



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASTIM HASTALARINDA KAN EOZİNOFİL
DÜZEYİNİN UZUN DÖNEM TAKİBİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mohammed ALMADKA

KAYSERİ - 2023



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASTIM HASTALARINDA KAN EOZİNOFİL
DÜZEYİNİN UZUN DÖNEM TAKİBİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mohammed ALMADKA

**Danışman
Prof. Dr. İnsu YILMAZ**

KAYSERİ – 2023

TEŞEKKÜR

Alemlerin Rabbine sonsuz şükürler olsun

Anlayışla rehberlik eden, bilgi ve deneyimlerini özenle paylaşan, asistanlık sürecimde yakın ilgi ve destek sunan, mesleki, etik ve insani değerleriyle örnek bir figür olan, tez hocam, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi immünoloji ve allerji hastalıkları Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. İnsu YILMAZ'a

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen Prof. Dr. İnci GÜLMEZ, Prof. Dr. Nuri TUTAR, Prof. Dr. Sema OYMAK, Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN, Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN'e

Tezimin planlama sürecinde büyük katkıları olan ve yol gösterici rolü üstlenen, Uzm. Dr. Bahar ARSLAN ve Doç. Dr. Murat TÜRK'e

Tez çalışmam süresince desteğini hiç esirgemeyen, birlikte uyum içinde ve keyifle çalıştığımız sevgili meslektaşlarım Dr. Erkan DİRİM, Dr. Orhun ALAÇAM ve tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Bugünlere ulaşmamda büyük katkısı olan ve şu an Filistin'de savaş altında hayat mücadelesi veren aileme, Kayseri de tıp hayatım boyunca bana sınırsız destek sağlayan değerli manevi ailem olan MEMİŞ ailesine, her zaman yanımda olan ve sonsuz sevgisiyle destek veren sevgili eşim Atike Selam ALMADKA ye, hayatımda çiçek olarak açan güzel kızım Süreyya ALMADKA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mohammed ALMADKA

Kayseri, 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Astım tanımı	3
2.2. Astım Epidemiyoloji.....	3
2.3. Astım Fenotipleri	4
2.4. Eozinofilik astım fenotipi	5
2.4.1. Eozinofilik astım patofizyoloji	6
2.4.2. Astım bronkoalveolar lavajda eozinofili kriteri.....	7
2.4.3. Astımda indükte balgamda eozinofili kriteri	7
2.4.4. Astımda kanda eozinofili kriteri	7
2.4.5. Astımda uzun dönem eozinofil seyri (Astım fenotipleri stabilitesi).....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
3.1. Çalışmanın türü.....	10
3.2. Araştırma yeri/Zamanı/Örnekleme	10
3.3. İstatistiksel Analiz.....	11
3.4. Etik Kurul	12
4. BULGULAR.....	13
4.1. İlk 3 yıllık verilerin değerlendirme sonuçları (n=197 hasta)	13
4.2. Beş yıllık verilerin değerlendirme sonuçları (n=88 hasta).....	22
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
KABUL ONAY.	41

KISALTMALAR LİSTESİ

BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
DALY	: Sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı
DH	: Dendritik hücre
EA	: Eozinofilik astım
ECRHS	: Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Anketi
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi
GINA	: Global Initiative for Asthma
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
hücre/ μ L	: Hücre/mikrolitre
IgE	: İmmünglobülin E
IKS	: İnhaler Kortikosteroid
IL	: İnterlökin
ILC2	: tip 2 doğuştan gelen lenfoid hücreler
ISAAC	: International Study for Asthma and Allergies in Childhood
IU/mL	: Uluslararası ünite
LABA	: Uzun etkili b-agonist
Lt/sn	: Litre/Saniye
mm	: Millimetre
Th2	: Yardımcı T hücresi 2

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Dahil edilme / dışlama kriterleri:	11
Tablo 2.	Yıllara göre eozinofil sayıları dikkate alınarak oluşturulan gruptaki kişi sayıları.....	13
Tablo 3.	Başlangıç ve son tedavi basamağının dağılımı	14
Tablo 4.	Üç yıllık veriler kullanılarak, yıllara ve gruplara göre eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdeleri ortalama ve ortanca değerleri	14
Tablo 5.	Ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri	15
Tablo 6.	Birinci yıldaki eozinofil sayılarının ikinci yıldaki durumu.....	17
Tablo 7.	Birinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu	18
Tablo 8.	İkinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu	19
Tablo 9.	Birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda eozinofil düzeyindeki değişim	21
Tablo 10.	Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler	22
Tablo 11.	Beş yıllık veriler kullanılarak, yıllara ve gruplara göre eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdeleri ortalama ve ortanca değerleri	23
Tablo 12.	İkinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi.....	24
Tablo 13.	Üçüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi.....	25
Tablo 14.	Dördüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi	26
Tablo 15.	Beşinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Eozinofilik astımın patojenizi	6
Şekil 2.	Birinci yıldaki eozinofil sayıları dikkate alınarak yapılan gruplara göre yine birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki eozinofil sayılarının ortanca (medyan) değerleri	15
Şekil 3.	Birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki eozinofil sayılarının ortanca değerlerinin birinci yıldaki eozinofil gruplarına göre değişimi	16
Şekil 4.	Birinci yıldaki eozinofil sayılarının ikinci yıldaki durumu.....	17
Şekil 5.	Birinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu	18
Şekil 6.	İkinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu.....	20
Şekil 7.	Eozinofil sayısına ait ortalama değer gruplara ve ilk 3 yıla göre değişimi	22
Şekil 8.	Birinci yıldaki eozinofil sayıları dikkate alınarak yapılan gruplara göre eozinofil sayılarının ortanca (medyan) değerleri	23
Şekil 9.	Beş yıldaki eozinofil sayılarının ortanca değerlerinin birinci yıldaki eozinofil gruplarına göre değişimi	24
Şekil 10.	Üçüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi.....	25
Şekil 11.	Beşinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi	27

ASTIM HASTALARINDA KAN EOZİNOFİL DÜZEYİNİN UZUN DÖNEM TAKİBİ

ÖZET

Amaç: bu çalışmada eozinofil düzeyi gri zonda (150-299 hücre/ μ L) olan astım hastaların uzun dönem takiplerinde eozinofil düzeylerinin nasıl seyrettiğini göstermeyi amaçladık. Hep aynı aralıkta mı kalıyor? 150 hücre/ μ L altına düşüyor mu ya da 300 hücre/ μ L üzerine çıkıyor?

Materyal ve Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıklar Polikliniğinde 2013-2022 yılları arasında astım tanısı konulan ya da astım tanısı konfirme edilerek takibe alınan astımlı hasta alındı. hastaların uzun dönem eozinofil değerlerinin nasıl seyrettiğini göstermek amacıyla planlanmış olup tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir araştırmadır.

Hastalar zaman diliminde 2 gruba ayrıldı:

- 3 yıllık düzenli takibi olanlar
- 5 yıllık düzenli takibi olanlar

Hastaların tanı anındaki kan eozinofil düzeyleri ve en az beş yıllık takiplerinde kontrollerindeki kan eozinofil düzeyleri kaydedildi

Başlangıç kan eozinofil değerlerine göre hastalar:

- Eozinofil düzeyi <150 hücre/ μ L olan,
- Eozinofil düzeyi ≥ 300 hücre/ μ L olan,
- Eozinofil düzeyi 150-299 hücre/ μ L (gri zon), olan grupların takiplerdeki kontrollerinde saptanan kan eozinofil düzeylerindeki değişim kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 197 astım hastasının %83'ü kadın, hastaların yaş ortalaması 52 olarak saptandı.

Başlangıçta kan eozinofil değerlerine göre eozinofil düzeyi <150 hücre/ μ L 75 hasta, Eozinofil düzeyi 150-299 hücre/ μ L 72 hasta, Eozinofil düzeyi ≥ 300 hücre/ μ L 50 hasta kayıt edildi.

Eozinofilik olmayan (eozinofil <150 hücre/ μ L) grupta IgE medyanı 70 olarak bulunmuş, Eozinofilik (eozinofil \geq 150 hücre/ μ L) grupta IgE medyanı 166 olarak bulunmuştur.

İlk yıldan son yıla doğru tedavi basamağı yükselen hastalara bakıldığında, bazı hastalarda belirgin eozinofil düşüşü izlendi.

Uzun dönem takiplerde de kan eozinofil düzeylerinin çoğunlukla benzer aralıklarda seyrettiği görüldü. <150 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık eozinofil stabilitesi %72, beş yıllık stabilitesi %65, \geq 300 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık stabilitesi %76, beş yıllık stabilitesi %88 olarak bulunmuştur. Gri zon dediğimiz,150-299 hücre/ μ l, olan grupta üç yıllık stabilitesi %59, beş yıllık stabilitesi %52 olup diğer gruplara göre en az stabletesi olan gruptur.

Sonuç: Total IgE değeri hastalık fenotiplerine göre değişiklik gösterdiğini izlendi. Başlangıçta yüksek olan kan eozinofil düzeyleri hastaların takipkerinde basamak çıkılması nedeniyle yüksek basamak geçildiğinde IKS dozu artacağından kan eozinofil düzeyi başlangıca gör düşebileceği de akılda tutulmalıdır. Uzun dönem takiplerde başlangıç değerlerine göre en fazla değişim, gri zon olarak adlandırılan kan eozinofilisinin 150-299 hücre/ μ l arasında olan grupta olduğu gösterilmiştir. Üç yıl süresince %41 ve beş yıl süresince %48 olarak diğer eozinofil gruplarına geçişler gösterilmiştir. Gri zon hastaları önemli bir kısmı eozinofil düzeyinin \geq 300 hücre/ μ L yükseldiği saptandı. Bu durum, özellikle ağır astım ile takip edilen ve biyolojik endikasyonu (anti-IL5) açısından hastalara bir fırsat tanıyabileceği için gri zonda olan hastaların takiplerinde mutlaka kan eozinofil değerlerine bakılmasının önemini göstermektedir. Kan eozinofili <150 hücre/ μ l ve \geq 300 hücre/ μ l olan gruplarda kan eozinofili çoğunlukla aynı grupta kalarak daha stabil bir seyir göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: astım, eozinofil, eozinofilik astım, eozinofil gri zon.

LONG-TERM MONITORING OF BLOOD EOSINOPHIL LEVELS IN ASTHMA PATIENTS

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to demonstrate how the eosinophil levels fluctuate during long-term follow-ups of asthma cases with eosinophil levels in the grey zone (150-299 cells/ μ L). Do they consistently remain within the same range? Do they drop below 150 cells/ μ L or rise above 300 cells/ μ L?

Material and Methods: The study included asthma cases diagnosed or confirmed with asthma, between 2013-2022 at the Chest Diseases Outpatient Clinic of Erciyes University Faculty of Medicine Hospital. It was designed to demonstrate the fluctuation of long-term eosinophil values in these cases, the study is a single-center, retrospective, and observational study. The patients were divided into two groups within the timeframe:

- Those with regular follow-ups for 3 years
- Those with regular follow-ups for 5 years

The blood eosinophil levels at the time of diagnosis and the blood eosinophil levels in their follow-up checks of at least five years were recorded. Patients were categorized according to their initial blood eosinophil values:

- Those with eosinophil levels <150 cells/ μ L,
- Those with eosinophil levels ≥ 300 cells/ μ L,
- Those with eosinophil levels 150-299 cells/ μ L (grey zone), changes in the blood eosinophil levels observed during follow-up checks in these groups were recorded.

Results: 83% of the 197 asthma patients included in the study were female, with an average age of 52. Based on the initial blood eosinophil values, 75 patients had eosinophil levels <150 cells/ μ L, 72 patients had eosinophil levels between 150-299 cells/ μ L, and 50 patients had eosinophil levels ≥ 300 cells/ μ L. In the non-eosinophilic group (eosinophil <150 cells/ μ L), the median IgE was found to be 70, while in the eosinophilic group (eosinophil >150 cells/ μ L), the median IgE was found to be 166.

Upon observing patients whose treatment steps increased from the first year to the last year, noticeable reductions in eosinophil levels were observed in some individuals.

During long-term follow-ups, it was observed that blood eosinophil levels mostly remained within similar ranges. The three-year eosinophil stability in the <150 cells/ μ L group was 72%, the five-year stability was 65%. In the ≥ 300 cells/ μ L group, the three-year stability was 76%, and the five-year stability was 88%. For the group with eosinophil levels in the grey zone, which is 150-299 cells/ μ L, the three-year stability was 59%, and the five-year stability was 52%, indicating the least stability compared to the other groups.

Conclusion: The total IgE value was observed to vary according to disease phenotypes. Initially high blood eosinophil levels might decrease during patient follow-ups when stepping up treatment, as the higher steps are reached, there might be an increase in the dose of inhaled corticosteroids (ICS), which could result in a reduction of blood eosinophil levels compared to the initial values.

