T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HEKİMLERİN AĞIR ASTIM HASTALIĞI HAKKINDA FARKINDALIK DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aykut KARABAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

MANİSA, 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hayatıma dokunan, akademik açıdan desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ'a teşekkürü borç bilirim.

Sadece tez çalışma aşamasında değil asistanlığım süresince iyi kötü her anımı paylaştığım, daima yanımda olan, desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, ekip çalışması içinde çalışmaktan çok keyif aldığım CBÜTF Hastanesi hemşireleri, personelleri, sekreterlerine teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan hayatımın her aşamasında beni destekleyen, bana karşı sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, maddi ve manevi her zaman yanımda olan, hayatımın en değerli parçaları annem Şengül KARABAŞ'a, babam Mümin KARABAŞ'a, ve ablam Arzu ZENGİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak daha sayamadığım ama her zaman yanımda olduklarını bildiğim tüm değerlere çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLO DİZİNİ ..... **v**

ŞEKİL DİZİNİ ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

I. GİRİŞ **1**

II. GENEL BİLGİLER **2**

2.1 Astım Tanımı 2

2.2. Epidemiyoloji 3

2.3. Astım Risk Faktörleri 4

2.3.1. Kişisel Faktörler 5

2.3.2. Çevresel Faktörler 9

2.4. Astım Patogenezi 14

2.5. Ağır Astım 16

2.5.1. Ağır Astım Epidemiyolojisi 20

2.5.1.1. Ağır Astım Fenotipleri ve Endotipleri 22

2.5.1.1.1. Şiddetli Astım Fenotipleri 24

2.5.1.2. Ağır Astımda Endotipler 30

2.5.1.2.1. Tip 2 30

2.5.1.2.2. T2-Yüksek Fenotiplerin Sınıflandırılması..... 35

5.1.1.2.3. T2-Yüksek Astımın Klinik İlişkileri..... 37

2.5.1.2.4. Tip 2 Olmayan ya da Düşük Tip 2 43

2.5.1.2.5. T2 olmayan veya T2-Düşük Astım Fenotiplerinin Sınıflandırılması..... 45

2.5.2. Ağır Astım Endotipine Göre Tedavi Seçimi 49

2.5.2.1. Şiddetli Astım Tedavileri: Th2 ve Th2 Olmayanlar 52

2.5.3. Ağır Astımda Fenotipik Tedavi Başlanmış Olguların İzlem Süreci ve İlkeleri 62

III. GEREÇ VE YÖNTEM..... 64

3.1. Araştırmanın Modeli..... 64

3.2. Evren ve Örneklem 64

3.3. Veri Toplama Araçları 64

3.4. Verilerin Toplanması 65

3.5. Araştırmada Verilerin Analizi..... 65

IV. BULGULAR..... 66

V. TARTIŞMA 78

5.1. Katılımcıların Sorulara Verdikleri Cevapların Yorumlanması .. 78

5.2.Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Ağır Astım Hakkında Farkındalık Düzeylerine İlişkin Sonuçlar..... 85

VI. SONUÇ..... 88

VII. ÖZET 89

VIII. ABSTRACT 90

IX. KAYNAKLAR 91

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Astımla İlişkili Genlerin Fonksiyonel Kategorileri 6

Tablo 2. Meslek Astımına Yol Açan Bazı Ajanlar 12

Tablo 3. Şiddetli astım için biyolojik ilaç seçenekleri 50

Tablo 4. Th2 olmayan ve Th2 stratejilerinin araştırılan türleri 52

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Astım Patogenezi. 14

Şekil 2. Astımda Allerjik ve Non-Allerjik Eozinofilik Hava Yolu İnflamasyonu16

Şekil 3. Ağır astım epidemiyolojisi..... 20

Şekil 4. Şiddetli Astımda Karmaşık Endotipler Ağı..... 24

Şekil 5. Astımda İnflamatuar Yolları 54

Şekil 6. Doğru terapötik seçim için hizmet veren şiddetli astım endotipi. IgE, immünoglobulin E; Th2, T yardımcı 2. 61

Şekil 7. Tedavi İzlem Süreci..... 63

KISALTMALAR

AKT	Astım Kontrol Testi
BAL	Bronkoalveoler Lavaj
CAT	Katalaz
CO	Karbonmonoksit
CRP	C-Reaktif Protein
CuZn-SOD	Bakır Çinko İçeren Süperoksit Dismutaz
EC-SOD	Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
FEV1	Zorlu Ekspirasyonun 1.Saniyesi
FRAP	Demir (III) İndirgeyici Antioksidan Aktivite
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GBD	Global Hastalık Yükü
GINA	Global Initiative for Asthma
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon Peroksidaz
GST	Glutatyon-S-Transferaz
H2O2	Hidrojen Peroksit
HRP	Horseradish (Bayır Turpu) Peroksidaz
İKS	İnhale Kortikosteroid
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA	Uzun Etkili Beta Agonisti
LTRA	Lökotrien Reseptör Antagonisti
Mn-SOD	Manganez İçeren Süperoksit Dismutaz
NO	Nitrik Oksit
OAH	Obstrüktif Akciğer Hastalığı
OH*	Hidroksil Radikali
ORAC	Oksijen Radikali Emme Kapasitesi
PDG2	Prostaglandin G2
D2 PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RAH	Restriktif Akciğer Hastalığı
RDA	Tavsiye Edilen Günlük Besin Alım Miktarı
RLTF	Hava Yolu Yüzey Sıvısı
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RSV	Respiratuvar Sinsityal Virüsler
SABA	Kısa Etkili Beta Agonisti
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Kapasite/Durum
TEAC	Troloks Eşdeğer Antioksidan Kapasite
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TOS	Total Oksidan Kapasite
TRAP	Toplam Radikal Kapanı Antioksidan Parametre
VC	Vital Kapasite
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

I. GİRİŞ

Değişen dünyanın değişen iklim koşulları ve yaşam biçimleri insanların sağlıkları her geçen gün daha da kötü etkilemektedir. İnsan sağlığının her alanda kısa ve uzun vadede olmak üzere birçok problemle karşılaştığı günümüzde farklı tanı ve tedavi yöntemlerinin de geliştirildiği görülmektedir.

Yapılan bu çalışma kapsamında insan sağlığında günlük yaşamı oldukça derinden etkileyen astım ve ağır astım ele alınmıştır. Ağır astım hastaları astım hasta popülasyonunun çok küçük bir bölümünü oluştursa da tedavi masraflarının artması ve hasta yaşam kalitesini çok fazla etkilediği görülmektedir. Biyolojik ajan tedavileri ile bu tür hastaları kontrol altına almak çok kolay ve akılcı bir çözüm olacaktır. Genetik faktörlerle birlikte değişen yaşam standartları ve tüketim ilişkileri astım ve ağır astımda oldukça etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Çalışmanın ilk bölümünde astım hakkında genel bilgilere yer verilmiştir. Özellikle astımın tanımı ve özelliklerine değinilmiştir. Bununla beraber astımın ortaya çıkmasında etkili olan faktörler üzerinde durulmuştur. Tanının netleştirilmesinde tedavinin düzenlenmesinde astıma neden olan bu faktörler önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise ağır astım hakkında bilgiler verilmiştir. Bu bölüm oldukça ayrıntılı olup etkileyen faktörler çerçevesinde koyulan tanılara göre oluşturulan tedavi biçimlerinden bahsedilmiştir. Buradan hareketle hekimlerin ağır astım hakkında farkındalık düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hekimlerin ağır astım hakkında farkındalık düzeylerinin anlaşılabilmesi amacıyla literatür bilgilerinden yola çıkılarak hekimlerimize anket soruları yönlendirilmiş olup ve elde edilen sonuçları son bölümde değerlendirilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Astım Tanımı

Heterojen bir hastalık olma özelliği taşıyan astım kronik hava yolu hastalığı olup semptomlarda ataklar şeklinde artış meydana gelmektedir. Hastalarda solunum yoluyla ilişkili, göğüste sıkışma hissi ve hışıltılı solunuma neden olmaktadır. Ayrıca öksürük gibi semptomları olan astımın kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir yapısı bulunmaktadır (1).

Astımda var olan semptomların ilişkili olduğu en önemli unsur değişken ekspiratuvar hava akımlarında meydana gelen kısıtlamalardır. Semptomların değişkenlik göstermesi astımın diğer solumun yolu hastalıklarından ayıran önemli bir unsurdur. Böylece astım kliniğinin oluşması ve semptomların astım şeklinde tanımlanmasına yardımcı olmaktadır.

Heterojen bir özelliği olan astımın farklı tipleri de bulunmaktadır. Bu farklı tiplerin oluşmasında farklı mekanizmalar tanımlanmaktadır. Farklı mekanizmalarla bahsedilen değişkenler ise hastalığın klinik özelliği başta olmak üzere hastalığın doğal süreç içerisindeki ilerlemesi, patofizyolojik mekanizmaları ve uygulanan tedaviye karşı alınan yanıtların farklı astım tiplerinin oluşmasında etkilidir.

Genel olarak kronik hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığı hastalığın oluşmasında etkili unsurlar arasındadır.

Astım hastalığına ilişkin yapılan çalışmalar birçok klinik fenotipe sahip olduğunu göstermiştir. Bunlar aşağıda sıralandığı şeklinde görülebilmektedir (2, 3):

1. *Alerjik Astım:* Astımın bu tipi genel olarak çocukluk dönemi olarak bahsedilen yaş grubu içinde başladığı ifade edilmektedir. Alerjik astımın ortaya çıkmasında dikkat çeken semptomlar arasında egzama, alerjik

rinit, gıdaya karşı gelişen alerji veya ilaca yönelik alerjiler görülmektedir. Bu tip astımda aile öyküsünün olduğu belirtilmektedir. Hastaya tedavi uygulanmadan önce indüklenmiş balgam incelenmelidir. Yapılan inceleme sonucunda çoğunlukla hava yolu inflamasyonu olduğu görülmektedir. Tanısı yapılan bu astım tipinde inhale kortikosteroidler kullanılmaktadır.

2. *Non-Alerjik Astım:* Astımın bu tipinde alerjen bir özelliğin bulunmadığı görülmektedir. Tanının konulmasında hastalardan alınan balgam örneklerinin incelenmesi sonucunda nötrofilik, eozinofilik hücrenin olabildiği veya birkaç enflamatuvar hücrenin dahil olduğu sonuçlara ulaşılabileceği belirtilmiştir. Non-alerjik astım tipinde alerjik astımda uygulanan inhale kortikosteroidler ile daha hızlı sonuçların alınabileceğine ulaşılmıştır.
3. *Erişkin Dönemde Başlayan Astım (Geç Başlangıçlı Astım):* Astımın bu tipinin ileri yaş grupları içerisinde özellikle cinsiyete bağlı olarak kadınlarda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu astım tipinin hastalarda yapılan incelemeler sonucunda alerjik bir yapı sergilemediği görülmüştür. Tedavi süreçlerinde ise daha yüksek doz ICS(?) kullanılması gerekliliği söz konusu olmaktadır. Astımın bu fenotipine sahip bünyelerin ICS tedavisine direnç gösterdikleri ifade edilmektedir.
4. *Kalıcı Hava Yolu Akımı Kısıtlı Astım:* Bu tip astımın uzun süre astım hastalığı olan hastalarda ortaya çıktığı görülmektedir. Bu tip hastaların hava yolu duvarında meydana gelen remodeling (yeniden biçimlenme) ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir.
5. *Obezite ile Birlikte Astım:* Bu astım tipinde hastaların obez olması doğrudan etkili olmaktadır. Obez olan hastaların astım semptomlarına belirgin şekilde sahip oldukları ve çok olmasa da bir miktar eozinofilik hava yolu inflamasyonu bulunduğu ifade edilmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Astım hastalığının dünyada ve Türkiye'de farklı oranda seyrettiği görülmektedir. Ayrıca dünyanın da her bölgesinde astıma ilişkin verilerin farklılık sergilediği dikkat çekmektedir. Bunun sebepleri arasında genetik

faktörler olduğu gibi solunumu doğrudan etkileyen hava koşullarının da etkisi olduğu görülmektedir. Yapılan araştırmalar genel olarak astım hastalığının dünyadaki yayılımının %1 ile %18 arasında değişiklik gösterdiğini işaret etmektedir (1).

Dünya üzerinde dönem dönem yapılan epidemiyolojik araştırmalar arasında yerini alan beş Orta Doğu ülkesindeki sonuçlar Türkiye'de astım prevalansının %4,4 olduğunu göstermiştir (4).

Astım hastalığına sahip olan kişi sayısındaki artışın sebebi genel olarak atopik duyarlılık ile ilgili olduğu görülmektedir. Bununla beraber alerjik rinit ve egzama türevi alerjik hastalıklarla beraber artış gösterdiği de belirtilmektedir (5).

Genel olarak astımdaki cinsiyet dağılımına bakıldığında yaş ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerin erken yaşlarda astım olduğu kadınların ise erişkin yaşlara geldiklerinde astım hastası olduğu genel olarak görülmektedir (6).

Türkiye'de gerçekleştirilen bir araştırmada cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadınların %6,2 oranında erkeklerin %2,8 oranında olduğu sonucuna ulaşılmıştır (7).

Astım hastalığının dağılımında etkili olan faktörlere bakıldığında ise kentsel faktörlerin etkili olduğu ve gelir seviyesine göre insanların astım hastalığına yakalandığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunun sebebi ise insanların eskiye göre değişen yaşam biçimlerinde hava kirliliğinin artmış olması dolayısıyla duman maruziyetinde de gerçekleşen artış söz konusu olmuştur. Ayrıca değişen yaşam şekillerinden birisi olarak beslenme biçimlerindeki değişim obezitenin artmasına dolayısıyla astım hastalarının sayısındaki artışa neden olmakta olduğu ifade edilmiştir (8).

2.3. Astım Risk Faktörleri

Astım hastalığının semptomlarına ilişkin iki tür risk faktörünün olduğu ifade edilmektedir. Bunların ilki kişisel faktörler olup astım hastalığına olan yatkınlığı ifade etmektedir. İkincisi ise çevresel faktörler olup astım hastalığının

gelişmesinde rol oynayan faktörlerdir. Genel olarak astım hastalığının ortaya çıkmasında genetik faktörlerin etkili olduğu görülmektedir (9). Çünkü yapısal olarak var olan genetik yatkınlığın çevre faktörleriyle etkileşime girmesiyle astım hastalığının ortaya çıkması yüksek olasılığı içinde barındırmaktadır (10).

2.3.1. Kişisel Faktörler

Kişisel faktörler içerisinde en etkili olan unsurlardan birisi genetik faktördür. Yapılan çalışmalar astım hastalığının gelişim göstermesinde birçok genin rol oynadığını ortaya koymuştur (11). Genetik faktörler ile çevresel faktörlerin bir araya gelerek astım hastalığının gelişmesinde etkili olduğu genel bir kanı olarak ifade edilmektedir (10).

Çocukların ebeveynlerinden birinde astım olması onlarda da astım gelişmesinde etkili olduğu bu etki oranının ise %20 ile %30 arasında olduğu belirtilmektedir. İki ebeveynde de astım olduğu takdirde astım riskinin oranının %60 ile %70 arasında olduğu ifade edilmiştir (8).

Astım hastalığının ortaya çıkmasında etkili olduğu ifade edilen genler ise şu şekildedir; *"Beta-2 adrenerjik reseptör geni, sitokinler, sinyal proteinleri ve Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin reseptör genleri ve IL-4, IL4RA, IFNG, IFNGR1, STAT6, GATA3, ADAM, TBX21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR4, CD14, FCER1B, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler astımla ilişkilendirilmiş genlerdir"* (11, 12, 13).

Yukarıda bahsedilmiş olan genlerle olan değişiklikler genel olarak dört kategoride incelenmektedir (9):

1. *"Alerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi)"*
2. *"Hava yolu aşırı yanıtında etkili olan genler,"*
3. *"Enflamatuvar mediyatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),"*
4. *"Th_1 ve Th_2 immün yanıt arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi)"*

Astımının ilişkili olduğu bölgelerin bazı kromozomlar üzerinde olduğu ifade edilmektedir. Bu konuda 5q27 bölgesi içerisinde hem hava yolu aşırı yanıtının düzenleyen gen hem de serum IgE düzeyini belirleyen genin bir arada bulunduğu ifade edilmektedir. Buna karşılık astım ile ilgili doğrudan ilgili olan bir genin tespit edilmediği görülmektedir (9).

Tablo 1. Astımla İlişkili Genlerin Fonksiyonel Kategorileri

Astım İlişkili Durumlar	**İlişkili Genler**
Th2 aracılı hücre yanıtları	GATA3, IL-4, STAT6, IL-13, TBX21, IL-4RA, IL-12B, FcεR1
Enflamasyon	IL-18, TNFα, Lökotrien C4 sentaz, IL-18R1, ALOX-5
Havayolu remodeling	ADAM33, DPP10, COL6A5, GPRA
Epitel bariyer disfonksiyonu	Filaggrin (FLG), CC16, DEFB1, Kemokinler CCL-5, 11, 24, 26
Bronkokonstrüksiyon	CHRNA3/5, NOS1 PDE4D
Mikroplar için doğal immün reseptörler	CD14, TLR-4, TLR-10, HLA sınıf II genleri, TRL-2, TLR-6, NOD1/CARD4

Kaynak: (9)

Astım hastalığında epigenetik unsurların da önemli bir yeri bulunmaktadır. Bu bağlamda epigenetik mekanizmalarla düzenlenmiş olan ve tespit edilen astım hastalığı ile yakından ilişkili olduğu tanımlanmış olan bazı genler bulunmaktadır. Bu genler şu şekilde sıralanabilir; *"IL4, IFNG, IL13, IL5, CXCL10, FOXP3, HLA-G, TGFB ve IL12p35"* (14).

Astım hastalığında rolü olan epigenetik değişikliklerin insanda bulunan gen yapısında herhangi bir değişiklik gerçekleştirmeden DNA ve kromatin proteinlerini düzenleyen bir özelliğe sahiptir. Bu durum neticesinde DNA ve histonlar arasında var olan ilişkinin düzenlenmesi genlerin transkripsiyonel olma konusunda aktif ya da aktif olmamalarında rol oynamaktadır (14).

Astım hastalığın ortaya çıkmasında, gelişmesinde epigenetik değişikliklerin büyük bir etki yarattığı belirtilmektedir. Epigenetik değişikliklerin ortaya çıktıkları mekanizmalar ise DNA metilasyonu, histon asetilasyonu,

fosforilizasyonu ve anormal mikro RNA ekspresyonu şeklindedir. Var olan epigenetik değişikliklere ek olarak çevresel faktörler dahil olduğunda astım hastalığının ortaya çıkma riskinin giderek yükseldiği belirtilmektedir (14).

Astım hastalığında bir diğer kişisel faktör ise cinsiyet olarak belirtilmektedir. Cinsiyetin yaş aralığına bağlı olarak etkili olduğu yaşam döngüsü içerisinde meydana geldiği görülmektedir (15).

Astım hastalığının ortaya çıktığı cinsiyet dağılımından daha önce bahsedildiği gibi kadınların ilerleyen yaşlarda astım riskine sahip oldukları erkeklerin ise çocukluk dönemlerinde astım hastalığına yakalanma risklerinin oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde hastaneye başvurma oranlarından kadın ve erkeklerin yaşlarına göre astım hastalığına yakalanma oranlarında değişikliklerin olduğu işaret edilmektedir (16).

Astım hastalığının cinsiyete göre farklılık göstermesine ilişkin yapılan çalışmalar arasında ergenlik dönemi içerisinde kadınların ve erkeklerin farklı oranlara sahip oldukları tespit edilmiştir. Ergenlik içerisinde kadınların şikayetlerinin oldukça yüksek olduğu erkeklerin ise astım şikayetlerinin ergenlik döneminde giderek azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (17).

Kadınların erkeklere kıyasla yaşları ilerledikçe astım şikayetlerinin arttığı belirtilmiştir. Bununla beraber menopoz dönemine girdiklerinde ise hızlı bir şekilde astım hastalığı ile ilgili şikayetlerinde azalma olduğu görülmektedir (18).

Kadınların ve erkeklerin astım hastalığına sahip olma olasılıklarının temelinde hormonal farklılaşmanın yer aldığı sonucuna ulaşılabilmektedir. Yani cinsiyete bağlı var olan hormonların astım patogenezinde düzenleyici etkilerinin olduğu ifade edilebilmektedir.

Kişisel faktörler arasında yerini alan diğer bir önemli unsur ise obezite olarak dikkat çekmektedir. Özellikle değişen yaşam şekilleri ve değişen beslenme biçimlerinden kaynaklı artış gösteren obeziteye bağlı olarak astım hastalıklarında da artışların meydana geldiği görülmektedir.

Astım hastalığında bulunan diğer kişisel faktörler arasında tek başına önemli bir etkiye sahip olan obezitenin doğrudan risk ve prognostik bir faktör olarak değerlendirildiği dikkat çekmektedir. Bunun sebebi ise vücut kitle endeksine bağlı olarak riskin artış göstermesi şeklinde ifade edilebilir. Yani (VKI> 30 kg/m2 vücut kitle indeksine sahip olan kişilerde astım hastalığının ortaya çıkma riskinin daha yüksek olduğu ve kontrol edilmesinin de oldukça güç olduğu vurgulanmaktadır (11).

Genetik faktörlerle de ilişkili olan obezitenin hormonal ve nörojenik etkilerinin de olduğu görülmektedir. Tüm bunlarla beraber obezitenin doğrudan akciğer hastalıklarının gerçekleşmesinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu ayrıca proinflamatuar sitokinlerin salınımına yol açtığına ilişkin görüşler bulunmaktadır. Obezitenin meydana getirdiği bu etkiler sonuç olarak düşük ekspiratuvar rezerv volüm ve artmış hava yolu düz kas plastisitesine yol açtığı görülmektedir. Bunlara ek olarak adipoz dokudan salınımı gerçekleşen IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF)-α gibi proinflamatuar mediyatörlerin salındığı tespit edilmiştir. Buradan hareketle leptin, adiponektin ve ghrelin gibi mediyatörlerin doğrudan hava yolu duyarlanmasının gerçekleşmesinde ve astım hastalığının ortaya çıkmasında etkin rol oynadığı sonucuna ulaşılabilmektedir (19, 20).

Yaş gruplarına göre yapılan çalışmalarda obezitenin ilerleyen yaşlarda yani erişkin gruplarında alınan balgam örneklerinde eozinofil sayısının düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Buna karşılık nötrofil sayısının ise yüksek olduğu görülmüştür (21).

Erişkinlerin dışında yani çocukluk döneminde var olan obeziteyle ilişkili olarak astım hastalığının çıkma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Astıma ek olarak IgE düzeylerinde yüksekliğin olduğu görülmektedir. Ayrıca çocukluk döneminde astım hastalığına sahip olanlarda alerjen duyarlılığının da olduğu ifade edilmektedir. Bu yaş grubunda obeziteye bağlı astım hastalığına sahip olanların çoğunlukla hastane yatışı gerektirecek kadar astım atakları yaşadıkları belirtilmektedir (22).

Yapılan çalışmalar ekseninde obezite ve astım arasındaki neden sonuç ilişkinin tam anlamıyla açıklığa kavuşmadığı görülmektedir. Bunun dışında

obeziteye bağlı olarak hava yolu duvarında meydana gelen kalınlık, solunum hızındaki artış, inspiratuvar çaba gibi faktörler uyku apnesinin meydana gelmesinde doğrudan etki göstermektedir. Dolayısıyla akciğerin çalışma sisteminde etkin olduğu ifade edilmektedir (23).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Astım hastalığının ortaya çıkmasında diğer etkili olan faktör alanı çevresel faktördür. Astım hastalığında önemli bir etki alanına sahip olan çevresel faktörler arasında yer alan alerjenlerin genel olarak iç ve dış ortamlarda mevcut olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla var olan genetik yapıya ilave olarak alerjenlerin cinsi, gerçekleşen temas süresi ve dozuna bağlı olarak astım riskinin oluşmasında etki göstermektedir (24).

Astım hastalığının oluşmasında en etkili olan alerjenler arasında genel olarak ev tozu akarlarının, hamam böceklerinin ve küflerin etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur (25, 26).

Alerjenlerin yaş gruplarına göre etki düzeylerinde farklılıkların da meydana getirdiği ifade edilmektedir. Buna bağlı olarak erişkin yaş gruplarında mevsimsel olarak alerjik rinit oluştuğu görülmektedir. Bu hastalığa sahip olan hastalarla yapılan araştırmalar sonucunda deri prick testlerinden elde edilen verilerden yola çıkılarak dört grup oluşturulmuştur (27);

- Birinci grup içerisinde yer alan hastalar alerjen duyarlılığının olmadığı kişilerden oluşmaktadır.
- İkinci grup içerisinde yer alan kişilerde monopolen duyarlılığının olduğu tespit edilmiştir.
- Üçüncü grup içerisinde yer alan kişilerde ise polipolen duyarlılığı,
- Dördüncü grupta yer alan kişilerde ise ev tozu akar duyarlılığı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Gerçekleştirilmiş olan çalışmanın neticesinde birinci ve dördüncü grupta yer alanların ikinci ve üçüncü grupta yer alanlara kıyasla daha fazla astım hastalığına yakalanma riski olduğuna ulaşılmıştır (27).

Astım hastalığının ortaya çıkmasında viral ve bakteriyel enfeksiyonların oldukça önemli etkilerinin olduğu ifade edilmektedir. Bunun sebebi infant döneminde, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) ve Parainfluenza Virüsünün bronşiyoliteyi tetikleyici özelliğe sahip olmasıdır (28, 29).

Astım hastalığının meydana gelmesinde etki sahibi olan alerjenler arasında iç ortam alerjenlerinden en önemlisi ev tozu akarlarıdır. Dolayısıyla bu alanda yapılan çalışmalarda ev tozu akarlarına ilişkin türler de tespit edilmiştir; Der f 1 (Dermatophagoides farinae) ve Der p 2 (Dermatophagoides pteronyssinus). Bu türler astım alerjenlerine en etkili olan ev tozu akarları türleri arasında yer almaktadır. Duyarlanma konusunda akarların feçeslerinde yer alan proteinlerin insanların döküntülerine karışarak aeroalerjen halini alması neden olmaktadır. Yüksek nem ve ısı ise bu duyarlılığın daha da artmasına sebep olmaktadır (30).

İç ortam alerjenlerinden bir diğeri ise farelerdir. Alerjen olmasının sebebi ise farelerin idrarlarından kaynaklı ‘’Mus m 1’’ alerjeninin farelerin tüylerinde ve saç follikülleri içerisinde yer almasıdır. Farelerin ev içerisinde hareket etmesi sonucunda sahip olduğu alerjen faktörlerin havada uzun süre kalmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla kişilerde astım etkilerine yol açabilecek etkilere sahip olduğu görülmüştür. Bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda çocukluk döneminde ortaya çıkan astım hastalığında ev akarları ile alerjen duyarlılığına ek olarak fare alerjen duyarlılığının da oldukça yüksek olduğuna ulaşılmıştır. Bunun sebepleri arasında okulların ev ortamlarına kıyasla daha fazla fare alerjen duyarlılığını tetiklediği gösterilmektedir (31, 32).

Diğer bir alerjen duyarlılığına neden olan tetikleyici ise hamam böcekleridir. Özellikle Blattella Germanica ve Periplaneta Americana türlerinin astım hastalığında oldukça tetikleyici özelliğe sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Yaşam koşullarıyla ilişkili olan bu tür etkileyicilerin şehir çocuklarında daha fazla olduğu sonucuna ilişkin veriler bulunmaktadır. Buna göre yapılan çalışmada çocuklara uygulanan ’’Bla g 1’’ ve ‘’Bla g 2’’ alerjenleri ile deri prick testlerinin %60 ile %80 arasında pozitif sonuç verdiği görülmüştür (33, 34).

Astımda etkili olan bir diğer unsur ise evcil hayvanlardır. Bu evcil hayvanlar arasında en fazla kedi ve köpeklerin çocukluk döneminde meydana gelen astım hastalığıyla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Evcil hayvanların tükürüğünde, tüylerinde ve derilerinde bulunan ‘’Fel d 1’’ ve ‘’Can f 1’’ majör alerjenleri havada uzun süre asılı kalabilir ve etraftaki eşyalara tutunabilirler. Bu durum sonuç olarak doğrudan hayvanlarla temas olmasa da onların etrafa bırakmış oldukları alerjenlerin pasif şekilde duyarlılığa neden olduğu ifade edilmektedir (35, 36).

Çevresel faktörler arasında yer alan dış ortam alerjenleri arasında birçok etkileyicinin olduğu görülmektedir. Yüksek düzeyde olan alerjenlerin astım hastalığının meydana gelmesinde oldukça büyük rol oynadığı ve artışa neden olduğu dikkat çekmektedir.

Dış ortam alerjenleri arasında bilinen en yaygın etkileyici unsurun polenler olduğu görülmektedir. Polenler iklime bağlı olarak farklı bölgelerde çeşitlilik göstermektedir. Dolayısıyla astım hastalığının oluşmasında da risk faktörü taşıma özelliğine de sahiptir (37).

