



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**AĞIR ASTIMLI OLGULARDA OMALİZUMABIN
RETREATMENT OLARAK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge GENÇER TULUY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Arzu YORGANCIOĞLU

MANİSA, 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Arş. Gör. Dr. Müge Gençer Tuluy

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle bana hekim olmayı öğreten, sadece hoca değil ailemin bir parçası olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Arzu YORGANCIOĞLU, Prof. Dr. Pınar ÇELİK, Prof. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN, Doç. Dr. Yavuz HAVLUCU, Doç. Dr. Tuğba GÖKTALAY ve Dr. Öğretim Üyesi Deniz KIZILIRMAK’a

Asistanlık hayatımı güzelleştiren, her biri ayrı birer renk olan, sadece arkadaş değil bu süreç boyunca bana kardeş kadar yakın olan çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte benden desteklerini asla esirgemeyen, nöbetlerimi güzelleştiren, sıcaklık ve samimiyetlerini her zaman hissettiğim kıymetli hemşire arkadaşlarıma,

Yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, beraber keyifle çalıştığım kıymetli solunum fizyoterapistimize,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yardımımıza koşan sevgili sekreterlerimiz ve personellerimize,

Hayat boyu her zaman yanımda hissettiğim, sevgisi, sabrı ve yardımlarıyla sadece bu sürecimi değil, tüm hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Yavuz TULUY’a

Sevgi, sabır ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müge GENÇER TULUY

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AHQ: Asthma health questionnaire

ACE: Angiotensin converting enzyme

AKT: Astım kontrol testi

CD4: Cluster of differentiation 4

DNA: Deoksiribonükleik asit

FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptörü

FcεRII: Düşük afiniteli IgE reseptörü

FeNO: Fraksiyone ekshale nitrik oksit

FEV1: Forced expiratory volume 1

FVK: Forced vital capacity

GETE: Global evaluation of treatment effectiveness

GINA: Global initiative for asthma

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

IgE: İmmünglobulin E

IL: İnterlökin

INF: İnterferon

İKS: İnhale kortikosteroid

LABA: Long acting beta 2 agonist

LT: Lökotrien

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti

NO: Nitrik oksit

PEF: Peak expiratory flow

PG: Prostoglandin

RNA: Ribonükleik asit

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

SABA: Short acting beta 2 agonist

Th: T helper

TSLP: Timik stromal lenfopoietin

UAS: Ürtiker aktivite skoru

VK: Vital capacity



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER	iii
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. ÖZET	x
2. SUMMARY	xii
3. GİRİŞ.....	1
3.1.ASTIM TANIMI	1
3.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	1
3.3. RİSK FAKTÖRLERİ	1
3.3.1. Kişisel Risk Faktörleri.....	1
3.3.1.1. Genetik.....	1
3.3.1.2. Epigenetik	2
3.3.1.3. Obezite	2
3.3.1.4. Cinsiyet	3
3.3.2. Çevresel Risk Faktörleri.....	3
3.3.2.1. Allerjenler	3
3.3.2.2. Mikroorganizmalar ve Enfeksiyonlar	3
3.3.2.3. Mesleksel Etmenler.....	4
3.3.2.4. Sigara	4
3.3.2.5. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği	5
3.3.2.6. Beslenme.....	5
3.4. PATOFİZYOLOJİ.....	6
3.5. TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER	9
3.5.1. Astım Tanısında Kullanılan Solunum Fonksiyon Testleri.....	10
3.5.1.1. Spirometre:.....	10
3.5.1.2. Reverzibilite Testi:.....	11
3.5.1.2.1. Erken Reverzibilite Testi.....	11
3.5.1.2.2. Geç Reverzibilite Testi:.....	11
3.5.1.3. PEF Ölçümü:.....	11

3.5.1.4. Bronş Provakasyon Testi:	11
3.6. SINIFLAMA	11
3.6.1. Tip 2 Astım	13
3.6.1.1. Allerjik Astım	13
3.6.1.2. Eozinofilik Astım.....	13
3.6.2. Tip 2 Olmayan Astım.....	14
3.7. TEDAVİ	14
3.7.1. Kontrol Edici İlaçlar.....	14
3.7.1.1. İn hale Steroidler.....	14
3.7.1.2. İn hale Steroid-Uzun Etkili Beta 2 Agonist Fiks Kombinasyonu.....	14
3.7.1.3. Lökotrien Reseptör Antagonistleri.....	15
3.7.1.4. Uzun Etkili İn hale Antikolinerjikler	15
3.7.2. Semptom Giderici İlaçlar	15
3.7.3. Astımda Basamak Tedavisi.....	16
3.7.4. Ağır Astım Tedavisi	17
3.7.5. Astımda Biyolojik Ajan Tedavisi	20
3.7.6. Astımda Omalizumab Tedavisi.....	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	24
4.1.1. Total IgE Düzeyi	26
4.1.2. Astım Kontrol Testi	27
4.1.3. Solunum Fonksiyon Testi	27
4.1.4. İstatistiksel Değerlendirme	27
5. BULGULAR	28
6. TARTIŞMA	39
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
8. REFERANSLAR.....	51
9. EKLER.....	59
9.1. Ek-1	59
9.2. Ek-2	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Astım patogenezi, Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği. Türk Toraks Derneği.....	9
Şekil 2: Astım tanısı almış 12 yaş ve üstü olgularda başlangıç tedavisinin belirlenmesi, Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği. Türk Toraks Derneği.....	19
Şekil 3: Akış Diyagramı	26



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Astım Fenotipleri. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi, Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Türk Toraks Derneği.....	13
Tablo 2: Sosyodemografik özellikler	29
Tablo 3: Yeniden tedaviye başlama ile ilgili bulgular	30
Tablo 4: Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar	31
Tablo 5: Solunum fonksiyon testi verileri.....	32
Tablo 6: Hastaların AKT skorları, sistemik kortikosteroid, plansız doktor ziyareti, acil servis başvuru, hastane yatış ve astım atak sayıları.....	34
Tablo 7: Tedaviye bağlı görülen yan etkiler	37



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Astım Kontrol Testi.....	35
Grafik 2: Bir yıldaki astım atak sayısı	35
Grafik 3: Bir yıldaki sistemik kortikosteroid kullanmayı gerektiren astım atak sayısı	35
Grafik 4: Bir yıldaki sistemik kortikosteroid kullanım sayısı.....	36
Grafik 5: Bir yıldaki plansız doktor ziyareti sayısı.....	36
Grafik 6: Bir yıldaki acil servis başvuru sayısı.....	36
Grafik 7: Bir yıldaki hastane yatış sayısı.....	37



1. ÖZET

Ağır Astımlı Olgularda Omalizumabın Retreatment Olarak Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Giriş

Ağır astım, tedavideki güçlükler nedeniyle hasta ve hekim için; tedavi ve işgücü kaybına bağlı maliyetler nedeniyle de ülkelerin ekonomisi için ağır bir yük oluşturmaktadır. Ağır astımlı olgularda omalizumab tedavisi, son zamanlarda gittikçe daha fazla kullanılmaktadır . Omalizumab tedavisinin ağır astımlı hastalarda etkinliği birçok çalışmada gösterilmiş olsa da, omalizumab tedavisi kesilen ve daha sonra yeniden tedavi verilen durumlarda etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır.

Amaç

Omalizumab kullanmış ve herhangi bir nedenle tedaviyi bırakmış olan astım hastalarının bir kısmında takipte astım semptomları nüks etmektedir. Bu hastalarda omalizumab tedavisine tekrar başlanması gerekebilmektedir. Çalışmamızda, omalizumab tedavisi aldıktan sonra herhangi bir nedenle bırakan hastalarda tekrar başlanan tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya en az iki yıl omalizumab tedavisi almış, tedavinin başarılı olduğu gösterilmiş ve yeniden tedavide en az bir yıl omalizumab almış hastalar dahil edildi. Sosyodemografik verileri kaydedildi. Hastaların hem ilk tedavi öncesi ve sonrası, hem de yeniden tedavi öncesi ve sonrası astım ilaçları, solunum fonksiyon testleri, astım kontrol testi skorları ve bir yıldaki; astım atak, sistemik kortikosteroid kullanmayı gerektiren astım atak, sistemik kortikosteroid tedavi, plansız doktor ziyareti, acil servis başvurusu ve hastane yatış sayıları kaydedildi. İlk ve yeniden tedavi öncesi immunglobülin E (IgE) değerleri ve her iki tedavideki yan etkiler kaydedildi.

Bulgular

Çalışmamıza, ağır persistan astım tanısıyla toplam 36 hasta dahil edildi. Hastaların 27'si kadın, dokuzu erkek olmak üzere ortalama yaşları $53,3 \pm 9,7$ idi. En sık tedavi sonlandırma nedeni hasta isteğiydi. 26 hastada tedavi bu nedenle sonlandırıldı.

Yeniden tedaviye başlama süresi ortalama $16,5 \pm 10,1$ aydı. Yeniden tedavi sonrası hastaların astım kontrol testi puanı ve bir yıldaki; astım atak, sistemik kortikosteroid kullanmayı gerektiren astım atak, sistemik kortikosteroid tedavi, plansız doktor ziyareti, acil servis başvurusu ve hastane yatış sayısında istatistiksel açıdan anlamlı düşüş izlendi. ($p < 0,05$) Olguların yeniden tedavi dozları önceki tedavilerine göre daha düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olguların üçünde ilk tedaviye yanıt alınmasına karşın yeniden tedaviye yanıt alınamadı. Olgu bazlı bakıldığında bu üç olgunun da ilk tedaviye göre yeniden tedavi dozları daha düşüktü. Yan etki açısından bakıldığında hiçbir hastada ciddi yan etki görülmedi ve yan etkiler ilk tedavidekine benzerdi.

Tartışma ve Sonuç

Omalizumab tedavisine iyi yanıt veren birçok astım hastası, ilaç kesildikten sonra tekrar astım kontrolünü kaybetmektedir. Yeniden tedavinin etkinliği, güvenilirliği ve hasta seçme kriterleri bu hastalar için büyük önem arz etmektedir. Tedavi süresi ile ilgili bile bu kadar bilinmeyen olan bu ilaç için yeniden tedavi etkinliği çok güncel ve önemli bir konudur. Bizim çalışmamızda omalizumabın ağır astım hastalarında yeniden tedavide de etkin ve güvenilir olduğu görüldü. Çalışmamız, omalizumab yeniden tedavisi ile ilgili yapılacak daha çok olguyu içeren yeni çalışmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Astım, omalizumab, yeniden tedavi.

2. SUMMARY

Evaluation of the Efficacy of Omalizumab Retreatment in Severe Asthma

Introduction

Severe asthma creates a heavy burden for the economy of countries due to the costs associated with treatment and loss of labor for the patient and physician due to the difficulties in treatment. Omalizumab treatment in severe asthmatic patients is increasing recently. Although the efficacy of omalizumab treatment in patients with severe asthmatic patients has been demonstrated in many studies, the number of studies that are discontinued and then retreatment are low.

Aim

A proportion of asthma patients who used omalizumab and discontinued treatment for any reason have a recurrence of asthma symptoms at follow-up. In these patients, it may be necessary to restart omalizumab treatment. In our study, we aimed to evaluate the efficacy of omalizumab retreatment in patients who quit for any reason after receiving omalizumab treatment.

Patients and Methods

Patients who received omalizumab treatment for at least two years, the treatment was shown to be successful, and the patients who received omalizumab for at least one year in the second treatment were included in the study. Sociodemographic data were recorded. Asthma medications, pulmonary function tests, asthma control test scores of the patients both before and after the first treatment and before and after the second treatment; asthma attacks, asthma attacks requiring systemic corticosteroid use, systemic corticosteroid treatment, unplanned doctor visits, emergency room admissions and hospitalizations in a year were recorded. Immunoglobulin E (IgE) values before the first and second treatment and the side effects of both treatments were recorded.

Results

A total of 36 patients with a diagnosis of severe persistent asthma were included in our study. The mean age of the patients was 53.3 ± 9.7 , of which 27 were female and nine were male. The most common reason for discontinuing treatment was patient request. Treatment was terminated for this reason in 26 patients. The time to start treatment again was 16.5 ± 10.1 months. After retreatment, patients' asthma control test score and the number of asthma attacks, asthma attacks requiring systemic corticosteroid use, systemic corticosteroid treatment, unplanned doctor visits, emergency room admissions and hospitalizations in a year were evaluated. A statistically significant decrease was observed in. ($p < 0.05$) Although the retreatment doses of the cases were lower than the previous treatments, it was not statistically significant. Despite the response to the first treatment in three of the cases, there was no response to the retreatment. On a case-by-case basis, retreatment doses were lower in these three cases compared to the first treatment. In terms of side effects, no serious side effects were observed in any of the patients and the side effects were like those in the first treatment.

Discussion and Conclusion

Many asthma patients who respond well to omalizumab treatment lose control of their asthma again after the drug is stopped. The effectiveness, safety and patient selection criteria of retreatment are of great importance for these patients. The effectiveness of retreatment for this drug, which is so unknown even about the duration of treatment, is a very current and important issue. In our study, omalizumab was found to be effective and safe in retreatment in severe asthma patients. Our study will shed light on new studies involving more cases to be conducted on omalizumab retreatment.

Key Words: Asthma, omalizumab, retreatment

3. GİRİŞ

3.1.ASTIM TANIMI

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır¹. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, hışıltı gibi semptomlar görülmektedir. Bazı uyaranlara karşı bronşlarda aşırı duyarlılık oluşmaktadır. Bronş aşırı duyarlılığı, farklı uyaranlara karşı bronşlarda meydana gelen aşırı bronkokonstrüksiyonu ifade eder. Bu aşırı duyarlılık sonucunda kronik havayolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesi gelişir. Bronş düz kaslarının kasılması sonucu oluşan ekspiratuar obstrüksiyon mevcuttur². Reversibl havayolu obstrüksiyonunun görüldüğü bu hastalıkta, semptomların mevsimsel ve gün içi değişkenlik göstermesi ve tekrarlayıcı olması belirgin özellikleridir. Hava kirliliği, egzersiz, sigara dumanı, obezite, alerjenler, viral enfeksiyonlar gibi birçok tetikleyici mevcuttur².

3.2. EPİDEMİYOLOJİ

Astım, dünya genelinde yaklaşık olarak 300 milyon insanda görülmektedir¹. Çok sayıda insanı etkilemekte olan bu hastalık genetik ve çevresel farklılıklar nedeniyle coğrafi olarak heterojen bir yayılıma sahiptir¹. Tüm dünyaya bakıldığında nüfusun % 4'ünde görülmektedir³. Bazı ülkelerde % 1 sıklıkta görülmekte olup bu oran % 18'e kadar çıkmaktadır⁴. Astım sıklığı global dünyada gün geçtikçe artmaktadır². Her yaştan insanı etkileyen bu hastalık erişkin dönemde kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Amerika'da her yıl astım nedeniyle toplamda 25 milyon iş veya eğitim günü kaybı yaşanmaktadır³.

3.3. RİSK FAKTÖRLERİ

3.3.1. Kişisel Risk Faktörleri

3.3.1.1. Genetik

Astımda genetik geçişin % 35 ile % 95 arasında değiştiği düşünülmektedir⁵. Anne veya babadan bir tanesinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme ihtimali % 25'tir. Anne ve babanın her ikisinin astımlı olması durumunda ise bu riskin % 50'ye yükselebileceği bilinmektedir⁶.

Çok faktörlü ve poligenik bir hastalık olan astımda tek bir gendeki bozukluk değil, birden fazla gende oluşan mutasyonlar görülmesi beklenmektedir⁶. Örneğin; Timik stromal lenfopoietin (TSLP), interlökin 33 (IL33), ve IL1RL1 genlerindeki varyasyonlar, atopik fenotip, alerjik hastalık, eozinofil ve total IgE sayıları ile ilişkili bulunmuştur⁵. 17q21 lokusundaki tek nukleotid polimorfizmlerinin atopi ile olmasa da çocukluk çağı astımı ile alakalı olduğu gösterilmiştir⁵. Astım etiyolojisinde rol alan bunun gibi birçok genetik varyasyondan söz edilmektedir.

Astımın tek bir gendeki bozukluğa değil, birden çok gende birden meydana gelen varyasyonlarla alakalı olması hastalığın fenotipinin de karmaşılaşmasına sebep olmaktadır⁶. Bu durum hem tanının hem de tedavinin zorlaşmasına yol açmaktadır.

3.1.1.2. Epigenetik

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisinde doğrudan değişiklik meydana getirmeksizin fenotipte meydana gelen kalıtsal değişikliklerdir. Histon asetilasyonu, fosforilasyonu, anormal mikro RNA ekspresyonu, DNA metilasyonu gibi mekanizmalarla oluşan düzenlemeleri içerir⁷. Bu değişiklikler bazı kalıtsal hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır.

Hava kirliliği, sigara içimi, ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, inflamasyon ve hücre metabolizması değişiklikleri epigenetik değişikliklere yol açarak astım gelişimine yol açmaktadır⁸.

3.1.1.3. Obezite

Obezite, astım gelişmesinde major risk faktörlerindendir. Obez, özellikle de beden kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde olan hastalarda astım görülme riski artmıştır¹. Obez hastalarda astımla ilgili bir diğer sorun ise bu hastalarda daha ağır seyretmesi ve tedaviye yanıtın zorlaşabilmesidir⁹.

Hallstrand ve arkadaşlarının 1001 monozigotik ve 383 dizigotik aynı cinsiyetten Amerikan ikiz çiftlerinin genetik analizlerini yaptıkları çalışmalarında obezite genetik bileşeninin % 8'inin astımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁰. Astımla obezite arasındaki ilişki kadınlarda erkeklerden daha güçlü bulunmuştur¹¹.

Obezite ayrıca çocukluk çağı astımının erişkinlikte devam etmesindeki etmenlerden biridir¹².

3.1.1.4. Cinsiyet

13 yaş altında astım, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte iken, erişkinlerde astım görülme oranı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir¹³. Erişkin yaşa gelindiğinde yaşanan bu dönüşümün kadınların sağlık hizmetlerine erişiminin, beslenme şekillerinin erkeklere göre farklı olmasına ve hormonal farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir⁴. Kadınlarda erkeklere göre artmış olan astımla ilişkili herhangi bir nedene bağlı hastane yatışı sıklığı menapoz döneminde azalmaktadır¹.

3.3.2. Çevresel Risk Faktörleri

3.3.2.1. Allerjenler

Allerjenlere karşı duyarlanma astım gelişimi için önemli risk faktörlerindendir. Astım gelişiminde önemli olduğu bilinen iç ortam allerjenleri, ev tozu akarları, fare, küf mantarları, kedi-köpek gibi ev hayvaları, hamam böceği olup; dış ortam allerjenleri ise küf mantarları ve polenlerdir. Allerjene maruz kalınması durumunda astım gelişme riskini belirleyen faktörlerin; maruziyetin süresi, maruz kalınan madde, maddenin dozu, bireyin genetik yapısı ve yaşı olduğu düşünülmektedir¹.