During long-term follow-ups, it has been demonstrated that the greatest changes, in relation to the initial values, occur within the group referred to as the "gray zone" with blood eosinophil levels between 150-299 cells/ μ L. Transitions to other eosinophil groups were shown to be 41% over three years and 48% over five years. It was found that a significant portion of gray zone patients had their eosinophil levels elevated to ≥ 300 cells/ μ L. This underscores the importance of regularly checking blood eosinophil values during follow-ups for patients in the gray zone, particularly as it might offer an opportunity, especially for those with severe asthma under monitoring and with a biological indication (anti-IL5). In groups where blood eosinophilia is <150 cells/ μ L and ≥ 300 cells/ μ L, blood eosinophils mostly remained within the same group, displaying a more stable trend.

Keywords: Asthma, Eosinophil, Eosinophilic Asthma, Eosinophil Gray Zone.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

GİRİŞ

Astımda kan ya da balgam eozinofil düzeyleri baz alınarak eozinofilik astım (EA) tanımlanmaktadır. Diğer yandan alt hava yolu inflamasyonunda eozinofili kriteri için kesin kabul görmüş net bir eşik değer üzerinde bir konsensus oluşabilmiş değildir [1]. Fakat genel olarak astımda persistan eozinofilik hava yolu inflamasyonu en bilinen karakteristik hastalık paternlerinden birisidir ve eozinofil sayısının kanda en az 150-300 hücre/ μ L, veya balgam daki eozinofil %2-3'den fazla, veya ikisinin olması, eozinofilik hava yolu inflamasyonu olarak kabul edilmektedir [2, 3].

Aslında, kan ile balgam eozinofil değerleri ilişkilidir. Fakat kan eozinofil değeri, balgamdaki veya hava yollarındaki eozinofil değerlerini kesin olarak yansıtamayabilir [3, 4].

Kan eozinofil sayısı hava yolu eozinofilisini yansıtmada kullanılacak çok güçlü bir belirteç olmamakla birlikte, ölçümlerinin kolay elde edilebilir olması klinik araştırmalarda kullanımına olanak sağlamıştır.

En son konsensus, astım hastalarında, 150 hücre/ μ L den fazla kan eozinofil değerinin Tip 2 (T2) inflamasyonu yansıtabilecek bir belirteç olabileceği yönündedir [1, 2].

Klinik gözlemimiz, kan eozinofilisini tek bir değer yerine $\geq 150-300$ hücre/ μ L ve/veya $\geq 3\%$ kabul etmek daha doğru bir yaklaşım gibi gözükmektedir. Örneğin kan lökosit

saysının normal aralığını yaklaşık 5000-10000 hücre/ μ L olarak kabul edersek (yani bu değerlerde nasıl bir aralık veriliyorsa) 10000 hücre/ μ L lökosit olan bir kişide kan %3 lük bir eozinofil 300 hücre/ μ L yansıtırken, 5000 olanda %3'lük bir eozinofil 150 hücre/ μ L hücreyi yansıtacaktır.

Kan eozinofil değeri hava yolu eozinofilisinin ve T2 inflamasyonun değerlendirilme açısından kesin bir gösterge olmamakla birlikte, klinikte kan eozinofil değerine kolaylıkla ulaşılabilmesi ve kan eozinofil değeri ne kadar yüksekse hava yolu eozinofilisini de o kadar iyi yansıtabilmesi nedeniyle pratikte sık kullanılmaktadır.

AMAÇ

Astımda kan eozinofili eşik (cut-off) değeri ile ilgili net bir konsensus oluşabilmiş değildir. Genellikle 150 hücre/ μ L ya da 300 hücre/ μ L üzeri alınması önerilmekte ve 150-300 hücre/ μ L arası gri zon olarak kalmaktadır. Ayrıca eozinofilinin yıllar içerisinde farklı faktörlerden etkilenebileceği bilinmektedir [5, 6]. EA hastalarının özellikle gri zonda eozinofilisi olan hastaların uzun dönem takiplerinde eozinofillerinin nasıl seyrettiği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışma ile eozinofil düzeyi gri zonda olan astım hastalarının takiplerinde eozinofil düzeylerinin nasıl seyrettiğini göstermeyi amaçladık. Hep aynı aralıkta mı kalıyor? 150 hücre/ μ L altına düşüyor mu ya da 300 hücre/ μ L üzerine çıkıyor? Bu soruların yanıtlarını bulmayı amaçlayarak bu çalışmayı planladık.

Astım tanısı kesinleştirilen ve düzenli takibe gelen hastalarda, Başlangıç periferik kan eozinofil değerlerine göre:

- a) eozinofil düzeyi <150 hücre/ μ L olan
- b) eozinofil düzeyi ≥ 300 hücre/ μ L olan
- c) eozinofil düzeyi 150-299 hücre/ μ L olan grupların uzun dönem (5 yıllık) takiplerdeki kontrollerinde saptanan kan eozinofil düzeylerindeki değişimi izlemeyi amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım tanımı

Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu karakterize edilen heterojen bir hastalıktır. Solunum semptomları öyküsü, şiddeti ve zamanı değişkenlik göstrebilen hışıltı, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve öksürük gibi semptomlar, ve yine şiddeti ve zamanı değişkenlik göstrebilen ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir [7].

Bu değişkenlikler genellikle egzersiz, alerjen veya iritan maruziyeti, hava değişimi veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörler tarafından tetiklenebilir ya da yetersiz antiinflamatuvar tedavi nedeniyle ortaya çıkabilir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı spontan olarak veya ilaç tedavisine cevap olarak düzelebilir ve bazen haftalar veya aylar boyunca remisyona girebilir. Diğer yandan, yaşamı tehdit edebilen, hastalar ve toplum için önemli bir yük taşıyan ataklar (alevlenmeler) yaşayabilirler. Astım genellikle doğrudan veya dolaylı uyaranlara karşı hava yolu duyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu özellikler genellikle semptomlar yokken veya akciğer fonksiyonu normalken bile devam edebilir, ancak tedavi ile normalleşebilirler [7].

2.2. Astım Epidemiyoloji

Astım, dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir [7].

Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nisbeten

standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur. Bazı ülkelerde artış trendi göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Prevalans ve mortalite rakamları arasında net bir ilişki bulunmamıştır. Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmaları temelde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Bunlar International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anket ve yöntemleridir. Erişkinlerdeki araştırmaların hemen tamamı ise European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketidir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 ve erişkinlerde ise %2-5 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde olunan yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir. Ancak aksine bu yüksek değerler çocukluk döneminde bazı hırıltı/hışıltı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım olarak tanı aldığı gerçeğine dayalı olabilir. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha sıktır. Birçok araştırmada bulunan semptom prevalansı ve astım tedavisi kullanım oranları, doktor teşhisine dayalı rakamlar ile uyumsuzdur. Bazı büyük metropollerimizde benzer yöntemlerle yapılan kontrol araştırmaları, prevalansın bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğunu bildirmektedir [8-12]. Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur. Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken [13], yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir [14-16].

2.3. Astım Fenotipleri

Astımda demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özelliklerin tanınabilir kümeleri genellikle 'astım fenotipleri' olarak adlandırılır [17-19]. Ağır astımı olan hastalarda, bazı fenotip yönlendirici tedaviler mevcuttur. Ancak, belirli patolojik özelliklerle belirli klinik

kalıplar veya tedavi yanıtları arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Astımda fenotipik sınıflandırmanın klinik faydasını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sık görülen astım fenotiplerinden bazıları aşağıda tanımlanmıştır [17-19].:

- Alerjik astım: Bu en kolay tanınan astım fenotipidir ve genellikle çocuklukta başlar ve egzama, alerjik rinit gibi alerjik hastalık geçmişi ve/veya aile öyküsü ile ilişkilidir. Bu hastaların tedaviden önce alınan indükte balgamlarında genellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonu da saptanır. Bu astım fenotipi olan hastalar genellikle inhale kortikosteroid (IKS) tedavisine iyi yanıt verirler.
- Alerjik olmayan astım: Bazı hastaların alerji ile ilişkili olmayan astımı vardır. Bu hastaların balgam hücresel profili nötrofilik, eozinofilik veya sadece birkaç inflamasyon hücresi içerebilir (paucigranulocytic). Alerjik olmayan astımı olan hastalardan nötrofilik inflamasyonu baskın olanların IKS yanıtı daha azdır.
- Yetişkin başlangıçlı (geç başlangıçlı) astım: Bazı yetişkinler, özellikle kadınlar, ilk kez yetişkin hayatında astım ile karşılaşır. Bu hastalar genellikle alerjik değildir ve eozinofilik fenotipte olanlar genellikle daha yüksek dozlarda IKS kullanımı gerektirirken nötrofilik olanlar kortikosteroid tedavisine nispeten dirençlidirler.
- Sürekli hava akımı kısıtlanması olan astım: Uzun süreli astımı olan bazı hastalar, sürekli veya tam olarak geri döndürülemeyen hava akımı kısıtlanması geliştirirler. Bu, hava yolu duvarı yeniden şekillenmesine bağlıdır.
- Obezite ile birliktelik gösteren astım: Astımı olan bazı obez hastalar belirgin solunum semptomlarına ve az miktarda eozinofilik hava yolu inflamasyonuna sahiptirler.

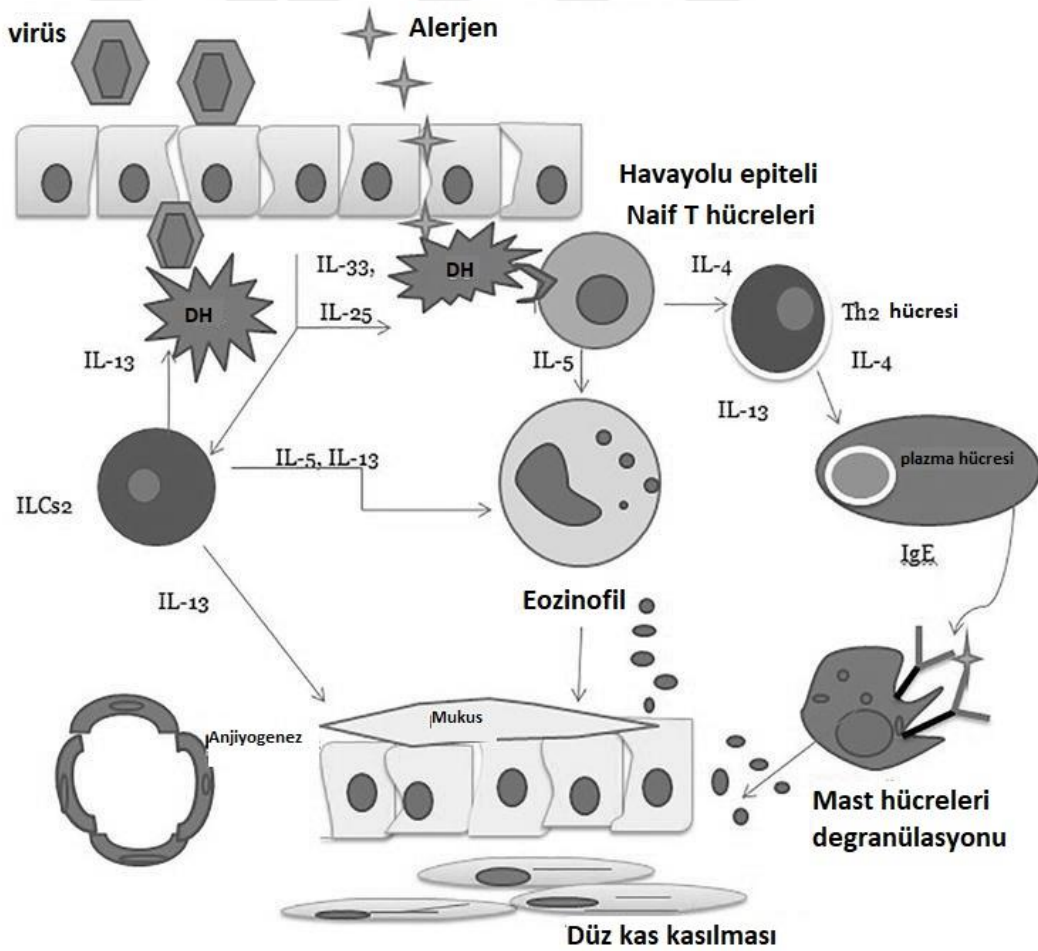
2.4. Eozinofilik astım fenotipi

EA hava yolu eozinofillerinin varlığıyla karakterizedir. Bu, sadece hava yolu içinde bulunan birçok hücreden biri olmak yerine, hastalığın karakteristik özelliklerinde önemli bir etkisi olan hava yolu eozinofillerinin varlığı anlamına gelir. Pratikte şu şekilde gösterilebilir: 1) eozinofil sayısı kan ve hava yollarında sürekli olarak artmıştır [20]; 2) eozinofil seviyesi hastalık kontrolü ve alevlenme riski ile doğrudan ilişkilidir; ve 3)

Eozinofil sayısını azaltmayı amaçlayan tedaviler, astım kontrolü, akciğer fonksiyonu, sistemik steroid kullanımı ve alevlenme sıklığı gibi temel sonuç ölçütlerinde iyileşme sağlar.

