



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AĞIR ASTIMA NAZAL POLİPİN EŞLİK ETMESİ BİYOLOJİK TEDAVİ YANITINI ETKİLER Mİ? NAZAL POLİP SUBGRUP ANALİZLERİNE GÖRE OMALİZUMAB VE MEPOLİZUMAB TEDAVİ YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatma Kübra KILIÇ





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AĞIR ASTIMA NAZAL POLİPİN EŞLİK ETMESİ BİYOLOJİK TEDAVİ YANITINI ETKİLER Mİ? NAZAL POLİP SUBGRUP ANALİZLERİNE GÖRE OMALİZUMAB VE MEPOLİZUMAB TEDAVİ YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatma Kübra KILIÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatma Merve TEPETAM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, ayrıca insani ve ahlaki değerleriyle de örnek edindiğim tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Fatma Merve Tepetam'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bize yol gösteren, akademik yönden gelişebilmemiz adına her zaman çaba gösteren ve asistanlık eğitim sürecimin büyük kısmında başhekimim olan sayın hocam Prof. Dr. Zühal Karakurt'a,

Uzmanlık tezimin ilk aşamasından itibaren her daim yardımını, ilgisini ve bilgisini esirgemeyen İmmünoloji ve Alerji Yan Dal Asistan Dr. Şeyma Özden'e,

Uzmanlık tezimde radyolojik değerlendirmeleri yapan Uzm. Dr. Ayla Türkar'a,

Tüm asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım saygıdeğer tüm klinik şefi hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecine beraber adım attığımız eş kıdemlerim Nazlı Hüma Teke, Ece Cırıt ve Mervenur Okurer Çakır'a

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve bana güç veren canım aileme ve eşim İbrahim Halil Kılıç'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR DİZİNİ iii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ-AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. ASTIM: 4
2.1.1. Astım Tanımı: 4
2.1.2. Astım Epidemiyolojisi: 4
2.1.3. Astım Tanısı: 4
2.1.4. Astım Kontrolü: 5
2.1.5. Astım Yönetimi ve Basamak Tedavisi 7
2.1.6. Astım Şiddetinin Değerlendirilmesi 8
2.1.7. Astım Endotip ve Fenotipleri 8
2.1.8. Astımda Tip 2 Enflamasyon 9
2.1.9. Ağır Astımda Fenotipe Göre Biyolojik Ajan 10
2.2. KRONİK RİNOSİNÜZİT 10
2.2.1. Kr. Rinosinüzit Değerlendirilmesi ve Kontrolü 11
2.2.2. Kr. Rinosinüzit Sınıflaması: 12
2.2.3. Tip2 Kronik Rinosinüzit 12
2.2.4. Kronik RinosinüzitTedavi Algoritması 14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 15
3.1. Çalışma Tasarımı 15
3.2. Çalışma Prosedürü 15
KRSvNP Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastalarda Biyolojik Tedavilerin Etkinliği 16
3.3. İstatistiksel Analiz: 19
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ 40
KAYNAKÇA 41

KISALTMALAR DİZİNİ

ACQ-5:	Asthma Control Questionnaire – 5
AKT:	Astım Kontrol Testi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CCL-11:	C-C Motif Chemokine Ligand 11
EMA:	European Medicines Agency
EPOS:	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FcƐRI:	Yüksek affiniteli IgE reseptörü
FDA:	Food and Drug Administration
FEF25-75:	Vital kapasitenin %25-75 arasındaki zorlu expiratuar hava akımı
FEV1:	1. saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı
FeNO:	Exhale nitrik oksit
GINA:	Global Initiative for Asthma
IgE:	İmmunglobulin E
İKS:	İnhale kortikosteroid
IL-2/4/5/9/13/33:	İnterlökin-2/4/5/9/13/33
ILC-2:	Doğal lenfosit hücre
KRSvNP:	Nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzit
LABA:	Uzun etkili beta 2 agonisti
LAMA:	Uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti
NERD:	Aspirin-nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaç duyarlılığı
NSAİİ:	Nonsteroidal anti-enflamatuvar
RSDI:	Rhinosinusitis disability ındex
RSOM-31:	Rhinosinusitis outcome measure-31
SABA:	Kısa etkili beta 2 agonisti
SCT:	Sinus control test
SNAQ-11:	Sino-nasal questionnaire-11

SNOT-20/22:	Sino-nasal outcome test-20/22
Th2:	T helper 2
t-PA:	Doku plazminojen aktivatörü
T-reg:	T regülatör hücre
TSLP:	Timik stromal lenfopoietin
VAS:	Vizüel analog skala
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Değişken hava akımı kısıtlaması……...5

Tablo 2: Astım semptom kontrolü……...5

Tablo 1: Gelecekteki risk faktörleri…….6

Tablo 4: Hastaların klinik ve demografik özellikleri……..20

Tablo 5: KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupların bazal demografik özellikleri……22

Tablo 6: KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi…….23

Tablo 7: KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplarda tedavi sonrası parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesi……24

Tablo 8: KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplarda tedavi yanıtlıların değerlendirilmesi…….24

Tablo 9: KRSvNP eşlik etmeyen ağır astımlılarda tip 2 baskın olan ve olmayan hastaların biyolojik tedavi sonrası parametrelerdeki değişimler…….25

Tablo 10: KRSvNP eşlik eden grupta tip2 baskın olan ve tip 2 baskın olmayan fenotiplerin bazal klinik ve demografik özelliklerin değerlendirilmesi…….26

Tablo 11: KRSvNP eşlik eden grupta biyolojik ajanların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi…….28

Tablo 12: SNOT-22 skoruna göre biyolojik ajanlar sonrası tedavi yanıtlıların değerlendirilmesi…….29

Tablo 13: KRSvNP eşlik eden grupta biyolojik tedavi sonrası radyolojik değerlendirilmesi…….30

Tablo 14: KRSvNP eşlik eden ağır astımlılarda tip 2 baskın olan ve olmayan hastaların biyolojik tedavi sonrası parametrelerdeki değişimler……31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Astım yönetimi ……...7

Şekil 2: Astımda basamak tedavisi…….…….7

Şekil 3: Tip 2 ve Non Tip 2 astım fenotipleri …….8

Şekil 4: Kronik rinosinüzit sınıflaması…….....12

Şekil 5: Kronik rinosinüzit tedavi algoritması……...14

Şekil 6: KRSvNP'de biyolojik tedavi başlama endikasyonları…….....14

Şekil 7: Sinonasal outcome test-22 (SNOT-22)…….18

Şekil 8: KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen hastalarda cinsiyete göre dağılım….21

Şekil 9: KRSvNP eşlik eden olguların fenotipik dağılımı…….26

Şekil 10: Tip 2 baskın ve baskın olmayan grupların eşlik eden KRSvNP fenotipik özelliklerine göre dağılımı……..27

Şekil 11: Tedavi öncesi ve sonrası radyolojik değerlendirmeler……29

Şekil 12: Biyolojik ajanlar ile tedavi sonrası operasyon sayılarındaki değişim……..31

Şekil 13: Tip 2 baskın fenotipte omalizumab ve mepolizumab tedavileri ile SNOT-22, VAS ve radyolojik skorlarındaki değişimler……...33

Şekil 14: Tip 2 baskın olmayan fenotipte omalizumab ve mepolizumab tedavileri ile SNOT-22, VAS ve radyolojik skorlarındaki değişimler……34

ÖZET

Amaç: Nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzit (KRSvNP) ağır astıma sık eşlik eden komorbiditelerden biridir ve astım kontrolünü güçleştirir. Biyolojik tedavilerden sadece omalizumab ve mepolizumab tedavileri ülkemizde ağır astım tedavisinde geri ödeme kapsamında olup ağır astımın eşlik etmediği tek başına KRSvNP'de geri ödeme kapsamında değildir. Çalışmamızda primer olarak KRSvNP eşlik etme durumuna göre gruplandırılan, omalizumab veya mepolizumab ile en az 16 hafta süre ile tedavi edilen ağır astımlı hastalarda, bu biyolojiklerin klinik, spirometrik, enflamatuvar etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. İkincil olarak ise sadece KRSvNP eşlik eden ağır astımlı hastalarda klinik ve radyolojik olarak nazal iyileşme düzeyini değerlendirmeyi ve nazal polip fenotiplerinin iyileşme üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel gözlemsel bir çalışmadır. Ocak 2012- Eylül 2022 tarihleri arasında merkezimiz İmmünoloji ve alerji polikliniğinde en az 16 hafta süre ile omalizumab veya mepolizumab tedavisi almış olan 134 ağır astımlı hasta incelenmiştir. Ağır astım nedeniyle bu biyolojik ajanları kullanan hastalar öncelikle KRSvNP eşlik edip etmeme durumuna göre astım atak sayıları, astım kontrol testi (AKT), 1. saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı (FEV1) mL ve %, vital kapasitenin %25-75 arasındaki zorlu expiratuar hava akımı (FEF25-75) mL ve % ve eozinofil düzeylerindeki değişimler ve tedavi yanıtları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Sonrasında hastalar bazal periferik eozinofil düzeylerine göre tip 2 baskın fenotip ve tip 2 baskın olmayan fenotip olarak ikiye ayrılarak biyolojik ajanların bu fenotipler üzerine etkileri incelenmiştir. Ayrıca KRSvNP eşlik eden grupta hastaların biyolojik ajanlar sonrası rinosinüzit semptomları vizüel analog skala (VAS) ile, yaşam kaliteleri sino-nasal outcome test-22 (SNOT-22) ile ve paranazal sinüs bilgisayarlı tomografileri (BT) Lund MacKay ve Modifiye Lund MacKay skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: 134 ağır astımlı hastanın 37'sinde KRSvNP eşlik etmektedir. Biyolojik ajanlar ile tedavi sonrasında KRSvNP durumundan bağımsız olarak hastaların astım atak sayıları, AKT, FEV1 mL ve % değerlerinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür. FEV1 düzeylerindeki iyileşme KRSvNP eşlik eden grupta daha belirgin

olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Astım atakalarını azaltma başarısı KRSvNP durumundan bağımsız olarak tip 2 baskın fenotipte anlamlı olarak mepolizumab tedavisi lehinedir. KRSvNP eşlik eden grupta nazal semptomlarda (burun akıntısı, geniz akıntısı, burun tıkanıklığı ve yüzde basınç hissi) ve SNOT-22 skorlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Mepolizumab tedavisi ile koku kaybında anlamlı iyileşme görülürken omalizumab ile iyileşme anlamlı saptanmamıştır. Biyolojik ajanlar sonrası Lund MacKay ve Modifiye Lund Mackay skorlarında hafif bir gerileme olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Her ne kadar tip 2 baskın olan fenotip bazalde klinik ve radyolojik olarak daha ağır hastalardan oluşsa da biyolojik etkinlik benzer bulunmuştur.

Sonuç: Eozinofil predominansı ile seyreden KRSvNP eşlik eden ağır astımlı hastalarda biyolojik tedavi sonrası solunumsal ve nazal parametrelerde düzelme sağlanırken radyolojik olarak sinüslerde belirgin iyileşme saptanamamıştır. Mepolizumab tedavisi astımda tip 2 baskın fenotipte atakları azaltma bakımından, KRSvNP'de ise tip 2 baskın olma durumundan bağımsız olarak nazal koku skorunda iyileşme açısından üstün bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Ağır astım, Nazal polip, Biyolojik ajan, Omalizumab, Mepolizumab

ABSTRACT

Objective: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (KRSvNP) is a common comorbidity of severe asthma and complicates asthma control. Among biological therapies, only omalizumab and mepolizumab are covered for reimbursement in the treatment of severe asthma in our country, but KRSvNP without severe asthma is not covered for reimbursement. In our study, we aimed to compare the clinical, spirometric and inflammatory efficacy of these biologics in patients with severe asthma treated with omalizumab or mepolizumab for at least 16 weeks, grouped according to the presence of KRSvNP. Secondarily, we aimed to evaluate the level of nasal improvement clinically and radiologically in only patients with severe asthma accompanied by KRSvNP and to investigate the effect of nasal polyp phenotyps on improvement.

Materials and Methods: Our study is a single-center retrospective cross-sectional observational study. Between January 2012 and September 2022, 134 patients with severe asthma who received omalizumab or mepolizumab treatment for at least 16 weeks in the Immunology and Allergy Department of our center were examined. Patients who used these biologic agents for severe asthma were first analyzed comparatively according to the number of asthma attacks, asthma control test (AKT), forced expiratory volume in 1st second (FEV1) mL and %, forced expiratory airflow between 25-75% of vital capacity (FEF25-75) mL and %, and changes in eosinophil levels and treatment responses according to whether they are accompained by KRSvNP or not. Subsequently, patients were divided into type 2 dominant phenotype and type 2 non-dominant phenotype according to baseline peripheral eosinophil levels and the effects of biological agents on these phenotypes were studied. In addition, rhinosinusitis symptoms were evaluated with visual analog scale (VAS), quality of life with sino-nasal outcome test-22 (SNOT-22) and paranasal sinus computed tomography (BT) with Lund MacKay and Modified Lund MacKay scoring system in the group with CRSvNP.

Results: 37 of 134 patients with severe asthma accompained by KRSvNP. After treatment with biologic agents, significant improvements were observed in the

number of asthma attacks, AKT, FEV1 mL and %, independent of KRSvNP status. Although the improvement in FEV1 levels was more noticeable in the group with KRSvNP, it was not statistically significant. The success in reducing asthma attacks was significantly in favor of mepolizumab treatment in the type 2 dominant phenotype independent of KRSvNP status. Significant improvements in nasal symptoms (rhinorrhea, postnasal drip, nasal congestion and facial pressure sensation) and SNOT-22 scores were observed in the group with KRSvNP. Significant improvement in loss of smell was observed with mepolizumab treatment, but not with omalizumab. Although there was a little regression in Lund MacKay and Modified Lund Mackay scores after biologic agents, it was not statistically significant. Although the type 2 predominant phenotype consisted of clinically and radiologically more severe patients at baseline, biologic efficacy was similar.

Conclusion: In patients with severe asthma accompanied by KRSvNP with eosinophil predominance, respiratory and nasal parameters improved after biologic therapy, but no significant improvement was found radiologically in the sinuses. Mepolizumab treatment was superior in reducing attacks in asthma with type 2 predominant phenotype and improvement in loss of smell regardless of type 2 predominance.

Key words: Severe asthma, Nasal polyp, Biologic agent, Omalizumab, Mepolizumab

1. GİRİŞ-AMAÇ

Astım çoğunlukla hava yolu enflamasyonu ve bronş hiperrreaktivitesi ile ilişkili değişken hava akımı kısıtlanması ve değişken solunumsal semptomlarla karakterize heterojen bir hastalıktır. Öksürük, vizing, nefes darlığı ve göğüste baskı gibi semptomların yoğunluğu ve şiddeti zamanla değişir. Astımlı hastaların yönetiminde sadece semptom kontrolü değil aynı zamanda astımın kötü prognozu ile ilişkili risk faktörlerinin de optimize edilmesi gerekir (1). Özellikle eşlik eden komorbiditeler astım kontrolünü olumsuz etkilemektedir. Kontrol sağlanamayan astımlı hastaların %80'inine en az iki komorbidite eşlik etmektedir (2). Rinit, sinüzit ve nazal polip gibi üst hava yollarını etkileyen komorbiditelerin alt solunum yollarını patofizyolojik olarak direk etkileyebildiği gösterilmiştir (3). Komorbiditeler tedavi edildikten ve astımı tetikleyecek risk faktörleri optimize edildikten sonra yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta2 agonisti (LABA) tedavisine rağmen astımlı bireylerin yaklaşık %3-12'sinde astım kontrol altına alınamamaktadır ve bu grup, ağır astım olarak tanımlanmaktadır (1, 4).

Ağır astımlı hastalarda nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzit (KRSvNP), en sık görülen komorbiditelerden biridir ve en az %30 oranında ağır astıma eşlik etmektedir (5). Bu fenotipe sahip bireylerde astım kontrol skorlarının daha düşük olduğu, alevlenme riskinin ve hava yolu obstrüksiyonunun daha fazla olduğu görülmüştür (6). KRSvNP'nin medikal veya cerrahi olarak tedavi edilmesi ile de hava yolu darlığında azalma ve astım skorlarında iyileşme izlenmiştir (7).

Tip 2 enflamasyon her iki hastalığın da altında yatan temel patofizyolojidir. Alerjen spesifik immunglobulin-E (IgE) mast hücrelerinde degranülasyona neden olarak tip 2 doğal lenfosit hücrelerini aktive eder ve enflamasyon başlar. Bu hücrelerden salınan interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-13 (IL-13) tip 2 enflamasyonun temel mediatörleridir. IL-5 doku eozinofilisine, IL-13 goblet hücre hiperplazisi ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olur (8). Ayrıca nazal polipli hastalarda atopi durumundan bağımsız olarak lokal Ig-E artışı da mast hücre aktivasyonuna neden olmaktadır (9).