3.3.2.2. Mikroorganizmalar ve Enfeksiyonlar

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar astım gelişiminde önemli patojenlerdir¹⁴. Erken dönemde gelişen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının çocukta hırıltı ve astım gelişiminde etken olduğu gösterilmiştir¹⁵. Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonuna en çok neden olan virüsler; respiratuar sinsityal virüs (RSV), rinovirus, coronavirus, bocavirus, human metapneumovirus, influenza, parainfluenza ve adenoviruslardır¹⁶.

Bir makalede yazarlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonların astıma yol açma mekanizmalarının patogeneğinde; atopik duyarlanma, bozulmuş havayolu ve sistemik duyarlılık ve değişen havayolu fonksiyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir¹⁷.

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların yanısıra fungal enfeksiyonlar ve mikrobiyomlar da astım gelişiminde önemli patojenlerdir¹. Aspergillus gibi bazı mantarların hava yolunda meydana getirdikleri enfeksiyon sonucu yüksek allerjen yükü astımın ağırlaşma riskini artırabilmektedir¹.

Astım ve mikroorganizmaların arasındaki ilişki ile ilgili başka bir hipotez de hijyen hipotezidir. Hijyen hipotezi erken çocukluk çağında daha az efeksiyon geçiren çocuklarda allerjik hadiselerin görülme ihtimalinin artacağını öne sürmektedir. Sanayileşmiş, gelişmiş, hijyen kurallarının daha çok uygulandığı ve antibiyotik kullanımının artmış olduğu ülkelerde mikroorganizmalara daha az maruziyetin allerjik hastalık gelişme ihtimalini artıracığı öne sürülmektedir^{1,14}.

3.3.2.3. Mesleksel Etmenler

Mesleki astım özellikle endüstrileşmiş ülkelerde önemli sağlık sorunlarından. Endüstrileşmiş ülkelerde astım etiyolojisinde % 2 ile % 15 arasında değişen oranlarda yer almaktadır¹⁸.

Mesleki duyarlılaştırıcılar, spesifik IgE yoluyla allerjik reaksiyonlara neden olan ve sıklıkla yüksek molekül ağırlıklı ajanlardır¹⁹. Bu duyarlılaştırıcılar bir kez çok yüksek dozda maruz kalmakla astıma neden olabileceği gibi, tekrarlayan ancak düşük dozlarda gerçekleşen maruziyetler de mesleksel astıma neden olabilmektedir.

Mesleki astıma yol açabilecek çok sayıda madde tespit edilmiştir. Odun tozları, tahıl tozları, kına, formaldehit, izosiyanatlar, dezenfektanlar, platinum tozları, depo akarları bunlardan sadece örnek verilebilecek birkaçıdır¹.

Erken tanı mesleksel maruziyetle ilişkili astımda çok önemlidir. Ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve şikayetlerin işyeriyle bağlantısının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Temel tedavi maruziyetten uzaklaşmaktır.

3.3.2.4. Sigara

Sigara içimi, kadınlarda başta olmak üzere astım gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür¹⁴. Embriyonel dönemin herhangi bir zamanında sigara dumanına maruz kalma, maruz kalınan zamana göre akciğer gelişimini değişen şekillerde etkileyebilmektedir.

Hışiltı, prenatal dönemde ve erken çocukluk döneminde sigaraya maruz kalma ile ilişkili bulunmuştur²⁰. Erken dönemde çocuklarda görülen hışiltı ise ileriki dönemde görülebilecek hava yolu duyarlılığı, astım, azalmış solunum fonksiyonu, atopi ve hışiltının önemli predispozanlarından²¹. Gebelikte sigara içen kadınların çocuklarında astım görülme riski artmaktadır²².

Sigara içen astımlılarda tedavi genelde sigara içmeyenlere kıyasla daha zordur. Astım ve sigaranın her ikisinin de geri dönüşümsüz havayolu kısıtlılığı açısından birer risk faktörü olduğu düşünüldüğünde sigara içen bir hastanın semptomları ağırlaşabilecek, daha sık hastane başvurusuna ihtiyaç duyacak ve semptomlarının kontrol altına alınması zorlaşacaktır¹.

3.3.2.5. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği birçok hastalığın etiyolojisinde yer aldığı gibi, astım için de önemli risk faktörlerindendir. Hava kirliliği astım semptomlarının ortaya çıkmasına ve ağırlaşmasına sebep olduğu gibi, yeni astım vakalarının ortaya çıkmasına da neden olmaktadır^{23,24}.

Havayolu epitel hücrelerinde sıkı bağlantılar mevcuttur. Bu hüclereleler mukus salgılar, antioksidan ajanları içerir. Hava kirliliğinin yol açtığı patojenlerle temastan sonra havayolu epiteli bütünlüğü bozulur, birtakım reseptörlerin uyarılması ile nükleer faktör kappa B aktive olur ve proinflatuar sitokinler salgılanır²⁵.

İç ortam hava kirliliğinde en çok sorumlu maddeler; haşereleler, küf, radon, poliaromatik hidrokarbon, karbonmonoksit, geçici organik bileşikler, formaldehit, ozon, biyolojik ajalar, azot oksitler, sigara dumanı ve biyomass gibi maddelerdir²⁶. Dış ortam için pek mümkün olmasa da iç ortam şartlarını değiştirmek bireysel olarak mümkündür.

Kentleşmenin çoğalması ile artan dış ortam hava kirliliği de astım için önemli bir risk faktörü olup sadece dış ortam hava kirliliğine değil aynı zamanda havalandırılan ortamlarda iç ortam hava kirliliğine de neden olmaktadır. Dış ortam hava kirliliğine neden olan maddeler ise kükürt dioksit, ozon, çeşitli büyüklükteki partiküler maddeler ve azot dioksit gibi maddelerden oluşmaktadır²⁷.

3.3.2.6. Beslenme

Gün geçtikçe değişen beslenme alışkanlıkları, dünyadaki astım ve atopi insidansını da belirlemektedir. Bir hipotezde antioksidanlardan fakirleşmiş beslenmenin astım insidansında artışa neden olduğunu belirtilmiştir²⁸.

Diyetle alınan yağ çeşidinin de astım gelişiminde etkisinin olduğuna dair görüşler mevcuttur. Bir hipoteze göre diyetteki çoklu doymamış yağ asitleri

prostaglandin E2 (PGE2) üretimini artırarak, T helper 2 (Th2) artışına ve bu yolla da IgE miktarındaki artışa ve bu da astım gelişiminde artışa yol açar. Eikosapentaenoik asitteki artış ise bu etkinin tersine bir etki yapar²⁹.

Gebelikte annenin obez olması çocukta astım ve hışılı riskini artıran faktörlerdendir.³⁰ Obezite inflamasyonu arttıran bir durumdur. Obez annelerin kanlarında leptin miktarının artmış olduğu ve bu artışın kordon kanında da görüldüğü gösterilmiştir. Bu proinflamatuvar adipokinin kordon kanında artmış olmasının astım gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir³¹.

Astım gelişiminde anne sütünün koruyuculuğu ile ilgili de birçok araştırma yapılmaktadır. Anne sütü ile beslenen çocuklarda, soya sütü ve inek sütü ile hazırlanmış mamalarla beslenen çocuklara göre daha az hışılı solunum görüldüğü gösterilmiştir³².

3.4. PATOFİZYOLOJİ

Astım; hem genetik, hem de çevresel faktörlerin etiyolojisinde yer aldığı kronik, genellikle geri dönüşümlü obstruksiyonlarla karakterize bir solunum yolu hastalığıdır. Gerek genetiği, gerek patofizyolojisi ve kliniği, gerekse tedavi modaliteleri açısından oldukça heterojen yapıya sahip bir hastalıktır.

Astımda meydana gelen obstruksiyondan kronik inflamasyon sorumludur. Eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, CD4 T lenfositler, nötrofiller bu inflamasyonda baş rolde yer alır. Kronik havayolu inflamasyonu; artan mukus salgısı, havayolunda ödem ve havayolu yeniden şekillenmesine neden olur. Bu süreçte subepitelyal fibrozis, anjiyogeneziste ve düz kas kütlesinde artış ve yapısal değişiklikler meydana gelir³³.

Sigara dumanı, ev içi ve ev dışı ortam kirleticileri, viral enfeksiyonlar, diyetle alınan ürünler, mesleki sebeplerle maruz kalınan birçok madde astım açısından risk faktörüdür. Bu etkenlere maruz kalan bazı bireylerde farklılaşan Th2 hücreleri, kişinin bu maddelere karşı duyarlanmasına sebep olur ve tekrarlayan maruziyetler sonrasında akut ve kronik inflamasyonun oluşmasına ve astım semptomlarının meydana gelmesine sebep olur.

Astımda en temel mekanizma havayolu aşırı duyarlılığıdır. Normal şartlarda herhangi bir zarar vermesi beklenmeyen bir etmenle uyarı sonrasında havayollarında

düz kas kontraksiyonu meydana gelir. Bu düz kas kontraksiyonu sonucu farklı çaptaki havayollarında farklı derecelerde obstruksiyon geliştiği görülür¹.

Astımda temel biyomarkerlar eozinofiller, nötrofiller, IgE, fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO), lökotrienler ve periostindir³³. Bu biyomarkerların dışında birçok yeni biyomarkerlarla ilişkili çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Yaşamın erken döneminde birçok değişken faktöre bağlı olarak Th1 ve Th2 arasındaki denge değişebilmektedir. Herhangi bir nedene bağlı olarak Th1'in baskılanıp baskın sitokinin Th2 olması durumunda astım ve bunun gibi diğer allerjik hastalıkların ortaya çıkma ihtimali artmaktadır³⁴. Buna göre çocukluk çağında daha çok enfeksiyon geçiren veya daha az antibiyotik kullanan çocuklarda astımın daha az görülmesi beklenmektedir³⁴.

Bronş duvarındaki epitel hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar tarafından alınıp Th0 lenfositlere sunulan antijen ortamda interlökin 12 (IL12), interferon (INF) gama baskın olması durumunda, Th0 lenfositlerin Th1 lenfositlere dönüşmesine sebep olur. Bu da gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesinde rol oynar. Eğer ortamda IL4 baskın ise, Th0 lenfositler Th2 lenfositlere dönüşür ve bu da allerjik inflamasyon kaskadını başlatır. Th2 hücreleri interlökin 3 (IL3), interlökin 4 (IL4), interlökin 5 (IL5), interlökin 6 (IL6), interlökin 13 (IL13), interlökin 16 (IL16), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) salınımını sağlar. IL3 mast hücrelerinin, IL5 eozinofillerin aktive olmasını sağlar. IL4 ise IgE üretilmesini sağlar. Ayrıca bellek hücreleri aracılığıyla bu immun yanıtın kalıcılığı ve aktarılması da sağlanmış olur.

IgE molekülünün yüksek afiniteli ve düşük afiniteli olmak üzere iki tip reseptörü bulunmaktadır. Yüksek afiniteli reseptörü (FceRI) dendritik hücre, bazofil, makrofaj ve monositlerde, düşük afiniteli reseptörü ise (FceRII), epitel hücreleri, eozinofil ve lenfositlerde bulunmaktadır. FceRI reseptörü, allerjene çapraz bağlarla bağlanmış olan IgE'nin kendisine bağlanıp, mast hücreleri ve bazofillerden degranülasyonun gerçekleşmesine neden olan reseptördür.

Eozinofilik yanıtın baskın olduğu, Th2 sitokinlerle ilişkili astım olan tip 2 astım patofizyolojisi uzunca bir süre astımda temel patofizyolojik mekanizma olarak

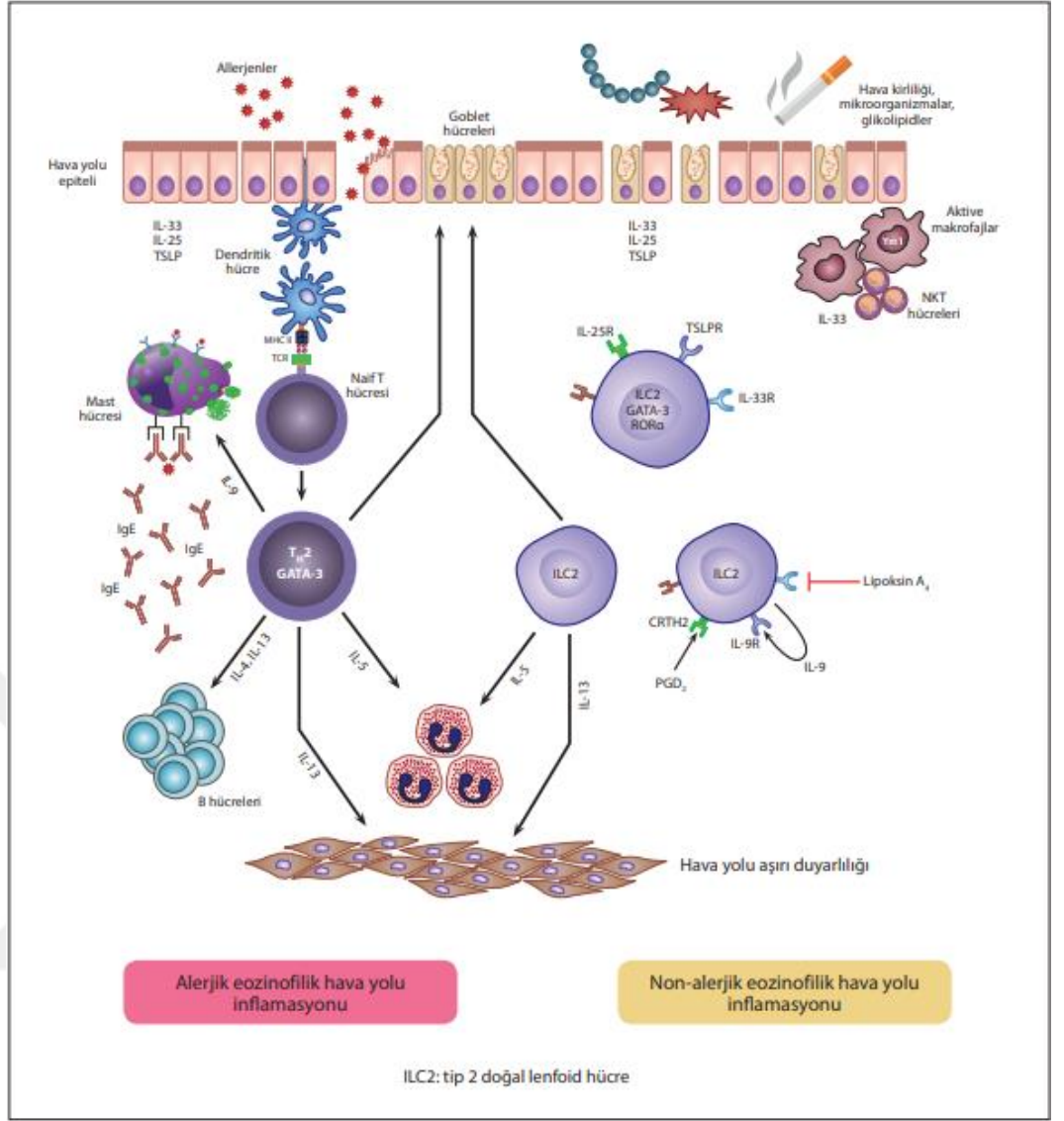
görülmüştür. Ancak son zamanlarda eozinofilinin baskın olmadığı, granulositten zengin astım çeşidi olan tip 2 olmayan astım da sınıflamaya girmiştir¹.

Tip 2 allerjik astımda havayollarına giren allerjen, dendritik hücreler tarafından tanınıp sekonder lenfoid organlardaki naif T hücrelerine sunulur. Bu sunum üzerine follikuler T hücreleri veya Th2 hücrelerine dönüşüm gerçekleşir. Oluşan bu follikuler T hücreleri IgE üretmek üzere B lenfositleri uyarır. Üretilmiş olan allerjen spesifik IgE mast hücre yüzeyinde bulunan FcEpsilonRI reseptörüne bağlanır ve allerjenle spesifik IgE'nin mast hücre yüzeyine bağlanmasının bir sonucu olarak mast hücrelerinden lökotrien B4 (LTB4) ve prostoglandin D2 (PGD2) salgılanır (Şekil 1)¹.

Non allerjik tip 2 astımda havayoluna temas eden allerjenler, havayolunun bütünlüğüne zarar vererek, interlökin 33 (IL33), TSLP gibi bazı mediyatörlerin salınması ve sitokinlerden oluşan çeşitli yolakları aktive etmeleriyle eozinofillerin artışına yol açar. Bu da klasik astım semptomlarının başlamasına neden olur (Şekil 1)¹.

Tip 2 olmayan astım ise tip 2 astıma göre biraz daha karmaşıktır. Paucigranülositik ve nötrofilik alt tipleri mevcuttur. IL6, IL17, Th1, Th17 gibi sitokinler bu astım alt tipinin patogenezinde rol alan sitokinlerdir³⁵. Net bir numerik kriter olmasa da nötrofilik astım balgamdaki nötrofilinin %50'nin üstünde olması durumunu ifade eder³⁶. Paucigranülositik astımda ise balgamda eozinofil veya nötrofil yüksekliği bulunmamaktadır³⁵. Tip 2 olmayan astım; geç başlangıçlı, steroid dirençli gastroözofageal reflü hastalığının eşlik ettiği veya obez hastalarda daha çok alakalı olan astım çeşididir. Bakteriyel enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği gibi etmenler havayolunda oluşan nötrofilik reaksiyon için önemli etmenlerdir³⁵.

Eozinofilik, nötrofilik, paucigranülositik yolların hepsinde ortak sonuç, havayolu aşırı duyarlılığı, mukus hiper sekresyonu, bronkokonstrüksiyon ve bunların klinik görünümü olan nefes darlığı, hışıltı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı gibi semptomlardır.



IL:İnterlökin, TSLP: Timik stromal lenfopietin, MHC: Major histocompatibility complex,

PG: Prostaglandin, NK: Natural killer

Şekil 1: Astım patogenezi, Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Türk Toraks Derneği¹

3.5. TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Astım tanısı; anamnez, fizik muayene ve solunum fonksiyon testleri ile konulmaktadır. Herhangi başka bir nedenle açıklanamayan nefes darlığı, göğüs ağrısı, hırıltı, öksürük gibi solunumsal semptomlar, bu semptomların nöbetler halinde olması ve özellikle gece ve sabaha karşı artması ve kortikosteroid ve/veya inhale beta 2 agonistle semptomların düzelmesi astım açısından tipik klinik bulgulardır². Ayrıca solunumsal semptomların yanısıra alerji ve alerjik rinit öyküsünün bulunması astımı

destekleyici özelliklerdir. Aile öyküsü, ailede astım veya atopik hastalıkların bulunması da astım açısından önemlidir¹.

Astım kliniği hastadan hastaya değişir. Hafif bir astım atağından, ölümle sonuçlanan bir atağa kadar geniş spektrumlu bir klinik sonuca sahiptir². Solunumsal semptomlar kendiliğinden düzelebileceği gibi, bronkodilatör ve/veya antiinflamatuvar tedaviye gereksinim gösterebilir¹. Değişken astım semptomları bir süre sonra persistan hale gelebilir¹.

