

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ZOR ASTIM TANILI OLGULARIN KLİNİK
BULGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DAMLA GÜNDÜZ KARAYAZI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ZOR ASTIM TANILI OLGULARIN KLİNİK
BULGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.DAMLA GÜNDÜZ KARAYAZI

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. CAN SEVİNÇ

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Astım Tanımı	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Astım Fenotipleri	4
2.4 Astım Patogenezi	5
2.5 Risk Faktörleri	7
2.5.1 Kişisel Faktörü	7
2.5.2 Çevresel Faktörler	8
2.6 Astım Şiddeti	9
2.7Astım Tedavisi.....	11
2.7.1 Kontrol Edici İlaçlar.....	12
2.7.2 Semptom Giderici İlaçlar	13
2.7.3 Ağır Astımlılarda Kullanılan Ek Tedaviler.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	72
8.1 Etik Kurul Onayı.....	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Astım risk faktörleri

Tablo 2. Astım İlaçları

Tablo 3. Erişkinlerde kullanılan inhale steroidlerin günlük eşdeğer dozları

Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo 5. Tüm grubun genel özellikleri

Tablo 6. Tüm grubun kilo tablosu

Tablo 7. Tüm grubun yaş ve başlangıç değerleri

Tablo 8. Tüm grubun ilk ve son solunum fonksiyon testleri

Tablo 9. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların genel özellikleri

Tablo 10. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların yaş ve başlangıç değerleri

Tablo 11. Omalizumab kullanan ve kullanmayan grubun ilk - son SFT ve AKT değerleri

Tablo 12. Tüm hastaların deri prick test sonuçları

Tablo 13. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların deri prick testleri

Tablo 14. Tüm grubun başlangıçtaki semptomları

Tablo 15. Tüm grubun başlangıçtaki tedavisi

Tablo 16. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların başlangıç semptomları

Tablo 17. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların başlangıç tedavileri

Tablo 18. Tüm grubun son semptomları

Tablo 19. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların son semptomları

Tablo 20. Tüm grubun son tedavileri

Tablo 21. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların son tedavileri

Tablo 22. Son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanımı

Tablo 23. Son 1 yıl içindeki astım atak sayısı

Tablo 24. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların son 1 yıl içinde hastane yatışları

Tablo 25. Omalizumab kesilme nedenleri

Tablo 26. Omalizumab tedavisi alanların ilk ve son semptomları

Tablo 27. Omalizumab kullanmayanların ilk ve son semptomları

Tablo 28. Omalizumab kullananların ilk ve son tedavileri

Tablo 29. Omalizumab kullanmayanların ilk-son tedavi karşılaştırması

Tablo 30. Omalizumab kullanan hastaların ilk ve son SFT'leri

Tablo 31. Omalizumab kullanmayan grubun başlangıç ve son SFT değerlerinin karşılaştırması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Astım Patogenezi



KISALTMALAR

AKO: Astım Koah Overlap

AKT: Astım Kontrol Testi

ATS: Amerikan Solunum Derneği

EGPA: Polianjitis ile birlikte eozinofilik granülamatözis

ERS: Avrupa Solunum Derneği

FEV₁: Birinci saniyede ekspire edilen hava volümü

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GINA: Global Initiative for Asthma

HFA: Hidrofloroalkan

ICS: İn hale Kortikosteroid

IL:İnterlökin

IgE: İmmünoglobulin E

LABA: Uzun Etkili Beta-2 Agonist

LAMA: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

NERD: NSAİİ ile alevlenen hava yolu hastalığı

NSAİ:Nonsteroid Antienflamatuar İlaç

OKS: Oral Kortikosteroid

PM:Partiküler Madde

SABA: Kısa Etkili Beta2 Agonist

SAMA: Kısa Etkili Muskarinik Antagonist

TH2: T Helper 2

TNF- α : Tümör nekrosis faktör-alfa

TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması ve asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli görüş ve önerileri ile her zaman yol gösteren, değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Can SEVİNÇ'e katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tezimin konusunun belirlenmesinde çok yardımcı dokunan, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, değerli hocam Prof. Dr. Arif Hikmet ÇIMRIN'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan, huzurlu bir çalışma ortamı oluşturup, yardıma ihtiyacımız olduğunda bizi her zaman güler yüzle karşılayan sayın hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oğuz KILINÇ, çok değerli hocalarımız Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN, Prof. Dr. Bahriye Oya İTİL, Doç. Dr. Aylin Özgen ALPAYDIN, Doç. Dr. Kemal Can TERTEMİZ, Doç. Dr. Begüm ERGAN ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Ömeroğlu ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistikleri konusunda bana her türlü desteği sağlayan, her soruma güler yüzle cevap veren, bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, değerli hocam Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu çalışma koşullarının ve nöbet saatlerinin keyifli hale gelmesini sağlayan, bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, çok şey öğrendiğim sevgili klinik hemşirelerimize ve bronkoskopi ünitesi hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Tez verilerimi taramam için bana teknik destekte bulunan hastanemiz bilgi işlem bölümüne teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde sevgi ve şefkatleri ile yanımda olan, beni ben yapan, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili annem, babam ve ablama çok teşekkür ederim.

Sevgisi, anlayışı ve desteğiyle daima yanımda olan, bana güç veren sevgili eşim; Tolga KARAYAZI'ya çok teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Astım sık görülen kronik solunum yolu hastalıklarından biridir. Zor astım, astım olgularının küçük bir kısmını oluştursa da, sık acil servis başvuruları, hastane yatışları ve ilaç maliyetleri nedeniyle astım ilişkili maliyetlerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tek merkezli bir poliklinikte tedavisi zor astım hastalarının tedavi ve yönetimini değerlendirerek kontrol durumlarını belirlemektir.

METOD: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne 31.12.2009 - 31.12.2019 yılları arası başvuran, 18 yaş üzeri zor astım tanılı olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Anamnez notlarına göre dahil edilme kriterlerini karşılayan 106 olgunun semptomları, astım atak sıklıkları, astım nedeni ile hastane yatış öyküleri, astım kontrol testleri, almakta oldukları tedaviler, spirometri sonucu elde edilen değerleri, kan tetkiklerinde bakılan IgE, eozinofil değerleri, deri prick testleri kaydedilmiştir. Hastaların tedavi yanıtları ve kontrol durumları değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 77 (%72,6) omalizumab tedavisi altında, 29'u (%27,4) standart astım tedavisi ile takip edilen toplam 106 hasta dahil edilmiştir. İki tedavi grubu arasında demografik veriler, başlangıç semptomları, solunum fonksiyon testleri açısından anlamlı fark yok saptanmadı. Ancak, omalizumab tedavisi alan grupta tedavi sonrası FEV₁ ($p=0,006$) ve FVC ($p<0,001$) artışı standard tedavi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca omalizumab kullanan grubun omalizumab kullanmayan grup ile karşılaştırıldığında omalizumab kullanan grupta AKT skorlarında ($p<0,001$) yükselme, semptomlarda azalma, hastane yatış ($p=0,003$) ve sistemik steroid kullanımında ($p<0,001$) azalma olduğu saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

SONUÇ: Zor astım olguları; semptomlar, astım kontrol testleri, solunum fonksiyon testleri, deri prick testleri, kan eozinofil ve IgE seviyeleri değerlendirilmiştir. , Çalışmamızın sonuçlarına göre, uygun olan zor astımlı hastalara omalizumab tedavisi başlanması hastalarda klinik kontrolün sağlanmasına ve yaşam kalitesinde artışa katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağır astım, zor astım, omalizumab, astım tedavisi

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Asthma is one of the most common chronic respiratory diseases. Although difficult-to-treat asthma is a small portion of asthma cases, it accounts for more than half of asthma-related costs due to frequent emergency room visits, hospitalizations and medication costs. The aim of this study is to determine the control status of severe asthma patients in a single-center outpatient clinic by evaluating their treatment and management.

METHODS: Severe asthma cases who applied to Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital Chest Diseases Outpatient Clinic between 31.12.2009 - 31.12.2019 were screened. Symptoms, asthma attack frequency, hospitalization history for asthma, asthma control tests, treatments they were taking, values obtained from spirometry results, IgE in blood tests, eosinophil values, skin prick tests were recorded in 106 cases who met the inclusion criteria according to their anamnesis notes. The treatment responses and control status of the patients were evaluated.

RESULTS: In the study, 106 patients were evaluated, of which 77 (%72,6) used omalizumab and 29 (%27,4) were followed up with standard asthma treatment. There was no significant difference between demographic data, initial symptoms and pulmonary function tests of the groups that used and did not use omalizumab in their treatment. In the group receiving omalizumab treatment, an average of 150 ml ($p=0.006$) increase in FEV₁ and 200 ml ($p<0.001$) increase in FVC value was detected in the post-treatment group, and there was a significant difference between the two groups. In addition, when the group using omalizumab was compared with the group not using omalizumab, it was found that there was an increase in AKT scores ($p<0.001$), decrease in symptoms, hospitalization ($p=0.003$) and systemic steroid use ($p<0.001$) in the group using omalizumab. A significant difference was found between the two groups.

CONCLUSION: Severe asthma cases were evaluated according to symptoms, asthma control tests, pulmonary function tests, skin prick tests, blood eosinophil and IgE levels. The results of our study indicates that starting omalizumab treatment in eligible patients contributes to clinical control and increase in quality of life.

Keywords: severe asthma, omalizumab, asthma treatment

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, zaman içerisinde değişebilen ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonun eşlik ettiği, öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma gibi semptomlarla seyreden heterojen bir hastalıktır [1]. Ekspiratuar hava akımı kısıtlanması ve semptomların zaman içindeki değişkenliği astım için tipik olup, astımın diğer solunum yolu hastalıklarından ayırımında önemli bir yer tutar [2]. Ancak ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı bazı hastalarda uzun dönemde kalıcı hale gelebilmektedir [1].

Astım, hafif ile çok şiddetli arasında değişen bir spektruma sahiptir. Hafif ve orta astım mevcut basamak tedavileri ile iyi kontrol altında tutulabilir iken, şiddetli astım yüksek doz inhale glukokortikoidler ve uzun etkili β 2-agonistler (LABA'lar) veya oral kortikosteroidlere (OKS'ler) rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı bir durumdur [1,3].

Hasta ve tedavi süreci ile ilişkili zor astıma katkı sağlayan birçok faktör bulunur. Yanlış inhaler kullanımı, hasta-ilaç uyumsuzluğu, mesleki veya çevresel maruziyetlerin devam etmesi, sigara kullanımı gibi durumlar astım tedavisini ve yönetimini oldukça zorlaştırır. Bu durum kötü semptom kontrolü ve hastalarda atak riskinde artışa neden olur [4,5].

Pür zor astım seyrek görülen bir durumdur. Hastaların bir çoğunda ek komorbiditeler bulunur. Obezite, obstrüktif uyku apnesi, kronik sinüzit, nazal polipozis, gastroözofageal reflü, anksiyete, depresyon, osteoporoz astıma sıklıkla eşlik ederler ve hastalık süreci veya tedaviden kaynaklı olarak astımın morbiditesine katkıda bulunurlar [6,7].

Astımı ilgilendiren özelliklerden başlangıç yaşı, komorbiditeler, laboratuvar değerleri ve reversible hava akımı kısıtlılığı değişken olup hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle atak riski, tedavi yanıtı ve remisyon oranlarında farklılıklar oluşmaktadır. Belirli klinik fenotiplere spesifik bağışıklık yollarının tanımlanması, astım hastalarının alt kümeleri için hedefe yönelik tedaviye olanak sağlamış ve bu konuda aktif bir araştırma alanı oluşturmuştur [8].

Astımın tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir[2]. ABD verilerine göre astım en yaygın kronik solunum yolu hastalığıdır ve ABD nüfusunun %8.2'sinde astım tanısı mevcuttur [9].

Zor astım, astımlı hasta popülasyonunun %3,6–10,0'unu oluşturur [10,11]. Dünya geneline bakıldığında yaklaşık 4 milyon zor astım tanılı hasta olduğu düşünülmektedir [12].

Şiddetli astım, hafif ve orta şiddette astımdan çok daha az görülür. Ancak, astımla ilişkili maliyetlerin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Bunun ana sebebi olarak ilaç maliyetlerinin yüksek olması düşünülmektedir [13,14]. Sık acil servis başvuruları ve hastane yatışları da maliyet artışına katkı sağlamaktadır [15]. Ek olarak ağır astımlı hastalarının okul veya işten izin almaları, erken emeklilik gibi durumlar iş gücü kaybına neden olarak ekonomik yükün artmasına sebep olmaktadır [16].

Astım tedavisinin temel hedefi, astımın kontrol altına alınmasıdır. Astım kontrolü klinik kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi anlamına gelmektedir. Verilen tedaviyle günler haftalar içerisinde hastanın semptomlarında azalma, solunum fonksiyonlarında düzelme, kurtarıcı ilaç kullanımında azalmalar olur, buna klinik kontrol denir. Klinik kontrolün sağlanması hastanın yaşam kalitesini artırır. Uygun tedaviyle uzun dönemde astım atakları, solunum fonksiyon kayıpları, ilaç yan etkileri ve kontrolsüz astım riski azalır. Astımda bu riskler hastalığın prognozunu belirler. Yani bir hasta ne kadar çok semptomatik ise, solunum fonksiyon testleri ne kadar kötüyse o kadar çok atak görülmektedir. Hastalara ‘Zor Astım’ tanısını koyabilmek için hastaları iyi izlemek, öykülerini, aldıkları tedavileri, ek hastalıklarını, maruziyetlerini, yaşadıkları koşulları dahil iyi değerlendirmek hatta astım tanılarını gözden geçirmek gerekmektedir. Bu hastaların özellikle alerji bazlı, IgE aracılı oluşan klinik durumlarının yönetimi tetikleyici faktörleri engellemeyi ve bu faktörlere karşı oluşan aşırı yanıtı engellemeyi içermektedir. Hali hazırda kullanılmakta olan alerji tedavileri, inhaler tedavileri ve Anti IgE ve anti eozinofil tedaviler ile “zor astım” tanısı almış olgularda daha yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Bu araştırmanın yapılmasının amacı; kliniğimizde “zor astım” tanısı konularak izlenmekte olan geçmiş anamnez notları gözden geçirilerek semptomları, astım atak sıklıkları, astım nedeni ile hastane yatış öyküleri, astım kontrol testleri, almakta oldukları tedaviler, spirometri sonucu elde edilen FEV₁ değerleri, kan tetkiklerinde bakılan IgE, eozinofil değerleri, deri prick testleri retrospektif olarak incelenerek bu hastaların nasıl yönetildiğini irdelemektir. Elde edilen sonuçlar zor astım tanılı olguların yönetilmesinde yaşanan zorlukları netleştirecek, alınması gereken önlemlerin ve izlem standartlarının belirlenmesini sağlayacaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Astım Tanımı

Astım, zaman içerisinde değişebilen ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonunun neden olduğu öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma gibi semptomlarla ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır [1].

Astım sık görülen ve altta yatan farklı mekanizmalara bağlı olarak değişen klinik tiplerle kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalığın klinik özellikleri, doğal seyri, patofizyolojik mekanizmaları ve tedavi yanıtı farklı astım tipleri arasında değişiklik göstermektedir [2].

2.2 Epidemiyoloji

Astım dünya çapında çocuklar ve genç yetişkinlerde en sık görülen kronik solunum yolu hastalığıdır [17,18].

Sıklığı ülkelere göre nüfusun %1-20'si arasında değişmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyen kronik solunum yolu hastalığıdır [19].

Ülkemizde astım prevalansı ile ilgili yetişkinlerde yapılmış en kapsamlı çalışma , Türk Toraks Derneği'nce gerçekleştirilen çok merkezli, PARFAIT (Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey) çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre astım sıklığı ülke genelinde erkeklerde %7.1 kadınlarda ise %9.0 olarak bulunmuştur [2,20].

Dünya'da astım prevalansının değerlendirildiği, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Dünya Sağlık Örgütü'ne üye olan 70 ülkenin verilerinin toplandığı WHS (World Health Survey) çalışmasında, Türkiye'de doktor tanılı astım prevalansı %2.06, hışıltı (wheezing) semptom prevalansı ise %11.34 saptanmıştır [2,18].

Zor astım prevalansı; tüm astımlı olgular içinde yaklaşık %5-10 olarak bildirilmektedir [3].

Astımın mortalitesine bakıldığında, Global Initiative for Asthma (GINA) 2004'te, 5-34 yaş arası astım hastalarında ölüm oranlarını Amerika Birleşik Devletleri'nde 5.2/100.000, Finlandiya'da 1.6/100.000 ve Danimarka'da 9.3/100.000 olarak belirtmiştir [21].

WHO resmi internet sitesinde, astımın 2019 yılında yaklaşık 262 milyon kişiyi etkilediği ve dünya genelinde 455.000 ölüme sebep olduğu belirtilmiştir. Zor astım tanılı hasta popülasyonu için durum daha kötüdür. Bu hastaların ölüm oranlarının, normal astımlı popülasyonun yaklaşık iki katı kadar olduğu düşünülmektedir [22].

2.3 Astım Fenotipleri

Astımın, genetik faktörlere ek çevresel maruziyet ile oluşan, gözlenebilir klinik özelliklerine göre sınıflandırılması fenotipleri oluşturur [23,24].

