgE miktarı, tanı ve takiplerindeki eozinofil sayısı, solunum fonksiyon testinde FEV_1 düzeyi, astım kontrol testi (AKT) ölçümleri, astım atağı nedeniyle yıllık acil başvuru sayısı, astım atağı nedeniyle aylık ortalama sistemik steroid dozu, mepolizumab öncesi omalizumab kullanımı olup

olmadığı ve mepolizumab tedavisinin yan etkiye neden olup olmadığı kayıt altına alındı.

Alerji dışı diğer komorbit hastalıkların değerlendirilmesi için Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) kullanıldı. CKİ, bireylerin eşlik eden kronik hastalık yükünü ve buna bağlı mortalite riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, yaygın olarak kullanılan bir komorbidite ölçüm aracıdır. İndeks, belirli kronik hastalıkların varlığına göre önceden tanımlanmış ağırlıklı puanlar verilmesi esasına dayanmakta olup indeks kapsamında; miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, demans, kronik akciğer hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, peptik ülser hastalığı, hafif karaciğer hastalığı ve diyabet **1 puan**; hemipleji, orta-ağır böbrek yetmezliği, diyabetin organ hasarı ile seyretmesi, solid tümörler ve lösemi **2 puan**; orta-ağır karaciğer hastalığına **3 puan**; metastatik solid tümörler ve AIDS tanısına ise **6 puan** verilmektedir. Hastaya ait tüm komorbid durumların puanları toplanarak CKİ skoru elde edilir. Daha yüksek CKİ skorlarının, artmış mortalite riski ve olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada CKİ, hastaların komorbidite profillerinin standartlaştırılmış ve karşılaştırılabilir bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (101).

Sistemik inflamasyon durumunu değerlendirmek için Sistemik İmmünİnflamasyon İndeksi (SII) kullanıldı. Bu indeks sistemik inflamasyon ve immün yanıtın dengesinin bir göstergesi olan ve periferik kandaki hücrelerinin sayısından üretilen bir parametredir. Trombosit sayısı × nötrofil sayısı / lenfosit sayısı formülü kullanılarak hesaplanır (102).

Hastaların mepolizumab tedavisine ek olarak eş zamanlı inhaler kortikosteroid (İKS), uzun etkili beta 2 agonist (LABA), uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA), kısa etkili beta2 agonist (SABA), kısa etkili muskarinik antagonisti (SAMA), lökotirien reseptör antagonisti (LTRA), düzenli sistemik kortikosteroid kullanımı olup olmadığı incelendi.

Deri prick test sonuçları, spesifik IgE [(Ev tozu akarları: *Dermatofagoides Pteronyssinus*, *Dermatofagoides Farinea*, polenler: çim, ağaç- küf mantarları: *Alternaria, Aspergillus*, hayvan epitelleri (kedi, köpek)] sonuçları (>0,35 KUA/L pozitif), solunum fonksiyon testleri (SFT), ve bronşektazi değerlendirilmesi için

radyolojik görüntüleme raporları verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından toplandı.

AKT hastalara muayeneleri sırasında değerlendiren klinisyen tarafından anamnez alınırken sözel olarak soruldu, beş sorunun cevapları ayrı ayrı puanlandı ve puanlar toplanarak hastanın toplam puanı belirlendi ve poliklinik notlarına yazıldı. AKT puanı kesikli değişken olarak incelendi. Deri prik testleri ülkemizde yaygın görülen aeroalerjenler kullanılarak değerlendirildi. Prik testinde 3 mm'nin üstünde hiperemi ve endurasyon bulunan hastalar pozitif kabul edildi (55).

Solunum fonksiyon Testinde FEV_1 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 yaş, cinsiyet ve boya göre beklenen değere orantılı olarak yüzde (%) cinsinden ifade edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

"Uzun Dönem ve Kısa Dönem Mepolizumab Tedavisi Alan Ağır Eozinofilik Astımlı Hastaların Karşılaştırılması" konulu bu tez çalışması Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 2 No'lu Etik Kurul Başkanlığı'nın 01.10.2025 tarihli ve 2025-365 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde öncelikle tanımlayıcı istatistikler kullanılmış, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, medyan minimum-maksimum değerleri raporlanmıştır. Kategorik veriler frekans (n) ve yüzdelerle tanımlanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda, Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya uygun yerlerde Fisher Exact ya da Yates Süreklilik düzeltmesi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Analizler SPSS 29.00 (spss Inc) programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