Tip 2 enflamasyonun temel mediyatörlerini hedef alan biyolojik ajanlardan anti IL-4 reseptör (dupilumab), anti-IgE (omalizumab), ve anti-IL-5 (mepolizumab) ağır

astım dışında KRSvNP'de Food and Drug Administration (FDA) veya European Medicines Agency (EMA) onayı mevcut etkin bir tedavi yöntemidir (10). Ancak ülkemizde sadece omalizumab ve mepolizumab tedavileri ağır astım (KRSvNP eşlik eden veya etmeyen) tedavisinde geri ödeme kapsamında olup ağır astıma eşlik etmeyen tek başına KRSvNP'de geri ödeme kapsamında değildir.

Bir anti-IgE olan omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE'yi azaltmaktadır. Böylece mast, bazofil ve dentritik hücrelerinin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) ile IgE arasındaki etkileşim inhibe olmaktadır. FcεRI ekspresyonunun azalması neticesinde mast hücrelerinin aktivasyonu ve mediatör salınımı azalmaktadır (11). KRSvNP'li hastalarda, lokal IgE üretilme olasılığını arttırma potansiyeli olan alerji deri testi pozitifliğinden bağımsız olarak IgE'nin doku konsantrasyonunun arttığı da tesbit edilmiştir (9). Omalizumab ile yapılan bir çalışmada KRSvNP'in eşlik ettiği ağır astımlı hastalarda astım semptom skorlarında, rinit semptom skorlarında ve paranazal sinüs tomografisi (BT) skorlarında iyileşme görülmüştür (12). Daha geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise KRSvNP eşlik eden ağır astımlı hastalarda atopi durumundan bağımsız olarak nazal semptomlarda, atopi durumuna bağlı olarak da nazal endoskopik polip skorlarında ve BT skorlarında iyileşme görülmüştür (13).

Nazal polip dokusunda expirasyonu artmış olan IL-5 reseptörlerinin bulunması, bu hastalarda anti IL-5 tedavilerinin de bu hastalarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir (11). Eozinofilinin belirgin olduğu ve nazal polipin eşlik ettiği ağır astımlı hastaların IL-5'i hedefi alan bir monoklonal antikor olan mepolizumab tedavisine daha iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar vardır(1, 11, 14). Ağır astım nedeniyle mepolizumab tedavisi verilen aspirin-nonsteroid anti-enflamatuar ilaç duyarlı solunum yolu hastalığının (NERD) eşlik ettiği hastalarda nazal polip skorların azaldığı tespit edilmiştir (15). Mepolizumab ile yapılan MENSA ve MUSCA çalışmalarının nazal polipli hastaların post hoc analizli sonuçlarında astım ataklarını azaltma başarısı nazal polip eşlik eden grupta %80, nazal polip eşlik etmeyen grupta ise %49 olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta da astım kontrolü, FEV1 iyileşmesi benzer bulunmuştur (16).

Biz de çalışmamızda KRSvNP eşlik etme durumu dikkate alınarak gruplandırılan, omalizumab veya mepolizumab ile en az 16 hafta süre ile tedavi edilen

ağır astımlı hastalarda, bu biyolojiklerin klinik, spirometrik, enflamatuvar etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca sadece KRSvNP eşlik eden ağır astımlı hastalarda klinik ve radyolojik olarak nazal iyileşme düzeyini değerlendirmeyi ve nazal polip fenotiplerinin iyileşme üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM:

2.1.1. Astım Tanımı:

Astım, hava yollarının geri dönüşebilir obstrüksiyonu ile karakterize kronik enfalamatuvar heterojen bir hastalıktır. Değişken zamanlarda ve değişken yoğunlukta hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, öksürük gibi solunumsal semptomlar ile seyretmektedir. Bu semptomların zamanı ve yoğunluğu genellikle egzersiz, alerjen veya tahriş edici maruziyet, hava değişikliği veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı kendiliğinden veya ilaç tedavileri ile beraber gerileyebilir. Bazen haftalarca, aylarca semptom olmayabilir. Bazen de yaşamı tehdit edici düzeyde astım alevlenmeleri görülebilir (1).

Astımın temel patofizyolojisinde hava yolunun enflamasyonu, bronş düz kaslarının kasılması, bronş epitelinde dökülme, mukus salgısında artış, bronş aşırı duyarlılığı ve mukozal ödem sorumludur (17).

2.1.2. Astım Epidemiyolojisi:

Dünyadaki prevelansı yaklaşık %4.3'tür. Fakat ülkeler arasında prevelansı farklılık göstermektedir (18). Ülkemizde doktor tarafından tanısı konulmuş astım sıklığı %4.5'tir. Bu oran kadınlarda %6.2, erkeklerde %2.8'dir (19).

2.1.3. Astım Tanısı:

Astım tanısı karakteristik değişken solunum semptomlarının varlığı ile beraber değişken expiratuar hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi ile konulur. İnhale kortikosteroid (IKS) içeren tedavi başlandıktan sonra astım tanısı koymak daha zordur. Çünkü akciğer fonksiyonlarının ve semptomların değişkenlik özellikleri azalır (1).

Semptomlar: Nefes darlığı, hışıltı, öksürük, göğüste baskı görülebilir (1).

Semptomların Özellikleri: Birden fazla semptom bir arada görülür. Erişkinde sadece öksürük semptomu olabilir. Semptomların şiddeti ve yoğunluğu zamanla değişir. Sıklıkla semptomlar geceleri veya sabaha karşı şiddetlenir. Enfeksiyonlar, egzersiz, allerjenler, hava değişikliği, gülme, egzoz gazı, sigara dumanı, güçlü kokular gibi faktörler ile tetiklenebilir (1).

Değişken hava akımı kısıtlaması: Tablo 1'de özetlenmiştir (20).

Tablo 1: Değişken hava akımı kısıtlaması:

HAVA AKIMI KISITLANMASI: FV1/FVC< %75-80
DEĞİŞKENLİK (REVERZİBİLİTE)
• Bronkodilatör reverzibilitesi: FEV1'de >200 mL ve >%12 artış • Günlük PEF değişkenliği >%10 • 4 haftalık anti-enflamatuar tedavi sonrası FEV1'de >200mL ve >%12 artış • Egzersiz testi:FEV1'de >%10 ve >200mL düşme • Bronşprovokasyon test pozitifliği: metakolin veya histamin ile provakasyonda FEV1'de ≥%20; standart hiperventilasyon,hipertonik salin veya mannitol ile provokasyonda ≥ %15 düşme • Vizitler arası değişkenlik: FEV1'de >200mL ve >%12 (az güvenilir)
*Pratikte bazal FEV1'i yüksek olan hastalarda reverzibilite değerlendirilirken, FEV1'de >200mL artış; bazal FEV1'i düşük hastalarda ise FEV1'de >%12 artış olması reverzibilite lehine yorumlanabilir. (FEV1'de >200mL veya >%12 artış)
FEV1: 1.saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı, FVC: zorlu vital kapasite, PEF tepe expiratuar akım hızı

2.1.4. Astım Kontrolü:

Astım kontrol düzeyi, hastalarda astım özelliklerinin ne düzeyde ölçülebildiği veya tedavi ile ne düzeyde kaldırılabildiğidir. Astım kontrolü, semptomların ve gelecekteki risklerin kontrolünü kapsamaktadır (1).

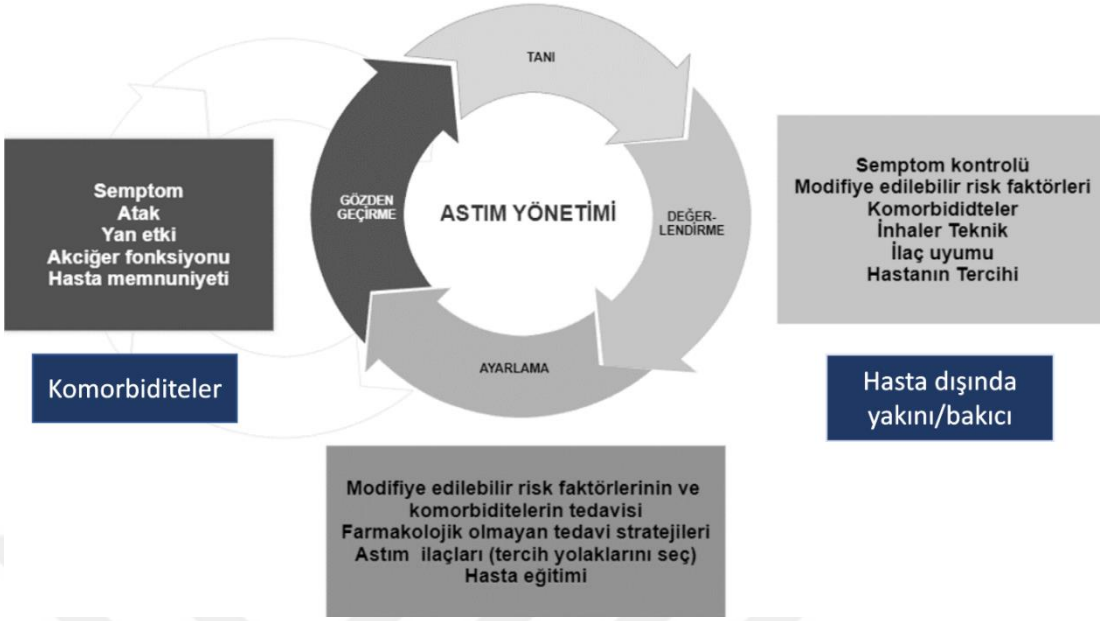
Tablo 2: Astım semptom kontrolü (20):

Astım semptom kontrolü			Astım semptom kontrol seviyesi		
Son 4 hafta içinde			**Kontrol altında**	**Kısmi kontrol**	**Kontrolsüz**
Haftada ikiden fazla gündüz semptomları	**Evet**	**Hayır**	**Bu bulgulardan hiçbiri yok**	**1-2 tanesi var**	**3-4 tanesi var**
Astım nedeniyle gece uyanması	**Evet**	**Hayır**			
Haftada ikiden fazla kurtarıcı SABA kullanımı	**Evet**	**Hayır**			
Astıma bağlı aktivite kısıtlılığı	**Evet**	**Hayır**			
SABA: kısa etkili beta 2 agonisti					

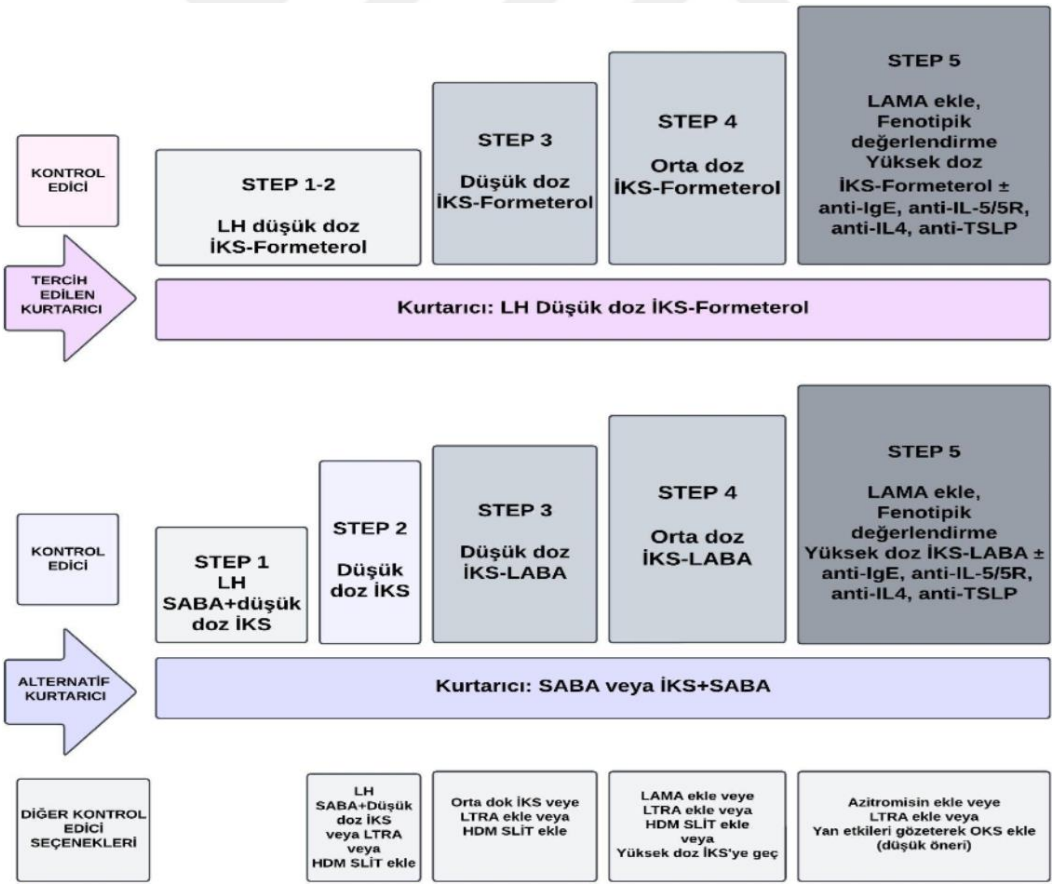
Tablo 2: Gelecekteki risk faktörleri (20):

Atak İçin Risk Faktörleri	Fiks Hava Yolu Obstruksiyonu İçin Risk Faktörleri	Tedavi Yan Etkileri İçin Risk Faktörleri
Yüksek doz SABA • Yılda 3 kutudan (200x3=600 puf) fazla kullanım atak riski • Yılda 12 kutu (1 kutu/ay) mortalite riski	**Öykü** • Preterm doğum • Düşük doğum ağırlığı • Bebekte fazla kilo alımı • Kronik mukus sekresyonu	**Sistemik** • Sık OKS • Uzun dönem yüksek doz ve/veya potent İKS • P450 inhibitör kullanımı
Yetersiz İKS • Reçete edilmemiş • Hasta uyumsuzluğu • Yanlış inhaler teknik	**İlaçlar** • Tedavide İKS yokluğu (ağır atak geçiren hastada)	**Lokal** • Yüksek doz veya potent İKS • Kötü inhaler teknik
Komorbiditeler • GÖR • Rinosinüzit, nazal polip • OSA • Obezite • Anksiyete-depresyon	**Maruziyet** • Sigara • Zararlı kimyasal • Mesleki Maruziyet	
Doğrulanmış besin/ilaç alerjisi NSAİ ile astım alevlenmesi	**Değerlendirme** • Düşük FEV_1 • Balgam veya kan eozinofilisi	
Maruziyet: sigara, alerjen, kirli hava		
Psikososyal /sosyoekonomik problemler		
Düşük FEV_1 (<%60), artmış bronkodilatör reverzibilite		
Tip 2 enflamasyon Bulguları • Balgam/kan eozinofilisi • FeNO yüksekliği • Alerjik astım		
Atak için bağımsız risk faktörleri • Astım nedeniyle ağır atak • Entübasyon/YBÜ yatışı		
SABA: kısa etkili beta 2 agonisti, İKS: inhale kortikosteroid, GÖR: gastroözofageal reflü, OSA: obstruktif uyku apnesi, NSAİ: nonsteroid anti-enflamatuar ilaç, FEV1: 1.saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı, FeNO: ekshale nitrik oksit, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, OKS: oral kortikosteroid		

2.1.5. Astım Yönetimi ve Basamak Tedavisi:



Şekil 1:Astım yönetimi (20)



Şekil 2 Astımda basamak tedavisi (20)

LH: lüzum hali, İKS: inhale kortikosteroid, LAMA: uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti, SABA: kısa etkili beta2 agonisti, LABA: uzun etkili beta2 agonisti, LTRA: lökotrien reseptör antagonisti, OKS: oral kortikosteroid, HDM SLİT: ev tozu akarı sublingual immünoterapisi

2.1.6. Astım Şiddetinin Değerlendirilmesi:

Astım şiddeti en az 2-3aylık tedaviden sonra retrospektif olarak değerlendirilir.

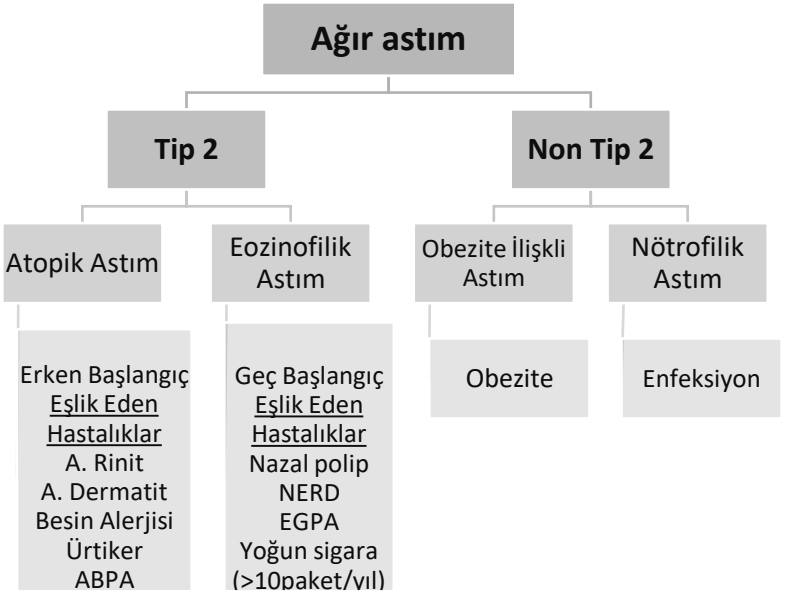
Hafif astım: Gereğinde İKS-Formoterol veya düşük doz İKS ve gereğinde kısa etkili beta2 agonisti (SABA) ile kontrol altına alınan astımdır (1).