Astımda fizik muayene mevsimsel farklılık gösterir. Atak döneminde olmayan bir astım hastasında fizik muayene tamamen normal olabilir. Atak döneminde solunumsal muayenede en çok karşılaşılan bulgu ise her iki hemitoraksta bilateral işitilen ronküslerdir. Astımlı hastalarda hışıltı duyulabilir. Eğer solunum sesleri ileri derecede azalmışsa sessiz akciğer bulgusu alınabilir. Fizik muayene esnasında derin inspiryum sonrası görülen öksürük astım için tipiktir. Semptomatik olmayan dönemlerde fizik muayene bulgusu olmayabilir¹.

Değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi için solunumsal testlere ihtiyaç vardır². Bronş provakasyon testi, bronkodilatör sonrası reversibilite testi, PEFmetre takibi astım tanısından kullanılan solunum fonksiyon testleridir. Bu solunum testleri, hem astım tanısının koyulmasında, hem ağırlığın saptanmasında ve tedaviye verilen cevabın izlenmesinde kullanılmaktadır.

3.5.1. Astım Tanısında Kullanılan Solunum Fonksiyon Testleri

3.5.1.1. Spirometre:

Astım tanısında spirometre, ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığını göstermek için forced expiratory volume 1 (FEV1) ve forced vital capacity (FVK) ölçümünde kullanılır. FEV1/FVK'nin azalması hava akımı kısıtlılığını gösterir. Astımda havayolu obstruksiyonu mevsimsel veya gün içi değişiklikler gösterebildiğinden FEV1/FVK ölçümü normal olabilir. İleri havayolu obstruksiyonu durumunda FVK değerinde görüleceğinden FEV1/FVK normal bulunabilir¹.

3.5.1.2. Reverzibilite Testi:

3.5.1.2.1. Erken Reverzibilite Testi: 100-200 mcg salbutamol veya eşdeğer dozda inhale bronkodilatör solunmasından 10-15 dakika sonra FEV1 değerinde %12 veya 200 ml artış olması durumunda reverzibilite testi pozitif kabul edilir.

3.5.1.2.2. Geç Reverzibilite Testi: 15 gün boyunca verilen oral steroid veya 1-2 ay boyunca verilen inhale steroid sonrasında FEV1 değerinde bazale göre 200 ml veya %12 artış olması durumunda geç reverzibilite testi pozitif kabul edilir.

3.5.1.3. PEF Ölçümü:

Taşınabilir bir cihaz olan PEFmetre ile iki hafta süreyle günde iki kez yapılan peak expiratory flow (PEF) ölçümüne dayanan bir testtir. İlk ölçüm hasta sabah kalktığı anda bronkodilatör ilacını kullanmadan önce, diğer ölçüm ise akşam bronkodilatör ilacını kullandıktan sonra yapılmaktadır. Gün içerisinde en yüksek ve en düşük PEF arasındaki fark iki hafta boyunca ölçüm yapılan günlerin çoğunda % 10'dan fazla ise PEF değişkenliği pozitif kabul edilir¹.

3.5.1.4. Bronş Provokasyon Testi:

Metakolin veya histamin ile provokasyon sonrası ölçülen FEV1 değerinin, öncesi FEV1 değerine göre %20 veya daha fazla düşmesi durumunda veya standardize hiperventilasyon, hipertonic salin veya mannitol sonrasında % 15 veya daha fazla düşme olması durumunda bronş provokasyon testi pozitif olarak saptanır.

3.6. SINIFLAMA

İlk astım kılavuzları; Dünya Sağlık Örgütü, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü işbirliğiyle 1993 yılında global initiative for asthma (GINA) çalıştayında hazırlanıp 1995 yılında yayımlandı². Şu an astım tanı ve tedavisi için dünyada birçok rehber bulunmaktadır. Güncel rehberlerde astım sınıflaması yapılırken astım kontrolüne, yani astım semptomlarını tedavi etmek için kullanılan tedavi basamaklarına odaklanılmaktadır. FEV1 değeri ile astım semptomları arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir². Bu da astım sınıflaması yapılırken FEV1 değerinin tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. Gece semptomu olup olmaması, varsa sıklığı, gündüz semptomlarının sıklığı, kurtarıcı ilaç gereksinimi olup olmaması, astım semptomlarının hastanın yaşamını etkileyip etkilememesi, FEV1 değeri ve astım

semptomlarının kontrolü için almakta olduğu tedavi basamağı hastanın astım tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Almakta olduğu tedavinin yoğunluğuna göre de astım ağırlığının düzeyinden söz etmek mümkün olmaktadır. Astım ağırlığını belirlemek için öncelikle yanlış teknikle ilaç kullanımı; obezite, laringofaringeal reflü gibi komorbiditeler; beta bloker veya ACE inhibitörü gibi astım semptomlarını artırıcı ilaç kullanımı; yanlış astım tanı ihtimali gibi faktörlerin ortadan kaldırılmış olması gerekmektedir. Aksi takdirde astım ağırlığını belirlemek güçleşecektir.

Güncel rehberlerde astım sınıflaması, hastanın almakta olduğu ve en az üç ay boyunca hastanın stabil kalmasını sağlayan tedavi basamağına göre yapılır. Bu sınıflamaya göre düşük doz inhale kortikosteroid veya lökotrien antagonisti ile astım kontrol altına alındıysa ‘hafif astım’, düşük doz inhale kortikosteroid+uzun etkili beta agonist ile kontrol altına alındıysa ‘orta astım’, orta- yüksek doz  KS-LABA ve beraberinde lökotrien antagonisti, biyolojik ajan, oral kortikosteroid, inhale antikolinergik gereksinimi var ve bazı durumlarda bu tedavilere bile yanıt vermediyse ‘ağır astım’ olarak gruplandırılmaktadır¹.

Bir başka astım sınıflaması ise fenotip ve endotipe göre yapılmaktadır. Fenotip, canlının sahip olduğu kalıtsal özelliklerin dış dünya ile etkileşim sonrasında ortaya çıkan görünümdür. Astımı fenotiplerine göre gruplarken patofizyolojisine, klinik özelliklerine ve tetikleyici tipine göre ayırım yapılır¹. Fenotiplerine göre astımı gruplamak, oldukça heterojen seyreden bu hastalık için kişiye özel tedavinin şekillenmesine olanak verir. Bu da astım tedavisinde başarı şansını artırır. Fenotiplerine göre astım sınıflaması tablo 1’de gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Astım Fenotipleri. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi, Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Türk Toraks Derneği

Fenotip	Alt Gruplar
Tetikleyici ilişkili Fenotipler	Meslek astımı
	Sigara, hava kirliliği ile tetiklenen astım
	Egzersiz ile tetiklenen astım
	Aspirine duyarlı astım
	Obezite astımı
	Premenstrüel astım
Semptomlara göre Fenotipler	Öksürükle seyreden astım
	Persistan hava akımı kısıtlaması ile seyreden astım
	Sık atakla seyreden astım
	Geç başlangıçlı astım
	Erken başlangıçlı astım
Biyobelirteçlere Göre Fenotipler	Tip 2 astım
	1.Eozinofilik astım
	2.Allerjik astım
	Tip 2 olmayan astım
	1.Nötrofilik astım
	2.Granülositten fakir astım

Endotip ise hastalığın kliniğini oluşturan, hücresel düzeyde mekanizmaları, yani patofizyolojiyi ifade eder. Yine hastalığı ve hastalığın alt grubunun endotipini anlamak, patofizyolojiyi anlamayı, böylece doğru tedavi modalitesini geliştirmeyi sağlar³⁷.

3.6.1. Tip 2 Astım

3.6.1.1. Allerjik Astım

Tanısı en kolay koyulabilen astım alt tipidir. Genelde ailede veya hastanın kendisinde allerjik rinit, egzama veya allerji öyküsü vardır. Kortikosteroid tedavisine genelde iyi yanıt verir. Bu astım alt tipinde indükte balgam örneğinde, periferik kan örneğinde veya bronş biyopsisinde artmış eozinofil mevcuttur³⁸.

3.6.1.2. Eozinofilik Astım

Tip 2 astımın bu alt tipinde indükte balgam, periferik kan veya bronş biyopsisinde eozinofil yüksekliği görülür³⁸. Artmış astım şiddeti ve kortikosteroid tedavisine direnç görülebilir. Geç başlangıçlı astım şeklinde ortaya çıkabilir.

3.6.2. Tip 2 Olmayan Astım

Alerjik olmayan, eozinofili bulunmayan astım tipini ifade eder. Paucigranülositik veya nötrofilik hücre hakimiyeti görülebilir¹. IL6, IL17, Th1, Th17 gibi sitokinler bu astım alt tipinin patogeneğinde rol alan sitokinlerdir³⁵. Tip 2 olmayan astım; geç başlangıçlı, steroid dirençli, gastroözofageal reflü hastalığının eşlik ettiği veya obez hastalarda daha çok ilişkili olan astım çeşididir.

3.7. TEDAVİ

Astım tedavisinde amaç astım kontrolünü sağlamaktır. Mümkün olan en düşük doz ve sayıda ilaçla; alevlenmelerin önlenmesi, gündüz ve gece semptomlarının ve kurtarıcı ajan tedavisine olan gereksinimin en aza indirilmesi ve hastanın günlük hayatta, iş hayatında yapması gereken aktivitelerden geri kalmaması astım tedavisinin amacıdır². Astım tedavisi eğitim, yaşam tarzı ve ilaç kombinasyonu şeklinde olmaktadır. Yaşam tarzı ile alakalı dikkat etmesi gereken etmenler anlatılmalıdır. Astım tedavisinin temeli inhaler ilaçlardan oluştuğu için inhaler ilacın doğru uygulanma tekniğinin anlatılması ve muayeneler esnasında kontrol edilmesi gerekmektedir. Astımda kullanılan farmakolojik tedavi üçe ayrılır.

3.7.1. Kontrol Edici İlaçlar

3.7.1.1. İn hale Steroidler

Astım tedavisinin temelini oluşturur². Antiinflamatuvar etki sağlar. Birbirlerine göre çeşitli üstünlükleri bulunan birçok inhale steroid etken maddesi mevcuttur. Astım ağırlık basamağına göre inhaler steroid dozunun artırıp azaltılması planlanır ve kontrolü sağlayan en düşük dozla tedaviye devam edilir¹.

3.7.1.2. İn hale Steroid-Uzun Etkili Beta 2 Agonist Fiks Kombinasyonu

Düşük doz inhale kortikosteroidle beraber kısa etkili inhale beta 2 agonist (SABA) alan hastalarda, bu tedaviyle astım semptomları kontrol altına alınamadığı durumda düşük doz inhale kortikosteroid tedavisinin yanına uzun etkili inhale beta 2 agonist (LABA) eklemek gerekir. İn hale beta 2 agonistin hem bronkodilatasyon, hem de mukosiliyer klirensi azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Düşük doz inhale kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta agonist tedavisi ile astım semptomları kontrol altına

alınamadıysa, kombinasyondaki İKS dozu önce orta, daha sonra yüksek doza kadar çıkılabilir¹.

Astım tedavisinde İKS-LABA kombinasyonu kullanan hastalar için son dönemlerde MART tedavisi önerilmektedir. Üçüncü basamak tedavide düşük doz İKS-LABA kombinasyonu kullanan hastalarda; idame ve kurtarıcı tedavide İKS-formoterol kombinasyonu kullanılmasının, idamede İKS-LABA ve kurtarıcı olarak SABA kullanılmasıyla kıyaslandığında alevlenmeleri azalttığı ve benzer veya daha iyi semptom kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Basamak çıkılmak istendiğinde kombinasyonun içindeki düşük doz İKS, orta doza çıkılabilir³⁹.

3.7.1.3. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Araşidonik asit metabolizmasındaki lökotrien reseptörünü inhibe ederek etki eden bu ilaç, vasküler permeabilityi, mukus sekresyonunu ve bronkospazmı azaltır. İn hale kortikosteroid- beta agonist kombinasyonuna eklenebileceği gibi, inhale kortikosteroid kullanılmak istenmediği veya dozunun artırılmasının istenmediği durumlarda tek başına veya düşük doz inhale kortikosteroid- beta agonist kombinasyonuna eklenerek kullanılabilir¹.

3.7.1.4. Uzun Etkili İn hale Antikolinerjikler

İnhale antikolinerjikler, astım tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardandır. Astım patofizyolojisinde yer alan mast hücresi ve eozinofil aracılıklı inflamatuvar reaksiyonu indukleyen kolinerjik aktiviteyi baskılamayı amaçlamaktadır⁴⁰. Astım tedavisinde tek başına kullanılmaz. LABA'nın yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda yüksek doz İKS'ye ek olarak kullanılabileceği gibi, yüksek doz İKS-LABA'ya rağmen semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda tedaviye eklenebilir⁴¹.

3.7.2. Semptom Giderici İlaçlar

Kısa etkili inhale beta2-agonistler, kısa etkili inhale antikolinerjikler, inhale kortikosteroid-formoterol kombinasyonu, oral-inhale kortikosteroidler, kısa etkili teofilin ve magnezyum sülfat atak döneminde kullanılabilen hızlı etkili ajanlardır¹.

3.7.3. Astımda Basamak Tedavisi

GINA 2022’de astım tedavi başlangıcı için iki yolak vardır. Semptomları günlük, bir haftada bir veya daha fazla gece uyanması olan ve düşük solunum fonksiyona sahip hastalarda idame ve kurtarıcı olarak orta doz İKS-formoterol kombinasyonu veya orta/yüksek doz idame İKS-LABA ve kurtarıcı olarak SABA önerilir. Çoğu gün semptomu olan veya haftada bir veya daha fazla astım semptomları nedeniyle gece uyanan hastalarda idame ve kurtarıcı olarak düşük doz İKS-formoterol kombinasyonu veya düşük doz idame İKS-LABA ve kurtarıcı olarak SABA önerilir. Ayda iki veya daha fazla semptomu olan hastalarda ise gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol veya düşük doz İKS, kurtarıcı olarak da SABA önerilir.

GINA, ayrıca astım tedavisini beş basamakta gruplandırır (Şekil 2). Birinci basamak, bir ayda ikiden az semptomu olan hastaları içermektedir. Bu basamakta semptom olması halinde inhale kortikosteroid ve formoterol kombinasyonu kullanılması önerilmektedir. Basamak bir için önerilen diğer tedavi şekli ise gerektiğinde kısa etkili beta agonist ve beraberinde düşük doz inhale kortikosteroid kullanılmasıdır. Semptom giderici olarak ise gerektiğinde düşük doz İKS ve formoterol kombinasyonu önerilmektedir.

İkinci basamak ise, ayda ikiden fazla astım semptomları olan ancak hergün semptomu olmayan hastaları içermektedir. Bu basamakta ise önerilen tedavi düzenli düşük doz İKS veya gerektiğinde İKS-formoterol kombinasyonudur. İnhal kortikosteroidin kullanılmak istenmediği hastalarda düzenli lökotrien reseptör antagonisti kullanılması, diğer bir tedavi şeklidir. Bu basamak için önerilen diğer bir tedavi şekli ise gerektiğinde SABA-İKS kombinasyonudur. Semtom giderici olarak ise İKS-formoterol kullanan hastalar için gerektiğinde İKS-formoterol, diğer hastalar için ise SABA önerilmektedir.

Ayın çoğu günü astım semptomları bulunan veya haftada birden fazla gece astım semptomlarıyla uyanan hastaları içeren üçüncü basamakta düzenli orta doz İKS veya düzenli düşük doz İKS-LABA kombinasyonu veya düzenli düşük doz İKS-lökotrien reseptör antagonisti kombinasyonu önerilmektedir. Semptom giderici tedavide ise, İKS-formoterol kullanmakta olan hastalar için lüzum halinde İKS-formoterol, başka ajan kullanan hastalar için ise lüzum halinde SABA önerilmektedir.

Dördüncü basamak, ayın çoğu günü astım semptomları olan veya haftada bir geceden daha fazla astım nedeniyle uyanan ve beraberinde solunum fonksiyon testinde bozulma olan hastaları içermektedir. Bu hastalarda ise tedavide orta doz İKS-LABA kombinasyonu veya yüksek doz İKS yanına lökotrien reseptör antagonisti veya tiotropium eklenmesi önerilir. Semptom giderici tedavi, bir önceki basamakla aynıdır.

Beşinci basamak astım tedavisindeki en üst basamaktır. İlaç kullanımıyla ilgili bilinçli veya bilinçsiz hatalar; obezite, depresyon, gastroözefageal reflü gibi tedaviyi zorlaştıran diğer etmenler ekarte edilmesine rağmen dördüncü basamak ilaçlarla semptomları kontrol altına alınamayan hastalar bu basamağa dahil edilir. Bu basamaktaki hastalar yüksek doz İKS-LABA kullanmakta olan ve bunun yanına başka ilaçların eklenmesinin düşünüldüğü hastalardır. Hastanın fenotipi bu evrede daha çok önem kazanır. Fenotipine göre, biyolojik ajan başlanması düşünülebilir. Ayrıca bu evredeki hastalarda düşük doz oral kortikosteroid tedavisi de gerekebilmektedir. Bu evrenin semptom giderici tedavisi de bir önceki basamakla aynıdır.