2.4.1. Eozinofilik astım patofizyoloji

Astım; inflamasyon, hiperreaktivite, yapısal değişiklikler ve hava yollarında anjiyogenez gibi farklı patolojik mekanizmaları içeren komplike bir hastalıktır (Şekil 1), Alerjenler, virüsler gibi çevresel faktörler ve genetik faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Astımda hava yollarında eozinofili adaptif immün yanıtın Th2 ve/veya doğal immün yanıtın ILC2 hücrelerinin aktivasyonu ve bunlardan salınan mediatörler olan IL4, IL5, IL9, IL13 gibi sitokinlerin (Hava yolu inflamasyonununa neden olan ve düzenleyen) yer aldığı inflamasyon sonucu ortaya çıkmaktadır [21].



Şekil 1. Eozinofilik astımın patojenizi [22].

2.4.2. Astım bronkoalveolar lavajda eozinofili kriteri

Geleneksel olarak, eozinofilik astım (EA) teşhisi hava yollarındaki eozinofillerin gösterimi temel alınarak konulmuştur. Bronşiyal biyopsiler ve BAL'da eozinofiliyi tanımlayan kesin bir eşik değer olmamasına rağmen, hava yolu örnekleme yöntemi, hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilir. WENZEL ve ark. [23], ağır astım kohortunda dokuda ortalama 20 eozinofil mm^2 ve üzeri olmasını eozinofili olarak gösterirken, BERRY ve ark. [24] EA'lı hastaların BAL'ında $>\%2$ eozinofili olarak tanımlamıştır. Ancak, bronkoskopinin invaziv doğası nedeniyle, rutin klinik kullanım için pratik bir yaklaşım değildir. Hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek ve EA'lı hastaları doğru şekilde tanımlamak için invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır bu nedenle klinik pratikte astımda eozinofiliyi değerlendirmek için sıklıkla kan eozinofil düzeyleri kullanılmaktadır..

2.4.3. Astımda indükte balgamda eozinofili kriteri

İndükte veya spontan balgamda eozinofillerin tespit edilmesi, EA teşhisi için en iyi doğrulanmış yöntemdir [25]. Standartlaştırılmış işleme ve nicelendirme yöntemlerine ek olarak [26], balgam indüksiyonu, daha az invazif, tekrarlanabilir ve çoğu hasta tarafından iyi tolere edilen bir yöntemdir [27-29]. [30], Astım hastalarında indükte balgamda $>\%2$ veya $>\%3$ 'lük bir eozinofil düzeyinin altta yatan eozinofilik hava yolu inflamasyonunun belirteci olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir. Bu yöntemin etkililiğine rağmen, balgam toplama ve analizi zaman alıcı ve uzmanlık gerektiren işlemler olduğundan, uzman merkezler ve araştırma ortamları dışında kullanımını sınırlıdır.

2.4.4. Astımda kanda eozinofili kriteri

İndükte balgam ile karşılaştırıldığında, kan eozinofil sayısı daha kolay ölçülen, yaygın olarak bulunan ve hava yolu eozinofilisini yansıtabilen bir belirteçtir. Yüksek kan eozinofil düzeyleri, astım kontrolünde kötüleşme, alevlenme riskinin artması, hava akımı kısıtlaması ve akciğer fonksiyonu azalması ile ilişkilendirilmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, eozinofilleri hedefleyen biyolojik tedavilerin astımdaki klinik etkinliği, aralığın muhtemelen 150-400 hücre/ μL olacağını göstermektedir [31-34]. 400 hücre/ μL sahip neredeyse tüm hastaların önemli miktarda balgam eozinofilisi olduğu saptanmıştır

[35]. Genel görüş, astımlı hastalarda ≥ 150 hücre/ μL bir kan eozinofil sayısının T2 inflamasyonunun iyi bir göstergesi olduğu ve EA'ı yansıttığı şeklindedir [36].

2.4.5. Astımda uzun dönem eozinofil seyri (Astım fenotipleri stabilitesi)

İnflamatuvar astım fenotiplerinin uzun süreli stabilitesi ile ilgili belirsizlikler vardır ve veriler çelişkilidir. Fakat prospektif çalışmalar, hava yolu eozinofilisinin EA'lı hastaların büyük çoğunluğunda en az beş yıl devam ettiğini göstermiştir [12]. Bu durum Pan-European BIOAIR, British Thoracic Society Severe Asthma Registry kohortu gibi büyük kohort çalışmalarında da doğrulanmıştır [5, 37]. Diğer taraftan balgam hücresi sayılarının tedavi ile değişebileceği de bilinmektedir.

- Eozinofili, kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasının ardından ortaya çıkabilir [38].
- Hava kirliliği ve solunum yolu enfeksiyonları hava yolu nötrofilik inflamasyonuna neden olabilir [39].
- Hava yolu nötrofilisi kortikosteroid kullanımının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [40].
- Yaşlanma, diyet, sigara içme ve solunum yolu mikrobiyomundaki değişiklikler gibi birçok faktörler de nötrofil sayılarını arttırabilir [41-44].

Bu yüzden astımda özellikle inflamatuvar fenotiplerin stabilitesinde bu faktörlere bağlı olarak değişiklikler olabileceği akılda tutulmalıdır.

Fenotipik kümelerin uzun dönem stabilitesini değerlendiren az sayıda longitudinal çalışma mevcuttur.

- Bunlardan birinde "longitudinal cluster-based analysis" kullanarak erişkinlerde astım semptomları, alerji durumu ve akciğer fonksiyonlarına göre karakterize edilmiş yedi küme tespit edilmiş, 10 yıl sonra bu fenotipleri tekrar değerlendirdiklerinde özellikle atopi durumu başta olmak üzere kümelere oldukça güçlü benzerlikler saptanmıştır [45].

- Bir başka çalışmada, başlangıçta düşük akciğer fonksiyonuna sahip olduğu belirlenen kümelerde zaman içinde güçlü bir korelasyon olduğunu gösterecek şekilde bu düşüşün devam ettiği ve 20 yıl sonra da düşük akciğer fonksiyonuna sahip kümeyi oluşturduğu saptanmıştır [46].

Küme analizleri ile ya da küme analizi yapılmadan elde edilen gözlemsel çalışmalarla ortaya çıkan fenotipleme sistemlerinin çoğunda veri girişlerinin yalnızca tek bir zaman noktasında uygulanması nedeniyle, aynı popülasyonun başka bir zaman noktasında yeni ve ek kümeler oluşturabileceği olasılığı dışlanamaz [37, 47].

Bu nedenle belirli bir zaman noktasında fenotiplerin belirlenip uzun yıllar takip edildikten sonraki değişimlerin izlendiği geniş kohortlu daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca aynı hastada birkaç yolak birlikte aktive olabilir, tedaviye veya tetikleyicilere bağlı olarak baskın yolaklar zamanla değişebilir veya bir yolağın blokajı diğerini uyarabilir [6, 48-51]. Bu durum, astımdaki inflamatuvar yolak ağının karmaşık ve dinamik olduğunu ve çevresel faktörlerle etkileşime girebileceğini göstermektedir. Fakat ağır astımda biyolojik ajanların kullanımını açısından mevcut fenotip önemlidir. En azından elimizdeki mevcut verilere göre ileride başka bir fenotipe dönüşüp dönüşmeyeceğinden bağımsız olarak biyolojik belirteçlerin yardımı ile uygun biyolojik ajanların seçimi yapılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın türü

Bu çalışma kliniğimizde astım tanısı ile tedavisi süren, izlenen hastaların uzun dönem eozinofil değerlerinin nasıl seyrettiğini göstermek amacıyla planlanmış olup tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırma yeri/Zamanı/Örnekleme

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıklar Polikliniğinde 2013-2022 yılları arasında astım tanısı konulan ya da astım tanısı konfirme edilerek takibe alınan astımlı hastalar alındı

Hastalar zaman diliminde iki gruba ayrıldı:

- 3 yıllık düzenli takibi olanlar
- 5 yıllık düzenli takibi olanlar

Hastaların tanı anındaki kan eozinofil düzeyleri ve en az beş yıllık takiplerinde kontrollerindeki kan eozinofil düzeyleri kaydedildi

Astım hastalarını dahil etme/dışlama kriterleri (tablo 1)'de gösterilmiştir.

Başlangıç kan eozinofil değerlerine göre hastalar:

- Eozinofil düzeyi <150 hücre/ μ L olan,
- Eozinofil düzeyi \geq 300 hücre/ μ L olan,
- Eozinofil düzeyi 150-299 hücre/ μ L (gri zon), olan grupların takiplerdeki kontrollerinde saptanan kan eozinofil düzeylerindeki değişim kaydedildi.

Tablo 1. Dahil edilme / dışlama kriterleri:

<p>Dahil edilme kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astım tanısı konulmuş ya da konfirme edilmiş, düzenli kontrollere gelen hastalar <p>Dışlama kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 yaşından küçük • Takipte sigaraya başlamış ya da bırakmış olanlar • Takipte romatolojik hastalık, immün yetmezlik, vaskülit, malignite gibi kanıtlanmış hastalık tanısı alanlar • Kan eozinofil düzeyi ölçüldüğü dönemde: <ul style="list-style-type: none"> ○ Son 1 ay içinde enfeksiyon öyküsü olanlar ○ Son 1 ay içerisinde sistemik steroid almış olanlar
--

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen hastaların verilerine ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, 25. ve 75. kartiller, sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Sayısal ölçümlerin normal dağılıma uyumları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve eozinofil sayı ve % değerlerinin normal dağılım göstermediği belirlendi. Bu nedenle eozinofil sayı ve % değerlerinin karekök transformasyonu uygulandı ve normal dağılıma çok yaklaştığı görüldü. Dönüştürülmüş değerler kullanılarak periyodik değişim One-Way Repeated Measurement Analysis of Variance ile karşılaştırıldı. Ayrıca eozinofil sayı ve % değerlerinin orijinal ölçümleri kullanılarak yine periyodik değişimler Friedman testi ile de karşılaştırıldı ve sonuçlar tekrar değerlendirildi. Ayrıca birinci yıldaki sonuçlarla diğer sonuçlar arasındaki uyum Kappa istatistiği ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi $P \leq 0.05$ kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (ver. 23) programı kullanıldı

3.4. Etik Kurul

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 08 Kasım 2023 tarihinde 2023/758 karar NO ile yapılması uygun bulunarak onaylanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. İlk 3 yıllık verilerin değerlendirme sonuçları (n=197 hasta)

İlk 3 yıl takip edilen toplam 197 hastanın 164' ü kadın (%83,2), 33' ü erkek (%16,8) idi. İlk 3 yılda ölçülen eozinofil sayılarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Gruplardaki kişi sayıları (tablo 2)' te verildi. Birinci yıldaki eozinofil sayıları başlangıç ölçümleri olarak ele alındığında, 75 kişinin eozinofil sayısı 150 hücre/ μ L nin altında, 72 kişinin 150-299 hücre/ μ L arası ve 50 kişinin de 300 hücre/ μ L ve üzeri olduğu görüldü.

Tablo 2. Yıllara göre eozinofil sayıları dikkate alınarak oluşturulan gruplardaki kişi sayıları

		Sayı	%
1.yıl	1.yılda EO <150	75	38,1
	1.yılda EO 150-299 arası	72	36,5
	1.yılda EO \geq 300	50	25,4
2.yıl	2.yılda EO <150	87	44,2
	2.yılda EO 150-299 arası	47	23,9
	2.yılda EO \geq 300	63	32,0
3.yıl	3.yılda EO <150	71	36,0
	3.yılda EO 150-299 arası	74	37,6
	3.yılda EO \geq 300	52	26,4

Başlangıçtaki ve sondaki tedavi basamağının birbirine göre dağılımı (Tablo 3)' te verildi. Tablo incelendiğinde, başlangıçta 1.tedavi basamağında toplam 1 kişi var ve bu kişinin son tedavi basamağı da yine 1 olarak belirlendi. Başlangıçta 2.tedavi basamağında olan 5 kişinin 4' ü son da 2.tedavi basamağında olup sadece biri 4.tedavi basamağına geçiş yapmıştır.