Astımın, tetikleyici faktörler , hastalık şiddeti ve hava yolu inflamasyonu özelliklerine göre bir çok farklı fenotipi tanımlanmıştır [25,26]. En sık görülen fenotiplerden bazıları;

- **Alerjik astım:** En sık görülen astım fenotipidir. Genellikle çocuklukta başlar. Alerjenlere karşı duyarlılıkla ilişkilidir. Alerjenlere karşı duyarlılık, astım semptomlarının oluşmasına ve hava yolu iltihabına katkıda bulunur [27,28,29]. Alerjik astıma genellikle egzama ve alerjik rinit eşlik eder[24,30].

Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür [31]. Ailede egzema, alerjik rinit, gıda/ilaç alerjisi bulunması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Balgam incelemelerinde sıklıkla eozinofilik hava yolu inflamasyonu görülür. Genelde inhale kortikosteroid tedavisinden iyi yanıt alırlar [1].

- **Eozinofilik astım:** Kanda bakılan eozinofil sayısının 150/μl'den yüksek olduğu ya da balgamda %2'den fazla eozinofil olması durumunda akla gelmelidir. Artmış eozinofil, hastalığın şiddetinin artmasına neden olabilir. Geç başlangıçlı ve steroide dirençli astım ile birlikte görülebilmektedir [2,32].

- **Alerjik olmayan astım:** Kliniği destekleyen pozitif allerji testi, alerjik komorbiditeler gibi tip 2 inflamasyon belirteçlerinin olmadığı astım fenotipidir. Hastaların balgam örneklerinde baskın hücre tipi nötrofilik veya sadece birkaç inflamatuvar hücreyi içeren pausigranülositik olabilir. Genellikle inhale kortikosteroidlerden daha az yanıt alırlar [1,2].

• **Erişkin başlangıçlı (geç başlangıçlı) astım:** Genellikle kadınlarda görülür [1,2]. Bu fenotipi gösteren hastaların çoğu tanıdan itibaren şiddetli bir seyir gösterir [33]. Alerji ile ilişkisi saptanmamıştır. Genelinde yüksek doz ICS tedavisi gerekir veya bu hastalar kortikosteroid tedavisine direnç gösterirler [1,2].

• **Kalıcı hava akımı kısıtlılığı ile giden astım:** Uzun süreli astımı olan hastaların bir kısmında hava yolu duvarının yeniden yapılanmasına bağlı tam olarak geri dönmeyen veya kalıcı hava akımı kısıtlılığı gelişir [1,2].

• **Obezite ilişkili astım:** Genelde ileri yaşlarda başlayan, alerji ile ilişkili olmayan fenotiplerden biridir. Obezlerde TNF- α , IL-6 ve leptinler gibi inflamatuvar mediatörlerin artmış ekspresyonunun proinflamatuvar sürece katkıda bulunarak, solunum semptomlarının daha şiddetli seyretmesine neden olduğu düşünülmektedir. Daha az eozinofilik hava yolu inflamasyonu görülür [33,34]. Bazı hastalarda inhale steroid tedavisine direnç görülebilir [1,35].

2.4 Astım Patogenezi

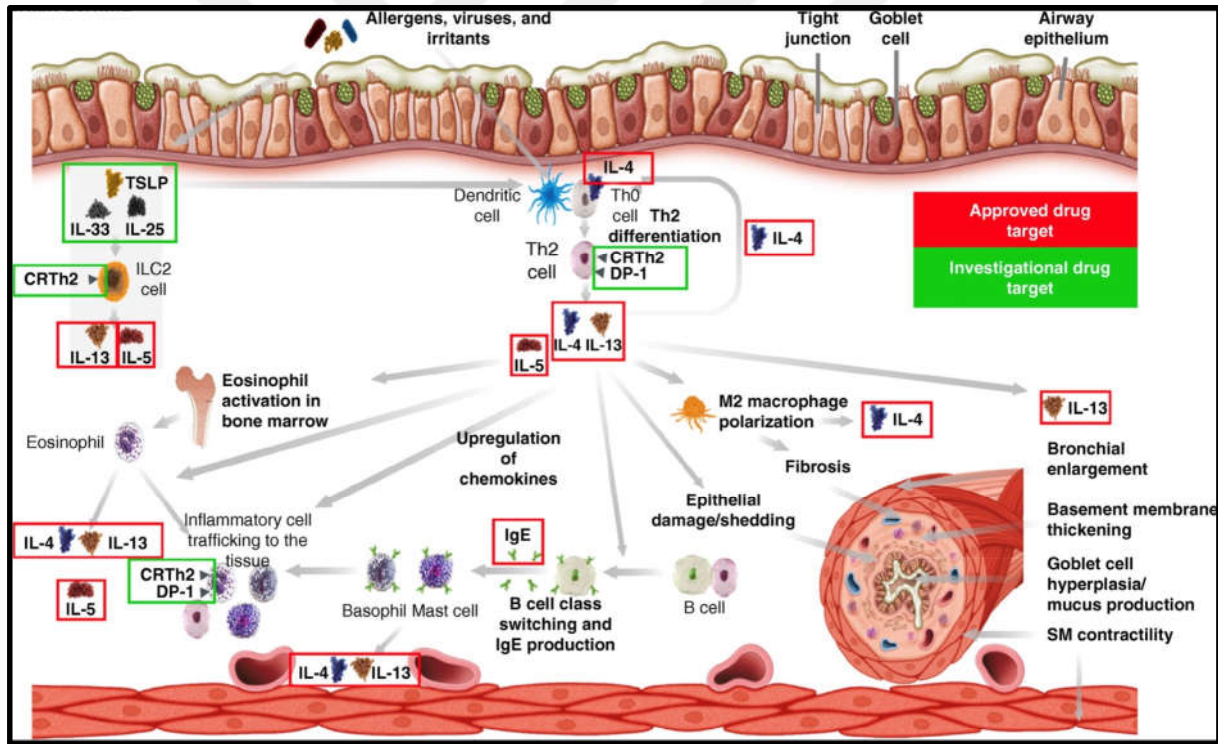
Astım patofizyolojisinin temelinde havayolu inflamasyonu bulunur. Havayolu epitel hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar gibi hücreler inflamasyonda rol oynar [36]. Havayolu inflamasyonu sonucu hava akımı kısıtlılığı ve aşırı duyarlılık oluşur. Zaman içerisinde havayolu düz kaslarında hiperplazi, submukozal bez sayısının artışı, bazal membranda kalınlık artışı ve havayolu duvar kalınlığında artış meydana gelir [37].

Bazı çalışmalar, biyobelirteçler ve klinik özelliklerine göre astımı Th2 yüksek ve Th2 düşük olarak iki endotipe ayırmışlardır [38]. Th2 yüksek olan grupta astım genellikle eozinofiliktir [39]. Th2 düşük olan grupta nötrofilik veya paucigranülositik astım daha fazla görülür [40]. Th2 ilişkili eozinofilik astımda alerjen dendritik hücreler tarafından tanınarak naif T hücrelerine sunulur. Naif T hücreleri Th2 ve foliküler T hücrelerine dönüşerek IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımına neden olur. Alerjen spesifik IgE de mast hücre yüzeyindeki FcEpsilonRI reseptörüne bağlanarak lökotrien B4 (LTB4), prostaglandin D2 ve histamin gibi inflamasyonda rol oynayan çeşitli mediatörlerin salınımını sağlar [2,41,42] IL-4, IL-5 ve IL-13 eozinofil üretimi, goblet hücre hiperplazisi, mukus salgılanması ve hava yolunda yapısal değişikliklere neden olarak astım patogenezinde önemli bir yer tutarlar.[36,43–46]

Alerjik olmayan havayolu inflamasyonunda, proteaz aktivitesi olan allerjenler epitel bariyerini bozarak, IL-33 ve TSLP (tyhmic stromal lymphopoietin) salınımını uyarırlar. IL-33 ve TSLP bazofilleri ve ILC2 hücrelerini uyarır, Th2 sitokinlerin salınmasını neden olur. ILC2, CCL11'in salınımını artırarak, eozinofillerin toplanmasına yol açar. ILC2 den ayrıca IL-5 ve IL-13 salınarak, eozinofiliye ve mukus artışına neden olur. IL-33, aynı zamanda mast hücrelerinden IL-2 salınmasını indükleyerek Treg hücrelerinin aktive edilmesini sağlar. Doğal immünte hücreleri de direkt veya indirekt yolla Th2 sitokinleri uyararak inflamasyonda rol oynarlar [2,47].

Zor astımın büyük bir kısmı Th2'nin neden olduğu inflamasyon ile tetiklenir iken, hafif ve orta şiddette astımında da neredeyse %50'si Th2 ilişkilidir [39,48,49].

Şekil 1. Astım Patogenezi [50]



2.5 Risk faktörleri

Tablo 1. Astım risk faktörleri [2]

Kişisel Faktörler	Çevresel Faktörler
• Genetik • Epigenetik • Obezite • Cinsiyet	• Allerjenler ○ İç ortam allerjenleri (ev tozu akarları, hamam böceği,fare, evcil hayvanlar, küf mantarları) ○ Dış ortam allerjenleri (polenler, küf mantarları) • Mikroorganizmalar • Enfeksiyonlar • Mesleki maruziyet • Sigara • Hava kirliliği • Diyet

2.5.1 Kişisel Faktörler

Genetik

Astım ile ilişkili risk faktörleri arasında aile öyküsü en önemli yeri tutmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda astım ile ilişkili çok sayıda gen keşfedilmiş ve astımın %35 ile %95 arasında kalıtsal geçişli olduğu öne sürülmüştür [51–55].

Çalışmalar çocuklukta başlayan astım için genetik faktörlerin daha büyük rol aldığını gösterirken, erişkin yaşta başlayan astımın daha yüksek oranda çevresel maruziyetten etkilendiğini ortaya koymuştur [8].

Cinsiyet

Cinsiyet, astım başlangıcı ve ataklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Astım çocukluk çağında erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür [56]. Ergenlikten sonra durum tam tersine döner. Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Avrupa ülkelerinde yapılan araştırmalar ergenlik sonrası astım prevalansının, kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermiştir [57,58]. Yetişkin kadınlarda astımın daha şiddetli seyrettiği , hastane

başvurularının daha sık olduğu bilinmektedir. Bu durumun cinsiyet hormonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [56].

Obezite

Obezite, çocuklarda astım insidansını iki kat arttıran bir risk faktördür [59]. Obezite ile ilişkili faktörlerden olan fiziksel aktivite kısıtlılığı, uykuda solunum bozuklukları ve kötü uyku kalitesi de astım gelişimine katkıda bulunur [60].

Obezite şiddetli astım ile yakın bir ilişki içerisindedir. Yetişkinlerde yapılan bir araştırmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde şiddetli astım tanısı olan kişilerin %60'ının obez olduğu saptanmıştır [61].

2.5.2 Çevresel Faktörler

Hava kirliliği

Hava kirliliği birçok solunum yolu hastalığı için risk faktörüdür. İç ve dış ortam hava kirliliğine bağlı yılda yaklaşık 8 milyon kişi ölmektedir [62,63].

Astım prevalansının özellikle sanayisi gelişmiş bölgelerde arttığı bilinmektedir [64]. Dış ortamda bulunan ozon (O₃) , partikül maddeler (PM), kükürt dioksit (SO₂), ve azot oksitler (NO_x) gibi kirlетici ajanlar, oksidatif stres ve inflamasyona katkıda bulunarak, hastalarda bronş aşırı duyarlılığının tetiklenmesi, öksürük, balgam, nefes darlığı gibi semptomlar, acil servis başvuruları ve hastane yatışlarının artmasına neden olurlar[62,63,65,66]. Bu durum da astımda artan mortalite ile ilişkilidir [67].

650.000 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, PM₁₀'a uzun süreli maruziyetin erişkinlerde astım prevalansında %12.8'lik bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir [68].

Sigara

Sigara içenlerde astım insidans ve prevalansının artışı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur [69–73]. Pasif maruziyet de astımda önemli bir yer tutmaktadır [69,70,74,75]. İntrauterin dönemden itibaren, sigara dumanına pasif maruziyet birçok solunum yolu problemine yol açmaktadır [76,77]. Ebeveynlerin sigara içmesi çocuklarda astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [78]. Sigara içen astımlılarda akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş, kalıcı hava

akımı obstrüksiyonu [79–82], alevlenmelerde artış ve sık hastane başvuruları görülür [79–81,83].

Alerjenler

Atopi varlığı tüm yaş gruplarında astım riskini arttırmaktadır [84,85].

En önemli iç ortam alerjenlerinden olan ev tozu akarları çeşitli alerjik hastalıkların gelişmesi ve semptomların artmasında rol oynar [86]. Astımlı hastaların %40 ile %85'i ev tozu akarlarına karşı duyarlıdır [87,88].

İç ortam mantarlarından *Penicillium* ve *Aspergillus* türlerine maruziyet bebeklerde hışıltı ve çocukluk çağı astımında iki kat artış ile ilişkili bulunmuştur [89].

Fare alerjisi her yerde bulunmakla birlikte şehirlerde daha yaygın olduğu saptanmış ve yapılan araştırmalarda yaklaşık %50-%95 arasında değişen oranlarda evlerde fare alerjisi tespit edilmiştir [90–93]. Fare alerjisi maruziyeti artan hastane ziyaretleri ve FEV₁/FVC değerlerinin azalması ile ilişkili bulunmuştur [94]. Hamamböceğine karşı duyarlılık da şehirde yaşayan astımlı çocukların %60-%80'inde görülürken, kırsal kesimde bu oran %21 olarak bulunmuştur [95,96].

Kedi ve köpek maruziyeti ile ilgili bazı çalışmalar, evcil hayvanlara erken maruziyetin astım veya hırıltılı solunum için koruyucu olduğunu belirtirken, bazı çalışmalar da evcil hayvan epitel maruziyetinin doza bağlı olarak astım riskini arttırdığını belirtmektedir [97,98]. Kedi ve köpeklere erken dönemde maruziyetin, yaşamın ilk dört yılı içerisinde mevcut evcil hayvana karşı alerji gelişmesi ilişkili olduğu bulunmuştur [99]. Köpek ve kedi alerjenlerinin endotoksinlerden dolayı astım ve hırıltıyı arttırdığı düşünülmektedir [100]. Ayrıca endotoksin maruziyeti astımdan bağımsız olarak solunum fonksiyon testlerinde düşüş ile de ilişkili bulunmuştur [88,101].

2.6 Astım Şiddeti

Astım ağırlığı veya şiddeti retrospektif bir tanımdır. Hastaların mevcut tedavileri geriye dönük olarak değerlendirildiğinde semptom ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç ihtiyacına göre astım şiddeti sınıflandırılmaktadır [1,102,103].

- **Hafif astım;** basamak 1-2 tedavisi yani düşük doz ICS-formoterol veya gerektiğinde düşük doz ICS ve SABA ile kontrol altında olan astımdır.

- **Orta derecede astım,** basamak 3 veya basamak 4 tedavisi olan düşük-orta doz ICS-LABA ile iyi kontrol edilen astım olarak tanımlanmaktadır [1].

- **Şiddetli astım** GINA'ya göre yüksek doz ICS-LABA ile optimize edilmiş tedaviye rağmen kontrolsüz kalan veya kontrolsüz hale gelmesini önlemek için yüksek doz ICS-LABA gerektiren astım olarak tanımlanmıştır. Bu hasta grubunda yüksek doz ICS-LABA tedavisine uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA), azitromisin, oral kortikosteroid de eklenebilmektedir [1,104].

Astım şiddetini değerlendirmek için en az 2-3 ay hastayı optimum tedavi ile izlemek gerekir. İyi astım kontrolü sağlandıktan ve hastanın minimum etkin dozunu bulmak için tedavi kademeli olarak düşürüldükten sonra veya maksimal tedaviye rağmen astım kontrolsüz olması durumunda astım şiddeti değerlendirilebilir [1].

2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şiddetli astımı üç gruba ayırmayı önermiştir

- Tedavi edilmemiş astım
- Yanlış tedavi edilmiş astım
- Tedavisi zor astım (uyumsuzluk, kötü inhaler kullanımı, tedavi edilmemiş komorbiditeler, alerjen maruziyetinin devam etmesi)[105]

Bu sınıflandırma, şiddetli astımı olan popülasyonun daha net değerlendirilmesine yardımcı olmuştur [106].

2014 yılında Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından yapılan şiddetli astım tanımında, tedavi edilmemiş hastalar zor astım grubuna dahil edilmemiştir [104].

Tedavisi zor astım; yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımına ek ikinci bir kontrol edici (genellikle LABA) veya idame OKS kullanımına rağmen kontrol edilemeyen veya iyi

semptom kontrolünü sürdürmek ve azaltmak için yüksek doz tedavi gerektiren astımdır [1,104].

Pür zor astım nadir görülen bir durumdur; genellikle hastalara ek komorbiditeler ve risk faktörleri eşlik eder. Obezite, nazal polipozis, kronik sinüzit, sigara kullanımı, gastroözofageal reflü gibi ek durumlar hastalığın yönetimini zorlaştırır [6,7].

Ek olarak hasta uyumsuzluğu, yanlış inhaler tekniği, yanlış tanı, devam eden alerjen maruziyeti, tedavi edilmemiş komorbiditeler gibi değiştirilebilir faktörler nedeniyle astımın tedavisi zor görünebilir.[1,104]

2.7 Astım Tedavisi

Astım tedavisinde ana hedef hastaların pulmoner fonksiyon kaybını engelleyerek yaşam kalitelerinin artırılması, hastane başvurularının azaltılması ve ölümlerin önlenmesidir. Tedavi hastanın özellikleri, semptomların şiddeti ve fizik muayene bulgularına göre başlatılır. Tedavi öncesi hasta gastroözofageal reflü, rinosinüzit, mesleki maruziyet, uyku apnesi, enfeksiyonlar, sigara içme gibi durumlar açısından detaylı değerlendirilmelidir [107].