4.1.1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 77 hasta dahil edildi. 22 hasta kısa dönem ve 55 hasta uzun dönem mepolizumab kullanan grubunda yer aldı. Hastaların %75,4'ü kadın, %24,6'sı erkekti. Çalışma gruplarının klinik ve demografik özellikleri **Tablo 3**'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Demografik Verileri

	Kısa Dönem N=22	**Uzun Dönem N=55**	**Toplam N=77**	**p**
Cinsiyet (%)				0,738
Kadın	16 (69,6)	42 (76,4)	58 (75,4)	
Erkek	6 (27,3)	13 (23,6)	19 (24,6)	
Yaş, Yıl (Ort±SS)	51,8±12,9	47,7±13,3	48,08±13,72	0,312
VKI, kg/m^2 (Ort±SS)	28,1±5	27,61± 4,17	27,6±4,7	0,556

VKI: Vücut Kütle İndeksi **n**:Hasta Sayısı **Ort±SS**: Ortalama ± Standart Sapma

4.1.2. Kısa ve Uzun Dönem Ek Hastalıkların Karşılaştırılması

Hastaların klinik ve eşlik eden özellikleri değerlendirildiğinde, kısa dönem tedavi alan hasta grubunda Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0.042). Diğer klinik özellikler, eşlik eden alerjik hastalıklar, alerjen duyarlılıkları, nazal polip ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hastaların Klinik Özellikleri ve Ek Hastalıkları

	Kısa Dönem N=22	**Uzun Dönem N=55**	**Toplam N=77**	**p**
Alerjik Rinit n(%)	12(54,5)	30 (54,5)	42 (54,5)	0,612
İlaç Alerjisi n(%)	2(9,1)	12 (21,8)	14 (18,1)	0,191
Gıda Alerjisi n(%)	0(0)	4 (7,2)	4 (5,2)	0,320
Charlson Komorbidite İndeksi, median (min-max)	2 (1-5)	2 (1-7)	2 (1-5)	0,722
SII (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi) (Ort±SS)	869,84±732,83	624,86±286,75	691,1±461,7	**0,042**
Astım Başlangıç Yaşı(Ort±SS)	41,59±11,29	36,84±10,79	38,19±11,08	0,089
Astım Süresi, Yıl, median (min-max)	10 (2-26)	9 (3-33)	9 (3-33)	0,256
Mepolizumab tedavi süresi (ay), (Ort±SS)	5,86±3,55	36,67±8,28	27.87±15,76	**0,000**
Nazal Polip n(%)	10 (45,4)	29 (52,7)	39 (50,6)	0,564
Analjezik İntoleransı, n(%)	2 (9,1)	12 (21,8)	14 (18,1)	0,191
Sigara n(%)	1 (4,5)	5 (9,1)	6 (7,7)	0,445
Akar duyarlılığı n (%)	8 (36,3)	16 (29,1)	24 (30,8)	0,534
Polen duyarlılığı n (%)	2 (9,1)	9 (16,4)	11 (14,1)	0,334
Kedi/Köpek duyarlılığı n (%)	1 (4,5)	4 (7,3)	5 (6,5)	0,661
Küf mantarı duyarlılığı n (%)	5 (22,7)	11 (20)	16 (20,7)	0,790
Hamam böceği duyarlılığı n (%)	0(0)	1 (1,8)	1 (1,3)	0,714

Kısaltmalar: n: Hasta Sayısı, **Ort±SS**: Ortalama ± Standart Sapma

Kısa dönem ve uzun dönem tedavi alan hastalar; eozinofil sayıları, total IgE düzeyleri, solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırılmıştır. Uzun dönem tedavi alan hasta grubunda 12. ayda kan eozinofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0.014). Solunum fonksiyon testlerinde FEV1% açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p>0.05) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Kısa ve Uzun Dönem Tedavi Alan Hastaların Solunum Fonksiyon Testi, Astım Kontrol Testi ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

	Kısa Dönem (N=22)	**Uzun Dönem (N=55)**	**Toplam (N=77)**	**p**
Eozinofil Sayısı – Tedavi Öncesi				
Median (min–maks)	505 (230–11320)	865 (170–3130)	860 (170–3130)	0,718
Eozinofil Sayısı – 12. ay				
Med (min–maks)	165 (10–2370)	80 (10–530)	110 (10–530)	**0,014**
Eozinofil Sayısı – 24. ay				
Med (min–maks)	-	75 (10–1590)	75 (10–1580)	NA
Total IgE – Tedavi Öncesi				
Med (min–maks)	457,5 (0–2400)	249,5 (4–6041)	249 (1–6041)	0,471
FEV_1 (%) – Tedavi Öncesi				
Ort ± SS	71,85 ± 20,36	74,89 ± 23,51	74,11±22,03	0,576
FEV_1 (%) – 12. ay				
Ort ± SS	72,89 ± 23,22	81,37 ± 23,43	78,91±22,34	0,166
FEV_1 (%) – 24. ay				
Ort ± SS	-	84,74 ± 30,19	86,49±28,04	NA
AKT skoru, tedavi öncesi, median (min-max)	16 (9-19)	15 (5-20)	15 (5-20)	0,851
AKT skoru, 12. ay, median (min-max)	18 (12-23)	20 (12-25)	20 (12-25)	**<0.001**
AKT skoru, 24. ay, median (min-max)	-	23 (16-25)	23 (16-25)	NA