Orta astım: Düşük veya orta doz İKS- LABA ile kontrol altına alınan astımdır (1).

Zor astım: Kontrol altında tutulabilmesi için yüksek doz İKS-LABA tedavisi gerektiren veya yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astımdır. Bu kontrolsüz astım ilaç uyumsuzluğuna, yanlış inhaler kullanım tekniğine, komorbiditelere, tetikleyicilerin varlığına veya astım tanısının yanlış olmasına bağlı olabilir. Tüm bunlar dışlanmasına rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa **ağır astım** tanısı konulur (21).

2.1.7. Astım Endotip ve Fenotipleri:

Son zamanlarda ağır astımlı bireylerde hedefe yönelik tedavi uygulaması açısından astım endotipleri ve fenotipleri önem kazanmıştır. Astım, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gözlemlenebilir klinik özelliklerine göre fenotiplere; bu gözlemlenebilir özelliklerin altta yatan patofizyolojik mekanizmasına göre de endotiplere ayrılır. Astımlı bireylerin yaklaşık yarısında tip 2 enflamasyon görülmektedir (20, 22, 23).



Şekil 3: Tip 2 ve Non Tip 2 astım fenotipleri (20)
A.Rinit: allerjik rinit, A. Dermatit: allerjik dermatit, ABPA: allerjik bronkopulmoner aspergillozis, NERD: aspirin-nonsteroidal anti-enflamatuar ilaç duyarlılığı, EGPA: eozinofilik granülomatöz polianjitis

2.1.8. Astımda Tip 2 Enflamasyon:

Tip 2 enflamasyonda allerjik ve non-allerjik eozinofilik hava yolu enflamasyonu olacak şekilde 2 mekanizma rol oynar (22). Alerjik astım daha çok çocukluk çağında görülür. Nonallerjik astım ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar. Kronik rinosinüzit, nazal polip bu astıma eşlik edebilir.

Tip 2 allerjik astımda antijen dentritik hücreler tarafından tanınarak sekonder lenfoid organlardaki naif T hücrelerine sunulur ve bunun üzerine folüküler T hücrelerine veya T helper 2 (Th2) hücrelerine dönüşüm gerçekleşir. Oluşan folliküler T hücreleri B lenfositleri uyararak IgE üretimi gerçekleştirir. IgE'ler mast hücreleri yüzeyinde bulunan FcƐR1 reseptörlerine bağlanır ve mast hücrelerinden lökotrien B4 ve protaglandin D2 gibi inflamatuar mediatörler salgılanır. Antijen ile tekrar temas sonrası Th2 hücreler enflamasyon alanına hareket eder ve Th2 sitokinleri üretirler. IL-5 ve IL-9 doku eozinofilisi ve mast hücrelerinde hiperplaziye; IL-13 ise goblet hücrelerinden mukus yapımı ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olur (22, 24).

Non-allerjik eozinofilik enflamasyonda proteaz aktivitesi bulunan alerjenler ile epitel hücrelerinde bariyer bütünlüğü bozulur ve hasar ilişkili sitokinlerin salınımı uyarılır. Epitel hücrelerinden salınan IL-33 ve Timik stromal lenfopoietin (TSLP) bazofilleri ve doğal lenfosit hücre-2 (ILC2) uyararak Th2sitokinlerin salınmasına yol açar. IL-33 ve bazofil kaynaklı IL-4 ise sinerjistik olarak ILC2 hücreleri uyararak C-C Motif Chemokine Ligand 11 (CCL11) gibi kemoatraktanların salınımını artırarak akciğerde eozinofillerin toplanmasına neden olur. Aktive olan ILC2 den salınan IL-5 ve IL-13 eozinofiliye ve mukus yapımına yol açar. IL-33 ise, aktive mast hücrelerinden IL-2 salınmasını uyararak T regülatuar (Treg) hücrelerinin aktive edilmesine neden olur. IL-33-ICL2-IL-5/IL-13 aksı proteazların indüklediği hava yolu enflamasyonundaki kritik yolaktır. Doğal immünite hücreleri direkt veya indirekt olarak Th2 sitokinleri uyararak Th2 aracılı enflamasyonda rol alırlar (24).

Tip 2 enflamasyonun göstergeleri:

- Kan eozinofil sayısının ≥150/µl ve/veya
- Ekshale nitrik oksit (FeNO)≥20ppb ve/veya
- Balgam eozinofil yüzdesinin≥%2 ve/veya
- Klinik ile uyumlu duyarlılık (prick testi veya spesifik IgE pozitifliği)
- İdame tedavide oral kortikosteroide ihtiyaç duyulması (23).

2.1.9. Ağır Astımda Fenotipe Göre Biyolojik Ajan:

Günümüzde FDA tarafından onay almış tip 2 astıma yönelik kullanılan biyolojik ajanlar: omalizumab, mepolizumab, dupilumab, reslizumab, benralizumabtır. Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından geri ödeme kapsamı altında sadece omalizumab ve mepolizumab tedavileri kullanılmaktadır.

Omalizumab: Anti-IgE ajanıdır. Dolaşımdaki serbest IgE'yi azaltmaktadır. Mast, bazofil ve dentritik hücrelerinin yüzeyindeki FcεRI reseptörü ile IgE arasındaki etkileşimin ihibisyonu sonucu mast hücrelerinin aktivasyonu ve mediatör salınımı azalmaktadır (25).

≥6 yaş, pereniyal alerjen duyarlılığı olan yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen sık gece gündüz semptomu olan, birden fazla ağır atak öyküsü olan, FEV_1<%80, Total IgE 30-1500 IU/mL, 20-150 kg ağırlığında olan hastalara 2-4 hafta ara ile her IgE IU/mL başına 0,016 mg/kg olacak şekilde subkutan olarak uygulanır (20).

Mepolizumab: Anti IL-5 ajanıdır. ≥6 yaş, en az 6 aydır kortikosteroid bağımlı kontrollü veya kontrolsüz astım veya yüksek doz İKS-LABA ve 3. kontrol ediciye rağmen en az 3 gün sistemik steroid kullanmayı gerektirecek 2 ve üzeri atak öyküsü olan kontrolsüz ağır eozinofilik astım (Periferik eozinofil ≥150 hücre/mL, başvuru anında veya steroid altında; ≥300 hücre/mL, son 1 yılda) hastalara 4 haftada bir 100mg olacak şekilde subkutan olarak uygulanır (20).

2.2. KRONİK RİNOSİNÜZİT:

Burun ve paranazal sinüslerin 12 haftadan uzun süreli enflamasyonu ile karakterize, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yüzde ağrı, basınç hissi ve hiposmi semptomları ile kendini gösteren enflamatuar bir hastalıktır. Semptomlardan en az bir tanesi burun akıntısı veya burun tıkanıklığı olmak üzere en az 2 semptom varlığı ile beraber rinoskopi veya paranazal sinüs BT ile paranazal sinüs kaynaklı akıntının veya mukozal ödemin gösterilmesiyle tanı konulur. Poliplerin varlığı da mukozal enflamasyonun bir göstergesidir (26, 27).

Kronik rinosinüzit prevelansı toplumda %5,5-28 arasındadır. Sigara içenlerde kronik rinosinüzit daha sıktır. Yapılan çalışmalarda astım hastalığı ile kronilk rinosiznüzit yakından ilişkili bulunmuştur. Astım prevelansı normal popülasyonda

yaklaşık %5'ken nazal polipsiz kronik rinosinüzitli bireylerde bu oran %21,2, KRSvNP'lilerde %44,9'dur. Astım hastalarında da %7-25 oranında nazal polip, kronik rinosinüzit eşlik etmektedir. Astımın ağırlığı arttıkça nazal polipin eşlik etme ihtimali de artmakta bu oran %70-90lar kadar çıkmaktadır. Ayrıca üst ve/veya alt hava yollarındaki herhangi bir patolojinin de hastalıkların semptomlarını çift yönlü olarak arttırdığı gösterilmiştir (8, 26). Benzer durum nazal polip ve aspirin duyarlılığı arasında da vardır (28).

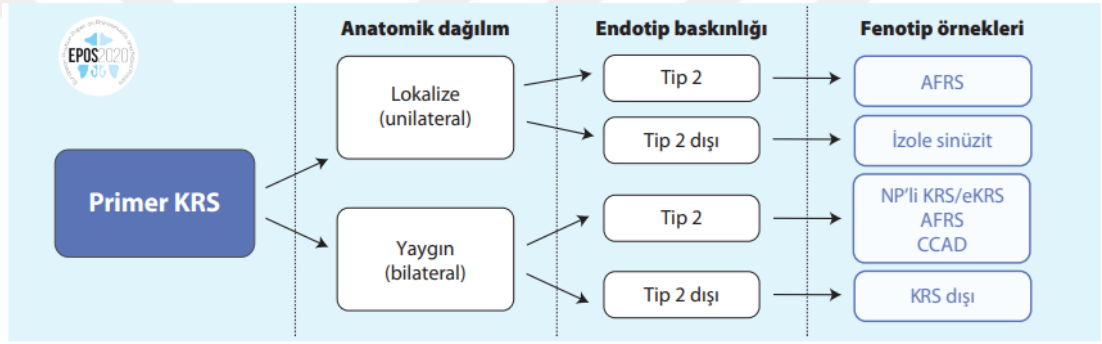
2.2.1. Kr. Rinosinüzit Değerlendirilmesi ve Kontrolü:

Yaşam kalitesi ve semptomları değerlendirmek için çeşitli anketler kullanılmaktadır. Bunlar arasında Sinus Control Test (SCT), 20-22 Maddeli Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20/ SNOT-22) (Şekil 7), 31 maddeli Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31), Sino-nasal Questionnaire (SNAQ-11) ve Rinosinusitis Disability Index (RSDI) 15 sayılabilir. Günlük pratikte en sık SNOT-22 ve VAS sırasıyla yaşam kalitesini ve semptomları belirlemek için kullanılmaktadır. VAS skorlama sisteminde; 0 puan hiç semptom olmadığını 10 puan ise semptomun çok şiddetli olduğunu ifade etmektedir. VAS'a göre 0-3 puan hafif; 3-7 puan orta; 7-10 puan şiddetli olarak tanımlanmaktadır (26).

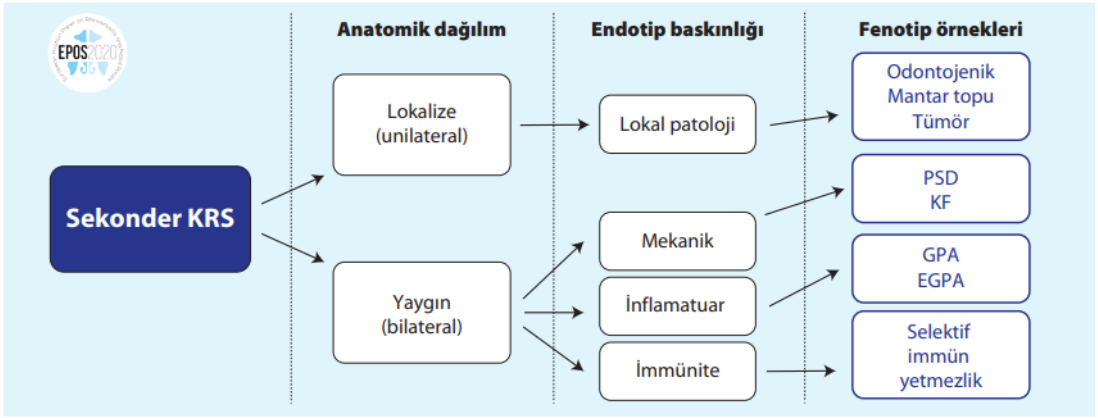
Paranazal sinüs BT değerlendirmek içinse sıklıkla Lund MacKay skoru kullanılmaktadır. Bu skorlamaya göre sağ ve sol her sinüs için (maksiller, ön ve arka etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler) 0-normal; 1-kısmi; 2-tam opasifikasyon ve ostiomeatal kompleks için 0-tıkalı değil; 2-tıkalı olarak puanlanmaktadır. Modifiye Lund MacKay skorlamasında ise her sinüs için 0 puan: %0, 1 puan: <%25, 2 puan:%26-50, 3 puan: %51-75, 4 puan: %76-99, 5 puan: %100 opasifikasyonu tanımlamaktadır. Osteometal kompleks için değerlendirme aynıdır (29).

2.2.2. Kr. Rinosinüzit Sınıflaması:

Temel olarak nazal polipli ve nazal polipsiz kronik rinosinüzit olarak ikiye ayrılmaktayken güncel European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020 klavuzunda etyolojisine göre solunum yolunun primer enflamasyonu varsa primer kronik rinosinüzit; ikincil bir hastalığa (vaskülit, neoplazm, immün yetmezlik gibi) bağlıysa sekonder kronik rinosinüzit olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonrasında her iki grup da anatomik dağılımına göre yaygın ve lokalize olacak şekilde ikiye ayrılır. Primer kronik rinosinüzit endotipine göre tip 2 ve tip 2 dışı olarak 2 ye ayrılır. Sonrasında klinik özelliklerine göre fenotipik gruplara ayrılır (26).



AFRS, alerjik fungal rinosinüzit; **CCAD**, santral kompartman alerjik hastalık; **KRS**, kronik rinosinüzit; **NP'li KRS**, nazal polipli kronik rinosinüzit; **eKRS**, eozinofilik KRS.



KRS, kronik rinosinüzit; **PSD**, primer siliyer diskinezi; **KF**, kistik fibrozis; **GPA**, polianjiitli granülomatozis (Wegener hastalığı); **EGPA**, polianjiitli eozinofilik granülomatozis (Churg-Strauss hastalığı).

Şekil 4 Kronik rinosinüzit sınıflaması (26)

2.2.3. Tip2 Kronik Rinosinüzit:

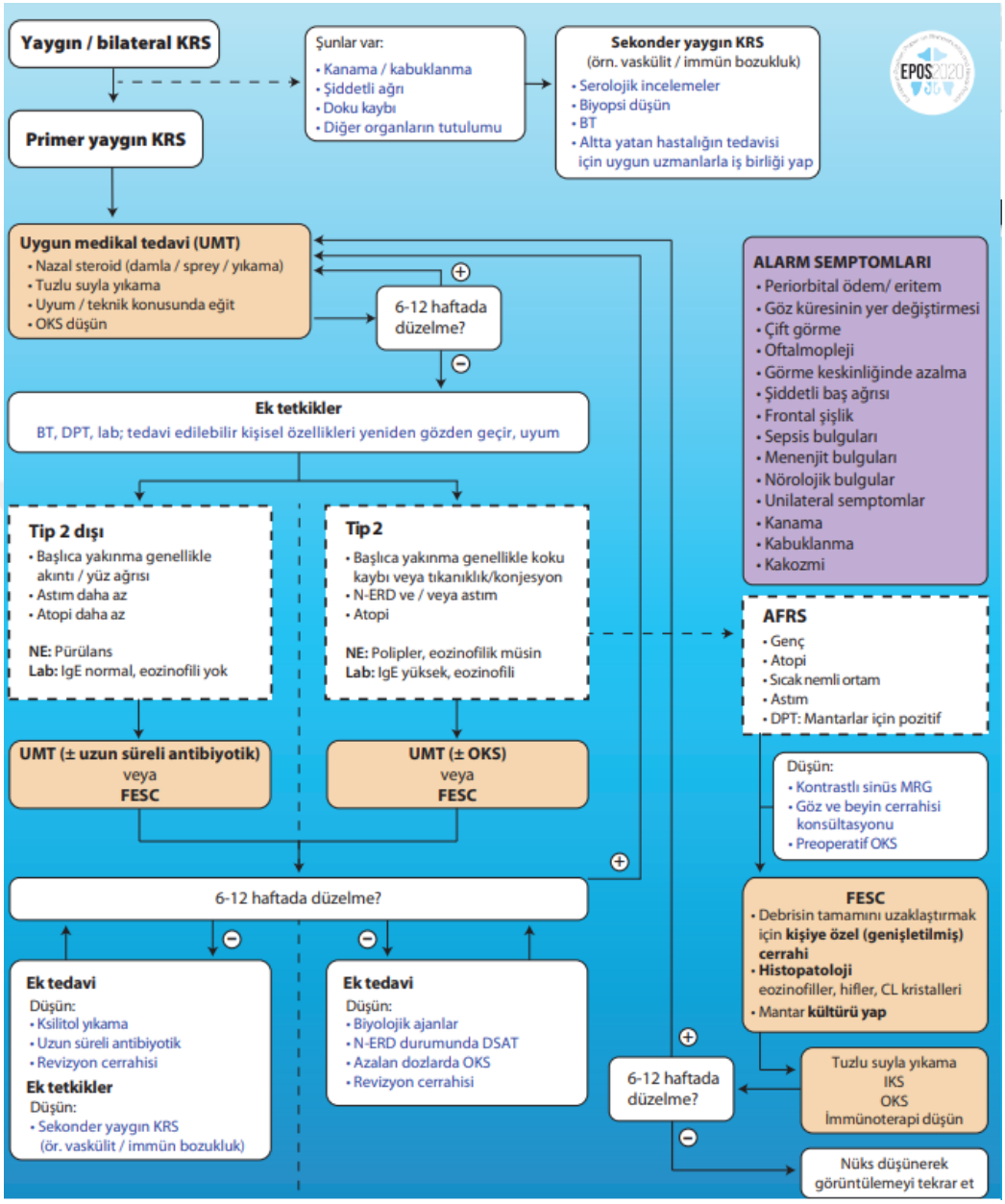
Nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzit (KRSvNP) hastalarının burun mukozasında genellikle Th2 sitokin aracılı enflamasyon mevcuttur. Bu enflamasyon, dokuda baskın eozinofil infiltrasyonu olan alerjik bireylerde görülen alerjik

enflamasyona ve astımdaki bronş mukkozasında görülen Tip 2 enflamasyona benzer özelliktedir. Bu nedenle tip2 enflamasyondaki IL-4, IL-5, IgE'yi hedef alan biyolojik ajanlar hem astım semptomlarında hem de nazal semptomlar üzerinde etkilid ir(26).