3.7.4. Ağır Astım Tedavisi

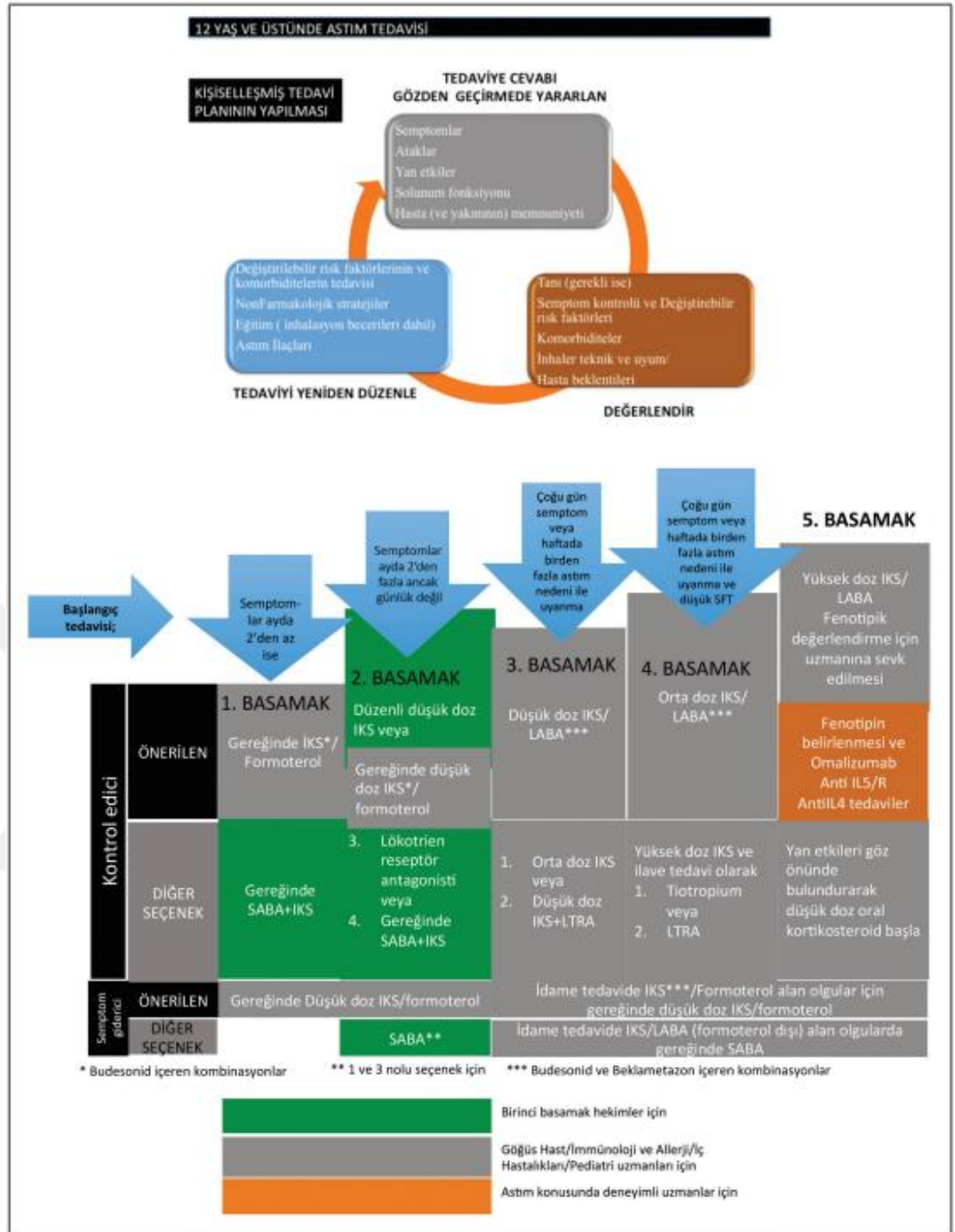
Zor astım; orta veya yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astımdır . Bu hastalarda tedaviyi zorlaştıran; yanlış teknikle ilaç kullanımı, yanlış astım tanısı, komorbiditeler veya sigara içme gibi sebeplerin araştırılması gerekmektedir. Ağır astım ise; yanlış teknikle inhaler kullanımı, hastanın tedavi uyumsuzluğu, yanlış astım tanısı, tedaviyi zorlaştıran komorbiditeler, çevresel veya mesleksi maruziyet, hastanın sigara içmesi gibi tedavinin zorlaşmasına sebep olabilecek nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan veya doz düşüldükten sonra semptomları kötüleşen astımdır ^{1,39}. Astımlı hastaların yaklaşık % 3-10'u ağır astımlıdır³⁹.

Ağır astımda tedaviyi planlarken hastanın fenotipini belirlemek gerekir. Tip 2 astımda kortikosteroidlere genelde iyi yanıt verildiğinden yüksek doz İKS kullanmak denenebilir. Ancak İKS dozunun artırılmasının yararının az olduğu gösterilmiştir¹. Diğer bir seçenek düşük doz sistemik kortikosteroid eklemektir. Ancak sistemik kortikosteroidlerin uzun süre kullanılması ciddi yan etkilere neden olabilir, bu nedenle bu hastalar yan etkiler açısından yakından takip edilmelidirler⁴². Makrolid; hem tip 2, hem de tip 2 olmayan ağır astımda tedaviye eklenmesi düşünülebilecek ilaçlardan biridir. Hem antimikrobiyal hem de antiinflamatuvar etkinliği olan makrolidlerin; az

sayıda veri olmasına ve sonuçların çocuklar ve erişkinlerde farklı olmasına rağmen astımda semptom kontrolü yapabileceği ve atakları azaltabileceği düşünülmektedir¹. Tiotropium bromid de tip 2 astım ve tip 2 olmayan astımda tedaviye eklenebilecek bir diğer ilaçtır. Deneyimli merkezlerde bronş düz kas kitlesini azaltmaya yönelik yapılan bronşial termoplasti seçilmiş hastalarda astım kontrolü için uygulanabilecek bir diğer tedavi yöntemidir¹. Ağır astımda, tip 2 fenotipe sahip hastalarda son yıllarda biyolojik ajan kullanımı gittikçe artmaktadır. Hastanın total IgE veya eozinofil değerine göre seçilecek uygun biyolojik ajan hastanın kullanmakta olduğu idame tedaviye eklenebilir.

Biyolojik ajan seçimi birçok faktöre göre yapılmaktadır. Bu konu diğer bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Uygun ajan seçildikten sonra hasta en az dört ay takip edilmeli, dört ay sonra tedavi devamı veya kesilmesi açısından değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda başka bir biyolojik ajana geçilmesi açısından değerlendirilebilir.

3-6 ay boyunca mevcut tedaviyle semptomların kontrol altında tutulabildiği hastalar, tedavi basamağının azaltılması açısından değerlendirilebilir. Böylece semptomların kontrol altına alınabildiği en düşük tedavi seçilir ve hasta takibe alınır. Bu sayede, tedaviye hasta uyumu en üst düzeyde sağlanırken, ilaç yan etkileri de en aza indirilmiş olur. Takip sürecinde mümkünse her vizitte hastanın ilaç tekniği, komorbiditeleri, sigara içme alışkanlıkları, aşılama ve kilo durumu gibi astım kontrolünü zorlaştıracak etkenler takip edilmeli ve düzeltilmesi için çalışılmalıdır.



SABA: Short acting beta 2 agonist, LABA: Long acting beta 2 agonist, İKS: İn hale kortikosteroid, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, IL: İnterlökin

Şekil 2: Astım tanısı almış 12 yaş ve üstü olgularda başlangıç tedavisinin belirlenmesi, Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Türk Toraks Derneği¹

3.7.5. Astımda Biyolojik Ajan Tedavisi

Astım hastalarının % 5-10 civarı uygun tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan solunumsal semptomlardan şikayetçidirler. Yüksek doz İKS-LABA kombinasyonuna rağmen semptomları kontrol altına alınamayan astım hastaları için GINA düşük doz oral kortikosteroid tedavisi önermektedir. Ancak oral kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı yan etki profilinden dolayı mümkün olmamaktadır ve bırakılması halinde hastaların çoğu tekrar atak yaşamaktadırlar. Oral kortikosteroid tedavisine rağmen semptomları kontrol altına alınamayan astım hastaları da mevcuttur. Bu durum, astım tedavisinde yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Bunlardan bir tanesi ve en yenisi biyolojik ajan tedavisidir. Yüksek doz İKS-LABA kombinasyonuna rağmen semptomları kontrol altına alınamayan bazı hastalar son basamakta biyolojik ajan tedavisine adaydır. Biyolojik ajan tedavisine başlanmasına ve hangi biyolojik ajanın seçileceğine karar verilmesinde hastanın fenotipinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Hastanın fenotipi, endotipi ve klinik özellikleri hasta için uygun olan biyolojik ajanın seçiminde temel belirleyici etmenlerdir.

Astımda kullanılan biyolojik ajanların amacı; yan etkileri en aza indirerek, hastalığın patofizyolojisinde temel role sahip olan tip 2 inflamasyonu modifiye etmektir.

Şu an astım için onay almış altı biyolojik ajan mevcuttur. Astım tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar; anti IgE antikor omalizumab, anti IL5 antikor reslizumab ve mepolizumab, anti IL5 reseptör antikor benralizumab, anti IL4 reseptör alfa antikor dupilumab ve epitel hücre kaynaklı sitokin TSLP antikor tezepelumabdır.

Mepolizumab; human monoklonal IL5 antikorudur¹. Eozinofilik astımda kullanılmaktadır. Eozinofillerin aktive olmasına, olgunlaşmasına, bronş mukozasına göç etmesine yardımcı olan IL5' e bağlanarak nötralize olmasına neden olur. Periferik kanda eozinofil sayısının ≥ 150 hücre/ uL veya son 12 ay içinde ≥ 300 hücre/ uL olan hastalarda 4 haftada bir subcutan enjeksiyon olarak uygulanır¹. Mepolizumab kullanan hastalarda FEV1' in arttığı, atakların azaldığı, yaşam kalitesinin düzeldiği, oral kortikosteroid kullanımının azaldığı gösterilmiştir⁴³.

Benralizumab; IL5 reseptörüne bağlanıp, IL5'in reseptörle olan etkileşimini engelleyen ve bu yolla eozinofillerin olgunlaşmasını ve dayanıklılığını önleyen monoklonal antikordur⁴⁴. Periferik kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ uL olan hastalarda kullanılır.

Reslizumab IL5' e bağlanıp nötralize eden, immunglobulin G4 (IgG4) kappa human monoklonal antikordur⁴⁵. Mepolizumaba benzer etkiyle IL5'in nötralizasyonu yoluyla eozinofil maturasyonunu önler. Kan eozinofil düzeyi ≥ 300 hücre/ uL olan hastalarda kullanılır. Kullanıldığı hastalarda astım kontrolünde düzelme, akciğer fonksiyon testlerinde yükselme, yaşam kalitesinde düzelme ve astım atak riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir⁴⁶.

Dupilumab hem IL4 hem IL13'ün hücre içi sinyalizasyonunu inhibe eden bir human monoklonal antikordur. Kullanıldığı hastalarda alevlenmelerde azalma, solunum fonksiyon testlerinde düzelme ve astım kontrolünde artma olduğu gösterilmiştir⁴⁷.

Tezepelumab TSLP blokörüdür. TSLP; hava yolu epitelindeki proinflamatuvar tetikleyiciler ve inhaler allerjenler tarafından üretilerek dendritik hücrelere bağlanır ve naif T hücrelerinin aktive edilmesini sağlar⁴⁸. Tezepelumab inflamasyonu epitel düzeyinde baskıladığından farklı astım fenotiplerine benzer etki etmesi beklenir⁴⁹.

Astımda biyolojik ajan tedavi kararı verilirken kan eozinofil ve total IgE düzeyleri önem kazanmaktadır³. Buna göre klinisyen hastaya en uygun tedaviyi seçmeye çalışmaktadır.

Her ne kadar astımda biyolojik ajan seçimi için bazı kriterler olsa da hangi hastada hangi ajanın seçileceği her zaman çok net belirlenemeyebilir. Bu noktada klinisyenin hastanın biyobelirteçlerini, komorbiditelerini ve klinik özelliklerini göz önünde bulundurarak bir seçim yapması gerekmektedir⁵⁰.

Biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda ayrıca belirli bir süre verilen tedaviye rağmen kontrol sağlanamaması durumunda hastalar başka bir biyolojik ajan açısından değerlendirilip geçiş yapılabilir.

3.7.6. Astımda Omalizumab Tedavisi

Omalizumab, anti- IgE antikorudur¹. Amerika’da 2003, Avrupa’da 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Omalizumab kullanılan astım hastalarında, plasebo grubuyla kıyaslandığında alevlenme oranının daha az görüldüğü gösterilmiştir⁵¹.

GINA’nın önermiş olduğu 4.-5. basamak tedaviye yanıt vermeyen ve kanda IgE düzeyi yüksek ölçülen orta-ağır astım hastalarında kullanım endikasyonu mevcuttur⁵².

Omalizumab, bazofil ve mast hücresi gibi hücrelerde IgE reseptörü FcεRI ekspresyonunu azaltır⁵³. Serbest IgE’ye bağlanarak IgE’nin FcεRI reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Omalizumabın etki mekanizmasına bakıldığında, tip 2 astım fenotipi için uygun bir tedavi olduğu görülür.

Astımın fenotipini belirleyen iki temel mekanizma mevcuttur. Bunlardan Tip 2 astım denilen fenotipin patofizyolojisinde balgamda ve havayollarında artmış eozinofil ve inflamasyonda baskın olan IL4, IL5, IL13 sitokinleri mevcuttur. Tip 2 olmayan fenotipte ise eozinofilden ziyade nötrofilik inflamasyon daha baskın olup; Th9, Th17 hücreleri ve IL17, IL21, IL22 sitokinleri inflamasyonda yer almaktadır⁵⁴. İki çeşit IgE reseptörü bulunmaktadır. Bunlardan birincisi FcεRI reseptörüdür ve bazofiller, mast hücreleri ve antijen sunan hücrelerde bulunmaktadır. Diğer IgE reseptörü olan FcγRII reseptörü ise B hücreleri ve diğer hematopoetik hücrelerde bulunmaktadır. Alerjen duyarlılığı, IgE ‘nin bazofil ve mast hücrelerindeki FcεRI reseptörüne bağlanması sonucunda oluşmaktadır⁵⁵. Bir astım hastasında, herhangi bir alerjene spesifik IgE’nin pozitif olması hastayı atopik birey haline getirir. Omalizumab, IgE-IgG bağlanmasını aktive etmek üzere serbest IgE’ye bağlanır. Bu da IgE’nin IgG’ye bağlanmasını inhibe ederek kandaki serbest IgE seviyesini azaltır ve astım semptomlarını azaltır^{56,57}.

Doz belirlenmesinde hastanın ağırlığı ve total IgE düzeyi baz alınmaktadır. Tedaviye yanıt değerlendirmesinin 16 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Bu değerlendirmede hastanın kliniği, atak sayısı, acil servis başvuruları, hastane yatışı, plansız doktor ziyareti, sistemik kortikosteroid ihtiyacında değişiklik, AKT skoru kullanılmaktadır.

Omalizumab tedavisinin optimal süresi ile ilgili bilgiler henüz yetersizdir. Bununla beraber birçok çalışmada bu sürenin 16-20 ile 26-32 hafta arasında olduğu ifade edilmektedir⁵⁸.

Omalizumab tedavisine cevabın değerlendirilmesinde birçok kriter araştırılmıştır. Total ve spesifik IgE düzeyinin bu tedaviye verilecek cevabı öngörmede, sanıldığı gibi aksine çok da etkili olmadığı görülmüştür⁵⁴. Kan eozinofil düzeyi ve ekshalat nitrik oksit (NO) düzeyinin hem omalizumaba verilen cevapta, hem de tedavi kesildikten sonra alevlenmelerin görülmesinde daha iyi birer belirteç olduğu gösterilmiştir.

Total serum IgE değeri ve spesifik serum IgE değerlerinin de kalıtsal olduğu düşünülmektedir. Total serum IgE için kalıtsallık yüzdesinin %35- %84 arasında, spesifik serum IgE için ise bu değerin %34-%68 arasında değiştiği düşünülmektedir⁵. Patofizyolojisinde kalıtsallığın önemli derecede rol almakta olduğu bu hastalığın tedavisinde ve tedaviye verilecek yanıtta da yine genetik etmenlerin ne denli önemli olduğu göze çarpmaktadır.

Gebelerde %3,3 ile %5,8 arasında astım görülme sıklığı mevcuttur⁵⁹. Orta ve şiddetli astım; düşük doğum ağırlığı, erken doğum, sezaryen ihtiyacı gelişmesi, preeklampsi gibi riskli durumlara yol açabilir. Omalizumabın gebelik kategorisi B'dir. Gemicioğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu, gebelerde omalizumab kullanımını değerlendiren, 23 gebenin doğum sonuçlarının incelendiği çalışmada omalizumab kullanmış annelerden doğan bebeklerde hiçbir malformasyon saptanmamış olup, bir gebede apgar skorunun sekizin altında olduğu, yedi bebekte ileriki dönemlerde alerjik hastalık görüldüğü ve beş hastada erken doğum görüldüğü belirtilmiştir⁶⁰. Gebe kalmadan önceki sekiz hafta içinde veya gebelikte en az bir doz omalizumab alan gebe kadınların prospektif gözlemsel verilerini içeren EXPECT çalışmasına göre major konjenital anomaliler açısından bakıldığında EXPECT çalışmasındaki verilerle, genel populasyon ve astımlı popülasyondaki veriler benzer bulunmuştur⁶¹. Eğer ilaç gebelikten önce başlanmışsa devam edilmesi önerilmekte, ancak anafilaksi riski nedeniyle gebelik esnasında başlanması önerilmemektedir⁶¹.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ağır persistan astım tanısı olan, en az iki yıl omalizumab tedavisi almış ve tedavi başarısı sağlanmış, omalizumab bırakılıp tekrar başlandıktan sonra tedaviye en az bir yıl devam etmiş 18 yaşından büyük 36 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmanın uygulanabilmesi için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nden 07.03.2022 tarihinde 250 karar numarası ile onay alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Ağır astım tanısına sahip olmak
- En az iki yıl omalizumab tedavisi almış ve tedavi başarısı sağlanmış olmak
- Omalizumab bırakılıp tekrar başlandıktan sonra en az bir yıl tedaviye devam etmiş olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Ciddi yan etki nedeniyle omalizumab tedavisini bırakmış olmak
- Omalizumab dışı biyolojik ajan kullanım öyküsü olmak

Not: Ciddi yan etki tanımlaması, hayatı tehdit eden ve ilacın kesilmesini gerektirecek kadar önemli yan etki anlamında kullanılmıştır.

4.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Omalizumab alan 483 astım hastası retrospektif olarak tarandı. 34 hastanın dosya verileri güncel değildi, 358 hasta halen tedaviye devam etmekteydi. Tedavisi kesilmiş ve dosya verileri güncel olan 91 hasta içinden 10 hastanın verilerine ulaşılamadı. Yedi hastanın ilk tedavisi iki yıldan kısaydı ve 19 hasta tedavisiz izlemdeydi. Bu 36 hasta da çalışma dışı bırakıldıktan sonra 55 tane yeniden tedavi almış olan hastanın 19 tanesinin yeniden tedavisinin bir yıldan kısa olduğu görüldü.

Bu hastalar da çalışma dışı bırakıldıktan sonra sonuç olarak 36 hasta çalışmaya dahil edildi. (Şekil 3)

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, hastalık süresi, meslek, eğitim durumu, sigara içme durumu, ek hastalıkları sosyodemografik veriler olarak kaydedildi.