Astım tedavisi semptom giderici ,kontrol edici ve ağır astımda kullanılan ilave tedaviler olarak üçe ayrılır.[108]

Tablo 2. Astım İlaçları [2]

İlaç sınıflaması	Etki	İlaç grupları
Kontrol edici ilaçlar	Antienflamatuar	-İnhale steroid -İnhale steroid ve uzun etkili beta2-agonist -Antilökotrien ilaçlar
Semptom giderici ilaçlar	Hızlı etkili bronkodilatasyon	-Kısa etkili inhale beta2-agonist -Kısa etkili inhale antikolinerjik -Düşük doz inhale steroid ve formoterol -İnhale ve/veya sistemik steroid -Magnezyum sülfat -Kısa etkili teofilin
Ek tedaviler	Yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist ile kontrol sağlanamayan hastalara eklenebilen ilaçlar	-Uzun etkili inhale antikolinerjik -Yavaş salımlı teofilin -Uzun süreli düşük doz oral steroid tedavisi -Biyolojik ajanlar (anti Ige, anti -IL5/5R ve anti -IL4R -Sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer ilaçlar -Farmakolojik olmayan işlemler (immunoterapi,termoplasti)

2.7.1 Kontrol edici ilaçlar

İnhale steroidler astım tedavisindeki en etkili ilaçlardır. antienflamatuar özellikleri ile hava yolu sekresyonlarını ve havayolu remodelingini azaltarak semptom kontrolü sağlar ve alevlenmelerin önlenmesinde rol oynar [1,108,109]. Çeşitli çalışmalar, inhale steroidlerin semptomları kontrol altına aldığını, hava yolu aşırı duyarlılığını, hava yolu inflamasyonunu ve atak sıklığını azalttığını, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonlarının artırılmasında etkili olduğunu göstermiştir [110,111]. İnhale kortikosteroidlere erişimin artması ile dünya çapında astıma bağlı morbidite ve mortalitede önemli bir düşüş görülmüştür.[111,112]

Tablo 3. Erişkinlerde kullanılan inhale steroidlerin günlük eşdeğer dozları[1]

İlaç	Total günlük doz (mcg)		
	Düşük	Orta	Yüksek
Beklometazon dipropionat (pMDI, HFA, standart partikül)	200-500	>500-1000	>1000
Beklometazon dipropionat (DPI, pMDI, HFA, ekstra ince partikül)	100-200	>200-400	>400
Budesonid	200-400	>400-800	>800
Flutikazon propionat	100-250	>250-500	>500
Flutikazon furoat	100		200
Mometazon furoat	200-400		>400
Siklesonid	80-160	>160-320	>320

Uzun etkili inhale beta 2-agonistler, inhale steroid tedavisine ek olarak verilir. Astım kontrolü, klinik düzelme ve ataklarda azalma sağladığı bulunmuştur [113,114]. Havayolları düz kaslarında bulunan beta-2 adrenerjik reseptörler üzerine etki ederek bronkodilatasyonu sağlarlar. Ek olarak; mast ve diğer inflamatuvar hücrelerden mediatör salınımını önlerler [1,108].

Antilökotrien ilaçlar, astıma alerjik rinitin eşlik ettiği hastalarda idame tedavide kullanılır [113,115,116]. Orta-ağır astım hastalarında tedaviye eklenmesinin akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve atak sayısında azalma sağladığı bulunmuştur [117–120].

2.7.2 Semptom giderici ilaçlar

Kısa etkili inhale beta 2-agonistler havayolları düz kaslarında bulunan beta 2-adrenerjik reseptörler üzerinden bronkodilatasyona katkı sağlarlar. Mast ve diğer inflamatuvar hücreler üzerinden mediatör salınımını önler, mukosilier geçirgenlikte artış ve havayolu ödeminin azalmasına katkı sağlar [1,108]. Kısa etkili beta2-agonistlerin, tek başına kullanımı astım ataklarında artışa ve solunum fonksiyonlarında düşüşe neden olmaktadır. Ayrıca yılda 3 kutu

ve üzerinde kısa etkili beta 2- agonist kullanımının astıma bağlı mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir [121-123].

Kısa etkili inhale antikolinerjiklerin, atak tedavisinde beta 2 agonistlerle kombine kullanımı, özellikle kontrol altına alınamayan ya da ağır astımlı olgularda kullanıldığında, hastane yatışlarında azalma ve akciğer fonksiyonlarında iyileşmeye katkı sağladığı bulunmuştur [124,125].

İnhale steroid-formoterol kombinasyonu basamak 1'den itibaren rahatlatıcı ilaç olarak tedavide kullanılabilir [2].

Sistemik steroidler astım atak tedavisinde önemlidir. Atak döneminde kısa süreli kullanımı hastane yatışlarını, acil servis başvurularını ve nöksleri önlemektedir [2].

Magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokajı yaparak bronkodilatasyon ve antienflamatuar etkiye katkı sağlar. Rutin kullanılması önerilmez. Standart tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda kullanılabilir [126,127].

2.7.3 Ağır Astımlılarda Kullanılan Ek Tedaviler

Uzun Etkili İnhale Antikolinerjik (Antimuskarinik)

İnhale steroid ve uzun etkili beta2-agonist kombinasyonu ile kontrol altında olmayan ağır persistan astım hastalarında basamak 5 tedavisinde ek seçenek olarak kullanılabilir. Parasempatik sinir sistemi üzerinden muskarinik reseptörleri bloke ederek etkisini gösterir. Çalışmalar akciğer fonksiyonlarında artış sağladığını göstermiştir [2,128–130].

Uzun Süreli Düşük Doz Sistemik Steroid

Kontrol altına alınamayan şiddetli astımı olan hastaların tedavisinde düşünülebilir. Ancak yan etkileri nedeni ile kullanımları konusunda çok dikkatli olmak gerekir [1].

Azitromisin

Şiddetli

astımlılarda haftada 3 gün tedaviye eklenmesinin atakları azalttığı ile ilgili çalışmalar vardır. Ancak en az 6 aylık tedavi ile yanıt alındığı görülmüştür. Yan etkiler ve antibiyotik direnci açısından dikkat edilmesi gereken bir tedavidir [131].

Omalizumab

Omalizumab, şiddetli astım tedavisi için geliştirilen, ilk hedefe yönelik biyolojik ajan olarak 2003 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır [26-48]. Omalizumab, 2004 yılında GINA önerilerinde yer alarak, yüksek doz inhale steroid, β_2 -agonistler ve diğer ilaçlarla standart tedaviye ek şiddetli astım tedavisinde yer alan ilk biyolojik ajandır. Şiddetli alerjik astımın yanında 2014 yılından itibaren kronik ürtikerde de kullanılmaya başlanmıştır [12]. Omalizumab, şiddetli astımı ve yüksek IgE seviyesi olan ≥ 6 yaş üzeri hastalar için onay almıştır.

Omalizumab, IgE'nin Fc fragmanına bağlanan rekombinant monoklonal bir antikordur [12-132]. IgE'ye bağlanarak kandaki serbest IgE seviyesini %99 oranında düşürebilir [133]. Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu engelleyerek [134], havayolunun yeniden şekillenmesinde rol oynayan inflamasyon ile ilişkili belirteçleri (IL-4, IL-5, IL-13) azaltır [135] ve alerjik reaksiyonları önlerken, antiviral immün yanıtı güçlendirir [136]. Omalizumabın havayolu şekillenmesinde rol oynayan protein miktarında düşüşe yol açtığı ve havayolu duvar kalınlığını azalttığı da belirtilmiştir [137-138].

Omalizumabın etkinliği ve güvenliği ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda biyolojik ajanın iyi tolere edildiği ve ciddi yan etkileri olmadığı gösterilmiştir. Yaygın görülen yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, baş dönmesi, döküntü, ateş, burun kanaması, eklem ağrısı, bağırsak rahatsızlıkları ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar bulunur [48,139-143].

Kandaki eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/mL olan olgularda, omalizumab tedavisine daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir [48,144,145].

Serum Ige titresi, omalizumab dozajını belirlemek için kullanılmasına rağmen, tedavi yanıtı ve etkinlik hakkında bilgi vermez [146,147].

Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab

IL-5, eozinofillerin alınması, aktivasyonu ve hayatta kalmasında rol oynayan birincil sitokindir. Anti-IL-5 biyolojikleri bu yolu engelleyerek eozinofilik hava yolu inflamasyonunu azaltırlar [50,148].

Mevcut ICS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımlılarda, periferik kan eozinofil sayısı 150 /mL ve üzeri olması halinde, hastaların ek tedavisinde kullanılırlar [108,149].

Mepolizumab astım tedavisinde onay alan ilk anti-IL5'dir. 12 yaş ve üzeri ağır eozinofilik astımlılarda kullanımı güvenli bulunmuştur [150,151].

Mepolizumab ve reslizumab, IL5'e bağlanarak eozinofillerin olgunlaşmasını, hayatta kalmasını, kemik iliğinden sistemik dolaşıma geçişini engeller. Benralizumab ise IL-5 reseptörüne (IL5R) bağlanarak antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite üzerinden eozinofillerin ve bazofillerin apoptozunu artırır. Böylece bu antikorlar hem kandaki hem de havayollarındaki eozinofil sayılarını düşürürler [108,149,152].

Mepolizumabın, randomize kontrollü çalışmalarda OKS kullanımını azalttığı, semptom kontrolü sağladığı, alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir [153–156]. Benzer şekilde üç monoklonal antikorun astım atak riskini %40 ila %50 oranında azalttığı ve minimal de olsa akciğer fonksiyon kapasitelerinde artışa yol açtığı saptanmıştır [157-161].

Dupilumab

Anti-IL4 α reseptörüne bağlanarak, IL-4 ve IL-13 sinyal yollarını inhibe eder. Orta-ağır eozinofilik veya oral steroid bağımlı persistan astımlılarda kullanılır.

Çalışmalar dupilumabın şiddetli astımda T2 inflamasyonu baskılayarak, astım alevlenmelerini ve OKS kullanımını azalttığını, akciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir [162,163].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü

Bu çalışma kliniğimizde zor astım tanısı ile takip edilen olguların astım kontrol durumunu saptamak, tedavilerini değerlendirmek, hastaların nasıl yönetildiğini irdelemek amacıyla planlanmış olup tek merkezli ve kesitsel bir retrospektif araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Yeri/Zamanı/Örnekleme

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 31.12.2019 tarihinden geriye yönelik olarak son 10 yılda zor astım tanısı ile izlenmiş olgular retrospektif olarak taranarak dahil edilmiştir.

3.3 Araştırmaya dahil olma kriterleri

DEÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniğinde zor astım tanısı konulmuş olmak

Klinik takip verileri, SFT değerleri, kullanmakta olduğu ilaçlar ve laboratuvar değerlerine ilişkin verileri düzenli ya da yeterli kayıt edilmiş olması

18 yaş ve üstü olmak

3.4 Dışlanma kriterleri

18 yaş altı olmak

3.5 Araştırmanın değişkenleri

Bağımsız değişkenler:

Çalışmanın bağımsız değişkenleri yaş, cinsiyet, alerjik rinit varlığı, alerjen sensitizasyonu, spesifik alerjen sensitivasyonu, aldığı tedaviler, IgE düzeyleri, eozinofil sayısı ve yüzdesi, obezite ve komorbid durumlarıdır.

Bağımlı değişkenler:

Çalışmanın bağımlı değişkeni klinik yanıtıdır. Klinik yanıtı belirlemede; semptom varlığı, astım kontrol testleri, FEV₁ değerleri, yıl içinde astım atak sıklığı ve hastane yatış sıklığı kullanılacaktır. Olgunun astım lehine semptomunun olması ya da astım kontrol testlerinin 18

altında olması ya da FEV₁ değerlerinde düzelme olmaması, 1 yıl içinde en az 2 kez astım atak ile hastane başvurusu ve en az 1 kez hastane yatış öyküsü olması klinik yanıt olmadığı lehine değerlendirilecektir.

3.6 Veri toplama araçları

Zor astım tanısı nedeniyle kliniğimizde izlenen tüm olguların klinik bilgileri, hastane arşivi ve hastane otomasyon sistemi üzerinden, geçmiş dosya bilgilerine ulaşılarak veya hastalar ile telefonda görüşülerek elde edilmiştir.

Astım Kontrol Testi (AKT)

AKT beş sorudan oluşan bir ankettir. Hastaların gündüz ve gece semptomlarını, kurtarıcı ilaç ihtiyacını, astım nedeniyle günlük aktivitelerindeki etkilenmeyi sorgular. Çalışmamızda astım kontrol testinin Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulanmıştır (Uysal MA. Astım Kontrol Testinin Türkçe Versiyonun Geçerlilik ve Güvenilirliği. 15. Türk Toraks Derneği Yıllık Kongresi. Kongre Kitabı 2012:23.)

Deri Testi (Prick Testi)

Deri testi, alerjene özgü IgE'yi saptamada kullanılan tek in vivo yöntemdir. Deri testleri Backley tarafından 1865 yılında geliştirilmesinden beri alerjik hastalıkların tanısında birincil tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki deri prick testleri yaygın rastlanan 21 aeroallerjen kullanılarak (*Dermatofagoides Farinea*, *D. Pteronyssinus*, *Cladosporium*, *Aspergillus Mix*, Kedi Tüyü, Köpek Tüyü, Ot Mix, Lateks, hamam böceği, vb.) yapılmıştır.

Spirometri

Spirometrik ölçümler MS-PFT Jaeger, Desktop sentrysuite V2.19 cihazı ve yazılımı kullanılarak yetkili bir teknisyen tarafından yapılmıştır. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin ortak yayını olan 'Standardisation of Spirometry' kılavuzuna göre yapılan (Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. J; ATS/ERS Task Force Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319-38), spirometrik incelemele sonuçlarına hastane bilgi sistemi üzerinden ulaşılarak veri setinde kullanılmıştır.

3.7 Verilerin değerlendirilmesi

Veriler SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı bulgular için sayımla belirtilen değişkenler sayı ve yüzdelerle, ölçümle belirlenen değişkenler, ortalama±standart sapma, ortanca, minimum değer ve maksimum değerle belirtildi. Ölçümle belirtilen değişkenlerin dağılım özelliği Kolmogorov-Smirnov testi ve basıklık ve çarpıklık katsayıları ile değerlendirildi. Katsayıların -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda verinin normal dağıldığı varsayıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede sayımla belirtilen kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Hücrelerde gözlenen değerlerin ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda, gruplar arasında sıklıklar bakımından fark olup olmadığı Fisher'ın Kesin Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ölçümle belirtilen değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede verinin normal dağılıma uygunluğu göz önüne alınarak t-testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.8 Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından

16.03.2022 tarih ve 2022/10-05 Karar No ile onaylanmıştır. (Ek 1)

4.BULGULAR

Çalışmaya 77 kadın (%72,6) ve 29 erkek (27,4) olmak üzere toplam 106 zor astım tanılı hasta dahil edildi (Tablo 4). Çalışmaya dahil edilen hastaların 77 (%72,6)' si standart tedaviye ek olarak omalizumab tedavisi almışlardı. Hastaların 38'i (%35,8) aktif sigara içicisi veya sigarayı bırakmış kişilerden oluşurken, 68 (%64,2) hasta hiç sigara içmemişti. Alerjik rinit 66 (%62,3) hastada saptandı.Evcil hayvan besleyen 12 (%11,3) kişi vardı. 5 (%4,7) hastada aspirin alerjisi mevcuttu. (Tablo 5)

Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	77	72,6
Erkek	29	27,4

Tablo 5. Tüm grubun genel özellikleri

	Olan Sayı (n)	Yüzde (%)	Olmayan Sayı (n)	Yüzde (%)
Omalizumab	77	72,6	29	27,4
Sigara öyküsü	38	35,8	68	64,2
Alerjik rinit	66	62,3	40	37,7
Ailede astım öyküsü	23	21,7	83	78,3
Evcil hayvan besleme	12	11,3	94	88,7
NSAİ duyarlılığı	5	4,7	101	95,3

Hastaların kilo dağılımına bakıldığında 2 (%1,9) kişi 50 kilo altında, 62 (%60,2) kişi 50-80 kilo arasında ve 39 (%37,9) kişi de 80 kilo üzerinde bulundu. (Tablo 6)

Tablo 6. Tüm grubun kilo tablosu

Kilo (kg)	Sayı (n)	Yüzde (%)
< 50	2	1,9
50-80	62	60,2
> 80	39	37,9

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $60 \pm 14,4$ olarak saptandı. Yaş aralığı 24-94 arasında idi. Hastaların başlangıç IgE değeri ortalama 283,7 idi. IgE değeri 1 ve 3000 arasında değişmekteydi. Başlangıç eozinofil sayısı ortalama 416 hücre/mm^3 , minimum 0, maksimum değeri 3700 hücre/mm^3 idi. Hastaların başlangıç astım kontrol testleri 8 ila 18 puan arasında değişmekte olup, ortalama $12,8 \pm 2,19$ olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi $8,2 \pm 5,9$ yıl olarak bulundu. Minimum 1 yıl, maksimum takip süresi 25 yıl idi. Hastaların astım yılları ortalama $17,3 \pm 11,6$, en kısa 1 yıl, en uzun 55 yıl idi. Gruptaki hastaların ortalama kilosu $77 \pm 15,9$ olup, gruptaki hastaların kilosu 46 ila 146 kilo arasındaydı. (Tablo 7)

Tablo 7. Tüm grubun yaş ve başlangıç değerleri

	mean	median	min	max	std.sapma
Yaş	60	60,5	24	94	14,4
Başlangıç IgE	283,7	183	1	3000	364
Başlangıç eozinofil sayısı (hücre/mm³)	416	300	0	3700	559,2
Başlangıç AKT (Astım Kontrol Testi skoru)	12,8	13	8	18	2,19
Takip süresi (yıl)	8,2	7,5	1	25	5,9
Astım tanısı (yıl)	17,3	15	1	55	11,6
Kilo	77	75	46	146	15,9

Tüm grubun başlangıç FEV₁ değeri ortalama 1,824±0,25 litre olarak bulundu. FEV₁ minimum 0,38 litre, maksimum 4,45 litre idi. Başlangıçtaki FEV₁ yüzdesi ortalama 70,4±21,8, minimum %24 maksimum %123 idi. Hastaların başlangıçtaki FVC değeri 2,48±0,87 litre olarak bulundu. En düşük FVC 0,69 litre, en yüksek 5,72 litre idi. Grubun başlangıçtaki FVC beklenen değerinin yüzdesi ortalama 80,8±19,4 ,minimum 36 maksimum 128 olarak saptandı. Hastaların başlangıç FEV₁/FVC oranı ortalama 70,1±11,4,minimum oran 39, maksimum 89 olarak saptandı.