Diğer bir çevresel faktör ise küf mantarlarıdır. Küf mantarları hem iç ortam içerisinde hem de dış ortam içerisinde bulunmaktadır. Dış ortam içinde yer alan küf mantarları arasında Alternaria ve Cladosporium bilinen en önemli dış ortam küf mantarları olarak dikkat çekmektedir. Bu küflerin rinit ve astım hastalığının gelişiminde etkili olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca astım ataklarında büyük rol oynadığı belirtilmektedir. İç ortam küf mantarlarına kıyasla dış ortam küf mantarlarının geniş ilişkiselliklerinden dolayısı etki alanlarının daha fazla olduğu ifade edilmektedir (38).

Dış ortam alerjen unsurları arasında insanların çalışma hayatlarında karşılaşmış oldukları duyarlılaşmalarına neden olan maddelerin olduğu ifade edilmektedir. Mesleki duyarlaştırıcıları olarak belirtilen maddelerin astım hastalığının ortaya çıkmasında ya da daha yüksek etkilere neden olmakta rol oynadığı görülmektedir (39, 40).

Aşağıda yer verilen tablo içerisinde meslek alanlarına bağlı olarak karşılaşılan maddeler örnek verilmiştir.

Tablo 2. Meslek Astımına Yol Açan Bazı Ajanlar

Meslek/mesleki alan	İçerikler
Fırıncılar	Un, amilaz, (a-amylase, maxatase, alcalase, bromelain)
Deterjan üretimi	Deterjan üretimi
Gıda işleyenler	Kahve tozu, et işleme, koruyucu, çay, amilaz, yumurta proteinleri, pankreatik enzimler, papain
Mantar işçileri	Termofilik küfler
Hızarcılar, marangozlar	Odun tozları
Gemi yüklemede çalışanlar	Tahıl tozları
Diş hekimliği	Akrilik monomerleri
Hastane çalışanları	Dezenfektanlar (sülfatiazol, kloramin, formaldehid, gluteraldehid, kuaternar amonyum bileşikleri, klorheksidin), lateks, triklosan
Plastik endüstrisi	Toluen diizosiyanat, hekzametil diizosiyanat, difenilmetil izosiyanat, ftalik anhidrid, tetrakloroftalik anhidrid, maleik anhidrit, trimellitik anhidrid, hekzametil tetramin akrilatlar

Kaynak: (41, 42).

Değişen insan yaşamı içerisinde hem pasif hem de aktif bir şekilde astım hastalığında rol oynayan unsurlar arasında sigara bulunmaktadır. Astımın oluşmasında ve gelişmesinde oldukça önemli bir risk faktörü olarak sigara en önemli dış ortam çevresel faktörleri arasında yerini almaktadır (22).

Sigaraya bağlı olarak astımın meydana gelmesinde gebelik döneminde annenin sigara içmesinin etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Çünkü bu dönem içerisinde bebeğin akciğer gelişiminde annenin sigara içmesi olumsuz yönde bir etkilemede bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde sigara içen anneler ile içmeyenler arasında yapılan karşılaştırmalar içenlerin

bebeklerinde astım hastalığının gelişmesi dört kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (43).

Sigaraya bağlı astım gelişimine yönelik yapılan çalışmalar arasında astım hastası olup sigara içmeye devam edenler ile içmeyenler arasında yapılmıştır. Bu çalışmaya göre sigara içenlerin tedavi süreçlerinde kontrolün sağlanmasının oldukça güç olduğu ayrıca hava yolu inflamasyonunun artış gösterdiği görülmüştür. Bunlara ek olarak inhale ve sistemik steroidlere direnç gelişiminde de etkiye sahip olduğu dolayısıyla astım kontrolünün daha da zor bir hal aldığı ifade edilmektedir (11).

Astım hastalığı kapsamında yaşam biçimlerinde değişimlerin oldukça etkili olduğundan bahsedilmişti. Bu değişimler arasında giderek yükselen sanayileşme sonucunda ortaya çıkan hava kirliliklerinin astım hastalığının meydana gelmesinde oldukça büyük bir rol oynadığı görülmektedir. Çünkü hava kirliliği kapsamında asbest, formaldehit, tütün ve biomass kaynaklı duman ve buharlar gibi birçok etkileyici yer almaktadır (44).

Astım hastalığının gelişmesinde bir diğer önemli başlık ise diyettir. Diyet içerisinde kişilerin beslenme biçimlerine yönelik astım riski taşıdıkları ifade edilmektedir. Buna göre çocukların inek sütüyle ya da soya proteinli mamayla beslenmeleri onların hışıltı solunum hastalığına sahip olmalarına neden olmaktadır (45, 46).

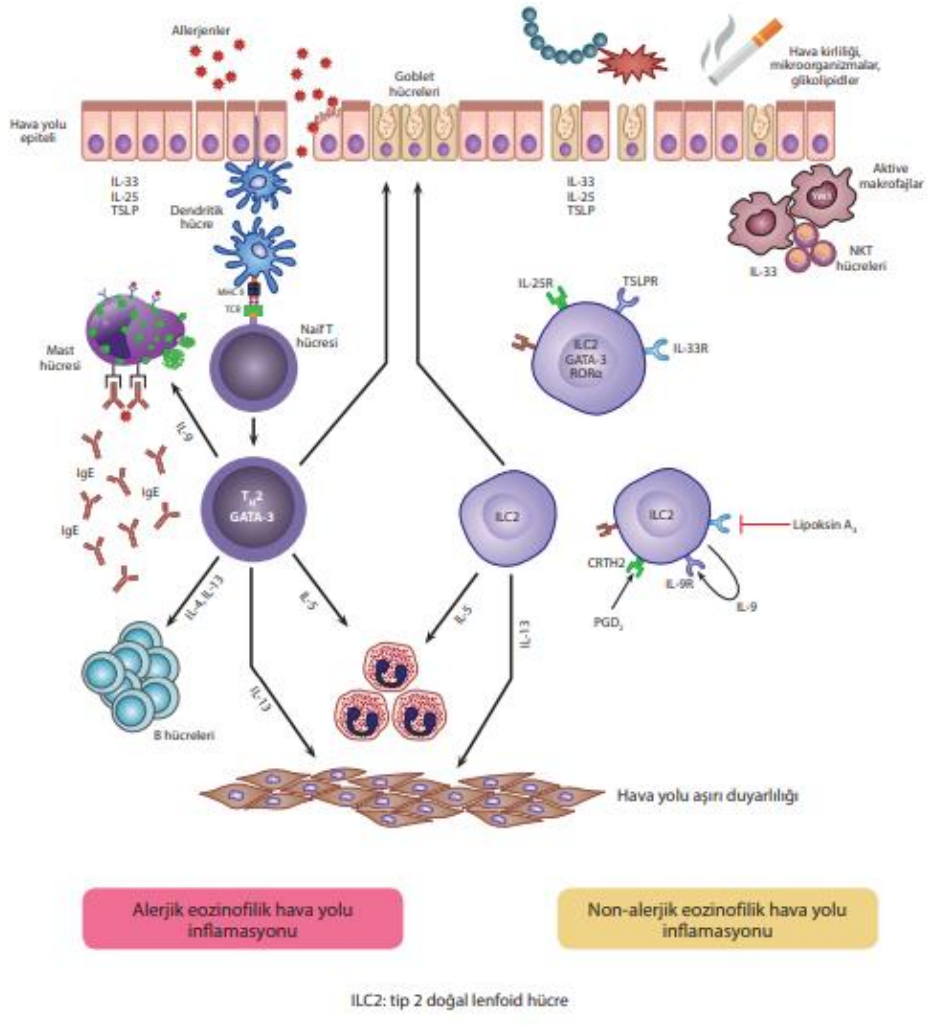
Çocuklarda olduğu kadar yetişkinlerin beslenme biçimlerine bağlı olarak düşük antioksidan alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi alımı, yetersiz n-3 poliansatüre yağ asidi alımı gibi faktörler astım hastalığının oluşmasında ve atopik hastalıkların meydana gelmesinde rol oynamaktadır (45).

Beslenmenin astım hastalığıyla ilişkili olduğuna dair yapılan çalışmalardan birisinde ise C, D, E vitaminlerinin alınımının, Akdeniz tipi beslenmenin ve meyve tüketiminin astımla negatif bir ilişkili içinde olduğunu göstermiştir. Astım hastalığının ortaya çıkmasında engelleyici olup astım semptomlarının iyileştirilmesine yönelik antioksidanların etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (47).

2.4. Astım Patogenezi

Astım hastalığının heterojenik bir yapıya sahip olması genetik faktörlerden olduğu gibi çevresel faktörlerden de etkilendiğini göstermektedir. Dolayısıyla birleşen faktörel etkiler sonucunda dokularda ve organ düzeyinde patogenezinin kompleks olmasına neden olmaktadır (48).

Astım immünolojik patogenezinde çeşitli patofizyolojik mekanizmaların yani endotiplerin etkili olduğu kompleks bir sendrom olarak ifade edilmektedir (49). Bu konuda ayrıntılı bir görsel olarak aşağıdaki şekle yer verilmiştir.



Şekil 1. Astım Patogenezi.

Kaynak: (50).

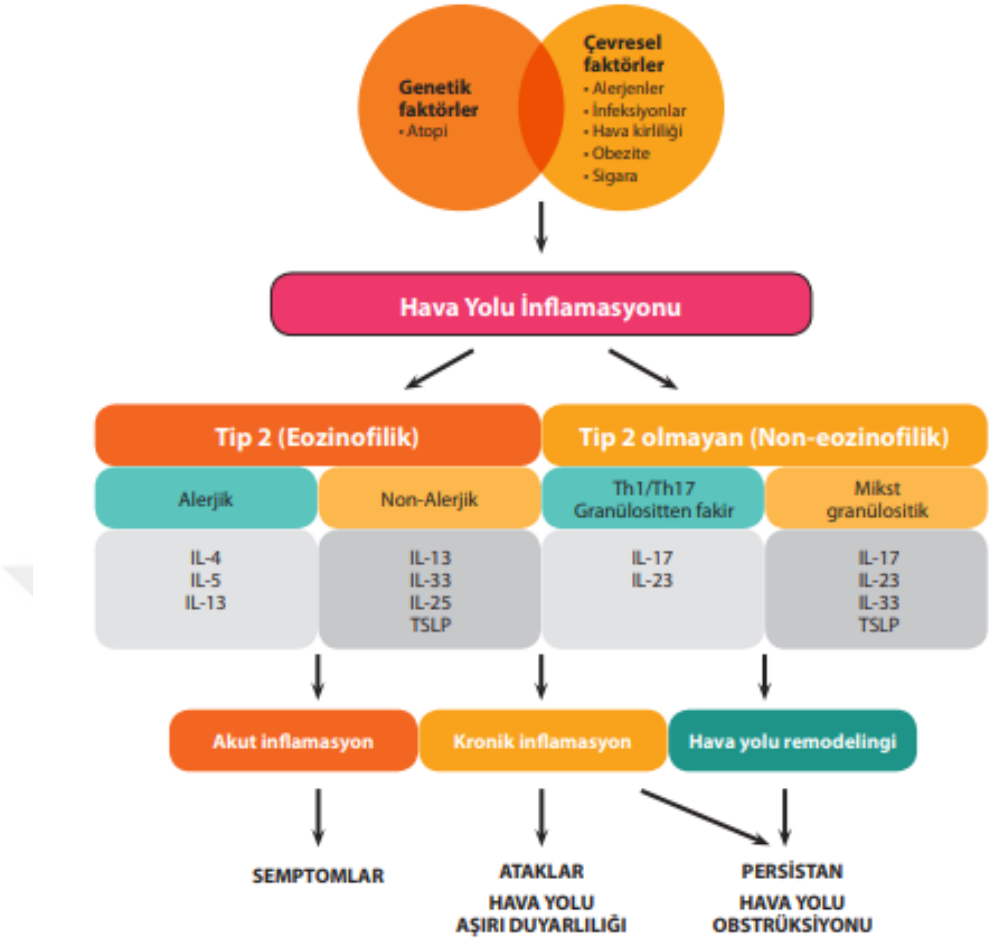
Astım patofizyolojisine bakıldığında ise astım hastalığının özelliği olan hava yolu daralmasında etkili olan nedenler dikkat çekmektedir. Bu nedenler

ise eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj gibi hücrelerin etki gösterdiği ve sonuç olarak hava yolunda gelişen “kronik enflamasyon” ve “ödem” olarak ifade edilmektedir.

Etkiler sonucunda hava yolunda normalin üzerinde bir aşırı duyarlılığın meydana gelmesi ile hava yollarında düz kas kontraksiyonunun ortaya çıkması söz konusu olmaktadır. Hava yolunun aşırı duyarlı bir hale gelmesinde etkili olan nedenler şu şekilde sıralanmaktadır (50):

- *“Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilitesi”*
- *“Hava yolu-parankim etkileşiminin kaybı”*
- *“Enflamasyon nedeniyle duyarlı hâle gelen duyusal sinirlerin duyusal uyaranlara cevap olarak aşırı bronkokonstrüksiyona neden olması”*
- *“Hava yolundaki enflamasyon ve yapısal değişikliklere ek olarak hava yolunun düz kas kontraksiyonu nedeniyle aşırı derece daralması”*

Buna karşılık ifade edilen durum bronkodilatör tedavi eşliğinde geri dönüşlü bir yol izlemektedir. Tedavi olmasına rağmen geri dönüşlü olmayan olgularda subsegmental hava yollarında bulunan mukus ve hava yolu remodelingi persistan hava akımı obstrüksiyonuna sebep olmaktadır (49).



Şekil 2. Astımda Alerjik ve Non-Alerjik Eozinofilik Hava Yolu İnflamasyonu
Kaynak: (51).

2.5. Ağır Astım

Astım popülasyonunun %3 ile %10'u arasında ağır astım etkilerine sahip olan şiddetli astımı olan kişiler önemli sağlık sorunları, psikososyal ve finansal sorunlar yaşayabilmektedir. Hastalık aynı zamanda ağır astımı olan kişilerin aileleri, bakıcıları ve toplum üzerinde önemli bir etkiye neden olmaktadır. Ağır astım heterojen bir durumdur. Yani ağır astımı olan her kişide bulunabilen veya bulunmayan farklı bileşenlerden oluştuğu anlamına gelmektedir. Bu ağır astımın hem tanınması hem de tedavisi için bir zorluk oluşturmaktadır (52).

Kontrol altına alabilmek için yüksek doz tedavi gerektiren astımı olan veya yüksek doz tedaviye rağmen kontrolsüz kalan astımı olan kişilerde ağır astım kavramı ortaya çıkmaktadır (53).

Potansiyel ağır astımın tanınması üç bileşenden oluşmaktadır:

- Astım: Epizodik solunum semptomları ile uyumlu bir kliniği olan ve sürekliliği gösterilen hastalarda kısa etkili Beta2 agonistlere yanıt veren değişken hava yolu obstrüksiyonu ile objektif olarak kanıtlanmaktadır
- Yüksek Dozda Tedavi: İnhale kortikosteroidleri ve uzun etkili bronkodilatörleri içermektedir. İnhale kortikosteroid dozunun tanımları Avustralya Astım El Kitabı ve Astım için Küresel Girişim (GINA) Astım Yönetimi ve Önleme Küresel Stratejisi 2019'da yer aldığı şekildedir.
- Yetersiz Kontrol: Kalıcı astım semptomları, astım alevlenmeleri (alevlenmeler/ataklar), tamamen geri döndürülemeyen hava akımı sınırlaması ve yaşamı tehdit eden ataklarla kanıtlanmaktadır.

Ağır astımı olan kişiler, hava yolu hastalığı, ilgili komorbid hastalıklar, davranış sorunları ve risk faktörleri gibi birkaç farklı alanda birçok farklı sorun yaşamaktadırlar. Sistematik multidisipliner değerlendirme ve yönetim, bu sorunları ve ağır astımın heterojenliğini ele almanın etkili bir yolu olarak dikkat çekmektedir. Bu yaklaşım aynı zamanda 'tedavi edilebilir özellikler' in gözden geçirilmesini vurgulamaktadır (54).

Astım tanısının doğrulanmasının ve komorbiditelerin gözden geçirilmesinden sonra, ağır astım yüksek doz inhale kortikosteroidler (ICS) ile tedavi ve kontrol altına alınması için ikinci bir kontrolör (ve/veya sistemik kortikosteroidler) gerektiren veya bu tedaviye rağmen kontrolsüz kalan astım olarak tanımlanmaktadır (53).

Ağır astım semptomlarının olması kişinin mutlaka "ağır astımı" olduğu anlamına gelmez. Bunu açıklamak için astım yönetiminde iki anahtar kavramı anlamak önemlidir: Astım kontrolü ve astım şiddeti.

Astım Kontrolü astım özelliklerinin ne ölçüde azaldığı veya ortadan kaldırıldığı anlamına gelir.

- 'Semptom kontrolü', kişinin astım nedeniyle ne sıklıkla semptom (gece uyanması gibi) ve astım semptomları nedeniyle aktivite

kısıtlamasının olduğu sorgulanmaktadır. Kişinin gelecekte olumsuz sonuçlara sahip olma riski, özellikle astım alevlenmeleri, akciğer fonksiyonunda hızlanan düşüş veya ilaçların yan etkileri bu kontrol altında incelenmektedir.

- İyi kontrol edilen astım, astım semptomlarının seyrek olduğu (haftada iki kez veya daha az), astım nedeniyle gece uyanma olmadığı, normal aktivitelerde sınırlama olmadığı ve kişinin alevlenme riskinin düşük olduğu anlamına gelmektedir.
- Kontrolsüz astım hastasının semptomlarının çok olmasının yanı sıra sık alevlenme/atak yaşaması, ilaç yan etkilerine maruz kalması ve kronik morbiditeye yol açması açısından önemlidir (55).

Bazı hastaların semptomları az olsa bile alevlenme olasılığını artıran risk faktörleri bulunmaktadır (56, 57).

Astım Şiddeti astımın ne kadar kötü olduğu ya da semptomlarının derecesinin anlaşılmasında önem arz etmektedir. Buradan hareketle astımın şiddetine göre türleri ortaya çıkmaktadır:

- Hafif astım, düşük doz inhale kortikosteroid önleyici ile iyi kontrol edilebilen astımdır.
- Ağır astım (aynı zamanda 'ağır refrakter astım' olarak da adlandırılır), tedavi edilebilir faktörlerin ele alınmasına ve maksimum inhale tedavi uygulanmasına rağmen kontrolsüz kalan (semptomlar ve / veya alevlenmeler) veya birkaç hastada sadece yüksek doz tedavi ile iyi kontrol edilebilen astımdır. 'Refrakter' tanımı kişinin astımının tedaviye çoğu insan kadar iyi yanıt vermediği anlamına gelmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerdeki stratejik nedenlerle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "tedavi edilmemiş ağır astım" adı verilen ek bir kategori tanımlamaktadır. Bu, teşhis edilmemiş astımdan kaynaklanan ciddi semptomları olan veya tedavilerin bulunamaması anlamına gelmektedir (58) İnhale kortikosteroidler kullanıma sunulduğunda, astım morbiditesi dramatik bir şekilde azalmaktadır (59).

Astımı olan çoğu insan hafif ile orta şiddette semptomlar yaşar ve çoğu standart önleyici tedavilere (uzun etkili beta 2- agonistleri (LABA'lar) olan veya olmayan inhale kortikosteroidler) iyi yanıt vermektedir. Bununla birlikte maksimum doz önleyici ilaç reçete edilmesine rağmen, bazı insanlar yetersiz semptom kontrolü veya alevlenmeler yaşamaya devam etmektedir. Buna 'tedavisi zor astım' denmektedir. Bu hastaların birçoğu için bunun nedeni, önleyici inhalerlerini doğru kullanmamak veya düzenli olarak almamak da dahil olmak üzere tedavi edilebilen problemler veya sinüzit, obezite ('komorbiditeler olarak adlandırılır) gibi astım semptomlarını artıran daha başka durumlara da sahip olmaları şeklindedir. Bazen hastanın yanlış tanı almasından, solunum semptomlarının ise kalp hastalığı veya ses teli disfonksiyonu gibi başka bir durumdan kaynaklanması olarak görülebilmektedir.

Ancak tüm astım aynı değildir. Tedavisi zor ve ağır astım tanımlarını anlamanın ilk aşaması kontrolsüz astım kavramıdır. Kontrolsüz astımda aşağıdakilerden biri veya birkaçı görülmektedir (60):

- Zayıf semptom kontrolü (sık tekrarlayan semptomlar veya rahatlatıcı kullanımı, astımın aktiviteleri kısıtlaması, astım yüzünden gece uyanmaları)
- Sık tekrarlayan (yılda 2 veya daha fazla) ve oral kortikosteroid (OCS) gerektiren ataklar ya da hastanede tedavi gerektiren ağır ataklar (yılda bir veya daha fazla)

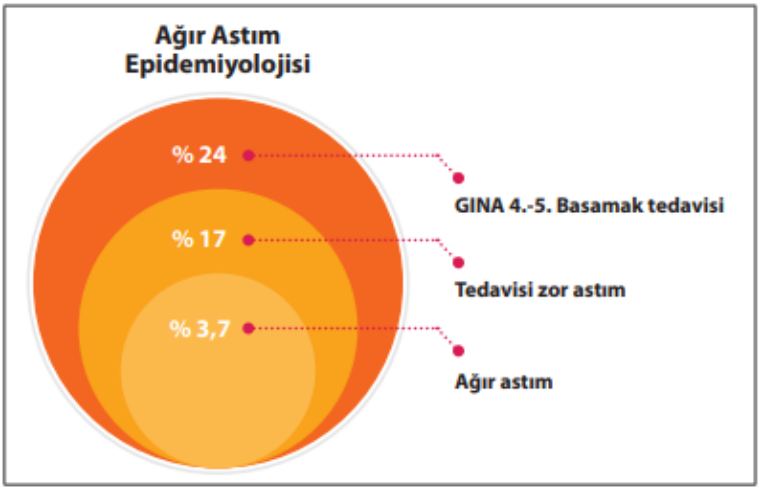
GINA 4. veya 5. basamak tedavisine (örneğin, orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidler (İKS) in yanında ikinci bir kontrol edici ilaç; idame olarak OCS) rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu gibi bir tedavi gerektiren astım tipine tedavisi zor astım denir. Tedavisi zor astım "zor hasta" demek değildir. Çoğu durumda astımın zor tedavi edilir olmasının nedeni, yanlış inhaler tekniği, tedaviye bağlılık (adherans) gösterilmemesi, sigara kullanımı veya ek hastalıklar ya da tanının yanlış konulmuş olması gibi değiştirilebilir faktörleri içine almaktadır.

Ağır astım, tedavisi zor astımın alt grubundadır (53). Ağır astım, son derece doğru ve uygun bir tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörler tedavi edilmesine rağmen kontrol altına alınamayan veya yüksek doz tedavide basamak inildiğinde şiddetlenen astım çeşididir. Dolayısıyla günümüzde "ağır astım" geriye dönük bir tanımdır. Genelde yüksek doz inhalasyon tedavisine yanıt vermemesiyle (refrakter) tanımlandığı için ağır astıma zaman zaman "ağır refrakter astım" da denmektedir. Ancak biyolojik tedavilerin ortaya çıkmasıyla "refrakter" kelimesinin kullanılması artık uygun değildir. İnhaler tekniği ve adherans gibi yardımcı faktörlere odaklanıldığında belirgin iyileşme gösteren astım olguları ağır olarak sınıflandırılmaz (53).

2.5.1. Ağır Astım Epidemiyolojisi

Diğer hastalıklara kıyasla, bilinen oranlara göre ağır astımın daha düşük oranlara sahip olduğu sonucuna varılmaktadır.

Gerçekleştirilen bir araştırma sonucunda Hollanda'da 929 astımlı hasta içinde GINA 4-5. basamak tedavi alan hasta oranı %24 olarak tespit edilmiştir. Aşağıda verilen şekilden de anlaşılacağı üzere zayıf semptom kontrolü olanların sayısının %17 olduğu ancak bu hastaların arasında ilaç uyumları iyi ve kullanım tekniği doğru olmasına rağmen zayıf semptom kontrolü olan gerçek ağır astımlıların oranının %3,7 şeklinde olduğu sonucuna varılmış olduğu belirtilmektedir (61).



Şekil 3. Ağır astım epidemiyolojisi.
Kaynak: (62)

Erişkinde ağır astım prevalansını araştıran 830 astımlı hastanın yer aldığı bir kohortta ağır astım 3 farklı kritere göre tanımlandığında, prevalans US SARP programına göre %3,6, ERS/ATS ağır astım raporuna göre %4,8 ve GINA 2017 tanımına göre %6,1 olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Olguların tümünün yüksek doz İKS ve başka bir kontrol edici aldığı ve astım kontrol testine göre kontrolsüz oldukları ifade edilmiştir. Bu araştırmaya göre ağır astım sıklığı, astım kohortunda %4-6, genel toplumda %0,5 olduğu sonucuna varılmıştır (63).

Türkiye verilerine bakıldığında; tek merkezden 300 astımlı hastanın GINA kriterlerine göre %7 si ağır astım olarak bildirilmiş, üçüncü basamakta yapılan çok merkezli bir araştırmada ise ağır astımlıların oranı %12 olarak saptanmıştır (64, 65).

Tedavisi zor astım içinde önemli bir yeri olan komorbiditelere bakıldığında aşağıda verilen maddelerde olduğu şekilde özetlenmiştir:

- Tedavisi zor astım hastalarında ilaç uyumu ve tekniği iyileştirilerek eşlik eden tüm komorbiditelerin düzeltilmesi üzerine görüş bildirilmektedir. Buna karşılık akciğer dışı olan komorbiditeler genel astımlılara kıyasla tedavisi zor astımlılar içinde maksimum prevalansa sahiptirler (66).
- Genel astımlılara göre tedavisi zor astımlılarda daha sık görülen komorbiditeler ise kronik rinosinüzit, gastroözofageal reflü, uyku apnesi (OSA), vokal kord disfonksiyonu (VKD), disfonksiyonel soluma (DS), obezite ve anksiteye/depresyon şeklinde sıralanmaktadır.
- Alerjik ve non alerjik rinit genel astımlı olanlara kıyasla benzer orana sahip oldukları belirtilmektedir. Komorbiditeler semptomları artırabildiği gibi atakları tetikleyebilecek özellikte olup yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte olduğu ifade edilmektedir.
- Kronik rinosinüzitin ilaç ve ameliyatla düzeltilmesi tedavisi güç astımda havayolu daralmasında düzelme ve oral kortikosteroid

(OCS) dozunda azalma sağlarken, VKD için botulinum toksini enjeksiyonu astım semptomlarında düzeltme sağlamaktadır.

- Diğer komorbiditelerin tedavi edilmesinin tedavisi zor astımdaki etkileri bilinmemektedir (67).

Ağır astımlı hastalar hastalık yükü kadar devamlı ya da aralıklı kullanılmış oral kortikosteriodlere bağlı yan etkilerle de mücadele etmekte, yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmektedir (68, 69). Astımda uzun süreli OCS kullanımına bağlı mortalite ve morbidite üzerine yapılmış bir İsveç çalışmasında OCS kullanımının belirleyicileri ve özellikleri, OCS ilişkili mortalite ve morbidite riski incelenmiştir. Düzenli OCS kullanımı astım tanı yaşı ve GINA şiddeti ile ilişkili olup, bu hastalarda OCS ilişkili morbidite ve tüm sebeplerden mortalite insidansı anlamlı artmıştır. Düzenli OCS alan ağır astımlıların diğer tedavi seçeneklerine gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır (70).

2.5.1.1. Ağır Astım Fenotipleri ve Endotipleri

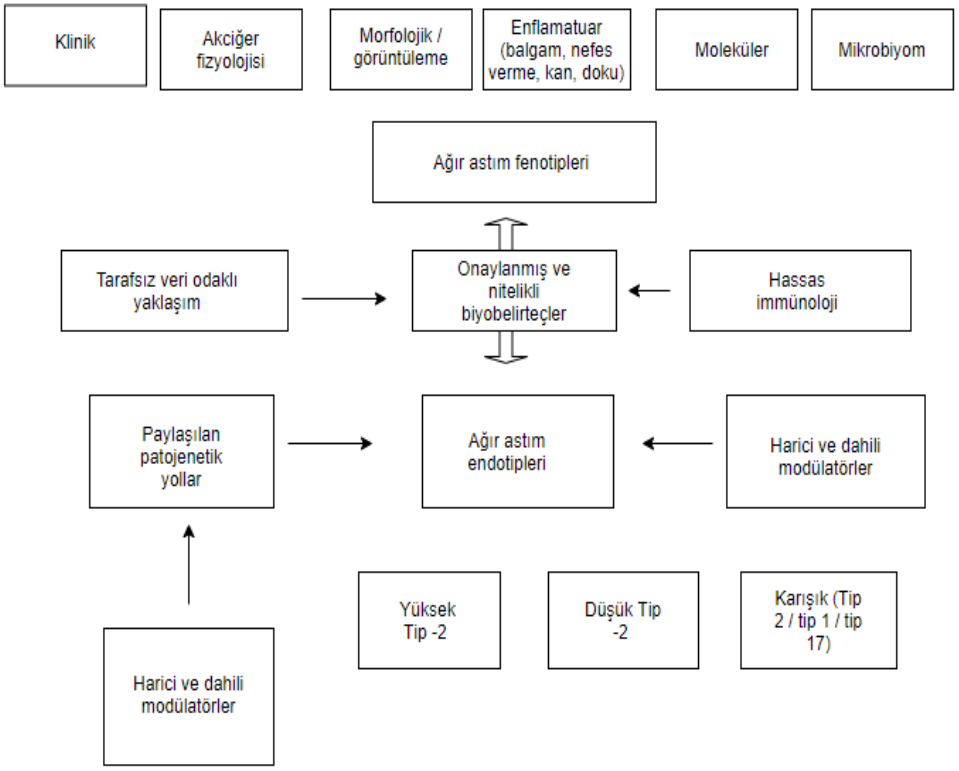
Yaygın, bulaşıcı olmayan kronik bir hastalık olan astım, dünya çapında yaklaşık 400 milyon kişiyi etkilemektedir ve yeni tedavilerin geliştirilmesine, inhale cihazlarının tasarımındaki gelişmelere ve uyumu izlemek ve iyileştirmek için yeni teknolojilere rağmen yaygınlığı ve yükü artmaya devam etmektedir (71).