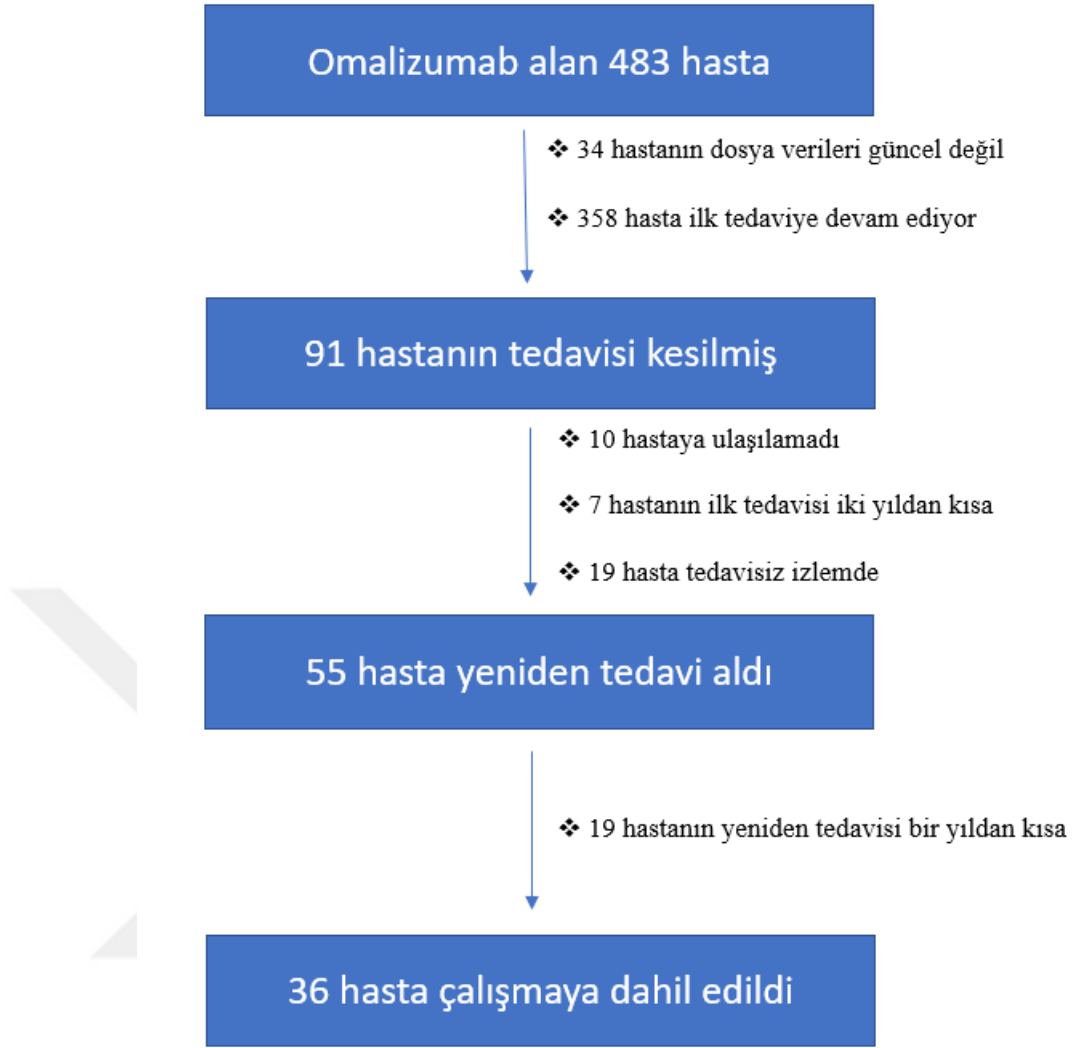
Hastaların ilk omalizumab tedavisi öncesi astım nedeniyle kullanmakta oldukları ilaçlar ve varsa uzun süreli oksijen tedavileri, ilk omalizumab tedavisi sonlandırıldığı zaman astım nedeniyle kullanmakta olduğu tedaviler ve aynı şekilde tekrar omalizumab tedavisi başlamadan önceki ve tedavi bittikten sonraki astım nedeniyle kullanmakta olduğu tedaviler ve varsa uzun süreli oksijen tedavileri kaydedildi.

İlk omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası, yeniden omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası vital kapasite (VK) litre ve beklenenin yüzdesi cinsinden, FVK litre ve beklenenin yüzdesi cinsinden, birinci saniyedeki FEV1 litre ve beklenenin yüzdesi cinsinden, FEV1/FVK yüzde cinsinden, zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) litre ve beklenenin yüzdesi cinsinden kaydedildi.

İlk omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası, yeniden omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası astım kontrol testi (AKT), bir yılda geçirilen astım atak sayısı, bir yılda sistemik kortikosteroid kullanmayı gerektiren astım atak sayısı, bir yıldaki sistemik kortikosteroid kullanma sayısı, bir yıldaki plansız doktor ziyareti sayısı, bir yıldaki acil servis başvuru sayısı ve bir yıldaki hastane yatış sayısı kaydedildi.

Hastaların ilk omalizumab tedavisi öncesi total IgE düzeyi, yeniden omalizumab tedavisi başlanmadan önceki total IgE düzeyi kaydedildi. İlk omalizumab tedavisi kesildikten sonra, yeniden tedaviye başlanmasına kadar geçen süre kaydedildi. İlk astım atağına, hastaneye yatış gerektiren ilk astım atağına, ilk sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren atağa ve tedavide basamak yükseltmeye kadar geçen süreler kaydedildi.

Omalizumab tedavisinin hem ilk, hem de yeniden tedavi sürecinde görülen yan etkiler kaydedildi.



şekil 3: Akış Diyagramı

4.1.1. Total IgE Düzeyi

Hem ilk hem de yeniden omalizumab tedavisinin başlangıcında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi laboratuvarında total IgE düzeyi IU/mL olarak ölçülerek kaydedildi.

4.1.2. Astım Kontrol Testi

Astım kontrol testi; son dört hafta içinde astım semptomlarının kişinin günlük hayatını ne kadar etkilediği ne sıklıkla nefes darlığı hissettiği, gece veya sabaha karşı astım semptomlarının olup olmadığı, kurtarıcı inhaler cihazını ne sıklıkla kullandığı ve astım kontrolünü bireysel fikrine göre nasıl değerlendirdiğini sorgulayıp hasta tarafından beş üzerinden puanlanmasının istendiği bir ankettir. 5-15 puan arası kontrolsüz astım, 16-19 puan arası yetersiz kontrol, 20-25 arası iyi kontrol olarak değerlendirilmektedir.

4.1.3. Solunum Fonksiyon Testi

Hastaların solunum fonksiyon testleri Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde yapıldı. VK, FVK, FEV1, FEV1/FVK, PEF değerleri ölçümleri kaydedildi.

4.1.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler “SPSS Statistics 21” programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde değerler, ortanca (çeyrekler arası açıklık), ortalama ve standart sapma değerleri belirlendi. İlk olarak, verilerin Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılıp dağıtılmadığı değerlendirildi. Karşılaştırmalar için normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için Student T-Test, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Ki-kare testi ile yapıldı. Mortaliteyi etkileyen değişkenlerin belirlenmesinde karşılaştırmalı korelasyon analizleri (Pearson, Spearman) yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza, ağır persistan astım tanısıyla toplam 36 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $53,3 \pm 9,7$ idi. 27'si kadın, dokuzu erkekti. Ortalama boy $163,4 \pm 12,9$ cm olup, ortalama kilo $64,1 \pm 13,4$ kg, ortalama beden kitle indeksi $27,9 \pm 3,6$ şeklindeydi (Tablo 2).

Tedavi başlandığında ortalama hastalık süresi $14,7 \pm 8,8$ idi.

Hastaların mesleklerine bakıldığında dokuz hasta ev hanımı (%25), yedi hasta memur (%19,4), beş hasta işçi (%13,9), beş hasta serbest mesleğe sahip (%13,9), dört hasta çiftçi (%11,1), altı hasta (%16,7) ise diğer meslek gruplarındandı.

Eğitim durumları incelendiğinde ise; beş hasta (%13,9) okuryazar, 10 hasta (%27,8) ilkokul mezunu, sekiz hasta (%22,2) ortaokul mezunu, sekiz hasta (%22,2) lise mezunu, beş hasta (%13,9) üniversite mezunuydu.

Çalışmaya başlandığında sigara içen hasta bulunmamaktaydı. Hastaların 32'si (%88,9) hiç sigara içmemiş, dördü (%11,1) daha önce içmiş ancak bırakmıştı. Hastaların 16'sında (%44,4) alerjik rinit, dokuzunda (%25) kronik ürtiker, sekizinde (%22,2) atopik dermatit/egzama, yedisinde (%19,4) hipertansiyon, yedisinde (%19,4) diabetes mellitus, altısında (%16,7) koroner arter hastalığı, beşinde (%13,9) gastroözofageal reflü hastalığı, üçünde (%8,3) bağ doku hastalığı, yedisinde (%19,4) diğer bazı hastalıklar mevcuttu.

Tablo 2: Sosyodemografik özellikler

Yaş (yıl), ort±SS	53,3±9,7
Cinsiyet (K/E), n-%	27 (75) /9 (25)
Boy (cm), ort±SS	163,4±12,9
Kilo (kg), ort±SS	64,1±13,4
Beden kitle indeksi, ort±SS	27,9±3,6
Hastalık süresi (yıl), ort±SS	14,7±8,8
Meslek, n (%)	
Ev hanımı	9 (25,0)
Memur	7 (19,4)
İşçi	5 (13,9)
Serbest meslek	5 (13,9)
Çiftçi	4 (11,1)
Diğer	6 (16,7)
Eğitim durumu, n (%)	
Okur yazar	5 (13,9)
İlkokul	10 (27,8)
Ortaokul	8 (22,2)
Lise	8 (22,2)
Üniversite	5 (13,9)
Sigara İçme durumu, n (%)	
Hiç içmemiş	32 (88,9)
Bırakmış	4 (11,1)
Ek hastalıklar, n (%)	
Alerjik rinit	16 (44,4)
Kronik ürtiker	9 (25,0)
Atopik dermatit/egzama	8 (22,2)
Hipertansiyon	7 (19,4)
Diabetes mellitus	7 (19,4)
Koroner arter hastalığı	6 (16,7)
Gastroözofageal reflü	5 (13,9)
Bağ doku hastalığı	3 (8,3)
Diğer	7 (19,4)

Hastalar ilk omalizumab tedavisini alıp tedavi sonlandırıldıktan sonra yeniden tedaviye başlama süresi ortalama 16,5±10,1 aydı. İlk tedavi öncesi ortalama total IgE düzeyi 339,1±127,9 IU/mL, yeniden tedavi öncesi ortalama total IgE düzeyi 268,3±149,6 IU/mL idi (Tablo 3). İlk omalizumab tedavisi sonrası; hastaneye yatış gerektiren ilk astım atağına kadar geçen süre ortalama 9,7±4,3, ilk atağa kadar geçen süre ortalama 4,1±4,6, ilk sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren atağa kadar geçen süre ortalama 5,5±2,9 ve tedavide basamak yükseltmeye kadar geçen süre ortalama 3,9±5,3 aydı.

Tablo 3: Yeniden tedaviye başlama ile ilgili bulgular

Yeniden tedaviye başlama süresi, ay	16,5±10,1
Hastaneye yatış gerektiren ilk astım atağına kadar geçen süre, ay	9,7±4,3
İlk atağa kadar geçen süre, ay	4,1±4,6
İlk sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren atağa kadar geçen süre, ay	5,5±2,9
Tedavide basamak yükseltmeye kadar geçen süre, ay	3,9±5,3
İlk tedavideki total IgE düzeyi	339,1±127,9
Yeniden tedavideki total IgE düzeyi	268,3±149,6

Hastaların astım nedeniyle kullanmakta oldukları ilaç tedavilerine bakıldığında ilk omalizumab tedavisi öncesinde hastaların tamamı İKS-LABA kombinasyonu kullanmaktaydı (Tablo 4). Yine hastaların tamamı kısa etkili beta-2 agonist (SABA) kullanmaktaydı. 10 hasta (%27,8) ayrıca inhale kortikosteroid kullanmaktaydı. 33 hasta (%91,7) tiotropium kullanmaktaydı. Dokuz hasta (%25) teofilin kullanmaktaydı. Hastaların tamamında lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanımı mevcuttu. 20 hasta (%55,6) sistemik kortikosteroid kullanmaktaydı. 10 hasta (%27,8) nebul bronkodilatör tedavi almaktaydı. Dört hastanın (%11,1) uzun süreli oksijen tedavisi mevcuttu.

İlk omalizumab tedavisi kesildiğinde, LABA-İKS kullanan hasta sayısının 36'dan (%100) sekize (%22,2) düşmüş olduğunu gördük. Hastaların tamamı SABA kullanımına devam etmekteydi. LTRA kullanan hastaların sayısı 36'dan (%100) 25'e (%69,4) düşmüştü. Tiotropium kullanan hastaların sayısında ciddi düşme görüldü, sayı 33'ten (%91,7) altıya (% 16,7) geriledi. İKS kullanan hastaların sayısı 10'dan (%27,8) 28'e (%77,8) yükselmişti. Teofilin, sistemik kortikosteroid ve nebul bronkodilatör kullanan hasta kalmamıştı. Uzun süreli oksijen tedavisi almakta olan hasta sayısı ise dörtten (%11,1) ikiye (%5,6) gerilemişti.

Omalizumab tedavisine yeniden başlandığında hastaların tamamı İKS-LABA kombinasyonu, SABA ve LTRA kullanmaktaydı. Tiotropium kullanan hasta sayısı çalışmanın başındaki kadar olmasa da, ilk omalizumab kesildiği zamana göre belirgin yükselmişti. 17 hasta (%47,2) tiotropium kullanmaktaydı. İKS kullanan hasta sayısı ise hem çalışmanın başına göre, hem de ilk omalizumab tedavisinin kesilme zamanına göre düşmüş olup, hastaların beşi (%13,9) İKS kullanmaktaydı. Üç hasta (%8,3) teofilin kullanmaktaydı. Sistemik kortikosteroid kullanan hasta sayısı 12 (%33,3),

nebul bronkodilatör kullanan hasta sayısı beş (%13,9), uzun süreli oksijen tedavisi alan hasta sayısı ise iki (%5,6) idi.

Çalışmanın sonuna, yani yeniden omalizumab tedavisinin bitimine baktığımızda ise LABA-İKS kullanan hasta sayısı 24 (%66,7) idi. Hastaların tamamı SABA kullanmaktaydı. LTRA kullanan hasta sayısı 30 (%83,3) idi. Tiotropium kullanan hasta sayısı 6 (%16,7) idi. Üç hasta (%8,3) İKS kullanmaktaydı. Üç hasta (%8,3) teofilin kullanmaktaydı. Üç hasta (%8,3) sistemik kortikosteroid, üç hasta (%8,3) nebul bronkodilatör, iki hasta (%5,6) ise uzun süreli oksijen tedavisi almaktaydı.

Tablo 4: Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar

	İlk tedavi öncesi n, (%)	Tedavi kesildiğinde n, (%)	Yeniden tedavi öncesi n, (%)	Çalışma sonunda n, (%)
Kısa etkili $\beta 2$ agonist	36 (100)	36 (100)	36 (100)	36 (100)
Inhale kortikosteroid	10 (27,8)	28 (77,8)	5 (13,9)	3 (8,3)
Tiotropium	33 (91,7)	6 (16,7)	17 (47,2)	6 (16,7)
LABA+İKS	36 (100)	8 (22,2)	36 (100)	24 (66,7)
Teofilin	9 (25)	-	3 (8,3)	3 (8,3)
Lökotrien reseptör antagonisti	36 (100)	25 (69,4)	36 (100)	30 (83,3)
Sistemik kortikosteroid	20 (55,6)	-	12 (33,3)	3 (8,3)
Nebül tedaviler	10 (27,8)	-	5 (13,9)	3 (8,3)
Uzun süreli oksijen tedavisi	4 (11,1)	2 (5,6)	2 (5,6)	2 (5,6)

Hastaların solunum fonksiyon testleri incelendiğinde çalışmaya başlamadan önce hastaların ortalama VK değeri $2,7 \pm 1,1$ lt (%79,5 $\pm$ 16,8), FVK değeri $2,6 \pm 1,0$ lt (%79,1 $\pm$ 15,7), FEV1 değeri $1,9 \pm 0,8$ lt (%62,5 $\pm$ 9,1), FEV1/FVK değeri %62,1 $\pm$ 9,3, PEF değeri $3,7 \pm 1,4$ lt (%49,0 $\pm$ 18,9) şeklindeydi.

İlk omalizumab tedavisinin sonundaki solunum fonksiyon değerleri incelendiğinde ise hastaların ortalama VK değeri $2,9 \pm 1,4$ lt (%84,1 $\pm$ 13,3) FVK değeri $2,8 \pm 1,2$ lt (%83,8 $\pm$ 13,1), FEV1 değeri $2,3 \pm 1,0$ lt (%68,5 $\pm$ 10,8), FEV1/FVK değeri %69,4 $\pm$ 10,3, PEF değeri $4,5 \pm 1,5$ lt (%67,3 $\pm$ 17,2) şeklindeydi (Tablo 5).

Omalizumab tedavisinin yeniden başlanması sırasındaki solunum fonksiyon testleri incelendiğinde hastaların ortalama VK değeri $2,8 \pm 1,0$ lt ($\%83,7 \pm 14,2$) FVK değeri $2,6 \pm 1,1$ lt ($\%81,9 \pm 13,5$), FEV1 değeri $2,1 \pm 1,5$ lt ($\%65,6 \pm 14,9$), FEV1/FVK değeri $\%64,6 \pm 11,1$, PEF değeri $3,9 \pm 1,8$ lt ($\%54,6 \pm 17,1$) şeklinde tespit edildi.

İkinci omalizumab tedavisi sonlandırıldıktan sonra yani çalışma sonunda solunum fonksiyon testleri incelendiğinde hastaların ortalama VK değeri $3,1 \pm 0,7$ lt ($\%86,7 \pm 9,4$), FVK değeri $2,9 \pm 1,2$ lt ($\%85,5 \pm 11,9$), FEV1 değeri $2,3 \pm 1,3$ lt ($\%69,4 \pm 18,8$), FEV1/FVK değeri $\%67,9 \pm 15,2$, PEF değeri $4,6 \pm 1,8$ lt ($\%69,7 \pm 15,5$) şeklinde tespit edildi.