KRSvNP hastalarında, bozulmuş epitelyal bariyerden TSLP, IL-25 ve IL-33 salgılanır ve ILC2 aktive olur. IL-13 ve IL-5 artışı gerçekleşir. IL-5 eozinofiliye; IL-13 ise mukus üretiminde artış, bazofili ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA) inhibisyonuna yol açar. t-PA inhibisyonu, poliplerin doku matrisini oluşturan fibrin ağının birikmesine neden olur (8).

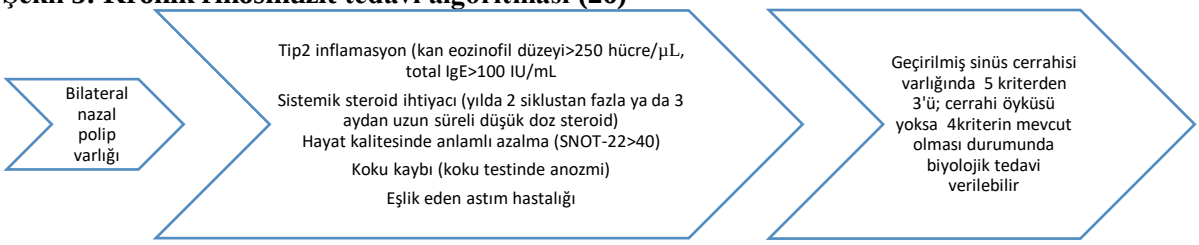
Tip 2 kronik rinosinüzitte farklı bir yolak ise hasarlı epitelde kolonize olan Staphylococcus Aerius'un bir süperantijen gibi davranarak Th2'yi aktive etmesidir. Th2'lerin oligoklonal artması, B hücrelerinden zengin germinal merkez benzeri özellikler gösteren lenfoid agregatlar oluşumuna neden olur ve lokal IgE üretimi gerçekleşir. Nazal poliplilerde atopiden bağımsız olarak bu poliklonal IgE artışında kronik enflamasyonun da etkili olduğu düşünülmektedir (8).

2.2.4. Kronik RinosinüzitTedavi Algoritması:



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

Şekil 5: Kronik rinosinüzit tedavi algoritması (26)



Şekil 6: KRSvNP'de biyolojik tedavi başlama endikasyonları (8)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı:

Tek merkezli retrospektif kesitsel gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmanın popülasyonunu ülkemizde ilaç geri ödeme kapsamında kontrol altına alınmayan ağır astım nedeniyle Ocak 2012-Eylül 2022 tarihleri arasında Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmunoloji ve Alerji polikliniğinde omalizumab veya mepolizumab tedavisi başlanan ve en az 16 hafta süre ile bu biyolojikleri alan hastalar oluşturmaktadır. Bronşektazi, malignite, romatolojik hastalık, vaskülit, sarkoidoz, eozinofilik granülomatöz polianjitis, alerjik bronkopulmoner aspergilloz gibi hipereozinofiliye sebep olan hastalıklar veya interstisyel akciğer hastalığı gibi komorbid hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (Protokol kodu:116.2017.R-253) tarafından onaylanmıştır. İyi klinik uygulama standartlarına ve Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Veriler elektronik veri tabanından veya kayıt altına alınmış hasta dosyalarından toplanmıştır.

3.2. Çalışma Prosedürü:

Hastalara Global Initiative for Asthma (GINA) kriterlerine göre ağır astım tanısı konulmuştur. Yüksek doz İKS ve LABA tedavilerine rağmen astımı kontrolsüz olan hastalarda inhaler teknik ve tedavi uyumları gözden geçirilmiştir. Hastalara komorbiditelerin tedavisi ve tetikleyebilecek risk faktörlerinden kaçınılması önerilmiştir. Rinosinüziti olan hastalara nazal steroid ve/veya antihistaminik tedaviler uygulanmıştır. Tedavi rejimine diğer kontrol edici ilaçlardan montelukast ve/veya uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti (LAMA) gibi nonbiyolojik tedaviler eklenmesine rağmen 3-6 aylık takip süreçlerinde astımı hala kontrolsüz olanlara ağır astım tanısı konulmuştur. Ağır astım tanısı alanlara fenotipik özellikleri göz önünde bulundurularak GINA kılavuzuna göre omalizumab veya mepolizumab tedavisi başlanmıştır.

18 yaş üstü, total immunoglobulin (Ig) E düzeyi 30-1500 IU/mL olan, perennial alerjen duyarlılığı spesifik IgE (ImmunoCap; Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, İsveç) veya deri prick testi ile belirlenenlere, hastanın kilo ve total IgE düzeyine göre

belirlenen dozda Omalizumab (Xolair, Novartis-Switzerland) iki haftada bir veya ayda bir subkutan olacak şekilde uygulanmıştır.

Sistemik steroid tedavisi altındayken periferik kan eozinofil düzeyi ≥150 hücre/µL veya önceki yıl boyunca ≥300 hücre/µL olan ağır astımlılara Mepolizumab (Nucala, Glaxosmithkline-United Kingdom) 28 günde bir 100 mg SC olarak uygulanmıştır.

Hastalar en az 16 hafta süre ile biyolojik tedavi almış ve sonrasında nazal polip varlığı açısından değerlendirilmiştir.

KRSvNP tanısı kulak burun boğaz hekimleri tarafından endoskopik olarak veya görüntüleme yöntemleri ile konulmuştur.

KRSvNP Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastaların Bazal Karakteristik Özelliği:

KRSvNP olan ve olmayan ağır astımlı bireylerde astım başlangıç yaşı, cinsiyet, hastalık süreleri, sigara öyküsü, obezite, atopi durumları, vücut kitle indeksi (VKİ), AKT, en az 3 gün sistemik steroid veya acil başvurusu gerektiren astım atak sayıları, FEV1, FEF25-75, total periferik eozinofil sayısı, total IgE düzeyleri ve biyolojik ajan ile tedavi süreleri kayıt altına alınmıştır.

KRSvNP Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastalarda Biyolojik Tedavilerin Etkinliği:

Her iki biyolojik ajanla tedavi sonrası nazal polipin eşlik ettiği ve etmediği hastalarda total periferik eozinofil sayıları, AKT, astım atak sayıları ve FEV1 düzeyindeki değişimler değerlendirilmiştir.

KRSvNP Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastalarda Grupların İyileşme Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi:

Biyolojik ajanların etkinliği AKT, FEV1 değerleri ve astım atak sayılarındaki tedavi öncesi ve sonrası değişimleri incelenerek değerlendirilmiştir. Ayrıca KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplarda aşağıdaki parametreler dikkate alınarak tedaviye yanıtlı hasta oranları karşılaştırılmıştır.

AKT yanıtı değerlendirilirken ≥20 puan veya ≥3 puan artış olan hastalar tedaviye yanıtlı olarak kabul edilmiştir.

Atak yanıtı değerlendirilirken atak sayısında ≥%50 azalma olan hastalar tedaviye yanıtlı olarak kabul edilmiştir.

FEV1 değerleri değerlendirilirken ≥100 mL veya ≥%10 artış olan hastalar tedaviye yanıtlı olarak kabul edilmiştir.

KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastaların Fenotipik Özelliklerine Göre Biyolojik Tedavilerin Etkinliği:

Hastalar bazal eozinofil düzeylerine göre >300 hücre/µL olanlar tip 2 baskın fenotip olarak değerlendirilmiş, < 300 hücre/µL olanlar tip 2 baskın olmayan fenotip olarak ayrılmıştır. Fenotiplerin biyolojik ajan öncesi ve sonrası AKT, astım atak sayısı, FEV1 (mL ve %) değişimleri aldıkları biyolojik ajana göre karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlıların Alt Küme Analizi:

Nazal polipin eşlik ettiği ağır astımlı hastalar fenotipik özelliklerine göre 5 alt gruba ayrılmıştır.

Birinci grup: Küf duyarlı KRSvNP: Aspergillus fumigatusa karşı spesifik IgE veya deri prick testi pozitifliği olanlar ya da Aspergillus fumigatusa karşı spesifik IgE veya deri prick testi negatif olup aspergillus dışı diğer termotoleran mantarlar ile sensitizasyonu olanlar.

İkinci grup: Aspirin duyarlı KRSvNP: En az 2 grup nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile reaksiyon gelişenler veya bir grup NSAİİ ilaç ile şüpheli klinik öyküsü olup aspirin provakasyon testi ile ilaç duyarlılığı saptananlar.

Üçüncü grup: Sigara ilişkli KRSvNP: >10 paket/yıl sigara öyküsü olanlar.

Dördüncü grup: Obezitenin eşlik ettiği KRSvNP: Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥30 kg/m² olanlar.

Beşinci grup: Atopinin eşlik ettiği KRSvNP: Deri prick testi veya spesifik IgE ile alerjen duyarlılığı saptanmış olanlar.

Nazal Parametreler:

Rinosinüzit semptomlarının şiddeti VAS ile değerlendirilmiştir. VAS'ta burun akıntısı, geniz akıntısı, burun tıkanıklığı, yüzde basınç ve koku kaybı olmak üzere 5 parametre üzerinden her semptom için 0 ile 10 arasında bir puanlama yapılmıştır (0: hiç şikayet yok, 10: çok şiddetli şikayetleri olduğunu ifade etmektedir.).

Yaşam kalitelerini değerlendirmek için sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleri içinde KRSvNP için en uygun olan ve en sık kullanılan SNOT-22 yaşam kalitesi ölçeği (Şekil 7) kullanılmıştır. Bu ölçek 22 sorudan oluşmaktadır ve her soru 0 ile 5 arasında puanlanmaktadır (0: hiç şikâyet yok, 5: şikâyeti olabilecek en kötü durumda olduğunu ifade etmektedir.).

SNOT 22 TÜRKÇE ANKET

Aşağıdaki şikayetleri yaşadığınızda sizin için ne kadar önemli olduğunu, bu şikayeti ne sıklıkta yaşadığınızı anımsayarak kendinizi ne kadar kötü hissettirdiğine karar veriniz ve sağ tarafta size uygun olan seçeneği işaretleyiniz.

Şikayetler	0 Hiç yok	1 Çok hafif	2 Hafif	3 Orta	4 Ağır	5 Daha kötüsü olamaz	En önemli BEŞ şikayetinizi işaretleyiniz
Burun silme ihtiyacı							
Burun tıkanıklığı							
Hapşırma							
Burun akıntısı							
Öksürük							
Geniz akıntısı							
Koyu kıvamlı burun akıntısı							
Kulak dolgunluğu							
Sersemlik							
Kulak ağrısı							
Yüzde ağrı ve veya dolgunluk- basınç hissi							
Koku veya tat duyusunda azalma							
Uykuya dalmada güçlük							
Gece uykudan uyanma							
İyi bir gece uykusu uyuyamama							
Sabah yorgun uyanma							
Yorgunluk- halsizlik							
Üretkenlik- verimlilikte azalma							
Konsantrasyon güçlüğü							
Bitkin/yılgın/dinlenememiş asabi/gergin hissetme							
Mutsuz olma							
Utanma/ mahcup olma							

Şekil 7: Sinonasal outcome test-22 (SNOT-22) (43)

Hastaların paranazal sinüs BT'leri Lund MacKay ve modifiye Lund Mackay skoru ile incelenmiştir. Bu skorlamaya göre sağ ve sol her sinüs için (maksiller, ön ve arka etmoid, frontal ve sfenoid sinüsler) 0-normal; 1-kısmi; 2-tam opasifikasyon ve ostiomeatal kompleks için 0-tıkalı değil; 2-tıkalı olarak puanlanmaktadır. Modifiye Lund MacKay skorlamasında ise her sinüs için 0 puan: %0, 1 puan: <%25, 2 puan:%26-50, 3 puan: %51-75, 4 puan: %76-99, 5 puan: %100 opasifikasyonu tanımlamaktadır. Osteometal kompleks için değerlendirme aynıdır.

KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlılarda Biyolojiklerin Nazal Parametreler Üzerine Etkinliği:

Biyolojik tedavilerin nazal parametrelerde neden olduğu değişiklikler omalizumab ve mepolizumab tedavileri alan nazal polipli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası SNOT-22, VAS parametreleri ve Lund MacKay skorları karşılaştırmalı olarak analiz edilerek değerlendirilmiştir. Ayrıca SNOT-22 için minimum klinik anlamlı değşim 8,9 puan olarak dikkate alınmış ve ≥8,9 puan artış olan hastalar tedaviye yanıtlı olarak kabul edilmiştir (30).

KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlı Hastaların Fenotipik Özelliklerine Göre Biyolojik Tedavilerin Etkinliği:

Hastalar bazal eozinofil düzeylerine göre >300 hücre/μL olanlar tip 2 baskın fenotip olarak değerlendirilmiş, < 300 hücre/μL olanlar tip 2 baskın olmayan fenotip olarak ayrılmıştır. Fenotiplerin biyolojik ajan öncesi ve sonrası AKT, astım atak sayısı, FEV1 (mL ve %) değişimleri VAS skorlarındaki, SNOT-22 skorlarındaki, modifiye Lund MacKay ve Lund MacKay skorlarındaki değişimler aldıkları biyolojik ajana göre karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

3.3.İstatistiksel Analiz:

Çalışmada veriler IBM SPSS istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda öncelikle tanımlayıcı istatiksel analiz yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve histogram analizi ile belirlenmiştir. Normal dağılıma uyduğu ve uymadığı belirlenen sayısal değişkenler söz konusu olduğunda demografik ve başlangıç özelliklerini değerlendirmek için sırasıysa bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile, parametrik olmayan değişkenler medyan ve minimum-maksimum (min-max) değerleri ile ifade edilmiştir. Hasta sayısı veya yüzdesi gibi kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası klinik ve biyolojik belirteçlerin farkı, normal dağılmışsa Paired Sample T testi, değilse Wilcoxon signed rank testi ile değerlendirilmiştir. Omalizumab ve mepolizumab tedavisine klinik ve spirometrik yanıt verme oranlarındaki (responder) karşılaştırmalar için ki-kare testleri kullanılmıştır.

Verilerin p değerinin ≤ 0.05 olması istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi İmmünoloji ve Allerji Kliniği'nde ağır astım nedeniyle omalizumab veya mepolizumab tedavisi alan 138 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bunların 2 tanesi ek komorbiditeleri (eozinofilik granülomatöz polianjitis) nedeniyle, 2 tanesi veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yaş ortalaması 47,83 (±13,85) olan hastaların büyük çoğunluğunu kadın cinsiyeti oluşturuyordu (%75). Astım başlangıç yaşlarının ortalama değeri 31,69 (±14,11) olarak izlendi. Hastaların en az 2 yıldır, en uzun 49 yıldır astım tanısı mevcuttu ve astım sürelerinin medyan değeri 15 yıl olarak hesaplandı. Popülasyonun 7'si (%5) aktif sigara içici, 31'i (%22) bırakmış ve 98'i (%70) hiç içememişti. En sık eşlik eden komorbidite alerjik rinit iken (n:103, %76), bunu ikinci sırada gastroözofageal reflü (n:68, %46,7), üçüncü sırada obezite (n:49, %38,4) ve dördüncü sırada KRSvNP (n:37, %27,6) takip etmekteydi (Tablo 4).

Tablo 4 Hastaların klinik ve demografik özellikleri

BAZAL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	
Yaş, mean±SD	47,83±13,85
Cinsiyet, kadın, n (%)	105 (75,5)
Astım Başlangıç Yaşı, mean±SD	31,69±14,11
Astım Süreleri, (yıl) median (min-max)	15 (2-49)
VKİ (kg/m²), mean±SD	28,42±5,98
Sigara Öyküsü, n (%)	
Bırakmış	31 (22,3)
Aktif içici	7 (5,0)
Hiç içmemiş	98 (70,5)
Komorbiditeler, n (%)	
Alerjik rinit	103 (76,3)
GÖR	63 (46,7)
KRSvNP	37 (27,6)
NERD	15 (10,8)
AKT, mean ±SD	10,41±3,56
Astım Atak Sayıları, median (min-max)	4 (0-50)
Total Periferik Eozinofil (hücre/µL), median (min-max)	380 (0-6370)
Total IgE (IU/mL), median (min-max)	269,5 (8-3747)
Tedavi süresi (ay), mean ±SD	25,90±28,70

VKİ: vücut kitle indeksi, GÖR: gastroözofageal reflü, KRSvNP: Nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzit, NERD: aspirin-nonsteroid antiinflamatuar ilaç duyarlılığı, AKT: astım kontrol testi

Astım kontrolleri AKT ile değerlendirildiğinde ortalama 10,41 (±3,56) puan olarak saptandı. Astım atak sayılarına bakıldığında ortanca atak sayıları yılda 4 olarak hesaplandı (min:-max:0-50) (Tablo 4).