Hastaların tedavi sonrası değerlendirilen son solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ortalama 1,92±0,71 litre olarak saptanırken minimum değer 0,31 litre, maksimum değer 3,92 litre olarak bulundu.Son FEV₁ yüzdesi ortalama 78,3±23,67 olarak saptandı. Minimum FEV₁ %14,6, maksimum FEV₁ %116 idi. Hastaların son FVC ortalaması 2,64±0,87 litre,en düşük 0,32 litre en yüksek 4,74 litre olarak bulundu.Son FVC yüzdesi ortalama 88,7±21,87, en düşük FVC %12, en yüksek %123 idi. FEV₁/FVC oranı ortalama 71,5±12,3, en düşük oran %36, en yüksek oran %111 olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm grubun ilk ve son solunum fonksiyon testleri

	mean	median	min	max	std.sapma
Başlangıç FEV₁ (L)	1,824	1,770	0,38	4,45	0,75
Başlangıç FEV₁ (Beklenenin %'si)	70,4	72	24	123	21,8
Başlangıç FVC (L)	2,48	2,43	0,69	5,72	0,87
Başlangıç FVC (Beklenenin %'si)	80,8	81	36	128	19,4
Başlangıç FEV₁/FVC	70,1	72	39	89	11,4
Son FEV₁(L)	1,92	1,90	0,31	3,92	0,71
Son FEV₁ (Beklenenin %'si)	78,3	86	14,6	116	23,67
Son FVC (L)	2,64	2,54	0,32	4,74	0,87

Son FVC (Beklenenin %'si)	88,7	94	12	123	21,87
Son FEV₁/FVC (Beklenenin %'si)	71,5	74	36	111	12,3

Hastaları iki gruba ayırdığımızda omalizumab kullanan hastalar 23 (%29,9)'ü erkek ve 54 (%70,1)'ü kadın olmak üzere toplam 77 kişi idi. Diğer grupta 6 (%20,7) erkek ve 23 (%79,3) kadın olmak üzere 29 kişi vardı. Omalizumab kullananlar içerisinde sigara öyküsü olan 24 (%31,2) kişi, hiç sigara içmeyen 53 (68,8) kişi vardı. Omalizumab kullanmayan grupta 14 (%48,3) kişinin sigara öyküsü olup, 15 (%51,7) kişi hiç sigara içmeyenlerden oluşuyordu. Omalizumab kullanan grupta 51 (%66,2) kişide astıma alerjik rinit de eşlik ediyordu. Omalizumab kullanmayan grupta 15 (%51,7) kişide alerjik rinit vardı. Omalizumab kullanan grupta ailede astım öyküsü olan 17 (%22,1) kişide, diğer grupta ailede astım öyküsü 6 (%20,7) kişide vardı. Evcil hayvan besleme omalizumab kullanan grup içinde 9 (%11,7) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 3 (%10,3) kişide mevcuttu. Nonsteroid antienflamatuar duyarlılığı sadece omalizumab kullanan gruptaki 5 (%6,5) kişide saptandı. İki grup arasında genel özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo 9)

Tablo 9. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların genel özellikleri

	Omalizumab kullanan		Omalizumab kullanmayan		p
	(n=77)	%	(n=29)	%	
Cinsiyet					0,465
Erkek	23	29,9	6	20,7	
Kadın	54	70,1	23	79,3	
Sigara öyküsü					0,116
Var	24	31,2	14	48,3	
Yok	53	68,8	15	51,7	
Alerjik rinit					0,185
Olan	51	66,2	15	51,7	
Olmayan	26	33,8	14	48,3	
Ailede astım öyküsü					1
Var	17	22,1	6	20,7	
Yok	60	77,9	23	79,3	
Evcil hayvan besleme					1
Var	9	11,7	3	10,3	
Yok	68	88,3	26	89,7	
NSAİİ duyarlılığı					0,320
Var	5	6,5	0		
Yok	72	93,5	29	100	

Omalizumab kullanan hastaların ortalama yaşı $59,3 \pm 14,0$ olarak saptandı. Yaş aralığı 27-94 arasında idi. Omalizumab kullanmayan grupta ortalama yaş $61,9 \pm 15,7$ iken, yaş aralığı 24-89 arasındaydı.

Omalizumab kullanan hastaların başlangıç IgE değeri ortalama $271,1 \pm 258,6$ idi. IgE değeri 6,1 ve 1205 arasında değişmektedir. Omalizumab kullanmayan grupta bir hastanın tanı anında IgE değeri 3000 idi. Genel popülasyona göre çok yüksek bir değer olduğu için istatistiği etkilememesi açısından o hasta hariç tutulmuştur. Omalizumab kullanmayan hastaların IgE değeri ortalama 204 ± 219 idi. IgE değeri 1 ve 761 arasında idi. İki grup arasında anlamlı fark vardı (IgE düzeyi 3000 IU/ml olan olgu hariç tutulduğunda) ($p=0,043$).

Omalizumab kullanan gruptaki hastaların başlangıç eozinofil sayısı ortalama $366,84 \pm 432,87$ hücre/mm³, minimum 0, maksimum değeri 2600 hücre/mm³ idi. Omalizumab kullanmayan gruptaki hastaların başlangıç eozinofil sayısı ortalama $545,17 \pm 797,3$ hücre/mm³, minimum 0, maksimum değeri 3700 hücre/mm³ idi. Eozinofil değeri 3700 olan hasta EGPA (Polianjitis ile birlikte eozinofilik granülamatözis) açısından değerlendirilmiş, ancak EGPA düşünülmemiştir.

Omalizumab kullanan hastaların ortalama takip süresi $7,68 \pm 5,58$ yıl olarak bulundu. Minimum 1 yıl, maksimum takip süresi 25 yıl idi. Omalizumab kullanmayan grubun ortalama takip süresi $9,58 \pm 6,61$ olarak bulundu. Diğer grup ile benzer şekilde takip süresi 1 ila 25 yıl arasında bulundu.

Omalizumab kullanan hastaların ortalama omalizumab aldıkları ay süresi $42,25 \pm 35,41$ olarak bulundu. En kısa omalizumab alan 4 ay, en uzun omalizumab alma süresi 180 ay olarak bulundu.

Omalizumab kullanan hastaların astım tanılı yılları ortalama $18,81 \pm 11,93$, en kısa 5 yıl, en uzun 55 yıl idi. Omalizumab kullanmayan gruptaki hastaların astım tanılı yılları ortalama $13,34 \pm 9,80$, en kısa 1 yıl, en uzun 45 yıl idi.

Omalizumab kullanan gruptaki hastaların ortalama kilosu $76,01 \pm 14,61$ olup, gruptaki hastaların kilosu 46 ila 107 kilo arasındaydı. Omalizumab kullanmayan gruptaki hastaların ortalama kilosu $79,81 \pm 19,32$ olup, gruptaki hastaların kilosu 55 ila 146 kilo arasındaydı. (Tablo 10)

Tablo 10. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların yaş ve başlangıç değerleri

	Omalizumab kullanan		Omalizumab kullanmayan		<i>p</i>
	mean±ss	median(min-max)	mean±ss	median(min-max)	
Yaş	59,3±14	60 (27-94)	61,9±15,7	62 (24-89)	0,412
Başlangıç IgE	277,1±258,6	192 (6,1-1205)	204±219 (<i>ıge=3000 hariç</i>)	85,5 (1-761)	0,043
Başlangıç eozinofil	366,84±432,87	200 (0-2600)	545,17±797,3	300 (0-3700)	0,311
Takip süresi(yıl)	7,68±5,58	7 (1-25)	9,58±6,61	10 (1-25)	0,160
Omalizumab aldığı ay sayısı	42,25±35,41	36 (4-180)	0	0	
Astım tanısı(yıl)	18,81±11,93	15 (5-55)	13,34±9,80	12 (1-45)	0,34
Kilo	76,01±14,61	75 (46-107)	79,81±19,32	76 (55-146)	0,618

Omalizumab alan grubun başlangıç FEV₁ değeri ortalama 1,78±0,81 litre olarak bulundu. FEV₁ minimum 0,38 litre, maksimum 4,45 litre idi. Başlangıçtaki FEV₁ yüzdesi ortalama 67,74±23,27, minimum %24 maksimum %123 idi. Omalizumab kullanmayan grubun başlangıç FEV₁ değeri ortalama 1,95±0,51 litre olarak bulundu. FEV₁ minimum 1,16 litre, maksimum 3,01 litre idi. Başlangıçtaki FEV₁ yüzdesi ortalama 79,47±13,59, minimum %55 maksimum %110 idi.

Omalizumab kullanan hastaların başlangıçtaki FVC değeri 2,44±0,94 litre olarak bulundu. En düşük FVC 0,69 litre, en yüksek 5,72 litre idi. Omalizumab kullanan grubun başlangıçtaki FVC beklenen değerinin yüzdesi ortalama 78,05±20,14, minimum 36 maksimum 126 olarak saptandı.

Omalizumab kullanan hastaların başlangıç FEV₁/FVC oranı ortalama 69,07±12,11, minimum oran 39, maksimum oran 89 olarak saptandı. Omalizumab kullanmayan hastaların başlangıçtaki FVC değeri 2,60±0,63 litre olarak bulundu. En düşük FVC 1,40 litre, en yüksek

3,80 litre idi. Omalizumab kullanmayan grubun başlangıçtaki FVC beklenen değerinin yüzdesi ortalama $89,31 \pm 14,39$ minimum 65 maksimum 128 olarak saptandı. Omalizumab kullanmayan hastaların başlangıç FEV₁/FVC oranı ortalama $73,40 \pm 8,64$, minimum oran 52, maksimum oran 84 olarak saptandı.

Omalizumab kullanan hastaların tedavi sonrası değerlendirilen son solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ortalama $1,93 \pm 0,72$ litre olarak saptanırken minimum değer 0,31 litre, maksimum değer 3,92 litre olarak bulundu. Son FEV₁ yüzdesi ortalama $77,95 \pm 24,81$ olarak saptandı. Minimum FEV₁ %14,6, maksimum FEV₁ %116 idi.

Omalizumab kullanmayan hastaların tedavi sonrası değerlendirilen son solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ortalama $1,92 \pm 0,70$ litre olarak saptanırken minimum değer 0,62 litre, maksimum değer 3,82 litre olarak bulundu. Son FEV₁ yüzdesi ortalama $79,39 \pm 21,25$ olarak saptandı. Minimum FEV₁ %24, maksimum FEV₁ %106 idi. Omalizumab kullanan hastaların son FVC ortalaması $2,65 \pm 0,92$ litre, en düşük 0,32 litre en yüksek 4,74 litre olarak bulundu. Omalizumab kullanan grubun son FVC yüzdesi ortalama $87,41 \pm 22,73$, en düşük FVC %12, en yüksek %123 idi. Omalizumab kullanan grubun FEV₁/FVC oranı ortalama $71,99 \pm 11,81$, en düşük oran %43, en yüksek oran %95 olarak bulundu.

Omalizumab kullanmayan hastaların son FVC ortalaması $2,63 \pm 0,74$ litre, en düşük 1,54 litre en yüksek 4,65 litre olarak bulundu. Omalizumab kullanan grubun son FVC yüzdesi ortalama $92,09 \pm 19,64$, en düşük FVC %50, en yüksek %118 idi. Omalizumab kullanmayan grubun son FEV₁/FVC oranı ortalama $70,54 \pm 13,85$, en düşük oran %36, en yüksek oran %111 olarak bulundu.

Omalizumab kullanan hastaların başlangıç astım kontrol testleri 8 ila 18 puan arasında değişmekte olup, ortalama $12,84 \pm 2,19$ olarak saptandı. Omalizumab kullanmayan hastaların başlangıç AKT ortalaması $13,72 \pm 1,90$, en düşük 10, en yüksek 18 olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,021$).

Tedavi sonrası omalizumab kullanan hastaların astım kontrol testleri 13 ila 25 puan arasında değişmekte olup, ortalama $20,85 \pm 2,81$ olarak saptandı. Omalizumab kullanmayan hastaların son AKT ortalaması $14,2 \pm 2,6$, en düşük 8, en yüksek 20 olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Omalizumab kullanan ve kullanmayan grubun ilk - son SFT ve AKT değerleri

	Omalizumab kullanan		Omalizumab kullanmayan		<i>p</i>
	mean±ss	median(min-max)	mean±ss	median(min-max)	
Başlangıç FEV₁ (lt)	1,78±0,81	1,73(0,38-4,45)	1,95±0,51	1,94(1,16-3,01)	0,159
Başlangıç FEV₁ (Beklenenin %'si)	67,74±23,27	65 (24-123)	79,47±13,59	82 (55-110)	0,26
Başlangıç FVC (lt)	2,44±0,94	2,43(0,69-5,72)	2,60±0,63	2,49(1,40-3,80)	0,369
Başlangıç FVC (Beklenenin %'si)	78,05±20,14	74,5 (36-126)	89,31±14,39	90 (65-128)	0,013
Başlangıç FEV₁/FVC	69,07±12,11	71 (39-89)	73,40±8,64	76 (52-84)	0,159
Son FEV₁ (L)	1,93±0,72	1,90 (0,31-3,92)	1,92±0,70	1,91(0,62-3,82)	0,955
Son FEV₁ (Beklenenin %'si)	77,95±24,81	86,5 (14,6-116)	79,39±21,25	86 (24-106)	0,938
Son FVC (L)	2,65±0,92	2,54(0,32-4,74)	2,63±0,74	2,55(1,54-4,65)	0,710
Son FVC (Beklenenin %'si)	87,41±22,73	92 (12-123)	92,09±19,64	95,5(50-118)	0,427
Son FEV₁/FVC	71,99±11,88	76 (43-95)	70,54±13,85	68 (36-111)	0,303
Başlangıç AKT (Astım Kontrol Testi skoru)	12,84±2,19	13 (8-18)	13,72±1,90	14 (10-18)	0,021
Son AKT (Astım Kontrol Testi skoru)	20,85±2,81	20 (13-25)	14,2±2,6	14 (8-20)	<0,001

Toplam grupta deri prick testi pozitif olan 94 (%88,7) kişi, negatif olan 8 (%7,5) kişi ve deri prick testine ulaşılamayan 4(%3,8) kişi vardı. Gruba bakıldığında en yaygın saptanan alerjen 79 (%77,5) kişide görölen akarlar oldu. Ev tozu akarları 78 (%76,5) kişide pozitif saptandı. Akarlardan sonra en yaygın saptanan alerjen hamam böceği idi, 27 (%26,5) kişide pozitif saptandı. Çınar ağacı 8 (%7,8) kişide pozitif saptandı. Zeytin ağacı 17 (%16,7) kişide pozitif, kıızılağaç 3 (%2,9) kişide pozitif, akkavak 3 (%2,9) kişide pozitif ve çam ağacı 4 (%3,9) kişide pozitif olarak saptandı. Pelin otu 4 (%3,9) kişide pozitif, çayır kelp kuyruğu 7 (%6,9) kişide, çimen 7 (%6,9) kişide pozitif, yabancı ot 18 (17,6) kişide pozitif bulundu. Köpek tüyü 16 (%15,8) kişide, kedi tüyü 23 (%22,5) kişide pozitif olarak saptandı. Buğday unu alerjisi olan 2 (%2) kişi saptandı. Hastaların 86 (%81,1)'sında birden fazla alerjen pozitifliği vardı (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm hastaların deri prick test sonuçları

Deri prick testi	n (106)	%
Akar	79	77,5
Ev tozu akarı	78	76,5
Hamam böceği	27	26,5
Çınar ağacı	8	7,8
Zeytin ağacı	17	16,7
Kızılağaç	3	2,9
Akkavak	3	2,9
Çam ağacı	4	3,9
Pelin otu	4	3,9
Çayır kelp kuyruğu	7	6,9
Çimen	7	6,9
Yabancı ot	18	17,6
Köpek tüyü	16	15,8
Kedi tüyü	23	22,5
Buğday unu	2	2
Aspergillus	16	15,7
Çoklu alerji	86	81,1