Başlangıçta 3.tedavi basamağında olan 25 kişinin 20 si son tedavi basamağı 3'te devam etmiş, 2 kişi 4. tedavi basamağına, 4 kişi 5. tedavi basamağına geçiş yapmıştır. Başlangıçta 4.tedavi basamağında olan 75 kişinin 71'i son tedavi basamağı 4'te devam etmiş, 2 kişi 5. tedavi basamağına, 2 kişi 3. tedavi basamağına ve 1 kişi 2. tedavi basamağına geçiş yapmıştır. Başlangıçta 5.tedavi basamağında olan 87 kişinin 81' i son tedavi basamağında da 5' te olduğu görüldü. Genel olarak değerlendirildiğinde ise, katılımcıların önemli bir çoğunluğu hem başlangıçta hem de son tedavi basamağının 4 ve 5 olduğu ve çoğu aynı tedavi basamağında devam ettiği söylenebilir.

Tablo 3. Başlangıç ve son tedavi basamağının dağılımı

		Son Tedavi basamağı					Total
		1	2	3	4	5	
Başlangıçta tedavi basamağı	1	1	0	0	0	0	1
	2	0	4	0	1	0	5
	3	0	1	20	2	2	25
	4	0	0	2	71	2	75
	5	0	0	4	2	81	87
Total		1	5	26	76	85	193

İlk 3 yıllık veriler kullanılarak gruplara göre 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesine ait tanımlayıcı istatistikler (Tablo 4)'de verildi.

Tablo 4. Üç yıllık veriler kullanılarak, yıllara ve gruplara göre eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdelik ortalama ve ortanca değerleri

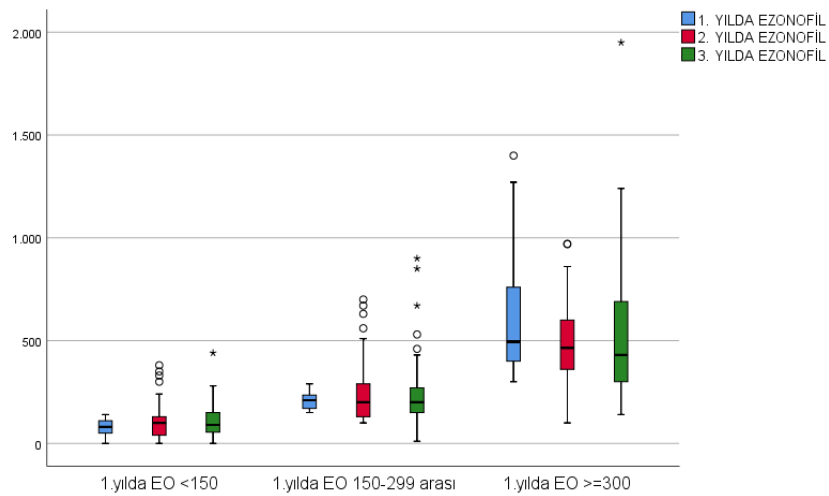
	Grup_1.yıl	Sayı	Ortalama	SS			
					25th	Ortanca	75th
1. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	75	80,13	42,35	50,00	80,00	110,00
	1.yılda EO 150-299 arası	72	209,03	41,08	170,00	210,00	237,50
	1.yılda EO ≥300	50	594,80	281,35	400,00	495,00	767,50
2. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	75	102,27	81,52	40,00	100,00	130,00
	1.yılda EO 150-299 arası	72	238,33	137,77	130,00	200,00	290,00
	1.yılda EO ≥300	50	489,80	203,56	357,50	465,00	600,00
3. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	75	105,47	72,56	50,00	90,00	150,00
	1.yılda EO 150-299 arası	72	230,69	153,66	150,00	200,00	270,00
	1.yılda EO ≥300	50	531,60	346,29	297,50	430,00	692,50
Eozinofil (%) 1.yıl	1.yılda EO <150	75	1,14	,69	,60	1,10	1,50
	1.yılda EO 150-299 arası	72	2,81	1,02	2,10	2,60	3,48
	1.yılda EO ≥300	50	6,39	2,95	4,75	6,15	7,75
Eozinofil (%) 2.yıl	1.yılda EO <150	75	1,43	1,13	,60	1,30	2,10
	1.yılda EO 150-299 arası	72	2,95	1,56	1,80	2,55	3,98
	1.yılda EO ≥300	50	5,78	2,33	4,20	5,85	7,20
Eozinofil (%) 3.yıl	1.yılda EO <150	75	1,53	1,22	,70	1,20	2,10
	1.yılda EO 150-299 arası	72	2,91	1,65	1,90	2,35	3,70
	1.yılda EO ≥300	50	6,05	3,71	3,58	4,95	7,10

Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler (Total IgE, FEV1, FEV1%, Yaş, 1. yılda eozinofil, eozinofil (%) 1.yıl, 2. yılda eozinofil, eozinofil (%) 2.yıl, 3. yılda eozinofil, eozinofil (%) 3.yıl) (tablo 5)' te verildi.

Tablo 5. Ölçümlerin tanımlayıcı istatistikleri

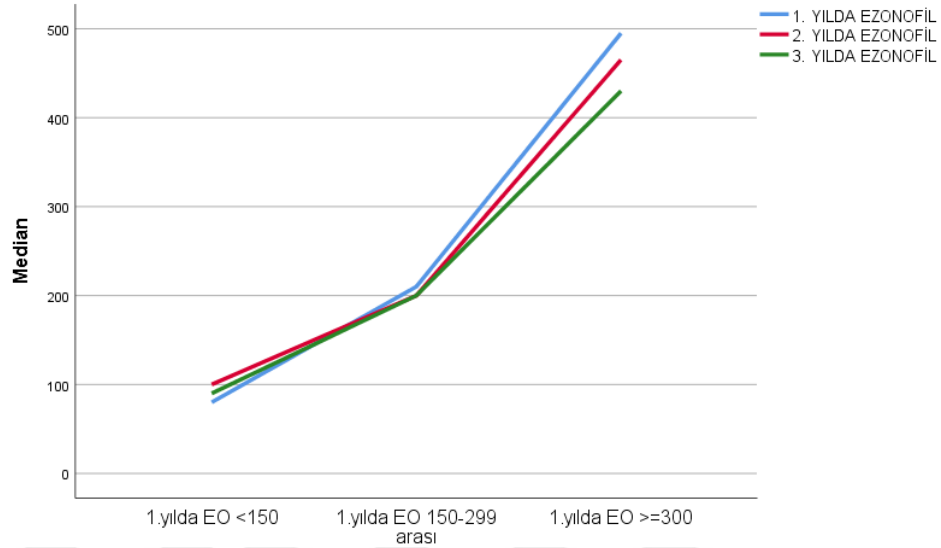
	Sayı	Ortalama	SS	25th	Ortanca	75th
Total IgE	96	396,19	791,70	40,00	146,50	395,00
FEV1 litre/saniye	179	2,31	,78	1,82	2,22	2,71
FEV1 %	177	85,80	22,67	72,50	87,00	101,50
Yaşı	197	52,22	12,53	43,50	53,00	61,00
Cinsiyet (E/K)	197 (33/164)					
1. yılda eozinofil	197	257,87	251,00	110,00	180,00	305,00
Eozinofil (%) 1.yıl	197	3,08	2,64	1,30	2,30	4,00
2. yılda eozinofil	197	250,36	206,91	110,00	180,00	360,00
Eozinofil (%) 2.yıl	197	3,09	2,38	1,30	2,40	4,60
3. yılda eozinofil	197	259,39	262,28	105,00	180,00	310,00
Eozinofil (%) 3.yıl	197	3,19	2,86	1,40	2,30	4,10

Karekök transformasyonu uygulanarak elde edilen normal dağılımlı eozinofil sayıları açısından da 3 yıl karşılaştırıldığında anlamlı bir değişimin olmadığı görüldü ($P=0.846$). Benzer şekilde 3 yıl karşılaştırıldığında da anlamlı bir değişimin olmadığı belirlendi ($P=0.595$). Ayrıca karekök transformasyonu uygulanarak elde edilen normal dağılımlı eozinofil % açısından da 3 yıl karşılaştırıldığında anlamlı bir değişimin olmadığı görüldü ($P=0.627$). Yine orijinal eozinofil % değerleri açısından 3 yıl karşılaştırıldığında anlamlı farka rastlanmadı ($P=0.718$). (Tablo 5)' te ölçümlerin yıllara göre ortalama değerleri yer almaktadır. Birinci yıldaki eozinofil sayıları dikkate alınarak yapılan gruplara göre eozinofil sayılarının ortanca (medyan) değerleri Şekil 2 ve Şekil 3' de verildi.



Şekil 2. Birinci yıldaki eozinofil sayıları dikkate alınarak yapılan gruplara göre yine birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki eozinofil sayılarının ortanca (medyan) değerleri

Şekil 2' de ise birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki eozinofil sayılarının medyan değerlerinin birinci yıldaki eozinofil gruplarına göre değişimi yer almaktadır.



Şekil 3. Birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki eozinofil sayılarının medyan değerlerinin birinci yıldaki eozinofil gruplarına göre değişimi

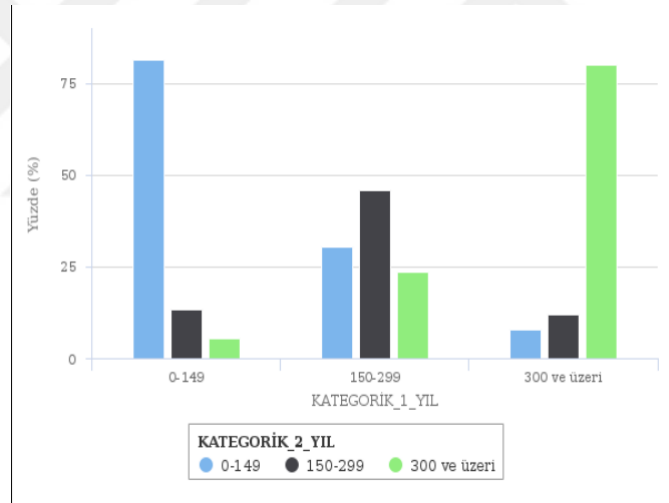
Hastalar birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki eozinofil sayıları dikkate alınarak 3 gruba ayrıldı (1.yılda eozinofil <150 hücre/ μ L, 1.yılda eozinofil 150-299 hücre/ μ L arası ve 1.yılda eozinofil \geq 300 hücre/ μ L). Daha sonra birinci yılda bu gruplara düşen hasta sayılarının ikinci yılda nasıl bir değişim izlediği (Tablo 6)' te verildi. Tablo incelendiğinde, 1. Yılda eozinofil <150 hücre/ μ L olan toplam 75 hasta olduğu ve bu hastaların 62' sinin (%82,7) ikinci yılda da eozinofil <150 hücre/ μ L olduğu görüldü. Buna karşın geriye kalan 9 hastanın (%12) ikinci yılda eozinofil sonucu 150-299 hücre/ μ L arasında ve 4 hastanın de (%5,3) eozinofil \geq 300 hücre/ μ L olduğu belirlendi. İkinci yılda toplam 13 hastanın (% 17,3) birinci yıla göre eozinofil sayısında artış olduğu görüldü. Benzer şekilde birinci yılda 72 hastanın eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arası iken ikinci yılda bunların 23' ü eozinofil <150 hücre/ μ L grubuna geçmiş, 32' si yine 150-299 hücre/ μ L arasında kalmış ve 17' sinin değeri de eozinofil \geq 300 çıkmıştır. Ayrıca birinci yılda eozinofil değeri \geq 300 olan toplam 50 hastanın 4' ünün ikinci yılda değeri <150 hücre/ μ L çıkmış, 12' si 150-299 hücre/ μ L arasında bulunmuş ve 42' sinin ise yine eozinofil değeri \geq 300 çıkmıştır. Bu sonuçlara göre birinci yıl sonuçları ile ikinci yıl sonuçları arasında anlamlı uyum olduğu (P=0.001) görüldü. En fazla değişimin ise eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında olanlarda olduğu ve %31,9' unda eozinofil

değeri 150 hücre/ μ L nin altına düştüğü, %23,6' sında ise eozinofil değerinin 300 hücre/ μ L ve üstüne çıktığı görülür.

Tablo 6. Birinci yıldaki eozinofil sayılarının ikinci yıldaki durumu

		Grup_2.yıl						Total n
		2.yılda eozinofil <150		2.yılda eozinofil 150-299 arası		2.yılda eozinofil \geq 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_1. yıl	1.yılda eozinofil <150	62	82,7	9	12,0	4	5,3	75
	1.yılda eozinofil 150-299 arası	23	31,9	32	44,4	17	23,6	72
	1.yılda eozinofil \geq 300	2	4,0	6	12,0	42	84,0	50
Total		87		47		63		197

Birinci yıldaki eozinofil sayılarının ikinci yıldaki durumu şekil 4'te gösterildi.