Hastaların periferik eozinofil ortanca düzeyleri 380 hücre/µL (min-max:0-6370 hücre/µL) olarak bulundu. Bazal total IgE içinse ortanca değer 269,5 IU/mL (min-max:8-3747 IU/mL) olarak ölçüldü (Tablo 4).

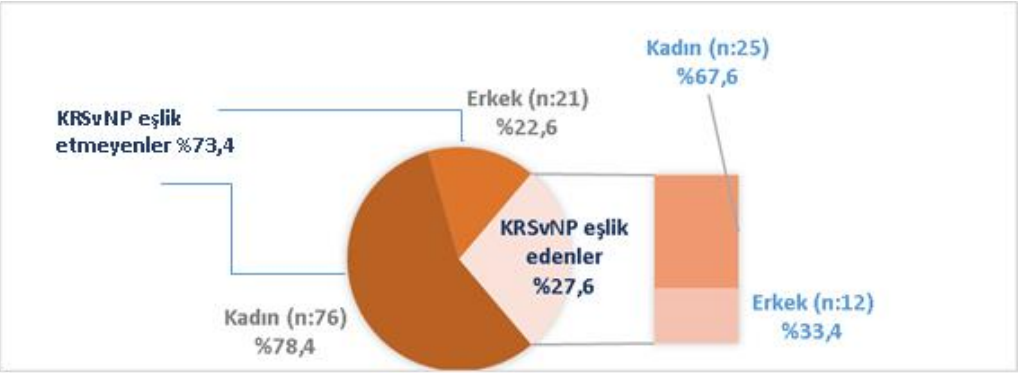
Hastaların ortalama tedavi süreleri 25,90 olarak görüldü (Tablo 4).

KRSvNP Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri

Hastaların 37'sine (% 27,6) KRSvNP eşlik etmekteydi. KRSvNP eşlik eden ve etmeyen gruplar karşılaştırıldığında demografik özellikler benzer olup her iki grupta da kadın cinsiyet hâkimdi (Şekil 8). Her iki grubun hastalık süresi, atopi varlığı, eşlik eden komorbiditeler, bazal AKT leri, astım atak sayısı, FEV1 ve FEF25-75 (mL ve %) değerleri, total IgE (IU/mL) düzeyleri benzer iken periferik kan eozinofil (hücre/µL) düzeyi, KRSvNP eşlik eden grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu [KRSvNP eşlik eden grupta: 305 hücre/µL, KRSvNP eşlik etmeyen grupta: 600 hücre/µL (p:0,027)] (Tablo 5).

Kullanılan biyolojik ajan KRSvNP eşlik eden grupta çoğunlukla omalizumab tedavisiyken, KRSvNP eşlik etmeyen grupta büyük çoğunlukla mepolizumab tedavisi tercih edilmişti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,008). 5 hastada omalizumab tedavisinden mepolizumab tedavisine geçiş yapılmıştı. Bu hastalar mepolizumab alan hasta grubunda değerlendirildi (Tablo 5).

Şekil 8: KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen hastalarda cinsiyete göre dağılım



Tablo 5 KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupların bazal demografik özellikleri

BAZAL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER			
	KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astım n=97	**KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astım n=37**	**p değeri**
Yaş, mean±SD	48,22±14,41	47,70±12,19	0,848*
Kadın Cinsiyet, n (%)	76 (78,4)	25 (67,6)	0,284**
Astım Başlangıç Yaşı, mean±SD	32,62±14,86	29,03±12,12	0,192*
Astım Süreleri, (yıl), median (min-max)	13 (2-49)	15 (2-44)	0,128***
Tedavi Süreleri, (ay), median (min-max)	15 (4-127)	10 (4-142)	0,134***
Atopi Varlığı, n (%)	66 (68,8)	24 (66,7)	0,985**
VKİ (kg/m²), mean±SD	28,33±5,28	28,86±7,68	0,659*
Sigara Öyküsü, n (%)			0,976***
Bırakmış	22 (22,7)	9 (24,3)	
Aktif İçici	5 (5,2)	2 (5,4)	
Hiç İçmemiş	70 (72,2)	26 (70,3)	
AKT, median (min-max)	11 (5-24)	9 (5-17)	0,474***
Astım Atak Sayıları, median (min-max)	4 (0-50)	5 (0-30)	0,554***
Total Periferik Eozinofil (hücre/µL), median (min-max)	305 (0-2840)	600 (20-6370)	**0,027*** **
FEV1 (mL), mean ±SD	2015,11±883,47	2054,06±913,14	0,832*
FEV1 (%), median (min-max)	76,50 (10-117)	72,00 (23-113)	0,866***
FEF25-75 (mL),mean ±SD	1899,71±1111,12	1958,40±1071,40	0,817*
FEF25-75 (%), median (min-max)	51 (5-124)	57 (9-105)	0,936***
Total IgE (IU/mL), median (min-max)	211 (8-3747)	389 (23-3438)	0,096***
Biyolojik ajan Omalizumab /mepolizumab n (%)	56 (57,7) / 41 (42,3)	12 (32,4) / 25 (67,6)	**0,008****

*:independent samples t test, **: chi-square test, ***:mann-whitney u test
Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.
VKİ: vücut kitle indeksi, AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı, FEF25-75: vital kapasitenin %25-75 arasındaki zorlu expiratuar hava akımı

KRSvNP'i Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastalarda Biyolojik Tedavilerin Etkinliklerinin Değerlendirilmesi:

Hem KRSvNP eşlik eden grupta hem de KRSvNP eşlik etmeyen grupta AKT skorlarında anlamlı iyileşme görüldü (p: <0,001). Astım atak sayılarında her iki grupta da anlamlı iyileşme izlendi (p: <0,001). FEV1 (mL ve %) değerleri de benzer şekilde anlamlı derecede artmış izlendi (KRSvNP eşlik eden grupta FEV1 mL ve % değerleri için sırasıyla p: 0,004 ve p: 0,001, KRSvNP eşlik etmeyen grupta sırasıyla FEV1 mL ve % değerleri için sırasıyla p: 0,001 ve p: <0,001) (Tablo 6).

Periferik eozinofil düzeyindeki (hücre/µL) değişim iki grupta da anlamlı olarak azalmış izlendi [KRSvNP eşlik eden grupta 310→90 (hücre/µL) (p:<0,001), KRSvNP eşlik etmeyen grupta 565→87,5 (hücre/µL) (p:<00,1)] (Tablo 6).

Tablo 6 KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

	KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astım			KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astım		
Solunum Parametreleri	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası**	**p değeri**	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası**	**p değeri**
AKT, median (min-max)	11 (5-24)	23 (7-25)	**<0,001***	9 (5-17)	22 (10-25)	**<0,001***
Astım Atak Sayıları, median (min-max)	4 (0-50)	0 (0-20)	**<0,001***	5 (0-30)	0 (0-10)	**<0,001***
FEV1 (mL), mean ±SD	2051,67 ±898,11	2218,47 ±927,06	**0,001****	2108,89 ±915,53	2465,56 ±854,25	**0,004****
FEV1 (%), median (min-max)	78 (24-117)	84 (27-113)	**<0,001***	71,19 ±24,98	83,41 ±19,98	**0,003****
FEF25-75 (mL), mean ±SD veya median (min-max)	1990,95 ±1140,12	2494,44 ±1330,73	**<0,001****	1940 (390-3680)	2470 (590-4870)	**<0,001***
FEF25-75 (%), median (min-max)	54 (9-124)	72 (9-175)	**0,001***	59 (9-105)	82 (16-883)	**<0,001***
Total Periferik Eozinofil (hücre/µL), median (min-max)	310 (0-2840)	90 (0-1130)	**<0,001***	565 (20-6370)	87,50 (0-680)	**<0,001***

*: wilcoxon t test, **:paired sample t test
Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.
AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı, FEF25-75: vital kapasitenin %25-75 arasındaki zorlu expiratuar hava akımı

KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupların tedavi sonrası klinik parametrelerdeki değişimleri incelendiğinde AKT ve astım atak sayılarındaki değişim benzerken FEV1 (mL ve %) değerlerindeki değişim KRSvNP eşlik eden grupta daha belirgin olarak izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. [KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplarda sırasıyla FEV1 değişimleri 356 mL (%12,22), 166 mL (%7,68), p: 0,074 (p: 0,240)] (Tablo 7).

Tablo 7 KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplarda tedavi sonrası parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesi

	KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astımlılar	KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlılar	p değeri
AKT değişimi, median (min-max)	12(-6-19)	11(2-17)	0,582**
Astım atak sayısı değişimi, mean±SD	-5,57±6,31	-5,35±6,02	0,187*
FEV1 (mL) değişimi, mean±SD	166,80±417,74	356,66±577,83	0,074*
FEV1 (%) değişimi, mean±SD	7,68±16,09	12,22±19,36	0,240*
*:independent samples t test, **:mann-whitney u test Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir. AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki expiratuar zorlu akım			

KRSvNP'i Eşlik Eden ve Eşlik Etmeyen Ağır Astımlı Hastalarda Tedavi Yanıtlıların Değerlendirilmesi:

Tedaviye yanıtlı hastaların (responder) belirlenmesinde AKT için ≥3 puan artış olması veya AKT değerinin ≥20 olması, FEV1 değeri için ≥100 mL veya ≥%10 artış olması, astım atakları için %50'den fazla azalma olması baz alınarak incelendiğinde KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupların responder oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8 KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplarda tedavi yanıtlıların değerlendirilmesi

	KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astımlılar		KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlılar		p değeri
	Responder	Nonresponder	Responder	Nonresponder	
AKT, n (%)	88 (90,7)	5 (5,15)	33 (89,18)	1 (2,7)	0,489*
FEV1, n (%)	45 (46,3)	28 (28,8)	13 (35,13)	14 (37,8)	0,255*
Astım atakları, n(%)	85 (87,6)	7 (7,2)	33 (89,1)	2 (5,4)	0,527*
*Chi-Square, AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı					

KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astımlılarda Fenotiplerin İyileşme Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

KRSvNP eşlik etmeyen hastaların 53 (%54,6)'ü tip 2 baskın fenotipe, 43 (%44,3)'ü tip 2 baskın olmayan fenotipe sahipti. Tip 2 baskın fenotiptekilerin 19'u (%35,8) omalizumab, 34'ü (%64,2) mepolizumab tedavisi; tip 2 baskın olmayan fenotiptekilerin 36'sı (%83,7) omalizumab, 7'si (%16,3) mepolizumab tedavisi almıştı. Gerek tip 2 baskın olan fenotipte ve gerek tip 2 baskın olmayan fenotipte omalizumab ve mepolizumab tedavisi sonrası AKT'deki iyileşme başarısı benzerken,

atakları azaltma başarısı tip 2 baskın olan fenotipte istatistiksel olarak anlamlı derecede mepolizumab lehineydi (omalizumab ile -3,10, mepolizumab ile -5,02, p:0,036). FEV1'deki (mL ve %) iyileşme düzeyi ise her iki fenotipte de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mepolizumab lehineydi [tip 2 baskın fenotipte FEV1 değişimleri omalizumab ile 230 mL (%11), mepolizumab ile 420 mL (%16), p değeri: 0,076 (p:0,273); tip 2 baskın olmayan fenotipte FEV1 değişimleri omalizumab ile 29 mL (%3,5), mepolizumab ile 292 mL (%6,7), p değeri: 0,083 (p: 0,606)]. Total periferik eozinofil azalma ise tip 2 baskın olmayan fenotipte anlamlı derecede mepolizumab lehineydi (Tablo 9).

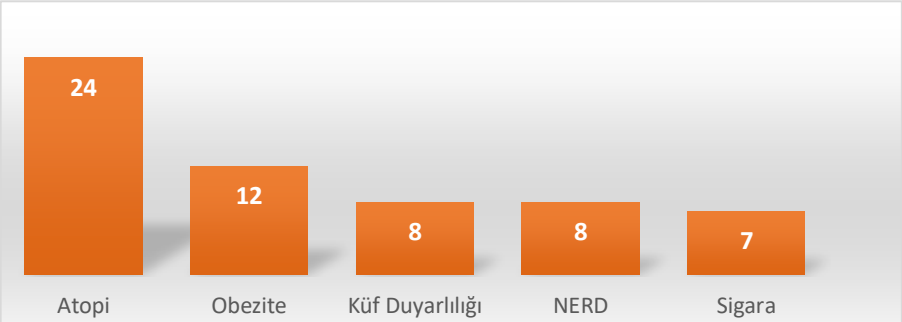
Tablo 9 KRSvNP eşlik etmeyen ağır astımlılarda tip 2 baskın olan ve olmayan hastaların biyolojik tedavi sonrası parametrelerdeki değişimler

KRSvNP Eşlik Etmeyen Ağır Astımlılar						
	Tip 2 Baskın, n:53			**Tip 2 Baskın Olmayan, n:43**		**p değeri**
	Omalizumab n:19	**Mepolizumab** n:34	**p değeri**	**Omalizumab** n:36	**Mepolizumab** n:7	**p değeri**
FEV1 değişimi (mL), mean±SD median (min-max)	230 (-340-460)	420 (-830-1690)	0,076*	29,25±236,12	292,50 ±489,71	0,083*
FFEV1 değişimi (%), mean±SD median(min-max)	11 (-21-24)	16 (-35-74)	0,273*	3,51±10,31	6,75±19,18	0,606*
AKT değişimi, mean ±SD	11,5±4,64	11,54±5,00	0,973**	10,85±4,56	11,50±5,80	0,796**
Atak sayısı değişimi, mean±SD veya median (min-max)	-3,10±1,69	-5,02±3,67	**0,036****	-3,5 (-44-0)	-3 (-20--1)	0,842*
Total periferik eozinofil değişimi (hücre/µL) median (min-max) veya mean±SD	-290 (-2420--80)	-650 (-2680--160)	0,069**	-16,47±111,75	-118,33 ±119,40	**0,048***

*:mann-whitney u test; **:independent samples t test
Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.
AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı

KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlılarda Fenotiplerin Değerlendirilmesi

KRSvNP eşlik eden grupların KRSvNP fenotipik özelliklerini incelendiğimizde 24 (%64,8) hastada atopi, 12 (%32,4) hastada obezite, 8 (%21,62) hastada küf duyarlılığı, 8 (%21,62) hastada NERD ve 7 (%18,9) hastada sigara ilişkili polip eşlik etmekteydi (Şekil 9) .