n: Hasta Sayısı, **Ort±SS:** Ortalama ± Standart Sapma **AKT:** Astım Kontrol Testi

4.1.3.Hastaların AKT Skorları

Astım Kontrol Testi (AKT) skorları incelendiğinde, tedavi öncesi AKT skorlarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,851). Tedavinin 12. ayında AKT skorları uzun dönem tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Yirmi dördüncü ay AKT skorları yalnızca uzun dönem tedavi grubunda değerlendirilmiş olup ortancası 23 (16-25) olarak saptanmıştır (**Tablo 5**).

4.1.4.Mepolizumab Tedavisi Altındayken Kullanılan İlaçlar

Kısa dönem ve uzun dönem tedavi alan hastalarda kullanılan astım ilaçları karşılaştırılmıştır. İnhale kortikosteroid (İKS) kullanımı her iki grupta yüksekti. Uzun etkili beta 2 agonist (LABA) ve lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanımı uzun dönem tedavi alan hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.025 ve p=0.015). Diğer ilaç kullanımları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05) (**Tablo 6**).

Tablo 6. Kısa ve Uzun Dönem Tedavi Alan Hastaların Tedavi Altındayken Kullandığı Diğer Astım İlaçları

	Kısa Dönem N=22	**Uzun Dönem N=55**	**Toplam (N=77)**	**p**
İKS n(%)	19 (82,6)	53 (96,1)	72 (92,3)	0,108
LABA n(%)	17 (73,9)	52 (94,5)	69 (88,5)	**0,025**
LAMA n(%)	3 (13)	16 (29,1)	19 (24,4)	0,155
SABA n(%)	8 (34,8)	11 (20)	19 (24,4)	0,132
SAMA n(%)	1 (4,3)	4 (7,3)	5 (6,4)	0,556
LTRA n(%)	9 (40,9)	41 (74,5)	51 (65,4)	**0,015**
Oral Steroid n(%)	10 (45,4)	12 (21,8)	22 (28,5)	0,762

Kısaltmalar: İKS:inhale kortikosteroid **LABA**:uzun etkili b2 agonist **LAMA**:uzun etkili muskarinik antagonisti **LTRA** - Lökotrien Reseptör Antagonistleri n: Hasta Sayısı **SABA**: kısa etkili b2 agonist **SAMA**: kısa süreli b2 muskarinik antagonist

4.1.5. Acile Başvuru Sıklığı Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi dönemde astım ataklarına bağlı yıllık acil servis başvuru sayısı kısa dönem tedavi grubunda ortanca 3 (1-10), uzun dönem tedavi grubunda ise 2 (0-8) olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,080).

Tedavinin 12. ayında acil servis başvurularında her iki grupta da azalma izlenmiştir. Kısa dönem tedavi grubunda ortanca başvuru sayısı 2 (0-5), uzun dönem tedavi grubunda ise 0 (0-3) olarak bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,002) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Astım Ataklarına Bağlı Yıllık Acil Servis Başvuruları

	Kısa Dönem (N=22)	**Uzun Dönem (N=33)**	**Toplam (N=55)**	**p**
Tedavi Öncesi (Yıllık)				
Med (min–maks)	3 (1–10)	2 (0–8)	2 (0–10)	0,080
12. Ay				
Med (min–maks)	2 (0–5)	0 (0–3)	1 (0–5)	**0,002**
24. Ay				
Med (min–maks)	-	0 (0–3)	0 (0–3)	NA

Kısaltmalar: **N**: (Hasta Sayısı), **Ort±SS**: (Ortalama ± Standart Sapma)

4.1.6. Sistemik Steroid İhtiyacı ve Biyolojik Tedaviye İlişkin Özellikler

Tedavi öncesi dönemde aylık sistemik steroid ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,061). Tedavinin 12. ayında aylık sistemik steroid ihtiyacının her iki grupta da azaldığı gözlenmiştir. Uzun dönem tedavi grubunda 12. ayda ortalama sistemik steroid ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Sistemik Steroid İhtiyacının Değerlendirilmesi