Ağır astım (Severe Asthma-SA), Avrupa Solunum Derneği/Amerikan Toraks Derneği tarafından, yüksek doz inhale kortikosteroidler (ICS) ile tedavi gerektiren astım ve hastalığın kontrolünü sürdürmek için sistemik kortikosteroidli veya sistemik kortikosteroidsiz ikinci bir kontrolör kullanımı veya bu tedaviye rağmen suboptimal kontrollü astıma sahip olanlar şeklinde tanımlanmaktadır (53).

Ağır astım sıklıkla zayıf bir şekilde kontrol edilir ve astım morbiditesi ve sağlık bakımı harcamalarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Batı İsveç Astım Çalışmasından elde edilen son veriler yetişkin astımlıların %36'sında en az bir ağır astım belirtisi olduğunu göstermiştir. Seçilen tanıma bağlı olarak, çocukluk çağı ağır astım prevalansı %5'e kadar çıkabilmektedir (72).

Ağır astımlı hastaların iyileşmelerinde engellerden birisi heterojenliğidir çünkü ağır astım doğuştan gelen ve uyarlanabilir karmaşık ağ tarafından yönlendirilen farklı mekanizmalara (endotipler) bağlı olarak değişken görünür özellikler (fenotipler) ve sonuçlar (alevlenmeler, akciğer fonksiyonu düşüşü, vb.) için bir şemsiye terim olarak kabul edilmektedir. Çünkü immün yanıt ve sürekli olarak mikro ve makro çevre tarafından modüle edilmektedir (73, 74).

Mevcut kılavuzlara dayalı ağır astım yönetimi, tabakalı bir stratejiden ziyade geleneksel tek çözüm yaklaşımının bir örneğini işaret etmektedir. Ağır astım ile karşılanmayan ihtiyaçlar, mevcut tedavilerin ötesinde potansiyel terapötik hedeflerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Klinik çalışmalarda birkaç biyolojik ve küçük molekül değerlendirilmiştir ve bazıları şu anda tip 2 (T2)-yüksek ağır astım için onaylanmış bulunmaktadır. Bununla birlikte, hepsi alerjik ve eozinofilik ağır astımın örtüşen fenotiplerini hedeflemektedir. Böylece bireysel yanıtı tahmin etmek zor olmaya devam etmektedir. T2-yüksek ağır astım için hedeflenen tedavi, alevlenmeler ve akciğer fonksiyonu gibi astım sonuçlarını iyileştirmiştir ve hastayla ilişkili sonuçlar (PRO'lar) veya nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS), atopik dermatit (AD) gibi ağır astım komorbiditeleri üzerinde bazı yararlı etkilere sahiptir. Bununla birlikte T2-yüksek hedefli yaklaşımların hiçbiri ağır astım ile ilişkili tüm ilgili klinik sonlanım noktalarını tam olarak kontrol etmediği (ayrışmış etki) sonucuna ulaşılmış olup ve hiçbir hastalık değiştirici etki gösterilememiştir (75).



Şekil 4. Şiddetli Astımda Karmaşık Endotipler Ağı

Kaynak: (76).

Hastalık endotipleri (tip 2 yüksek, tip 2 düşük ve karışık) ve paylaşılan patojenetik yollar sürekli olarak harici ve dahili modülatörler tarafından şekillendirilmektedir. Bu endotipler, doğrulanmış ve nitelikli biyobelirteçler tarafından hastalık görünür özelliklerine (fenotipler) bağlı olarak ifade edilmektedir. Bu hedefe ulaşmak için hem tarafsız veriye dayalı bir yaklaşıma hem de hassas immünolojinin daha geniş kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.1.1.1. Şiddetli Astım Fenotipleri

Bir fenotip, bir bireyin genotipinin çevre ile etkileşiminden kaynaklanan görünür özellikler kümesi olarak tanımlanmaktadır. Ağır astım fenotipleri, tedavi edilebilir veya tedavi edilemeyen özellikler, ölçülebilir parametreler, risk belirleyicileri veya PRO'lar gibi birkaç kategoriye ayrılmaktadır. Bu fenotipler, ağır astımın mevcut tabakalı yönetimi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, fenotipler, hastalık endotipleri olarak tanımlanan altta yatan patogenetik mekanizmalarla ilgili fikir sağlamamaktadır (77).

Klinik Fenotipler

Başlangıç yaşı, cinsiyet, ırk, sigara içme durumu, tetikleyiciler, komorbiditeler (obezite, NP'li KRS, gastroözofageal reflü, aspirin duyarlılığı), kortikosteroid yanıtsızlık, psikopatoloji vb. gibi birçok klinik özellik ağır astım ile ilişkilidir (78).

Yaşa bağlı fenotip özellikle alakalı görünmektedir: Okul öncesi şiddetli hırıltılı veya ağır astımlı U-BIOPRED çocuklarında atopik olup ve zayıf kontrol ve hava akışı sınırlamasıyla ilişkili bozulmuş yaşam kalitesine (QoL) sahiptirler. Yetişkin ağır astımdan çok farklı bir fenotiptir (79).

Astım tedavi planına yetersiz bağlılık, kontrol edilmesi zor astımın (DA) zorlu bir fenotipi olarak ifade edilmektedir. Hastaların karşılaştığı geniş kapsamlı bireysel engellere doğrudan değinerek kendi kendine yönetimi geliştirmek için önemli bir psikolojik ve sosyal destek potansiyeli barındırmaktadır (80).

Akciğer Fonksiyonu Fenotipleri

Eozinofilik enflamasyon ile hava yolu hiperreaktivitesi (AHR) arasında sadece zayıf bir korelasyon bulunmaktadır. T2-yüksek astımda hedeflenen anti IgE ve anti IL-5 müdahaleleri hava yolu eozinofilisini azaltmaktadır. Ancak AHR üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Buna karşılık anti-tümör nekroz faktörü (TNF) müdahalesi AHR'yi azaltmasına rağmen hava yolu inflamasyonu üzerinde etkisi görülememektedir. Bu nedenle, AHR, hava yolu enflamasyonundan bağımsız olarak ele alınması gereken ayrı bir fenotip olarak görünmektedir (81).

Sabit hava yolu tıkanıklığı, antiinflamatuvar veya bronkodilatör ilaçlarla aşırı tedaviye dikkat ettiği için gözle görülür başka bir özelliktir. AHR'ye benzer şekilde hava yolu enflamasyonundan bağımsız değerlendirilmektedir (82).

Yaşamın erken dönemlerinde bozulmuş akciğer fonksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere daha sonraki kronik hava akımı kısıtlaması ile ilişkilidir. Bu risk, özellikle inatçı ve şiddetli çocukluk astımı

formları için güçlü görünmektedir. Yetişkinlikte kişisel sigara içimi ve optimalin altında astım kontrolü, annenin sigara içmesinin ve çocukluk çağı astımının hızlanan düşüş yörüngesi üzerindeki etkisini artırmaktadır. Hedeflenen tedavinin akciğer fonksiyonunun iyileştirilmesindeki rolü gelecekteki klinik çalışmalarda önceliklendirilmelidir (83).

Morfolojik/Görüntüleme Fenotipleri

Hava yolu düz kas (ASM) disfonksiyonunun bir göstergesi olarak salbutamole solunan hiperpolarize gaz yanıtının görüntülenmesiyle birlikte ekshale edilen nefes yoğunlaşmasının (EBC) nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, her ikisi de ağır astımın özellikleriyle ilişkili bulunmaktadır (84). Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi akciğer taramalarında mukus tıkaçlarını ölçmek için bronkopulmoner segment bazlı bir skorlama sistemi kullanarak, mukus tıkaç skorunun hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85).

Enflamatuvar Fenotipler

Ağır astım fenotiplendirme ve tabakalı yaklaşımındaki atılım, klinik kararlara rehberlik etmek ve gelecekteki riski tahmin etmek için indüklenmiş balgam inflammometrisinin tanıtılmasıyla gerçekleşmiştir (86). Çeşitli indüklenmiş balgam enflamatuvar astım fenotipleri (eozinofilik, nötrofilik, miks, paucigranülositik) doğrulanmıştır ve şu anda kullanımda bulunmaktadır. En son tarif edilen, erkek cinsiyet ağır astımın ve nötrofilik olmayan hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kolumnar epitel hücresi yüksek astım olarak ifade edilmektedir (87).

Kan eozinofili veya artmış fraksiyonel ekshale NO (FeNO) gibi diğer enflamatuvar fenotipler, şu anda T2-yüksek ağır astımında hedeflenen tedavi için akciğer eozinofili yerine geçenler olarak kullanılmaktadır. Bronkoalveoler lavajdaki (BAL) veya bronş biyopsilerindeki enflamatuvar profil araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Enflamatuvar fenotipin her zaman altta yatan patogenetik mekanizmayı yansıtmadığının altını çizmek önemlidir. Şiddetli, tedaviye dirençli astımı (STRA) olan çocuklarda, steroide dirençli hava yolu eozinofilisinde,

indüklenmiş balgam, BAL veya endobronşiyal biyopsilerde T2 sitokinleri ilişkisine dair çok az kanıt bulunmaktadır. Ağır astımın ve orta derecede balgam eozinofilisi olan yetişkinlerde balgam transkriptomikleri beklenen T2 profili yerine, metabolik veya IL-6 ile modüle edilen yolaklarda yer alan genlerin yukarı regülasyonunu, her yerde bulunmayı ve mitokondriyal fonksiyonu göstermektedir (88).

Moleküler Fenotipler

Havayolu epitel hücrelerinin (AEC'ler) fırçalamalarının mikroarray ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizlerini kullanarak Woodruff, astımı IL-13 ile indüklenebilir genlerin (periostin, klorür kanal düzenleyici 1 (CLCA1) yüksek veya düşük ekspresyonuna dayalı olarak sınıflandıran ve serpin peptidaz inhibitörü, sınıf B, üye 2 (SERPINB2)) olan ilk kişi şeklinde ifade edilmektedir. Bu sınıflandırma, tekrarlanabilirlik, bronş biyopsilerinde sitokin ekspresyonu ile korelasyon ve enflamasyon ve yeniden şekillenme belirteçleri ile ve akciğer fonksiyonu ve İKS'ye yanıt verme gibi önemli sonuçlarla ilişkili olarak doğrulanmıştır (89).

Kantitatif PCR, indüklenmiş balgam hücrelerinde T2 sitokin gen ekspresyonunun bir bileşik metriğini, T2 gen ortalaması (T2GM) oluşturmak için kullanılmıştır. T2GM değerleri astımlı hastalarda önemli ölçüde artmış ve intramüsküler triamsinolondan sonra yüksek kalmış olduğu görülmüştür. Medyan T2GM değeri, steroidle tedavi edilen T2-düşük ve steroide dirençli T2-yüksek alt grupları sınıflandırmak için bir sınır olarak kullanılmıştır. Steroide dirençli T2-yüksek astımı olan hasta daha yaşlı olmakla beraber ve daha fazla ağır astıma sahip olduğu görülmüştür. Steroide dirençli T2-yüksek astım, sadece 40 kg/m^{2}'nin altındaki vücut kitle indeksi (BMI) için kan eozinofil hücre sayımları ve yalnızca 34 yaşın altındaki serum IgE seviyeleri ile tahmin edilmiştir (90).

Eozinofilik enflamasyona benzer şekilde, T2 inflamasyonu ile ilişkili moleküler fenotip, astım öyküsüyle değil, akciğer fonksiyonunda azalma ile ilişkili olduğu KOAH hastalarının iki kohortunda tanımlandığı için astıma spesifik olmadığı ortaya çıkmıştır (91).

Altı biyobelirteç (CharcotLeyden kristal galektin, karboksipeptidaz 3 (CPA3), deoksiribonükleaz benzeri 3, alkalin fosfataz karaciğer/kemik/böbrek, CXCR2 ve IL1 β) balgam gen ekspresyon işareti, enflamatuvar ve kortikosteroide yanıt veren fenotiplerle korelasyon göstermektedir. Bununla beraber alevlenmeler için öngörücü değeri yakın zamanda değerlendirilmiştir. Eğri altındaki hesaplanan alanlar, periferik kan eozinofilleri, balgam nötrofilleri ve kombine balgam eozinofil ve nötrofil sayılarından anlamlı derecede daha iyi olduğu ve FeNO ve balgam eozinofillerine benzemektedir (92).

Balgam hücre transkriptomunun ağ analizi, T2-yüksek ve T2-düşük astım için karakteristik gen ağlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Balgam T2 gen ekspresyonu, eozinofiller, mast hücreleri (MC'ler)/bazofiller ve enflamatuvar dendritik hücreler (DC'ler) dahil olmak üzere birçok doğal immün hücresine bağlı bir immün hücre ağı ile karakterize edilmiştir. Bu ağ içindeki deneklerin kümelenmesiyle denekler T2-yüksek ve T2-düşük gruplara ayrılmıştır. Ancak aynı zamanda daha yaşlı ve daha şiddetli hava akımı obstrüksiyonu ve T2-'den türetilen ikinci bir T2 ağı ile karakterize edilen "T2-ultra yüksek deneklerin" bir alt grubunu ortaya çıkarmıştır çarpık, CD11b +/CD103-/IRF4+klasik DC'ler. T2-düşük astımı olan deneklerde sitotoksik bir CD8+T hücre ağı, BMI ve plazma IL-6 konsantrasyonları ile negatif korelasyon göstermiştir (89). Ağır astımın moleküler fenotipleri, ekshale edilen nefesin metabolomik analizi (e-Nose) kullanılarak tanımlanabilmektedir. ENose kaynaklı üç küme, dolaşımdaki eozinofiller, nötrofiller ve oral kortikosteroidlerin (OCS) kullanımında farklılıklar göstermektedir. Uzunlamasına hasta içi küme stabilitesi, balgam eozinofil yüzdelerindeki değişikliklerle ilişkili olarak ifade edilmektedir (93).

Moleküler ve enflamatuvar fenotipler, tahmin değerlerini iyileştirmek için birleştirilebilmektedir. Örnek olarak, bronşiyal mukozadaki nötrofil yoğunluğu, astım şiddeti spektrumu boyunca benzerdir, ancak karsinoembriyonik antijen hücre adhezyon molekülü (CEACAM) 6 eksprese eden nötrofillerin yüzdesi, ağır astımda önemli ölçüde artmıştır ve bu, değişmiş bir nötrofil endotipinin varlığını düşündürmüştür. CEACAM6 gen ekspresyonu, hasarlanma ve nötrofil elastaz tarafından yukarı regüle edilmiştir (94). Diğer bir örnek, stabil

astımda OCS yanıtını tahmin etmek için kan ve balgam eozinofilleri ve T2 ile ilişkili MCs biyobelirteçleriyle (CPA3 gen ekspresyonu) birlikte altı gen ekspresyon işaretinden oluşmaktadır. Yeni tanımlanan kolumnar epitel hücre yüksek astım, spesifik bir epitel gen imzası ile ilişkilendirilmektedir (95).

Son olarak moleküler fenotipler, belirli komorbiditelerle ilişkili ağır astım fenotiplerini tanımlayabilmektedir. Aktif gastroözofageal reflü olan ve olmayan şiddetli astımlılarda balgam proteomlarının karşılaştırılması, antimikrobiyal savunma, sistemik enflamasyon ve epitel bütünlüğü ile ilgili olan beş farklı şekilde bol protein göstermiştir (96).

Mikrobiyom Fenotipleri

Üst solunum yolları, akciğer ve bağırsak mikrobiyomları SA için risk veya koruyucu faktörlerdir. İlgili unsurlar arasında taksonların çeşitliliği ve zenginliği ile bunların doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi, yerleşik hücreler ve obezite, kirlilik veya sigara gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi bulunmaktadır (97).

Koruma mekanizmaları arasında doğrudan anti-enflamatuvar veya immünomodülatör eylem bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyomu ayrıca histamin veya kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolik ürünler yoluyla astım riskini etkilemektedir (98).

Havayolu mikrobiyolojisi, eozinofilik astıma kıyasla nötrofilikte önemli ölçüde daha az çeşitlidir ve daha farklıdır. Balgam nötrofilleri, eozinofillerle değil, çeşitlilik ölçümleriyle önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Nötrofilik astımı olan hastalarda patojenik taksonların bolluğu ve azalmış Streptococcus, Gemella ve Porphyromonas bulunmaktadır. Çok değişkenli regresyon analizleri, mikrobiyota bileşiminin en güçlü prediktörü olarak balgam nötrofil oranını doğrulamaktadır (99).

T2-yüksek astımda mantar çeşitliliği önemli ölçüde daha düşüktür, Trichoderma gibi mantar türleri zenginleşirken, Penicillium atopili deneklerde zenginleşmiş olduğu ifade edilmiştir (100).

2.5.1.2. Ağır Astımda Endotipler

2.5.1.2.1. Tip 2

Tip 2 immün yanıta dayalı endotip, birkaç ayrı yolun karmaşık bir etkileşiminden oluşmaktadır. T2-yüksek astım endotipi hem çocuklarda hem de yetişkinlerde birkaç ilgili alt tipi içine almaktadır. Ortaya çıkan biyolojik tedavilerin çoğu T2 sitokinlerini hedef aldığından ilgili sitokinler ve diğer moleküler hedefler bağlamında T2 yüksek astımın patofizyolojisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Patofizyoloji

Alarminler (TSLP, IL-25, IL-33)

Doğal bağışıklık yolu şu anda T2 yüksek astımda bağışıklık yanıtlarının dinamik bir düzenleyicisi olduğu bilinen, hava yolu epitelinden kaynaklanmaktadır. Çoğu astımlı, sıkı bağlantılara (TJs) aracılık eden belirgin E-kaderin ve klaudin-18 kaybıyla birlikte düzensiz bir epitel bariyeri sergilemektedir. Hava yolu epitelindeki hasarın neden olduğu azalmış bariyer bütünlüğü, alerjenler ve mikroplar tarafından stromal dokuya erişimi kolaylaştırarak astım patogenezinde ayrılmaz bir rol oynamaktadır. Ayrıca, ev tozu akarı (HDM) gibi proteaz içeren alerjenler, epitelyal TJ'leri doğrudan ayırabilecek ve bariyer yapılarını bozabilecek özelliklere sahiptir. Hava yolu epitel hücreleri (AEC'ler), örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla alerjenler dahil olmak üzere mikrobiyal ve mikrobiyal olmayan ajanların saptanmasını sağlayan sentinel hücreler olarak işlev görebilmektedir. AEC'ler, uyaranlara alarminler adı verilen sitokinlerin salgılanmasıyla hızlı bir şekilde yanıt vererek ve daha sonra uyarlanabilir tip 2 bağışıklık yollarını yaymaktadırlar (101, 102).

Alarminler, timik stromal lenfopoietin (TSLP), IL-25 ve IL-33 dahil epitelyal türevli aracılardır. Bunlar, enfeksiyona ve alerjen kaynaklı iltihaplanmaya yanıt olarak çoklu tip 2 sinyal yollarını başlatan yukarı akış sitokin aracılarıdır. IL-33 ve IL-25 esas olarak ILC2'leri aktive ederken, TSLP ayrıca, T hücrelerini ve B hücrelerini aktive ederek tip 2 bağışıklığı desteklemek için dendritik hücreler (DC'ler) tarafından tiplendirilen antijen

sunan hücreleri (APC'ler) hazırlamaktadır. IL-33, hem IL-33'ün hem de reseptörü ST2'nin genetik varyantlarının atopik astım ile ilişkisine bağlı olarak tip 2 bağışıklıkta vurgulanan IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-25 ve IL-33 örtüşen immünolojik etkilere sahip olmasına rağmen, IL-33-ST2, T2 astımının önemli amplifikatörü gibi görünmektedir (102).

Bu alanda yapılan diğer çalışmalarda, IL-33 geni, erken başlangıçlı astımda şiddetli alevlenmelerle yakından ilişkilendirilmiştir. IL-33 ayrıca şiddetli refrakter hastalıkta hava yolunun yeniden şekillenmesine neden olmaktadır. Çalışmalar, sağlıklı bireylere kıyasla astımlı havayollarında bu belirteçlerin genişlemiş ifadesini tutarlı bir şekilde göstermiştir ve bu ifade, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (103, 104).

Astım patogenezindeki doğrudan rolü göstermek için, bu sitokinlerin artmış transkripsiyonu, alerjene maruz kaldıktan sonra astımlı hastalardan alınan akciğer biyopsilerinde hava yolu dokusunda gösterilmiştir ve gecikmiş astım yanıtlarında rol oynadıkları sonucuna ulaşılmıştır (105).

ILC2 Alarminler daha sonra lineagenegatif hücreler olan ve lenfosit yüzey markerları ve antijene özgü reseptörleri olmayan ILC2'leri aktive etmeye hizmet etmektedirler. Stimülasyonu takiben, IL-5 ve IL-13'ün güçlü üreticileridirler ve bu nedenle erken tip 2 immün tepkilerini yaymaktadırlar. Bununla beraber ILC2'ler, aktive edilmiş Th2 hücrelerine kıyasla 10 kat daha fazla IL-5 ve IL-13 üretir ve bu nedenle ILC2'ler, T2 yanıtını artırmak için bu sitokinlerin kritik bir kaynağı olarak işaret edilmektedir (106).

Yapılan çalışmalar Th2-yüksek astımın isimlendirilmesinde değişikliğe yol açmış bu sitokinlerin Th2 hücrelerinin özel ürünleri olduğu üzerinden yorumlar gerçekleşmiştir. Son kanıtlar ayrıca ILC2'lerin hasarlı astım dokusunun yeniden şekillenmesi sürecine etki eden yeni potansiyel terapötik hedef ve onarımındaki rolünü destekler niteliktedir (107).

Th2 Sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13)

Th2-yüksek astım genellikle eozinofilik enflamasyonla birlikte ilerlemektedir. Eozinofiller, astımlılarda tip 2 enflamasyonun uzun vadede sürdürülmesinde anahtar unsurlardır ve daha ayrıntılı olarak açıklanması gerekmektedir.

Aktive edilmiş dendritik hücreler (DC'ler), ana transkripsiyon faktörü GATA-3 varlığında bir Th2 patojenik imzanın ekspresyonunu indükler. Th2 hücreleri, yüksek IgE antikor titreleri ve eozinofili olarak ortaya çıkan IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin salgılanması yoluyla tip 2 bağışıklığını uyarmaktadır. Alerjik olmayan T2-yüksek astımda CD4 + –DC etkileşimleri olmasa bile Th2 bellek hücrelerinin bu prototipik sitokinlerin kaynağı olabileceği artık bilinmektedir (108).

Hem IL-4 hem de IL-13, transkripsiyon faktör sinyal transdüktörünün ve transkripsiyon aktivatörünün fosforilasyonu ve aktivasyonu yoluyla sinyallemeyi başlatmak için ortak bir IL-4Rα zincirini (sırasıyla IL-2Rɣc ve IL13Rα ile bir heterodimer oluşturur) ve (STAT6) yolağını kullanmaktadır (108).

IL-13'ün yanı sıra IL-4, goblet hücresi aşırı ekspresyonunu, artan mukus salgılanmasını ve ayrıca hava yolu aşırı duyarlılığını teşvik etmektedir. Bununla birlikte T hücreleri IL-13'e bağlanmadığından yalnızca IL-4, Th2 hücrelerinin indüksiyonunu yürütebilmektedir.

IL-4; IL-5 ve IL-13 dahil olmak üzere Th2 hücre farklılaşmasını ve aşağı akış sitokinlerinin üretimini, ayrıca IgE izotip anahtarlamasının B hücresi aktivasyonunu yönlendiren baskın sitokin olarak bilinmektedir. Ayrıca, Th2 sitokinleri fibrojenik fonksiyonlara sahiptir ve fibroblastların aktivasyonu yoluyla ek hava yolu yeniden şekillenmesini uyarmaktadır.

IL-5, kemik iliğinde IL-5Ra + eozinofil progenitörlerinin farklılaşması ve olgunlaşmasının yanı sıra bunların daha sonraki mobilizasyonu ve hayatta kalmasını teşvik etmede çok önemli bir rol oynamaktadır. IL-5 ayrıca MC'ler ve bazofiller dahil olmak üzere diğer tip 2 hücrelerin gelişimini desteklemektedir (110).

Eozinofiller

Eozinofiller, tip 2 astım ile ilişkili kardinal hücre tipidir ve çeşitli enflamatuvar hücreler üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir. Eozinofiller üzerinde ifade edilen CCR3 reseptörleri sayesinde tetikleyicilere yanıt veren kemokinler olan eotaksinler aracılığıyla iltihaplanma bölgesine çok sayıda eozinofil katılmaktadır. Hücre içi granüller içinde sitotoksik proteinleri sentezleme ve saklama kapasitesine sahiptirler. Uyarıldıktan sonra, sitokinler (IL-13 ve IL-5 dahil), kemokinler (eotaksinler gibi), granül aracıları ve ayrıca LTC4, LTD4 ve LTE4 gibi sisteinil lökotrienler (cysLT) dahil olmak üzere sayısız enflamatuvar aracılar salgılamaktadırlar. Eozinofil sitotoksik proteinler arasında majör bazik protein (MBP), eozinofil peroksidaz (EPX), eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofilden türetilmiş nörotoksin (EDN) yer almaktadır. Yapılan yeni çalışmalar, eozinofil degranülasyon ürünlerinin, mutlak sayılar yerine eozinofil aktivasyon durumunun daha iyi bir göstergesi olabileceğini işaret etmektedir (111).

Eozinofiller ayrıca profibrotik faktörlerin üretimi yoluyla bronşiyal fibroblastları aktive ederler ve bu nedenle yeniden şekillenme özellikleriyle, özellikle de bazal membranın kalınlaşmasıyla ilişkili olarak belirtilmektedir (112).

Enflamatuvar faktörler hava yolu düz kas kasılmasını desteklemekte ve gevşemelerini engellemektedir. Sisteinil lökotrienleri (CysLT'ler), IL-33 ile sinerji içinde hareket ederek ILC2 tip 2 sitokinlerin ILC2 üretimine katkıda bulunan ve ayrıca Th2 enflamasyonunu karakterize eden kendi kendini güçlendiren döngüyü harekete geçiren güçlü bir bronkokonstriktördür (113).

Mast Hücreleri ve Bazofiller

Mast hücreleri ve bazofiller, alerjide patojenik bir rol oynamaktadır. MH'lerin rolü iyice yerleşmiş olsa da bazofillerin fonksiyonel önemi son zamanlarda dikkat çekmektedir. Hem mast hücreleri hem de bazofiller, yüzeylerinde yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεR1) ve ST2 eksprese ederler ve IgE çapraz bağlanmasının yanı sıra IL-33 ile aktive edilmektedir (114).

Mast hücreleri yerleşik doku temellidir. Ancak bazofiller kanla taşınır ve genellikle son aktivasyon durumuna ulaştıkları dokulara alınmaktadır. Bu nedenle bazofillerin T2 yüksek astımın bronşiyal duvarlarında muhtemelen artmış enflamasyona bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. Aktivasyon üzerine hem mast hücreleri hem de bazofiller histamin ve lipid mediyatörleri- prostaglandin D2 (PGD2) ve CysLT'ler- salgılarken, triptaz ve proteazlar mast hücrelerine özgüdür (115).

Bazofillerin B hücre farklılaşmasındaki diğer rollerle birlikte ILC2 fonksiyonunu doğrudan modüle eden IL-4 salgıladığı gösterilmiştir. Doku bazofilleri, alerjik hastalığı olan hastalarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş olup mast hücreleri ve bazofiller tarafından salgılanan mediyatörlerin astımdaki hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116).