Omalizumab kullanan hastalar içerisinde 1 (%1,3) kişinin deri prick testi negatif idi. Diğer grupta deri prick testi negatif olan 7 (%28) hasta vardı. Deri prick testi negatifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Omalizumab kullanan grupta akar pozitifliği 61 (%79,2) kişide, diğer grupta 18 (%22,2) kişide saptandı. Ev tozu akarı omalizumab kullanan grupta 60 (%77,9) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 18 (%22,2) kişide pozitif saptandı. Hamam böceği omalizumab kullanan 27 (%35,1) kişide pozitif saptanırken, omalizumab kullanmayan grupta hiç pozitiflik saptanmadı. İki grup arasında deri prick testinde hamam böceği pozitifliği açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Çınar ağacı omalizumab kullanan grupta 8 (%10,4) kişide pozitif saptanırken, omalizumab kullanmayan grupta hiç pozitiflik saptanmadı. Zeytin ağacı omalizumab kullanan grupta 14 (%18,2) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 3 (%4) kişide pozitif saptandı. Kızıl ağaç omalizumab kullanan grupta 3 (%4,2) kişide pozitif saptanırken, omalizumab kullanmayan grupta kızıl ağaca karşı pozitiflik saptanmadı. Aynı şekilde akkavak da omalizumab kullanan grupta 3 (%4,2) kişide pozitif saptanırken, diğer grupta pozitiflik yoktu. Çam ağacı omalizumab kullanan grupta 3 (%4,2) kişide pozitifken, diğer grupta 1 (%1,3) kişide pozitif bulundu. Pelin otu omalizumab kullanan grupta 2 (%2,6) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 2 (%2,6) kişide pozitif saptandı. Çayır kelp kuyruğu omalizumab kullanan grupta 2 (%2,6) kişide pozitif, omalizumab kullanmayan grupta 5 (%6,3) kişide pozitif saptandı. Çayır kelp kuyruğu pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,009$). Omalizumab kullanan grupta 6 (%7,8) kişide, diğer grupta 1 (%1,3) kişide çimen pozitifliği mevcuttu. Yabani ot omalizumab kullanan grupta 11 (%14,3) kişide pozitifken, diğer grupta 7 (%8,8) kişide pozitif saptandı. Köpek tüyü omalizumab kullanan grupta 15 (%19,5) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 1 (%1,3) kişide pozitif saptandı. Kedi tüyü omalizumab kullanan grupta 19 (%24,7) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 4 (%5,3) kişide pozitif saptandı. Buğday unu omalizumab kullanan 2 (%2,6) kişide pozitif saptandı. Diğer grupta buğday unu alerjisi olan kişi yoktu. Aspergillus omalizumab kullanan grupta 11 (%14,3) kişide, omalizumab kullanmayan 5 (%6,3) kişide pozitif saptandı.

Omalizumab kullananlar içerisinde çoklu alerjisi olan 70 (%90,9) kişi varken, omalizumab kullanmayan grupta 16 (%20) kişide çoklu alerji saptandı. Birden fazla alerjen pozitifliği açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Tablo 13).

Tablo 13. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların deri prick testleri

	Omalizumab kullanan n (77)	%	Omalizumab kullanmayan n(29)	%	<i>p</i>
Akar	61	79,2	18	72	0,582
Ev tozu akarı	60	77,9	18	72	0,591
Hamam böceği	27	35,1	0		<0.001
Çınar ağacı	8	10,4	0		0,194
Zeytin ağacı	14	18,2	3	12	0,554
Kızıl ağaç	3	3,9	0		1
Akkavak	3	3,9	0		1
Çam ağacı	3	3,9	1	4	1
Pelin otu	2	2,6	2	8	0,251
Çayır kelp kuyruğu	2	2,6	5	20	0,009
Çimen	6	7,8	1	4	1
Yabani ot	11	14,3	7	28	0,137
Köpek tüyü	15	19,5	1	4,2	0,108
Kedi tüyü	19	24,7	4	16	0,424
Buğday unu	2	2,6	0		1
Aspergillus	11	14,3	5	20	0,532
Çoklu alerji	70	90,9	16	64	0,003

Çalışmaya dahil olan hastaların başlangıçtaki semptomları değerlendirildiğinde en sık görülen semptom 104 (98,1) kişide görülen nefes darlığı oldu. Onu takiben öksürük 101 (95,3) hastada mevcuttu. Hırıltı 86 (81,1) kişide vardı. Gece semptomu olan 47 (44,3) kişi vardı. Nazal semptom hastaların 50 (47,2)'sinde mevcuttu. Cilt döküntüsü 4 (3,8) kişide vardı. Kaşıntısı olan 11 (10,4) hasta mevcuttu. (Tablo 14)

Tablo 14. Tüm grubun başlangıçtaki semptomları

Semptom	n (106)	%
Öksürük	101	95,3
Nefes darlığı	104	98,1
Hırıltı	86	81,1
Gece semptomu	47	44,3
Nazal semptom	50	47,2
Cilt döküntüsü	4	3,8
Kaşıntı	11	10,4

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin ilk değerlendirilen tedavilerinde inhale steroid bulunuyordu. İnkhale steroid+LABA kullanan 102 (%96,2) hasta vardı. Montelukast kullanan 94 (%88,7), antihistaminik kullanan 62 (%58,5) kişi vardı. Antihistaminik ve montelukast birlikte kullanan 58 (%54,7) kişi vardı. SABA kullanan 76 (71,7), SABA ve SAMA birlikte kullanan 40 (%37,7) kişi vardı. LAMA kullanan 53 (%50) hasta vardı. Üçlü tedavi (ICS+LAMA+LABA) alan 53 (%50) hasta vardı. Başlangıç tedavisinde hastaların 71 (%67)'i sistemik steroid kullanıyordu (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm grubun başlangıçtaki tedavisi

	Kullanan (n=77) %		Kullanmayan (n=29) %	
İnhale steroid	106	100	0	0
İnhale steroid + LABA	102	96,2	4	3,8
Montelukast	94	88,7	12	11,3
Antihistaminik	62	58,5	46	41,5
Antihistaminik+montelukast	58	54,7	48	45,3
SABA	76	71,7	30	28,3
SABA+SAMA	40	37,7	66	62,3
LAMA	53	50	53	50
Üçlü kombinasyon (ICS + LABA + LAMA)	53	50	53	50
Sistemik steroid	71	67	35	33

Grubu omalizumab kullanan ve kullanmayanlar olarak ikiye ayırıp,başlangıçtaki semptomlarına baktığımızda, omalizumab kullanan grupta başlangıçta öksürük 73 (%94,8) kişide, omalizumab kullanmayan grupta öksürük 28 (%96,6) kişide vardı. Omalizumab kullanan grupta başlangıçta nefes darlığı 75 (%97,4) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 29 (%100) kişide vardı. Omalizumab kullanan grupta hırıltısı olan 62 (%80,5) kişi, omalizumab kullanmayan grupta hırıltısı olan 24 (%82,8) kişi vardı. Omalizumab kullanan grupta gece semptomu 38 (%49,4) kişide vardı. Omalizumab kullanmayan grupta gece semptomu olan 9 (%31) kişi vardı. Omalizumab kullanan grupta nazal semptom 40 (%51,9) kişide, omalizumab kullanmayan 10 (%34,5) kişide vardı. Cilt döküntüsü olan 4 (%5,2) kişi de omalizumab kullanan gruptaydı. Kaşıntı omalizumab kullanan grupta 10 (%13) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 1 (3,4) kişide mevcuttu. Başlangıçtaki semptomlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16.Omalizumab kullanan ve kullanmayanların başlangıç semptomları

Semptom	Omalizumab kullanan (n=77) %		Omalizumab kullanmayan (n=29) %		<i>p</i>
Öksürük					1
Olan	73	94,8	28	96,6	
Olmayan	4	5,2	1	3,4	
Nefes darlığı					1
Olan	75	97,4	29	100	
Olmayan	2	2,6	0		
Hırıltı					1
Olan	62	80,5	24	82,8	
Olmayan	15	19,5	5	17,2	
Gece semptomu					0,125
Olan	38	49,4	9	31	
Olmayan	39	50,6	20	69	
Nazal semptom					0,130
Olan	40	51,9	10	34,5	

Olmayan	37	48,1	19	65,5	
Cilt döküntüsü					0,573
Olan	4	5,2	0		
Olmayan	73	94,8	29	100	
Kaşıntı					0,282
Olan	10	13	1	3,4	
Olmayan	67	87	28	96,6	

Hastaların başlangıçtaki tedavileri değerlendirildiğinde omalizumab kullanan ve kullanmayan grubun tamamı inhale steroid kullanmaktaydı. Omalizumab kullanan grupta başlangıçta ICS+LABA kullanan 75 (%97,4) kişi, omalizumab kullanmayan grupta ICS+LABA kullanan 27 (%93,1) kişi vardı.

Omalizumab kullanan grubun başlangıç tedavisinde montelukast kullanan 73 (%94,8) kişi, diğer grupta montelukast kullanan 21 (%72,4) kişi vardı. İki grup arasında başlangıçta montelukast kullanımında anlamlı fark saptandı ($p=0,003$). Omalizumab kullanan grupta antihistaminik kullanan 51 (%66,2) kişi, diğer grupta antihistaminik kullanan 11 (%37,9) kişi vardı. Başlangıçta antihistaminik kullanımı açısından da iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,014$). Omalizumab kullanan grupta antihistaminik ve montelukast birlikte kullanan 48 (%62,3) kişi, diğer grupta antihistaminik ve montelukast kullanan 10 (%34,5) kişi mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,015$).

Omalizumab kullanan grupta başlangıçta SABA kullanan 59 (%76,6) kişi, omalizumab kullanmayan grupta başlangıçta SABA kullanan 17 (%58,6) kişi vardı. Omalizumab kullanan grupta başlangıçta SABA ve SAMA kullanan 35 (%45,5) kişi, omalizumab kullanmayan grupta 5 (%17,2) kişi vardı. SABA ve SAMA birlikte kullanımında da gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,008$).

Omalizumab kullanan grupta başlangıç tedavisinde LAMA kullanan 47 (%61) kişi vardı. Omalizumab kullanmayan grupta başlangıçta LAMA kullanan 6 (%20,7) kişi vardı. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Omalizumab kullanan grupta başlangıçta

ICS+LAMA+LABA kullanan 47 (%61) kişi, omalizumab kullanmayan grupta başlangıçta üçlü tedavi alan 6 (%20,7) kişi vardı. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$).

Omalizumab kullanan grupta başlangıçta sistemik steroid kullanan 58 (%75,3) kişi, omalizumab kullanmayan grupta sistemik steroid kullanan 13 (%44,8) kişi vardı (Tablo17).

Tablo 17. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların başlangıç tedavileri

	Omalizumab kullanan (n=77)	%	Omalizumab kullanmayan (n=29)	%	<i>p</i>
İnhale steroid					
Kullanan	77	100	29	100	
Kullanmayan	0		0		
İCS-LABA					0,301
Kullanan	75	97,4	27	93,1	
Kullanmayan	2	2,6	2	6,9	
Montelukast					0,003
Kullanan	73	94,8	21	72,4	
Kullanmayan	4	5,2	8	27,6	
Antihistaminik					0,014
Kullanan	51	66,2	11	37,9	
Kullanmayan	26	33,8	18	62,1	
Antihistaminik+montelukast					0,015
Kullanan	48	62,3	10	34,5	
Kullanmayan	29	37,7	19	65,5	
SABA					0,90
Kullanan	59	76,6	17	58,6	
Kullanmayan	18	23,4	12	41,4	
SABA+SAMA					0,008
Kullanan	35	45,5	5	17,2	

Kullanmayan	42	54,5	24	82,8	
LAMA					<0,001
Kullanan	47	61	6	20,7	
Kullanmayan	30	39	23	79,3	
ICS-LABA-LAMA					<0,001
Kullanan	47	61	6	20,7	
Kullanmayan	30	39	23	79,3	
Sistemik steroid					0,005
Kullanan	58	75,3	13	44,8	
Kullanmayan	19	24,7	16	55,2	

Tüm grubun verilen tedaviler sonrası semptomları tekrar değerlendirildiğinde, öksürük 47 (%44,3) kişide, nefes darlığı 42 (%39,6) kişide, hırıltı 70 (%66) kişide, gece semptomu 7 (%6,6), nazal semptom 21 (%19,8) ve cilt döküntüsünün 1 (%0,9) kişide hala devam ettiği saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Tüm grubun son semptomları

Semptom	Olan n	%	Olmayan n	%
Öksürük	47	44,3	59	55,7
Nefes darlığı	42	39,6	64	60,4
Hırıltı	70	66	36	34
Gece semptomu	7	6,6	99	93,4
Nazal semptom	21	19,8	85	80,2
Cilt döküntüsü	1	0,9	105	99,1

Omalizumab kullanan grup ve kullanmayan grubun son semptomlarına baktığımızda, omalizumab kullanan grupta öksürük 20 (%26) kişide mevcut iken, omalizumab kullanmayan grupta öksürük 27 (%93,1) kişide mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Aynı şekilde nefes darlığı omalizumab kullanan 16 ((20,8) kişide devam ederken, omalizumab kullanmayan grupta 26 (%89,7) kişide devam etmekteydi. Nefes darlığı

açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Hırıltı, omalizumab kullanan grupta 16 (%20,8) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 20 (%69) kişide mevcuttu. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$).

Gece semptomu omalizumab kullanan grupta 4 (%5,2) kişide, omalizumab kullanmayan grupta 3 (%10,3) kişide mevcuttu. Omalizumab kullanan grupta nazal semptomu olan 5 (%6,5) kişi varken, omalizumab kullanmayan grupta 16 (%55,2) kişide nazal semptom mevcuttu. Nazal semptom açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Cilt döküntüsü sadece omalizumab kullanan grupta 1 (%1,3) kişide saptandı. Kaşıntı iki grupta da yoktu (Tablo 19).

Tablo 19. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların son semptomları

Semptom	Omalizumab kullanan (n=77)	%	Omalizumab kullanmayan (n=29)	%	<i>p</i>
Öksürük					<0,001
Olan	20	26	27	93,1	
Olmayan	57	74	2	6,9	
Nefes darlığı					<0,001
Olan	16	20,8	26	89,7	
Olmayan	61	79,2	3	10,3	
Hırıltı					<0,001
Olan	16	20,8	20	69	
Olmayan	61	79,2	9	31	
Gece semptomu					0,389
Olan	4	5,2	3	10,3	
Olmayan	73	94,8	26	89,7	
Nazal semptom					<0,001
Olan	5	6,5	16	55,2	
Olmayan	72	93,5	13	44,8	
Cilt döküntüsü					1
Olan	1	1,3	0		

Olmayan	76	98,7	29	100	
Kaşıntı					
Olan	0		0		
Olmayan	77	100	29	100	

Hastaların son tedavileri değerlendirildiğinde tüm grupta inhale steroid kullanmaya devam eden 98 (%92,5) kişi vardı. İnkhale steroid ve LABA birlikte kullanan 93 (%87,7) kişi saptandı. Montelukast kullanan 78 (%73,6), antihistaminik kullanan 47 (%44,3) kişi saptandı. Antihistaminik ve montelukast birlikte kullanan 45 (%42,5) kişi saptandı. SABA kullanmaya devam eden 28 (%26,4) kişi, SABA ve SAMA kombinasyonu kullana 18 (%17) kişi saptandı. Son tedavide LAMA kullanan 26 (%24,5) kişi vardı. ICS+LAMA+LABA kullanan 23 (%21,7) kişi mevcuttu. Sistemik steroid kullanan 23 (%21,7) kişi vardı (Tablo 20).

Tablo 20. Tüm grubun son tedavileri

	Kullanan		Kullanmayan	
	n	%	n	%
İnhale steroid	98	92,5	8	7,5
İnhale steroid+LABA	93	87,7	13	12,3
Montelukast	78	73,6	28	26,4
Antihistaminik	47	44,3	59	55,7
Antihistaminik+montelukast	45	42,5	61	57,5
SABA	28	26,4	78	73,6
SABA+SAMA	18	17	88	83
LAMA	26	24,5	80	75,5
Üçlü kombinasyon	23	21,7	83	78,3
Sistemik steroid	23	21,7	83	78,3

Hastaların son tedavileri iki grup arasında değerlendirildiğinde, omalizumab kullanan hasta grubunda inhale steroid kullanmaya devam eden 69 (%89,6) kişi, omalizumab kullanmayan grupta inhale steroid kullanan 29 (%100) kişi mevcuttu. İnhal steroid ve LABA birlikte kullanan, omalizumab kullanan grupta 64 (%83,1) kişi, omalizumab kullanmayan grupta 29 (%100) kişi vardı. ICS+LABA kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,018$).

Omalizumab kullanan grupta montelukast kullanan 52 (%67,5) kişi, omalizumab kullanmayan grupta montelukast kullanan 26 (%89,7) kişi vardı. İki grup arasında montelukast kullanımı açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,026$). Antihistaminik kullanan hasta sayısı omalizumab kullanan grupta 26 (%33,8), diğer grupta 21 (%72,4) kişi idi. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Omalizumab kullanan grupta antihistaminik ve montelukast birlikte kullanan 24 (%31,2) kişi, diğer grupta 21 (%72,4) kişi vardı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Omalizumab kullanan grupta SABA kullanan 12 (%15,6) kişi, omalizumab kullanmayan grupta SABA kullanan 16 (%55,2) kişi vardı. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Omalizumab kullanan grupta SABA ve SAMA kombinasyonu kullanan 10 (%13) kişi, omalizumab kullanmayan grupta 8 (%27,6) kişi mevcuttu.