Tablo 5: Solunum fonksiyon testi verileri

	İlk tedavi öncesi	Tedavi kesildiğinde	Yeniden tedavi öncesi	Çalışma sonunda
Vital kapasite, lt (beklenen %)	$2,7 \pm 1,1$ ($79,5 \pm 16,8$)	$2,9 \pm 1,4$ ($84,1 \pm 13,3$)	$2,8 \pm 1,0$ ($83,7 \pm 14,2$)	$3,1 \pm 0,7$ ($86,7 \pm 9,4$)
Zorlu vital kapasite, lt (beklenen %)	$2,6 \pm 1,0$ ($79,1 \pm 15,7$)	$2,8 \pm 1,2$ ($83,8 \pm 13,1$)	$2,6 \pm 1,1$ ($81,9 \pm 13,5$)	$2,9 \pm 1,2$ ($85,5 \pm 11,9$)
1.Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, lt (beklenen %)	$1,9 \pm 0,8$ ($62,5 \pm 9,1$)	$2,3 \pm 1,0$ ($68,5 \pm 10,8$)	$2,1 \pm 1,5$ ($65,6 \pm 14,9$)	$2,3 \pm 1,3$ ($69,4 \pm 18,8$)
FEV1/FVK), %	$62,1 \pm 9,3$	$69,4 \pm 10,3$	$64,6 \pm 11,1$	$67,9 \pm 15,2$
Zirve ekspiratuar akım hızı, lt (beklenen %)	$3,7 \pm 1,4$ ($49,0 \pm 18,9$)	$4,5 \pm 1,5$ ($67,3 \pm 17,2$)	$3,9 \pm 1,8$ ($54,6 \pm 17,1$)	$4,6 \pm 1,8$ ($69,7 \pm 15,5$)

Hastaların ilk omalizumab tedavisi öncesi AKT ortalaması $10,1 \pm 2,2$ puan olup, ilk tedavi sonlandırıldığında AKT ortalaması $19,7 \pm 4,5$ puandı (Tablo 6). İlk tedavi öncesi ve sonrasındaki AKT değerleri karşılaştırıldığında AKT değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) Yeniden tedaviye başlamadan önceki AKT ortalaması $14,7 \pm 4,9$ olup, yeniden tedavi sonlandırıldığında AKT ortalaması $20,0 \pm 3,1$ şeklindeydi ve bu yeniden tedavi öncesi ve sonrası AKT'deki yükselme değeri de istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$)

Omalizumab tedavisinin etkinliğini ölçmek için başka bir parametre olan astım atak sayısına bakıldığında ise ilk omalizumab tedavisinden önce hastaların yılda

geçirdikleri ortalama atak sayısı $5,8\pm3,4$ iken, ilk omalizumab tedavisi sonrası geçirdikleri ortalama astım atak sayısı $1,0\pm0,3$ ' e düşmüştü ve bu değer de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p: <0,05$) Yeniden tedaviye başlamadan önce hastaların yılda geçirdikleri astım atak sayısına bakıldığında bu sayının ortalama $3,5\pm1,8$ olduğu ve yeniden tedavi sonrasında yılda geçirilen astım atak sayısının istatistiksel olarak da belirgin şekilde düşerek ortalama $0,8\pm0,3$ 'e gerilediği görüldü. ($p: <0,05$)

Hastaların geçirmiş oldukları ataklarının sistemik kortikosteroid kullanımı gerektirme durumu incelendiğinde ilk omalizumab tedavisi öncesi yılda ortalama $4,5\pm3,0$ atağın sistemik kortikosteroid kullanımı gerektirdiği, ilk omalizumab tedavisi sonrasında ise bu sayının ortalama $0,7\pm0,4$ 'e düşerek istatistiksel olarak anlamlı gerileme olduğu görülmüştür. ($p: <0,05$) İkinci omalizumab tedavisi öncesinde ise ortalama $3,1\pm2,0$ olan bu sayı yeniden tedavi sonrası ortalama $0,6\pm0,4$ 'e gerileyerek yeniden tedavi öncesi ve sonrası bu değişimin de istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür. ($p: <0,05$)

Hastaların bir yıldaki sistemik kortikosteroid kullanımına bakıldığında ise ilk omalizumab tedavisi öncesi bu sayı ortalama $4,8\pm3,1$ iken, ilk tedavi sonunda ortalama $1,1\pm 2,9$ 'a gerilemiş olup bu gerileme istatistiksel olarak da anlamlı ölçülmüştür. ($p<0,05$) Yeniden tedavi öncesi bu sayı $3,9\pm1,3$ olup, yeniden tedavi sonrasında $1,1\pm1,0$ 'e gerilemişti ve yine bu değişiklik de istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$)

Hastalar bir yıldaki plansız doktor ziyareti sayısı açısından değerlendirildiğinde ilk tedavi öncesi bu sayının ortalama $14,7\pm6,9$ olduğu, ilk tedavi sonrasında ise ortalama $3,7\pm2,0$ 'e düşerek ilk omalizumab tedavisi sonrası plansız doktor ziyaretinde belirgin bir düşme olduğu görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı durum yeniden tedavi öncesi ve sonrası için değerlendirildiğinde yeniden tedavi öncesi ortalama $8,9\pm4,1$ olan sayının yeniden tedavi sonrasında ortalama $2,0\pm1,5$ 'a düştüğü ve ilk tedavide olduğu gibi yeniden tedavide de bir yıldaki plansız doktor ziyareti sayısındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

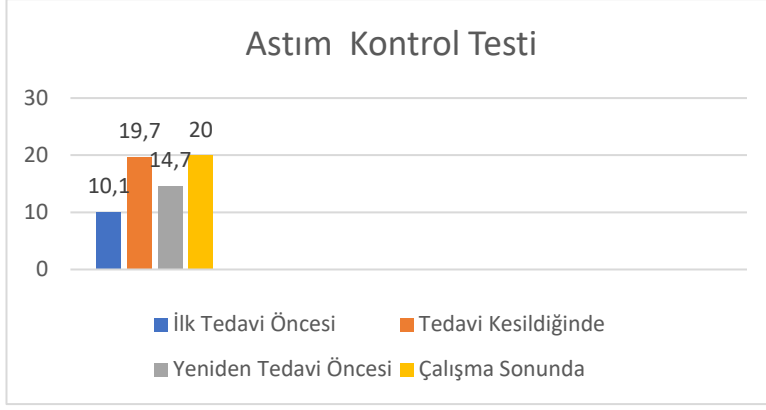
Astım hastalarında kontrolün önemli kriterlerinden biri olan acil servis başvuru sayıları incelendiğinde ilk tedavi öncesi acil servis başvuru sayı ortalamasının yılda $11,3\pm4,4$ olup ilk tedavi sonrasında bu değer $1,8\pm0,7$ 'e gerileyerek bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. ($p<0,05$) Yine yeniden tedavi öncesinde

ortalama $6,2\pm3,0$ olan yıllık acil servis başvurusu yeniden tedavi sonrasında $2,1\pm0,9$ 'a düşerek bu sayıda da anlamlı bir düşüş oranı olduğu tespit edildi. ($p<0,05$)

Bir yıl boyunca hastaneye yatış sayısı ilk omalizumab tedavisinden önce ortalama $5,7\pm3,7$ iken tedavi sonrası ciddi derecede düşerek $0,8\pm0,5$ 'a geriledi. ($p<0,05$) İkinci tedaviden önce ortalama $2,1\pm1,7$ olan bu sayı tedavi sonrasında $0,5\pm0,2$ 'ye geriledi, bu değer de istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p<0,05$)

Tablo 6: Hastaların AKT skorları, sistemik kortikosteroid, plansız doktor ziyareti, acil servis başvuru, hastane yatış ve astım atak sayıları

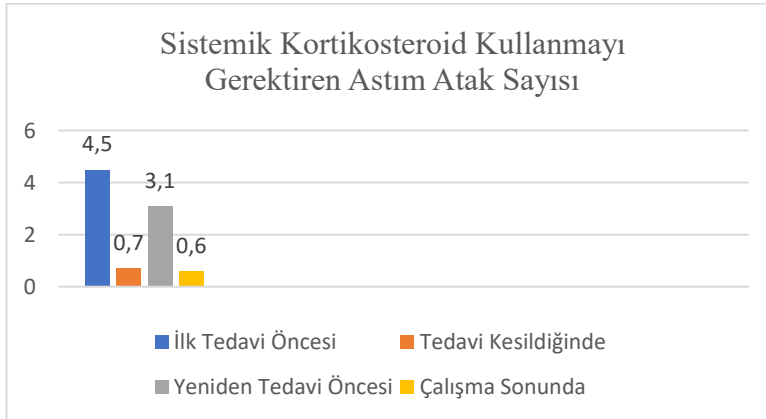
	İlk tedavi öncesi	Tedavi kesildiğinde	P	Yeniden tedavi öncesi	Çalışma sonunda	P
Astım kontrol testi	$10,1\pm2,2$	$19,7\pm4,5$	$<0,05$	$14,7\pm4,9$	$20,0\pm3,1$	$<0,05$
Astım atak sayısı (adet/yıl)	$5,8\pm3,4$	$1,0\pm0,3$	$<0,05$	$3,5\pm1,8$	$0,8\pm0,3$	$<0,05$
Sistemik kortikosteroid kullanmayı gerektiren astım atak sayısı (adet/yıl)	$4,5\pm3,0$	$0,7\pm0,4$	$<0,05$	$3,1\pm2,0$	$0,6\pm0,4$	$<0,05$
Sistemik kortikosteroid kullanımı (adet/yıl)	$4,8\pm3,1$	$1,1\pm2,9$	$<0,05$	$3,9\pm1,3$	$1,1\pm1,0$	$<0,05$
Plansız doktor ziyareti (adet/yıl)	$14,7\pm6,9$	$3,7\pm2,0$	$<0,05$	$8,9\pm4,1$	$2,0\pm1,5$	$<0,05$
Acil servis başvurusu (adet/yıl)	$11,3\pm4,4$	$1,8\pm0,7$	$<0,05$	$6,2\pm3,0$	$2,1\pm0,9$	$<0,05$
Hastane yatış sayısı (adet/yıl)	$5,7\pm3,7$	$0,8\pm0,5$	$<0,05$	$2,1\pm1,7$	$0,5\pm0,2$	$<0,05$



Grafik 1: Astım Kontrol Testi



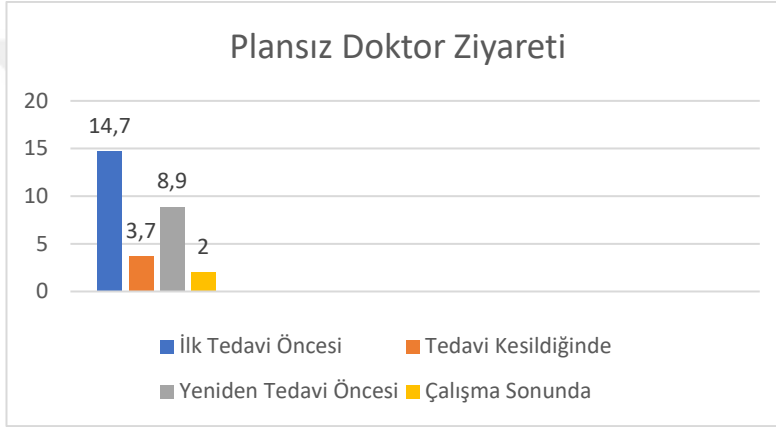
Grafik 2: Bir yıldaki astım atak sayısı



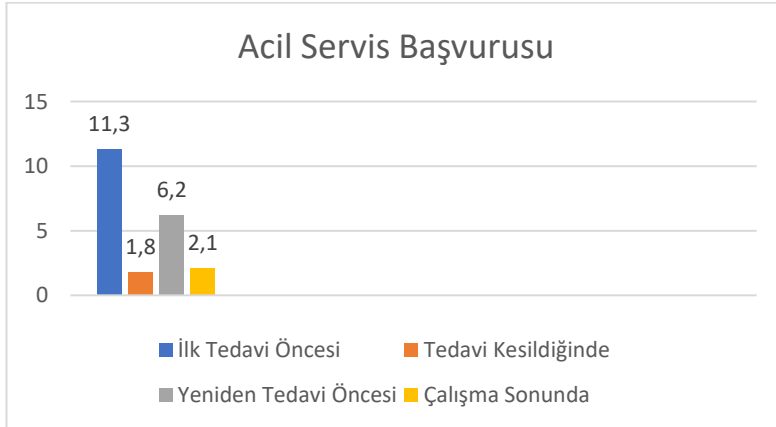
Grafik 3: Bir yıldaki sistemik kortikosteroid kullanmayı gerektiren astım atak sayısı



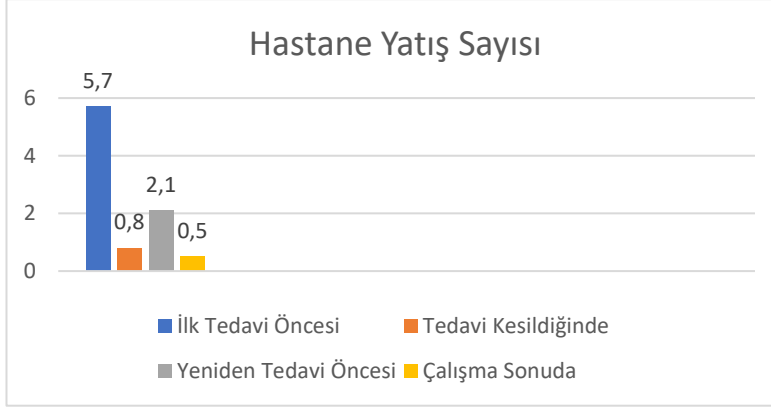
Grafik 4: Bir yıldaki sistemik kortikosteroid kullanım sayısı



Grafik 5: Bir yıldaki plansız doktor ziyareti sayısı



Grafik 6: Bir yıldaki acil servis başvuru sayısı



Grafik 7: Bir yıldaki hastane yatış sayısı

Tedaviye bağlı görülen yan etkiler incelendiğinde ilk tedavi esnasında üç (%8,3) hastada baş ağrısı, bir (%2,8) hastada ateş, dört (%11,1) hastada enjeksiyon yerinde ağrı, iki (%5,6) hastada enjeksiyon yerinde kızarıklık-şişlik, bir (%2,8) hastada bacak ve kollarda ağrı, iki (%5,6) hastada kırgınlık hissi görüldü (Tablo 7). Yeniden tedavi esnasında ise iki (%5,6) hastada baş ağrısı (p: 0,94), bir (%2,8) hastada ateş (p:1), beş (%13,9) hastada enjeksiyon yerinde ağrı (p:0,95), bir (%2,8) hastada enjeksiyon yerinde şişlik-kızarıklık (p: 0,89), bir (%2,8) hastada bacak ve kollarda ağrı (p:1), üç (%8,3) hastada kırgınlık hissi (p: 0,94) görüldü. Gerek ilk tedavi sırasında gerekse yeniden tedavi sırasında hiçbir hastada ciddi yan etki görülmedi. Görülen yan etkilerin hiçbirisi ciddi derecede yan etkiler olmayıp, her iki tedavi arasında anlamlı bir fark da görülmedi.

Tablo 7: Tedaviye bağlı görülen yan etkiler

	İlk tedavi, n (%)	Yeniden tedavi, n (%)	P
Baş ağrısı	3 (8,3)	2 (5,6)	0,94
Ateş	1 (2,8)	1 (2,8)	1
Enjeksiyon yerinde ağrı	4 (11,1)	5 (13,9)	0,95
Enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik	2 (5,6)	1 (2,8)	0,89
Bacak ve kollarda ağrı	1 (2,8)	1 (2,8)	1
Kırgınlık hissi	2 (5,6)	3 (8,3)	0,94
Ciddi yan etkiler	-	-	1

Hastaların yeniden tedavide kullanılan omalizumab dozları ilk tedaviye göre düşük olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Hastaların üçünde ilk tedaviye yanıt alınmasına karşın yeniden tedaviye yanıt alınamadı. Hasta bazlı bakıldığında bu üç hastanın da yeniden tedavideki omalizumab dozları önceki tedaviye göre düşüktü.



6. TARTIŞMA

Günümüzde astımın bireyselleşmiş tedavisine ağırlık verilmekte ve bu amaçla da en çok biyolojik ajanlara yönelinmektedir. Farklı ancak benzer mekanizmalara sahip birden fazla biyolojik ajanla ilişkili çalışmalar hızla artmaktadır.

Her ne kadar biyolojik ajan tedavileri birçok astım hastasında kullanımları sırasında belirgin yarar sağlasa da ilacın kesilmesinden sonra hastaların bir kısmında astım semptomları tekrar artmakta ve bu da aynı ajan veya başka ajanlarla yeniden tedavi denenmesini gündeme getirmektedir.

Omalizumab tedavisinin doğru seçilmiş astım hastalarında etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış çok fazla çalışma mevcuttur. Ancak tedavi bırakıldıktan sonraki süreç halen belirsizdir. Omalizumab tedavisinin bırakıldığı hastalarda astım kontrolünün devam edip etmediği ile ilgili bilgiler azdır⁶². Son zamanlarda bu konuyla ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Omalizumabın astım tedavisindeki yeri ve omalizumab kullanan hasta sayısı gün geçtikçe çoğalmaktadır. Bu hastaların gerek tedaviye yeterli yanıt verdiği düşünüldüğünde, gerek yan etkiler nedeniyle, gerekse hastanın bireysel isteği nedeniyle bir süre sonra omalizumab tedavisi kesilmektedir. Bu da artan sayıda omalizumab tedavisinin kesildiği bir hasta grubunun oluşumuna yol açmakta ve tedavinin kesildikten sonra etkinliğinin ne kadar süre devam ettiği, bu süreyi etkileyen gerek hastaya bağlı gerekse tedaviye bağlı etmenlerin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur.

İspanya’da Vennera ve arkadaşları tarafından yapılmış 51 hastanın dahil edildiği ve altı yıllık omalizumab tedavisi sonrası 49’unun gönüllü olarak omalizumab tedavisini bıraktığı bir prospektif çalışmada hastalar omalizumab tedavisini bıraktıktan sonra 6. ve 12. aylarda kontrole çağırılmıştır. Bu kontrollerde 37 hastada kötüleşme olmadığı görülürken, yedi hastada ilk altı ay içinde, beş hastada 6-12 ay içinde olmak üzere 12 hastada ilk bir yılda astım semptomlarında kötüleşme olduğu görülmüştür⁶³. Tedavi bırakıldıktan sonra 12. ve 48. aylar arasında yedi hastada daha astım semptomlarının kötüleştiği görülmüştür. Tedaviye başlamadan önceki FEV1, AKT ve alevlenme oranı değerleri her iki grupta benzer saptanmıştır. Omalizumab tedavisi başlamadan önce veya bırakmadan önceki yıl içinde iki grup arasında alevlenme oranı

veya astım tedavisi açısından fark saptanmamıştır. Başarısız grupta, klinikte görülen bozulmaya rağmen, FEV1’de önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. IgE/omalizumab kompleksinin bir sonucu olarak, tedaviye başlamadan önceki zamana göre tedaviye başladıktan sonra total IgE değerlerinde anlamlı bir artış görülmüştür. IgE’deki artış başarısız grupta daha yüksek olup, tedavi kesildikten sonraki takiplerde IgE’deki düşüş başarısız grupta diğer gruba göre daha fazla saptanmıştır. Bu sonuçlarla IgE’deki düşüşün hızı astım nüksünün hızı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma altı yıllık omalizumab tedavisinin kesildikten sonra uzun yıllar etkinliğinin devam ettiğini göstermektedir.

Molimard ve arkadaşlarının Fransa’da yayınladığı çok merkezli, retrospektif bir çalışmada omalizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ağır persistan astımlı hastalarda omalizumab kesildikten sonra astım kontrolünün kaybına kadar geçen süre araştırılmıştır⁶⁴. Ortalama omalizumab tedavisi $22,7 \pm 13,1$ ay sürmüştür. Bir yıldan daha kısa süre tedavi alan hastaların %69,2’sinde, 1-2 yıl arası tedavi alan hastaların %59,1’inde, iki yıldan daha uzun süre tedavi alan hastaların %46,1’inde takipte astım kontrol kaybı saptanmış olup, tedavi kesilmesinden sonra kontrolün kaybedilmesine kadar ortalama geçen sürenin 13 ay olduğu tespit edilmiştir. Astım kontrolünü kaybeden 34 hastanın 20’sine omalizumab yeniden reçete edilmiş olup altısı mükemmel, sekizi iyi derecede tedaviye yanıt vermiş olup, dört hasta tedaviye yanıt vermemiş ve tedavi süresi çok kısa olduğu için ikisi yanıt açısından değerlendirilememiştir. Tedaviye yanıt vermemiş olan bu dört hastanın daha önceki omalizumab tedavisine yanıt vermiş olduğu düşünüldüğünde yeni gelişen bu durum endişe vericidir. Çalışmada, tedavi kesildikten sonra ilk altı ay içinde astım kontrolünü kaybeden hastaların hiçbirinin 3,5 yıldan fazla omalizumab tedavisi almamış olduğu görülmüş ve bu da yeterince uzun süre tedavi edilen hastalarda erken kontrol kaybı riskinin düşük olduğu düşüncesini ortaya atmaktadır. Molimard ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada omalizumab tedavisine daha iyi yanıt veren hastaların, tedaviyi bıraktıktan sonra daha uzun süre kontrol altında kaldığı gösterilmiştir⁶⁴.