	Kısa Dönem (N=22)	Uzun Dönem (N=55)	Toplam (N=77)	p
Tedavi öncesi aylık sistemik steroid ihtiyacı (mg)				
Median (min–maks)	392 (0–3328)	168 (0–680)	240 (0–3328)	0,061
Aylık Sistemik Steroid İhtiyacı – 12. ay				
Median (min–maks)	200 (0–3328)	0 (0–440)	60 (0–3328)	**<0.001**
Aylık Sistemik Steroid İhtiyacı – 24. ay				
Median (min–maks)		0 (0–320)	20 (0–320)	NA

Kısaltmalar: **n**: Hasta Sayısı, **Ort±SS**: Ortalama ± Standart Sapma

Mepolizumab tedavisi öncesi, omalizumab tedavisi kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.000). Mepolizumab tedavisine bağlı yan etki kısa dönem tedavi grubunda gözlenmezken, uzun dönem tedavi grubunda %3,6 oranında bildirilmiştir. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,511) (**Tablo 9**). Yan etkiler uygulamaya bağlı lokal yan etkiler olup tedavi kesilmesini gerektirecek bir yan etki gözlenmemiştir.

Tablo 9. Mepolizumab Öncesi Omalizumab Kullanımı

	Kısa Dönem (N=22)	Uzun Dönem (N=55)	p
Önceden Omalizumab Kullanımı	**4 (17,4)**	**10 (18,2)**	**1.000**
Mepolizumab yan etki			**0,511**
Yok	**22(100)**	**53(96,3)**	
Var	**-**	**2(3,6)**	

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif gerçek yaşam çalışmasında, çeşitli nedenlerle bir yıl ve daha kısa süre mepolizumab tedavisi verilen ve uzun süreli (iki yıl ve üzeri) mepolizumab tedavisi verilen hasta grupları arasındaki klinik ve demografik farklılıkları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AKT ile değerlendirilen astım kontrolünün uzun dönem tedavi verilen hasta grubunda kısa dönem tedavi verilen hasta grubuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kısa dönem mepolizumab tedavisi verilen hasta grubunda astım alevlenmesi nedeniyle yıllık acil başvuru oranlarının ve aylık sistemik steroid (mg) gereksiniminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Literatürde mepolizumab tedavisinin uzun dönem kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ağır eozinofilik astımda uzun süreli mepolizumab tedavisinin kesilmesini veya devam ettirilmesini karşılaştıran COMET çalışmasında, mepolizumab tedavisini bırakan hasta popülasyonunda, ilk klinik olarak anlamlı alevlenmeye kadar geçen süre anlamlı derecede daha kısaydı, astım kontrolünde azalma görüldü ve 52. haftada kan eozinofil sayılarında artış daha yüksekti (103). Ağır astımı olan hastalarda mepolizumabın 10 yıllık uzun vadeli güvenliğini araştıran açık etiketli çalışmada, mepolizumab'ın uzun vadeli güvenlik analizi, önceki raporlarla tutarlı olup, herhangi bir güvenlik endişesi ortaya çıkmamıştır; hastaların çoğunda yaklaşık 10 yıla kadar olumlu bir fayda-risk oranı gözlemlenmiştir (104). Ağır eozinofilik astım hastalarında mepolizumabın uzun vadeli güvenliğinin ve klinik yanıtın kalıcılığının değerlendirildiği bir çalışmada 347 hasta ortalama 3,5 yıl (maksimum 4,5 yıl; toplam maruz kalma süresi 1201 hasta-yılı) süreyle takip edilmiş. Astım alevlenmelerinde %56 oranında azalma görülmüş, Astım Kontrol Anketi 5 puanının ortalaması 0,47 puan azalmış ve kan eozinofil sayısı %78 oranında düşmüştür (105). Mepolizumab ile tedavi edilen ağır eozinofilik astımda uzun süreli klinik ve kalıcı remisyonun değerlendirildiği REMI-M çalışmasında, klinik remisyon oranları, farklı remisyon tanımlarına bağlı olarak 12 ay sonra %28,6 ile %43,2 arasında ve 24 ay sonra %26,8 ile %52,9 arasında değişmiştir. Kalıcı remisyona ulaşan hasta oranı %14,6 ile %29 arasında değişmiştir. Klinik remisyona ulaşma olasılığı ile ilişkili faktörler arasında aspirinle şiddetlenen solunum yolu hastalığının varlığı, başlangıçta daha iyi akciğer fonksiyonu, erkek cinsiyet, anksiyete/depresyon yokluğu, gastroözofageal reflü

hastalığı, bronşektazi ve azaltılmış oral kortikosteroid tüketimi yer almaktadır. Yan etkiler nadir görülmüştür (106). Ağır astımda mepolizumab tedavisinin uzun vadeli 36 aylık gerçek yaşam deneyimi içeren bir çalışmada ise astım kontrolünde ve astımla ilgili semptom skorlarında iyileşme, yıllık alevlenme oranlarında azalma, kümülatif oral steroid dozunda azalma gözlenmiştir (107).