Omalizumab kullanan grupta LAMA kullanan 18 (%23,4) kişi, omalizumab kullanmayan grupta 8 (%27,6) kişi vardı. ICS+LAMA+LABA kullanan kişi sayısı omalizumab kullanan grupta 15 (%19,5), omalizumab kullanmayan grupta 8 (%27,6) idi.

Omalizumab kullanan grupta 7 (%30,4) kişi sistemik steroid kullanırken, diğer grupta 16 (%55,2) kişi sistemik steroid kullanmaktaydı. Sistemik steroid kullanımı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 21).

Tablo 21. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların son tedavileri

	Omalizumab kullanan (n=77) %		Omalizumab kullanmayan (n=29) %		<i>p</i>
İnhale steroid					0,104
Kullanan	69	89,6	29	100	
Kullanmayan	8	10,4	0		
ICS+LABA					0,018
Kullanan	64	83,1	29	100	
Kullanmayan	13	16,9	0		
Montelukast					0,026
Kullanan	52	67,5	26	89,7	
Kullanmayan	25	32,5	3	10,3	
Antihistaminik					<0,001
Kullanan	26	33,8	21	72,4	
Kullanmayan	51	66,2	8	27,6	
Antihistaminik+montelukast					<0,001
Kullanan	24	31,2	21	72,4	
Kullanmayan	53	68,8	8	27,6	
SABA					<0,001
Kullanan	12	15,6	16	55,2	
Kullanmayan	65	84,4	13	44,8	
SABA+SAMA					0,087
Kullanan	10	13	8	27,6	
Kullanmayan	67	87	21	72,4	
LAMA					0,8
Kullanan	18	23,4	8	27,6	
Kullanmayan	59	76,6	21	72,4	
ICS+LAMA+LABA					0,43

Kullanan	15	19,5	8	27,6	
Kullanmayan	62	80,5	21	72,4	
Sistemik steroid					<0,001
Kullanan	7	30,4	16	55,2	
Kullanmayan	70	90,9	13	44,8	

Omalizumab kullanan hastaların 20 (%26) 'si son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanırken, omalizumab kullanmayan hastaların 21 (%72,4)' inin sistemik steroid kullandığı saptandı. İki grup arasında, son 1 yıl içerisinde sistemik steroid kullanımı açısından anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 22).

Tablo 22. Son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanımı

	Omalizumab kullanan (n=77) %		Omalizumab kullanmayan (n=29) %		p
Sistemik steroid					<0,001
Kullanan	20	26	21	72,4	
Kullanmayan	57	74	8	27,6	

Omalizumab kullanan grupta son 1 yıl içerisinde hiç atak geçirmeyen 65 (%84,4) hasta, omalizumab kullanmayan grupta atak geçirmeyen 6 (%20,7) hasta saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Omalizumab kullanan grupta son bir yıl içerisinde bir kez atak geçiren 8 (%10,4), iki kez atak geçiren 1 (%1,3), üç kez atak geçiren 2 (%2,6) ve sekiz kez atak geçiren 1 (%1,3) kişi mevcuttu. Omalizumab kullanmayan grupta bir kez atak geçiren 14 (%48,3) kişi, iki kez atak geçiren 5 (%17,2) kişi, üç kez atak geçiren 4 (%13,8) kişi bulundu (Tablo 23).

Tablo 23. Son 1 yıl içindeki astım atak sayıları

Atak sayısı	Omalizumab kullanan (n=77)	%	Omalizumab kullanmayan (n=29)	%	<i>p</i>
Atak yok	65	84,4	6	20,7	<0,001
1 atak	8	10,4	14	48,3	
2 atak	1	1,3	5	17,2	
3 atak	2	2,6	4	13,8	
8 atak	1	1,3	0		

Omalizumab kullanan gruptakilerin 76 (%98,7)'sında son 1 yıl içerisinde astım nedeniyle hiç hastane yatışı yoktu. Omalizumab kullanmayan grupta 25 (%86,2) kişide hastane yatışı yoktu. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,003$). Omalizumab kullanan grupta 1 (%1,3) hastada 2 kez hastane yatışı mevcuttu. Omalizumab kullanmayan grupta 4 (%13,8) hastada 1 kez hastane yatışı mevcuttu (Tablo 24).

Tablo 24. Omalizumab kullanan ve kullanmayanların son 1 yıl içinde hastane yatışları

Hastane yatışı	Omalizumab kullanan (n=77)	%	Omalizumab kullanmayan (n=29)	%	<i>p</i>
Yatış yok	76	98,7	25	86,2	0,003
1 yatış	0		4	13,8	
2 yatış	1	1,3	0		

Omalizumab tedavisi verilen hastaların hiçbirinde yan etki saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen omalizumab kullanan gruptaki 77 hastadan 26 (%33,8)'sında omalizumab tedavisi kesilmiştir. Bu hastalardan 21 (%27,3)'inde omalizumab kesilmesi hastanın semptomlarında artışa neden olmuş. Bunlardan 10 (%13) hasta omalizumaba tekrar başlamış. Omalizumab kesilme nedenlerine baktığımızda 9 (%34,9) hasta kendi isteği ile tedaviyi sonlandırmış. 3 (%11,5) hastada tedaviye yanıt alınamadığı için tedavi sonlandırılmış. 2 (%7,6) hastada farklı bir biyolojik ajan olan mepolizumaba geçilmiş. Adet düzensizliği nedeni ile 1 (%3,84) hastada, pulmoner nodul nedeni ile 1 (%3,84) hastada ve operasyon nedeniyle 1 (%3,84)

hastada omalizumab kesilmiş. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeni ile 2 (%7,69) hastada, gebelik nedeni ile 2 (%7,69) hastada omalizumab tedavisi kesilmiş. 1 (%3,84) hastanın dış merkezde tedavisi kesilmiş. 4 (%15,38) hastanın da tedavisi astım stabilizasyonu sağlandığı için, tedavi tamamlanması olarak kabul edilip kesilmiş (Tablo 25).

Kendi isteği ile omalizumab tedavisini bırakan 5 hasta, dış merkezde tedavisi kesilen 1 hasta, gebelik sonrası 1 hasta, kcft yüksekliği olan 2 hasta ve pulmoner nodul nedeni ile tedavisi kesilen 1 hasta tekrar omalizumab tedavisine başlamış.

Tablo 25. Omalizumab kesilme nedenleri

Omalizumab kesilme nedeni	n (26)	%
Hasta isteği	9	34,6
Tedavi tamamlanması	4	15,38
Yanıtsızlık	3	11,5
Mepolizumab'a geçiş	2	7,6
KCFT yüksekliği	2	7,69
Gebelik	2	7,69
Pulmoner nodül saptanması	1	3,84
Dış merkezde kesilmiş	1	3,84
Operasyon	1	3,84
Adet düzensizliği	1	3,84

Omalizumab kullanan hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde, omalizumab tedavisi öncesi öksürük semptomu olan 73 (%94,8) kişi varken, tedavi sonrası öksürük semptomu olan 20 (%26) hasta saptandı ($p<0,001$).

Nefes darlığı omalizumab kullanımından önce 75 (%97,4) kişide saptanırken, tedavi sonrası 16 (%20,8) kişide mevcuttu ($p<0,001$). Başlangıçta gece semptomu olan 38 (%49,4) kişi varken, omalizumab kullanımı sonrası 4 (%5,2) kişide gece semptomu saptandı ($p<0,001$). Nazal semptom başlangıçta 40 (%51,9) kişide mevcutken, tedavi sonrası 5 (%6,5) kişide saptandı ($p<0,001$). Omalizumab tedavisinden önce grupta döküntüsü olan 4 (%5,2) kişi

mevcuttu, omalizumab tedavisinden sonra döküntüsü olan 1 (%1,3) kişi saptandı. Omalizumab tedavisinde önce kaşıntısı olan 10 (%13) kişi vardı, omalizumab tedavisi sonrası kimsede kaşıntı saptanmadı.

Omalizumab kullanan hastaların semptomları tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında öksürük, nefes darlığı, hırıltı, gece semptomu ve nazal semptom arasındaki istatistiksel farklar anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. Omalizumab tedavisi alanların ilk ve son semptomları

Semptom	Olan n	%	Olmayan n	%	<i>p</i>
İlk öksürük	73	94,8	4	5,2	<0,001
Son öksürük	20	26	57	74	
İlk nefes darlığı	75	97,4	2	2,6	<0,001
Son nefes darlığı	16	20,8	61	79,2	
İlk hırıltı	62	80,5	15	19,5	<0,001
Son hırıltı	16	20,8	61	79,2	
İlk gece semptomu	38	49,4	39	50,6	<0,001
Son gece semptomu	4	5,2	73	94,8	
İlk nazal semptom	40	51,9	37	48,1	<0,001
Son nazal semptom	5	6,5	72	93,5	
İlk döküntü	4	5,2	73	94,8	0,375
Son döküntü	1	1,3	76	98,7	
İlk kaşıntı	10	13	67	87	
Son kaşıntı	0		77	100	

Omalizumab tedavisi almayan gruptaki hastalardan başlangıçta öksürük semptomu olan 28 (%96,6) kişi varken ,standart tedavi sonrası 27 (%93,1) kişide öksürük saptandı. Nefes darlığı ilk başta 29 (%100) kişide, son değerlendirmede 26 (%89,7) kişide mevcuttu. İlk değerlendirmede hırıltısı olan 24 (%82,8) kişi, son değerlendirmede hırıltısı olan 20 (%69) kişi mevcuttu. İlk başta gece semptomu olan 9 (%31) kişi, son değerlendirmede gece semptomu

olan 3 (%10,3) kişi vardı. Başlangıçta nazal semptomu olan 10 (%34,5) kişi, son değerlendirmede nazal semptomu olan 16 (%55,2) kişi mevcuttu. Başlangıçta kaşıntısı olan 1 (%3,4) kişi mevcuttu, son değerlendirmede kaşıntısı olan hasta saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Omalizumab kullanmayanların ilk ve son semptomları

Semptom	Olan n	%	Olmayan n	%	<i>p</i>	kappa
İlk öksürük	28	96,6	1	3,4	1	0,65
Son öksürük	27	93,1	2	6,9		
İlk nefes darlığı	29	100	0			
Son nefes darlığı	26	89,7	3	10,3		
İlk hırıltı	24	82,8	5	17,2	0,219	0,449
Son hırıltı	20	69	9	31		
İlk gece semptomu	9	31	20	69	0,109	0,014
Son gece semptomu	3	10,3	26	89,7		
İlk nazal semptom	10	34,5	19	65,5	0,031	0,599
Son nazal semptom	16	55,2	13	44,8		
İlk döküntü	0		29	100		
Son döküntü	0		29	100		
İlk kaşıntı	1	3,4	28	96,6		
Son kaşıntı	0		29	100		

Omalizumab tedavisi alan hastaların kendi içinde ilk ve son tedavileri karşılaştırıldığında başlangıçta inhale steroid kullanan 77 (%100) hasta mevcuttu. Omalizumab tedavisi sonrası inhale steroid kullanan 69 (%89,6) hasta saptandı. Başlangıçta ICS+LABA kullanan 75 (%97) hasta vardı. Omalizumab tedavisi sonrası ICS+LABA kullanan 64 (%83,1) hasta mevcuttu($p=0,003$).

Omalizumab tedavisinden önce montelukast kullanan 73 (%94,8) kişi, tedavi sonrası montelukast kullanan 52 (%67,5) kişi mevcuttu ($p<0,001$). Başlangıç tedavisinde antihistaminik kullanan 51 (%66,2) kişi vardı, omalizumab tedavisi sonrası antihistaminik kullanan 26 (%33,8) kişi saptandı ($p<0,001$). Omalizumab kullanan grupta başlangıçta antihistaminik ve montelukast birlikte kullanan 48 (%62,3) kişi varken, omalizumab sonrası 24 (%31,2) kişi olduğu saptandı ($p<0,001$).

Omalizumab tedavisinden önce SABA kullanan 59 (%76,6) kişi vardı, omalizumab tedavisinden sonra SABA kullanan 12 (%15,6) kişi saptandı. Başlangıçta SABA+SAMA kombinasyonu kullanan 35 (%45,5) kişi, tedavi sonrası SABA+SAMA kombinasyonu kullanan 10 (%13) kişi mevcuttu ($p<0,001$).

Başlangıçta LAMA kullanan 47 (%61) kişi, omalizumab tedavisinden sonra LAMA kullanan 18 (%23,4) kişi saptandı. İlk değerlendirmede ICS+LAMA+LABA kullanan 47 (%61) kişi mevcuttu. Omalizumab tedavisinden sonra üçlü kombinasyon kullanan 15 (%19,5) kişi mevcuttu ($p<0,001$).

Omalizumab tedavisinden önce sistemik steroid kullanan 58 (%75,3), omalizumab tedavisi sonrasında sistemik steroid kullanan 7 (%9,1) kişi saptandı ($p<0,001$). İnhal steroid kullanımı dışında , diğer tedavilerde omalizumab öncesi ve sonrası anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 28).

Tablo 28. Omalizumab kullananların ilk ve son tedavileri

	İlk tedavi n	%	Son tedavi n	%	<i>p</i> kappa
İnhale steroid	77	100	69	89,6	0,000
ICS + LABA	75	97	64	83,1	0,003
Montelukast	73	94,8	52	67,5	<0,001
Antihistaminik	51	66,2	26	33,8	<0,001
Antihistaminik + montelukast	48	62,3	24	31,2	<0,001
SABA	59	76,6	12	15,6	<0,001
SABA + SAMA	35	45,5	10	13	<0,001
LAMA	47	61	18	23,4	<0,001
ICS+LAMA+LABA	47	61	15	19,5	<0,001
Sistemik steroid	58	75,3	7	9,1	<0,001

Omalizumab kullanmayan gruptaki hastaların tedavilerine bakıldığında inhale steroid ilk ve son tedavi değerlendirmesinde tüm hastalar tarafından kullanılıyordu (n=29). İCS+LABA kombinasyonu başlangıçta 27 (%93,1) hastada saptanırken, son değerlendirmede 29 (%100) kişinin de ICS+LABA kullandığı saptandı.

İlk değerlendirmede montelukast kullanan 21 (%72,4) kişi vardı. Son tedavileri değerlendirildiğinde montelukast kullanan 26 (%89,7) kişi saptandı. İlk tedavide antihistaminik kullanan 11 (%37,9) kişi, son tedavide antihistaminik kullanan 21 (%72,4) kişi saptandı. Antihistaminik ve montelukast kullanan başlangıçta 10 (%34,5) kişi ,son değerlendirmede 21 (%72,4) kişi saptandı.

İlk tedavide SABA kullanan 17 (%58,6) kişi, son tedavide 16 (%55,2) kişi saptandı. İlk tedavide SABA+SAMA kombinasyonu kullanan 5 (%17,2) kişi, son tedavide SABA+SAMA kombinasyonu kullanan 8 (%27,6) kişi saptandı.

Başlangıçta LAMA kullanan 6 (%20,7) kişi vardı, son tedavide LAMA kullanan 8 (%27,6) kişi mevcuttu. Benzer şekilde ICS+LAMA+LABA kullanan kişi sayısı da başlangıçta 6 (%20,7), son değerlendirmede 8 (%27,6) olarak saptandı.

Sistemik steroid kullanan kişi sayısı başta 13 (%44,8), son değerlendirmede 16 (55,2) olarak saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. Omalizumab kullanmayanların ilk-son tedavi karşılaştırması

	İlk tedavi n	%	Son tedavi n	%	<i>p</i>
İnhale steroid	29	100	29	100	
ICS + LABA	27	93,1	29	100	
Montelukast	21	72,4	26	89,7	0,227
Antihistaminik	11	37,9	21	72,4	0,031
Antihistaminik + montelukast	10	34,5	21	72,4	0,019
SABA	17	58,6	16	55,2	1
SABA + SAMA	5	17,2	8	27,6	0,453
LAMA	6	20,7	8	27,6	0,625
ICS+LAMA+LABA	6	20,7	8	27,6	0,625
Sistemik steroid	13	44,8	16	55,2	0,549

Tüm grubun içerisinde astım-koah overlap tanılı 18 (%17) hasta saptandı. Tüm grupta mevcut tedavinin 1 yıl sonundaki yakınmaları azalan 78 (%73,6) kişi ,yakınmaları aynı kalan 28 (%26,4) kişi saptandı. Tedavinin son yılında yakınmaları azalan 71 (%67) kişi,yakınmaları aynı kalan 31 (%29,2) kişi ve yakınmaları artan 4 (%3,8) kişi saptandı.

Başlangıçta yüksek doz ICS kullanan 103 (%97,2) kişi, düşük doz ICS kullanan 3 (%2,8) kişi mevcuttu. Son ICS dozu yüksek 73 (%68,9) kişi, düşük doz ICS kullanan 18 (%17) kişi, düzensiz ICS kullanan 5 (%4,7), hiç ICS kullanmayan 10 (%9,4) kişi saptandı.

Tüm grupta takip süresi içerisinde 1 hastanın exitus olduğu saptandı.