Omalizumabın klinik yararı, serbest IgE değeri 50 ng/ml veya daha altına indiğinde görülmektedir⁶⁵. IgE değerleri daha da düşükçe verilen klinik cevabın arttığı görülmektedir⁶⁶.

Omalizumab tedavisi bırakıldıktan sonra ölçülen IgE ve omalizumab değerleri ile astım semptomlarının ilişkisinin incelendiği çalışmada tek doz omalizumab tedavisinden sonra kan omalizumab değerinin 10,000 ng/mL üzerine çıktığı, serbest IgE'nin ise yaklaşık 10 ng/mL'ye baskılandığı görülmüştür⁶⁶. 28 haftalık tedavi boyunca ağır astımlı hastaların çoğunda serbest IgE değerinin 50 ng/mL'nin altında korunduğu, bu oranın omalizumab verilen hastalarda %95, plasebo verilen hastalarda ise %6 olduğu görülmüştür. Tedavi kesildikten 18-20 hafta sonra hastaların çoğunda serbest IgE değerlerinin bazal değere döndüğü görülmüştür. Her ne kadar omalizumab tedavisinin ilk dozuyla serbest IgE değerlerinde hızlı bir düşme görüldüyse de klinik yanıtın ortaya çıkması bu kadar hızlı olmamış, 12-16 haftalık bir süreyi gerektirmiştir. Omalizumab tedavisi kesildikten sonra ise serbest IgE değeri, omalizumab konsantrasyonu bazal değerlerine dönmüştür. Bir süre sonra ise astım semptomlarının nüks ettiği görülmüştür. Omalizumab tedavisine yanıt verenlerle yanıt vermeyenlerin omalizumab konsantrasyonlarına bakıldığında, yanıt vermeyenlerin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu görülmüş, bunun da yanıt vermeyenlerde başlangıçtaki IgE değerlerinin daha düşük olması ve dolayısıyla doz diyagramına göre daha düşük doz omalizumab verilmiş olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca omalizumab tedavisine yanıt verenlerde ve vermeyenlerde IgE değerindeki düşüşün eşit olduğu görülmüştür.

Lowe ve Renard yayınlamış oldukları makalelerinde serbest IgE değerinin, total IgE üretimini etkileyen bir faktör olduğunu ve omalizumab kullanan hastalarda IgE üretiminin yılda %54 azaldığını belirtmişlerdir⁶⁷. Böylece 5-6 yıllık bir süre omalizumab kullanımının sonunda hastaların sağlıklı bir bireyin IgE düzeyine yaklaşacağını düşündüklerini belirtmişlerdir.

Kawamatawong ve arkadaşlarının Tayland'dan yayınlamış oldukları ve ağır astım hastalarında omalizumab tedavisinin uzun dönem etkinliğini değerlendirdikleri bir başka çalışmada hastalara 16 hafta ile iki yıl arasında ortalama 16,9 hafta omalizumab tedavisi verilmiştir⁶⁸. Çalışmaya alınmış olan 78 hastanın 62 tanesi omalizumab tedavisine en az 1 yıl devam etmiştir. Hastaların acil servis başvurularında anlamlı derecede azalma olduğu, ortalama sistemik veya çift doz kortikosteroid gerektiren alevlenme sayılarında ve ortalama hospitalizasyon sürelerinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Omalizumab kullanmayı bırakan 22 hastanın

ortalama omalizumab kullanma süresi 12 ay olarak gözlenmiştir. (4-48 ay arası). Altı hastaya takipte nüks görülmesi üzerine yeniden omalizumab tedavisi başlanmıştır.

Nopp ve arkadaşlarının altı sene boyunca omalizumab tedavisi ile takip ettiği 18 astım hastası, tedavi bırakıldıktan üç sene sonra kontrole çağırılmış olup, kontrolde 18 hastanın 12'sinde astım semptomlarının omalizumab aldıkları dönemle kıyaslandığında azalmış veya değişmemiş olduğu bildirilmiştir⁶⁹. İki hastada tedavi sonrası birinci yılla kıyaslandığında üçüncü yılda gece semptomlarında artış olduğu bildirilmiştir. Hastaların birinci yıl kontrolü ile üçüncü yıl kontrolü arasında astım medikasyonlarında herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Hastaların sadece bir tanesinin üçüncü yıl kontrolünde FEV₁'de %20'den fazla azalma görülmüştür. Bu hastaların çoğunun omalizumab bırakıldıktan üç yıl sonra astım şikayetlerinin azalmış ve kontrol altında olduğu görülmüştür. Bu çalışma altı yıl gibi kısa bir sürenin IgE aktivitesinin kontrol altına alınmasında etkili olabileceğini göstermiştir.

Kupryś ve arkadaşları astım nedeniyle omalizumab kullanmakta olan ve tedaviye ikisinin mükemmel, dokuzunun iyi yanıt verdiği 11 hasta ile yapmış oldukları çalışmada, tedavi bırakıldıktan sonra ilk beş ay içinde dokuz hastanın ağır atak geçirdiğini gözlemlemişlerdir⁶². Ayrıca hastaların ortalama astım kontrol anketi puanının, ortalama oral kortikosteroid dozunun, alevlenme sayısının, hastane yatışının ve acil servis başvurusunun arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca tedaviye iyi yanıt vermiş olan bu dokuz hastaya ortalama 17,22±3,64 hafta sonra omalizumab tedavisi tekrar başlanmıştır.

Omalizumab tedavisine hangi hasta grubunun daha iyi cevap vereceğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalardan bir tanesi de Güney Florida Üniversitesi'nde Casale ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Casale ve arkadaşları yapmış oldukları plasebo kontrollü çalışmanın sonucunda, eozinofil sayısı yüksek olan astım hastalarının omalizumab tedavisinden daha iyi yanıt gördüklerini kanıtlamışlardır. Çalışmada başlangıç kan eozinofil sayısı $\geq 200/\mu\text{L}$ olan hastaların alevlenme oranında %52, $\geq 300/\mu\text{L}$ olan hastaların alevlenme oranında %65, $\geq 400/\mu\text{L}$ olan hastaların alevlenme oranında ise %72 düşüş olduğu gösterilmiştir⁷⁰. Sadece eozinofil sayısının değil, alevlenme sıklığının ve astım ağırlığının da omalizumab tedavisine verilen cevapta bir etken olduğunu, daha çok alevlenme geçiren ve daha ağır hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir. Omalizumab

tedavisine uygunluk açısından hasta seçimi yapılırken biyokimyasal parametre olarak kan IgE düzeyine bakılmaktadır. Kan eozinofil düzeyi ölçümü diğer bazı biyolojik ajanların kullanımı öncesi kullanılan bir belirteç olup, omalizumab kararı verilirken rutin kullanımı yoktur. Ancak Casale ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bu çalışma kan eozinofilisinin de omalizumab tedavisine aday hasta seçiminde bir etmen olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ledford ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, eozinofil değeri yüksek olan astım hastalarında omalizumab tedavisi bırakıldıktan sonra alevlenmelerin daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁷¹. Bu da omalizumab tedavisinin kesilmesinde kan eozinofil değerinin nüksü göstermesi açısından önemli olduğuna işaret etmektedir. Omalizumab tedavisine daha iyi yanıt veren eozinofil değeri yüksek hasta grubu için tedavide avantaj olan bu durum ne yazık ki tedaviyi bıraktıktan sonra dezavantaj olarak dönmektedir.

Casale ve Ledford 'un arkadaşlarıyla yapmış oldukları bu iki ayrı çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda, omalizumaba uygun hasta seçiminde kan eozinofilisinin daha yüksek olduğu hastaların omalizumabdan daha iyi yarar göreceği düşüncesiyle beraber, eozinofil değeri daha yüksek olan hastaların tedavilerinin daha uzun süre devam etmesinin astım kontrolü açısından daha yararlı olabileceğini de düşündürmektedir.

Yine Tabatabaian ve Ledford birlikte kaleme almış oldukları derlemede artmış periostin, eozinofil, FeNO, alerjen spesifik IgE değerlerinin omalizumab tedavisine daha iyi yanıt verilmesinde kullanılabilecek biyobelirteçlerden olduklarını belirtmişlerdir⁵⁴. Aynı makalede yazarlar, tedavi sırasındaki eozinofil değerinde kalıcı artış ve tedavi kesildikten sonra FeNO 'da görülen artışın tedaviye devam etme gerekliliğini öngörmek için etkili kriterler olduğunu belirtmişlerdir.

Omalizumab tedavisine verilen yanıtı incelemek amacıyla klinik çalışmaların yanında moleküler düzeyde çalışmalar da yapılmaktadır. FceRI reseptör düzeyi ölçümü de moleküler çalışmalardandır. Chanez ve arkadaşları Fransa'dan yayınlamış oldukları çift kör plasebo kontrollü çalışmada, omalizumab verilen astım hastalarında kontrolde bazofil ve plazmositoid dendritic hücre yüzeylerinde FceRI reseptör düzeyini ölçmüşler ve başlangıca göre düşüşü değerlendirmişlerdir⁷². Omalizumab alan hastalarda kontrolde plasebo grubuna göre FceRI reseptör düzeyinde plaseboya

göre anlamlı bir düşme olduğunu saptamışlardır. Ancak yine aynı çalışmada tedaviye verilen klinik cevabın reseptör sayısındaki düşme ile korele olmadığını ve FcεRI reseptör düzeyindeki düşmenin omalizumab tedavisine cevap için anlamlı bir mediyatör olmadığını göstermişlerdir.

Herhangi bir nedenle omalizumab tedavisinin kesilmiş olduğu hastaların takipte semptomlarının kötüleşmesi durumunda tekrar omalizumab tedavisi kullanılması gündeme gelmektedir. Bu noktada hangi hastalara tekrar omalizumabın başlanacağı, hangi hasta grubunun bu tedaviden tekrar fayda göreceği, yan etkilerde bir değişiklik olup olmayacağı ve tekrar tedavi başlanan hastaların bu tedaviden ilkinde olduğu gibi fayda görüp görmeyeceği konusu klinisyen için önemli bir sorundur.

Omalizumab yeniden tedavisiyle ilgili astım hastalarında yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Uzun dönem omalizumab etkinliğini araştıran bazı çalışmalarda yeniden tedavi başlanmak durumunda kalan hastalar için klinisyenlere ait gözlemsel bilgiler bulunmaktadır.

Yeniden tedavi konusu ile ilgili verilerden biri Arslan ve arkadaşlarının Kayseri’den yayınlamış oldukları bir çalışmada yer almaktadır. Arslan ve arkadaşları ağır alerjik astım tanısıyla takip ettikleri ve omalizumab tedavisi verdikleri 100 hastayı inceledikleri bu çalışmada başlangıçtaki total IgE düzeyinin omalizumab kesilmesi kararında bir biyolojik marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemişlerdir⁷³. 19 hasta omalizumab tedavisinde beş yılı tamamlamıştır. Bu 19 hastanın iki tanesi bu sürenin sonunda mepolizumab tedavisine geçmiş, üç tanesi ise omalizumab kullanmaya devam etmiştir. Diğer 14 hasta omalizumab tedavisine çok iyi yanıt vererek beş yılın sonunda tedavileri kesilmiştir. Bu 14 hastanın beş tanesine $15,6 \pm 12,4$ ay sonra tekrar omalizumab tedavisi başlama gerekliliği oluşmuş ve tedavi başlanmıştır. Bu hastalar ortalama 25 (11.5–46.5) ay omalizumab tedavisine devam etmiştir. İlacın tekrar tedavide de iyi tolere edildiği görülmüş ve bu süreçte hastalarda alevlenme görülmemiş, semptomlar eski halinde dönmüştür. Diğer dokuz hasta da $30,11 \pm 11,17$ ay takibe devam edilmiş ve tekrar omalizumab tedavisi ihtiyacı gelişmemiştir. Yeniden tedavi ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen iki grup kıyaslandığında sosyodemografik açıdan, solunum fonksiyonları açısından veya biyokimyasal açıdan her iki grupta da anlamlı bir fark görülmemiştir. Her ne kadar anlamlı görülme de

yeniden tedaviye ihtiyaç duyan grupta başlangıçtaki total IgE değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Omalizumab, sadece astım hastalığında değil, kronik ürtiker için de kullanılan bir biyolojik ajandır. Literatürde kronik ürtiker hastalarında yeniden tedaviyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Kronik ürtiker hastalarında yeniden tedaviyle ilgili veriler sunan çalışmalardan biri Foti ve arkadaşları tarafından İtalya'dan yayınlanmıştır. Omalizumab tedavisi alan kronik spontan ürtiker hastalarında tedaviye yanıtı ve tedavi sonrası relapsı inceleyen çalışmada, 124 hasta çalışmaya alınmış olup 24 hafta sonra hastaların %91'inde tam yanıt görülmüştür⁷⁴. Tam veya iyi yanıt verenlerin %96'sı nüks yaşamamıştır. Nüks görülen ve görülmeyen hastalar kıyaslandığında; yaş, cinsiyet, omalizumab başlanmadan önceki hastalık süresi, atopi, otoimmün tiroit hastalığı öyküsü, anjiyo ödem öyküsü, kronik uyarılabilir ürtiker olup olmaması ve tedavi başlangıcındaki kronik spontan ürtiker ağırlığı gibi faktörlerin arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Omalizumaba verilen cevapta bu faktörlerin etkisi gösterilememiştir. Tedavi kesilmesinden sekiz hafta sonra semptomların tekrar ortaya çıkması üzerine 45 hastaya yeniden omalizumab tedavisi başlanmıştır. Hastaların klinik takibi ürtiker aktivite skoruna göre yapılmış olup, ilk tedavinin başlanmasından sonra gitgide düşen ortalama ürtiker aktivite skoru tedavi sonunda en düşük değerine gelmiş, tedavi kesildikten sekiz hafta sonra ilk değerine gelmese de yükselme göstermiştir. Tedaviye yeniden başlandığı andaki ortalama skoru, en baştaki skora göre daha düşük olduğu görülmüştür ve yeniden tedavi verilen hastalarda takipte ortalama skor düşmüştür. Birinci tedaviye tam ve iyi yanıt verenlerin toplamı %90'ı geçmiş, yeniden tedaviye %67 hasta tam, %11 hasta iyi yanıt vermiştir. Yani yeniden tedavinin yanıt oranı birinci tedaviyle benzer bulunmuştur. Çalışmada birinci tedavinin kesilmesinden sekiz hafta sonraki klinik durum, devamında nüks gelişip gelişmemesi ile ilişkili bulunmuştur.

Sussman ve arkadaşlarının kronik spontan ürtikeri olan hastalarda omalizumab yeniden tedavisi ve basamak arttırılmasını inceledikleri faz 3b, randomize, uluslararası, çok merkezli 314 hastalık bir çalışmada; 24 haftalık omalizumab tedavisi sonrası 115 hastada 150 mg veya 300 mg omalizumab dozu ile semptom kontrolünün sağlandığı görülmüştür⁷⁵. Doz açısından bakıldığında ise ilk tedavi esnasında 150 mg

omalizumab verilen hastaların % 15,1'i, 300 mg omalizumab verilen hastaların da %64,7'sinde 24 haftanın sonunda kontrol sağlanmışır. Tedaviye verilen sekiz haftalık bir aranın sonunda ise 150 mg omalizumab tedavisi alan hastaların %44,4'ünde, 300 mg omalizumab tedavisi alan hastaların ise %50'sinde nüks görölmüşür. Nüks görölen hastaların %87,8'inde yeniden tedavi ile tekrar semptom kontrolü sağlanmışır. Yeniden tedavi boyunca ortalama ürtiker aktivite skoru (UAS7) her iki doz için de ilk tedavidekine benzer saptanmışır. Ayrıca tedaviye cevap verilen ortalama süre de ilk tedaviye benzer saptanmışır. İki doz omalizumab tedavisi sonrası ilk tedavi sırasında ve yeniden tedavi sırasında hızlı semptom kontrolü ve tam yanıt oranları incelendiğinde; ilk tedavide hızlı semptom kontrolü oranı %80, tam yanıt oranı %63 olarak bulunmuşır. Yeniden tedavide ise bu oranlar sırasıyla %85 ve %56 şeklindedir.

Tonacci ve arkadaşlarının, kronik spontan ürtikeri olan hastalarda omalizumab yeniden tedavisiyle ilgili yayınlamış oldukları ve birçok çalışmanın analizini içeren derlemede kronik spontan ürtikeri olan hastalarda omalizumab yeniden tedavisinin hemen hemen tüm hastalarda etkili olduğu belirtilmişir⁷⁶. Ayrıca aynı derlemede omalizumab ile yapılmış olan ikinci ve üçüncü yeniden tedaviler esnasında tedavi tekrarı arttıkça hastaların tedaviye daha kısa sürede cevap verir olduğu belirtilmişir.

Har ve arkadaşları Texas'tan yayınlamış oldukları retrospektif bir çalışmada bir yıldan daha uzun süre omalizumab tedavisi almış olan refrakter kronik ürtiker hastalarındaki sonuçları incelemişlerdir⁷⁷. 17 hastada omalizumab denenmiş olup, omalizumab tedavisine yanıt veren 10 hasta çalışmaya alınmışır. Etkatif bir omalizumab rejimine ulaştıktan sonra, omalizumab tedavisine tam yanıt veren sekiz hastada bir yıldan daha uzun süre boyunca omalizumab doz veya sıklık artırımına veya ilaç eklenmesine ihtiyaç duyulmamışır. Hastaların ilacı bırakma veya azaltma girişimleri incelendiğinde, sekiz hastanın yedisinde ilaç gerektiğinden daha az sıklıkta kullanıldığında alevlenme görölmüşür. Bir hastanın iki haftada bir omalizumab tedavisi aldığı ve bir doz kaçırdığında semptomların nüks ettiğı, beş hastada ilaç verilme sıklığı azaltıldığında semptomların nüks ettiğı ancak tekrar eski sıklığa geçince kontrol sağlandığı, bir hastada tedavinin başarıyla kesildiğı ancak aylar sonra antihistaminik tedaviyle gerileyen küçük bir alevlenme yaşandığı, bir hastada ise tedaviyi bıraktıktan sonra alevlenme olmadığı görölmüşür. Tedaviye tam yanıt vermeyen iki hastadan birine siklosporin verilmiş, diğeri hastaya ise omalizumab doz

artırımı denenmiştir. Bu çalışmada hastaların omalizumab kullanım sürelerinin 17 ila 112 ay arasında değişmekte olduğunu görmekteyiz. Har ve arkadaşları yapmış oldukları bu çalışmada kendi makalelerinin tartışmalarında da ortaya attıkları üzere, omalizumab tedavisinin kesilmesinin de kişiselleştirilebilecek bir yöntemle dayanabileceğinden bahsetmektedirler. Kronik ürtiker ve astımın patofizyolojilerinin benzerliği düşünüldüğünde kronik ürtiker için ortaya atılmış olan bu fikrin astım için de geçerli olacağı düşünülebilir. Endotip, fenotip, kişiselleştirilmiş tedavi gibi birçok bileşenin fazlaca içinde barındığı bir hastalık olan astımda diğer tedavilerin kişiselleştirilebildiği düşünüldüğünde hastaya ait birçok faktörden etkilenen omalizumab tedavisinin süresinin, kesilme rejiminin veya yeniden başlama zamanının kişiselleştirilebileceği düşünülebilir.