Literatürde Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere çeşitli durumlarda potansiyel klinik önemi ortaya konmuştur. Sİİ nin KOAH, check point inhibitörü tedavisi verilen küçük hücreli akciğer kanseri, bronşektazide prognostik özelliği gösterilmiştir (108-110). Astım hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarıyla Sİİ arasında da ilişki bulunmuştur (111). Yine astım mortalite oranlarını değerlendirmek için potansiyel bir öngörü aracı olarak kullanılabilirliği de gösterilmiştir (112). Monteseirin ve arkadaşları çalışmalarında yüksek ve aktif nötrofil sayılarının astım tedavisiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (113). Schuijs ve ark. Astımla ilişkili alerjik inflamasyonda düzenleyici bir rol oynayan lenfositler, nötrofil ve monosit sayısındaki artışın tedavi yanıtını etkileyebileceğini göstermişlerdir (114). Eozinofilik astımlı hastalarda SII mepolizumab tedavisine yanıt arasında literatürde çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda mepolizumab tedavisinden fayda gören ve kullanmaya devam eden uzun dönem tedavi verilen hasta grubunda tedavi öncesi SII ile değerlendirilen sistemik inflamasyon düzeyinin kısa dönem tedavi verilen hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Safci ve arkadaşlarının Omalizumab verilen hastalarda yaptığı bir çalışmada şiddetli alerjik astımda tedavi öncesi daha yüksek SII düzeylerine sahip hastalarda, sistemik kortikosteroid gereksiniminin daha düşük olduğu ve tedavi sonrasında alevlenme sıklığının azaldığı gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına dayanarak yazarlar, SII'nın omalizumab tedavisine yanıtı öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda SII düzeyinin tedaviye yanıtı ile ilişkisi bu çalışmanın bulgularına ters yönde bulunmuştur. Bu farklılığın kullanılan ajanın etki mekanizmasının farklılığı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu etkinin netleştirilmesi için daha kapsamlı ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kısa dönem mepolizumab verilen hastalarda tedavi sonrası kan eozinofil sayısının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Kısa dönem tedavi alan hastalarda mepolizumab tedavisine rağmen astım semptomlarının ve hastalığın bulgularının daha ağır olduğu ve bu hastaların tedaviden fayda görmediği görülmüştür. Bu bulgular bir grup hastanın mepolizumab tedavisine yanıt olarak eozinofil düzeyindeki düşüşün daha az olduğunu ve bu durumun tedaviye klinik yanıtın yetersizliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Mepolizumab tedavisi alan ağır eozinofilik astım tanılı hastaların bazıları tedaviye iyi yanıt bazıları kısmi yanıt vermekte, bazı hastalar ise tedaviye yanıt vermemektedir. Portacci ve arkadaşları, en az 12 aylık mepolizumab tedavisi alan ağır eozinofilik astımlı ve EGPA'lı hastaların arasında astım semptom ve bulguları daha ağır olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini gözlemlemişler. Ağır astım alevlenmelerinde, oral steroid dozunda daha belirgin azalma ve AKT skorunda daha büyük bir iyileşme gözlemlemişler (116).

Literatür tam kan sayımı parametrelerinin, özellikle de eozinofil sayısının, astım patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Wenzel ve arkadaşlarının çalışmasının bulguları eozinofillerin inflamatuar süreçlerde kritik bir rol oynadığı ve bu durumun özellikle ciddi, kortikosteroid dirençli astımda belirgin olduğunu göstermiştir (117).