Omalizumab kullanan grubun kendi içerisinde başlangıç ve son solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Başlangıç FEV₁ ortalaması 1,78 litre son FEV₁ ortalaması 1,93 litre olarak bulundu. Başlangıç FEV₁ minimum 0,38 L, maksimum 4,45 L idi. Son FEV₁ minimum 0,31 L, maksimum 3,92 L saptandı. Omalizumab kullanan grubun başlangıç ve son FEV₁ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). Başlangıç FEV₁ yüzdesi ortalama 67,74 en küçük 24, en yüksek 123 idi. Son FEV₁ yüzdesi ortalama 77,95, en düşük 14,60 ve en yüksek değeri 116 olarak bulundu. Aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Grubun başlangıçtaki FVC ortalaması 2,44 litre olarak bulunurken son FVC ortalaması 2,65 litre olarak bulundu. Başlangıçta en düşük değer 0,69 litre, en yüksek değer 5,72 litre idi. Son değerlendirmede en düşük FVC 0,32 litre, en yüksek 4,74 litre olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,009$). Başlangıçtaki FVC yüzdesi ortalama 78,05 ,en düşük değer 36, en yüksek değer 126 olarak saptandı. Son değerlendirmedeki FVC yüzdesi ortalama 87,41, en düşük 12 ve en yüksek 123 olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,007$).

Başlangıç FEV₁/FVC oranı ortalama 69,07, en düşük 39, en yüksek 89 olarak saptandı. Son FEV₁/FVC oranı 71,99, en düşük 43, en yüksek 95 olarak saptandı. Başlangıç ve son değerler arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,041$) (Tablo 30).

Tablo 30. Omalizumab kullanan hastaların ilk ve son SFT'leri

	Mean	Std.sapma	Median	Min	Max	<i>p</i>
Başlangıç FEV₁ (L)	1,78	0,81	1,73	0,38	4,45	0,006
Son FEV₁ (L)	1,93	0,72	1,90	0,31	3,92	
Başlangıç FEV₁ %	67,74	23,27	65	24	123	<0,001
Son FEV₁ %	77,95	24,81	86,5	14,60	116	
Başlangıç FVC (L)	2,44	0,94	2,43	0,69	5,72	0,009
Son FVC (L)	2,65	0,92	2,54	0,32	4,74	
Başlangıç FVC %	78,05	20,14	74,5	36	126	0,007
Son FVC %	87,41	22,73	92	12	123	
Başlangıç FEV₁/FVC	69,07	12,11	71	39	89	0,041
Son FEV₁/FVC	71,99	11,81	76	43	95	

Omalizumab kullanmayan grubun kendi içerisinde başlangıç ve son solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında başlangıç FEV₁ ortalaması 1,95 litre son FEV₁ ortalaması 1,92 litre olarak bulundu. Başlangıç FEV₁ minimum 1,16 L, maksimum 3,01 L idi. Son FEV₁ minimum 0,62 L, maksimum 3,82 L saptandı. Başlangıç FEV₁ yüzdesi ortalama 79,47 en küçük 55, en yüksek 110 idi. Son FEV₁ yüzdesi ortalama 79,39, en düşük 24 ve en yüksek değeri 106 olarak bulundu.

Grubun başlangıçtaki FVC ortalaması 2,60 litre olarak bulunurken son FVC ortalaması 2,63 litre olarak bulundu. Başlangıçta en düşük değer 1,40 litre, en yüksek değer 3,80 litre idi. Son değerlendirmede en düşük FVC 1,54 litre, en yüksek 4,65 litre olarak bulundu. Başlangıçtaki FVC yüzdesi ortalama 89,31, en düşük değer 65, en yüksek değer 128 olarak saptandı. Son değerlendirmedeki FVC yüzdesi ortalama 92,09, en düşük 50 ve en yüksek 118 olarak bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,046$).

Başlangıç FEV₁/FVC oranı ortalama 73,40, en düşük 52, en yüksek 84 olarak saptandı. Son FEV₁/FVC oranı 70,54, en düşük 36, en yüksek 111 olarak saptandı (Tablo 31).

Tablo 31. Omalizumab kullanmayan grubun başlangıç ve son SFT değerlerinin karşılaştırması

	Mean	Median	Min	Max	Std.sapma	<i>p</i>
Başlangıç FEV₁ (L)	1,95	1,94	1,16	3,01	0,512	0,776
Son FEV₁ (L)	1,92	1,91	0,62	3,82	0,70	
Başlangıç FEV₁ %	79,47	82	55	110	13,59	0,201
Son FEV₁ %	79,39	86	24	106	21,25	
Başlangıç FVC (L)	2,60	2,49	1,40	3,80	0,63	0,865
Son FVC (L)	2,63	2,55	1,54	4,65	0,74	
Başlangıç FVC %	89,31	90	65	128	14,39	0,046
Son FVC %	92,09	95,5	50	118	19,64	
Başlangıç FEV₁/FVC	73,40	76	52	84	8,64	0,569
Son FEV₁/FVC	70,54	68	36	111	13,85	

5.TARTIŞMA

Astım tedavisinin temel hedefi, astımın kontrol altına alınmasıdır. Astım kontrolü klinik kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi anlamına gelmektedir. Araştırmamızda kliniğimizde “zor astım” tanısı konularak izlenmekte olan hastaların semptomları, astım atak sıklıkları, astım nedeni ile hastane yatış öyküleri, astım kontrol testleri, spirometri sonuçları, kan tetkiklerinde bakılan IgE, eozinofil değerleri, deri prick testleri ve almakta oldukları tedaviler değerlendirilerek zor astımlı hasta yönetimi irdelenmiştir. İyi bir değerlendirme ve doğru endikasyon ile başlanan omalizumab tedavisinin yüz güldürücü sonuçlar verdiği görülmüştür.

Çalışmadaki hastaların 77 (%72,6)’si kadın, 29 (%27,4)’u erkek ve ortalama yaşı $60 \pm 14,4$ idi. Ergenlik sonrası dönemde astım kadınlarda daha sık görüldüğü [57][58] ve yetişkin kadınlarda astım daha şiddetli seyrettiği [56] için, zor astım tanılı hastalarımızda ağırlıklı cinsiyetin kadın olduğu düşünüyoruz. Benzer şekilde omalizumabın etkinliğini değerlendiren STELLAIR çalışmasında da zor astım tanılı yetişkin popülasyonda kadınların (%60.9) daha fazla yer tuttuğu görülmüştür [164].

Tedavilerinde omalizumab kullanan ve kullanmayan grubun başlangıç demografik verileri arasında anlamlı fark yoktu. Başlangıç IgE ortalaması omalizumab kullanan grupta 277 ± 258 , omalizumab kullanmayan grupta 204 ± 219 idi ($p=0,043$). Sadece omalizumab kullanmayan grupta AKO tanılı bir hastanın IgE değeri 3000 idi. Bu hastanın IgE düzeyi >1500 olduğu için omalizumab tedavisi başlanamadığını düşünüyoruz.

Başlangıç astım kontrol testi ortalaması omalizumab kullanan grupta $12,84 \pm 2,19$, omalizumab kullanmayan grupta $13,72 \pm 1,90$ idi ($p=0,021$). Son kontrolde omalizumab kullanan grubun astım kontrol testlerinde belirgin yükselme ($20,85 \pm 2,81$) görülürken, omalizumab kullanmayan grupta anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Benzer şekilde ülkemizde Yorgancıoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama AKT skoru omalizumab tedavisi sonrası 9,6’dan 20,4’e yükseldiği bulunmuştur [165]. Bavbek ve arkadaşları tarafından yapılan gerçek yaşam çalışmasında hastaların AKT puanlarında omalizumab tedavisi ile %94 oranında artmış görülmüştür [166]. 801 hastanın omalizumab tedavisi verilerek değerlendirildiği PROSPERO çalışmasında hastaların %87’sinin AKT skorlarında yükselme saptanmıştır [167]. Bunlar dışında bir çok çalışmada da omalizumabın

astım kontrol testinde belirgin iyileşme sağlayarak, yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir [143,168-171].

Bir hastamızda IgE düzeyi 6 IU/ml saptanmıştı. Yüksek doz ICS+LABA, montelukast ve sistemik steroid kullanımına rağmen sık atak geçiren, semptomları devam eden, deri prick testinde çoklu alerjen pozitifliği saptanan hastaya endikasyon dışı omalizumab raporu çıkarılıp, 28 günde bir 150 mg omalizumab tedavisi başlanmıştır. Hasta çalışmanın kapsadığı süre içerisinde 72 ay omalizumab tedavisi almış olup, tedavinin ilk yılında sadece 1 kez atak geçirmiştir. Semptomlarında belirgin düzelme ve astım kontrol testinde 10'dan 20' ye yükselme gözlenmiştir. Literatürde de benzer şekilde IgE düzeyi veya kilosu mevcut kriterlerin dışında olup, omalizumab başlanan hastalarda klinik düzelmeyi gösteren çalışmalar mevcuttur [172,173]. PROSPERO çalışmasında, çalışmaya dahil edilen hastaların %23.8'inde IgE düzeyleri, önerilen sınırların dışında olmasına rağmen bu hastaların da omalizumab tedavisinden belirgin klinik yarar gördüğü, AKT skorlarında iyileşme ve astım ataklarında azalma olduğu saptanmıştır [167].

Hastalarımızın deri prick testinde en yaygın alerjen akarlar olup, bunlar içerisinde de ev tozu akarı en yüksek oranda (%76,5) saptandı. Ev tozu akarları en önemli iç ortam alerjen kaynağı olup, astım için önemli bir risk faktörüdür [174-176].

Omalizumab tedavisi alan grubun deri prick testinde %35 hamamböceği alerjisi saptanırken, diğer gruptaki hastaların hiçbirinde hamamböceği alerjisi saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak, omalizumab kullanımı için SUT kriterleri gereği deri prick test pozitifliği önemli olup, bu grup hastaların kayıtlarının daha titizlikle yapıldığını düşünmekteyiz.

Omalizumab tedavisinin güvenilir olduğu ve en yaygın yan etkisinin enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık ve baş ağrısı olduğu bilinmektedir. Çok nadir de olsa anafilaksi riski de bildirilmiştir [177-179]. Hastalarımızda belirtilen yan etkilerin hiçbirisi görülmemiştir, hasta popülasyonumuzda omalizumab etkili ve güvenli bulunmuş, hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Ancak iki hastamızda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olması ve bir hastada menstrual siklus düzensizliği nedeni ile omalizumab tedavisi sonlandırılmıştır. KCFT yüksekliği olan hastaların takiplerinde, semptom kontrolü sağlanamadığı için kısa süreli ara sonrası tekrar omalizumab başlanmıştır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde bu etkilerden bahsedilmemiştir.

Omalizumab kullanan grubun başlangıçtaki tedavilerinde, antihistaminik, montelukast, LAMA ve SABA+SAMA kullanımı diğer gruba göre daha yüksekti. Omalizumab kullanan grubun daha atopik kişilerden oluşması, deri prick testi pozitifliğinin daha yüksek olması, çoklu alerjen pozitifliği ve GINA'ya göre basamak 5 hastalardan oluşması, bu durumun nedeni olarak düşünüldü.

Omalizumab kullanan hasta grubunun başlangıç FEV₁ değeri ortalama 1,78±0,81 iken, tedavi sonrasında 1,93±0,72 olarak bulundu ($p=0,006$). Başlangıç FEV₁ yüzdesi (beklenenin yüzdesi) ortalama 67,74±23,27 iken omalizumab tedavisi sonrasında 77,95±24,81 olarak bulunmuştur. Gerçek yaşam verilerini değerlendiren bir metaanalizde, omalizumabın FEV₁'de başlangıca göre 16 haftada 160 mL, 6 ayda 220 mL ve 12 ayda yaklaşık 250 mL'lik artış sağladığı bulunmuştur [180]. Yapılan çalışmalarda omalizumabın FVC üzerindeki etkisi genellikle değerlendirilmemiş olmasına rağmen, bizim çalışmamızda başlangıç ve son FVC değeri arasında ortalama 200 ml artış saptandı($p<0,001$).

Omalizumab kullanan grup diğer grup ile karşılaştırıldığında, omalizumab kullanan grubun semptomlarında belirgin iyileşme, sistemik steroid kullanımında azalma, atak sayılarında ve hastane yatışlarında belirgin düşüş izlenmiştir. PROSPERO çalışmasında da omalizumab kullanımdan önceki bir yıl ile omalizumab kullanımından sonraki ilk yıl karşılaştırıldığında omalizumab sonrası semptomlarda düzelme, alevlenmelerde azalma, daha az hastane yatışı saptanmıştır [167]. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde, 12 ay omalizumab kullanımı sonrası ciddi atak riskinin %60 oranında azaldığı ve sistemik kortikosteroid ihtiyacında %41 oranında azalma olduğu bulunmuştur [180].

Çalışmamızda 19 hastanın nazal polipozisi mevcuttu. Bunların 12 tanesi omalizumab kullanan grupta yer alıyordu. 11 hasta omalizumab tedavisinden belirgin yarar görmüş, 1 hasta omalizumab tedavisinden fayda görmediği için tedavisi sonlandırılmıştır. Literatürde de nazal polipozis ve astımı olan hastaları içeren çalışmalarda 16 hafta boyunca omalizumab ile tedavi sonrasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku kaybı, nefes darlığı ve hırıltı gibi semptomlarda belirgin bir iyileşme saptanmıştır [181-182].

Omalizumab tedavisi alan grubun %66'sında astıma alerjik rinit eşlik ediyordu. Omalizumab tedavisi öncesi grubun %51,9'u nazal semptomlardan şikayetçi iken, tedavi sonrası bu oranın %6,5'a gerilediği görüldü. Yapılan çalışmalarda alerjik rinitin eşlik ettiği zor astım tanılı hastalarda burun kaşıntısı, koku kaybı, burun akıntısı, hapşıрма, burun tıkanıklığı gibi

semptomların giderilmesinde omalizumab etkili bulunmuştur [181,183-186]. Alerjik rinitli 2870 hastayı içeren bir meta-analizde, omalizumabın günlük nazal semptomları ve nazal kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığı bulunmuştur [187].

Çalışmamızda aspirin alerjisi olan 5 hasta mevcuttu. Bu hastalar omalizumab alan grubun içerisindeydi ve omalizumab tedavisinden sonra semptomlarında belirgin iyileşme, AKT skorlarında yükselme görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, NERD (NSAİ ile alevlenen hava yolu hastalığı) olan hastalarda omalizumab tedavisinden sonra astım ataklarında azalma ve semptomlarında belirgin iyileşme gözlenmiştir [182-188]. Hatta bir vaka serisinde, 6 ay omalizumab tedavisinden sonra hastalarda nonsteroid antienflamatuar ilaçlara karşı tolerans geliştiği görülmüştür [189].

Omalizumabın yaklaşık 10 yıl kadar uzun süreli kullanımında semptom kontrolü ve atak riski üzerine etkisinin devam ettiği gösterilirken, tedavi süresi hakkında kesin bir veri yoktur [143,190]. Çalışmamızda 4 hastada belirgin klinik yanıt alındığı ve astım stabilizasyonu sağlandığı düşünülerek omalizumab tedavisi sonlandırılmıştır. Tedavilerinin sonlandırılma süreleri 12, 36, 60 ve 96. aydı. Tedavisi 12.ayda sonlandırılan hasta, omalizumab tedavisi kesildikten sonraki iki yıllık takip süresinde dönem dönem semptomları olmakla birlikte, astımının standart tedaviler ile kontrol altında olduğu görülmüştür. Omalizumab tedavisi sonlandırılan diğer üç hasta tedavileri kesildikten sonra, ikisi 4 yıl, biri 3 yıl takip edilmiş ve astım stabilizasyonlarının devam ettiği görülmüştür. Yapılan randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, uzun süreli omalizumab tedavisini bırakan yetişkin astımlı hastalar ile 1 yıllık takip süresi boyunca omalizumab tedavisine devam eden hastalar karşılaştırılmıştır. Omalizumab tedavisi devam eden hastaların astım kontrolünün daha iyi olduğu, tedavisi devam eden hastaların %67'sinde alevlenme olmazken, tedaviyi bırakanların %48'inde alevlenme olmadığı görülmüştür [143]. Başka bir çalışmada 7761 yetişkin ve 1082 çocuktan oluşan bir grup ortalama 4,5 yıl omalizumab tedavisi aldıktan sonra, tedavilerinin kesilmesinin ardından 3 yıl takip edilmiş. Omalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra 1. yılda %70, 2. yılda %39 ve üçüncü yılda %24 hastanın, astımlarının hala kontrol altında olduğu saptanmıştır. Hastaların sağlık kaynaklarını kullanımı (hastane yatışları, OKS kullanımı) tedavi kesildikten sonraki 2 yıl boyunca, tedavi aldıkları dönem ile benzer olduğu bulunmuştur [191].

Çalışmamızın tek merkezli olması, çalışmadaki hasta sayısının fazla olmaması, izlem sürelerinin genellikle hastaya bağlı olarak değişmesi ve retrospektif bir çalışma olması

nedeniyle hastalara ait bazı verilere ulaşılamaması çalışmanın ana kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, omalizumab kullanan ve kullanmayan grubun başlangıçtaki genel özellikleri, semptomları, solunum fonksiyon testleri ve tedavileri benzer olmasına rağmen, omalizumab kullanan grupta tedavi sonrasında, semptomlarda belirgin azalma, solunum fonksiyon testlerinde iyileşme, sistemik steroid kullanımında azalma, AKT skorlarında belirgin yükselme gözlenmiştir. Çalışmamızda ağır astımlı hastalarda, seçim kriterlerine titizlikle uyularak başlanacak omalizumab tedavisinin etkili ve güvenli olduğu, hastaların yaşam kalitesini arttırdığı görülmüştür.