Şekil 4. Birinci yıldaki eozinofil sayılarının ikinci yıldaki durumu

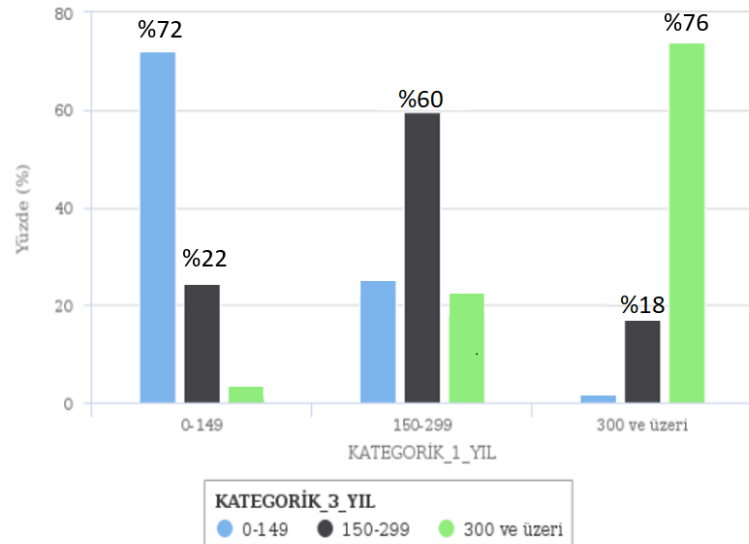
Benzer şekilde birinci yılda gruplara düşen hasta sayılarının üçüncü yılda nasıl bir değişim izlediği (Tablo 7)' de verildi. Tablo incelendiğinde, 1. Yılda eozinofil <150 hücre/ μ L olan toplam 75 hasta olduğu ve bu hastaların 54' ünün (%72) üçüncü yılda da eozinofil <150 hücre/ μ L olduğu görüldü. Buna karşın geriye kalan 20 hastanın (%26,7) üçüncü yılda eozinofil sonucu 150-299 hücre/ μ L arasında ve 1 hastanın de (%1,3) eozinofil \geq 300 hücre/ μ L olduğu belirlendi. Üçüncü yılda toplam 21 hastanın (%28) birinci yıla göre eozinofil sayısında artış olduğu söylenebilir. Birinci yılda 72 hastanın eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arası iken üçüncü yılda bunların 16'sı eozinofil <150

hücre/ μ L grubuna geçmiş, 43' ü yine 150-299 hücre/ μ L arasında kalmış ve 13' ünün eozinofil değeri de ≥ 300 hücre/ μ L çıkmıştır. Ayrıca birinci yılda eozinofil değeri ≥ 300 hücre/ μ L olan toplam 50 hastanın 1' inin üçüncü yılda değeri <150 hücre/ μ L çıkmış, 11' i 150-299 hücre/ μ L arasında bulunmuş ve 38' inin ise yine eozinofil değeri ≥ 300 hücre/ μ L kalmış. Bu sonuçlara göre birinci yıl sonuçları ile üçüncü yıl sonuçları arasında anlamlı uyum olduğu ($P=0.001$) görüldü. En fazla değişimin ise eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında olanlarda olduğu ve %22,2' sinin eozinofil değerinin 150 hücre/ μ L nin altına düştüğü, %18,1' inin ise eozinofil değerinin 300 hücre/ μ L ve üstüne çıktığı görüldü.

Tablo 7. Birinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu

		Grup_3.yıl						Total n
		3.yılda eozinofil <150		3.yılda eozinofil 150-299 arası		3.yılda eozinofil ≥ 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_1. yıl	1.yılda eozinofil <150	54	72,0	20	26,7	1	1,3	75
	1.yılda eozinofil 150- 299 arası	16	22,2	43	59,7	13	18,1	72
	1.yılda eozinofil ≥ 300	1	2,0	11	22,0	38	76,0	50
Total		71		74		52		197

Birinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu şekil 5'te gösterildi.



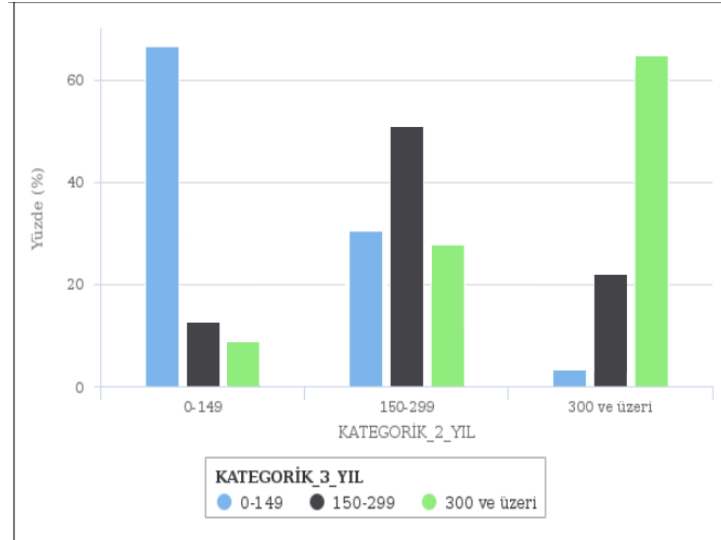
Şekil 5. Birinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu

Son olarak ikinci yılda gruplara düşen hasta sayılarının üçüncü yılda nasıl bir değişim izlediği (Tablo 8)' da verildi. Tablo incelendiğinde, 2. Yılda eozinofil <150 hücre/ μ L olan toplam 87 hasta olduğu ve bu hastaların 59' unun (%67,8) üçüncü yılda da eozinofil <150 hücre/ μ L olduğu görüldü. Buna karşın geriye kalan 27 hastanın (%31) üçüncü yılda eozinofil sonucu 150-299 hücre/ μ L arasında ve 1 hastanın de (%1,1) eozinofil \geq 300 hücre/ μ L olduğu belirlendi. Üçüncü yılda toplam 28 hastanın (%32,1) birinci yıla göre eozinofil sayısında artış olduğu görüldü. İkinci yılda 47 hastanın eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arası iken üçüncü yılda bunların 7' si eozinofil <150 hücre/ μ L grubuna geçmiş, 30' u yine 150-299 hücre/ μ L arasında kalmış ve 10' unun eozinofil değeri de \geq 300 hücre/ μ L çıkmıştır. Ayrıca ikinci yılda eozinofil değeri \geq 300 hücre/ μ L olan toplam 63 hastanın 5' inin üçüncü yılda değeri <150 hücre/ μ L çıkmış, 17' si 150-299 hücre/ μ L arasında bulunmuş ve 41' i ise yine eozinofil değeri \geq 300 hücre/ μ L çıkmıştır. Bu sonuçlara göre ikinci yıl sonuçları ile üçüncü yıl sonuçları arasında anlamlı uyum olduğu (P=0.001) görüldü. En fazla değişimin ise eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında olanlarda olduğu ve %14,9' unun eozinofil değerinin 150 hücre/ μ L nin altına düştüğü, %21,3' ünün ise eozinofil değerinin 300 hücre/ μ L ve üstüne çıktığı görüldü.

Tablo 8. İkinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu

		Grup_3.yıl						Total n
		3.yılda eozinofil <150		3.yılda eozinofil 150-299 arası		3.yılda eozinofil \geq 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_2. yıl	2.yılda eozinofil <150	59	67,8	27	31,0	1	1,1	87
	2.yılda eozinofil 150-299 arası	7	14,9	30	63,8	10	21,3	47
	2.yılda eozinofil \geq 300	5	7,9	17	27,0	41	65,1	63
Total		71		74		52		197

İkinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu şekil 6'te gösterildi.



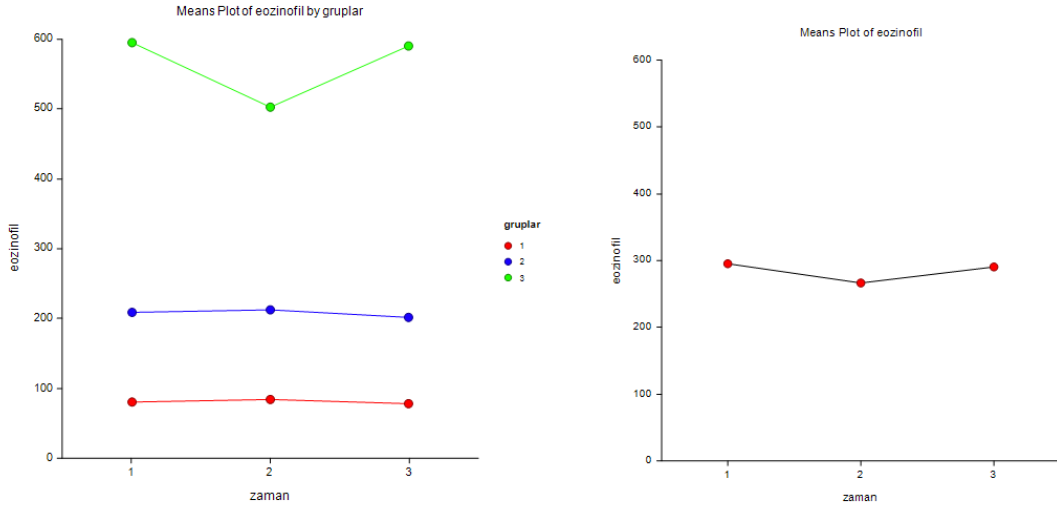
Şekil 6. İkinci yıldaki eozinofil sayılarının üçüncü yıldaki durumu

Ayrıca birinci yıl, ikinci yıl ve üçüncü yılda 3 gruba düşen denekler ayrıntılı olarak (Tablo 9)' de sunuldu. Tablo incelendiğinde, birinci yılda eozinofil değeri <150 hücre/ μ L olan 75 vakanın 62' sinin ikinci yılda da eozinofil sayısı <150 hücre/ μ L olarak kalmış ve bu kişiden 47' sinin eozinofil değeri üçüncü yılda da <150 hücre/ μ L olarak kalmıştır. Birinci yılda eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında olan grup ayrıntılı olarak incelendiğinde, birinci yılda eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında olan toplam 72 kişinin 32' si ikinci yılda da eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında kalmış ve bunların da 23' ünün üçüncü yılda eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L arasında bulunmuştur. Buna karşın başlangıçta 150-299 hücre/ μ L arasında olan 72 kişinin 23' ü ikinci yılda eozinofil değeri <150 hücre/ μ L çıkmış ve bunlarında 12' si üçüncü yılda eozinofil değeri <150 hücre/ μ L çıkmış, 11' i ise üçüncü yılda tekrar 150-299 hücre/ μ L arasında bulunmuştur. Buna ilaveten başlangıçta eozinofil değeri 150-299 hücre/ μ L olan 72 kişinin ikinci yılda 17' sinin eozinofil değeri \geq 300 hücre/ μ L çıkmış ve bu kişilerden 2' sinin 3.yılda sonucu <150 hücre/ μ L olan 2 kişi, 150-299 hücre/ μ L olan 9 kişi ve yine \geq 300 hücre/ μ L olan 6 kişi olduğu görülmüştür.

Tablo 9. Birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda eozinofil düzeyindeki değişim

1.yıl		2.yıl		3.yıl	
Grup	N	Grup	N	Grup	N
Eozinofil 150'den az	75	EO 150'den az	62	EO 150'den az	47
				EO 150-299	14
				EO 300 ve üstü	1
		EO 150-299	9	EO 150'den az	5
				EO 150-299	4
				EO 300 ve üstü	0
		EO 300 ve üstü	4	EO 150'den az	2
				EO 150-299	2
				EO 300 ve üstü	0
Eozinofil 150-299	72	EO 150'den az	23	EO 150'den az	12
				EO 150-299	11
				EO 300 ve üstü	0
		EO 150-299	32	EO 150'den az	2
				EO 150-299	23
				EO 300 ve üstü	7
		EO 300 ve üstü	17	EO 150'den az	2
				EO 150-299	9
				EO 300 ve üstü	6
Eozinofil 300 ve üstü	50	EO 150'den az	2	EO 150'den az	0
				EO 150-299	2
				EO 300 ve üstü	0
		EO 150-299	6	EO 150'den az	0
				EO 150-299	3
				EO 300 ve üstü	3
		EO 300 ve üstü	42	EO 150'den az	1
				EO 150-299	6
				EO 300 ve üstü	35

Eozinofil sayısına ait ortalama değerin gruplara ve ilk 3 yıla göre değişimi şekil 7 de verildi.