Kavanagh ve arkadaşları, ağır eozinofilik astımlı hastalarda nazal polipoz varlığını, daha düşük başlangıç Astım Kontrol Anketi 6 puanını, daha düşük VKİ'yi ve daha düşük dozda idame oral steroid alımını tedaviye çok iyi yanıt ile ilişkilendirmişlerdir. Tedavi süresi arttıkça tedaviye yanıt oranının arttığını gözlemlemişlerdir (118). Harvey ve arkadaşları, mepolizumabın ağır astımdaki etkinliğini ve tedaviye süper yanıt verenlerin belirlenmesini araştırdığı çalışmasında, daha yüksek kan eozinofil seviyeleri ve astım başlangıç yaşının daha geç olması, mepolizumab'a daha iyi bir yanıtı öngörürken, erkek cinsiyet veya vücut kitle indeksi ≥30 olması daha düşük bir yanıtı öngörmüştür (119). Çakmak ve arkadaşlarının ağır eozinofilik astımlı hastalarda mepolizumab tedavi yanıtını değerlendirdiği çalışmasında, mepolizumab tedavisinden sonra astım alevlenmelerinde, oral kortikosteroid ihtiyacında, astım atakları nedeniyle hastaneye yatış oranında ve

eozinofil sayısında azalma saptamışlar, mepolizumab tedavisi sonrasında, FEV1 değerinde ve AKT skorunda artış saptamışlardır. Başlangıçtaki eozinofil sayısını, eozinofil/lenfosit oranını ve FEV1(%) değerlerini, mepolizumab tedavisine süper yanıt veren ve kısmi yanıt veren gruplarda daha yüksek saptamışlar, başlangıçtaki AKT skorunun ve nazal polip oranının kısmi yanıt veren grupta daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Yazarlar, başlangıçtaki eozinofil sayısının, eozinofil/lenfosit oranının ve FEV1(%) değerlerinin mepolizumab tedavisine yanıtın önemli belirleyicileri olduğunu göstermişlerdir (120).

Ağır eozinofilik astımlı hastalarda, astım alevlenmeleri nedeniyle sık oral steroid ihtiyacı olmaktadır ve bazı hastalar düzenli olarak sistemik steroid kullanmaktadır. Mepolizumab tedavisinin ağır eozinofilik astımlı hastalarda sistemik steroid ihtiyacını azalttığı literatürde gösterilmiştir (121-123).

Sistemik steroid ihtiyacı fazla olan hastalarda alevlenme oranları daha fazla olup hastalık daha ağır seyretmektedir. Çalışmamızda da sistemik steroid ihtiyacının fazla olduğu hastalarda, hastalığın daha ağır seyrettiğini, bu hastaların tedaviden daha az fayda gördüklerini, tedaviye uyumun daha az olduğu ve tedavi kesilmesi oranlarının daha fazla olduğunu gözlemledik.

5.1.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 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 24 aya kadar takip yapılmış olsa da daha uzun dönemli izlemler, biyolojik ajanların AKT , FEV_1 veya eşlik eden diğer komorbiditelere etkisinin daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilirdi.

6. SONUÇLAR

Bir yıldan kısa süre mepolizumab tedavisi verilen hastalarda astım kontrolü daha kötü, yıllık astım atak oranları ve aylık sistemik steroid ihtiyacı daha fazladır. Tedavi uyumsuzluğu ve tedaviyi etkileyen faktörlerin düzeltilmesi, hastalık kontrolünü iyileştirip, astım alevlenmelerinde de azalmaları sağlayacaktır. Bu çalışmada Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks□in tedaviye yanıtta prognostik değeri olduğu görülmüştür. Mepolizumab tedavisi yanıtı alınan hastalarda acil başvuru sayısının ve steroid ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışma, mepolizumabın gerçek yaşam koşullarındaki etkinliğini, kısa ve uzun dönem tedavi alan hasta popülasyonları arasındaki değişkenlikleri inceleyip mevcut literatüre ek katkı sunmuştur. Bu çalışmanın bulguları çok merkezli ve daha geniş sayıda hasta popülasyonu içeren çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. New England journal of medicine. 2014;371(13):1189-97.
2. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;176(11):1062-71.
3. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC public health. 2012;12(1):204.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012;18(5):716-25.
5. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. BMC pulmonary medicine. 2020;20(1):9.
6. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. Nature immunology. 2015;16(1):45-56.
7. Lung NH, Institute B. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. http://www ginasthma org. 2006.
8. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-22.
9. Braman SS. The global burden of asthma. Chest. 2006;130(1 Suppl):4S-12S.
10. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
11. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
12. 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 Respiratory Research. 2025;12(1).
13. 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.
14. Ones U, Akçay 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.
15. Yorgancıoğlu A, Gemicioglu B, Ekinci B, Özkan Z, Bayram H, Ergan B, et al. Asthma in the context of global alliance against respiratory diseases (GARD) in Turkey. Journal of Thoracic Disease. 2018;10(3):2052.
16. 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. Journal of Asthma. 2023;60(11):1973-86.
17. Mukherjee AB, Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(38):32883-9.

18. Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2009;103(3):181-7.

19. Castro-Giner F, Kauffmann F, De Cid R, Kogevinas M. Gene–environment interactions in asthma. Occupational and environmental medicine. 2006;63(11):776-86.

20. Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2016;16(2):172-8.

21. Hernandez-Pacheco N, Kere M, Melén E. Gene-environment interactions in childhood asthma revisited; expanding the interaction concept. Pediatric Allergy and Immunology. 2022;33(5):e13780.

22. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. The Lancet. 2014;383(9928):158192.

23. 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.

24. Cormier M, Lemière C. Occupational asthma. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2020;24(1):8-21.

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

26. Sharma V, Cowan DC. Obesity, inflammation, and severe asthma: an update. Current allergy and asthma reports. 2021;21(12):46.

27. Huang Y-J, Chu Y-C, Chen C-W, Yang H-C, Huang H-L, Hwang J-S, et al. Relationship among genetic variants, obesity traits and asthma in the Taiwan Biobank. BMJ Open Respiratory Research. 2022;9(1).

28. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2010;690(1-2):24-39.

29. Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. Current opinion in pulmonary medicine. 2000;6(1):15-20.

30. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. Nature Reviews Immunology. 2015;15(1):57-65.

31. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. Nature medicine. 2012;18(5):673-83.

32. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;105(4):651-63.

33. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. Nature immunology. 2013;14(6):536-42.

34. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. New England Journal of Medicine. 2014;370(22):2102-10.

35. Holgate ST. Inflammatory cells and their mediators in the pathogenesis of asthma. Postgraduate medical journal. 1988;64:82-95.

36. Ning Z, Yi G, Xiao-dong C, Feng L, Jian H, Jing-wen X, et al. Association between the polymorphisms of interleukin-4, the interleukin-4 receptor gene and asthma. LWW; 2013. p. 2943-51.

37. 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015;136(4):893-903. e14.

38. 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;106(1):135-40.

39. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007;120(6):1233-44.

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

41. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;198(8):1012-20.

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

43. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2022;205(1):17-35.

44. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. European respiratory journal. 2005;26(5):948-68.

45. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. Annals of allergy, asthma & immunology. 2009;103(5):363-70.

46. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. New England Journal of Medicine. 2000;343(23):1715-21.

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

48. 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. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 Aug. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232.

49. Bel EH, Ten Brinke A. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait! Chest. 2017;152(6):1276-82.

50. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(5):602-15.

51. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169(4):473-8.

52. 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 β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

53. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. New England journal of medicine. 2014;371(13):1198-207.

54. Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE analyses in the diagnostic algorithm for allergic disease. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015;3(6):833-40.

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

56. Ro C. 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;161:309-29.

57. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. Clinical reviews in allergy & immunology. 2003;24(1):27-54.

58. 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;117(3):549-56.

59. 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. Journal of allergy and clinical immunology. 2004;113(1):59-65.

60. Hansell DM. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. Radiologic Clinics. 2001;39(6):1091-113.

61. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide–formoterol as needed for mild asthma. New England Journal of Medicine. 2019;380(21):2020-30.

62. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. New England Journal of Medicine. 2016;375(9):850-60.

63. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. New England journal of medicine. 2018;378(26):2486-96.

64. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids. Pharmaceuticals. 2010;3(3):514-40.

65. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD. 2016:171-96.

66. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. Paediatric respiratory reviews. 2001;2(1):57-62.

67. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled β2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. Drugs. 2005;65(12):1595-610.

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

69. Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. New England Journal of Medicine. 2007;357(18):1841-54.

70. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(4):1187-94.

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

72. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. New England Journal of Medicine. 2012;367(13):1198-207.

73. Holgate S, Chuchalin A, Hebert J, Lötvall J, Persson G, Chung K, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2004;34(4):632-8.

74. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2014;2(5):525-36. e1.

75. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006;24:147-74.

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

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

78. Postma DS, Rabe KF. The asthma–COPD overlap syndrome. New England Journal of Medicine. 2015;373(13):1241-9.

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

80. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. Nature reviews Disease primers. 2018;4(1):45.

81. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic Society guideline for non-CFbronchiectasis. Thorax. 2010;65(Suppl 1):i1-i58.

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

83. Newman KB, Mason 3rd U, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(4):1382-6.

84. Wood RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. Journal of allergy and clinical immunology. 1996;98(3):481-5.

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

86. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. The American journal of medicine. 2001;111(8):8-12.

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

88. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, 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. Journal of the American college of cardiology. 2017;70(6):776-803.

89. 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.

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

91. 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.

92. 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. Journal of Asthma. 2014;51(8):839-46.

93. Swanson KL, editor Airway foreign bodies: what's new? Seminars in respiratory and critical care medicine; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….

94. 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. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2012;76:S12-S9.