6. SONUÇ

Zor astım, astımlı hasta popülasyonu içerisinde çok az yer kaplamasına rağmen, astım maliyetlerinin büyük bir kısmından sorumludur. Hastalara zor astım tanısını koyabilmek için hastaları iyi izlemek, öykülerini, aldıkları tedavileri, ek hastalıklarını, maruziyetlerini, yaşadıkları koşulları dahil iyi değerlendirmek hatta astım tanılarını gözden geçirmek gerekmektedir.

Çalışmamızda, kliniğimizde zor astım tanısı konularak izlenmekte olan hastaları, geçmiş anamnez notları gözden geçirilerek semptomları, astım atak sıklıkları, astım nedeni ile hastane yatış öyküleri, astım kontrol testleri, almakta oldukları tedaviler, spirometri sonucu elde edilen değerleri, kan tetkiklerinde bakılan IgE, eozinofil değerleri, deri prick testleri retrospektif olarak değerlendirilerek, bu hastaların nasıl yönetildiğini irdeledik.

Ağır astımlı olgularda, fenotipe özgü geliştirilen biyolojik ajanlardan omalizumab kullanımını ve standart astım tedavilerini değerlendirdik. Omalizumab kullanımının, semptom, atak sayısı, sistemik steroid kullanımı ve hastane yatışında azalma sağladığı, AKT skorlarını arttırdığı, solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği saptadık.

Astım tedavisinde temel hedef klinik kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesidir. Zor astım tanılı hasta popülasyonu içerisinde, hastaların detaylı değerlendirilerek, omalizumab için uygun ağır astımlı hasta grubuna, omalizumab tedavisi başlanması yüz güldürücü sonuçlar ortaya çıkarmış, hastalarda klinik kontrolün sağlanması ve yaşam kalitesinde artışa katkı sağlamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Website. Available: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org
2. [No title]. [cited 14 Oct 2022]. Available: <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf>
3. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135: 896–902.
4. Ullmann N, Mirra V, Di Marco A, Pavone M, Porcaro F, Negro V, et al. Asthma: Differential Diagnosis and Comorbidities. *Frontiers in Pediatrics*. 2018. doi:10.3389/fped.2018.00276
5. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica* . 2013;2013: 549252.
6. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med* . 2018;18: s36–s40.
7. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71: 339–346.
8. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157: 516–528.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001--2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60: 547–552.
10. Bakman H, Jansson S-A, Stridsman C, Eriksson B, Hedman L, Eklund B-M, et al. Severe asthma-A population study perspective. *Clin Exp Allergy*. 2019;49: 819–828.
11. Larsson K, Ställberg B, Lisspers K, Telg G, Johansson G, Thuresson M, et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respir Res*. 2018;19: 12.
12. Kadas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. *Front Immunol*. 2020;11: 1134.
13. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3: 1.
14. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17: 74–80.
15. Bavbek S, Malhan S, Mungan D, Misirligil Z, Erdinc M, Gemicioglu B, et al. Economic burden of severe asthma in Turkey: a cost of illness study from payer perspective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53: 128–137.
16. Jansson S-A, Backman H, Andersson M, Telg G, Lindberg A, Stridsman C, et al. Severe

asthma is related to high societal costs and decreased health related quality of life. *Respir Med.* 2020;162: 105860.

17. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5: 691–706.
18. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12: 204.
19. [No title]. [cited 15 Oct 2022]. Available: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
20. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J.* 2009;33: 724–733.
21. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59: 469–478.
22. Engelkes M, de Ridder MA, Svensson E, Berencsi K, Prieto-Alhambra D, Lapi F, et al. Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. *Respir Med.* 2020;165: 105919.
23. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2004. pp. 44–50. doi:10.1097/00063198-200401000-00008
24. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127: 355–360.
25. Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. *Clin Chest Med.* 2012;33: 445–457.
26. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113: 101–108.
27. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: S95–102.
28. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2: 645–8; quiz 649.
29. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181: 315–323.
30. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012;67: 835–846.
31. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, EGEA

- Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy*. 2002;57: 607–613.
32. Hekking P-PW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2: 671–80; quiz 681.
 33. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012. pp. 716–725. doi:10.1038/nm.2678
 34. Witt A, Douglass JA, Harun N-S. Overview of recent advancements in asthma management. *Intern Med J*. 2022;52: 1478–1487.
 35. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27: 495–503.
 36. Zhang X, Xu Z, Wen X, Huang G, Nian S, Li L, et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol Cell Biol*. 2022;100: 144–159.
 37. Hamilton D, Lehman H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59: 160–174.
 38. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180: 388–395.
 39. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*. 2015. pp. 57–65. doi:10.1038/nri3786
 40. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013;13: 11.
 41. Suzuki R, Leach S, Liu W, Ralston E, Scheffel J, Zhang W, et al. Molecular editing of cellular responses by the high-affinity receptor for IgE. *Science*. 2014;343: 1021–1025.
 42. Rubin BK. Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. *Transl Respir Med*. 2014;2: 6.
 43. Woltmann G, McNulty CA, Dewson G, Symon FA, Wardlaw AJ. Interleukin-13 induces PSGL-1/P-selectin-dependent adhesion of eosinophils, but not neutrophils, to human umbilical vein endothelial cells under flow. *Blood*. 2000;95: 3146–3152.
 44. Johansson MW, Annis DS, Mosher DF. $\alpha(M)\beta(2)$ integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48: 503–510.
 45. Justice JP, Borchers MT, Crosby JR, Hines EM, Shen HH, Ochkur SI, et al. Ablation of eosinophils leads to a reduction of allergen-induced pulmonary pathology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284: L169–78.
 46. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118: 98–104.

47. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278: 162–172.
48. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386: 157–171.
49. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022. p. 2764. doi:10.3390/cells11172764
50. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199: 433–445.
51. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242: 10–30.
52. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8: 169–182.
53. Weiss ST, Raby BA, Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19: 279–282.
54. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun.* 2006;7: 95–100.
55. Sio YY, Chew FT. Risk factors of asthma in the Asian population: a systematic review and meta-analysis. *J Physiol Anthropol.* 2021;40: 22.
56. Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, Masuda-Suzuki C, Takayanagi M, Ohno I. Sex Plays a Multifaceted Role in Asthma Pathogenesis. *Biomolecules.* 2022. p. 650. doi:10.3390/biom12050650
57. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int.* 2020;69: 519–548.
58. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67: 91–98.
59. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14: 222–231.
60. Chen Y, Su M, Brumpton BM, Lee YL. Investigating obesity-related risk factors for childhood asthma. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2022. doi:10.1111/pai.13710
61. Dixon AE, Que LG. Obesity and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43: 662–674.
62. Chatkin J, Correa L, Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62: 72–89.
63. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung S-H, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest.* 2019;155: 409–416.

64. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12: e0174050.
65. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung S-H, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest*. 2019;155: 417–426.
66. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med*. 2015;109: 1089–1104.
67. Liu Y, Pan J, Zhang H, Shi C, Li G, Peng Z, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200: 24–32.
68. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, Blangiardo M, Burton PR, Fortier I, et al. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach. *Eur Respir J*. 2017;49. doi:10.1183/13993003.02127-2015
69. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174: 1094–1100.
70. Jayes L, Haslam PL, Gratziau CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 2016;150: 164–179.
71. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004;34: 1017–1023.
72. Torén K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3: 192–197.
73. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarv  M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121: 1428–1434.
74. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022. doi:10.1016/j.jaip.2022.04.034
75. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J*. 2013;41: 716–726.
76. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest*. 2016;149: 552–561.
77. Dan N, Sheiner E, Wainstock T, Marks K, Kessous R. Maternal Smoking during Pregnancy and the Risk for Childhood Infectious Diseases in the Offspring: A Population-Based Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2021;38: 166–170.

78. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5: e10134.
79. Jang A-S, Park J-S, Lee J-H, Park S-W, Kim D-J, Uh S-T, et al. The Impact of Smoking on Clinical and Therapeutic Effects in Asthmatics. *Journal of Korean Medical Science*. 2009. p. 209. doi:10.3346/jkms.2009.24.2.209
80. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339: 1194–1200.
81. Graff S, Bricmont N, Moermans C, Henket M, Paulus V, Guissard F, et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respir Med*. 2020;175: 106202.
82. Bellou V, Gogali A, Kostikas K. Asthma and Tobacco Smoking. *J Pers Med*. 2022;12. doi:10.3390/jpm12081231
83. Hancox RJ, Gray AR, Poulton R, Sears MR. The Effect of Cigarette Smoking on Lung Function in Young Adults with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194: 276–284.
84. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110: 247–252.
85. Barnthouse M, Jones BL. The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019. pp. 427–438. doi:10.1007/s12016-019-08736-x
86. Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019. pp. 312–329. doi:10.1007/s12016-018-8693-0
87. Aggarwal P, Senthilkumaran S. Dust Mite Allergy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
88. Kalayci O, Miligkos M, Beltrán CFP, El-Sayed ZA, Gómez RM, Hossny E, et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Organization Journal*. 2022. p. 100634. doi:10.1016/j.waojou.2022.100634
89. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135: 110–122.
90. Phipatanakul W, Eggleston PA, Wright EC, Wood RA. Mouse allergen. I. The prevalence of mouse allergen in inner-city homes. The National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106: 1070–1074.
91. Stelmach I, Jerzynska J, Stelmach W, Majak P, Chew G, Kuna P. The prevalence of mouse allergen in inner-city homes. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002. pp. 299–302. doi:10.1034/j.1399-3038.2002.01079.x
92. Muti D, Purohit A, Dazy A, Verot A, de Blay F. Mouse (*Mus m1*) and rat (*Rat n1*) allergen levels in dust from private and public houses in Strasbourg, France are lower than houses in the U.S.A. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012;44: 93–95.
93. Hernández-Cadena L, Zeldin DC, Barraza-Villarreal A, Sever ML, Sly PD, London SJ,

- et al. Indoor determinants of dustborne allergens in Mexican homes. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36: 130–137.
94. Ahluwalia SK, Peng RD, Breysse PN, Diette GB, Curtin-Brosnan J, Aloe C, et al. Mouse allergen is the major allergen of public health relevance in Baltimore City. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132: 830–5.e1–2.
 95. Matsui EC, Wood RA, Rand C, Kanchanaraks S, Swartz L, Curtin-Brosnan J, et al. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112: 87–92.
 96. Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R 3rd, Visness CM, Walter M, et al. Inner City Asthma Study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115: 478–485.
 97. Simoneti CS, Ferraz E, Menezes MB, Icuma TR, Vianna EO. Cat ownership is associated with increased asthma prevalence and dog ownership with decreased spirometry values. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51: e7558.
 98. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, et al. Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012. pp. 1–10. doi:10.1155/2012/176484
 99. Pyrhönen K, Näyhä S, Läärä E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26: 247–255.
 100. Mendy A, Wilkerson J, Salo PM, Cohn RD, Zeldin DC, Thorne PS. Exposure and Sensitization to Pets Modify Endotoxin Association with Asthma and Wheeze. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6: 2006–2013.e4.
 101. Sicherer S, Wood R, Eggleston P. Determinants of airway responses to cat allergen: Comparison of environmental challenge to quantitative nasal and bronchial allergen challenge1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1997. pp. 798–805. doi:10.1016/s0091-6749(97)80014-0
 102. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180: 59–99.
 103. Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32: 545–554.
 104. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43: 343–373.
 105. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126: 926–938.

106. Bush A, Pavord ID. Omalizumab: NICE to USE you, to LOSE you NICE. *Thorax*. 2013;68: 7–8.
107. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40: 396–402.
108. [No title]. [cited 15 Oct 2022]. Available: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
109. O’Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179: 19–24.
110. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O’Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337: 1405–1411.
111. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343: 332–336.
112. Bezerra de Menezes M, Ponte EV, Bertagni Mingotti CF, Carvalho Pinto RM, Bagatin E, Bião Lima V, et al. Provision of inhaled corticosteroids is associated with decrease in hospital admissions in Brazil: A longitudinal nationwide study. *Respir Med*. 2020;166: 105950.
113. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD005307.
114. Juniper EF, Svensson K, O’Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Löfdahl CG, et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J*. 1999;14: 1038–1043.
115. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 1998;339: 147–152.
116. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J*. 1998;11: 1232–1239.
117. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*. 2002;39: 291–297.
118. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. 2000;55: 478–483.
119. Cakmak G, Demir T, Gemicioğlu B, Aydemir A, Serdaroglu E, Donma O. The effects of add-on zafirlukast treatment to budesonide on bronchial hyperresponsiveness and serum levels of eosinophilic cationic protein and total antioxidant capacity in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204: 249–256.

120. Yildirim Z, Ozlu T, Bulbul Y, Bayram H. Addition of montelukast versus double dose of inhaled budesonide in moderate persistent asthma. *Respirology*. 2004;9: 243–248.
121. Suissa S, Ernst P, Spitzer WO. Beta-agonist use and death from asthma. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1994. pp. 821–822.
122. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187: 798–803.
123. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55. doi:10.1183/13993003.01872-2019
124. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*. 2009;103: 1421–1429.
125. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14: 234–235.
126. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD001490.
127. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23: 432–437.
128. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363: 1715–1726.
129. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011. pp. 308–314. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.039
130. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367: 1198–1207.
131. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390: 659–668.
132. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164: S6–11.
133. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in

adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD003559.

134. Kawakami T, Blank U. From IgE to Omalizumab. *J Immunol*. 2016;197: 4187–4192.
135. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012;6: 27–40.
136. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136: 1476–1485.
137. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83: 520–528.
138. Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L, Rossi R, Di Silvestre D, Benazzi L, et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7: 6.
139. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108: 184–190.
140. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. “Real-life” Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5: 1362–1370.e2.
141. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14: 1156–1165.
142. Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, Lee Milligan K, Nagasaki M, Sasajima T, et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A long-term post-marketing study in Japan. *Respir Med*. 2018;141: 56–63.
143. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140: 162–169.e2.
144. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73: 490–497.
145. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132: 485–6.e11.
146. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foiadelli T, Barberi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs*. 2014;16: 491–502.
147. 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.
148. Walsh GM. An update on biologic-based therapy in asthma. *Immunotherapy*. 2013;5: 1255–1264.

149. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9: CD010834.
150. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4: 549–556.
151. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5: 390–400.
152. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet*. 2015;386: 1086–1096.
153. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371: 1198–1207.
154. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360: 973–984.
155. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360: 985–993.
156. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380: 651–659.
157. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150: 799–810.
158. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388: 2115–2127.
159. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388: 2128–2141.
160. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371: 1189–1197.
161. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376: 2448–2458.

162. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378: 2486–2496.
163. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388: 31–44.
164. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51. doi:10.1183/13993003.02523-2017
165. doi:10.1183/13993003.congress-2016.PA3381
166. Bavbek S, Aydın O, Kepil Özdemir S, Yılmaz I, Celik GE, Demirel YS, et al. [Therapy with omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: a real life data in Turkey]. *Tuberk Toraks*. 2010;58: 425–434.
167. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7: 156–164.e1.
168. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34: 632–638.
169. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59: 709–717.
170. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66: 671–678.
171. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154: 573–582.
172. Zielen S, Lieb A, De La Motte S, Wagner F, de Monchy J, Fuhr R, et al. Omalizumab protects against allergen- induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160: 102–110.
173. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28: 149–153.
174. Lugogo NL, MacIntyre NR. Life-threatening asthma: pathophysiology and management. *Respir Care*. 2008;53: 726–35; discussion 735–9.
175. Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18: 233–238.

176. Nathan RA. Management of patients with allergic rhinitis and asthma: literature review. *South Med J*. 2009;102: 935–941.
177. Corren J, Casale T, Lanier BQ, Blogg M, Reisner C, Gupta N. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (≥ 12 Years) with moderate-to-severe persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. p. S75. doi:10.1016/j.jaci.2004.12.314
178. Sandström T. Targeting immunoglobulin E as a novel treatment for asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2005. pp. 109–115. doi:10.1007/s11882-005-0083-z
179. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008;6: 4.
180. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9: 2702–2714.
181. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131: 110–6.e1.
182. Tiotiu A, Oster JP, Roux PR, Nguyen Thi PL, Peiffer G, Bonniaud P, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma and Nasal Polyposis: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30: 49–57.
183. Masieri S, Cavaliere C, Begvarfaj E, Rosati D, Minni A. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20: 5249–5255.
184. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110: 387–388.
185. Vennera M d. C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011. pp. 824–825. doi:10.1136/thx.2010.152835
186. Bidder T, Sahota J, Rennie C, Lund VJ, Robinson DS, Kariyawasam HH. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study. *Rhinology*. 2018;56: 42–45.
187. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2: 332–40.e1.
188. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and $9\alpha,11\beta$ -prostaglandin F₂ overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137: 1585–1587.e4.
189. Phillips-Angles E, Barranco P, Lluch-Bernal M, Dominguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5: 842–845.

190. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130: 55–60.
191. Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnellier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J*. 2022;60. doi:10.1183/13993003.03130-2021



Ek-1.Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Can Sevinç

Araştırmınıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goaek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7053-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Zor Astım Tanılı Olguların Klinik Bulgularının Retrospektif Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Can Sevinç Göğüs Hastalıkları A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