Serum IgE

Serum IgE, atopinin vekil belirteci olarak kullanılmaktadır. Alerjene maruz kalmaya yanıt olarak gelişen spesifik IgE, yüksek afiniteli reseptörü FcepsilonRI'ye (FcyRI), en belirgin şekilde mast hücrelerinde (MC'ler) ifade edilen ve APC'lerde düşük afiniteli reseptör FcyRII veya CD23'e bağlanmaktadır. Alerjik astımda MC aktivasyonu yoluyla ani aşırı duyarlılık tepkisine aracılık etmenin yanı sıra, alerjene özgü IgE eozinofillerin ve diğer enflamatuvar hücrelerin yoğun akışı ile karakterize edilen gecikmiş bir faz reaksiyonunu indüklemektedir. Ayrıca, B hücreleri ve DC'ler tarafından artırılmış antijen alımı yoluyla antijen sunumunu kolaylaştırmaktadır. Dahası hava yolu düz kas hücreleri üzerinde FcyRI reseptörlerinin ekspresyonunu gösteren son veriler IgE'nin hava yolu yeniden şekillenmesinin patogenezinde doğrudan bir rolü olabileceğini işaret etmektedir (116). Bu nedenle IgE, şiddetli astımda hava yolu yeniden şekillenmesi ile dolaylı olarak ilişkili olabilmektedir. Son olarak, mast hücrelerinin devam eden IgE'ye bağlı aktivasyonu, vasküler hasarda artışa ve havayolunun yeniden şekillenmesine de katkıda bulunabilen enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olabileceği ifade edilmektedir (118).

Prostaglandin D2 (PGD2); T2-yüksek astımın hava yollarında genişlemiş MC popülasyonları gözlenmiştir ve MC'lerinin, vazodilatasyonu indükleyen ve vasküler geçirgenliği artıran PGD2 ürettiği görülmüştür. Son veriler, MC'nin değiştirilmiş bir fonksiyonel alt tipinin PGD2 üretme potansiyeline sahip olabileceğini kuvvetle göstermektedir. Bu PGD2-yüksek MC'ler, zayıf şekilde kontrol edilen T2 yüksek astımı kuvvetle öngörmekte ve daha şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir (119).

Ağır astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında, hafif-orta dereceli astımlılara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek PGD2 konsantrasyonu bildirilmiş ve bu ağır astımın önemli bir prediktörüdür. Benzer şekilde, D-Prostanoid (DP) reseptörü ve Th2 hücrelerinde (CRTH2) eksprese edilen homolog reseptör mutant molekülü gibi PGD2 reseptörleri, şiddetli astımlı hastaların bronşiyal biyopsi örneklerinde en yüksek ekspresyonla Th2 hücreleri eozinofilleri ILC2'ler ve epitel üzerinde eksprese edilmektedir (119).

2.5.1.2.2. T2-Yüksek Fenotiplerin Sınıflandırılması

T2-yüksek fenotipler üç gruba ayrılmıştır: Erken başlangıçlı alerjik astım, geç başlangıçlı eozinofilik astım ve aspirinle alevlenen solunum hastalığı (AERD). Bu grupların klinik özellikleri, T2-yüksek grupların potansiyel etiyolojileriyle sonuçlanabilecek klinik bağıntılara dair artan kanıtlarla birlikte tanımlanmaktadır.

Erken Başlangıçlı Alerjik

Astım Erken başlangıçlı veya "dışsal" alerjik astım, arketipal astım fenotipi olarak ifade edilmektedir. Sunum hafiften şiddetliye kadar değişmektedir ve şiddetli astımın daha hafif bir formdan evrimin bir sonucu olup olmadığı yoksa bunun yerine çocuklukta şiddetli bir tip olarak de novo olarak mı ortaya çıktığı aydınlatılamamıştır (120).

Bu fenotip, pozitif alerji deri testleri ve artan seruma özgü IgE ile T2-yüksek nonatopik astımdan ayırt edilmektedir. Genel popülasyonun %50'sine kadar alerji testi pozitif olabileceğinden, yüksek toplam veya spesifik IgE varlığının tek başına alerjik astım için spesifik biyobelirteçler olduğuna dikkat etmek önemlidir. Aksi takdirde diğer Th2-yüksek atopik olmayan astım

formlarına kıyasla, özellikle erken başlangıçlı alerjik astımda doğal ve kazanılmış immün hücrelerin kesin rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir.

Geç Başlangıçlı Eozinofilik Astım

Erişkin başlangıçlı hastalığı olan T2-yüksek astımlıların bir alt kümesi, bilinmeyen moleküler mekanizmaya sahip farklı bir steroide dirençli eozinofilik fenotipine sahiptir (121).

Havayolu T2 inflamasyonu, astımlıların yaklaşık yarısında ICS tedavisi ile iyileştirilemeyip bu hastalar daha yaşlıdır ve sabit hava akımı obstrüksiyonu olan daha şiddetli astımı bulunmaktadır (90). Bu hastaların büyük çoğunluğu, genellikle astım gelişiminden önce nazal poliplerle (NP'li KRS) birlikte kronik rinosinüzite sahiptir.

Bu fenotip genel olarak inhale/oral kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen belirgin kan ve balgam eozinofili ile karakterizedir. Genellikle atopi kanıtı yoktur. Ancak ILC2 ile yönlendirilen yoğun IL-5 ve IL-13 üretimi ile karakterize edilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir küme analizi, yüksek düzeyde Staphylococcus aureus enterotoksin (SE) spesifik IgE ve yüksek IL-5 ve IgE düzeylerini ifade eden NP'li KRS'li bir astım endotipi tanımlamıştır. Bu hastaların bazılarında eozinofiliye ek olarak balgam nötrofilisi vardır. Bu da Th2/Th17 etkileşimlerine işaret etmektedir (122). Bu hastalar aynı zamanda genellikle yüksek FeNO ve normal veya yüksek serum toplam IgE'ye sahiptir, ancak muhtemelen daha düşük bir etiyopatogenetik öneme sahiptirler. Bu fenotipin tanınması, tedavinin daha erken hızlanmasının bir göstergesi olarak yardımcı olmaktadır.

Aspirinle Şiddetli Solunum Hastalığı (AERD)

Yukarıda açıklanan geç başlangıçlı fenotipin bir alt kümesi CRSwNP ve COX-1 inhibitörünün neden olduğu solunum reaksiyonları ile karakterize edilen AERD'dir. AERD'nin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da gelişimi düzensiz araşidonik asit (AA) metabolizmasına ve cysLT üretimine bağlı görünmektedir.

Temel prostaglandin E2 (PGE2) seviyeleri, reseptörü EP2'yle birlikte belirgin şekilde eksiktir. PGE2, ILC2'lerin, mast hücrelerinin ve eozinofillerin aktivasyonunun inhibe edilmesinde kritik öneme sahiptir. Homeostatik PGE2 ekspresyonunun kaybı, 5-lipoksijenaz (5-LOX) yolundaki negatif geri beslemeyi ortadan kaldırıp yapısal cysLT sentezini yukarı doğru düzenlemektedir.

Aspirin, güçlü bir COX-1 ve COX-2 inhibitörüdür. COX inhibisyonu, AA metabolizmasını COX'ten 5-LOX yoluna kaydırmaktadır. Bu enflamatuvar kaskadın sonucu, rezidüel homeostatik PGE2'nin baskılanmasıdır ve mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlardan CysLT aşırı üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu anormal cysLT üretimine lökotrien C4 sentaz (LTC4S) aracılık etmektedir. Lökotrien C4 (LTC4), LTD4 ve LTE4 dahil olmak üzere CysLT'ler, AERD'deki semptomların çoğundan sorumlu olan güçlü bronkokonstrüktörlerdir.

Bu lipid aracıları aynı zamanda AERD'nin derin doku ve kan eozinofili karakteristiğini yönlendiren alarmin/ILC2/IL-5/IL-13 yolunu da düzenlemektedir (89).

Doğuştan gelen tip 2 mediyatörlerin bu etkisi, PGD2 ve CysLT'ler tarafından daha da güçlendirmektedir. Nihai sonuç, dirençli NP'ler ve astım ile şiddetli kalıcı üst ve alt solunum yolu hastalığıdır.

5.1.1.2.3. T2-Yüksek Astımın Klinik İlişkileri

Bir dizi konakçı faktör (genetik ve eşlik eden hastalık gibi) ve çevresel maruziyetler (viral enfeksiyonlar, sigara içimi ve hava kirliliği dahil) steroide dirençli T2-yüksek hastalığa neden olmaktadır.

Konakçı genetik faktörler genetik çapında ilişki çalışmaları (GWAS) özellikle erken başlangıçlı astıma bağlı genetik bir yatkınlık olduğunu kanıtlamıştır ve bu fenotip ile ilişkili genler alerji ile ilişkili olmaktan çok epitel ile ilişkilidir.

17q21 kromozomundaki varyasyonlar, astımdaki en çarpıcı ve tutarlı bir şekilde özetlenen lokus olarak sürekli olarak vurgulanmaktadır. Fibrojenik

yolları aktive eden iki gen, ORM1 benzeri 3 (ORMDL3) ve gasdermin B (GSDMB), özellikle bu lokustaki olası adaylar olarak kabul edilmiştir (123).

Viral Etiyolojiler

Virüslerin astım alevlenmelerindeki rolü, şiddetli alerjik astımda patolojik mekanizmalara daha fazla etki etmektedir. Solunum virüsleri (özellikle rinovirüs) astım alevlenmelerinin en yaygın tetikleyicisi olsa da özellikle T2-yüksek alt grubu, viral enfeksiyonlarla alevlenmeye yatkın görünmektedir. Son çalışmalar, solunum yolu viral enfeksiyonları durumunda, doğal antiviral immün yanıtların yanı sıra Th2 sitokinlerinin artan üretimi ile yukarı regüle edilmiş pro-T2 yanıtını göstermektedir. Ek olarak, son kanıtlar, astımlılarda virüslere olan bu duyarlılığın, doğal bağışıklıktaki bir bozukluğa (interferon sinyal yolakları) sekonder olabileceğini düşündürmektedir (124).

Bu hastalardaki AEC'ler, viral enfeksiyonlara yanıt olarak yetersiz tip I ve tip III interferon (IFN) üretimi göstermektedir. Moleküler mekanizmalar arasında IgE/FcyR1 çapraz bağlama, alerjik astımda artan duyarlılığı açıklayabilen plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC'ler) virüs kaynaklı IFN-α yanıtlarını inhibe eder.

Ek olarak, kaderin ile ilişkili aile üyesi 3 (CDHR3) geni, hava yolu epitelindeki sıkı bağlantılara aracılık etmekte ve bu gendeki polimorfizmler, şiddetli astım alevlenmeleri ile ilişkili bulunmaktadır. Rinovirüs-C, hücre girişi için bir reseptör olarak konakçı epitelyal CDHR3'e bağımlıdır. Dolayısıyla zaten zayıf bir epitel bariyerinde olan sıkı bağlantıları azaltmaktadır. Bu gözlemler, birlikte ele alındığında, bu konak genomik varyasyonu ile astım riski arasında mekanik bir bağlantı olduğunu işaret etmektedir (124).

Hava kirliliği

Ağır astımda alerjik astımın kötüleşmesine katkıda bulunan bir başka faktör de hava kirliliğidir. Ozon ve partikül madde gibi çevresel kirleticiler sadece artan astım morbiditesiyle ilişkili değildir, aynı zamanda hastalığın gelişmesine de etki etmektedir. Dizel egzoz parçacıkları (DEP'ler), alerjenlere karşı birincil IgE duyarlılığını ve ayrıca erken ve geç faz alerjik yanıtları artırmaktadır (125).

Nörojenik Enflamasyon

Alerjik hava yolu enflamasyonunda nörojenik enflamasyonun rolü yakın zamanda vurgulanmıştır. Geçici reseptör potansiyeli vanilloid 1 (TRPV1), neredeyse tüm nöronal enflamatuvar sinyal yollarının merkezidir. Bu reseptör, CD4 T hücrelerinin aktivasyonunu ve enflamatuvar özelliklerini düzenlemekte ve kronik astımdaki enflamatuvar ve yapısal değişiklikleri modüle etmektedir. Kronik alerjik astım semptomlarının, alerjen kaynaklı nöromodülasyonun etkileriyle bağlantılı olabileceğini destekleyen biriken veriler bulunmaktadır. Sinir büyüme faktörü (NGF), nöroplastisiteye aracılık eden bir nörotrofindir. Ek olarak, yüksek NGF ekspresyon seviyelerinin eozinofillerin aktivitesini, alerjen aracılı eozinofil inflamasyonunu ve sonuç olarak hava yolu hiperreaktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (126, 127).

T2-Yüksek Biyobelirteçler

Şiddetli astımda nihai klinik hedef, hastalığın ciddiyetinin ve tedaviye yanıtın ölçülmesidir. Endotipleri tanımak ve tedaviye rehberlik etmek için biyobelirteçlerin belirlenmesi, astımda yeni bir öncelik olmuştur. Bir biyobelirteç, “normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik yanıtların bir göstergesini objektif olarak ölçen ve değerlendiren bir özellik” olarak tanımlanmaktadır (128).

Mevcut biyobelirteçler, bireyleri T2-yüksek veya T2-yüksek olmayan olmak üzere ikiye ayırmak için bir platform sağlamaktadır. Bu yaklaşım, T2 hedefli tedaviler için adaylık oluşturmayı amaçlamaktadır ve standart uygulamaya dahil edilmiştir. Ayrıca, kan ve ekshale nefes testleri gibi karmaşık olmayan bakım noktası testleri, biyobelirteç kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Astım fenotiplerinin tanımlarını optimize etmek için ek biyobelirteçlerin doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bazı biyobelirteçler, belirli klinik özelliklerin arka planında uygulandıklarında en yüksek verimi sunabilmektedir (örneğin, geri dönüşümlü hava yolu hastalığı, hastalığın başlangıcındaki yaş). Biyolojik tedavilerin seçimini iyileştirmek için farklı biyobelirteçlerin bir kombinasyonu veya bir biyobelirteç paneli tek bir taneden daha uygun olabilmektedir.

T2-yüksek astımın kanonik belirteci, yüksek hava yolu eozinofil sayılarıdır. Ancak yüksek periferik eozinofil sayıları, kan periostin seviyesi, FeNO ve alerjene özgü IgE seviyeleri ikame belirteçler olarak kullanılmıştır. Tüm bu değerlerin çakışması beklense de bireysel mekanik yolların seçici eylemi nedeniyle birbirlerinden bağımsız olarak yükselebilmektedir. T2-yüksek astım tipik olarak eozinofiller ile ilişkili olsa da eozinofillerin varlığının otomatik olarak bunların en etkili patojenik hücre tipi oldukları anlamına gelmediğini ve eozinofil ablasyonuna yanıtın eşit olmadığını belirtmek oldukça önemlidir.

Balgam Eozinofilleri

Eozinofilik hava yolu inflamasyonu astımda en etkili özelliklerden biridir ve şiddetli astımı olan hastaların yaklaşık %40-60'ını oluşturmaktadır (128).

İndüklenmiş balgamda eozinofillerin analizi, T2 astımı karakterize etmek için yaygın kullanılan bir tekniktir. Balgam eozinofilleri "altın standart" tip 2 biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (kesme noktaları>%3). Bununla birlikte, prosedür, hafif invaziv ve hantal doğası nedeniyle rutin testler için yetersiz olabilmektedir.

Periferik Kan Eozinofilleri

Periferik kan eozinofilleri fenotipik olarak akciğerdekilerden farklıdır ve periferik eozinofili ile hava yolu inflamasyonu arasındaki ilişki çalışmalar arasında tutarsızlık bulunmaktadır. Bu tutarsızlık, incelenen hasta popülasyonlarını, deneysel ortamı ve temel ilaçları yansıtabilir. Bu nedenle, bazı çalışmalardaki kan eozinofilleri, hava yolu eozinofil aktivitesini tam olarak temsil etmemektedir, bu da onun güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanımını daha da karmaşıklaştırmaktadır (129).

Kan AEC'si pratikte kolayca benimsenmiş olsa da mutlak eozinofil sayımı (AEC), en şiddetli T2-yüksek astımlıların tanımlanmasında hassas olmayabilmektedir. Bu kısmen balgam/kan eozinofili oranı ile özellikle steroide bağımlı astımlılarda artan hastalık şiddeti arasındaki ters korelasyondan kaynaklanmaktadır (129).

Morbid obez hastalarda kan eozinofil sayıları ile eozinofilik hava yolu enflamasyonu arasında bir tutarsızlık olduğunu gösteren veriler de vardır ve kan AEC'si bu astım alt grubunda hava yolu tip 2 enflamasyonunun zayıf bir göstergesi olabilmektedir. Tersine, daha yeni çalışmalar astımlılarda kan ve hava yolu eozinofil seviyeleri arasında uyuşma olduğunu göstermektedir (130).

Periferik kan eozinofilisi ile tekrarlayan alevlenme riski arasındaki ilişki yetişkin ve pediatrik kohortlarda tekrarlanmıştır. Anti-IL-5 inhibitörlerine yanıtı tahmin etmek için 150 ila 400 hücre/ul arasında çeşitli AEC kesme değerleri kullanılmıştır. Genel olarak, başlangıçta daha yüksek bir kan eozinofil eşiği, alevlenme oranlarında daha büyük bir azalma ve akciğer fonksiyonunda daha büyük iyileşme ile ilişkilidir (131).

T2-yüksek astım tanısının ötesinde, kan eozinofil sayısının izlenmesi biyolojiklere yanıtı yansıtmaz. Anti-IL-5 tedavisi ile periferik eozinofilinin baskılanması her zaman klinik yanıt veya balgam eozinofilisinin normalleşmesi ile ilişkili değildir (132). Bu sorunlara rağmen, periferik eozinofil sayısı genellikle performans kolaylığı ve klinik erişilebilirlik nedeniyle tercih edilmektedir. Bununla birlikte, fenotiplendirmede ve refrakter astım için bir biyolojik belirteç olarak kullanımındaki uyarıların ve potansiyel sınırlamaların farkında olmak oldukça önemlidir.

Serum Toplam IgE

Alerjik astım gelişimindeki merkezi rolüne uygun olarak serum IgE, atopi durumu için iyi bir biyobelirteçtir. Serum IgE seviyeleri, yetişkinlerde ve çocuklarda astım şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir (133).

Hışıltı ve azalmış akciğer fonksiyonu olasılığı da serum IgE değerleri ile paralel olarak artmaktadır. Serum toplam IgE, anti-IgE tedavisine yanıtı tahmin etmek için kullanılır. Ancak klinik yanıtı izlemek için yararlı değildir. Bununla birlikte, bronşiyal mukozal IgE + mast hücreleri yararlı bir biyobelirteç olma özelliğini taşımaktadır (134).

Alerjen Duyarlılığı Paneli

NIH (National Institutes of Health), astım sınıflandırması için temel biyobelirteç olarak aeroalerjen duyarlılığının değerlendirilmesini önermektedir. Seruma özgü IgE'nin yansıttığı gibi alerjen duyarlılığının derecesi ile astım semptomlarının ekspresyonu olasılığı arasında doğrudan bir ilişki vardır (133).

Alerjene özgü IgE titreleri ile bu ilişki özellikle çocuklarda belirgindir ve çocuklarda artan spesifik IgE muhtemelen T2-yüksek profilini yansıtmaktadır. Çocukluk çağı semptomları olan atopi ve astım ile birleştirildiğinde, pozitif IgE testi erken başlayan alerjik astımı doğrulamaya yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, T2-yüksek astımda yüksek IgE her zaman atopinin göstergesi değildir. Ayrıca, IgE'nin hastalık aktivitesi veya kontrolün bir biyobelirteci olarak rolü net değildir.

Nitrik Oksitin Fraksiyonel Ekskresyonu (FeNO)

FeNO ölçümü değerli bir araç olma özelliği taşımaktadır. Ekshale edilen nefeste standartlaştırılmış ve uygun ölçüm avantajına sahiptir. Nitrik oksit (NO), amino asit L-argininin enzim nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-sitrüline dönüştürülmesi yoluyla hava yolu epitel hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. T2-yüksek hava yolu inflamasyonu, indüklenebilir NOS (iNOS) transkripsiyonunu yönlendirir, böylece NO üretimini arttırmaktadır.

FeNO, eozinofilik hava yolu enflamasyonuna ve steroid yanıtına işaret eden 50 ppb'den (çocuklarda> 35 ppb) büyük FeNO konsantrasyonları ile ağırlıklı olarak IL-4 ve IL-13 aktivitesini belirtmektedir. Bu nedenle, FeNO'nun rolü astım morbiditesiyle ilişkili bir biyobelirteç olarak aditif olabilmektedir. Periferik eozinofiliyle birlikte yüksek FeNO, hava yolu hiperreaktivitesi ve kontrolsüz astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, T2'ye bağlı astımın makul bir göstergesi olmasına rağmen FeNO'nun biyolojiklerle tedaviye nasıl rehberlik edebileceğine dair özel bir kılavuz bulunmamaktadır (135).

Periostin

Periostin, ekspresyonu AEC'lerde ve akciğer fibroblastlarında IL-4 ve IL-13 aktivitesinin sonucu olan hücre dışı bir matris proteinidir. Eozinofil

degranülasyonunun yanı sıra süperoksit anyonlarının oluşumunu ve eozinofillerden TGF-ve CysLT'lerin üretimini uyarma özelliğine sahiptir. Bronş dokusunda periostin ekspresyonu astım şiddeti ile ilişkili değildir. Ancak kortikosteroid kullanımına rağmen kalıcı eozinofilik hava yolu inflamasyonunun bir biyobelirteci olduğu gösterilmiştir. Serum periostin düzeylerinin potansiyel kullanımı, anti-T2 tabanlı tedavilere daha fazla yanıtın değerlendirilmesi anlamına gelmektedir (136).

Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4)

CD26, CD4+T hücrelerinde bulunan ve akciğer bağ dokusunda yüksek konsantrasyonlarda tespit edilebilen, DPP-4 aktivitesine sahip, membrana bağlı bir enzimdir. DPP-4, CD26'nın dolaşımdaki formudur ve kanda ve BAL gibi biyolojik sıvılarda bulunmaktadır. DPP-4 aktivitesinin astım iltihabının yukarı veya aşağı regüle edilmesinde bir rol oynayıp oynamadığı hala belirsizdir. Bununla birlikte, bronşiyal epitel hücrelerinin IL-13 stimülasyonunu takiben artmış DPP-4 mRNA ekspresyonu astım hastalarında gösterilmiştir. Serum DPP-4, anti-IL-13 tedavisine verilen yanıtları tahmin edebilmektedir (137). Bu nedenle DPP-4, anti-IL-13 tedavilerinde önemli bir biyolojik belirteç olma özelliğini taşımaktadır.

İdrar LTE4

Yüksek düzeyde idrar LTE4, AERD'yi aspirine toleranslı astımdan oldukça hassas bir ayırıcıdır. Bir analizde 24 saatlik idrar LTE4'ün alıcı operatör karakteristik analizi %89 özgüllük ile aspirin duyarlılığının tahmini için 166 pg/mg Cr'lik bir kesme değeri oluşturmuştur (138).

Negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle, eşlik eden nazal polipli astım hastalarında AERD riskini değerlendirmek için klinik bir test olarak kullanım potansiyeline sahiptir.

2.5.1.2.4. Tip 2 Olmayan ya da Düşük Tip 2

Hava yolu epitel transkriptom analizine göre astımlı hastaların yalnızca yarısında ve şiddetli astımı olan hastaların yalnızca %37'sinde T2 baskın hava yolu inflamasyonu gözlenmektedir. Bununla birlikte, T2-düşük astımın

nispeten az araştırıldığı görülmektedir. T2-düşük astımın temelleri henüz bir muamma olsa da eozinofili gibi T2-yüksek hastalık belirteçlerinin yokluğu ile karakterize edilebilmektedir (139).

Genellikle nötrofilik (balgam nötrofilleri>%40-60) veya paucigranülositik (yani hem eozinofillerin hem de nötrofillerin normal balgam seviyeleri) enflamasyon ve kortikosteroid tedavisine yanıt eksikliği ile karakterize olduğu ifade edilmektedir. T2-düşük astım, Th1 ve/veya Th17 hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve son çalışmalar, Th17/Treg hücrelerinin dengesizliğinin steroide dirençli, şiddetli ve nötrofilik astımda önemli bir rol oynayabileceği ortaya konulmuştur (140).

Nötrofilik hava yolu inflamasyonunun başlatılması ve sürdürülmesinin altında yatan mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Şiddetli nötrofilik astım, atipik bakterilerin neden olduğu kronik enfeksiyon, obezite, sigara ve altta yatan düz kas anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Patogenezin ayrıca NLRP3 enflamatomunun aktivasyonunu ve IL-1β yükselmesini içerdiği de gösterilmiştir. Bununla birlikte, nötrofilin rolü tartışmalıdır çünkü nötrofillerin varlığı sadece yüksek kortikosteroid dozlarının hedef dışı bir etkisini temsil edebilmektedir (141).

Bazı T2-düşük astımın bu şekilde etiketlenmesi de mümkündür. Çünkü steroid tedavisi T2 imzasının tespitinde eşiğin altında bırakarak maskelemiştir. Bu nedenle, T2-düşük astım, eşzamanlı tedavilerin etkilerini dikkate almalıdır.

Th1-Yüksek Enflamatuvar işaretleri

Raundhal ve ark. yakın zamanda şiddetli astımı olan hastaların yaklaşık %50'sinde IFN-production üretimi ile işaretlenmiş bir Th1 çarpık işaretini bildirmiştir (142).

Artmış IFN- γ, yüksek hava yolu direnci, artmış enflamatuvar infiltratlar ve kortikosteroid refrakterliği ile ilişkili bulunmaktaydı. Araştırmacılar şiddetli astımda artmış AHR'den AEC'lerde salgısal lökosit proteaz inhibitörünün (SLPI) IFN-γ ile indüklenen aşağı regülasyonunun sorumlu olduğunu öne

sürmüşlerdir. Aynı grup, aynı zamanda, kortikosteroidlerin bu hastalarda sadece etkisiz olabileceğini değil, aynı zamanda, Th1 katılımının artmasıyla altta yatan enflamatuvar durumu şiddetlendirebileceğini de ileri sürmüşlerdir (143).

Th17-Yüksek Enflamatuvar İşaretleri

Th17-yüksek astım genellikle steroide bağımlı, refrakter bir fenotip ile karakterize olduğu ifade edilmektedir. Th17 sitokinleri, şiddetli astımlıların bronş duvarlarında bulunan ve nötrofilik infiltrasyon, AHR ve steroid direnci ile ilişkili artan IL-17A ve IL-17F seviyeleri ile T2-düşük hastalıkta anahtar oyunculardır. IL-17A / IL-22, düz kas hücresi proliferasyonunu artırarak astım patolojisine neden olmaktadır ve IL-17A ayrıca kollajen birikimini de tetiklemektedir. Daha da yakın zamanda, bir IL-17F/sık alevlendirici endotip tanımlanmıştır (144).

IL-17 aktivitesi, nötrofilik enflamasyon olarak kendini gösterir ve IL-8, nötrofil alımını yönlendirmektedir. Bronşiyal TRPV1 ekspresyonu, şiddetli astımlı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksektir ve kanalın uyarılması, bronşiyal epitel hücrelerinde IL-8 (ve potansiyel nötrofilik enflamasyon) üretimine yol açmaktadır, bu şiddetli astımlılarda nötrofil katılımının arttığını düşündürmektedir (145).

2.5.1.2.5. T2 olmayan veya T2-Düşük Astım Fenotiplerinin Sınıflandırılması

T2-düşük fenotipler, obezite, sigara kullanımı ve yaşı içeren klinik özelliklere göre sınıflandırılmıştır.

Obezite ile İlişkisi

Obezite, astım morbiditesi için önemli bir risk faktörüdür. Obezite ile ilişkili astımı olan prototipik hasta, orta derecede korunmuş akciğer fonksiyonuna rağmen şiddetli semptomları olan, atopik olmayan, orta yaşlı bir insandır. Obez astım sendromu karmaşık ve çok yönlü olmakla birlikte, kanıtların çoğu moleküler düzeyde non eozinofilik enflamatuvar mekanizmalara işaret etmektedir (146).

Obezite, CD4 hücrelerini steroide dirençli astım ile ilişkili olan Th1 farklılaşmasına doğru yönlendirmektedir. Th17 yollarını ve ILC'leri içeren ek doğal bağışıklık tepkileri de dahil edilmiştir. Benzersiz bir şekilde, obezite ilişkili astım ile ilişkili olan hem IL-17 hem de IL-22'yi eksprese eden tip 3 ILC'lerdir (ILC3) (146).

Bir diğer önemli sitokin olan IL-6'nın da yakın zamanda obezite ve ciddi hastalığı olan astım hastalarının bir alt grubunda sistemik enflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki kayda değer gözlem, tüm obez astımlılarda değil daha şiddetli astımı olan obez hastaların alt grubunda plazma IL-6 seviyelerinin artmasıdır. Sonuç olarak, şiddetli astımı olan obez hastalarda T2 sitokinleri yerine hem IL-17, IL-22 ve IL-6 klinik olarak ilgili olma özelliğini taşımaktadır.