Şekil 9: KRSvNP eşlik eden olguların fenotipik dağılımı

Tablo 10 KRSvNP eşlik eden grupta tip2 baskın olan ve tip 2 baskın olmayan fenotiplerin bazal klinik ve demografik özelliklerin değerlendirilmesi

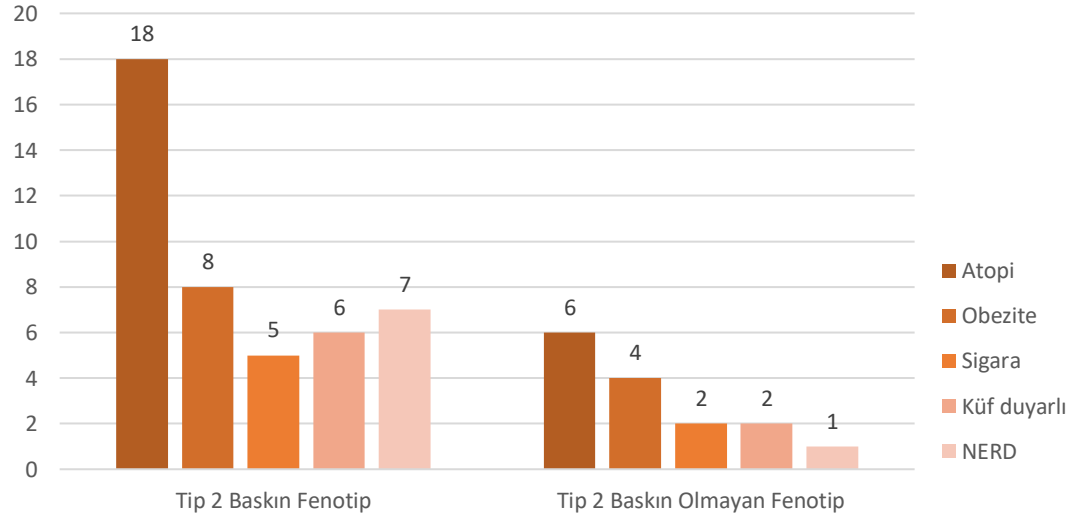
BAZAL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER			
	Tip 2 Baskın, n:27	**Tip 2 Baskın Olmayan, n:10**	**p değeri**
Yaş, mean±SD	46,22±11,56	51,70±13,58	0,230*
Kadın Cinsiyet, n (%)	17 (63,0)	8 (80,0)	0,326**
Astım Başlangıç Yaşı, mean±SD	38,93±13,42	29,30±8,19	0,915*
Astım Süreleri, (yıl),mean±SD	17,00±9,53	20,20±10,63	0,385*
Tedavi Süreleri,(ay),mean±SD	23,48±32,27	25,90±31,10	0,838*
Atopi Varlığı, n (%)	18 (69,2)	6 (66,7)	0,886**
VKİ (kg/m²), mean±SD	28,70±7,31	29,28±8,96	0,844*
Sigara Öyküsü, n (%)			**0,038****
Bırakmış	8 (29,6)	1 (10)	
Aktif İçici	0 (0,0)	2 (20)	
Hiç İçmemiş	19 (70,4)	7 (70,0)	
AKT, mean±SD	10,52±3,25	8,60±3,13	0,121*
Astım Atak Sayıları, mean±SD	5,81±3,16	8,70±11,49	0,234*
FEV1 (mL), median (min-max)	2050 (880-3910)	1730 (800-2800)	0,571***
FEV1 (%),median (min-max)	71,00 (23-113)	73,00 (33-103)	0,737***
PEF25-75 (mL),mean ±SD	2000,00±1132,01	1740,00±751,35	0,666*
PEF25-75 (%), mean±SD	53,95±28,74	48,80±18,93	0,708*
Total IgE (IU/mL),) mean±SD	435,00±319,23	822,50±1153,49	0,114*
VAS, mean±SD	38,13±8,64	28,50±16,54	**0,035***
SNOT-22, mean±SD	74,42±17,39	63,00±15,63	0,116*
Operasyon sayıları, mean±SD	1,48±1,70	0,88±1,35	0,373*
Modifiye Total Lund MacKay, mean±SD	34,56±15,62	11,71±14,86	**0,004***
Total Lund MacKay,mean±SD	15,56±6,45	5,14±5,72	**0,001***
Biyolojik ajan Omalizumab /mepolizumab n (%)	7 (25,9) / 20 (74,1)	5 (50,0) / 5 (50,0)	0,165**

*:independent samples t test, **: chi-square test, ***:mann-whitney u test
Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.
VKİ: vücut kitle indeksi, AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı, FEF25-75: vital kapasitenin %25-75 arasındaki zorlu expiratuar hava akımı, VAS: vizüel analog skala, SNOT-22: sinonasal outcome test-22

KRSvNP eşlik eden grupta tip 2 baskın ve baskın olmayan fenotipler değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, VKİ gibi bazal demografik özellikleri ve astım başlangıç yaşları, astım süreleri, AKT, astım atak sayıları, FEV1 ve FEF25-75 mL ve % değerleri, total IgE (IU/mL) gibi klinik özellikleri benzer izlendi. Buna karşılık tip 2 baskın olan fenotipteki hastaların nazal parametrelerinin genel olarak daha kötü olduğu görüldü fakat sadece VAS skorları ile BT skorları arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla p: 0,035; p: 0,001) (Tablo 10).

Tip 2 baskın olan fenotipteki hastaların %74,1'i, tip 2 baskın olmayan fenotiptekilerin yarısının mepolizumab tedavisi almış olduğu saptandı.

Hastaların KRSvNP fenotipik özellikleri incelendiğinde tip 2 baskın olan fenotipteki hastaların 5(%18,5) tanesine sigara ilişkili polip, 8 (%29,6) tanesine obezite ilişkili polip, 6 (%22,2) tanesine küf duyarlı polip, 7 (%25,9) tanesine NERD, 18 (%66,6) tanesine atopi eşlik ettiği izlendi. Tip 2 baskın olmayan fenotipte ise 2 (%20,0) tanesine sigara ilişkili polip, 4 (%40,0) tanesine obezite ilişkili polip, 2 (%20,0) tanesine küf duyarlı polip, 1 (%10,0) tanesine NERD, 6 (%60,0) tanesine atopinin eşlik ettiği görüldü (Şekil 10).



Şekil 10: Tip 2 baskın ve baskın olmayan grupların eşlik eden KRSvNP fenotipik özelliklerine göre dağılımı

KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlılarda Biyolojiklerin Solunumsal Parametreler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi:

Omalizumab kolunda ortalama tedavi süresi 53,8±42,11'ken mepolizumab kolunda 10,08±0,9 aydı. Omalizumab ile tedavi süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu (Tablo 11).

Tablo 11 KRSvNP eşlik eden grupta biyolojik ajanların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi

	Omalizumab n=12			Mepolizumab n=25		P değeri
Tedavi süresi (ay), mean ±SD	53,8±42,11			10,08 ±0,9		**0,01*** **
Nazal Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
VAS,(1-10arası) mean ±SD veya median (min-max)	31,09 ±13,18	12,63 ±9,97	**<0,001****	38,5(4-50)	13 (4-33)	**<0,001***
Burun akıntısı	6 (0-10)	2 (0-5)	**0,012***	8,5 (0-10)	2 (0-8)	**0,001***
Geniz akıntısı	7,91 ±2,94	2,82 ±2,89	**0,001****	8,5 (0-10)	2 (0-10)	**0,001***
Yüzde basınç	8 (0-10)	2 (0-10)	**0,001***	8,5 (0-10)	2 (0-5)	**<0,001***
Burun tıkanıklığı	9 (0-10)	3 (0-10)	**0,027***	10 (2-10)	2 (0-10)	**<0,001***
Anosmi	5 (0-10)	3 (0-10)	0,414*	10 (0-10)	5 (0-10)	**0,004***
SNOT-22, mean±SD veya median (min-max)	74,50 (63-96)	45 (26-53)	**0,012***	69,95 ±19,41	33,90 ±15,74	**<0,001****

*:wilcoxon t test; **:paired sample test; ***mann-whitney u test
Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.
VAS: vizüel analog skala, SNOT-22: sinonasal outcome test-22

KRSvNP'nin eşlik ettiği ağır astımlı hastaların nazal parametrelerindeki düzelmeler incelendiğinde burun akıntısı, geniz akıntısı, yüzde basınç hissi ve burun tıkanıklığı semptomları ile SNOT-22 değerlerinde her iki biyolojik ajan ile de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler mevcuttu. Sadece semptomlardan anosmi skorunda mepolizumab tedavisi ile anlamlı iyileşme görülürken omalizumab tedavisi ile görülen iyileşme istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p: 0,414) (Tablo 11).

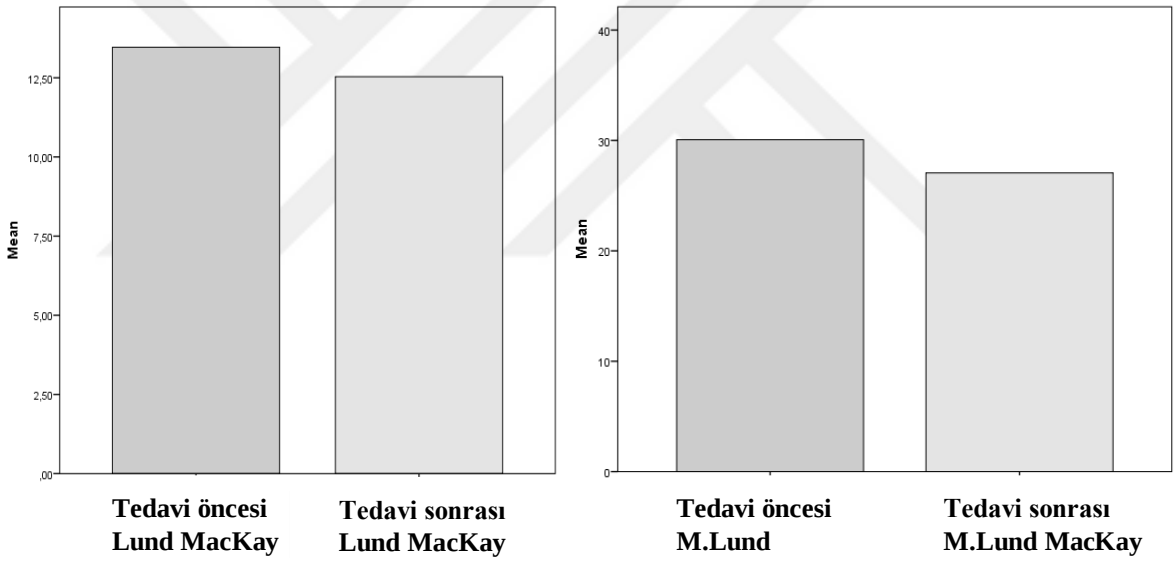
SNOT-22 değerlerinde minimum 8,9 puan artış olanlar klinik olarak anlamlı yanıt alan hastalar olarak değerlendirildi. Omalizumab ve mepolizumab tedavileri sonrası yanıtlı hastalar karşılaştırıldığında her iki biyolojik ajan arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,424) (Tablo 12).

Tablo 12 SNOT-22 skoruna göre biyolojik ajanlar sonrası tedavi yanıtlıların değerlendirilmesi

	Omalizumab		Mepolizumab		p değeri
	Responder	Nonresponder	Responder	Nonresponder	
SNOT22, n (%)	8 (25,8)	0 (0)	19 (61,3)	2 (6,5)	0,424*
*Chi-Square, SNOT-22: sinonasal outcome test-22					

Radyoloji incelemesinde total Lund MacKay skorlarının ve total modifiye Lund Mackay skorlarının gerilediği görüldü (Şekil 11). Her sinüs için skorlar tablo 13'te ayrıca gösterildi. Bu skorların hiç birinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmedi.

Şekil 11: Tedavi öncesi ve sonrası radyolojik değerlendirmeler

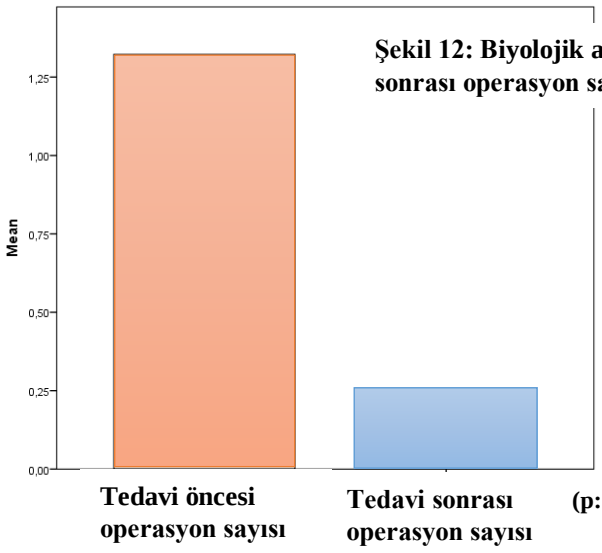


*: paired sample test

Tablo 13 KRSvNP eşlik eden grupta biyolojik tedavi sonrası radyolojik değerlendirilmesi

Modifiye Lund Mackay Skorları				Lund MacKay Skorları			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Total M.Lund MacKay mean ±SD	30,06 ±17,74	27,07 ±19,06	0,351**	**Total Lund MacKay** mean±SD	13,46 ±7,78	12,53 ±7,67	0,441**
Frontal sağ, median (min-max)	4 (0-5)	2 (0-5)	0,518*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,739*
Frontal sol, median (min-max)	3 (0-5)	4 (0-5)	0,438*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,655*
Maxiller sağ, mean±SD	2,53±1,59	3,07±1,48	0,135**		1 (0-2)	1 (0-2)	0,739*
Maxiller sol, mean ±SD	2,86±1,86	2,53±1,55	0,207**		1 (0-2)	1 (0-2)	0,564*
Sfenoid sağ, median (min-max)	1 (0-5)	1 (0-5)	0,904*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,705*
Sfenoid sol, median (min-max)	1 (0-5)	1 (0-5)	0,518*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,564*
Ön ethmoidal sağ, median (min-max)	4 (0-5)	3 (0-5)	0,323*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,705*
Ön ethmoidal sol, median (min-max)	4 (0-5)	4 (0-5)	0,670*		1 (0-2)	2 (0-2)	0,564*
Arka erthmoidal sağ, median (min-max)	3 (0-5)	2 (0-5)	0,655*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,655*
Arka ethmoidal sol, median (min-max)	3 (0-5)	4 (0-5)	0,733*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,083*
Osteometal komplex sağ, median (min-max)	1 (0-2)	0 (0-2)	0,131*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,131*
Osteometal komplex sol, median (min-max)	2 (0-2)	2 (0-2)	0,083*		1 (0-2)	1 (0-2)	0,083*
*wilcoxon test, **paired simple test Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.							

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası operasyon sayılarına bakıldığında tedavi öncesi ortalama operasyon sayısı 1,32'yken (min-max: 0-7) tedavi sonrası 0,26 (min max: 0-1) olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (şekil 12).



Şekil 12: Biyolojik ajanlar ile tedavi sonrası operasyon sayılarındaki değişim

Tablo 14 KRSvNP eşlik eden ağır astımlılarda tip 2 baskın olan ve olmayan hastaların biyolojik tedavi sonrası parametrelerdeki değişimler

KRSvNP Eşlik Eden Ağır Astımlılar						
	Tip 2 Baskın, n:27			**Tip 2 Baskın Olmayan, n:10**		**p değeri**
Biyolojik ajan, n	Omalizumab n:7	Mepolizumab n:20	p değeri	Omalizumab n:5	Mepolizumab n:5	p değeri
FEV1 değişimi (mL), mean±SD	80 (-220-1360)	220 (-70-1830)	0,273**	52,50±548,47	225,00±402,20	0,630*
FEV1 değişimi (%), median (min-max)	5 (-7-36)	10 (-2-69)	0,272**	2,75±17,32	8,75±20,90	0,674*
AKT değişimi, mean±SD	12,71±3,19	10,70±4,22	0,272*	12,00±3,46	8,60±5,59	0,281*
Atak sayısı değişimi, median (min-max)	-3,00(-4-0)	-5,00 (-12--2)	**0,018****	-4 (-30--2)	-2 (-26-0)	0,112**
Total periferik eozinofil değişimi (hücre/µL) mean±SD	-320 (-780-210)	-780 (-628--90)	**0,007***	-122±49,23	-88±32,15	0,579*
SNOT22 değişimi, mean±SD	-34,40±15,04	-42,43±23,27	0,481*	-28,00±15,71	-15,60±13,04	0,271*
VAS değişimi, mean±SD	-18,00±8,14	-26,11±11,54	0,130*	19,00±15,36	-8,00±9,73	0,245*

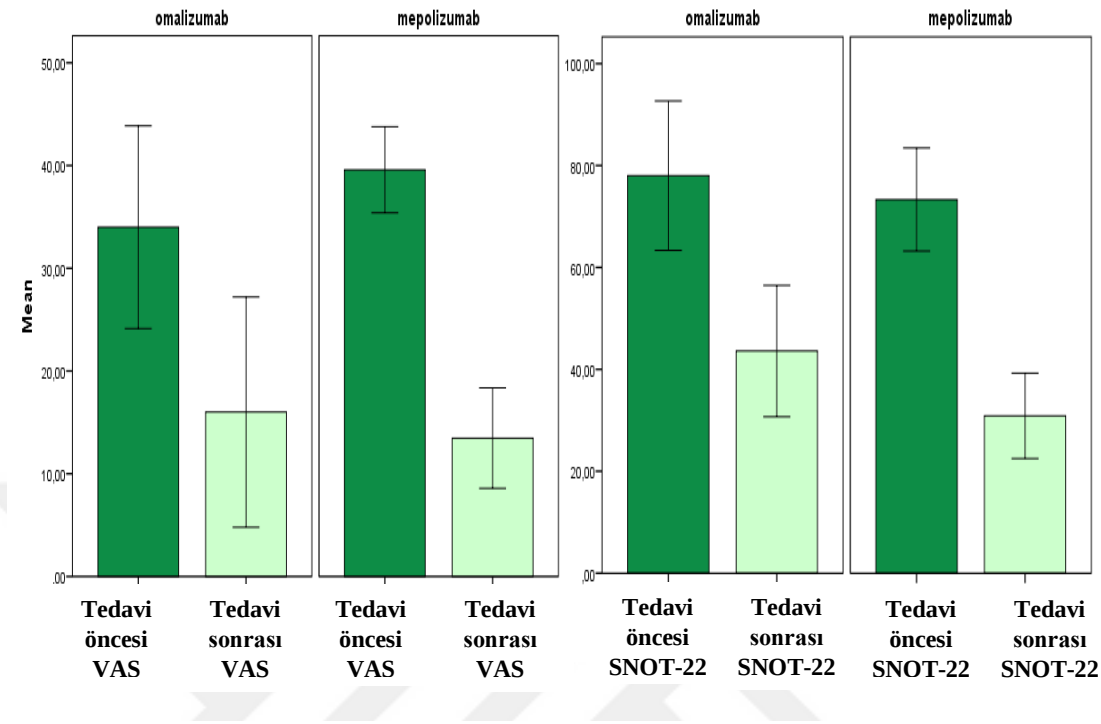
*:independent samples t test, **mann- whitney u test
Veriler normal dağılıyorsa mean±SD, normal dağılmıyorsa median (min-max) olacak şekilde belirtilmiştir.
AKT: astım kontrol testi, FEV1: 1. Saniyedeki zorlu expiratuar hava akımı, VAS: vizüel analog skala, SNOT-22: sinonasal outcome test-22