Şekil 7. Eozinofil sayısına ait ortalama değerin gruplara ve ilk 3 yıla göre değişimi

4.2. Beş yıllık verilerin değerlendirme sonuçları (n=88 hasta)

Beş yıllık verilerin değerlendirilmesi için çalışmaya 88 kişi dâhil edildi. Bu kişilerin 76'sı kadın (%86,4), 12' si erkekti (%13,6). (Tablo 10)' de yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo 10.Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler

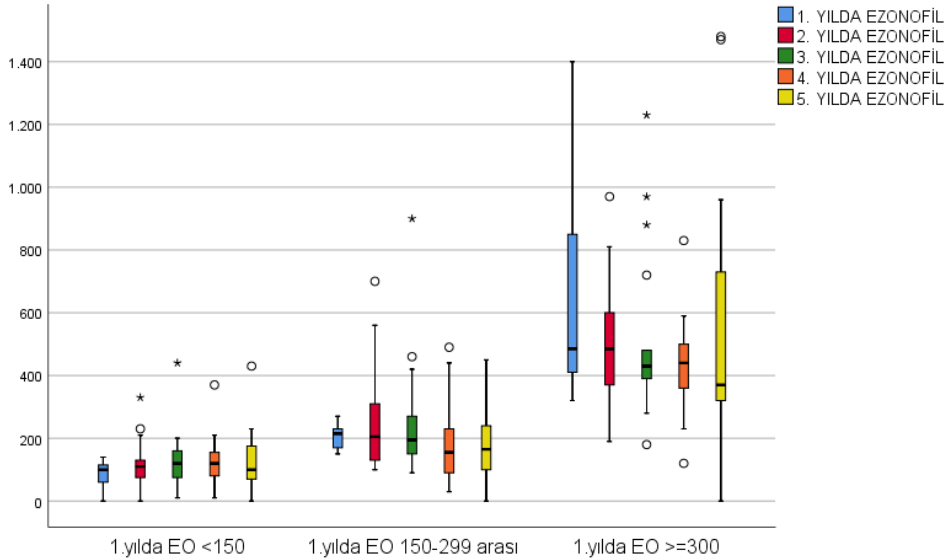
	Sayı	Ortalama	SS	25th	Ortanca	75th
Total IgE	36	497,78	1188,32	23,25	78,50	206,25
FEV1 Lt/sn	76	2,25	,71	1,81	2,13	2,64
FEV1 %	77	86,52	19,81	73,50	84,00	100,00
Yaş	88	54,15	10,63	45,25	54,00	61,00
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	88 (12/76)					

Karekök transformasyonu uygulanarak elde edilen normal dağılımlı eozinofil sayıları açısından da 5 yıl karşılaştırıldığında anlamlı bir değişimin olmadığı görüldü (P=0.104). Benzer şekilde 3 yıl karşılaştırıldığında da anlamlı bir değişimin olmadığı belirlendi (P=0.113). Ayrıca karekök transformasyonu uygulanarak elde edilen normal dağılımlı eozinofil % açısından da 3 yıl karşılaştırıldığında anlamlı bir değişimin olmadığı görüldü (P=0.192). Yine eozinofil % değerleri açısından 3 yıl karşılaştırıldığında anlamlı farka rastlanmadı (P=0.157). (Tablo 11)' de orijinal ölçümlerin yıllara göre ortalama değerleri yer almaktadır.

Tablo 11. Beş yıllık veriler kullanılarak, yıllara ve gruplara göre eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdeleri ortalama ve ortanca değerleri

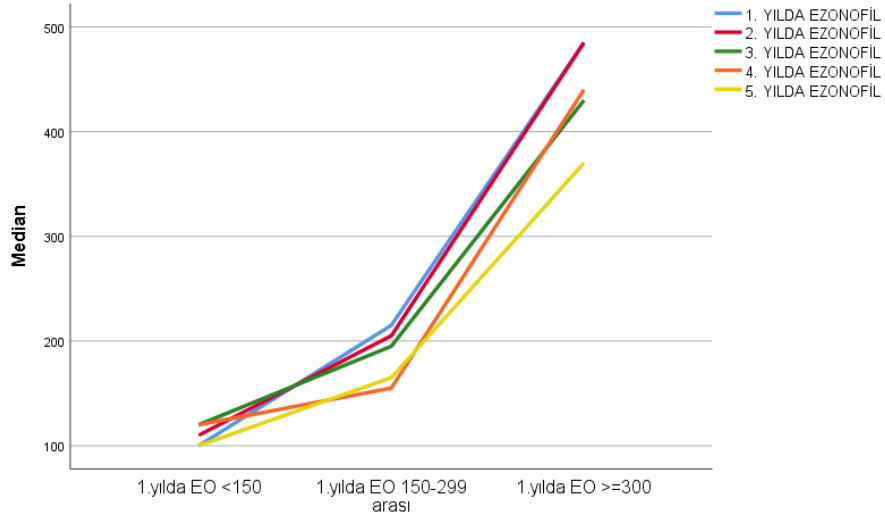
	Grup_1.yıl	Sayı	Ortalama	SS	25th	Ortanca	75th
1. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	32	83,44	45,27	60,00	100,00	117,50
	1.yılda EO 150-299 arası	38	207,11	38,97	170,00	215,00	230,00
	1.yılda EO ≥300	18	625,56	320,41	407,50	485,00	870,00
2. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	32	112,19	70,10	72,50	110,00	130,00
	1.yılda EO 150-299 arası	38	245,53	141,19	130,00	205,00	310,00
	1.yılda EO ≥300	18	501,11	190,63	367,50	485,00	607,50
3. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	32	123,75	79,83	72,50	120,00	160,00
	1.yılda EO 150-299 arası	38	222,37	143,72	147,50	195,00	270,00
	1.yılda EO ≥300	18	511,11	267,27	387,50	430,00	540,00
4. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	32	120,31	71,86	80,00	120,00	157,50
	1.yılda EO 150-299 arası	38	177,63	112,79	87,50	155,00	232,50
	1.yılda EO ≥300	18	433,33	149,67	350,00	440,00	502,50
5. yılda eozinofil	1.yılda EO <150	32	122,19	83,73	70,00	100,00	177,50
	1.yılda EO 150-299 arası	38	183,68	105,33	97,50	165,00	245,00
	1.yılda EO ≥300	18	544,44	411,29	320,00	370,00	750,00

Birinci yıldaki eozinofil sayıları dikkate alınarak yapılan gruplara göre eozinofil sayılarının ortanca (medyan) değerleri Şekil 8 ve Şekil 9’ da verildi.



Şekil 8. Birinci yıldaki eozinofil sayıları dikkate alınarak yapılan gruplara göre eozinofil sayılarının ortanca (medyan) değerleri

Şekil 9’ de ise birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci yıllardaki eozinofil sayılarının medyan değerlerinin birinci yıldaki eozinofil gruplarına göre değişimi yer almaktadır.



Şekil 9. Beş yıldaki eozinofil sayılarının medyan değerlerinin birinci yıldaki eozinofil gruplarına göre değişimi

Beş yılda ölçülen eozinofil sayılarına göre 3 grup oluşturulduktan sonra birinci yıla göre ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci yılda meydana gelen değişimler (Tablo 12- Tablo 15)' de sırasıyla verildi. (Tablo 12) incelendiğinde, birinci yılda 150-299 arasında eozinofil sayısı olan 38 kişinin 17' si (%44,7) ikinci yılda da eozinofil sayısı 150-299 arasında olduğu görüldü. Geriye kalan 11' inin (%28,9) eozinofil sayısı <150 iken, 10' unun (%26,3) eozinofil sayısı ≥ 300 olduğu saptandı. Bu sonuç her iki yönde de (azalma ve artma) benzer oranda değişim olduğunu göstermektedir. Ayrıca birinci yıl sonuçları ile ikinci yıl sonuçları arasında anlamlı bir uyum olduğu belirlendi (P=0.001).

Tablo 12. İkinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi

		Grup 2.yıl						Total n
		2.yılda eozinofil <150		2.yılda eozinofil 150-299 arası		2.yılda eozinofil ≥ 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_1. yıl	1.yılda eozinofil <150	25	78,1	6	18,8	1	3,1	32
	1.yılda eozinofil 150-299 arası	11	28,9	17	44,7	10	26,3	38
	1.yılda eozinofil ≥ 300	0	0,0	2	11,1	16	88,9	18
Total		36		25		27		88

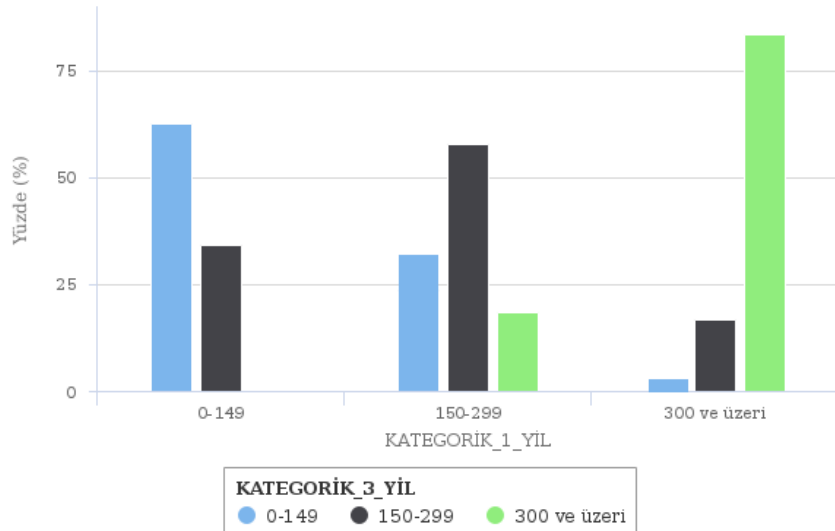
(Tablo 13) incelendiğinde, birinci yılda 150-299 hücre/ μ L arasında eozinofil sayısı olan 38 kişinin 22' si (%57,9) üçüncü yılda da eozinofil sayısı 150-299 hücre/ μ L arasında olduğu görüldü. Geriye kalan 9' unun (%23,7) eozinofil sayısı <150 hücre/ μ L iken, 7' nin

(%18,4) eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olduğu saptandı. Bu sonuç her iki yönde de (azalma ve artma) benzer oranda değişim olduğunu göstermektedir. Ayrıca birinci yıl sonuçları ile üçüncü yıl sonuçları arasında anlamlı bir uyum olduğu belirlendi ($P=0.001$).

Tablo 13. Üçüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi

		Grup 3.yıl						Total n
		3.yılda eozinofil <150		3.yılda eozinofil 150-299 arası		3.yılda eozinofil ≥ 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_1. yıl	1.yılda eozinofil <150	20	62,5	11	34,4	1	3,1	32
	1.yılda eozinofil 150-299 arası	9	23,7	22	57,9	7	18,4	38
	1.yılda eozinofil ≥ 300	0	0,0	3	16,7	15	83,3	18
Total		29		36		23		88

Üçüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi şekil 10’de gösterildi.



Şekil 10. Üçüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi

(Tablo 14) incelendiğinde, birinci yılda 150-299 hücre/ μL arasında eozinofil sayısı olan 38 kişinin 15’ i (%39,5) dördüncü yılda da eozinofil sayısı 150-299 arasında olduğu görüldü. Geriye kalan 18’ i (%47,4) eozinofil sayısı <150 iken, 5’ inin (%13,2) eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olduğu saptandı. Bu sonuç, birinci yılda eozinofil sayısı 150-299 hücre/ μL arasında olanların yaklaşık yarısının (%47,4) dördüncü yılda eozinofil sayısı

<150 hücre/ μ L olduğunu göstermiştir. Ancak %13,2' sinde ise eozinofil sayısı \geq 300 hücre/ μ L düzeyine çıkmıştır. Ayrıca birinci yıl sonuçları ile dördüncü yıl sonuçları arasında anlamlı bir uyum olduğu belirlendi (P=0.001).

Tablo 14.Dördüncü yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi

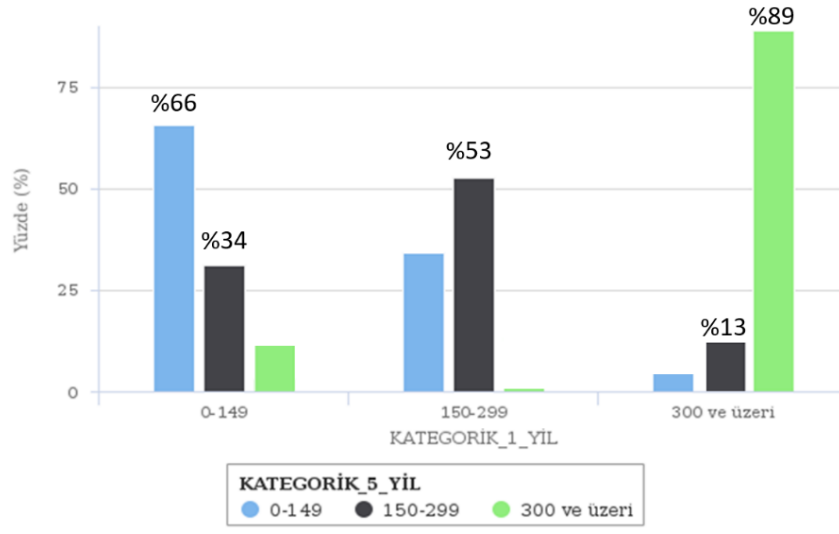
		Grup 4.yıl						Total n
		4.yılda eozinofil <150		4.yılda eozinofil 150-299 arası		4.yılda eozinofil \geq 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_1. yıl	1.yılda eozinofil <150	21	65,6	10	31,3	1	3,1	32
	1.yılda eozinofil 150-299 arası	18	47,4	15	39,5	5	13,2	38
	1.yılda eozinofil \geq 300	1	5,6	1	5,6	16	88,9	18
Total		40		26		22		88

(Tablo 15) incelendiğinde, birinci yılda 150-299 hücre/ μ L arasında eozinofil sayısı olan 38 kişinin 20' si (%52,6) beşinci yılda da eozinofil sayısı 150-299 hücre/ μ L arasında olduğu saptandı. Geriye kalan 13' ü (%34,2) eozinofil sayısı <150 hücre/ μ L olurken, 5' inin (%13,2) eozinofil sayısı \geq 300 hücre/ μ L olduğu saptandı. Ayrıca birinci yıl sonuçları ile beşinci yıl sonuçları arasında anlamlı bir uyum olduğu belirlendi (P=0.001).