Sigara ile İlişkisi

Sigara ile ilişkili astımın altında yatan mekanizmalar net değildir. Ancak T2-düşük nötrofilik, steroide dirençli bir fenotip olarak kabul edilmiştir (147).

Varsayılan mekanizmalar, nötrofil ve makrofaj aktivasyonuna neden olan epigenetik modifikasyonlara aracılık eden oksidatif stresi içermektedir. Bununla birlikte, sigara içmek aynı zamanda alerjenlere karşı duyarlılık riskini artırır ve toplam IgE'yi artırarak astım ile KOAH arasındaki bağlantıyı göstermektedir. Yakın zamanda tanımlanan Asthma-COPD örtüşme sendromu (ACOS) önemli bir sigara içme öyküsü olan ve bunun sonucunda hava akımı tıkanıklığı olan ancak aynı zamanda astımla örtüşen özelliklere (bronkodilatör geri dönüşümlü, eozinofili, atopi) sahip hastaları ayırmaktadır (147).

Küresel Astım Girişimi (GINA) ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim (GOLD) ortak çalışma kılavuzunda, ACOS için tanı kriterlerini özetleyen bir fikir birliği belgesi yayınlamıştır (131).

Komite, aşağıdaki ana kriterlerin üçünün hepsinin ve teşhis için en az bir küçük kriterin varlığını olması gerektiğini ifade etmektedir. Başlıca kriterler, en az 10 paket-yıl tütün içen 40 yaş ve üzerindeki bireylerde kalıcı hava akımı sınırlaması ve <40 yaşında astım başlangıcıdır. Minör kriterler arasında atopi

öyküsü, önemli bronkodilatör geri dönüşlü olma ve periferik eozinofili yer almaktadır. Tüm KOAH hastaları yeni biyolojik ajanlara yanıt vermemiş olsa da ACOS alt kümesi gerçekten fayda görebilecek niteliktedir (148).

Çok Geç Başlangıç

Çok geç başlangıçlı astım tanısı için yaş sınırı tutarlı değildir. Ancak bazı çalışmalarda >50 yaş ve diğerlerinde> 65 yaş olarak tanımlanmıştır. Yaşlanan akciğer, elastikiyet kaybı ve mekanik dezavantajlar nedeniyle azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Normal yaşlanmanın bu sonuçlarına ek olarak ‘’immünosenescence’’ yaşlı astımlılarda muhtemelen önemli sonuçlara sahip olduğu belirtilmektedir (149).

Mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da ortaya çıkan veriler yaşlı astımlıların Th1 ve Th17 inflamasyonuna sekonder balgam nötrofilisini artırdığını göstermektedir (150).

T2-Düşük Biyobelirteçler

T2’ye yüksek astım profilinin çıkarılmasında ilerleme kaydedilmiş olsa da T2-düşük astım için endotip güdümlü yaklaşımda karşılanmamış yüksek bir ihtiyaç bulunmaktadır. Şimdiye kadar, T2-düşük astım için biyolojik belirteçler kapsamlı bir şekilde test edilmemiş olduğu görülmektedir. Nötrofilik enflamasyon şu anda mevcut biyobelirteçlere göre tespit edilemez.

Maes ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile balgamdaki bazı mikro RNA'ların nötrofilik hava yolu inflamasyonunu doğru bir şekilde tanımlayabileceğini öne sürmüştür ancak çoğu klinisyen tarafından bu hastalardan tatmin edici balgam örnekleri alınamamıştır (151).

Önerilen biyolojik belirteçler arasında kan/balgam nötrofilisi; ancak bu doğal sınırlamalar doğrultusunda ilişkilidir. Bu nötrofillerin klinik olarak mı yoksa sadece lokal enflamatuvar cevabın bir yan ürünü olup olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca nötrofilik enflamasyon bulgusu, eşzamanlı yüksek doz kortikosteroid tedavisi, çevre kirliliğine veya sigara dumanına maruz kalma veya arada gelişen bakteriyel enfeksiyon gibi çeşitli ilgisiz nedenlere ikincil olabilme özelliğini de taşımaktadır. Diğer bir potansiyel belirteç, astımlı hava

yollarının inflamasyonu ve yeniden şekillenmesinde rol oynayan metaloproteinaz 9 (MMP9) 'dur (152).

Birkaç sitokin, nötrofilik hava yolu iltihabı ile ilişkilidir. IL-6, çok çeşitli enflamatuvar uyarılara yanıt olarak çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen bir pleiotropik sitokindir. Metabolik disfonksiyonun yanı sıra astım şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilir ve obez astımlı hastalarla yapılan bir çalışmada potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (153).

IL-6 konsantrasyonları ile hastalık şiddeti arasında hem BMI düzeltmesinden önce hem de sonra güçlü bir ilişki vardır ancak astım alevlenmelerinin ana nedeni olan viral enfeksiyonların durumunda da artabilmektedir.

Astımda T Hücresi Plastisitesi ve Heterojenliği

Karmaşık olan bu duruma ek olarak, astımdaki T yardımcı hücre alt popülasyonlarının çoğunun nihayet farklılaşmış statik koşulları temsil etmediği gösterilmiştir. Daha ziyade çevresel etkilere bağlı olarak bir derece plastisite gösterirler ve diğer efektör CD4 hücre tiplerine farklılaşabilirler. Örneğin, kronik astımda eşlik eden Th1 ve Th2 yanıtlarına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır ve Th2 ve Th1 sitokinleri arasındaki karışma hava yolu duvarının yeniden şekillenmesine katkıda bulunmaktadır.

Astım hastalarından AEC gen ekspresyonunun bir küme analizinde, en şiddetli Th2 ekspresyonuna sahip iki küme, IFN ile ilişkili genlerin yukarı regülasyonunu da göstermiştir. Bu, tip-2 enflamasyonun ek doğal ve adaptif immün yolaklarla birlikte meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Bu, steroidlerin etkisini azaltabilir ve tip 2'ye yönelik tedaviye eksik yanıtın altında yatabilir (154).

Th1 / IFN-γ ekseninin, Th2 aktivasyonu üzerindeki baskılayıcı etkisi ile solunum yollarına Th2 hücre alımı üzerindeki teşvik edici etkisi arasındaki bir denge yoluyla Th2 inflamasyonunu modüle ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bir Th1 yanıtının Th2 inflamasyonunu nasıl güçlendirdiği henüz tam olarak açık değildir.

Benzer şekilde, Th2 ve Th17 yollarının örtüşmesi de şiddetli astımda kanıtlanmıştır. BAL sıvısında ikili pozitif Th2/Th17 hücrelerinin varlığı, tek başına Th2 veya Th17 hücrelerine kıyasla daha şiddetli bir fenotip anlamına gelmektedir. Her iki Th17 + Th2+ hücrenin daha yüksek derecede patojenik olmasının olası bir mekanizması, bu sitokinlerin AEC'ler tarafından mukus sekresyonunu uyarırken lökositik hava yolu infiltrasyonunu arttırmak için sinerji içinde hareket ediyor olmalarıdır (154).

Astımda çevresel sinyallerle ilişkili olarak T-yardımcı hücrelere benzer, heterojenite ve plastisite de yakın zamanda ILC'lerde tanımlanmıştır. Birlikte hem T hücresinin hem de ILC'lerin plastisitesi, şiddetli astımda enflamasyonun karmaşıklığına katkıda bulunmaktadır.

Bu bulgular, oldukça polarize ve kesin olmayan endotiplerin aksine, şiddetli astımın örtüşen enflamatuvar durumların bir spektrumunu temsil edebileceği düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. T2-yüksek ve T2-düşük gen işaretlerinin göreceli ifadesi, devam eden koşullara bağlı olarak geçici olabilmektedir. Bu moleküler profillerden herhangi birinin belirli bir zamanda en belirgin ifadesi, terapötik bir kılavuz görevi görebilmektedir. Bu, şu anda mevcut olan T2'ye yönelik tedavilere eksik yanıt oluşturabilmektedir çünkü patolojiyi yönlendiren ek mekanizmalar ilaç etkisini hafifletebilir. Pauci-granülositik inflamasyonu olan bu hastaların, genellikle semptomlar, akciğer fonksiyonu ve astım kontrolü açısından en yüksek hastalık yükünü sergilediğini not etmek de oldukça önemlidir (155).

2.5.2. Ağır Astım Endotipine Göre Tedavi Seçimi

Şiddetli astımı olan hastalar, astıma bağlı semptomlar, hastalıklar ve alevlenmeler açısından artan bir riske sahiptir. Dahası, şiddetli refrakter astımı olan hastaların sağlık bakım maliyetleri, daha yüksek kaynak kullanımı nedeniyle stabil astımı olanlara göre en az %80 daha yüksektir (156).

Refrakter astımı olan hastaların yaklaşık %30'una kadar hala düzenli oral kortikosteroid (OCS) kullanımı gerekmektedir. OCS'nin uzun süreli kullanımı, osteoporoz, kırık, enfeksiyonlar, obezite, semptomatik koroner arter hastalığı, avasküler nekroz, felç, katarakt, glikoz metabolizması değişiklikleri

ve cilt incelmesi gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Ek olarak, çocuklarda OCS'nin neden olduğu yan etkiler arasında özellikle büyüme ile ilgili açık bir endişe bulunmaktadır. OCS'nin olası yan etkileri, hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler ve büyük bir ekonomik yüke de neden olmaktadır (157).

Yeni gelecek vaat eden biyolojik tedavilerin ortaya çıkışı, OCS hasarını önlemek ve küresel astım kontrolünü iyileştirmek için bir strateji sağlamaktadır. Son yıllarda mevcut tek biyolojik tedavi, immünoglobulin E'yi (IgE) hedefleyen ve kontrolsüz IgE aracılı alerjik astımı olan hastaların belirli bir alt popülasyonu için kullanılan bir monoklonal antikor (mAb) olan omalizumab olmuştur. Son zamanlarda, anti-interlökin (IL) -5 mAb'ler, anti-IL-4 / IL-13 ve bronşiyal termoplasti gibi yeni ilaçlar ve farmakolojik olmayan seçenekler, uygun olmayan veya omalizumaba duyarlı olmayan hastalar için teşvik edici sonuçlarla desteklenen yeni seçenekler olarak mevcuttur.

Mevcut tedavi alternatiflerinin sayısı nedeniyle, doğru hasta için doğru ilacın belirlenmesi, halihazırda mevcut olanların doğru kullanımına ek olarak, altta yatan bir hastalık mekanizmasını yansıtan yeni biyobelirteçler tarafından uygulanabilen tedavinin kilit bir yönünü temsil etmektedir.

Tablo 3. Şiddetli astım için biyolojik ilaç seçenekleri

İlaç (Yönetim)		**Rejim**	**Hedef kitle**	**Klinik sonuçlar**
Anti-IgE	Omalizumab (Deri altı)	Her 2/4 haftada bir 75 mg'dan 1200 mg'a kadar	Erken başlayan astım. Serum toplam IgE seviyeleri 30 ≤ IgE ≤ 1500 IU / mL Pozitif deri prick testi veya çok yıllık alerjenler için spesifik serum IgE	Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda doğrulanmış uzun vadeli etkinlik, antiviral etki, mevsimsel alevlenmelerin önlenmesi

Anti-IL-5	Mepolizumab (Deri altı)	4 haftada bir 100 mg	Eozinofilik astım ≥300 hücre / μL, NP – CSWNP**, geç başlangıçlı astım	Mükemmel güvenlik profili, kanıtlanmış klinik etki ve steroidden korunma etkisi
	Benralizumab (Deri altı)	İlk 3 doz için 4 haftada bir, daha sonra 8 haftada bir 30 mg	Eozinofilik astım ≥300 hücre / μL, NP – CSWNP**, geç başlangıçlı astım	IL-5 reseptörü ve ADCC aktivitesi için yüksek afinite, eozinofillerin toplam doku tükenmesi, pulmoner fonksiyonda iyileşme
	Reslizumab (İntravenöz)	4 haftada bir 3 mg kg^{-1}	Eozinofilik astım ≥300 hücre / μL, NP – CSWNP**	Kişiselleştirilmiş dozaj ve solunum fonksiyonunun iyileştirilmesi
Anti-IL-4 / IL-13	Dupilumab (Deri altı)	4 haftada bir 300 mg	Eozinofilik astım ≥150–300 hücre / μL, aspirinle alevlenen solunum hastalığı (AERD)*	Önemli steroid koruyucu etki ve pulmoner fonksiyonda iyileşme

Not: *Aspirin ile alevlenen solunum hastalığı (AERD): bir doktorun astım tanısı, nazal polipozlu kronik rinosinüzit ve inandırıcı bir klinik nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAID) duyarlılığı öyküsü ile tanımlanır.

**CSwNP, nazal polipozlu kronik sinüzit; NP, nazal polipoz.

ADCC, antikor aracılı hücre sitotoksisitesi; IgE, immünoglobulin E; IL, interlökin.

Kaynak: (158).

2.5.2.1. Şiddetli Astım Tedavileri: Th2 ve Th2 Olmayanlar

Astım, ciddiyet, doğal seyir, komorbiditeler ve tedavi yanıtında farklılıklar içeren karmaşık bir durum olarak kabul edilmektedir. Astım alanında uzun süredir devam eden bir tartışma, astımın değişken bir prezantasyona sahip tek bir hastalık mı yoksa ortak bir özellik olarak değişken hava akımı tıkanıklığı olan birkaç hastalık mı olduğudur. Bu nedenle, klinik, fizyolojik, morfolojik ve biyokimyasal özelliklerin yanı sıra farklı tedavilere yanıtı tanımlayan fenotipler olan 'gözlemlenebilir özelliklere' dayalı olarak farklı tanımlar önerilmiştir. Bununla birlikte, klinik olarak ilgili olsa bile fenotipler altta yatan hastalık mekanizması hakkında herhangi bir fikir vermemektedir. Bu nedenle, astım heterojenliği ile bağlantılı olarak, "endotip" terimi, "benzersiz veya ayırt edici bir fonksiyonel veya patofizyolojik mekanizma ile tanımlanan bir durumun bir alt tipini" tanımlamak için ifade edilmektedir (157).

Hali hazırda mevcut tedaviler ve yaklaşan tedavilerin çoğu astım hastalarının yaklaşık %50'sinde enflamasyonu harekete geçiren enflamatuvar Th2 endotipine yöneliktir. Şiddetli astımda doğal ve kazanılmış Th2 bağışıklığının düzensizliğinin altında yatan mekanizmalar yakın zamanda yapılan bir incelemede yoğun bir şekilde analiz edilmiştir.

Th2 sinyal verme ve enflamatuvar yollarda yer alan sitokinler, kemokinler ve mediyatörlerin neredeyse tamamı mevcut mAb'ler tarafından hedef alınmaktadır (159).

Tablo 4. Th2 olmayan ve Th2 stratejilerinin araştırılan türleri

Endotip	**Hedef**	**Tedavi**	
Th2	IgE	Omalizumab	Mevcut
	IL-5	Mepolizumab	
Th2	IL-5	Reslizumab	Araştırılmakta
	IL-5Rα	Benralizumab	

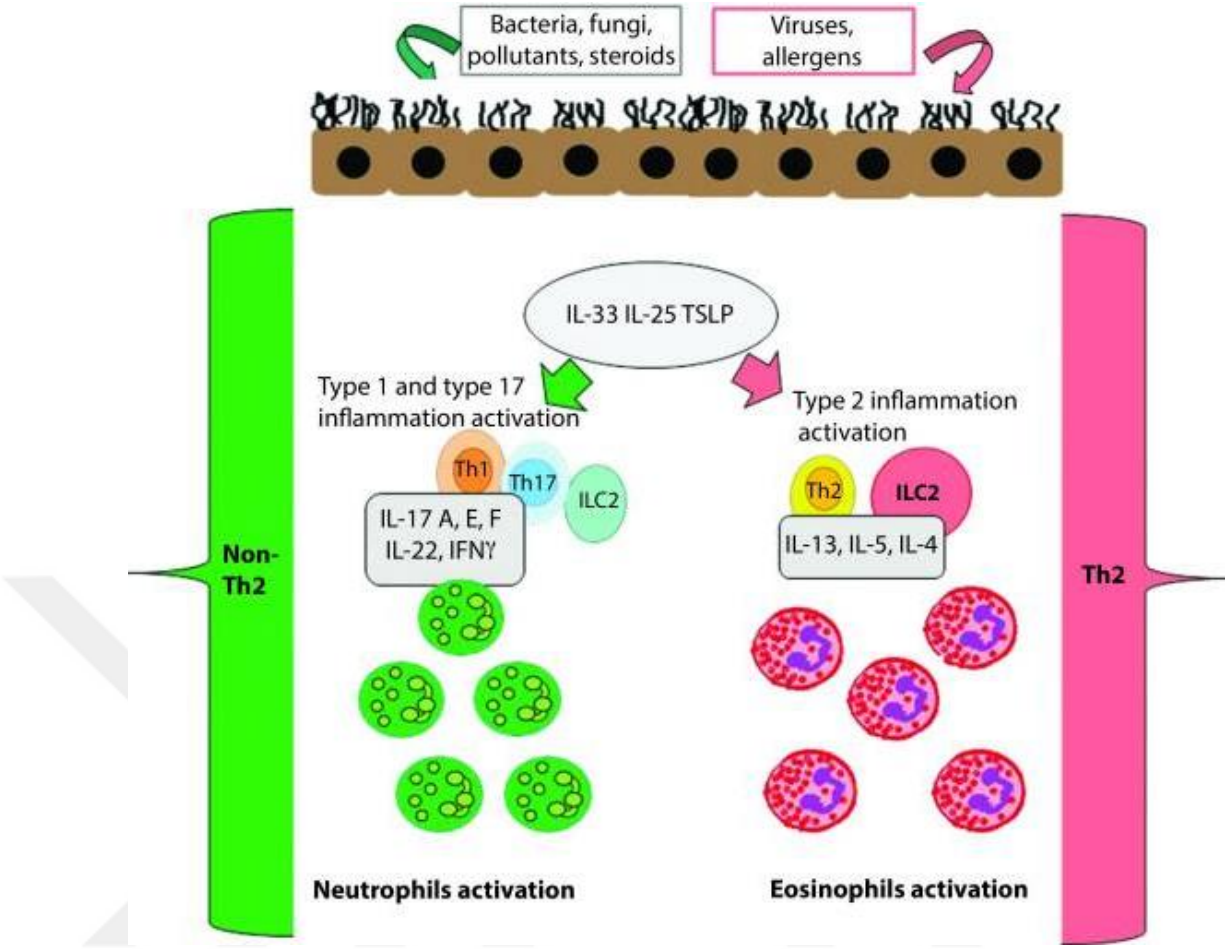
	IL-13Rβ	Lebrikizumab	
	IL-4α	Dupilumab	
	IL-13	Tralokinumab	
	GATA3	GATA3 DNAzyme	
Th2 olmayan	Havayolları düz kas	Bronşiyal termoplasti	Mevcut
	TSLP	Tezepelumab	Araştırılmakta
	PDG2 antagonisti	Fevipiprant	
	ILC2	Anti-CRTH2	
	Nötrofiller	Anti-CXCR2	

Not: CRTH2, kemoatraktan reseptör-homolog moleküller Th2 hücrelerinde eksprese edilir; CXCR2, CXC kemokin reseptörü 2; IgE, immünoglobulin E; IL, interlökin; ILC2, tip II doğal lenfoid hücreler; PDG2, prostaglandin D2; Th, T yardımcı 2; TSLP, timik stromal lenfopoietin.

Kaynak: (160).

Nötrofilik Th2 olmayan endotip ile ilgili olarak, nötrofil için bazı kemoçekici antagonistler erken insan deneylerinde umut verici sonuçlar göstermiş olsa bile şu anda etkili terapötik seçenekler yoktur. Üstelik son veriler, Th17 hücrelerinin ve IL-17'nin rolünü giderek daha fazla doğrulamaktadır: IL-4 ve / veya IL-13'ün nötralizasyonu, Th2 ve Th17 enflamatuvar yolaklarının astımda karşılıklı olarak düzenlenmesini sağlamaktadır (159).

Diğer çalışmalar, Grup 2 doğal lenfoid hücrelerin (ILC2'ler) astım patogenezinde ve enflamasyonun düzenlenmesindeki rolünü vurgulamıştır (161). Enflamatuvar yolların anlaşılmasındaki bu muazzam ilerleme, önümüzdeki gelecekte Th2 olmayan endotip hedef ilaçların geliştirilmesinin yolunu açabilecek özelliğe sahiptir.



Şekil 5. Astımda Enflamatuvar Yolları

IFNy, interferon gama; IL, interlökin; ILC2, tip II doğal lenfoid hücreler; TH, T yardımcı; TSLP, timik stromal lenfopoietin.

Kaynak: (160).

Anti-IgE Yaklaşımı

IgE aracılı astımda, alerjenlere maruz kalma, IgE antikorları ve bunların efektör hücrelerin (mast hücreleri ve bazofiller) yüzeyindeki yüksek afiniteli (FcyRI) ve düşük afiniteli (FcyRII veya CD23) reseptörlere bağlanması, degranülasyona ve sitokinlerin salınmasına neden olur ve astım alevlenmeleri ile bağlantılı bronkokonstrüksiyona yol açan enflamatuvar aracılar olarak ifade edilmektedir (162).

Omalizumab, serum IgE düzeyleri 30 ila 1500 IU/mL arasında değişen hastalarda şiddetli alerjik refrakter astım tedavisi için 2003 yılından beri klinik

uygulamada kullanılan bir murin mAb'dir. Bu mAb, bir somatik hücre hibridizasyon yönteminin sonucudur ve bazofillerin, dendritik hücrelerin ve mast hücrelerinin FcyRI ve FcyRII reseptörlerine bağlanabilmektedir (118).

Son on yılda, çalışmalar astım alevlenmelerinin sıklığında (%50'ye kadar) önemli azalma, yaşam kalitesinde (QoL) iyileşme ve önemli bir steroid koruyucu etki açısından omalizumabın etkililiğini ve güvenliğini doğrulamıştır. Bu mAb, alerjik olmayan astımda bile iyi bir etkinlik profili göstermiş bu, sistemik duyarlılaşma olmaksızın lokal IgE üretiminin olası varlığı ile açıklanabilmektedir (163).

Son çalışmalar, omalizumabın rinovirüslere interferon-α yanıtını yeniden sağlama yeteneği sayesinde refrakter astımı olan pediatrik hastalarda özellikle mevsimsel alevlenmelerin önlenmesindeki etkinliğini doğrulamıştır (164).

Mevcut kanıtlara göre, omalizumab tedavisine askıya alınmadan devam edilmelidir, çünkü enjeksiyondan 3–4 hafta sonra IgE seviyeleri ve FcεRI reseptörlerinin sayısı artarak astım kontrolünün kötüleşmesine neden olur, özellikle yüksek eozinofili seviyeleri olan hastalarda, periostin ve fraksiyonel ekshale edilen nitrik oksit (FeNO) alanında daha fazla etkisi görülmektedir. Aslında, bu biyobelirteçlerin varlığı, XPORT ve EXTRA çalışmalarında gösterildiği gibi omalizumaba daha iyi bir yanıtla ancak aynı zamanda enjeksiyondan sonra etkisinin daha hızlı bir şekilde kaybedilmesiyle ilişkili görünmektedir (165).

Omalizumab ile alevlenmelerin önlenmesi, anti-IgE ve anti-IL-5 mAb'ler arasında örtüşen bir yönü temsil eden daha yüksek eozinofil seviyelerinin varlığında daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Araştırmacılar iki önemli faz 3 çalışmasından elde edilen yeni bir havuzlanmış analizde, periferik kan eozinofil seviyeleri 300 hücre/μL olan hastalarda daha iyi bir omalizumab yanıtı bulmuşlardır (166). Bu alt grupta, omalizumab ile tedavi <300 hücre/μL değerine sahip hastalarda alevlenmelerde %45 azalmaya karşılık alevlenmeleri %67 azaltmıştır. Bununla birlikte, daha yüksek hastalık şiddeti, acil astım tedavisi öyküsü, hastaneye yatış, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar

hacim (FEV_1), inhale kortikosteroid (ICS) dozu ve uzun etkili beta-agonist (LABA) kullanımı, omalizumab ile alevlenmede daha büyük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler, önleyici yararın kan eozinofilisinden çok hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Fransa'da şiddetli alerjik astımı (STELLAIR) olan 872 yetişkin ve pediatrik hasta üzerinde yürütülen çok yakın tarihli bir retrospektif gerçek yaşam çalışması farklı sonuçlara varmıştır (166). Bu çalışmada yanıt oranı, omalizumab tedavisinin başlamasından önceki yıl ölçülen kan eozinofil sayısına göre hesaplanmıştır. Klinik değerlendirmeye göre, yetişkinlerin %67,2'si ve küçüklerin %77,2'si yanıt verirken, yetişkinlerin %71,1'i ve küçüklerin %78,5'i alevlenme oranında ≥%40 azalma göstermiştir. Yetişkinlerde, kombine kriterler için yanıt oranı 300 hücre/μL kan eozinofilleri için %58,4 ve <300 hücre/μL kan eozinofilleri için %58,1'dir. Bu veriler, omalizumab cevabının kan eozinofili seviyesiyle ilgisi olmadığını ve bu nedenle bir tedavi seçeneği olarak omalizumab seçerken bu biyobelirteç dikkate alınmaması gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Bu nedenle, omalizumab için hastanın doğru seçilmesi, sadece kısa vadede olumlu bir yanıt değil, aynı zamanda uzun vadede (9 yıla kadar takipte), olası uygun bir maliyetle klinik etkililikte bir artış anlamına gelmektedir (168).

Anti-IL-5, anti-eozinofiller ve anti-IgE ile olası örtüşme

Mepolizumab, şiddetli eozinofilik astım için mevcut olan ilk biyolojik ilaç olma özelliğine sahiptir. IL-5'i bloke eden ve IL-5'in reseptörüne bağlanmasını önleyen insanlaştırılmış glikozile edilmemiş bir IgG1 antikorudur. İlk çalışmalar, polianjitis (EGPA) idiyopatik hipereozinofilik sendrom ve eozinofilik granülomatoz, astımın başka hastalıklarda mepolizumab uygulanmasını incelenmiştir ve OCS kullanımında önemli bir azalma sağladığı ve hastalığın daha iyi kontrol edildiğini göstermiştir (163).

EGPA'daki mepolizumab dozu, astım için 100 mg yerine 300 mg'dır. Mepolizumab solunum fonksiyon parametrelerinin (bronşiyal aşırı duyarlılık, $FEV_{1)}$ iyileştirilmesi açısından etkisiz olduğu için astımla ilgili erken

çalışmalar beklenen sonuçlara ulaşılamamıştır. Bununla birlikte, kan eozinofillerine ve astım şiddetine göre uygun şekilde sınıflandırılmadıkları ve seçilmedikleri için, hastaların seçiminde bir önyargı varlığının altını çizen birkaç çalışma da bulunmaktadır.

DREAM, MENSA ve SIRIUS tescilli randomize klinik deneyleri (RCT'ler), bu ilacın, kan eozinofilleri >300 hücre/μL olan şiddetli astımı olan hastalarda önemli bir steroid koruyucu etki ile astım kontrolünü önemli ölçüde iyileştirme yeteneğini göstermiştir (169).

DREAM ve MENSA RCT'lerinin bir *post hoc* analizi, başlangıçtaki kan eozinofil sayısının, mepolizumab klinik etkinliğinin bir biyobelirteç öngörüsünü temsil ettiğini göstermiştir (169). Araştırmacılar başlangıçta 150 hücre/μL veya daha fazla sayıdaki hastalarda alevlenme oranında klinik olarak anlamlı azalmaları vurgulamışlardır. Özellikle bu biyobelirteç, spesifik olmasa da özellikle mepolizumab ile önemli klinik iyileşme sağlama olasılığı yüksek olanlar için daha iyi hasta seçimine yol açabilmektedir. İlaveten, ilaç, COSMOS çalışmasında vurgulandığı gibi mükemmel bir güvenlik profili ve uzun süreli ve stabil bir etki göstermiştir (171).

Bir başka anti-IL-5, IL-5 için yüksek afiniteye sahip insanlaştırılmış bir IgG4k mAb olan reslizumabdır. Bu mAb, kontrolsüz eozinofilik astımı ve kan eozinofil seviyesi >400 hücre/μL olan hastalarda, balgam eozinofil sayısında anlamlı bir azalma, QoL, FEV1'de iyileşme ve alevlenme oranında azalma göstermektedir (172).

İki özdeş temel çalışmanın (Çalışmalar 3082 ve 3083) bir *post hoc* analizi, astımlı, nazal polipozlu kronik sinüzitli (CSwNP) ve reslizumab ile tedavi edilen yüksek kan eozinofili düzeyindeki (400 hücre/μL) hastaların %54'lük genel bir azalmaya kıyasla yıllık alevlenme oranını %83 oranında azalttığını göstermiştir. Bu veriler, yüksek eozinofili düzeyleri ve CSwNP'si olan hastalarda anti-IL-5 tedavisinin önemli bir klinik yararını doğrulamaktadır. Açık etiketli bir uzatma denemesinde, 1051 hastaya 2 yıla kadar intravenöz (IV) 3,0 mg/kg reslizumab verilmiştir. Bunun sonucunda akciğer fonksiyonu iyileştirmeleri ve astım kontrolü açısından iyi bir güvenlik profili ve uzun vadeli

etkililiği devam ettiği gözlemlenmiştir (173). Bu sonuçlar, anti-IL-5 mAb'lerde uzun vadeli güvenlik ve etkinlik kanıtlarını güçlendirmiştir.