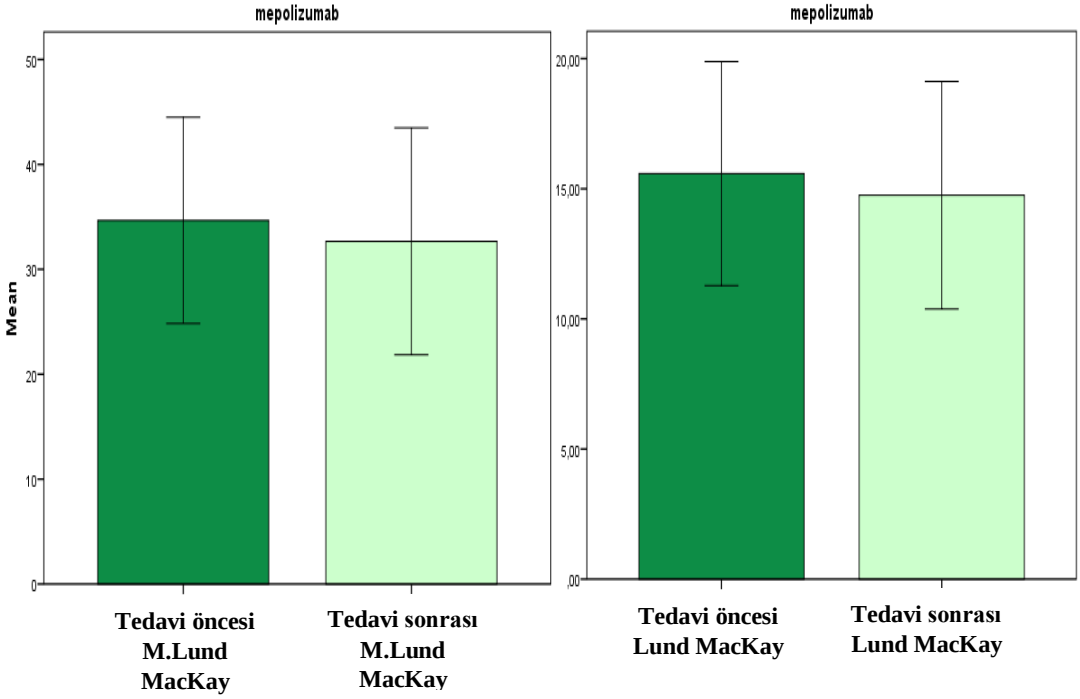
KRSvNP eşlik eden olguların çoğu tip 2 baskın fenotipe sahipti (n: 27, %72,9). Tip 2 baskın olan ve olmayan her iki fenotipte de omalizumab ve mepolizumab tedavisi sonrası AKT'deki iyileşme benzer iken ataklardaki azalma ve total periferik eozinofil düzeyinde azalma başarısı sadece tip 2 baskın fenotipte anlamlı olarak mepolizumab ile daha iyiydi (sırasıyla p: 0,018 ve p: 0,007). FEV1'deki (mL ve %) iyileşme düzeyi her iki fenotipte mepolizumab lehine olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi [tip 2 baskın fenotipte FEV1 değişimleri omalizumab ile 80 mL (%5), mepolizumab ile 220 mL (%10), p değeri: 0,273 (p: 0,272); tip 2 baskın olmayan fenotipte FEV1 değişimleri omalizumab ile 52 mL (%2), mepolizumab ile 225 mL (%8), p değeri: 0,630 (p: 0,674)] (Tablo 14).

Nazal parametrelerdeki iyileşmeler açısından değerlendirildiğinde tip 2 baskın olan ve baskın olmayan fenotipte omalizumab ve mepolizumab tedavi sonrası VAS ve SNOT-22'deki iyileşme düzeyi benzerdi ancak tip2 baskın fenotipte iyileşme anlamlı olmasa da mepolizumab lehineyken tip2 baskın olmayan fenotipte omalizumab lehineydi (Tablo 14).

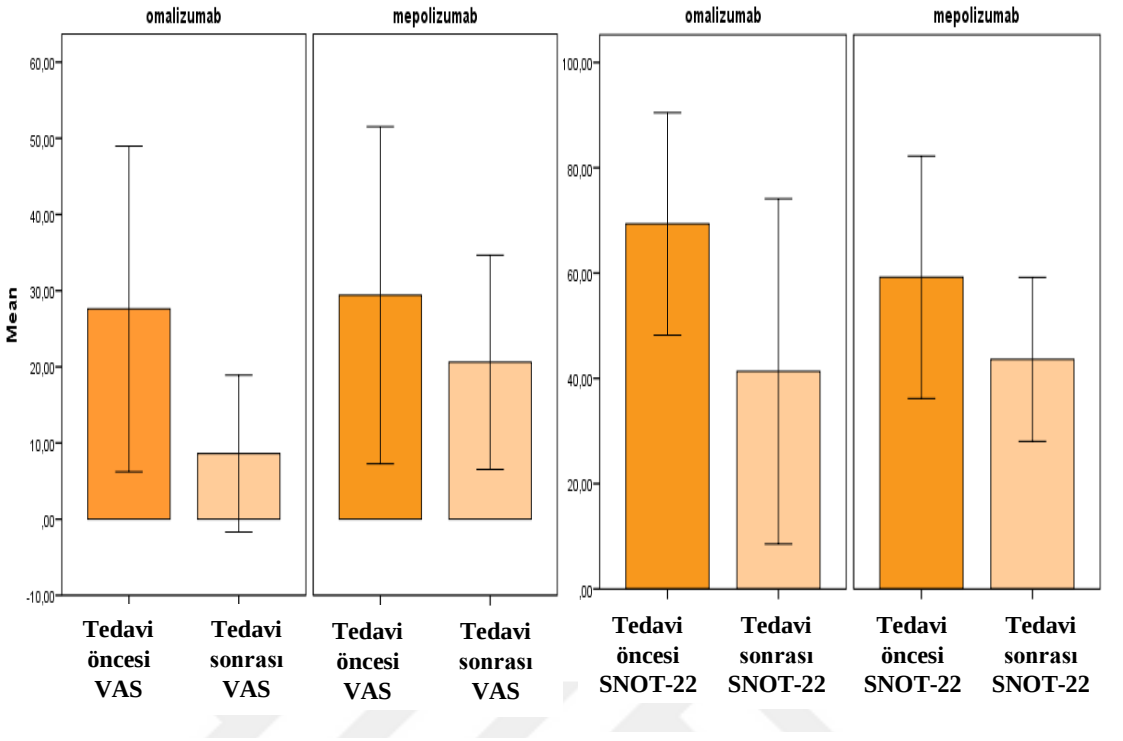
Tip 2 baskın olan ve tip 2 baskın olmayan hastaların SNOT-22, VAS, total modifiye Lund MacKay ve total Lund MacKay skorlarındaki değişimler Şekil 13 ve 14'te belirtilmiştir.

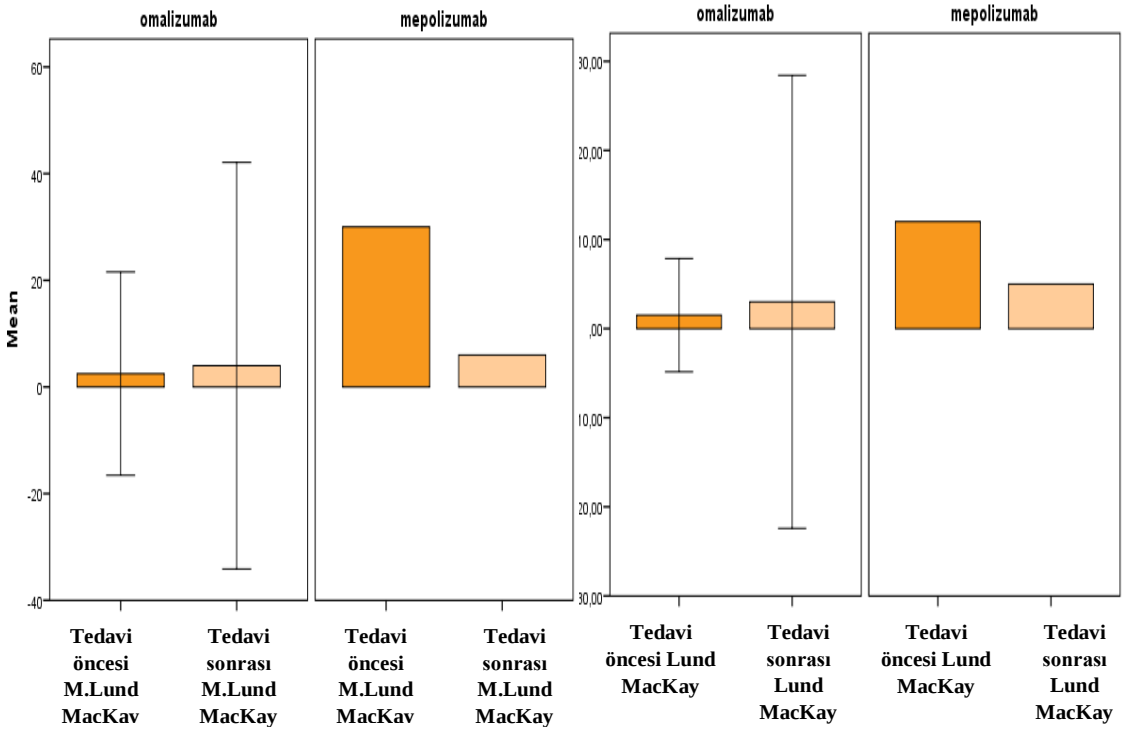
Şekil 13: Tip 2 baskın fenotipte omalizumab ve mepolizumab tedavileri ile SNOT-22, VAS ve radyolojik skorlarındaki değişimler





Şekil 14: Tip 2 baskın olmayan fenotipte omalizumab ve mepolizumab tedavileri ile SNOT-22, VAS ve radyolojik skorlarındaki değişimler





5. TARTIŞMA

Retrospektif kesitsel çalışmamızda ağır astım nedeniyle biyolojik kullanan hastalarımızı KRSvNP eşlik etme durumuna göre gruplandırdığımızda, bazal karakteristik özellikler eozinofil düzeyi dışında benzerdi [KRSvNP eşlik etmeyen ağır astım (n=97): 600 hücre/µL; KRSvNP eşlik eden ağır astım (n=37): 300 hücre/µL, p:0,027]. Ortalama 25 ay biyolojik tedavi sonrası her iki grupta da klinik ve spirometrik iyileşme gözlemlenirken, eozinofil düzeyinde azalma olduğu tesbit edildi. Biyolojik tedaviye yanıt verme oranları, AKT, FEV1'deki iyileşme düzeyi ve ataklarda azalma oranları dikkate alınarak değerlendirdiğinde KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupta biyolojik tedaviye yanıt veren hasta (responder) oranlarının benzer olduğu saptandı. Tip 2 baskın olma durumu (periferik eozinofil ≥300 hücre/µL) dikkate alınarak omalizumab ve mepolizumab tedavi etkinliği karşılaştırıldığında KRSvNP eşlik etme durumundan bağımsız olarak atakları azaltma başarısı sadece tip 2 baskın grupta anlamlı düzeyde mepolizumab lehineydi (KRSvNP eşlik etmeyen ağır astım: mepolizumab: -5,02, omalizumab: -3,10, p: 0,036; KRSvNP eşlik eden ağır astım: mepolizumab: -5,00, omalizumab: -3,00; p: 0,018). KRSvNP eşlik eden hastalarda her iki biyolojik tedavi sonrası nazal semptomları değerlendirdiğimiz VAS skorunda (burun akıntısı, geniz akıntısı, burun tıkanıklığı ve yüzde basınç hissi) ve yaşam kalitesini değerlendirdiğimiz SNOT22 skorunda anlamlı azalma saptanırken LundMacKay ve modifiye LundMacKay skorlarında anlamlı iyileşme saptanmadı. KRSvNP'li hastaların fenotipleri incelendiğinde atopik 24 (%64,8), obezite ilişkili 12 (%32,4), NERD 8 (%21,6), küf duyarlı 8 (%21,6) ve sigara ilişkili 7 (%18,9) hasta olduğu tesbit edildi. KRSvNP'li hastaların, tip 2 baskın olan subgrubunda bazalde VAS ve Lund MacKay skorları istatiksel olarak daha yüksekti (tip 2 baskın fenotipte VAS: 38,13, modifiye Lund MacKay: 34,56, Lund MacKay: 15,56; tip 2 baskın olmayan fenotipte VAS: 28,5 modifiye Lund MacKay: 11,71 Lund MacKay:5,14; p değerleri sırasıyla p: 0,035, p: 0,004, p: 0,004). Bu subgruplarda omalizumab ve mepolizumab tedavi etkinliği karşılaştırıldığında tedavi süresince nazal parametrelerdeki iyileşme istatiksel olarak benzer ancak tip 2 baskın olanlarda nazal skorlardaki iyileşme mepolizumab lehine, tip 2 baskın olmayan grupta ise omalizumab lehine iyileşme vardı.

Yapılan çalışmalarda KRSvNP'nin yaklaşık %13-45 oranında astıma eşlik ettiği izlenmiştir (31, 32). Omalizumab ile yapılan bir çalışmada 123 ağır astımlı hastanın 17sine KRSvNP eşlik ettiği görülmüş, 81 alerjik astım hastasının incelendiği başka bir çalışmada da hastaların %16'sına nazal polipin eşlik ettiği belirtilmiştir (5, 31). Ağır alerjik astımlılarda mepolizumab tedavisini inceleyen REDES çalışmasında da 318 hastanın 149'una nazal polipin eşlik ettiği belirtilmiş ve yine mepolizumab ile yapılan başka bir çalışmada da 44 hastanın %45'ine KRSvNP eşlik ettiği izlenmiştir (32, 33). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara korele olarak %27 oranında KRSvNP'nin ağır astıma eşlik ettiği saptanmıştır.

25 merkezin dâhil edildiği PROXİMA çalışmasının post hoc analizinde 12 aylık omalizumab tedavisi almış olan 127 ağır alerjik astımlı hasta KRSvNP eşlik edip etmeme durumuna göre incelenmiş ve iki grubun yaş, cinsiyet, VKİ gibi bazal demografik özellikleri ile astım tanı süreleri astım alevlenme sayıları, AKT, FEV1 gibi bazal klinik özellikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (5). REDES çalışmasının post hoc analizinde de benzer şekilde KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupta bazal eozinofil düzeyi dışında anlamlı fark izlenmemiş, bazal eozinofil düzeyinin ise KRSvNP eşlik eden grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (34). MENSA-MUSCA çalışmalarının bir meta analizinde de benzer şekilde nazal polip eşlik eden ağır eozinofilik astımlı hastalarda bazal eozinofil düzeyleri nazal polip eşlik edenlerde daha yüksek saptanmıştır (35). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara korele olarak KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen ağır astımlıların bazal klinik ve demografik özellikleri benzerken KRSvNP eşlik eden grupta total periferik eozinofil düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Tiotiu ve arkadaşları, 6 ay süre ile omalizumab ile tedavi edilen KRSvNP'nin eşlik ettiği 24 ağır astımlı hastayı incelemiş ve hastaların AKT, FEV1 yüzdesi ve astım atak sayılarında anlamlı iyileşmeler görmüştür. Ayrıca total periferik eozinofil düzeyinde de anlamlı azalma olduğunu saptanmıştır (6). Clavenna ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada alerjik astıma nazal polip durumu belirtilmeksizin kronik rinosinüzit eşlik eden ve eşlik etmeyen hastalarda omalizumab tedavisi değerlendirilmiştir. Sadece kronik rinosinüzit eşlik eden grupta FEV1, FVC ve FEF25-75 değerlerinde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (31). PROXİMA çalışmasının post hoc analizinde ise astım ataklarında azalma, AKT ve FEV1 iyileşmesi benzer

bulunmuştur. Ancak bu üç parametrede de iyileşme görülen hasta oranı KRSvNP eşlik eden hastalarda sayısal olarak daha fazla bunlunmuştur (%35,7'ye karşı %23,0) (5).