95. Zerella JT, Dimler M, McGill LC, Pippus KJ. Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. Journal of pediatric surgery. 1998;33(11):1651-4.

96. Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. La Presse Médicale. 2020;49(3):104036.

97. Wechsler Michael E, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion Amy D, Langford Carol A, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. 2017.

98. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)(EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. European journal of internal medicine. 2015;26(7):545-53.

99. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised clinical practice guidelines for diagnosing, classifying, and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses: a Delphi statement from the ISHAM-ABPA working group. European Respiratory Journal. 2024.

100. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis J, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clinical & Experimental Allergy. 2013;43(8):850-73.

101. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases. 1987;40(5):373-83.

102. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clinical Cancer Research. 2014;20(23):6212-22.

103. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). European Respiratory Journal. 2022;59(1).

104. Pavord I, Chan R, Brown N, Howarth P, Gilson M, Price RG, et al. Long-term safety of mepolizumab for up to∼ 10 years in patients with severe asthma: Open-label extension study. Annals of Medicine. 2024;56(1):2417184.

105. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the longterm safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(5):1742-51. e7.

106. Crimi C, Nolasco S, Noto A, Maglio A, Quaranta VN, Di Bona D, et al. Long-Term Clinical and Sustained REMIssion in Severe Eosinophilic Asthma Treated With Mepolizumab: The REMI-M Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(12):3315-27.

107. Matucci A, Vivarelli E, Bormioli S, Francesca N, Chiccoli F, Valentina M, et al. Long-term retention rate of mepolizumab treatment in severe asthma: a 36-months real-life experience. J Asthma. 2023;60(1):158-66.

108. Celtikci B, Gulensoy E. Prognostic importance of systemic immune inflammation index in chronic obstructive pulmonary disease. Acta Medica. 2023;54(3):226-34.

109. Hamakawa Y, Hirahara A, Hayashi A, Ito K, Shinohara H, Shiba A, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. BMC Cancer. 2025;25(1):17.

110. Gao F, He S, Li J, Wang X, Chen X, Bu X. The Association Between Systemic ImmuneInflammation Index at Admission and Readmission in Patients with Bronchiectasis. J Inflamm Res. 2024;17:6051-61.

111. Luo Z, Chen S, Zhu N, Qiu F, Huang W, Cao C. Relationship between systemic immuneinflammation index and long-term all-cause and cause-specific mortality among adult asthma patients: a population-based study. BMC Pulm Med. 2024;24(1):629.

112. Xu F, Jiang H, Li F, Wen Y, Jiang P, Chen F, et al. Association between the systemic inflammation response index and mortality in the asthma population. Front Med (Lausanne). 2024;11:1446364.

113. Monteseirin J. Neutrophils and asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(5):340-54.

114. Schuijs MJ, Willart MA, Hammad H, Lambrecht BN. Cytokine targets in airway inflammation. Curr Opin Pharmacol. 2013;13(3):351-61.

115. Safci SB, Diken OE, Kara S, Serinturk T. The significance of SIRI and SII scores in predicting the effect of omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2025;53(4):1-6.

116. Portacci A, Campisi R, Buonamico E, Nolasco S, Pelaia C, Crimi N, et al. Real-world characteristics of "super-responders" to mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. ERJ Open Res. 2023;9(5).

117. Wenzel SE. Eosinophils in asthma--closing the loop or opening the door? N Engl J Med. 2009;360(10):1026-8.

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

119. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. Eur Respir J. 2020;55(5).

120. Cakmak ME, Oztop N, Yegit OO, Ozdedeoglu O. Evaluation of the Clinical Features and Laboratory Data of Patients with Severe Eosinophilic Asthma Classified as Super-Responders, Partial Responders, or Nonresponders to Mepolizumab Treatment: A Real-Life Study. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(8):736-43.

121. Al-Lehebi RO, Al Ahmad M, Maturu VN, Mesa AG, Mahboub B, Garcia E, et al. Real-World Effectiveness of Mepolizumab in Severe Asthma: Results from the Multi-country, Self-controlled Nucala Effectiveness Study (NEST). Adv Ther. 2024;41(11):4008-31.

122. Yilmaz I, Turk M, Nazik Bahcecioglu S, Tutar N, Gulmez I. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: single center, real life study. Turk J Med Sci. 2020;50(2):433-41.

123. Cakmak ME, Oztop N, Yegit OO. Comparison of the General Characteristics of Patients with Severe Asthma Who Switched from Omalizumab to Mepolizumab versus Patients Who Responded to Omalizumab Treatment: A Real-Life Study. Int Arch Allergy Immunol. 2024;185(2):158-66.