Bu ilacın pratik bir sınırlaması, venöz erişimin ve 20-50 dakikanın üzerinde infüzyonun varlığıdır. Halihazırda, yukarıda belirtilen uygulama yolu ve dozajı, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan tek yöntemdir. Bununla birlikte son veriler ağırlık ayarlı bir dozajın, özellikle aşırı kilolu veya obez hastalarda potansiyel bir katma değeri temsil ettiğini göstermiştir.

Benralizumab, epitopu IL-5 reseptörünün a-alt birimine bağlayan bir IgA1 mAb'dir. Antikor aracılı hücre sitotoksisitesinin (ADCC) indüksiyonuna dayalı olarak, diğer IL-5 antagonistlerine kıyasla tamamen farklı bir mekanizma yoluyla kan eozinofillerini ve bunların öncüllerini azaltmaktadır (174).

Benralizumabın sabit bölgesi (Fc) afukosile olup, mast hücrelerinin, bazofillerin ve doğal öldürücü hücrelerin yüzeyinde Fc-gamma III (FcIIRIIIa) reseptörü için daha yüksek bir afiniteye yol açmaktadır. Son olarak, eozinofiller ve bazofiller üzerinde ADCC'yi indüklemektedir. Sonuç, balgam ve dokulardaki eozinofillerin neredeyse tamamen tükenmesi (sırasıyla %90 ve %96) ve ayrıca kemik iliğinde ve kanda tam bir tükenme gerçekleşmektedir (175).

Şiddetli ve periferik eozinofilik astımı (eozinofiller >300 hücre/μL) olan hastaları içeren faz 1 ve 2 randomize kontrollü çalışmalarda, SC benralizumab, özellikle enflamatuvar aracıları azaltmanın yanı sıra kan eozinofillerinde önemli bir azalmaya neden olma açısından mükemmel sonuçlar göstermiştir. Ayrıca, diğer anti-IL-5 tedavilerinden farklı olarak, benralizumab, astım alevlenmeleri sırasında artış eğilimi gösteren dolaşımdaki IL-5 seviyelerinden bağımsız bir şekilde bu etklisini göstermektedir. İlaç ayrıca eozinofillerin derin tükenmesinden dolayı IL-3 ve GM-CSF gibi diğer sitokinlerin etkisine karşı duyarsızdır. Tüm bu bulgular, alevlenmelerin azaltılması ve ortalama OCS dozu açısından oldukça ümit verici sonuçlara yol açmıştır ve tek bir dozdan sonra halihazırda ortaya çıkan bir yanıt bulunmaktadır: İlaç, ilk üç doz için 4 haftada bir, daha sonra her 8 haftada bir uygulanır (176).

Benralizumab, epitopu IL-5 reseptörünün a-alt birimine bağlanan bir IgA1 mAb'dir. Antikor aracılı hücre sitotoksisitesinin (ADCC) indüksiyonuna dayalı olarak, diğer IL-5 antagonistlerine kıyasla tamamen farklı bir mekanizma yoluyla kan eozinofillerini ve bunların öncüllerini azaltmaktadır (175).

Benralizumabın sabit bölgesi (Fc) afukosile olup, mast hücrelerinin, bazofillerin ve doğal öldürücü hücrelerin yüzeyinde Fc-gamma III (FcIIRIIIa) reseptörü için daha yüksek bir afiniteye yol açar. Son olarak, eozinofiller ve bazofiller üzerinde ADCC'yi indükler. Sonuç, balgam ve dokulardaki eozinofillerin neredeyse tamamen tükenmesi (sırasıyla %90 ve %96) ve ayrıca kemik iliğinde ve kanda tam bir tükenme gerçekleşmektedir (174).

Şiddetli ve periferik eozinofilik astımı (eozinofiller >300 hücre/μL) olan hastaları içeren faz 1 ve 2 randomize kontrollü çalışmalarda, subkutan benralizumab, özellikle enflamatuvar aracıları azaltmanın yanı sıra kan eozinofillerinde önemli bir azalmaya neden olma açısından mükemmel sonuçlar göstermiştir (174).

ZONDA deneme alt çalışmasından elde edilen veriler, benralizumab tarafından indüklenen eozinofillerde diğer anti-IL-5 tedavilerinden daha fazla doku azalması göstermiştir. Ek olarak benralizumab bazlı ADCC'nin etkisi, mepolizumab ve IL-5 arasındaki bağışıklık kompleksi oluşumu probleminin üstesinden gelebilir; bu, bir IL-5 rezervuarı olarak hizmet edebilir ve böylece, bildirildiği gibi tedaviye kısmi bir yanıt (düşük doz) belirleyebilmektedir.

Benralizumabın FEV_1 içindeki iyileşme üzerindeki etkisi, SIROCCO ve CALIMA çalışmalarının *post hoc* analizinde vurgulandığı gibi sabit hava akımı obstrüksiyonu (FAO) ve obezitesi olan hastalarda bile belirgindir. Farklı seviyelerde olsa bile, birkaç çalışma, sırasıyla benralizumab ve mepolizumab üzerindeki ZONDA ve SIRIUS RCT'lerinden elde edilen verileri karşılaştırırken kanıtlandığı gibi mAB'lerin steroid koruyucu etkisi üzerindeki yararına dair kanıtlar sağlamıştır:

- İlki, iki benralizumab dozlama rejiminin (her 4 haftada bir veya her 8 haftada bir subkutan olarak uygulanan 30 mg- ilk üç dozun 4 haftada bir uygulandığı) medyan son oral glukokortikoid dozlarını

başlangıca göre %75 oranında düşürdüğünü göstermiştir. Plasebo grubunda oral glukokortikoid dozlarında %25'lik bir azalma ($p<0.001$ her iki karşılaştırma için) sağlamıştır.

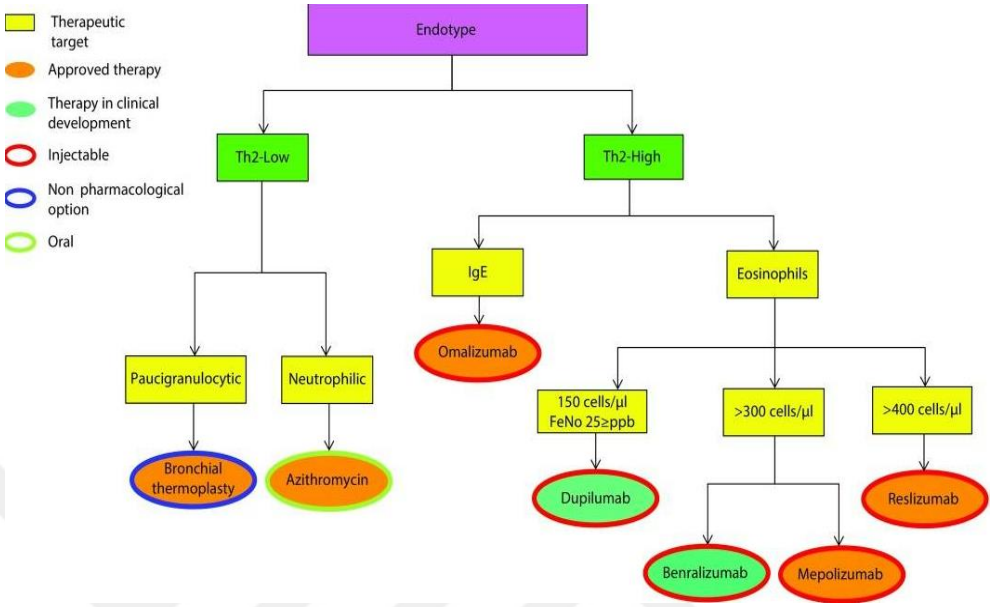
- Glukokortikoid dozunda başlangıca göre medyan düşüş yüzdesinin mepolizumab grubunda (20 hafta boyunca her 4 haftada bir 100 mg SC uygulandı) plasebo grubunda hiç azalma olmamasına kıyasla %50 olduğunu gösterdi (p = 0,007). Doğrudan karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulsa bile bu doğrudan rakibe kıyasla Benralizumabın daha büyük bir etkinliğini önerebilmektedir.

Ayrıca, önceden doldurulmuş şırınga ve her 8 haftada bir uygulama, uyum ve kullanılabilirlik açısından ilaç profilini güçlendirmektedir. Bu bulgulara ve klinik kanıtlara uygun olarak, benralizumaba yanıtı olumlu yönde etkileyen temel faktörler, daha yüksek OCS dozu, sık astım alevlenmeleri, nazal polipoz ve öngörülen %65'ten az zorlu vital kapasitedir (FVC) (177).

Benralizumab tarafından indüklenen eozinofillerin sürekli doku tükenmesi, tümörler, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların teorik riskiyle ilgili bazı endişeleri artırabilmektedir. Bununla birlikte, birkaç veri, memelilerde eozinofil yokluğunun herhangi bir patoloji ile ilişkili olmadığını doğrulamıştır. Eozinofil eksikliği olan farelerin herhangi bir karakteristik sendrom veya küresel sağlık sorunları göstermediği gözlemi, eozinofilin memeli sağlığını korumada olağan laboratuvar koşulları altında kritik bir rol oynamadığını kuvvetle desteklemektedir. Karşı tarafta, nötrofil eksikliği tipik olarak daha sık görülen bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir. Mevcut veriler, mevcut anti-eozinofil tedavilerinin güvenli olduğunu göstermektedir ancak bunların güvenilirliğini doğrulamak için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Omalizumab ve anti-IL-5 arasında örtüşen hedef popülasyon olasılığı, vakaların %37'sine kadar gösterilen, kritik bir konudur. Bu nedenle, iki seçeneğin her birinin yanıt veren profilini anlamak ve şimdiye kadar kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalar olmamasına rağmen, potansiyel adayları bir tedavi değişikliği için belirlemek çok önemlidir. Meta analiz verileri, omalizumab ve mepolizumabın etkinliğinin klinik sonuçlar açısından benzer

olduğunu göstermektedir. Ne yazık ki, seçim kriterlerinin heterojenliği ve özellikle tedavi yanıtını öngören biyobelirteçlerin olmaması, tedavi seçimini zor bir görev haline getirmektedir.



Şekil 6. Doğru terapötik seçim için hizmet veren şiddetli astım endotipi. IgE, immünoglobulin E; Th2, T yardımcı 2.

Kaynak: (160).

Daha önce omalizumab ile tedavi edilen şiddetli eozinofilik astımı olan hastalarda mepolizumabın etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir *post hoc* analizi, yüksek IgE seviyeleri ve atopi varlığının anti-IL-5'in etkinliğini ne kadar azaltmadığını göstermiştir (178). Şiddetli eozinofilik astımı olan hastalar, omalizumabın önceki kullanımına bakılmaksızın mepolizumaba olumlu yanıt vermiş, böylece potansiyel olarak etkili bir müdahale olarak anti-IgE ve anti-IL-5 arasındaki geçişi desteklemiştir.

IL-4 ve IL-13'ü Bloke Etme: Dupilumab'ın Rolü

IL-4 ve IL-13 için ortak bir reseptör olan IL-4Ra'yı ve ortak bir yolu paylaşan pleiotropik Th2 sitokinleridir. Dupilumab, IL-4 reseptörünün IL-4'a alt birimi ile etkileşimi yoluyla bu iki sitokinin proinflamatuar etkisini inhibe eden yeni bir mAb'dir. 100 ile 300 mg arasında değişen dozlarda sc uygulanan dupilumabı araştıran son çalışmalar, alevlenme oranında önemli bir düşüş,

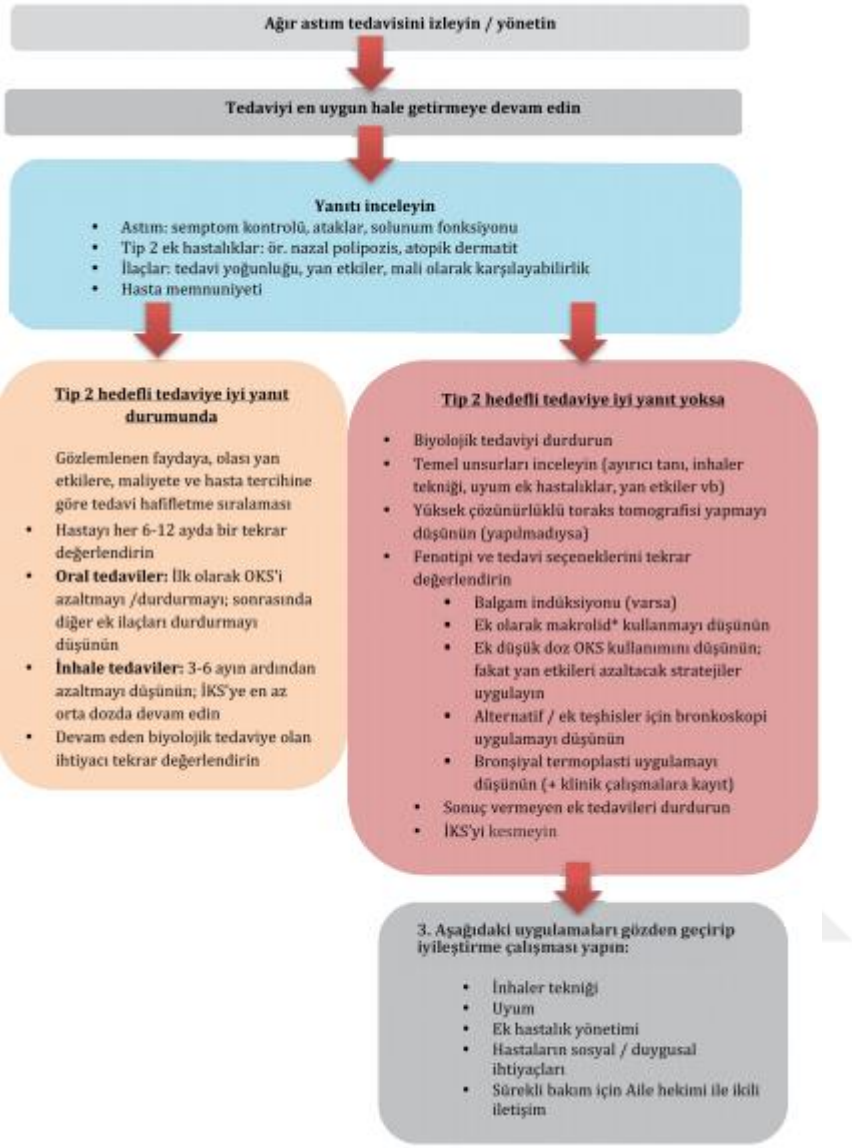
astım semptomlarında ve pulmoner fonksiyonda bir iyileşme göstermiştir (179).

Eozinofil sayısında (± 300 hücre/μL) değişiklik olmaksızın Th2 lenfositlerinin (TARC seviyeleri, eotaxin-3, FeNo) aktivitesiyle ilişkili enflamatuvar biyobelirteçlerde bir azalma da fark edilmiştir.

Çok yeni bir faz 3 RCT (serbest astım girişimi), dupilumabın en büyük etkinliğinin, tip 2 profiline sahip hastalarda (hücre başına ≥150 başlangıçta kan eozinofil sayısı ve başlangıç FeNO ≥ 25 ppb) gözlendiğini göstermiştir. Kan eozinofil sayısı> 300 hücre/μL olan hastalar arasında, dupilumab ile tedavi, plasebo grubuna kıyasla şiddetli alevlenme oranında %65,8'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır. Başka bir çalışmada (özgürlük astımı araştırması), glukokortikoid dozunun azalması dupilumab grubunda %70,1 iken, plasebo grubunda %41,9'du. Bu mAb ile tedavi FEV_1 0.22 L bir artış ile ağır alevlenme oranında bir %59 azalma ile sonuçlanmıştır (180).

2.5.3. Ağır Astımda Fenotipik Tedavi Başlanmış Olguların İzlem Süreci ve İlkeleri

Ağır astıma ilişkin yukarıda belirtilen fenotipler ve endotiplere uygun bir şekilde incelemeler gerçekleştirilirken hastanın geçmişi dikkate alınarak aşağıda verilen tedavi süreci izlenmektedir.



Şekil 7. Tedavi İzlem Süreci

Kaynak: (62).

Yukarıda gösterilen izlem süreçlerinde öncelikli olarak hekimin farkındalığının çok önemli olduğunun vurgulanması gerekmektedir. Ağır astımın fenotipi ve endotipine bağlı olarak izlenen tedavi sürecinde alınan yanıtlar ve ulaşılamayan sonuçlar eşliğinde hareket edildiği takdirde izlem doğru bir şekilde gerçekleştirilmiş olacaktır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma etik kurul onayı (30.12.2020 tarihli 20.478.486 sayılı) Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik kurul komisyonundan alınarak yapılmıştır.

3.1. Araştırmanın Modeli

Hekimlerin ağır astım hastalığı hakkında farkındalık düzeylerinin değerlendirmesine yönelik araştırmaya uygun betimsel nitelikte ilişkisel tarama modeli kullanılmıştır. Tarama (Survey) araştırması, bir grubun belirli özelliklerini belirlemek için elde edilen verilerin toplanmasını amaçlamaktadır.

Geçmişte veya mevcut bir durumu haliyle tanımlamayı amaçlayan araştırma yaklaşımı tarama modelleridir. İlişkisel tarama modelleri ise iki veya daha çok değişkenle arasında değişimin olup olmadığını ve miktarını belirlemeye çalışan araştırma modelleridir.

3.2. Evren ve Örneklem

Araştırmanın çalışma evrenini, Manisa ilinde yaşamakta olan Pratisyen hekimler, Acil Tıp hekimleri, Dahiliye hekimleri, Göğüs hekimleri tarafından oluşturmaktadır. Evreni temsil edebilmesi için örneklem sayısı ise seçkisiz olmayan örneklem ile belirlenmesi uygun görülmüştür.

3.3. Veri Toplama Araçları

Veriler, araştırmanın değişkenlerine ilişkin ölçek maddeleri ve araştırmaya katılan katılımcılarla ilgili soruları içeren anket yoluyla toplanmıştır. Araştırmada kullanılan anket 2 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde, katılımcıların demografik bilgilerine ilişkin sorular yer almaktadır.

İkinci bölümde hekimlerin astım alt tipi olan şiddetli astım konusunda farkındalık ve bilgi düzeylerini belirlemeye yönelik sorulara yer verilmiştir.

3.4. Verilerin Toplanması

Manisa İl'inde bulunan ve örnekleme giren katılımcıların 21'ine yüz yüze anket yapılarak çalışma sağlanmakta, 253 kişiye ise online anket gönderilmiştir.

Ölçekler, 05.01.2021-05.04.2021 tarihleri arasında dağıtılmış ve toplanmıştır. Anketler katılımcılara dağıtılırken katılımcıların uygunlukları ve rahat bir şekilde doldurabilmeleri dikkate alınarak dağıtılmıştır.

3.5. Araştırmada Verilerin Analizi

Elde edilen veri toplama aracı, örnekleme giren bireyler tarafından uygulanmıştır. Hekimlerin ağır astım hastalığı hakkında farkındalık düzeylerinin değerlendirmesine yönelik yapılan bu çalışmadan elde edilen veriler bağımlı ve bağımsız değişkenler dikkate alınarak, bilgisayar ortamında SPSS 15. 0 (Statistical package for the Social Sciences) kullanılarak analiz edilmiştir.

Demografik değişkenlere göre dağılımların belirlenmesi amacıyla frekans (f) ve yüzdeler (%) hesaplanmıştır. Ölçeklerin boyutlarına ait madde toplamları ve ortalamaları bulunmuştur. Ortalamalar ve standart sapmalar hesaplanmıştır. Hekimlerin ağır astım hastalığı hakkında farkındalık düzeylerinin değerlendirmesine belirlemek amacıyla student ve kikare analizleri yapılmıştır.

IV. BULGULAR

Tablo 5. Araştırma Grubunun Uzmanlık Alanları, Akademik Dereceleri ve Çalışmakta Oldukları Kurumlara İlişkin Dağılımları

Toplam çalışma yılı	N	%
1-4 yıl	44	38,6
5-8 yıl	18	15,8
9-12 yıl	15	13,2
13-16 yıl	5	4,4
17-20 yıl	4	3,5
21-24 yıl	3	2,6
25 yıl ve üzeri	25	21,9
Toplam	114	100,0
Uzmanlık alanınız		
Acil	18	15,8
Aile Hekimliği	15	13,2
Diğer	7	6,1
Göğüs Hastalıkları	19	16,7
İç Hastalıkları	55	48,2
Toplam	114	100,0
Akademik dereceniz		
Doçent	1	0,9
Pratisyen	21	18,4
Profesör	9	7,9
Uzman	36	31,6

Uzmanlık Öğrencisi (Araştırma Görevlisi)	**42**	**36,8**
Yardımcı Doçent	5	4,4
Toplam	114	100,0
Çalışmakta olduğunuz sağlık kurumu		
Aile Sağlığı Merkezi	14	12,3
Devlet Hastanesi	29	25,4
Eğitim Araştırma Hastanesi	3	2,6
Özel Hastane	4	3,5
Üniversite Hastanesi	64	56,1
Toplam	114	100,0

Tablo 5'te belirtildiği üzeri çalışmaya dâhil edilen katılımcıların çalışma yılları 44'ünün (%38,6) 1-4 yıl arası, 18'inin (%15,8) 5-8 yıl arası, 15'inin (%13,2) 9-12 yıl arası, 5'inin (%4,4) 13-16 yıl arası, 4'ünün (%3,5) 17-20 yıl arası, 25'inin (%21,9) ise 21-24 yıl arasıdır. Çalışmanın sonucunda bireylerin çalışma yılları çoğunlukla 1-4 yıl arasındadır. Araştırmaya dâhil edilen bireylerin uzmanlık alanları 18'inin (%15,8) acil, 15'inin (%13,2) aile hekimliği, 7'sinin (%6,1) diğer, 19'unun (%16,7) göğüs hastalıkları, 55'inin (%48,2) iç hastalıklarıdır. Çalışmanın çoğunluğunda uzmanlık alanları iç hastalıkları olan hekimler bulunmaktadır. Katılımcıların uzmanlık dereceleri 1'inin (%0,9) doçent, 21'i (%18,4) pratisyen, 9'u (%7,9) profesör, 36'sı (%31,6) uzman, 42'si (%36,8) uzmanlık öğrencisi (araştırma görevlisi) 5'i (%4,4) ise yardımcı doçenttir. Çalışmaya katılan katılımcıların çalışmakta oldukları sağlık kurumları 14'ünün (%12,3) aile sağlığı merkezi, 29'u (%25,4) devlet hastanesi, 3'ü (%2,96) eğitim araştırma hastanesi, 4'ü (%3,5) özel hastane, 64'ü (%56,1) ise özel hastanede çalışmaktadır. Çalışmanın çoğunluğunu üniversite hastanesinde çalışan katılımcılar oluşturmaktadır.

Tablo 6. Grubun Astım Tedavisi Tecrübesi ve Güven Düzeylerine İlişkin Dağılımları

Günlük pratiklerinde astım tedavisi düzenleme durumları	N	%
Evet	59	51,8
Hayır	55	48,2
Toplam	114	100,0
Astım sınıflandırmasında '' Ağır Astım '' diye bir grup olduğunu duydunuz mu?		
Duymadım ama ankete devam etmek istiyorum.	9	7,9
Evet	102	89,5
Hayır	3	2,6
Toplam	114	100,0
Ağır astım yönetme konusunda kendinize ne derecede güveniyorsunuz?		
Hiç	17	15,5
Çok az	24	21,8
Orta	39	35,5
İyi	17	15,5
Çok iyi	13	11,8
Toplam	110	100,0

Tablo 6'da belirtildiği üzeri günlük pratiklerinde astım tedavisi düzenleyenlerin oranı %51,8'dir. Katılımcıların 3'ü ağır astım grubunu bilmediğini 9'u ise hiç duymadığını ifade etmiştir (%10,5). Günlük pratiğinde astım tedavisini en az iç hastalıkları uzmanları (%21,8), aile hekimleri (%60) düzenlemektedir. Araştırma grubunda eğitim araştırma grubunda çalışanların hiçbiri astım tedavisi uygulamıyordu. Üniversite hastanesinden katılımcıların da üçünden biri tedavi uygulamadığını ifade etmiştir. Meslekte çalışma yılı arttıkça tedavi düzenleme artmıştır ama ilişki anlamlı değildir. Astım tedavisi

istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde en sık pratisyen ve uzman hekimler uygulamaktadır (p<0,000).

Tablo 7. Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Günlük Pratiğinde Astım Tedavisi Düzenleyenlere İlişkin Sonuçlar

	Evet		Hayır		Toplam	**Tdeğeri**	**Pdeğeri**
Uzmanlık alanı	**N**	**%**	**N**	**%**			
Acil	16	88,9	2	11,1	18		
Aile Hekimliği	9	60,0	6	40,0	15		
Diğer	3	42,9	4	57,1	7	48,023[a]	0,000
Göğüs Hastalıkları	19	100,0	0	0,0	19		
İç Hastalıkları	12	21,8	43	78,2	55		
Toplam	59	51,8	55	48,2	114		
Çalışma yeri							
Aile Sağlığı Merkezi	10	71,4	4	28,6	14		
Devlet Hastanesi	24	82,8	5	17,2	29		
Eğitim Araştırma Hastanesi	0	0,0	3	100,0	3	29,478[a]	0,000
Özel Hastane	4	100,0	0	0,0	4		
Üniversite Hastanesi	21	32,8	43	67,2	64		
Toplam	59	51,8	55	48,2	114		
Meslekte çalışma yılı							
1-7 yıl	26	43,3	34	56,7	60		
8-14 yıl	11	55,0	9	45,0	20	4,073[a]	0,131
15 yıl ve üzeri	22	64,7	12	35,3	34		
Toplam	59	51,8	55	48,2	114		

Akademik dereceniz							
Pratisyen	18	85,7	3	14,3	21	21,140	0,000
Uzman	23	63,9	13	36,1	36		
Öğretim üyesi	5	33,3	10	66,7	15		
Uzmanlık öğrenci	13	31,0	29	69,0	42		
Toplam	59	51,8	55	48,2	114		

Araştırmaya dâhil edilen katılımcıların günlük pratiğinde astım tedavisi düzenleyenlerde uzmanlık alanı ile arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan bu analizde sonucunda aralarında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,000).

Katılımcıların günlük pratiğinde astım tedavisi düzenleyenlerde çalışma yerleri ile arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan bu analizde sonucunda aralarında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,000).

Katılımcıların günlük pratiğinde astım tedavisi düzenleyenlerde meslekteki çalışma yılları ile arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan bu analizde sonucunda aralarında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Katılımcıların günlük pratiğinde astım tedavisi düzenleyenlerde akademik dereceleri ile arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan bu analizde sonucunda aralarında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,000).

Tablo 8. Katılımcıların Tedavisi Zor Astım ve Kontrolsüz Astıma Verdikleri Cevaplara İlişkin Dağılımları

Tedavisi zor astım için aşağıdaki doğru olan şıkları işaretleyiniz	**N**	**%**
4. ve 5. Basamak tedavisine rağmen kontrolsüz astım demektir	106	67,9
Ağır astım alt grubudur	29	18,6
Zor hasta demektir	21	13,5
Toplam	156	100
Kontrolsüz astım diyebilmek için ne gereklidir?		
Kötü semptom kontrolü ya da sık alevlenmeden herhangi biri yeterli	88	64,2
Kötü semptom kontrolü	24	17,5
Sık alevlenme	25	18,2
Toplam	137	100

Ağır astımın tedavisi zor astım alt grubu olduğunu grubun %18,6'sı, 4. ve 5. Basamak tedavisine rağmen kontrolsüz astım demek olduğunu ifade edenlerin oranı ise %67,9'dur.

Gruba ağır astımın özellikleriyle ilgili bazı önermeler sunulmuş ve doğru ya da yanlış olarak yanıtlamaları istenmiştir. Tablo 8'de önermelere verdikleri yanıtlar değerlendirilmiş ve sunulmuştur.