Ağır astım tedavisinde mepolizumab ile yapılan çalışmalar incelendiğinde ülkemizde yapılan bir çalışmada KRSvNP eşlik eden16 eozinofilik ağır astımlı hastada 24 haftalık tedavi sonrası hastaların astım ataklarında anlamlı azalma, AKT'lerinde anlamlı artış olmasına karşılık FEV1 değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir (36). MENSA-MUSCA çalışmalarının post hoc analizinde ise mepolizumabın nazal polip eşlik etmeyenlere kıyasla (%49) nazal polip eşlik edenlerde (%80) atakları daha büyük oranda azalttığı saptanmıştır (35, 37, 38). Gibson ve arkadaşları da benzer şekilde mepolizumabın astımlı hastalarda atakları azaltma başarısının nazal polip eşlik edenlerde daha yüksek olduğunu saptamıştır. Bunun yanı sıra FEV1 düzeylerindeki iyileşme başarısının da nazal polipin eşlik ettiği grupta daha belirgin olduğunu izlemiştir [nazal polip eşlik eden ve eşlik etmeyen grupta sırasıyla FEV1 mL değişimi: 286,9 mL ve 27,1 mL (p: <0,001)] (39). Arismendi ve arkadaşlarının çalışmasında da KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen gruplar karşılaştırılmış ve her iki grupta da AKT, FEV1 düzeyleri ve astım ataklarında azalma izlenmiş, ataklardaki azalma KRSvNP eşlik eden grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (34). Yakın zamanda 811 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar eşlik eden komorbiditelerine göre alt gruplara ayrılarak analiz edilmiş ve Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) skorunda en büyük azalma KRSvNP eşlik eden grupta saptanmıştır. FEV1 düzeyindeki iyileşme de KRSvNP eşlik eden grupta eşlik etmeyenlere göre daha fazla saptanmıştır (40). 2023'de yayınlanan gerçek yaşam verisinde nazal polipin eşlik ettiği hastalarda omalizumab, mepolizumab ve benralizumab tedavi etkinlikleri karşılaştırılmış ve tüm biyolojik ajanlarla astım semptomları, FEV1 değerleri ile AKT skorlarında iyileşmeler görülmüştür. Benralizumabın atakları azaltma ve FEV1'i iyileştirme özelliği diğer iki biyolojik ajana üstün bulunmuştur. Fakat omalizumab veya mepolizumabın solunumsal parametreler üzerinde üstünlüğü saptanmamıştır (41). Bizim çalışmamızda da KRSvNP durumundan bağımsız olarak AKT, astım atak sayıları, FEV1 ve FEF25-75 değerlerinde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Ancak çalışmamızda KRSvNP eşlik eden grupta FEV1 düzeyindeki değişimler daha belirgin olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır [KRSvNP eşlik eden ve eşlik etmeyen grupta FEV1

değişim düzeyleri sırasıyla 356,60mL ve 166,80mL (p:0,074)]. Ayrıca çalışmamızda KRSvNP eşlik etme durumundan bağımsız olarak Tip 2 baskın fenotipte atakların azalma başarısının daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda KRSvNP eşlik eden grupta sadece tip 2 baskın fenotipte, KRSvNP eşlik etmeyen grupta ise sadece tip 2 baskın olmayan fenotipte total periferik eozinofil düzeyindeki azalma anlamlı derecede mepolizumab lehine saptanmıştır.

KRSvNP'nin eşlik ettiği ağır astımlı hastalarda biyolojik ajanlar sonrası nazal parametreleri inceleyen sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. 24 hastanın 6 aylık omalizumab tedavisi sonrası nazal semptomları (burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı ve koku kaybı) VAS ile değerlendirilmiş ve semptomların hepsinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Tedavi sonrası paranazal sinüs BT'lerindeki opasifikasyonlarda anlamlı derecede azalma olmuştur buna karşılık endoskopik nazal polip skorlarında iyileşme görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (6). Randomize kontrollü bir çalışmada da alerjik olma veya alerjik olmama durumuna göre nazal polipin eşlik ettiği astımlı hastalarda omalizumab tedavisi değerlendirilmiştir. Atopiden bağımsız olarak plaseboya kıyasla burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku kaybı şikâyetlerinde anlamlı iyileşmeler, atopiye bağlı olarak da 8. haftadan itibaren nazal endoskopi skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı azalmalar ve hastalarda total Lund MacKay skorlarında anlamlı gerileme görülmüştür (13). KRSvNP'nin eşlik ettiği 43 ağır astımlı hastanın mepolizumab tedavisi sonrası SNOT-22 skorları, nazal endoskopi skorları ve nazal semptomları (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yüzde basınç, kulakta dolgunluk ve koku kaybı) incelenmiş ve tüm parametrelerde anlamlı iyileşmeler görülmüştür (42). Biyolojik ajanların karşılaştırmalı analizinde omalizumab ile burun kaşıntısı ve hapşırık şikayetlerinde mepolizumaba kıyasla daha fazla iyileşme izlenmiştir. BT görüntülerinde omalizumab ve mepolizumab ile anlamlı iyileşme izlenmemiştir (41). Bu çalışmaları destekler nitelikte bizim çalışmamızda da her iki biyolojik ajanla SNOT-22 skorları ile burun akıntısı, geniz akıntısı, burun tıkanıklığı ve yüzde basınç hissi semptomlarında iyileşmeler görülmüştür. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında mepolizumab tedavisi ile koku kaybı semptomunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyileşme saptanmışken bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür (36). Çalışmamızın omalizumab kolunda ise koku kaybında

anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Çalışmamızda hastaların nazal endoskopi skorlarına ulaşılamadığı için bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmada incelediğimiz hastaların biyolojik ajanlar sonrası Lund MacKay BT skorlarında genel olarak iyileşmeler mevcutken bu iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ortalama tedavi süresi omalizumab alanlarda daha uzun olması nedeniyle tedavi öncesi paranazal BT'lerine ulaşmakta güçlük çekilmiştir. Bu nedenle 22 hastada tedavi sonrası Lund MacKay skorları değerlendirilememiştir. Ayrıca KRSvNP eşlik eden grupta omalizumab tedavisi alanların sayısı daha azdır. Bu sebepten dolayı çalışmamızda hastaların biyolojik ajanlara göre ve fenotiplere göre Lund MacKay skorlarındaki değişimler ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Ancak tip 2 baskın olma durumuna göre biyolojik etkinlik karşılaştırıldığında nazal skorlardaki iyileşme tip 2 baskın fenotipte anlamlı olmasa da mepolizumab lehineyken, tip 2 baskın olmayan fenotipte omalizumab lehine saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla KRSvNP eşlik eden ağır astım hastalarında biyolojik etkinliğin değerlendirildiği çalışmalarda tip 2 baskın olma durumu dikkate alınmamıştır.

KRSvNP'nin eşlik ettiği ağır astımlılarda hem omalizumab hem mepolizumab tedavi etkinliğini karşılaştıran sınırlı sayıda gerçek yaşam verisi vardır. Çalışmamızda KRSvNP eşlik eden ve etmeyen hastaların tip 2 baskın olan ve tip 2 baskın olmayan fenotiplerinde biyolojik ajanların hem solunumsal hem nazal parametreler üzerine etkisi incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası BT görüntüleri tek bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Bunlar çalışmamızın güçlü yanlarıdır. Ancak retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların nazal endoskopik skorları değerlendirilememiştir ve dış merkezlerde çekilmiş BT görüntülerine ulaşılamamıştır. Fenotiplere göre biyolojik etkinlik değerlendirilirken temel olarak tip 2 baskınlık durumu ele alınmış, fenotip alt gruplarına (NERD, küf duyarlı, sigara ilişkili, obezite ilişkili, atopi ilişkili KSRSvNP) düşen hasta sayısı az olduğundan bu gruplarda karşılaştırma yapılamamıştır.

6. SONUÇ

KRSvNP eşlik eden ağır astımlı hastalar daha fazla eozinofilik olma eğilimindedirler. Omalizumab ve mepolizumab tedavisinin her ikisi de KRSvNP eşlik etme durumundan bağımsız olarak atakları azaltırken astım kontrolünde ve FEV1'de iyileşme sağlar. FEV1'deki iyileşme anlamlı olmasa da KRSvNP eşlik eden ve mepolizumab kullanan hastalar lehinedir. Atakları azaltma başarısı ise Tip 2 baskın fenotipte anlamlı olarak mepolizumab tedavisi lehinedir. KRSvNP'li hastalarda biyolojik sonrası VAS ile değerlendirdiğimiz nazal semptom skorlarında (burun akıntısı, geniz akıntısı, burun tıkanıklığı ve yüzde basınç hissi) yaşam kalitesini değerlendirdiğimiz SNOT-22 skorunda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Koku skorundaki iyileşme ise sadece mepolizumab kolunda anlamlı çıkmıştır. Radyolojik olarak Lund MacKay skorlarında anlamlı düzelme saptanamamıştır. Tip 2 baskın fenotip bazalde VAS skorları ve Lund MAcKay skorları daha yüksek olan hastalardan oluşmaktadır. Biyolojik etkinlik karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı olmasa da tip 2 baskın fenotipteki nazal skorlardaki iyileşme mepolizumab lehineyken tip 2 baskın olmayan fenotipte omalizumab lehinedir. Bu konuda daha fazla hastayı içeren kafa kafaya karşılaştırmalı randomize kontollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention
2. Tay TR, Lee JW, Hew M. Diagnosis of severe asthma. Med J Aust. 2018 Jul 16;209(S2):S3-S10. doi: 10.5694/mja18.00125. PMID: 30453866.
3. Licari A, Castagnoli R, Denicolò CF, Rossini L, Marseglia A, Marseglia GL. The Nose and the Lung: United Airway Disease? Front Pediatr. 2017 Mar 3;5:44. doi: 10.3389/fped.2017.00044. PMID: 28316969; PMCID: PMC5334318.
4. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441637.
5. Heffler E, Saccheri F, Bartezaghi M, Canonica GW. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma with and without chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a PROXIMA study post hoc analysis. Clin Transl Allergy. 2020 Jun 26;10:25. doi: 10.1186/s13601-020-00330-1. PMID: 32607141; PMCID: PMC7318524.
6. Tiotiu A, Oster JP, Roux PR, Nguyen Thi PL, Peiffer G, Bonniaud P, Dalphin JC, de Blay F. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma and Nasal Polyposis: A Real-Life Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30(1):49-57. doi: 10.18176/jiaci.0391. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30931917.
7. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. Pol Arch Intern Med. 2022 Apr 28;132(4):16250. doi: 10.20452/pamw.16250. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35485651.
8. Çolak S, Çolak M, Mungan D. Astım ve nazal polipozis: Biyolojik tedaviler etkili mi? [Asthma and nasal polyposis: Are biological treatments effective?]. Tuberk Toraks. 2021 Jun;69(2):253-260. Turkish. doi: 10.5578/tt.20219816. PMID: 34256517.
9. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Feb;8(1):34-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f4178f. PMID: 18188015.
10. Bakakos A, Schleich F, Bakakos P. Biological Therapy of Severe Asthma and Nasal Polyps. J Pers Med. 2022 Jun 16;12(6):976. doi: 10.3390/jpm12060976. PMID: 35743760; PMCID: PMC9225008.
11. Tepetam FM, Özden Ş, Kılıç FK, Örçen C, Yakut T. Does NSAID exacerbated respiratory disease (N-ERD) accompanying severe asthma affect biological treatment response? Efficacy of omalizumab and mepolizumab in N-ERD. World Allergy Organ J. 2023 Sep 23;16(9):100817. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100817. PMID: 37771938; PMCID: PMC10522979.

12. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, Ono J, Ohta S, Ito I, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Ito J, Niimi A, Mishima M. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 May;110(5):387-8. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.024. Epub 2013 Feb 23. PMID: 23622013.
13. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):110-6.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23021878.
14. LiuMC, Keene ON, Yancey SW, Bratton DJ, Albers FC. Efficacy of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma and nasal polpys. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017, 139(2). doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.082.
15. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 May-Jun;6(3):1045-1047. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.038. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29501519; PMCID: PMC5997393.
16. Yilmaz İ. Eosinophilic asthma with chronic rhinosinusitis/nasal polyps and biologic agents. Tuberk Toraks. 2019 Dec;67(4):292-299. English. doi: 10.5578/tt.68953. PMID: 32050871.
17. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. Allergy Asthma Proc. 2019 Nov 1;40(6):385-388. doi: 10.2500/aap.2019.40.4253. PMID: 31690376.
18. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, Dratva J, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Kuenzli N, de Marco R, Omenaas E, Raherison C, Gómez Real F, Wjst M, Zemp E, Zureik M, Burney PG, Anto JM, Neukirch F. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. Thorax. 2012 Jul;67(7):625-31. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201249. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334535.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. 2013.
20. Tepetam, Fatma Merve. Algoritmalarla Astım, İmmünoloji ve Alerji Hastalarının Yönetiminde Poliklinik El Kitabı. 2023.
21. Göğüs Hastalıkları Tanı ve Tedavi El Kitabı. 2021.
22. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. Clin Sci (Lond). 2017 Jun 30;131(14):1723-1735. doi: 10.1042/CS20160253. PMID: 28667070.
23. Astım tanı ve tedavi rehberi 2020 güncellemesi. Türk Toraks Derneği
24. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. Immunol Rev. 2017 Jul;278(1):162-172. doi: 10.1111/imr.12557. PMID: 28658559.
25. Sarıoğlu, Nurhan. Biyolojik Ajanlar ve İmmün Modülatörler. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2020, s. 62-70.

26. Wytske J. Fokkens, Valerie J. Lund, Claire Hopkins, Peter W. Hellings, Robert Kern, Sietze Reitsma,. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology, 2020.
27. Soyyiğit, şadan. Kronik Rinosinüzit/Nazal Polipozis ve Eozinofilik Astım. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 2020, s. 80-90.
28. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. Am J Rhinol Allergy. 2022 Jan;36(1):135-141. doi: 10.1177/19458924211030486. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382434.
29. Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL Jr, Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Feb;150(2):305-11. doi: 10.1177/0194599813513881. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24301090; PMCID: PMC3986264.
30. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, Smith TL. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2017 Dec;7(12):1149-1155. doi: 10.1002/alr.22028. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29053911; PMCID: PMC5716928.
31. Clavenna MJ, Turner JH, Samuelson M, Tanner SB, Duncavage J, Chandra RK. Differential effect of omalizumab on pulmonary function in patients with allergic asthma with and without chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Proc. 2016 Jan-Feb;37(1):23-6. doi: 10.2500/aap.2016.37.3923. PMID: 26831843.
32. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, Sánchez Herrero MG; REDES Study Group. REal worlD Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. Drugs. 2021 Oct;81(15):1763-1774. doi: 10.1007/s40265-021-01597-9. Epub 2021 Sep 29. Erratum in: Drugs. 2021 Oct 21;: PMID: 34586602; PMCID: PMC8550660.
33. Loli-Ausejo D, Perdomo G, Mascaró B, Martínez-Olondris P, Sánchez-Fernández MC, Mullol J, Valero A, Arismendi E, Bobolea I. Mepolizumab for Treatment of Severe Eosinophilic Asthma: A 5-Year Real-World Experience. J Investig Allergol Clin Immunol. 2023 Jun 15;33(3):209-210. doi: 10.18176/jiaci.0898. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36820628.
34. Arismendi E, Cisneros C, Blanco-Aparicio M, Martínez-Moragón E, Quirce S, Bañas Conejero D, Moure AL, Sánchez-Herrero MG. REDES study: Mepolizumab is effective in patients with severe asthma and comorbid nasal polyps. J Investig Allergol Clin Immunol. 2023 Jun 8:0. doi: 10.18176/jiaci.0905. Epub ahead of print. PMID: 37294091.
35. Howarth P, Chupp G, Nelsen LM, Bradford ES, Bratton DJ, Smith SG, Albers FC, Brusselle G, Bachert C. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: A phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jun;145(6):1713-1715. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.002. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084443.

36. Yilmaz I, Türk M, Nazik Bahçecioğlu S, Tutar N, Gülmez 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 Apr 9;50(2):433-441. doi: 10.3906/sag-1912-62. PMID: 32093447; PMCID: PMC7164756.
37. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28395936.
38. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1777. PMID: 25199059.
39. Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, Bradford ES, Forshag M, Mallett SA, Yancey SW, Smith SG, Bel EH. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. Respir Res. 2021 Jun 7;22(1):171. doi: 10.1186/s12931-021-01746-4. PMID: 34098955; PMCID: PMC8182929.
40. Liu MC, Bagnasco D, Matucci A, Pilette C, Price RG, Maxwell AC, Alfonso-Cristancho R, Jakes RW, Lee JK, Howarth P. Mepolizumab in Patients With Severe Asthma and Comorbidities: 1-Year REALITI-A Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Jul 26:S2213-2198(23)00797-3. doi: 10.1016/j.jaip.2023.07.024. Epub ahead of print. PMID: 37507070.
41. Tiotiu A, Mendez-Brea P, Ioan I, Romero-Fernandez R, Oster JP, Hoang TC, Roux P, Ochoa-Gutierrez DC, Bonniaud P, de Blay F, Gonzalez-Barcala FJ. Real-Life Effectiveness of Benralizumab, Mepolizumab and Omalizumab in Severe Allergic Asthma Associated with Nasal Polyps. Clin Rev Allergy Immunol. 2023 Apr;64(2):179-192. doi: 10.1007/s12016-022-08938-w. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35420388.
42. Gallo S, Castelnuovo P, Spirito L, Feduzi M, Seccia V, Visca D, Spanevello A, Statuti E, Latorre M, Montuori C, Rizzi A, Boccabella C, Bonini M, De Corso E. Mepolizumab Improves Outcomes of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Severe Asthmatic Patients: A Multicentric Real-Life Study. J Pers Med. 2022 Aug 10;12(8):1304. doi: 10.3390/jpm12081304. PMID: 36013253; PMCID: PMC9409669.
43. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. Clin Otolaryngol. 2019 Jul;44(4):557-564. doi: 10.1111/coa.13332. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30891883.