Tablo 15. Beşinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi

		Grup 5.yıl						Total n
		5.yılda eozinofil <150		5.yılda eozinofil 150-299 arası		5.yılda eozinofil \geq 300		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup_1. yıl	1.yılda eozinofil <150	21	65,6	10	31,3	1	3,1	32
	1.yılda eozinofil 150-299 arası	13	34,2	20	52,6	5	13,2	38
	1.yılda eozinofil \geq 300	2	11,1	0	0,0	16	88,9	18
Total		36		30		22		88

Beşinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi şekil 11 de gösterildi.



Şekil 11. Beşinci yılda eozinofil sayılarının birinci yıla göre değişimi

5. TARTIŞMA

Astımda kan eozinofili eşik (cut-off) değeri ile ilgili net bir konsensus oluşabilmiş değildir. Genellikle 150 hücre/ μ L ya da 300 hücre/ μ L üzeri alınması önerilmekte ve 150-300 hücre/ μ L arası gri zon olarak kalmaktadır. Ayrıca eozinofilinin yıllar içerisinde farklı faktörlerden etkilenebileceği bilinmektedir [5, 6]. EA hastalarının özellikle gri zonda eozinofilisi olan hastaların uzun dönem takiplerinde eozinofillerinin nasıl seyrettiği ile ilgili çalışma sayısı oldukça kısıtlı ve kısa süreli takip çalışmaları şeklindedir. Biz de bu çalışma ile eozinofil düzeyi gri zonda olan astım hastalarının takiplerinde eozinofil düzeylerinin nasıl seyrettiğini göstermeyi amaçladık. Astım tanısı kesinleştirilen ve düzenli takibe gelen hastalarda, başlangıç periferik kan eozinofil değerlerine göre eozinofil düzeyi <150 hücre/ μ L olan hastaların, 3. yıl ve 5. yılda eozinofil düzeylerinin sırasıyla üç yıllık grupta 3. yıl sonu eozinofil medyanı 90 hücre/ μ L, beş yıllık grupta 5. yıl sonu eozinofil medyanı 100 hücre/ μ L olduğu saptandı. Eozinofil düzeyi ≥ 300 hücre/ μ L olan hastaların 3. yıl ve 5. yılda eozinofil düzeylerinin sırasıyla üç yıllık grupta 3. yıl sonu eozinofil medyanı 430, beş yıllık grupta 5. yıl sonu eozinofil medyanı 370 olduğu saptandı. Eozinofil düzeyi 150-299 hücre/ μ L olan hastaların 3. yıl ve 5. yılda eozinofil düzeylerinin sırasıyla üç yıllık grupta 3. yıl sonu eozinofil medyanı 200, beş yıllık grupta 5. yıl sonu eozinofil medyanı 165 olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre uzun dönem takiplerde kan eozinofil düzeylerinin çoğunlukla benzer aralıklarda seyrettiği görüldü. Fakat özellikle gri zon dediğimiz 150-299 hücre/ μ L arasındaki değerlere sahip olan hastaların bir kısmının üç yıllık grupta 3. yılda %18.4 ü, beş yıllık grupta 5. yılda %13.2 si eozinofil düzeyinin ≥ 300 hücre/ μ L yükseldiği saptandı. Bu durum, özellikle ağır astım

ile takip edilen ve biyolojik endikasyonu (anti-IL5) açısından hastalara bir fırsat tanıyabileceği için gri zonda olan hastaların takiplerinde mutlaka kan eozinofil değerlerine bakılmasının önemini göstermektedir.

Araştırmamızda değerlendirdiğimiz hastaların genel özelliklerine bakıldığında, hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (%83 kadın, %17 erkek). Çalışmamızla benzer şekilde genel olarak araştırmalarda erişkin yaş grubunda astım kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bir çalışmada, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda astımın erkeklere göre %20 daha sık görüldüğü bulunmuştur [52]. Başka bir çalışmada ergenlik sonrasında, kadınlarda astım riski erkeklere göre belirgin bir şekilde daha yüksek bulunmuştur [53]. Böylelikle birçok çalışmada, erişkin dönemde kadınlarda astım prevalansının yüksek olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı 52 olarak bulunmuştur. "Büyük bir astım kohortunda balgam hücre fenotip dağılımı" adlı bir çalışmada ortalama yaş 52 olarak bulunmuş [54]. Şiddetli astım hastalarında fenotip heterojenliğini değerlendirildiği Başka bir çalışmada da, ortalama yaş 55 olarak saptanmış [55]. Benzer sonuçlar olmasına rağmen, geç başlangıçlı erişkin dönem astım yaş ortalaması coğrafyaya göre değişiklikler gösterebilmektedir.

Çalışmamızın fonksiyonel parametrelerine bakıldığında beklenen %FEV1'in ortalaması %85 olarak saptanmıştır. "Büyük bir astım kohortunda balgam hücre fenotip dağılımının incelendiği bir çalışmada ortalama %FEV1 %84 olarak bildirilmiştir [54]. Ağır astımlı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada da %FEV1 %68 olarak bulunmuştur [55]. Doğal olarak FEV1 değerleri çalışmaya alınan hastaların astım şiddetine göre değişebilmektedir. Çalışmamızda hastaların çoğunluğu hafif orta şiddetli astım olduğu için ortalama %FEV1 yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızın hastalıkla ilişkili olabilecek laboratuvar değerleri incelendiğinde, 197 hastadan sadece 96 hastanın IgE sonuçları bulunmuş olup, IgE medyanı 146 IU/mL olarak hesaplanmıştır. Eozinofilik olmayan (eozinofil $150 < \text{hücre}/\mu\text{L}$) grupta 30 hastanın (%31) IgE medyanı 70 olarak bulunmuş, eozinofilik (eozinofil $150 > \text{hücre}/\mu\text{L}$) grupta 66 hastanın (%69) IgE medyanı 166 olarak bulunmuştur. "Astımı kan eozinofilisine göre gruplandıran bir çalışmada eozinofilik olmayan grupta IgE medyan değeri 115 IU/mL iken, eozinofilik grupta 312 IU/mL olarak bulunmuştur [49]. Bir başka ifade ile Total IgE değeri hastalık fenotiplerine göre değişebilmektedir.

Çalışmamızın ana amacı polikliniğimizde düzenli takipte olan astım hastalarının retrospektif olarak yıllık eozinofil değerlerinin taranıp üç yıllık ve beş yıllık sürelerde değerlendirilmesiydi. Bu açıdan başlangıç kan eozinofil değerlerine göre bakıldığında; <150 hücre/ μ l, 150-299 hücre/ μ l, \geq 300 hücre/ μ l olan eozinofil gruplarında:

<150 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık eozinofil stabilitesi %72, beş yıllık stabilitesi %65, 150-299 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık stabilitesi %59, beş yıllık stabilitesi %52, \geq 300 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık stabilitesi %76, beş yıllık stabilitesi %88 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre en az stabilitesi olan grup 150-299 hücre/ μ l olan grup olup, <150 hücre/ μ l ve \geq 300 hücre/ μ l gruplara geçişi üç yıllık takipte eşit geçiş göstermişken (sırasıyla %22, %18) beş yıllık takip te <150 hücre/ μ l grubuna daha çok geçiş izlendi (sırasıyla %34, %13). Yakın olmayan gruplar (<150 hücre/ μ l, \geq 300 hücre/ μ l) arasında da geçiş izlenmiş olmasına rağmen belirgin oranda düşüktü. Çalışmamıza benzer şekilde astımda kan eozinofil sayısını takip edildiği çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Uzun dönem takip çalışması ise hiç yapılmamıştır. Bu konuda Chipps, ve ark. Tarafından yakın dönemde yapılan bir çalışmada, bir yıl süresince eozinofil stabilitesi takip edilmiş, bir hastanın aynı grupta (<150 hücre/ μ l, 150-299 hücre/ μ l veya \geq 300 hücre/ μ L) kaç kez kaldığını takip ederek eozinofil stabilitesi araştırılmıştır. 150-299 hücre/ μ l grubu, <150 hücre/ μ l ve \geq 300 hücre/ μ l gruplarına göre daha fazla değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Hastaların, ölçümlerin >70%, >80% ve >90% aynı eozinofil alt grubunda kaldığı yüzde oranı, diğer eozinofil alt gruplarına göre başlangıçtaki 150-299 hücre/ μ l grubunda belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır. Yaklaşık olarak hastaların %30'u ardışık ziyaretler sırasında eozinofil grupları arasında geçiş yapmış. 150-299 hücre/ μ l grubu değişkenliği en fazla olan grubu oluşturmuş ve hastaların %41'i ardışık zaman noktaları arasında grubu değiştirdiği saptanmıştır. \geq 300 hücre/ μ l ve <150 hücre/ μ l gruplarının, herhangi bir zaman noktasında diğer eozinofil alt gruplarına geçiş yüzdesi daha düşük olarak %20 ve %30 oranlarında raporlanmıştır[56]. Bu çalışmanın sonuçlarında çalışmamızda büyük oranda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda da 150-299 hücre/ μ l grubu en fazla kan eozinofil değişkenlik gösteren grubu oluşturmuştur. Üç yıl süresince %41 ve beş yıl süresince %48 olarak diğer eozinofil gruplarına geçişler gösterilmiştir. Çalışmamızın bir diğer önemli özelliği Chipps ve ark. çalışmasına göre daha uzun süreli kan eozinofil takip sonuçlarının verilmesidir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre hem kısa dönem hem de uzun dönem takiplerde başlangıç

değerlerine göre en fazla değişim, gri zon olarak adlandırılan kan eozinofilisinin 150-299 hücre/ μ l arasında olan grupta olduğu gösterilmiştir. Kan eozinofili <150 hücre/ μ l ve ≥ 300 hücre/ μ l olan gruplarda kan eozinofili çoğunlukla aynı grupta kalarak daha stabil bir seyir göstermiştir.

Kan eozinofillerindeki bu değişimi etkileyebilecek faktörlerin neler olabileceği merak konusu olmuştur. Chipps ve ark. çalışmasında kan eozinofil seviyeleri etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Bu nedenle demografik özellikler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ırk/etnik köken, bölge), başlangıç FEV1, astım alevlenmelerinin geçmişi ve komorbiditeleri (kronik sinüzit, nazal ve sinüs polipleri, akut sinüzit, alerjik rinit, aspirin alerjisi, atopik dermatit/egzama, gastroözofageal reflü hastalığı, osteoporoz ve tip 2 diyabet) eozinofil düzeyindeki değişimler üzerine olan etkisi araştırılmıştır. ayrıca; eşzamanlı ilaçlar (inhalasyon kortikosteroidleri [IKS; $\geq 1,000$ μ g], uzun etkili b-agonistler [LABA], IKS $\geq 1,000$ mg artı LABA, lökotrien reseptör antagonisti, uzun etkili muskarinik antagonisti ve teofilin) ve sigara içme durumunun da etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, Nazal polipler (%39), $3 \geq$ alevlenme geçmişi (%18), sinüs polipleri (%14), teofilin (%16), kronik sinüzit (%9) eozinofil seviyelerinde bir artışla ilişkilendirilirken, mevcut sigara içme (-%23 karşı hiç sigara içmeyenler), VKI: $30 \geq$ (karşı $25 <$) (-%7) bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Beklenmedik bir şekilde, önceden belirlenen eşik değerinin ötesinde eozinofil seviyelerini etkileyen astım ilaçlarının herhangi bir etkisine dair kanıt bulunmamıştır. Ayrıca, eozinofilin mevsimsel değişkenliği değerlendirilmiş, Temmuz'u referans ay olarak kullanarak, eozinofil seviyelerinde mevsimsel farklılıklar olup olmadığını araştırılmış, Temmuz'a kıyasla diğer ilkbaharın sonu ve yaz ayları (Mayıs, Haziran, Ağustos ve Eylül) benzer seviyeleri gösterirken, eozinofil seviyeleri sonbahara ve kışa doğru artmış ve Kasım, Aralık, Ocak ve şubat aylarında önceden belirlenmiş eşik değerine ulaşmıştır. En büyük fark Ocak ayında görülmüştür (%27.9) [56]. Erişkin astım hastalarında periferik kan eozinofil düzeyi ve astımın şiddeti ile ilişkisi araştıran bir çalışmada, acil servise başvurmanın ve kadın olmanın, eozinofili ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiş. Ayrıca, bağırsak parazit ile enfekte astım hastaları arasında mutlak eozinofil sayısı belirgin şekilde yüksek bulunmuş [57].