Tablo 9. Ağır Astımın Özellikleriyle İlgili Bazı Önermelerle İlgili Bilgi Düzeylerine İlişkin Dağılımları

	Yanlış		**Doğru**		**Toplam**
	N	%	N	%	
Ağır astımın hastalarının yaklaşık yarısı enflamatuvar fenotipi Tip 2 inflamasyon dışıdır	66	57,9	48	42,1	114
Tip 2 inflamasyon nötrofiller ile karakterizedir	33	28,9	81	71,1	114
Ağır astımda Tip 2 inflamasyon oral kortikosteroid cevap verebilir	53	46,5	61	53,5	114
Astım tedavisinde oral kortikosteroid ile kontrol altına almak güvenilir bir seçenektir.	29	25,4	85	74,6	114
Astımın klinik olarak alerji kaynaklı olması Tip 2 enflamasyona yönlendirir.	48	42,1	66	57,9	114

Ağır astım hastalarının yaklaşık yarısı enflamatuvar fenotipi Tip 2 inflamasyon dışıdır ifadesini grubun sadece %42,1'i doğru olarak yanıtlamıştır. Tip 2 enflamasyonun nötrofiller ile karakterize olduğunu düşünenlerin oranı %28,9'dur. "Ağır astımda Tip 2 inflamasyon oral kortikosteroid cevap verebilir" önermesini grubun yarıya yakını yanlış yanıtlamıştır.

Tablo 10. Katılımcıların Oral Kortikosteroidin Yan Etkilerini Duyup Duymamalarına İlişkin Dağılımları

	Biliyor		**Bilmiyor**		**Toplam**
	N	%	N	%	
Glisemik regülasyonun bozulması	110	99,1	1	0,9	111
Peptik ülser riski	104	93,7	7	6,3	111
Osteoporoz	106	95,5	5	4,5	111
Myopati	77	69,4	34	30,6	111
Hipertansiyon	92	82,9	19	17,1	111
Ruh hali değişiklikleri	61	55,0	50	45,0	111
Yara iyileşmesi gecikmesi	100	90,1	11	9,9	111

En sık bilinen üç oral kortikosteroid yan etkisi glisemik regülasyonun bozulması" (%99,1); osteoporoz (%95,5) ve peptik ülser riskidir (%93,7). Ruh hali değişikliklerini grubun yarıya yakın bilmiyordu. Myopatiyi bilenlerin oranı

ise (%69,4). 65 kişi (%57) oral kortikosteroidin yan etkilerinin yedisini de biliyordu.

Tablo 11. Katılımcıların Astım Kontrolünde Sorguladıkları Başlıklara İlişkin Dağılımları

	Sormuyor		**Soruyor**		**Toplam**
	N	%	N	%	
Hastayı “iyi misin?” diye sorgulayarak anlamaya çalışırım	82	73,9	29	26,1	111
Haftada ikiden fazla gündüz semptomu yaşıyor mu diye sorarım	28	25,2	83	74,8	111
Astım nedeniyle gece uyanıyor mu diye sorarım	18	16,2	93	83,8	111
Haftada ikiden fazla kısa etkili beta 2 agonist kullanımı oluyor mu diye sorgularım	24	21,6	87	78,4	111
Astım nedeniyle aktivitede kısıtlaması yaşıyor mu diye sorarım	20	18,0	91	82,0	111
Astım kontrol testini uygularım	65	58,6	46	41,4	111

Hekimlerin %83,8’i hastalarına astım nedeniyle gece uyanıyor mu, %82’si astım nedeniyle aktivitede kısıtlaması yaşıyor mu, %78,4’ü haftada ikiden fazla kısa etkili beta 2 agonist kullanımı oluyor mu diye hastalarını sorguladıklarını belirtmişlerdir. 14 hekim tüm başlıkları kullandığını belirtmiştir.

Yukarıdaki tüm başlıkların tamamını kimlerin uyguladığını anlamak için yapılan analizlerde uzmanlık alanı, çalışma yeri, çalışma süresi arasında anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte çalışma yılı 15 ve üzeri olanlar (%97,1), pratisyen hekimler (%95,2) ve öğretim üyeleri (%93,3), uzmanlığı aile hekimliği olan ve aile hekimliği merkezlerinde çalışanların tamamının astım kontrolünü daha iyi yaptığı görülmüştür.

Tablo 12. Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Astım Kontrolünde Hastaya Tüm Başlıkları Sorgulamalarına İlişkin Sonuçlar

	Evet		Hayır		Toplam	**Tdeğeri**	**Pdeğeri**
Çalışma yılı	**N**	**%**	**N**	**%**	60		
1-7 yıl	51	85,0	9	15,0	20		
8-14 yıl	16	80,0	4	20,0	34	4,271	0,118
15 ve üzeri	33	97,1	1	2,9	114		
Toplam	100	87,7	14	12,3			
Akademik derece							
Pratisyen	20	95,2	1	4,8	21		
Uzman	32	88,9	4	11,1	36		
Öğretim üyesi	15	93,3	1	6,7	15	3,372[a]	0,338
Uzmanlık öğrencisi	34	81,0	8	19,0	42		
Toplam	100	87,7	14	12,3	114		
Uzmanlık alanı							
Acil	16	88,9	2	11,1	18		
Aile Hekimliği	15	100,0	0	0,0	15		
Diğer	7	100,0	0	0,0	7	4,722[a]	0,317
Göğüs Hastalıkları	15	78,9	4	21,1	19		
İç Hastalıkları	47	85,5	8	14,5	55		
Toplam	100	87,7	14	12,3	114		
Çalışma yeri							
Aile Sağlığı Merkezi	14	100,0	0	0,0	14		
Devlet Hastanesi	27	93,1	2	6,9	29		
Eğitim Araştırma Hastanesi	3	100,0	0	0,0	3	6,207[a]	0,184
Özel Hastane	4	100,0	0	0,0	4		
Üniversite Hastanesi	52	81,3	12	18,8	64		
Toplam	100	87,7	14	12,3	114		

Hekimlerin %58,6'sı ağır astım ile tedavisi zor astım arasındaki farkı bilmediğini ifade etmiştir.

Tablo 13. Katılımcıların Ağır ve Zor Astım Arasındaki Farkı Bilip Bilmemelerine İlişkin Dağılımları

"Ağır Astım'' ile ''Tedavisi zor Astım'' arasındaki farkı biliyor musunuz?	**N**	**%**
Evet	46	41,4
Hayır	65	58,6
Toplam	111	100,0

Tablo 13'te gösterildiği üzere çalışmaya dâhil edilen katılımcıların 46'sı (%41,4) ağır astım ile tedavisi zor astım arasındaki farkı bilmekte, 65'i (%58,6) ise bilmemektedir. Araştırmanın çoğunluğunda ağır astım ve tedavisi zor astım arasındaki farkı bilmeyen katılımcılar bulunmaktadır.

Tablo 14. Katılımcıların Şiddetli Astım Konusundaki Görüşlerine İlişkin Dağılımları

Her tedavisi zor astım şiddetli astım demektir	N	%
Doğru	11	10,0
Yanlış	99	90,0
Toplam	110	100,0

Katılımcıların %90'ı her tedavisi zor astımın şiddetli astım demek olmadığını biliyordu.

Tablo 15. Katılımcıların Tedaviyi Zorlaştıran Nedenlerden Sorguladıkları Başlıklara İlişkin Dağılımları

	Sormuyor		Soruyor		Total
	N	%	N	%	
Astım konusunda hastanın bilgi durumu	17	15,3	94	84,7	111
İnhaler doğru kullanımı	7	6,3	104	93,7	111
Kısa etkili beta agonist aşırı kullanımı	35	31,5	76	68,5	111
Nazal polip varlığı	85	76,6	26	23,4	111
Alerjik rinit varlığı	32	28,8	79	71,2	111
Obezite varlığı	16	14,4	95	85,6	111
Kalp Yetmezliği varlığı	21	18,9	90	81,1	111
Analjezik intoleransı	64	57,7	47	42,3	111
Anksiyete, depresyon varlığı	38	34,2	73	65,8	111

Hekimlerin %93,7'si inhaler doğru kullanımını, %85,6'sı obezite varlığını, %84,7'si astım konusunda hastanın bilgi durumunu sorguladığını ifade etmiştir. Nazal polip varlığı (%23,4) en az sorgulanan başlıktır.

Tablo 16. Katılımcıların Mevcut Tedavisinde Kontrolsüz Astımı Olan Hastalarda Ne Yaptıklarına İlişkin Dağılımları

	N	%
Alerji immünoloji hekimine yönlendiririm	12	10,5
Bir üst basamak tedaviye geçerim	12	10,5
Göğüs hastalıkları hekimine yönlendiririm	42	36,8
Öncelikle tanıyı doğrularım	45	39,5
Toplam	114	100

Grubun %39,5'i kontrolsüz astımı olan hastanın tanısını doğrulayacağı, %36,8'i göğüs hastalıkları hekimine yönlendireceğini belirtmişlerdir.

Tablo 17. Hekimlerin Biyolojik Ajanlarla İlgili Bilgi Düzeylerine İlişkin Dağılımları

	Duymamış		Duymuş		Total
	N	%	N	%	
Omalizumab	33	29,7	78	70,3	111
Mepolizumab	73	65,8	38	34,2	111
Reslizumab	89	80,2	22	19,8	111
Benralizumab	86	77,5	25	22,5	111
Dupilumab	94	84,7	17	15,3	111
Tezepelumab	102	91,9	9	8,1	111
Herhangi birini	31	27,9	80	72,1	111

Hekimlerin %75,7'si astım tedavisinde biyolojik ajan tedavisi yapılabildiğini duyduğunu ifade etmiştir. %27,1'i hiçbir ajanı duymamıştı. En fazla bilinen ajan Omalizumab'tır (%70,3).

V. TARTIŞMA

5.1. Katılımcıların Sorulara Verdikleri Cevapların Yorumlanması

Çalışmamızda, dünyadaki yayılımı %1 ile %18 arasında değişkenlik gösteren (1), Türkiye'de ise %4,4 olarak (4) prevalansa sahip olan astım hastalığının yüzde olarak çok küçük bir bölümünü kapsayan fakat etkin ve doğru tedavi edilmediğinde morbidite ve mortalitesi yüksek olan, sağlık maliyetleri açısından topluma büyük bir yük oluşturan '' Ağır astım '' konusunda farkındalık yaratmak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza astım hastası ile karşılaşma ihtimali yüksek olan branş doktorlarına yer verilmiştir. Türkiye sağlık sistemine bakılacak olursa birinci basamakta görev yapmakta olan aile hekimleri; yaş, cinsiyet, hastalık ayrımı yapmaksızın, kayıtlı bireylere kişiye yönelik koruyucu hekimlik hizmetleri ve ilk basamak tedavi hizmetlerini sunabilen, sağlıkla ilgili her türlü soruna; ilk yaklaşımda bulunan ve gerekirse diğer dal uzmanlarına konsülte/refere eden, tıp fakültesi sonrası uzmanlık eğitimi almış olan hekimler tarafından sunulan sağlık hizmetlerinin bütününü kapsayan akademik disiplinle çalışan hekimlerdir (179). Bu bağlamda bakılacak olursa aile hekimleri astım hastasının teşhisinden, takibinden, atak/idame tedavisinden birçok alanda konuya dahil olmaktadır. Acil Tıp hekimleri ise astım atak tedavisi kısmında karşımıza çıkmaktadır. 2017 Yılı Ocak-Ekim dönemine ait sağlık bakanlığı verilerine göre bakanlığımıza bağlı hastanelerde toplam muayene sayısının (Diş muayenesi hariç, acil servis dâhil) 289.517.048 olduğu görülmüştür. Toplam acil servis muayene sayısı ise 84.545.429' dur. 2018 yılı sağlık bakanlığı verilerine bakıldığında hastane yatış oranları dağılımında %12,7 ile solunum sistemi hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Ana tanı gruplarına göre

hastanelerde yatan hastaların ortalama kalış günlerine bakıldığında ise 13,3 gün ile mental ve davranışsal bozukluklardan sonra 2. sırada 5,7 gün sayısı ile solunum sistemi hastalıkları yer almaktadır. Sağlık istatistikleri 2019 yıllığı verilerine bakıldığında anatomik ve terapötik kimyasal sınıflandırma sistemine göre satılan ilaç sayıları sindirim sistemi ve metabolizma grubunun (406,3 milyon kutu) altında 2. sırada solunum sistemi ilaçları (335 milyon kutu) yer almaktadır. Yine aynı 2019 verileri ilaç satış değerleri incelendiğinde solunum sistemi ilaçları 3.441,1 milyon TL ile 4. Sırada yer almaktadır. 1. Sırada ise 6.893,8 milyon TL ile Sindirim Sistemi ve metabolizma ilaçları bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Çelik ve ark. 118 astımlı hastanın doğrudan maliyetini 1465.7 $ olarak saptamıştır. Hastalığın evrelerine göre tedavi maliyetleri sırasıyla 172.5, 860.7, 1671.6 ve 3491.9 $ saptanmış olup, ilaç harcamaları ise tedavi maliyetinin %81'ini oluşturmuştur (182). Bu çalışmadan da anlaşılabileceği gibi astım hastalarının tedavi maliyetinin büyük bir kısmını ağır astım oluşturmaktadır. İsveç'de hastane bakım maliyeti KOAH'da astıma göre %70 daha fazla saptanırken, ilaç maliyeti astıma göre daha düşük bulunmuştur (182).

Çalışmaya katılan hekimlerimizin ''tedavisi zor astım'' konusunda bilgi düzeyini ölçmek için sorulan soruya ''4. ve 5. Basamak tedavisine rağmen kontrolsüz astım demektir'' şıkkını işaretleyen hekim oranı %67,9 ile yüksek saptanmıştır. Tedavisi zor astım hastasının zor hasta ya da ağır hasta olmadığını bu duruma yol açabilecek bazı durumların (tanı yanlışlığı, Tedavi uyumsuzluğu, İnhaler tekniğin iyi olmaması, Komorbid hastalıkların varlığı, Hastanın sigara içmesi, Çevresel, mesleki maruziyetin sürmesi) olduğu bu durumların ekarte edildikten sonra Ağır Astım ve/veya Zor hasta kavramlarına ulaşılabileceği GINA 2019 kılavuzunda da belirtilmiştir. Çalışmaya katılan hekimlerin %18,6'sı ağır astım alt grubuna tedavisi zor astımı almış bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak 4. ve 5. Basamak tedavi alan astım hastasını değerlendirirken hekimlerimizin yukarıda saymış olduğumuz

antiteleri değerlendirmediği bu durumları düzeltmeye çalışmadığını düşünebiliriz. Oysaki basit bir inhaler eğitimi verilmesi, komorbid hastalıkların düzeltilmesi, sigara bıraktırılması ile hastalığın kontrol altına alınabildiği görülmektedir. Bir başka görüş ise hekimlerimizin soruyu cevaplarken bu durumların gözden geçirildiğini düşünmeleri olabilir fakat kılavuzlar incelendiğinde Tedavisi zor astım/ ağır astım / zor hasta tanımlamalarının açık ve net bir şekilde yapıldığı görülmektedir. GINA 2019 kılavuzuna bakıldığında kontrolsüz astım diyebilmek için kötü semptom kontrolü veya sık alevlenmeden birini yeterli görürken yaptığımız anket çalışmasında her ikisini de işaretleyen hekimlerimiz %17,5 olarak saptanmıştır. Buradan yola çıkarak sık alevlenme göstermeyen fakat kötü semptom kontrolü olan örneğin semptomlar yüzünden aktivite kısıtlaması olan bir astım hastasında basamak tedavisi çıkmayı düşünmemek hastanın yaşam kalitesini düşürecek ve hastaneye yatışla sonlanan ağır atak geçirmesine yol açabilecektir. Aile hekimleri, Acil hekimleri özelinde bakacak olursak kontrolsüz astım hastasını en azından tanıyarak Göğüs hastalıkları veya İç hastalıkları bölümüne yönlendirerek hastaların uygun bir tedavi almasını sağlayabilecek bilgi donanımına sahip olması gerekmektedir.

Ağır astım fenotiplerini değerlendirmek amaçlı sorulan sorumuzun özellikle Ağır astım hastasını yönetecek ve tedavi edebilecek İç hastalıkları ve Göğüs hastalıkları hekimleri özelinde değerlendirmek daha uygun olacaktır. Ağır astım hastalarının Tip 2 inflamasyon mu Tip 2'den farklı mı diye fenotiplendirmek hastaların tedavisini belirlemede ilk basamaktır. Ağır astım hastalarının yaklaşık yarısının Tip 2 enflamatuvar fenotipte olduğu bilinmektedir, çalışmamıza katılan hekimlerin %42'si bu bilgiye sahip olduğu görülmüştür ancak Aile hekimleri ve Acil hekimleri bu bilgiler doğrultusunda tedavi yazma yönetme yetkisine sahip olmadığından onları bu bilgi açısından değerlendirmek çok uygun olmayacaktır. Göğüs hekimleri özelinde bakacak olursak bu oran %57'ye yükselmekle birlikte yarısına yakınının bu bilgiye sahip

olmadığını düşünürsek yeterli olmadığı kanaatindeyiz. Tip 2 enflamasyonun eozinofiller ile karakterize olduğu bilgisini unutan veya karıştıran hekimlerimizin %28,9 olduğu görülmüştür. Göğüs hastalıkları branşındaki hekimlerde ise bu oran %16'ya düşmüş olarak saptandı. Buradan yola çıkılarak kullanılmayan teorik bilgilerin hekimlerimiz tarafından da unutulması düşünülebilir. Tip 2 inflamasyon baskın Ağır astım hastasının oral kortikosteroid ile tedavi edilebileceği bilgisine sahip hekimlerimizin oranı %53 olarak saptanmıştır. Göğüs hastalıkları hekimleri arasında bakacak olursak bu oran %84'e yükselmiş olarak saptandı. OCS ile tedavi edilemeyeceğini düşünen hekimlerimizin ağır astım hastasının daha çok biyolojik tedavi gerektireceğini düşünmüş olabilir diye yorumlayabiliriz. Fakat bu hastaların OCS'ye yanıt verebildiği ancak OCS uzun süreli kullanımının yan etkilerinden dolayı kullanımının güvenilir olmadığı bilinmektedir. Bu noktada hekimlerimize yönlendirilen astım tedavisinin OCS ile kontrol altına almak güvenilir bir seçenektir önermesini incelemek uygun olacaktır. Güvenilir olacağını düşünen hekimlerimizin oranını %25 olarak saptadık. Göğüs hastalıkları hekimleri özelinde bakacak olursak bu oran %36,8 ile karşımıza çıkmaktadır. Bu cevabı işaretleyen Akademik derecesi yüksek olan Göğüs hastalıkları hekimlerimizi de göz önüne aldığımızda önermedeki ‘’güvenilir’’ kelimesinin gözden kaçırıldığını düşünmekteyiz. Hekimlerimizin OCS yan etkilerinin hangilerinin bilindiğini saptamak amacıyla oluşturulan soruya verdikleri cevaptan anlaşıldığı üzere glisemik regülasyonun bozulması, osteoporoz %100'e yakın bir oranla işaretlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak glisemik regülasyonun bozulmasının erken ortaya çıkması ve hastaların kan şeker ölçümlerinde fark etmesi hekimlerimizin farkındalığını artırmış olabileceği düşünülebilir. Sekonder osteoporoz nedenleri arasında sayılan kortikosteroid kullanımı %95,5 ile hekimlerimizin gözünden kaçmadığı görülmektedir. %55 ile en düşük işaretlenme oranına sahip Ruh hali değişiklikleri hekimlerimizin yarısının gözden kaçırdığını göstermektedir. Poliklinik şartlarında hastaların primer

hastalığına yönelik olarak sorgulanması bütüncül olarak değerlendirilememesi bu düşük oranı açıklayabilir.

Astım hastalarının kontrolsüz olup olmadığı tedavi planı açısından büyük öneme sahiptir. Birinci basamakta çalışmakta olan Aile hekimlerinin kontrolsüz astım hastasını tanıması tedavi planı değiştirmesine ve/veya bir üst merkeze sevk etmesine böylelikle hastanın yaşam standartlarının düzelmesine faydası dokunacaktır. GINA 2019 kılavuzuna göre astım tedavisinin değerlendirilmesinde semptom sıklığı, rahatlatıcı kullanımı, astım yüzünden gece uyanmaları, aktivite kısıtlanması, önceki muayeneden bu yana yaşanan ataklar ve bunların nasıl tedavi edildiği, ilaç yan etkileri, inhaler tekniği ve adherans, solunum fonksiyonu, hasta memnuniyeti ve endişeler başlıkları altında toplanmıştır. Katılımcıların astım kontrolünde sorguladıkları başlıkları değerlendirmek için yönelttiğimiz soruya ‘’Astım nedeniyle gece uyanıyor mu diye sorarım’’ (84,8) ve ‘’ Astım nedeniyle aktivite kısıtlaması yaşıyor mu diye sorarım’’ cevabı (%82) ile en çok sorgulanan başlıklar olarak saptanmıştır. ‘’ Haftada ikiden fazla kısa etkili beta 2 agonist kullanımı oluyor mu diye sorgularım ‘’ ve ‘’ Haftada ikiden fazla gündüz semptomu yaşıyor mu diye sorarım ‘’ başlıkları 78,4 ve 74,8 ile büyük çoğunluk tarafından uygulandığı görülmektedir. Bu soruda ilgi çekici olarak ‘’ Hastayı ‘’ iyi misin ^^ diye sorgulayarak anlamaya çalışırım ‘’ önermesi %26 ile en düşük oranda saptanmıştır. Oysaki GINA rehberine göre hasta memnuniyeti ve endişeleri tedavi yanıtı ve hastalık kontrolünde gözden geçirilmesi gereken başlık olarak geçmektedir. Hekimlerimizin bu soruyu pas geçmesi hastanın kendini ifade edemeyeceği düşüncesinden kaynaklanabileceği gibi, kontrolsüz astım tanı kriterinde hastanın kendini iyi hissetmesi gibi bir başlık olmamasından kaynaklanmış olabilir. Ülkemizde 2019 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye geneli okuma yazma bilme durumu (15 yaş ve üstü) yüzde 95,91 olarak bildirilmesine rağmen hastaların okuma hızı, yaşları ve poliklinikte bakılması gereken hasta sayısı göz önüne alındığında anket formatında

oluşturulan testlerin çok kullanılmadığı düşünmekteyiz. Bu formatta hazırlanan Astım Kontrol Testi (AKT), Astım Kontrol Ölçeği (ACQ), Astım tedavisi değerlendirme soru formu (ATAQ) gibi sorgu formları bulunmaktadır. Biz çalışmamızda en sık kullanılan 5 sorudan oluşan AKT'ni dahil ettik. Astım hastalarına AKT'ni uyguladığını ifade eden hekimlerin oranı %41,6 olarak saptandı. Hastayı iyi misin diye sorgulama seçeneğinden sonra en düşük işaretlenme oranına sahip 2. Şık olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan hekimlerin %58,6'sı ağır astım ile tedavisi zor astım arasındaki farkı bilmediğini ifade etmiştir. Çalışmamızda primer hedefimizin farkındalık yaratmak olduğu düşünülünce Her '' tedavisi zor astım '' hastasının '' Ağır Astım '' olarak kabul edilmemesi gerektiği öne çıkmaktadır. Bu iki antite arasındaki farkı çalışmaya katılan hekimlerin yarısı bilmediğini belirtse de aynı amaca yönelik oluşturulan bir diğer soruda katılımcıların %90'ı her tedavisi zor astımın ağır astım demek olmadığını bildiği sonucu çıkmıştır. Bu yüksek oranın sorunun soruluş biçiminden kaynaklandığı düşünülebilir. Her iki şekilde de düşünecek olursak hekimlerimizin bu konuda farkındalığı olmayan hekimlerin kafasında soru işareti oluşturabildiğimizi düşünmekteyiz.

Katılımcılara tedaviyi zorlaştıran nedenlerin hangilerini sorguladıklarını öğrenmek amacıyla yönlendirdiğimiz soruda Nazal polip varlığı %23,4 ile en az sorgulanan başlık, en az sorgulanan ikinci başlık ise %42,3 ile Analjezik intoleransı olarak saptandı. Astım fenotiplerinin içerisinde en iyi tanımlanan ve astım popülasyonun %50-60'ını oluşturan fenotip eozinofilik astımdır. Ağır eozinofilik non-alerjik astım ise sıklıkla kronik rinosinüzit ve Nazal Polipozis ile bazen de aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) duyarlılığı ile ilişkilidir (183). Analjezik intoleransı prevalansı normal popülasyonda %0,3-0.9, genel astımlı popülasyonda %2-23, hafif astımı olanlarda %2-10, ağır astımı olanlarda %20 civarında, ağır astımla birlikte nazal polipi olanlarda %78'e varan oranlarda, yalnızca nazal polipi olanlarda %14-22 ve kronik ürtikeri olanlarda %23-28 olarak bildirilmiştir (184-185). Tedaviyi zorlaştıran

nedenler arasında bu nedenle düşünülmesi ve akla gelmesi ve şüphe duyulması halinde alerji/immünoloji uzmanına yönlendirilmesi gerekmektedir. Diğer seçeneklere kıyasla daha az oranda görülmesi daha spesifik bir alana hitap etmesi bu şıkkın daha geri planda kalmasına yol açtığı söylenebilir. Anksiyete ve depresyon varlığı, Kısa etkili beta agonist aşırı kullanımı, Alerjik rinit varlığı diğerlerine oranla daha alt sıralarda kalmıştır. Alerjik rinit varlığı astım fenotiplendirilmesi ve bu amaca yönelik tedavilerle kolay tedavi edilebiliyor olması açısından önemli ve atlanmaması gereken bir diğer başlıktır. Diğer soru ve cevaplardan da anlaşılabileceği üzere hastaların ruhsal açıdan incelenmesi hep geri planda kalmaktadır bu durum bize hasta başına ayrılabilecek süre azlığını tekrar karşımıza çıkarmaktadır.

GINA 2019 astım kılavuzuna bakacak olursak Astım hastalığının kontrolsüz olduğuna karar verildiğinde her şeyden önce hasta gerçekten Astım hastası mı? buna karar vermek gerektiği belirtilmektedir. Herhangi bir aşamada Uzman Hekim'e yönlendirme seçeneğinin olduğunu hatırlatan kılavuz eğer tanıdan şüphemiz yok ve bir üst basamak tedaviye çıkabilecek yeterli bilgiye sahip isek çıkmamızı önermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda oluşturulan bir diğer soru olan '' Mevcut tedavisinde kontrolsüz astımı olan bir hastada '' ne yaparsınız sorusu hekimlerimize yönlendirilmiş olup tek bir şık işaretlenmesi istenmiştir. Seçenekler arasında Tanıyı doğrulamak, bir üst basamak tedaviye geçmek, Göğüs hastalıkları hekimine yönlendirmek, Alerji/immünoloji hekimine yönlendirmek mevcut idi. Tek bir doğru seçeneği olmayan bu soruda hekimlerimizin Astım tanısını doğrulamak seçeneğinin ön planda düşünülmesi gerektiği düşünmekteyiz. Bu seçeneği işaretleyen hekimlerimizin %39,5 oranı ile en yüksek orana sahip olduğu görülse de bu oranın daha yüksek olması gerektiği kanaatindeyiz. Astım tanısından şüphe duyulması durumunda bu konuda uzman olan Göğüs hastalıkları ve/veya Alerji/immünoloji hekimlerine yönlendirilmesi uygun olacaktır Çalışmamıza katılan hekimlerimizin %36,8'i Göğüs hastalıkları hekimine %10,5'i ise

Alerji/İmmünoloji hekimine yönlendirmeyi tercih ettiğini görmekteyiz. Anket çalışmasının Alerji ve İmmünoloji bölümünden yapılan bir tez çalışması olduğu bilgisine sahip olsalar da bu durum katılımcılarımızı çok yönlendirmemiş olduğunu görmekteyiz. Bir üst basamak tedaviye geçeceğini ifade eden hekimlerimizin oranı %10,5 olarak saptandı. Bu seçeneği işaretleyen hekimlerimizin tanıdan şüphe etmedikleri kanaatindeyiz.

Çalışmaya katılan hekimlerin %75,7'si astım tedavisinde biyolojik ajan tedavisi yapılabildiğini duyduğunu ifade etmiştir. Bu oranın %100 olması hekimlerimizi bu konuda bilgilendirmenin uygun olacağını düşünmekteyiz. Türkiye'de bu amaca yönelik SGK ödeme kapsamında olan iki ilaç mevcut olup '' Omalizumab'' ve ''Mepolizumab' 'tır. Hekimlerin en çok bildiği biyolojik ajan %70,3 oranla Omalizumab olarak saptandı. Mepolizumab ise %34,2 oran ile 2. Sırada yerini aldı. Omalizumab için ilk ruhsat tarihi 14.08.2006 olup Mepolizumab için 26.02.2019'dur kullanım alanının geniş olması ve daha eski bir ilaç olması hekimlerimizin adını duyma konusunda etkili olduğunu düşündürtmektedir. En az bilinen biyolojik ajan ise Tezepelumab olup katılımcılarımızın %8,1'i tarafından bilinmekte idi.

5.2.Katılımcıların Demografik Bilgileri ile Ağır Astım Hakkında Farkındalık Düzeylerine İlişkin Sonuçlar

Yapılan analizler sonucunda günlük pratiğinde astım tedavisini en az iç hastalıkları uzmanları (%21,8), aile hekimleri (%60) düzenlemektedir. Çalışmaya katılan Göğüs hekimlerinin ise tamamı (%100) astım tedavisi düzenlediğini belirtmiştir. Çalışmaya katılan İç hastalıkları hekimlerinin çoğunun Manisa ili merkezinde ve göğüs hastalıkları hekimi bulunan hastanelerde olduğu, iç hastalıkları branşının çok geniş spektrumda hasta baktığı düşünülür ise bir solunum sistemi hastalığı olan Astım hastalığını daha çok Göğüs hastalıkları hekimlerine yönlendirdiği düşünülebilir. İç hastalıkları branşı altında bu konuda daha çok spesifikleşmiş İmmünoloji/alerji bölümü hekimlerince takip ve tedavi edilmektedir. Ancak göğüs hastalıkları hekimi

bulunmayan küçük hastanelerde takip ve tedavinin İç hastalıkları hekimlerinden bekleneceği düşünülürse bu konuda farkındalık ve bilgi düzeylerinin artırılması gerekmektedir.

Yapılan analizler sonucunda katılımcıların günlük pratiğinde astım tedavisi düzenleyenlerde çalışma yerleri ile aralarında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Araştırma grubunda eğitim araştırma grubunda çalışanların hiçbiri astım tedavisi uygulamıyordu. Ancak çalışma yerleri ile astım tedavisi düzenlenme ilişkisinden çok katılımcıların uzmanlık alanlarına göre farklılık olduğunu düşünmekteyiz. Üniversite hastanesinden katılımcıların da üçünden biri tedavi uygulamadığını ifade etmiştir.

Yapılan analizler sonucunda katılımcıların Meslekte çalışma yılı arttıkça tedavi düzenleme oranı artmıştır ama ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yapılan analizler sonucunda katılımcıların günlük pratiğinde astım tedavisi düzenleyenlerde akademik dereceleri ile aralarında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Astım tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde en sık pratisyen ve uzman hekimler uygulamaktadır. ($P<0,000$). Akademik derecesi yüksek olan katılımcıların daha çok spesifikleşmiş İç hastalıkları yandallarında olması sonucu bu şekilde etkilediği düşünülebilir.

Katılımcıların astım kontrolünde tamamını kimlerin uyguladığını anlamak için yapılan analizlerde uzmanlık alanı, çalışma yeri, çalışma süresi arasında anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte çalışma yılı 15 ve üzeri olanlar (%97,1), pratisyen hekimler (%95,2) ve öğretim üyeleri (%93,3), uzmanlığı aile hekimliği olan ve aile hekimliği merkezlerinde çalışanların tamamının astım kontrolünü daha iyi yaptığı görülmüştür. Bu sonuçtan yola çıkarak birinci basamakta çalışan Aile hekimlerinin hasta başına ayırılabilecek zamanın daha fazla olması düşünülebilir. Bu eksikliğin sağlık sisteminde hastaya daha fazla zaman ayırılabileceği performans sisteminin bu konuda olumsuz sonuçlar oluşturabileceği kanaatindeyiz. Birinci basamak hekimlerinin bu konuda

özverili olarak çalışması uygun hastaların uzman hekime gerektiği anda yönlendirileceği düşünüldüğünde olumlu sonuçlar doğuracaktır.

VI. SONUÇ

Gerçekleştirilen bu çalışma kapsamında ağır astım hastalığına ilişkin hekimlerin farkındalık düzeyi araştırılmıştır. Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde değişen yaşam koşullarına ve fizyolojilere ilişkin hastalıkların ortaya çıkarmış olduğu problemlerin ileri düzeye çıkması büyük etken olmuştur. Bu etkende hekimlerin farkındalıklılarının büyük etkisinin olduğunun düşünülmesinden yola çıkılarak meydana getirilen bu çalışmanın ilk basamağında literatür taraması gerçekleştirilmiştir.

Genel bir yanılgı haline gelmiş olan astım ve ağır astım arasındaki farklılıkların giderilmesine ilişkin gerçekleştirilen literatür çalışmasında ayrıca ağır astıma ilişkin uluslararası çalışmalardan yola çıkılarak ayrıntılı bir değerlendirme yapılmıştır.

Literatürden elde edilmiş olan bulgular günümüzde oldukça önemli bir konu haline gelmiş olan ağır astım üzerine oldukça fazla çalışmanın olduğunu göstermişti. Astım fenotiplendirilmesi ve fenotipe yönelik tedavi verilmesi ile hastaların büyük ölçüde fayda gördüğü atak ve hastane yatışlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların her birinin oldukça kıymetli olduğu fakat bu bilgi ve çalışmaların daha çok hekim tarafından bilinmesi ve farkındalığın artırılmasını hedeflediğimiz bu çalışma ile ulusal ve uluslararası literatüre katkı sunulacağı düşünülmüştür.

VII. ÖZET

Tezin Başlığı: Hekimlerin Ağır Astım Hastalığı Hakkında Farkındalık Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı: Aykut KARABAŞ

Danışmanı: Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları

Değişen yaşam koşulları dolayısıyla sağlık yaşam seviyelerinde de farklılıklar meydana geldiği dikkat çekici bir hal almıştır. Bu durum karşısında hekimlerin yaklaşımı da oldukça önem arz eden bir boyuttadır. Özellikle ağır astım alanında araştırmaların sürekli olarak devam ediyor olması hekimlerin bu konudaki farkındalıklarına dikkat çekilmesi gerekliliğini ön plana çıkarmıştır. Bu bağlamda gerçekleştirilen bu çalışmada hekimlerin ağır astım hastalığı hakkında var olan farkındalık düzeylerinin tespit edilerek değerlendirilmiştir.

Günümüzde çok ciddi oranlarda artış göstermeye başlayan ağır astım hastalığı hakkında öncelikle literatürde yer alan çalışmalar incelenmiş ve uluslararası alanda var olan sonuçlar değerlendirilmiştir. Buradan hareketle çalışmanın araştırma boyutunda incelmeler yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ağır Astım, Astım, Endotipler, Fenotipler, Hekim.

VIII. ABSTRACT

Title of the Thesis: Assessment of Physicians' Awareness Levels of Severe Asthma

Student's name: Aykut KARABAŞ

Advisor: Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

Department: İnternal Diseases

It is noteworthy that there are differences in health living conditions due to changing living conditions. In the face of this situation, the approach of physicians is also of great importance. Continuous researches, especially in the field of severe asthma, have brought attention to the awareness of physicians on this issue. In this study conducted in this context, the level of awareness of physicians about severe asthma was determined and evaluated.

Studies in the literature about severe asthma, which has started to increase at a very serious rate today, were examined first and the results available in the international field were evaluated. Based on this, the research dimension of the study has been investigated.

Keywords: Severe Asthma, Asthma, Edotypes, Phenotypes, Physician.

IX. KAYNAKLAR

1. This document should be citied as:global initiative for asthma management and prevention, 2019.Available from:www.ginasthma.org, Erişim tarihi: 15.03.2021
2. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Current opinion in pulmonary medicine. 2004;10 (1):44-50
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012;18 (5):716.
4. Tarraf H, Aydin O, Mungan D, Albader M, Mahboub B, Doble A, et al. Prevalence of asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program. BMC pulmonary medicine. 2018;18 (1):68.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59 (5):469-78.
6. 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. The European respiratory journal. 2009;33 (4):724-33.
7. Kurumu TSBHS. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ünal B, Ergör G Anıl Matbaa Ltd Şti Ankara. 2013.
8. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. Bmj. 2014;349: g5517.

9. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104 (6):1139-46.
10. Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, Tokol N, Tahan F, Civelek E, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. Allergy. 2005;60 (12):1485-92.
11. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. International forum of allergy & rhinology. 2015;5 Suppl 1: S11-6.
12. Duru S, Kurt Eb. Astım, çevre ve epigenetik. Tuberk Toraks. 2014;62 (2):165-9.
13. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. Bmj. 1989;299 (6710):1259-60
14. Ho S-M. Environmental epigenetics of asthma: an update. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;126 (3):453-65
15. Fuseini H, Newcomb DC.Mechanisms driving gender differences in asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2017;17(3):19.
16. Kynyk JA, Mastronarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(1):6-11
17. Moorman JE, Zahran H, Truman BI, Molla MT; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current asthma prevalence-United States, 2006-2008. MMWR Surveill Summ. 2011;60(1):84-6.
18. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. JAMA. 1992;268(24):3437-40.
19. Kilic H, Oguzulgen I, Bakir F, Turktas H. 6 Asthma in Obese Women: Outcomes and Factors Involved. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2011;21 (4):290.

20. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C, Akan A, Vezir E, Azkur D, et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. International archives of allergy and immunology. 2013;162 (2):156-62

21. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, Stream AR, Fahy JV, Leung DY; Asthma Clinical Research Network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. PLoS One. 2012;7(5): e36631.

22. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. J Allergy Clin Immunol 2011;127(6):1486-93.e2.

23. Umetsu DT. Mechanisms by which obesity impacts upon asthma. Thorax. 2017;72(2):174-177

24. Nelson H. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms J Allergy Clin Immunol 105 (6 Pt 2): S628–S632. Find this article online. 2000.

25. Mungan D, Celik G, Sin B, Bavbek S, Demirel Y, Misirligil Z. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. Allergy. 1998;53 (9):870-3.

26. Üzel A, Çapan N, Canbakan S, Yurdakul AS, Dursun B. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. Respiratory medicine. 2005;99 (8):1032-7.

27. Celikel S, Isik SR, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Risk factors for asthma and other allergic diseases in seasonal rhinitis. Journal of Asthma. 2008;45 (8):710-4.

28. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161 (5):1501-7.

29. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. Nature Reviews Immunology. 2002;2 (2):132-8.

30. Lazic N, Roberts G, Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. Allergy. 2013; 68:764-70.

31. Phipatanakul W. Environmental factors and childhood asthma. Pediatr Ann. 2006; 35:646–56.

32. Pongracic JA, Visness CM, Gruchalla RS, Evans R, Mitchell HE. Effect of mouse allergen and rodent environmental intervention on asthma in inner-city children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 101:35–41.

33. Turyk M, Curtis L, Scheff P, et al. Environmental allergens and asthma morbidity in low-income children. J Asthma. 2006; 43:453–7.

34. Rabito FA, Carlson JC, He H, Werthmann D, Schal C. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140:565–70.

35. Weiss ST, Horner A, Shapiro G, Sternberg AL; Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. The prevalence of environmental exposure to perceived asthma triggers in children with mild-to-moderate asthma: data from the Childhood Asthma Management Program (CAMP). J Allergy Clin Immunol. 2001; 107:634–40.

36. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, et al. Sensitization and exposure to pets: the effect on asthma morbidity in the US population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6:101–7.

37. 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; 135:110–22.

38. Arikoglu T, Batmaz SB, Coşkun T, Otag F, Yildirim DD, Kuyucu S. The characteristics of indoor and outdoor fungi and their relation with allergic respiratory diseases in the southern region of Turkey. Environ Monit Assess. 2016; 188:380.

39. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. Toraks Dergisi. 2000;1 (1):87-9.

40. Akpinar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. Journal of occupational and environmental medicine. 2002;44 (6):585-90.

41. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. Eur Respir J 2012; 39:529- 45.

42. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. N Engl J Med. 2014 Feb 13;370(7):640-9.

43. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher M. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159 (2):403-10.

44. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2010.

45. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. Pediatric allergy and immunology. 2004;15 (6):531-8.

46. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115 (6):1109-17.

47. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, Bonini M, Charles D, Reeves T, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. Allergy. 2016;71 (4):433-42.

48. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. Clin Sci. 2017;131(14):1723-1735

49. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. Immunity. 2019; 16:50(4):975-91.

50. Mark L. Pathogenesis of asthma. www.uptodate.com. Apr 2019. Editör: Bruce S Bochner.

51. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. Nat Immunol. 2015;16(1):45-56

52. Pavord, Ian D., et al. "After asthma: redefining airways diseases." *The Lancet* 391.10118 (2018): 350-400.

53. Chung, Kian Fan, et al. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." *European respiratory journal* 43.2 (2014): 343-373.

54. Agusti, Alvar, et al. "Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases." *European Respiratory Journal* 47.2 (2016): 410-419.

55. Reddel, Helen K., et al. "A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control." *European Respiratory Journal* 46.3 (2015): 622-639.

56. Bateman ED, Reddel HK, Van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways disease. Lancet Respir Med 2015;3(9):719-28.

57. Loymans, Rik JB, et al. "Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model." *Thorax* 71.9 (2016): 838-846.

58. Bousquet, Jean, et al. "Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126.5 (2010): 926-938.

59. Neto, A. Cerci, et al. "Reduction in the number of asthma-related hospital admissions after the implementation of a multidisciplinary asthma control program in the city of Londrina, Brazil." *J Bras Pneumol* 34.9 (2008): 639-645.

60. PLATFORMU, T. K., & İÇERİKLERİ, S. Astım ve KOAH: Öncelik korunma.

61. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma.J Allergy clin Immunol. 2015 ;135(4):896-902.

62. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi, (2020). https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf Erişim Tarihi: 24.05.2021

63. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma-A population study perspective. Clin Exp Allergy. 2019;49(6):819-828.

64. Bavbek S, Celik G, Ediger D, et al. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey.Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85(2):134-9.

65. Yildiz F, Mungan D, Gemicioglu B, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study.Clin Respir J. 2017 ;11(2):210-223

66. Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F, et al. Profile of difficult to treat asthma patients referred for systematic assessment. Respir Med. 2016; 117: 166-173.

67. Tay TR, Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. Allergy. 2018; 73: 1369–1382.

68. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma.J Allergy Clin Immunol. 2015 ;136(6):1488-1495.

69. Waljee, Akbar K., et al. "Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study." *bmj* 357 (2017).

70. Ekström M, Nwaru BI, Hasvold P, et al. Oral corticosteroid use, morbidity, and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. Allergy.2019:16.

71. Hay, Simon I., et al. "GBD 2015 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 (vol 388, pg 1545, 2016)." *Lancet* 389.10064 (2017): E1-E1.

72. Ahmed, Husam, and Steve Turner. "Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019." *Pediatric pulmonology* 54.6 (2019): 778-787.

73. Seys, Sven F., et al. "Severe asthma: Entering an era of new concepts and emerging therapies: Highlights of the 4th international severe asthma forum, Madrid, 2018." *Allergy* 74.11 (2019): 2244-2248.

74. Agache, Ioana, and Cezmi A. Akdis. "Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases." *The Journal of clinical investigation* 129.4 (2019): 1493-1503.

75. Agache, Ioana, et al. "Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141.1 (2018): 442-445.

76. Agache, Ioana. Severe asthma phenotypes and endotypes. In: *Seminars in immunology*. Academic Press, (2019): p. 101301.

77. Gibson, Peter G., and Vanessa M. McDonald. "Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors." *Internal medicine journal* 47.6 (2017): 623-631.

78. Tashiro, Hiroki, and Stephanie A. Shore. "Obesity and severe asthma." *Allergology International* 68.2 (2019): 135-142.

79. Fleming, Louise, et al. "The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts." *European Respiratory Journal* 46.5 (2015): 1322-1333.

80. Apps, Lindsay D., et al. "Patient perceptions of living with severe asthma: challenges to effective management." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7.8 (2019): 2613-2621.

81. Crimi, Emanuele, et al. "Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 157.1 (1998): 4-9.

82. Tonga, K. O., et al. "Steroid insensitive fixed airflow obstruction is not related to airway inflammation in older non-smokers with asthma." *Respiratory research* 19.1 (2018): 1-4.

83. Berry, Cristine E., et al. "A distinct low lung function trajectory from childhood to the fourth decade of life." *American journal of respiratory and critical care medicine* 194.5 (2016): 607-612.

84. Svenningsen, Sarah, et al. "Sputum eosinophilia and magnetic resonance imaging ventilation heterogeneity in severe asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 197.7 (2018): 876-884.

85. Dunican, E. M., Elicker, B. M., Gierada, D. S., Nagle, S. K., Schiebler, M. L., Newell, J. D., ... & Fahy, J. V. (2018). Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *The Journal of clinical investigation*, *128*(3), 997-1009.

86. Green, Ruth H., et al. "Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial." *The Lancet* 360.9347 (2002): 1715-1721.

87. Qin, Ling, et al. "Dysregulation of sputum columnar epithelial cells and products in distinct asthma phenotypes." *Clinical & Experimental Allergy* 49.11 (2019): 1418-1428.

88. Turan, N., et al. "IL-6 pathway upregulation in subgroup of severe asthma is associated with neutrophilia and poor lung function." *Clinical & Experimental Allergy* 48.4 (2018): 475-478.

89. Woodruff, Prescott G., et al. "T-helper type 2–driven inflammation defines major subphenotypes of asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 180.5 (2009): 388-395.

90. Peters, Michael C., et al. "Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143.1 (2019): 104-113.

91. Christenson, Stephanie A., et al. "Asthma–COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* 191.7 (2015): 758-766.

92. Fricker, Michael, et al. "A sputum 6-gene signature predicts future exacerbations of poorly controlled asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 144.1 (2019): 51-60.

93. Brinkman, Paul, et al. "Identification and prospective stability of electronic nose (eNose)–derived inflammatory phenotypes in patients with severe asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143.5 (2019): 1811-1820.

94. Shikotra, Aarti, et al. "A CEACAM6-high airway neutrophil phenotype and CEACAM6-high epithelial cells are features of severe asthma." *The Journal of Immunology* 198.8 (2017): 3307-3317.

95. Berthon, Bronwyn S., et al. "A sputum gene expression signature predicts oral corticosteroid response in asthma." *European Respiratory Journal* 49.6 (2017).

96. Tariq, K., et al. "Sputum proteomic signature of gastro-oesophageal reflux in patients with severe asthma." *Respiratory medicine* 150 (2019): 66-73.

97. Cho, Youngji, et al. "The microbiome regulates pulmonary responses to ozone in mice." *American journal of respiratory cell and molecular biology* 59.3 (2018): 346-354.

98. Liu, Ruixin, et al. "Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention." *Nature medicine* 23.7 (2017): 859.

99. Taylor, Steven L., et al. "Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141.1 (2018): 94-103.

100. Sharma, Anukriti, et al. "Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes." *Journal of Allergy and Clinical immunology* 144.5 (2019): 1214-1227.

101. Heijink, Irene H., et al. "Down-regulation of E-cadherin in human bronchial epithelial cells leads to epidermal growth factor receptor-dependent Th2 cell-promoting activity." *The Journal of Immunology* 178.12 (2007): 7678-7685.

102. Moffatt, Miriam F., et al. "A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma." *New England Journal of Medicine* 363.13 (2010): 1211-1221.

103. Ying, Sun, et al. "Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease." *The Journal of Immunology* 181.4 (2008): 2790-2798.

104. Cheng, Dan, et al. "Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 190.6 (2014): 639-648.

105. Al-Sajee, Dhuha, et al. "Expression of IL-33 and TSLP and their receptors in asthmatic airways after inhaled allergen challenge." *American journal of respiratory and critical care medicine* 198.6 (2018): 805-807.

106. Chen, Ruchong, et al. "Allergen-induced increases in sputum levels of group 2 innate lymphoid cells in subjects with asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 196.6 (2017): 700-712.

107. Hirose, Koichi, et al. "Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway." *Immunological reviews* 278.1 (2017): 145-161.

108. Guo, Liying, et al. "Innate immunological function of TH 2 cells in vivo." *Nature immunology* 16.10 (2015): 1051-1059.

109. Paul, William E. "What determines Th2 differentiation, in vitro and in vivo?." *Immunology and cell biology* 88.3 (2010): 236-239.

110. Stone, Kelly D., Calman Prussin, and Dean D. Metcalfe. "IgE, mast cells, basophils, and eosinophils." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125.2 (2010): S73-S80.

111. Persson, Carl. "Lysis of primed eosinophils in severe asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132.6 (2013): 1459-1460.

112. Durrani, Sheharyar R., Ravi K. Viswanathan, and William W. Busse. "What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128.3 (2011): 439-448.

113. Chung, K. F. "Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation?." *European Respiratory Journal* 15.5 (2000): 961-968.

114. Cayrol, Corinne, and Jean-Philippe Girard. "Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family." *Immunological reviews* 281.1 (2018): 154-168.

115. Fanning, Laura B., and Joshua A. Boyce. "Lipid mediators and allergic diseases." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 111.3 (2013): 155-162.

116. Macfarlane, Alison J., et al. "Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and skin." *Journal of allergy and clinical immunology* 105.1 (2000): 99-107.

117. Samitas, Konstantinos, et al. "Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives." *European respiratory review* 24.138 (2015): 594-601.

118. Brown, J. M., T. M. Wilson, and D. D. Metcalfe. "The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy." *Clinical & Experimental Allergy* 38.1 (2008): 4-18.

119. Fajt, Merritt L., et al. "Prostaglandin D2 pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation." *Journal of allergy and clinical immunology* 131.6 (2013): 1504-1512.

120. Miranda, C. "Busac er A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation." *J Allergy Clin Immunol* 113.1 (2004): 101-8.

121. Wenzel, Sally E., et al. "Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics." *American journal of respiratory and critical care medicine* 160.3 (1999): 1001-1008.

122. Tomassen, Peter, et al. "Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137.5 (2016): 1449-1456.

123. Lluis, Anna, et al. "Asthma-associated polymorphisms in 17q21 influence cord blood ORMDL3 and GSDMA gene expression and IL-17 secretion." *Journal of allergy and clinical immunology* 127.6 (2011): 1587-1594.

124. Edwards, Michael R., et al. "Viral infections in allergy and immunology: how allergic inflammation influences viral infections and illness." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140.4 (2017): 909-920.

125. Guarnieri, Michael, and John R. Balmes. "Outdoor air pollution and asthma." *The Lancet* 383.9928 (2014): 1581-1592.

126. Bertin, Samuel, et al. "The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4+ T cells." *Nature immunology* 15.11 (2014): 1055-1063.

127. Hahn, Christian, et al. "Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117.4 (2006): 787-794.

128. Biomarkers Definitions Working Group, et al. "Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework." *Clinical pharmacology & therapeutics* 69.3 (2001): 89-95.

129. Hastie, Annette T., et al. "Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects." *Journal of allergy and clinical immunology* 132.1 (2013): 72-80.

130. Wagener, Ariane H., et al. "External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma." *Thorax* 70.2 (2015): 115-120.

131. Nair, Parameswaran, and Paul M. O'Byrne. "Measuring eosinophils to make treatment decisions in asthma." *Chest* 150.3 (2016): 485-487.

132. Nair, Parameswaran, et al. "Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia." *New England Journal of Medicine* 360.10 (2009): 985-993.

133. Burrows, Benjamin, et al. "The relationship between parental and children's serum IgE and asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 152.5 (1995): 1497-1500.

134. Pillai, Prathap, et al. "Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma." *European Respiratory Journal* 48.6 (2016): 1593-1601.

135. Lim, Hui Fang, and Parameswaran Nair. "Airway inflammation and inflammatory biomarkers." *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 39. No. 01. Thieme cost Publishers, 2018.

136. Corren, Jonathan, et al. "Lebrikizumab treatment in adults with asthma." *New England Journal of Medicine* 365.12 (2011): 1088-1098.

137. Shiobara, Taichi, et al. "Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells." Respiratory research 17.1 (2016): 1-11.

138. Divekar, Rohit, et al. "Diagnostic utility of urinary LTE4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4.4 (2016): 665-670.

139. Kuruvilla, Merin E., F. Eun-Hyung Lee, and Gerald B. Lee. "Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease." *Clinical reviews in allergy & immunology* 56.2 (2019): 219-233.

140. Carr, Tara F., and Monica Kraft. "Chronic infection and severe asthma." *Immunology and Allergy Clinics* 36.3 (2016): 483-502.

141. Marwick, John A., et al. "Oxygen levels determine the ability of glucocorticoids to influence neutrophil survival in inflammatory environments." *Journal of leukocyte biology* 94.6 (2013): 1285-1292.

142. Raundhal, Mahesh, et al. "High IFN-γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans." *The Journal of clinical investigation* 125.8 (2015): 3037-3050.

143. Gauthier, Marc, et al. "Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias." *JCI insight* 2.13 (2017).

144. Ricciardolo, Fabio LM, et al. "Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140.2 (2017): 395-406.

145. McGarvey, Lorcan P., et al. "Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133.3 (2014): 704-712.

146. Rastogi, Deepa, et al. "Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma." *American journal of respiratory and critical care medicine* 191.2 (2015): 149-160.

147. Takahashi, Kentaro, et al. "Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis." *European respiratory journal* 51.5 (2018).

148. Tripple, Julia W., Jennifer L. McCracken, and William J. Calhoun. "Biologic therapy in chronic obstructive pulmonary disease." *Immunology and Allergy Clinics* 37.2 (2017): 345-355.

149. Dunn, R. M., P. J. Busse, and M. E. Wechsler. "Asthma in the elderly and late-onset adult asthma." *Allergy* 73.2 (2018): 284-294.

150. Schmitt, Vanessa, Lothar Rink, and Peter Uciechowski. "The Th17/Treg balance is disturbed during aging." *Experimental gerontology* 48.12 (2013): 1379-1386.

151. Maes, Tania, et al. "Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137.5 (2016): 1433-1446.

152. Grzela, Katarzyna, et al. "Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix

metalloproteinase-9." *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 64.1 (2016): 47-55.

153. Peters, Michael C., et al. "Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts." *The Lancet Respiratory Medicine* 4.7 (2016): 574-584.

154. Modena, Brian D., et al. "Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways." *American journal of respiratory and critical care medicine* 190.12 (2014): 1363-1372.

155. Kılıç, Ayşe, et al. "A systems immunology approach identifies the collective impact of 5 miRs in Th2 inflammation." *JCI insight* 3.11 (2018).

156. Ivanova, Jasmina I., et al. "Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129.5 (2012): 1229-1235.

157. de Benedictis, Fernando M., and Andrew Bush. "Corticosteroids in respiratory diseases in children." *American journal of respiratory and critical care medicine* 185.1 (2012): 12-23.

158. Hearn, Andrew P.; Kent, Brian D.; Jackson, David J. Biologic treatment options for severe asthma. *Current Opinion in Immunology*, 2020, 66: 151-160.

159. Licari, Amelia, et al. "Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma." *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology* 31.2 (2018): 44-55.

160. Menzella, F., Bertolini, F., Biava, M., Galeone, C., Scelfo, C., & Caminati, M. (2018). Severe refractory asthma: current treatment options and ongoing research. *Drugs in context*, *7*.

161. Desai, Mauli, and John Oppenheimer. "Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 116.5 (2016): 394-401.

162. Nair, P., et al. "Safety and efficacy of a CXCR 2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial." *Clinical & Experimental Allergy* 42.7 (2012): 1097-1103.

163. Choy, David F., et al. "TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma." *Science translational medicine* 7.301 (2015): 301ra129-301ra129.

164. Aron, J. L., and O. Akbari. "Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma." *Allergy* 72.8 (2017): 1148-1155.

165. Menzella, Francesco, et al. "Long-term benefits of omalizumab in a patient with severe non-allergic asthma." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 7.1 (2011): 1-4.

166. Busse, William W., et al. "Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children." *New England Journal of Medicine* 364.11 (2011): 1005-1015.

167. Ledford, Dennis, et al. "A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140.1 (2017): 162-169.

168. Hanania, Nicola A., et al. "Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 187.8 (2013): 804-811.

169. Casale, T. B., et al. "Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma." *Allergy* 73.2 (2018): 490-497.

170. Humbert, Marc, et al. "Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study." *European Respiratory Journal* 51.5 (2018).

171. Leckie, Margaret J., et al. "Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response." *The Lancet* 356.9248 (2000): 2144-2148.

172. Chupp, Geoffrey L., 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." *The Lancet Respiratory Medicine* 5.5 (2017): 390-400.

173. Ortega, Hector G., et al. "Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies." *The Lancet Respiratory Medicine* 4.7 (2016): 549-556.

174. Castro, Mario, et al. "Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 184.10 (2011): 1125-1132.

175. Weinstein, Steven F., et al. "Efficacy of reslizumab with asthma, chronic sinusitis with nasal polyps and elevated blood eosinophils." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137.2 (2016): AB86.

176. Kolbeck, Roland, et al. "MEDI-563, a humanized anti–IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function." *Journal of allergy and clinical immunology* 125.6 (2010): 1344-1353.

177. Laviolette, Michel, et al. "Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia." *Journal of allergy and clinical immunology* 132.5 (2013): 1086-1096.

178. Bleecker, Eugene R., et al. "Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial." *The Lancet* 388.10056 (2016): 2115-2127.

179. Trudo, F., et al. "Impact of body mass index on efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA trials." *A101. MECHANISMS AND CLINICAL FEATURES OF SEVERE ASTHMA*. American Thoracic Society, 2018. A2490-A2490.

180. Albers, Frank C., et al. "Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study." *Journal of Asthma* 55.2 (2018): 152-160.

181. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):42

182. Rabe, Klaus F., et al. "Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma." *New England Journal of Medicine* 378.26 (2018): 2475-2485.

183. Aile Hekimliği Türkiye Modeli İç: Aydın S, editör. Mavi Ofset.Ankara;2004

184. Celik GE, Bavbek S, Pasaoglu G et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. Respiration 2004;71:587-93.

185. Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl CG et al. The economic impact of asthma and COPD in Sweden 1980 and 1991.