Omalizumab tedavisini bırakan hastalarda omalizumab etkinlik süresini prospektif olarak araştıran literatürde yapılmış başka bir çalışmada hastalara ortalama 29,5 ay omalizumab tedavisi verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda omalizumabın solunum fonksiyon testlerinde önemli bir değişiklik yapmadığı ve takip süresince de anlamlı bir kötüleşme görülmediği belirtilmiştir⁷⁸. Alevlenme sıklığına bakıldığında, hastaların astım alevlenmelerinde belirgin azalma görülmüştür. Tedavi kesildikten sonraki bir yıllık takipte ise iki hastada ağır alevlenme kaydedilmiştir. Hastaların günlük inhaler kortikosteroid dozlarında tedavi başladıktan sonra azalma olduğu görülmüş, tedavi kesildikten sonraki bir yıl sürelik izlemde kortikosteroid dozunda bir miktar artış olduğu görülmüş olsa da başlangıç dozuna dönmemiştir. Omalizumab tedavisi esnasında AKT skorunda anlamlı derecede artış görülmüştür. AKT skorundaki değişimle günlük kortikosteroid dozundaki düşüş ilişkisi arasında ters orantı saptanmıştır. Omalizumab tedavisi esnasında total IgE değerinde anlamlı derecede artış gösterilmiş olup, tedavi bırakıldıktan altı ay sonra, başlangıç değer aralığına dönüş görülmüştür. Mutlak eozinofil değerinin ise çalışma esnasında azaldığı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Tedavi bırakıldıktan sonra ise bu değer normale dönmemiştir.

Uzun dönem omalizumab etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada, 14 hasta ile başlanıp dört hastanın takipten çıkmasıyla 10 hastanın sonuçları incelenmiştir. Tedavinin 12. haftasında AKT ve astım sağlık anketi (AHQ-33) skorlarında anlamlı düzelme görülmüş ve 20. haftadan sonra önemli bir düzelme gözlenmemiştir⁷⁹. Bir önceki yıllara kıyaslandığında acil servis başvuru sayıları ve metil prednizolon

dozlarında önemli derecede düşüş görülmüştür. Hastaların solunum fonksiyon testlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmaya alınan hastalardan dört tanesinde tedavi kesilmemiş dört yıl boyunca ve hatta daha fazla süre devam edilmiştir.

Çalışmamız, omalizumab tedavisi almış ve kesilmiş ağır astım hastalarında tekrar tedavinin etkin olduğunu göstermiştir. İlk tedavide omalizumab sonrasında azalmış olan atak, kortikosteroid kullanımı gerektiren atak, acil servis başvurusu, hastane yatışı, plansız doktor ziyareti, kortikosteroid tedavisi sayıları yeniden tedavide de azalmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Omalizumab tedavisinin sonlandırılma kararı hasta bazında alınması gereken zor bir karardır. Hastaların bir kısmı tedavi sonlandırıldıktan sonra astım atağı riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Özellikle omalizumab öncesinde yüksek doz oral kortikosteroid kullanmakta olan, ağır astım atağı geçirme öyküsü olan hastalar için omalizumab tedavisini bırakma kararı kar-zarar oranını iyi değerlendirilerek alınmalıdır. Özellikle de tedavi sonlandırıldıktan sonra tekrar tedavide omalizumaba yanıt vermeyen astım hastalarının olduğu düşünüldüğünde bu karar kritikliğini korumaktadır.

Humbert ve arkadaşlarının ağır alerjik astımlı hastalarda kan eozinofil değerine göre omalizumab etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada yetişkinlerde omalizumab tedavisi sonrası ölçülen global evaluation of treatment effectiveness (GETE) skoru cevabı ve alevlenmelerdeki azalmanın kan eozinofil değerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir⁸⁰. Başlangıçta çalışmaya 879 hasta alınmıştır. Bu hastalar altı yaşın üzerindedir. Hastaların 212 tanesinde 12. Aydaki kontrolde eozinofil sayısı verilerine ulaşılabilmektedir. Eozinofillerdeki düşme oranı ile omalizumab tedavisine verilen yanıtın ilişkisi incelenmiş olup, GETE ölçeğine göre mükemmel yanıt veren yetişkin hastalarda eozinofil sayısında ortalama %45,5 azalma görülürken iyi yanıt verenlerde bu oran %20,1, yanıt vermeyenlerde %0 olarak ölçülmüş. Bu oran 18 yaş altı hastalarda ise; mükemmel yanıt verenlerde %55,7, iyi yanıt verenlerde %53,3, yanıt vermeyenlerde ise %11,4 şeklinde ölçülmüştür. Bu sonuçlar omalizumab tedavisine yanıt artışının eozinofil değerindeki düşüşle korele olduğunu gösterse de bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır.

Persistan kontrolsüz alerjik astımlı hastalarda omalizumab etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması için yazılmış ve çocuk ve adolesan hastaların da

incelenmiş olduğu altı ayrı çalışmayı içeren makalede, omalizumab tedavisi alan hastalarla plasebo alan hastalar kıyaslandığında, omalizumab alan hastalarda alevlenme oranlarının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür⁸¹. Yine plasebo grubuyla kıyaslandığında omalizumab tedavisi alan hastalarda kortikosteroid dozundaki azalma anlamlı olarak daha belirgin görülmüştür. Omalizumab alan grupta astım yaşam kalitesi anketi ve GETE skorlarının her ikisinde yükselme olduğu görülmüştür. Hastalarda en çok görülen yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, artralji, baş ağrısı, nazofarenjit ve alt solunum yolu enfeksiyonu olup her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür. Ölüm, apandisit, kaşıntı, ileus, astım alevlenmesi, sinüzit, hafif göğüs ağrısı gibi ağır yan etkiler ise omalizumab grubunda daha az görülmüştür. Omalizumab tedavisinin birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da yan etki profili açısından güvenilir bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca makalede, hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde onlarda da bir bozukluk olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışma da bizim çalışmamızda olduğu gibi omalizumab tedavisinin yan etki profili açısından güvenilir bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ayrıca yeniden tedavinin ilk tedavi kadar güvenilir olduğu da gözlenmiştir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Omalizumab tedavisinin ağır persistan astım hastalarında etkinliği şimdiye kadar birçok çalışmada gösterilmiş olsa da yeniden tedavisini değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Omalizumab tedavisinin kesildiği hastalarda uzun dönem etkinin nasıl olacağı, semptomların tekrarlaması halinde nasıl bir tedavi uygulanacağı ve yeniden aynı biyolojik ajanın başlanması etkinliğin olup olmayacağı önemli bir sorundur. Çalışmamız, ağır persistan astım hastalarında omalizumab yeniden tedavisinin etkin olduğunu göstermiştir.

Omalizumab tedavisine cevap veren ve ciddi yan etki hariç herhangi bir nedenle tedavinin bırakıldığı hastalarda semptomların nüks etmesi halinde omalizumab tedavisi yeniden başlanabilir.

Omalizumab yeniden tedavisinin yan etki profili değerlendirildiğinde, yeniden tedavide yan etki profili ilk tedaviye benzer bulunmuştur. Tedavi, ihtiyaç duyulan hastalarda güvenlik profili ile ilgili endişe duyulmadan yeniden uygulanabilir.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı, hasta sayısının az olmasıdır. Bu konuda daha çok hasta içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Astımda omalizumab yeniden tedavisi ile ilgili bulunan az sayıda literatürün içinde yerini alacak bu çalışma, yapılacak yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

8. REFERANSLAR

1. Yardımcıları E, Soyer Ö, Ömür D, et al. *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi*. <https://www.toraks.org.tr>
2. Kawamatawong T, Sangasapaviriya A, Saiphoklang N, et al. Guidelines for the management of asthma in adults: Evidence and recommendations. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022;40(1):1-21. doi:10.12932/AP-210421-1118
3. Gionfriddo MR, Hagan JB, Rank MA. Why and how to step down chronic asthma drugs. *BMJ (Online)*. 2017;359. doi:10.1136/bmj.j4438
4. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *European Respiratory Review*. 2021;30(162). doi:10.1183/16000617.0067-2021
5. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: A 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011;242(1):10-30. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x
6. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2(1):24643. doi:10.3402/ecrj.v2.24643
7. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: An update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):453-465. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.030
8. Duru S, Kurt EB. Asti{dotless}m, çevre ve epigenetik. *Tuberk Toraks*. 2014;62(2):165-169. doi:10.5578/tt.6818
9. Dixon AE, Holguin F, Sood A, et al. An official American thoracic society workshop report: Obesity and asthma. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. Vol 7. American Thoracic Society; 2010:325-335. doi:10.1513/pats.200903-013ST
10. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6):1235-41. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.016. Epub 2005 Nov 8. PMID: 16337451; PMCID: PMC2014783.
11. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Jan;22(1):39-47. doi: 10.1038/sj.ijo.0800541. PMID: 9481598.

12. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):78-85. doi:10.1164/rccm.200309-1224oc
13. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
14. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:S11-S16. doi:10.1002/alr.21557
15. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: New rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med*. 2012;18(5):726-735. doi:10.1038/nm.2768
16. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax*. 2016;71(2):158-174. doi:10.1177/1753465815618113
17. Fuchs O, von Mutius E. Prenatal and childhood infections: Implications for the development and treatment of childhood asthma. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):743-754. doi:10.1016/S2213-2600(13)70145-0
18. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med*. 1999 Dec;107(6):580-7. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00307-1. PMID: 10625027.
19. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):640-649. doi:10.1056/NEJMra1301758
20. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-744. doi:10.1542/peds.2011-2196
21. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen KH, Carlsen KCL. The significance of early recurrent wheeze for asthma outcomes in late childhood. *European Respiratory Journal*. 2013;41(4):838-845. doi:10.1183/09031936.00071512
22. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *European Respiratory Journal*. 2016;48(1):115-124. doi:10.1183/13993003.01016-2015

23. Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. *Impact of Changes in Transportation and Commuting Behaviors During the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on Air Quality and Childhood Asthma*. <http://jama.jamanetwork.com/>
24. Dong GH, Chen T, Liu MM, et al. Gender differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: Northeast Chinese children health study. *PLoS One*. 2011;6(7). doi:10.1371/journal.pone.0022470
25. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, et al. Impact of air pollution on asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):1-29. doi:10.3390/ijerph17176212
26. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. *State of Art Health Effects and Sources of Indoor Air Pollution. Part 1 1-3*.
27. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2). doi:10.1016/j.jaci.2009.10.061
28. Seaton A, Godden DJ, Brown K. *Hypothesis Increase in Asthma: A More Toxic Environment or a More Susceptible Population?* Vol 49.; 1994.
29. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: Is there a connection? *European Respiratory Journal*. 1997;10(1):6-12. doi:10.1183/09031936.97.10010006
30. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2). doi:10.1542/peds.2014-0439
31. Ferretti G, Cester AM, Bacchetti T, et al. Leptin and paraoxonase activity in cord blood from obese mothers. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014;27(13):1353-1356. doi:10.3109/14767058.2013.858319
32. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1109-1117. doi:10.1016/j.jaci.2004.12.1139
33. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:118-127. doi:10.1016/j.prrv.2019.08.002
34. National Asthma Education. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl). doi:10.1016/j.jaci.2007.09.029

35. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123-128. doi:10.1016/j.coi.2020.10.002
36. Hastie AT, Mauger DT, Denlinger LC, et al. Baseline sputum eosinophil + neutrophil subgroups' clinical characteristics and longitudinal trajectories for NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP 3) cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):222-226. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.039
37. Bulut İ. Astım fenotip ve endotipleri. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2012;13(Suppl Vol 13.; 2012.
38. Hekking PPW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(6):671-680. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.007
39. GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.
40. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. The latest on the role of LAMAs in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(6):1288-1291. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.014
41. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218-252. doi:10.1124/pr.119.018150
42. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1488-1495. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.046
43. Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. *Respir Res*. 2021;22(1). doi:10.1186/s12931-021-01746-4
44. Padilla-Galo A, García-Ruiz AJ, Levy Abitbol RC, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Res*. 2021;22(1). doi:10.1186/s12931-021-01758-0
45. Walsh G. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*. Published online January 2013;7. doi:10.2147/btt.s30133
46. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-366. doi:10.1016/S2213-2600(15)00042-9

47. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V. The role of dupilumab in severe asthma. *Biomedicines*. 2021;9(9). doi:10.3390/biomedicines9091096
48. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433-445. doi:10.1164/rccm.201810-1944CI
49. Görgülü B, Bavbek S. Alarmins and anti-alarmin biologics in asthma. *Tuberk Toraks*. 2018;66(2):166-175. doi:10.5578/tt.66695
50. Menzella F, Fontana M, Contoli M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab Treatment Over a 16-Year Follow-Up: When a Clinical Trial Meets Real-Life. *J Asthma Allergy*. 2022;15:505-515. doi:10.2147/JAA.S363398
51. Solè M, Matz J, Townley R, et al. *The Anti-IgE Antibody Omalizumab Reduces Exacerbations and Steroid Requirement in Allergic Asthmatics*. Vol 18.; 2001.
52. GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.
53. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(6):1476-1485. doi:10.1016/j.jaci.2015.09.008
54. Tabatabaian F, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: Toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy*. 2018;11:53-61. doi:10.2147/JAA.S107982
55. Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: Current knowledge and future perspectives. *European Respiratory Review*. 2015;24(138):594-601. doi:10.1183/16000617.00001715
56. Meno-Tetang GML, Lowe PJ. On the Prediction of the Human Response: A Recycled Mechanistic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Approach. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96:182-192.
57. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(5):548-561. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02803.x
58. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: An Optimal Choice for Patients with Severe Allergic Asthma. *J Pers Med*. 2022;12(2). doi:10.3390/jpm12020165

59. Cohen JM, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Poorly Controlled Asthma During Pregnancy Remains Common in the United States. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(8):2672-2680.e10. doi:10.1016/j.jaip.2019.05.043
60. Gemicioğlu B, Yalçın AD, Havlucu Y, et al. Country-based report: The safety of omalizumab treatment in pregnant patients with asthma. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2516-2523. doi:10.3906/SAG-2101-341
61. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):407-412. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.025
62. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: Real life data. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(1):1-5. doi:10.5114/pdia.2014.40553
63. del Carmen Vennera M, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax*. 2018;73(8):782-784. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210017
64. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*. 2014;108(4):571-576. doi:10.1016/j.rmed.2014.02.003
65. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: Implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(6):491-499. doi:10.1185/030079903125002171
66. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(1). doi:10.1016/j.jaci.2008.09.050
67. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):306-320. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03962.x
68. Kawamatawong T, Poachanukoon O, Boonsiri C, et al. Long-term effectiveness of omalizumab treatment in Thai severe asthmatic patients: A real-life experience. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018;36(4):238-243. doi:10.12932/AP0872

69. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Öman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;65(1):56-60. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
70. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(2):490-497. doi:10.1111/all.13302
71. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(1):162-169.e2. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.054
72. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104(11):1608-1617. doi:10.1016/j.rmed.2010.07.011
73. Arslan B, Paçacı Çetin G, Türk M, Gülmez İ, Yılmaz İ. Discontinuing Omalizumab Treatment in Super-Responder Patients with Allergic Severe Asthma: Can the Baseline Total IgE Level Be Used as a Biological Marker to Decide Discontinuing Omalizumab Treatment? *Int Arch Allergy Immunol*. Published online 2022. doi:10.1159/000525723
74. Foti C, Romita P, Ambrogio F, et al. Analysis of clinical factors as possible predictors of response to omalizumab and relapse after treatment discontinuation in chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther*. 2022;35(2). doi:10.1111/dth.15248
75. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al. Omalizumab Re-Treatment and Step-Up in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: OPTIMA Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(7):2372-2378.e5. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.022
76. Tonacci A, Nettis E, Asero R, Rossi O, Tontini C, Gangemi S. Omalizumab retreatment in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review of published evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(3):100-103. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.136
77. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2015;115(2):126-129. doi:10.1016/j.anai.2015.05.010
78. Krčmová I, Novosad J, Malá E, Krejsek J. Small, Prospective, Observational, Pilot Study in Patients with Severe Asthma after Discontinuation of

Omalizumab Treatment. *Clin Ther*. 2018;40(11):1942-1953.
doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.004

79. Saji J, Yamamoto T, Arai M, Mineshita M, Miyazawa T. Efficacy of long-term omalizumab therapy in patients with severe asthma. *Respir Investig*. 2017;55(2):114-120. doi:10.1016/j.resinv.2016.11.002
80. Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *European Respiratory Journal*. 2018;51(5). doi:10.1183/13993003.02523-2017
81. Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5. doi:10.1038/srep08191



9. EKLER

9.1. Ek-1

ASTIM KONTROL TESTİ

1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?
Tamamen (1)
Çoğunlukla (2)
Bazen (3)
Nadiren (4)
Hiçbir zaman (5)
2. Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?
Günde birden fazla (1)
Günde bir kez (2)
Haftada 3-6 kez (3)
Haftada 1-2 kez (4)
Hiçbir zaman (5)
3. Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz (hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma veya ağrı) kaç kez gece veya sabah sizi normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?
Haftada 4 gecedan fazla (1)
Haftada 2- 3 gece (2)
Haftada 1 kez (3)
Bir veya iki kez (4)
Hiçbir zaman (5)
4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebülizer cihazınızı kaç kez kullandınız?
Günde 3'ten fazla (1)
Günde 1-2 kez (2)
Haftada 2-3 kez (3)
Haftada 1 kez (4)
Hiçbir zaman (5)
5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?
Hiç kontrol altında değil (1)
Zayıf düzeyde (2)
Bir dereceye kadar (3)
İyi düzeyde (4)
Hiçbir zaman (5)

TOPLAM PUAN:

9.2. Ek-2

Sosyodemografik Veri Formu

YAŞ	
CİNSİYET	
MESLEK	
AİLE ÖYKÜSÜ	
ASTIM TANI SÜRESİ	
SİGARA İÇME DURUMU	
SİGARA İÇME SÜRESİ	
KULLANMAKTA OLDUĞU ASTIM İLAÇLARI	
EK HASTALIKLAR	
ASTIM SEMPTOMLARI	
ASTIM KONTROL TESTİ SKORU	
SOLUNUM FONKSİYON TESTİ	
ATAK SAYISI	
ACİL BAŞVURU SAYISI	
HASTANEYE YATIŞ SAYISI	
ALERJİK RİNİT VARLIĞI	
LABORATUVAR BULGULARI	
RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMESİ	
İLAÇ YAN ETKİSİ	