Çalışmamızda ise eozinofil stabilitesini etkileyebilecek bu faktörler Chipps ve ark. çalışmasında olduğu gibi ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Fakat literatürde, birçok

çalışmada Mepolizumab ve kortikosteroidlerin eozinofil sayısını azaltıcı etkisi gösterilmiştir. [58-60]. Çalışmamızda Mepolizumab ve kortikosteroid kullanan hastalarda eozinofil değerlerinin belirgin bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, Mepolizumab kullanan 17 hasta ile kortikosteroid kullanan 27 hasta çalışmanın sonuçlarına yanlıı etki yapmaması için çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak, çalışmaya dâhil edilen hasta grubunda başlangıçta yüksek eozinofil değerlerine sahip olan ve belirgin bir düşüş gösteren hastaların, sistemik kortikosterid kullanımına bağı kan eozinofil düşüşleri olduğı görülmüştür.

Lommatzsch ve ark. Kötü kontrol edilen astım hastalarında inhale kortikosteroidlerin orta dozdan yüksek doza çıkmasının (günlük 1000 µg beklometazon eşdeğer dozdan günlük 2000 µg beklometazon eşdeğer doza) kan eozinofillerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu bildirilmiştir (kan eozinofil değerlerinde medyan düşüş 560'ten 320 hücre/µL'ye, %49 azalma). Bu nedenle, astım hastalarının normal eozinofil değerleri, hastaların bireysel İKS dozları göz önüne alındığında değerlendirilmelidir. Ayrıca, İKS dozunun artması, İnterlökin-5 yolunu hedefleyen biyolojik tedavilerle tedaviyi resmi olarak engelleyebilecek kan eozinofil değerlerine neden olabilir [61]. Çalışmamızda ise genel olarak değerlendirildiğinde ise, katılımcıların önemli bir çoğunluğu hem başlangıçta hem de son tedavi basamağının 4 ve 5 olduğı ve çoğı aynı tedavi basamağında devam ettiğı söylenebilir. Ancak ilk yıldan son yıla doğıru tedavi basamağı yükselen hastalara bakınca, 6 hastada belirgin eozinofil düşüşü izlerken (ortalama 200 hücre/µL), 1 hastada eozinofil değerleri etkilenmemiştir. Bir başka ifade ile başlangıçta yüksek olan kan eozinofil düzeyleri hastaların takiplerinde basamak çıkılması nedeniyle yüksek basamak geçildiğinde İKS dozu artacağından kan eozinofil düzeyi başlangıca gör düşebileceğı de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda üç yıllık takibi olan hastalarda, <150 hücre/µL grupta 75 hasta, 150-299 hücre/µL grupta 72 hasta, ≥300 hücre/µl grupta 50 hasta bulunurken; 5 yıllık takibi yapılan hastalarda, <150 hücre/µL grupta 32 hasta, 150-299 hücre/µL grupta 38 hasta, ≥300 hücre/µl grupta 18 hasta mevcuttu. Hasta sayısında izlenen bu azalma en çok üçüncü grupta görüldü. Beş yıllık takipli hastalarda veri eksikliği nedeniyle bu grupta azalma daha fazla görülmüştür.

Çalışmamızın temel limitasyonları; retrospektif olması, kan eozinofil düzeyini etkileyebilecek ek hastalıkların, atopi durumunun, sigara etkisinin, mevsimsel değişkenliğin etkisinin detaylı olarak incelenmemesidir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Uzun dönem takiplerde de kan eozinofil düzeylerinin çoğunlukla benzer aralıklarda seyrettiği görüldü.
- <150 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık eozinofil stabilitesi %72, beş yıllık stabilitesi %65, \geq 300 hücre/ μ l olan grupta üç yıllık stabilitesi %76, beş yıllık stabilitesi %88 olarak bulunmuştur.
- Gri zon dediğimiz,150-299 hücre/ μ l, olan grupta üç yıllık stabilitesi %59, beş yıllık stabilitesi %52 olup diğer gruplara göre en az stabilitesi olan gruptur.
- Gri zon hastaları önemli bir kısmı eozinofil düzeyinin \geq 300 hücre/ μ L yükseldiği saptandı. Bu durum, özellikle ağır astım ile takip edilen ve biyolojik endikasyonu (anti-IL5) açısından hastalara bir fırsat tanıyabileceği için gri zonda olan hastaların takiplerinde mutlaka kan eozinofil değerlerine bakılmasının önemini göstermektedir.
- Kan eozinofili <150 hücre/ μ l ve \geq 300 hücre/ μ l olan gruplarda kan eozinofili çoğunlukla aynı grupta kalarak Gri zon a göre a daha stabil bir seyir göstermiştir.
- Başlangıçta yüksek olan kan eozinofil düzeyleri hastaların takiplerinde basamak çıkılması nedeniyle yüksek basamak geçildiğinde IKS dozu artacağından kan eozinofil düzeyi başlangıca gör düşebileceği de akılda tutulmalıdır.
- Total IgE değerinin hastalık fenotiplerine göre değişiklik gösterebileceği görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Zervas, E., et al., *An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma*. ERJ open research, 2018. **4**(1).
2. Simpson, J.L., et al., *Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum*. Respirology, 2006. **11**(1): p. 54-61.
3. Ortega, H., et al., *Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. **136**(3): p. 825-826.
4. Hastie, A.T., et al., *Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects*. Journal of allergy and clinical immunology, 2013. **132**(1): p. 72-80. e12.
5. Kupczyk, M., et al., *Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma*. Allergy, 2014. **69**(9): p. 1198-1204.
6. Jayaram, L., et al., *Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(3): p. 483-494.
7. GINA, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2022.
8. Bayram, I., et al., *The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey*. Turkish Journal of Pediatrics, 2004. **46**(3): p. 221-225.
9. Demir, E., et al. *Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey?* in *Allergy and asthma proceedings*. 2005. OceanSide Publications.
10. Ones, U., et al., *Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III)*. Allergy, 2006. **61**(12): p. 1448-1453.
11. Saraçlar, Y., et al., *Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2003. **91**(5): p. 477-484.
12. Demir, A.U., et al., *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): p. 531-538.

13. Mutius, V., *The rising trends in asthma and allergic disease*. Clinical & Experimental Allergy, 1998. **28**: p. 45-49.
14. Von Hertzen, L. and T. Haahtela, *Signs of reversing trends in prevalence of asthma*. Allergy, 2005. **60**(3): p. 283-292.
15. Akinbami, L.J. and K.C. Schoendorf, *Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality*. Pediatrics, 2002. **110**(2): p. 315-322.
16. Senthilselvan, A., et al., *Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998*. Chest, 2003. **124**(2): p. 438-448.
17. Wenzel, S.E., *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. Nature Medicine, 2012. **18**(5): p. 716-725.
18. Moore, W.C., et al., *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. **181**(4): p. 315-323.
19. Bel, E.H., *Clinical phenotypes of asthma*. Current opinion in pulmonary medicine, 2004. **10**(1): p. 44-50.
20. Bousquet, J., et al., *Eosinophilic inflammation in asthma*. New England Journal of Medicine, 1990. **323**(15): p. 1033-1039.
21. McGregor, M.C., et al., *Role of biologics in asthma*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **199**(4): p. 433-445.
22. Mubarak, B., H. Shakoor, and F. Masood, *Eosinophilic asthma*, in *Asthma-Biological Evidences*. 2019, IntechOpen.
23. Wenzel, S.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, 1999. **160**(3): p. 1001-1008.
24. Berry, M., et al., *Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma*. Thorax, 2007. **62**(12): p. 1043-1049.
25. De Gouw, H., et al., *Repeatability of cellular and soluble markers of inflammation in induced sputum from patients with asthma*. European Respiratory Journal, 1996. **9**(12): p. 2441-2447.

26. Nair, P., *Update on clinical inflammometry for the management of airway diseases*. Canadian Respiratory Journal, 2013. **20**(2): p. 117-120.
27. Vlachos-Mayer, H., et al., *Success and safety of sputum induction in the clinical setting*. European Respiratory Journal, 2000. **16**(5): p. 997-1000.
28. Pizzichini, E., et al., *Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1996. **154**(2): p. 308-317.
29. Djukanović, R., et al., *Standardised methodology of sputum induction and processing*. European Respiratory Journal, 2002. **20**(37 suppl): p. 1s-2s.
30. Belda, J., et al., *Induced sputum cell counts in healthy adults*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **161**(2): p. 475-478.
31. Ortega, H.G., et al., *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(13): p. 1198-1207.
32. Bleecker, E.R., et al., *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet, 2016. **388**(10056): p. 2115-2127.
33. Bel, E.H., et al., *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma*. New England journal of medicine, 2014. **371**(13): p. 1189-1197.
34. Ortega, H.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, 2016. **4**(7): p. 549-556.
35. Westerhof, G.A., et al., *Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes*. European respiratory journal, 2015. **46**(3): p. 688-696.
36. Kaur, R. and G. Chupp, *Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019. **144**(1): p. 1-12.
37. Newby, C., et al., *Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability*. PloS one, 2014. **9**(7): p. e102987.

38. Cowan, D.C., et al., *Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma*. Thorax, 2010. **65**(5): p. 384-390.
39. D'silva, L., et al., *Changing pattern of sputum cell counts during successive exacerbations of airway disease*. Respiratory medicine, 2007. **101**(10): p. 2217-2220.
40. Nair, P., A. Aziz-Ur-Rehman, and K. Radford, *Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'*. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2015. **21**(1): p. 33-38.
41. Thomson, N.C., et al., *Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **131**(4): p. 1008-1016.
42. Wood, L.G., et al., *Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma*. Clinical & Experimental Allergy, 2015. **45**(1): p. 177-183.
43. Green, B.J., et al., *Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma*. PloS one, 2014. **9**(6): p. e100645.
44. Ducharme, M.-E., et al., *Expiratory flows and airway inflammation in elderly asthmatic patients*. Respiratory medicine, 2011. **105**(9): p. 1284-1289.
45. Boudier, A., et al., *Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013. **188**(5): p. 550-560.
46. Boudier, A., et al., *Data-driven adult asthma phenotypes based on clinical characteristics are associated with asthma outcomes twenty years later*. Allergy, 2019. **74**(5): p. 953-963.
47. Zaihra, T., et al., *Phenotyping of difficult asthma using longitudinal physiological and biomarker measurements reveals significant differences in stability between clusters*. BMC pulmonary medicine, 2016. **16**: p. 1-8.
48. Shrimanker, R., et al., *Exacerbations of severe asthma in patients treated with mepolizumab*. European Respiratory Journal, 2018. **52**(6).

49. McGrath, K.W., et al., *A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. **185**(6): p. 612-619.
50. Choy, D.F., et al., *TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma*. Science translational medicine, 2015. **7**(301): p. 301ra129-301ra129.
51. Eger, K.A. and E.H. Bel, *The emergence of new biologics for severe asthma*. Current Opinion in Pharmacology, 2019. **46**: p. 108-115.
52. Leynaert, B., et al., *Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort*. Thorax, 2012. **67**(7): p. 625-631.
53. De Marco, R., et al., *Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women: a retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(1): p. 68-74.
54. Schleich, F.N., et al., *Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation*. BMC pulmonary medicine, 2013. **13**: p. 1-8.
55. Schleich, F., et al., *Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian severe asthma registry (BSAR)*. Respiratory medicine, 2014. **108**(12): p. 1723-1732.
56. Chipps, B.E., et al., *A comprehensive analysis of the stability of blood eosinophil levels*. Annals of the American Thoracic Society, 2021. **18**(12): p. 1978-1987.
57. Solomon, Y., et al., *Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma*. BMC Pulmonary Medicine, 2023. **23**(1): p. 96.
58. Moran, A.M., et al., *Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020. **202**(9): p. 1314-1316.
59. Emma, R., et al., *Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience*. Therapeutic advances in respiratory disease, 2018. **12**: p. 1753466618808490.

60. Austin, D., et al., *Blood eosinophil dose response to oral corticosteroids in a population of patients with severe asthma*. 2016, Eur Respiratory Soc.
61. Lommatzsch, M., et al., *Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma*. Thorax, 2019. **74**(4): p. 417-418.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Mohammed ALMADKA, 20/11/2023 tarihinde yapılan Astım Hastalarında Kan Eozinofil Düzeyinin Uzun Dönem Takibi Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında BAŞARILI olmuştur.

İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Başkan
Prof. Dr. İnsu YILMAZ

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BARAN

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN