

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım; değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı ve geriye dönebilen hava yolu tıkanıklığı ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (58). Patogenezinde Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu rol oynar (75).

Astım çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır (75). Astım sıklığı son 20 yıl içinde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle çocuklarda önemli ölçüde artmıştır (4, 14, 15). Çocukluk yaş grubu astım etiyolojisinden sorumlu etken %80-%85 oranında allerjenlerdir (81). Tekrarlayıcı nitelikte ekspiratuar hışıltı, nefes darlığı, öksürük atakları ve göğüs ağrısı gibi semptomların genellikle gece ve sabahın erken saatlerinde şiddetlenip bronkodilatatör tedaviye iyi yanıt vermesi astımın tanı koydurucu özelliklerindendir (29). Astım atakları çocuk acil servislerine başvuruların önemli bir bölümünü oluşturur ve mortalite riski taşır. Mortalite ve morbiditede rol oynayan ana faktör hipoksemi olup bu kardiyopulmoner yetmezliğe neden olur.

Astım atağı sırasında solunum çabası, intratorasik basınç, hava yolu direnci artar ve akciğerlerde aşırı havalanma görülür (83). Ayrıca plevral basınçta dalgalanmalar ve akciğer fonksiyonel rezidüel kapasitesinde belirgin artış gözlenir (41). Atak sırasında oluşan kardiyak patolojiler, özellikle intratorasik basınç artışı nedeniyle kalp boşluklarının ve damarların baskı altında kalmasına, dolum ve transmural basıncın artmasına ve oluşan hipoksemiye bağlanabilir (5).

Astımlı hastalarda, kalbin diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının kullanılan bazı antiastmatik ilaçlar ile geri dönebilir bir şekilde bozulduğu bilinmektedir (35). Akciğer hastalıklarında oluşan hipokseminin kalp üzerine etkileri daha önceki çalışmalarda özellikle erişkin kronik obstrüktif akciğer hastalarında kor pulmonale gelişimi ile gösterilmiştir (5). Literatürde astımlı çocuklarda atak sırasında meydana gelen kardiyak değişiklikleri özellikle ekokardiyografik olarak tanımlayan az sayıda çalışma mevcuttur (24, 68). Bilgilerimize göre literatürde, çocuklarda atak öncesi ve sonrası aynı anda hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonlarını pulmoner arter basıncı ile birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu yönü ile de literatüre katkıda bulunacağı kanısındayız.

Bu çalışmanın amacı, çocuklarda akut astım atağının kardiyak fonksiyonlar üzerine meydana getirdiği değişiklikleri ekokardiyografik olarak tanımlamaktır.

Çalışmada, kalbin her iki ventrikülünün sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile pulmoner arter basıncı, atak sırasında ve sonrasında benzer demografik özellikler taşıyan sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTIM

Astım, solunum yollarının en sık görülen, kronik inflamatuvar hastalığıdır (29). İnflamasyon bronşiyal aşırı duyarlılığa, özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde artan tekrarlayıcı öksürük, hışıltı ve nefes darlığı ataklarına neden olmaktadır. Astım atakları, yaygınlığı değişken, spontan veya tedavi ile geri dönebilen hava yolu tıkanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Astım atakları epizodik olmakla birlikte, havayollarındaki inflamasyon kroniktir (29, 62).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalar, astımın en sık rastlanan kronik hastalıklar arasında yer aldığını göstermiştir. Astımın, herkes tarafından kabul edilen tek bir tanımının olmamasından dolayı gerçek prevalansının belirlenmesi zorlaşmaktadır. Prevalans oranları, ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde en yüksek, kırsal kesimde ve ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde düşük olma eğilimindedir. Sosyoekonomik refahın artmasıyla bu oranın yükseldiği görülmektedir (4, 11, 87).

Astım prevalansının tüm dünyada, özellikle son 20–30 yıl içinde çocuklarda, önemli ölçüde arttığı ortaya konmuştur (14, 15, 52). Elli altı ülke ve 156 merkezde gerçekleştirilen Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışmasında (ISAAC), çocuklarda astım prevalansı %1,6–36,8 arasında bulunmuştur (39). ISAAC çalışmasında ülkemizde 6–12 yaş arası okul çocuklarında astım prevalansının, 1995’de %9,8’iken, 2004’de %17,8 düzeylerine kadar arttığı saptanmıştır (64). ISAAC protokolü ile Samsun’da 1997 yılındaki astım prevalansı %14,5 olarak belirlenmiştir (44).

Astım prevalansındaki artışın sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, prematür bebeklerin yaşam şansının ve annelerde sigara içiciliğinin artması, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi gibi etkenler bunlardan birkaçıdır (42, 88).

Astım insidansı erken çocukluk döneminde en fazladır. Çocukluk çağında astım olgularının çoğu 5 yaşından önce ortaya çıkar (63). Görülme sıklığı, puberte

öncesi erkeklerde kızlardan daha fazla iken, pubertede eşitlenir. Erişkinlerde kadınlarda daha sık görülür (88).

2.1.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Çocukluk döneminde astımın etiyolojisi tümüyle ortaya konamamış olmakla birlikte, yapılan geniş çalışmalar genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığını göstermektedir (23, 50).

2.1.2.1. Kişiyeye Ait Faktörler

Bireye ait en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. Genetik özellikler tek başına ele alındığında genel olarak astım % 5–10 oranında görülürken, anne veya babanın birinin astımlı oluşu bu oranı %20-30'lara yükseltmekte, anne ve babanın her ikisinin birden astımlı olması durumunda ise %60–70 gibi oldukça yüksek rakamlara ulaşmaktadır (34, 41).

İkizlerde yapılan çalışmalarda monozigotlarda, dizigotlara göre çok daha yüksek oranlarda astım görüldüğü bildirilmektedir. Gözlemler, astımın kalıtsal özelliği olduğunu göstermekle birlikte, kalıtım şekli kesin olarak belirlenememiştir. Klasik bağlantılı genom taramaları ve haritalama yaklaşımları astıma duyarlılığın orta derecede etkili çok sayıda gen tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (21, 23, 76).

Atopi, allerjenlere karşı artmış IgE yanıtı olarak tanımlanır ve astım gelişiminde kalıtsal geçişin, birden fazla gene bağlı oluşu tanımlanmış en önemli etkidir (82).

Astım gelişmesinde; 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16 ve 20'inci kromozomlar üzerinde bulunan bazı genlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Astımın kalıtım biçiminin, şuan için multifaktöryel, poligenik olduğu kabul edilmektedir (33, 37, 38, 85) (Tablo I).

Tablo I. Astım gelişiminde rol oynadığı düşünülen genler*.

Kromozom	Aday Genler
5q31	Th ₂ sitokin kümesi (IL-3, 4, 5, 9, 13, GM-CSF)
5q32	Beta ₂ Adrenoreseptör
6p	HLA
6q21-3	Tümör Nekroz Faktörü Alfa, MHC
11q13	Clara Hücre Sekretuar Protein, IgE Reseptör Beta Alt Birimi (FcεR1b)
12q	İnterferon Gamma
13	
14q	T Hücre Reseptörü Alfa / Delta Kompleksi
16q	İnterlökin – 4R Alfa
20p	ADAM33

* Kaynak 33, 85.

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Çocukluk yaş grubu astım etiyolojisinde başlıca sorumlu etken %80 - %85 oranında allerjenlerdir. Allerji dışında, özgül olmayan çevresel faktörler de astım etiyolojisinde rol oynayabilirler. Bunlar içerisinde çocukluk yaşlarında pasif sigara dumanına maruz kalmanın ayrı bir önemi olduğu söylenebilir. Sigara içen annelerin bebeklerinin intrauterin hayatta iken fetal akciğer gelişimi bozulmakta ve astım gelişme riski artmaktadır (81, 89). Sigara içen annelerin bebeklerinin kord kanında IgE düzeyinin normalin iki katı yüksekliğinde ve diğer bebeklere göre havayolları çaplarının daha küçük olduğu gösterilmiştir (80).

Anne ve babanın veya bunlardan birisinin sigara kullanıyor olması çocuklarda astım riskini artırır ayrıca astımın ciddiyetini de arttırdığına dair bilgiler bulunmaktadır (9).

Sigara dışında, hava kirliliği (hidrokarbon, azot dioksit, kükürt dioksit, ozon, kurşun ve diğer tanecikli maddeler), viral enfeksiyonlar, parfüm ve saç spreyi gibi iritan maddeler, gastroözofageal reflü (GÖR), ilaçlar (aspirin, diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, β-antagonistler, lokal anestezikler, vs), psikolojik ve endokrinolojik değişiklikler, meteorolojik değişimler de astım prevalansını etkileyebilir ve astım atağını başlatabilirler (80, 90).

İnflamatuvar hücrelerden özellikle mast hücre degranülasyonu ile birlikte nöral refleks aktivasyonu sonucu yine astım semptomları tetiklenebilmektedir. Efora bağlı

astımda bulgular, ya hemen ya da egzersizden 1 – 2 saat sonra ortaya çıkabilir. Duygusal stres, vagal efferent yolun aktive olmasına neden olarak astım semptomlarını ortaya çıkarabilir (80).

Çocuklarda allerji dışında astım atağını başlatan bir diğer çevresel etken enfeksiyonlardır. İki yaşın altındaki çocuklarda, astım ataklarının %42'sinden viral enfeksiyonların sorumlu olduğu gösterilmiştir. Virüsler, hem otonom sinir sisteminin etkileyerek bronş aşırı duyarlılığına neden olurlar, hem de kolinerjik sinir uçları reseptörlerini uyararak veya beta adrenerjik reseptör blokajı yaparak astım patogenezinde rol oynarlar (80).

Astıma neden olan başlıca allerjenler arasında ev tozu akarları, polenler, hamamböceği, kedi ve köpek salgı allerjenleri, küf mantarları, gıdalar ve lateks bulunur (50). Astıma neden olan allerjenler büyük oranda inhaler allerjenlerdir ve 5 – 50 kilo dalton ağırlığında olup protein veya glikoprotein yapısındadırlar. Bununla birlikte özellikle süt çocukluğu döneminde seyrek de olsa bazı besinler (süt ve süt ürünleri gibi) astıma neden olabilmektedir. Dermatofagoides ailesinden ev tozu akarları tüm dünyada çocuk yaş grubunda astıma neden olan başlıca allerjendir. Ülkemizde en sık rastlanan akarlar D. Pteronyssinus ve D. Farinae'dir (67).

Daha önceki klasik bilgilerde allerjenlere, genetik olarak risk taşıyan bebeklerin erken dönemde ve yoğun olarak maruz kalmaları astım riskini arttırmaktadır (72) denmekle birlikte, 'hijyen hipotezine' göre modern refah seviyesi yüksek toplumlarda büyüyen çocuklar daha düşük düzeyde enfeksiyöz ajanlara maruz kalmakta, bu da bağışıklık sistemlerinin Th₁ lenfosit fenotipinden çok Th₂'ye doğru kutuplaşmasına neden olmakta ve allerjik hastalık riskini arttırmaktadır. Küçük yaşlardan itibaren, çiftliklerde yaşayan, yüksek konsantrasyonlarda endodoksinlere maruz kalan yine kalabalık ortamlarda yaşayan ve erken yaşta enfeksiyonlarla karşılaşan çocuklarda astım riski azalmaktadır (34, 69).

Diyet ile astım arasında ilişki olabileceği daha önce birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Özellikle çinko, vitamin E ve C, magnezyum ve omega-3 çoklu doymamış yağları sağlayan besinlerce fakir olan ya da sodyum ve omega-6 çoklu doymamış yağlarca zengin olan diyetlerin astım riskinde artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (27).

2.1.2.3. Nörohumaral Etkenler

Otonom sinir sistemi hava yolu düz kas tonusunu, sekresyon miktarını, kan akımını, mikrovasküler permeabiliteyi, inflamasyon mediatörlerinin salınımını etkileyerek solunum fonksiyonlarını birçok yönden düzenlemektedir. Astımın patogeneğinde rol oynayan birçok otonomik kusur ileri sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları artmış kolinerjik, α -adrenerjik, uyarıcı non-adrenerjik, non-kolinerjik mekanizmalar ile azalmış β -adrenerjik inhibe edici non-adrenerejik non-kolinerjik mekanizmalardır (7).

2.1.3. PATOGENEZ

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, patogeneğinde başlıca erken aşırı duyarlılık Tip 1 reaksiyonu rol oynar.

Hastalık büyük ve küçük hava yollarını etkilemekte ancak alveolleri tutmamaktadır. Astımlı hastaların akciğerleri patolojik olarak incelendiğinde, başlıca küçük bronş ve bronşiollerin etkilendiği, epitelin incelendiği, goblet hücrelerinin belirgin hipertrofiye uğradığı, bazal membranda kollajen birikimi ve lamina propriada CD4 T-lenfosit, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu sonucu kalınlaşma görülmektedir. Bronş düz kaslarında hipertrofi, submüköz bezlerde hiperplazi ve mukus salgılanmasında artma izlenir. Hava yollarının lümeni sıklıkla mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, Charcot-Leyden Kristalleri ve Churschman spiralleri içeren salgılarla doludur (43). Bu değişiklikler sonucunda hastalar klinikte hışıltılı nefes alma, nefes almakta zorlanma, öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile karşımıza çıkarlar (75, 36).

Hava yolları değişik uyaranlara cevap olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır. Astıma neden olan ana patofizyolojik olay hava yolu çapında azalma üzerine yoğunlaşmaktadır. Hava yolu rezistansında artış olmakta ve inspiryum sırasında akciğerlere giren hava dışarı çıkmakta zorlanmaktadır. Bunun yansıması zorlu solukla verilen hava hacimleri ve akım hızlarında düşme, akciğerlerde havalanma artışı ve hava hapsi olmasıdır.

Astımda hava yolu çapında azalmaya katkıda bulunan olaylar arasında; bronş düz kas kasılması, mukozal ödem, mukus salgısı, hava yollarının inflamasyonu ve bronşiyal aşırı duyarlılık bulunur.

2.1.3.1. Bronş Düz Kas Kasılması

Astımda hava yolları özgün olmayan uyaranlara karşı aşırı duyarlıdır, çok küçük uyarılar karşısında bile aşırı bronkokonstrüksiyon (BK) yanıtı verir. Bu duruma bronşiyal hiperreaktivite (BHR) denir. Artmış BHR allerjenlere maruz kalma, viral enfeksiyonlar ve kimyasal maddelerin solunmasıyla ortaya çıkabilir (80).

Bronş düz kas kasılmasına neden olduğu bilinen faktörler içinde mast hücre kaynaklı mediyatörler ve birçok nörohormonlar yer almaktadır. Histamin, bradikinin, lökotrienler (LT; LTC₄, LTD₄, LTE₄), prostoglandinler (PGF_{2α}, PGD₂, PGG₂), tromboxan A₂ ve trombosit aktive edici faktör (PAF) BK'a neden olduğu bilinen mediyatörler içindedir. Histamin, düz kas üzerine etki ederek (H₁ reseptörler üzerinden) ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur. Ayrıca akson reflekslerini harekete geçirerek nöropeptid salınımını başlatır. PGE₂ ve PGI₂ ise bronkodilatötördür (43).

2.1.3.2. Mukozal Ödem

Allerjenlerle karşılaşmadan hemen sonra damar geçirgenliği artarak mukozal ödem oluşur. Ödem hava yolu daralmasına ve hiperreaktivitesine neden olur. Mukosilier temizlenme bozulur, viskozite artar ve mukus tıkaçlar oluşur.

Bronş mikro damar ağında, diğer damarlarda olduğu gibi sıvıyı damardan dışarı iten hidrostatik basınç ile kolloid osmotik basınç arasında bir denge söz konusudur. Mast hücre kaynaklı mediyatörlerden histamin, PGE₂, LTC₄, LTD₄, PAF ve bradikinin damar geçirgenliğini arttırıcı özelliğe sahiptir. Geçirgenlik artışı, allerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde gerçekleşir (43).

2.1.3.3. Mukus Salgısı

Astımda hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunan aşırı mukus salgısının mekanizması, kısmen aydınlatılabilmektedir. Mukus salgısına yol açan mediyatörler LTD₄, LTC₄, 5-HETE, 15-HETE'dir. Bunlar içinde mukus salgısını arttırmada en potent olan mediyatör LTC₄'dür. PG'lerden PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂, PGE₁ bu yönde eşit aktiviteye sahip olmakla birlikte, hepsi histaminden daha güçlüdür. Ayrıca mast hücre kaynaklı kinaz, kolinerjik ve alfa adrenerjik nörohormonların, c-GMP yolu aracılığıyla mukus glikoprotein salgısını arttığı bildirilmiştir. Diğer salgılatıcılar içinde ECP, makrofaj

kaynaklı mukus salgılatıcı anafilatoksinler ve çeşitli nöropeptidler yer almaktadır (43, 57).

2.1.3.4. Hava Yolu İnflamasyonu ve Bronşiyal Hiperreaktivite

Normal fizyolojide egzersiz sırasında oksijen ihtiyacı arttığından organizmaya daha fazla oksijen sağlamak için hava yolları genişleyerek daha fazla havanın akciğerlere girmesini sağlarken, iritan gazlarla ve etkenlerle karşılaştığında savunma amacı ile daralır. Astımda ise hava yolları özgül olmayan birçok uyarana karşı artmış bir aşırı duyarlılık cevabı verir (80). Özellikle toz, duman, soğuk hava gibi etkenlere karşı aşırı duyarlıdır ve sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında bile abartılı bronkokonstrüktör yanıtı verirler ve bu durum BHR olarak tanımlanır (59).

BHR'ye kronik hava yolu inflamasyonunda oluşan bronş epitel yıkımı sonucu ortaya çıkan sensoriyal sinir uçları ve ödemle oluşan geçirgenlik artışı ile birlikte hücreler arası sıvının lümene kayması ve uyarıların daha kolay mukozaya ulaşması da katkıda bulunur (80). Epitel yıkımından eozinofil kaynaklı proteinler sorumludur. Epitel yıkımı sonucunda nötral endopeptidaz (NEP) ve epitel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) sentezinde oluşan azalma BHR'yi ortaya çıkaran etkenlerdendir.

Klinik olarak astım belirtisi olmayan kişilerde de BHR olabileceği gösterilmiştir. Yine çalışmalarda, kısmen dış etkenlere bağlı olmayan kalıtsal bir özellik olduğu da öne sürülmüştür (59).

Astımda hava yolu inflamasyonunun oluşmasındaki ilk aşama, antijenin CD4+ lenfositlere sunulmasıdır. Bronşiyal mukozaya ulaşan antijenler, antijen sunan hücreler (APC) tarafından alınır ve peptidlere parçalanır. APC'ler antijenleri, MHC-2 molekülü ile T hücrelerine sunarlar. Antijen parçaları ve IL-1 T hücrelerini uyarır. Aktive olan CD4+ T lenfositleri, Th₁ ve Th₂ olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Karşılaşılan antijen bir allerjen ise T lenfositlerin değişimi Th₂ yönünde olur (59).

Allerjenle tekrar karşılaşan duyarlı bireylerde, IgE aracılı mast hücre degranülasyonu gerçekleşir. IgE uyarısı ile salınan LT'ler, PG'ler, histamin ve triptaz gibi mediyatörler bronş mukozasında vazodilatasyona, ödeme, mukus sekresyonuna ve bronkospazma neden olurlar (59).

Endotel yüzeyinde inflamatuvar sitokinler sayesinde E-selektin ve P-selektin molekülleri açığa çıkar, eozinofiller aktive olur. Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (LFA-1) integrini, hücre yüzeyinde beliren intrasellüler adeziv molekül 1 ve 2 (ICAM-

1, ICAM-2) aracılığıyla eozinofil ve endotel arasında sıkı bir bağlanma oluşur. İntertisyel dokuya göç eden eozinofiller buradaki kemokinler ile mukozada birikirler. Aktive eozinofillerden, epitelin hasarlanmasına neden olan major basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler salgılanır. Lipid mediyatörlerin (LTC₄, PGD₂) ve oksijen radikallerinin sentezleri de artar. Epitel bütünlüğünün bozulmasıyla bronş mukozasındaki eozinofiller lümene geçerler. Bu da bronkoalveoler lavajda eozinofillerin tespit edilebilmesine neden olur. Eozinofillerden salınan lipofosfolipaz enziminin kristalleşmesi ile balgamda Charcot Leyden Kristalleri saptanır (59).

Astımda bronş mukozasında bulunan epitel hücrelerinin zarar görmesiyle bir yandan mukozal tip mast hücreleri uyarılıp immünolojik yol tetiklenirken, diğer yandan vagal sinir uçları uyarılarak refleks BK ile BHR meydana gelmektedir. Açığa çıkan myelinsiz duyu sinirleri (C-lifleri) uyarılır ve bu uyarılar n. vagus tarafından santral sinir sistemine ulaştırılır. Merkezden efferent yollarla gelen yanıt bronş düz kaslarında kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin serbestleşmesine ve bu maddenin de düz kaslar üzerinde bulunan muskarinik reseptörleri (M₃) uyararak bronş düz kasının kasılmasına neden olduğu bilinmektedir. Rinit ve gastro-özefageal reflüde astım atağını tetikleyen mekanizmalardan biri de kolinerjik mekanizmaların uyarılmasıdır. Noktürnal astımda, gece artış gösteren vagal tonus ve kolinerjik sistemin rol oynadığı düşünülmektedir (6, 18, 91).

2.1.4. ASTIM TANISI

Tanı sıklıkla hastanın semptomları, klinik bulguları ve tıbbi öyküsü ile konur. Akciğer fonksiyonlarının ölçümü hastalığın şiddeti, hava akım kısıtlanmasının değişkenliği ve geri dönüşümlülüğünü göstererek tanının doğrulanmasında yardımcıdır (29). Hastada bulunan veya geçirilmiş allerjik hastalık öyküsü ve/veya ailenin yakın fertlerinde atopi varlığı tanıyı destekler. Anne ve/veya babada ya da kardeşlerde allerji öyküsü olması, çocukta allerjik hastalık riskini 3–6 kat arttırmaktadır. Laboratuvar bulguları tanının desteklenmesinde, kesinleşmesinde veya astım dışı hastalıkların dışlanması yararlıdır (78).

Tablo II. Astım tanısını düşündüren semptom ve bulgular*.

Sık hışiltı atakları – ayda birden fazla.
Egzersiz ile tetiklenen öksürük veya hışiltı.
Viral enfeksiyon olmaksızın gece olan öksürük atakları.
Hışiltıda mevsimsel değişmelerin olmaması.
3 yaşından sonra sebat eden semptomların varlığı.
Semptomları ortaya çıkaran veya kötüleştiren durumlar:
Kürklü hayvanlar.
Uçucu Kimyasallar.
Isı değişimleri.
Ev tozu akarları.
İlaçlar (aspirin, β -blokerler).
Egzersiz.
Polenler.
Solunum yolu enfeksiyonları.
Sigara.
Güçlü duygusal ifade.
Soğuk algınlığının alt solunum yollarına inmesi veya iyileşmesinin on günden uzun sürmesi.

*Kaynak 29.

Astım tanısında öykü çok önemlidir. Bebeklik döneminden başlayarak atopik hastalıklar açısından ayrıntılı sorgulama yapmak gereklidir. Yaşı ne olursa olsun üç veya daha fazla hışiltı atağı geçiren çocuklar aksi kanıtlanıncaya kadar astım kabul edilmelidir. Belirli faktörlerle tetiklenen ataklar halindeki hastalık öyküsü, astım tedavisi ile semptomların düzelmesi tanıyı destekler (78).

Hışiltı çocuklarda sık rastlanılan ve astım dışı birçok hastalıkta oluşabilecek bir semptomdur. Her hışiltılı çocuk astım olmayacağı gibi, her astım hastası da hışiltı şikayeti ile doktora başvurmayabilir (19, 78). Hışiltılı bir hastalık nedeniyle hastanede tedavi gören veya 6 ay içinde üçten fazla hışiltı atağı geçiren bir çocukta, atopik dermatit mevcutsa veya ailede astım öyküsü bulunuyorsa ve soğuk algınlığı olmaksızın burun akıntısı, hışiltı, kanda eozinofili ($>4\%$) ve erkek cinsiyet kriterlerinden herhangi ikisinin olması durumunda, tanının astım olduğu kabul edilmektedir (49).

Astımda fizik muayene bulguları hastalığın şiddetine göre değişir. En karakteristik bulgu hışiltılı solunum olmakla birlikte, ataklar arasında tamamen normal muayene bulguları saptanabilir. Hafif ataklarda sadece ekspiryumda duyulan hışiltı, ağır ataklarda hem inspiryumda hem de ekspiryumda duyulabilir. Ciddi ataklarda hasta, hava açlığı içinde olup nefessiz kalma endişesi taşır. Zorlu solunum sonucu burun

kanadı solunumu, interkostal, substernal çekilmeler, takipne, siyanoz, pulsus paradoksus ve bazen bilinç bulanıklığı saptanabilir. Akciğer alanlarında hipersonorite, dinlemekle ekspiryum uzunluğu ve sibilan ronküs duyulabilir. Akciğerlere giren ve çıkan havanın çok azaldığı ağır ataklarda solunum seslerinin duyulmadığı ‘sessiz akciğer’ tespit edilebilir.

Uzun süre yeterli tedavi alamamış veya komplikasyon gelişmiş çocuklarda göğüs deformiteleri ”fıçı göğüs” ve/veya çomak parmak, gelişme geriliği görülebilen bulgulardandır. Allerjik rinit ve atopik dermatit gibi diğer allerjik hastalıklara ait bulgular da saptanabilir (40).

2.1.5. LABORATUAR TESTLERİ

Astımda laboratuvar klinik tanıyı desteklemekte, tanının kesinleştirilmesinde, hastalığın derecelendirilmesinde, tedavinin etkinliğinin ortaya konmasında, ayırıcı tanı yapılmasında ve komplikasyonların tespitinde kullanılır.

2.1.5.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Objektif, non-invaziv olup astım tanısını ve şiddetini belirlemede, klinik gidişi ve tedaviye alınan yanıtı değerlendirmede en yararlı testtir. Solunum fonksiyon testleri (SFT), altı yaş üzeri hastalarda astımı diğer hastalıklardan ayırt etmede ve hastayı izlemede kullanılır. Hava yollarındaki patolojinin seviyesini ve reversibilitateyi objektif olarak ölçmemizi sağlar (86).

FEV₁ (L): Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde atılan hava miktarıdır. Büyük ve orta çaplı bronşlarda obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Sağlıklı bireylerde %85’in üzerindedir. Bronkodilatör sonrası FEV₁’de ilk değere göre %15’lik artış ‘reverzibilite’ olarak isimlendirilir ve astım tanısı lehinedir.

FVC (L): Maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspiryum ile atılan toplam hava miktarıdır. Sağlıklı bireylerde %85’in üzerindedir. Hafif ve orta astımlı çocuklarda genelde normal iken, ağır astımlılarda düşer.

FEV₁/FVC (%): FEV₁ obstrüktif hastalıklar dışında da düşük bulunabilir. Bu nedenle FEV₁/FVC oranının alınması daha doğru olur. Sağlıklı çocuklarda %85’in üzerindedir.

FEV₁ normal iken, FEV₁/FVC oranı düşük ise (<%85), bu hava yollarının obstrüktif hastalıklarını gösterir.

FEF₂₅₋₇₅ (L/sn): Zorlu ekspiryumun %25–75'i arasındaki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı bronşlar hakkında bilgi verir. Düşüklüğü küçük hava yollarının darlığını gösterir.

PEF (L/dk): Zorlu inspiryum sonrası zorlu ekspiryumdaki zirve ekspiratuvar akım hızıdır. PEF ölçümü ile büyük hava yollarının tıkanıklığı gösterilebilir. Sabah-akşam PEF ölçümleri arasında %20'nin üzerinde değişkenlik veya bronkodilatör sonrası PEF'de, önceki değere göre %12 veya fazla reverzibilite bulunması astım tanısını destekler.

Bu değerler aynı yaş, cins, boy ve kilodaki çocukların normal SFT değerlerinin yüzdesi olarak bildirilir. Obstrüktif hastalıklarda akımlar ve zamana bağlı hacimler düşer.

Egzersiz sonrası FEV₁'de yada tepe akım hızında %15'ten fazla düşüş veya FEF₂₅₋₇₅ değerinde %30'luk azalma egzersize bağlı astımı düşündürür (28, 60, 86).

2.1.5.2. Bronşiyal Provokasyon Testleri

Tanı konulamayan vakalarda bronşiyal aşırı duyarlılığı ortaya çıkarmak için yapılabilir. Çocukluk çağında riskleri nedeniyle pek kullanılmayan bu yöntemde, solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilecek çocuklara, histamin, metakolin, adenozin, soğuk hava gibi uyaranlar verilerek bronşiyal provokasyon testleri yapılabilir. FEV₁'de %20'lik azalmaya neden olan doz saptanır (20, 54).

2.1.5.3. Kan Tablosu

Tam kan sayımı, genelde normaldir. Bir çocukta kanda 300/mm³ üzerinde, periferik yaymada %4 ve üzerinde eozinofili bulunması atopi varlığını destekler.

2.1.5.4. Nazal Sürüntü Ve Balgam İncelemesi

Astımda balgam beyaz ya da renksiz, kokusuz, yapışkan ve köpüklüdür. Özellikle büyük çocuk ve erişkinlerde incelemesi faydalıdır.

Balgamda Charcot-Leyden kristalleri ve Curshmann spiralleri daha çok erişkinlerde tespit edilebilir.

Nazal sekresyonde %4'in üzerinde eozinofili saptanması allerjik rinit tanısını destekler. Bol nötrofil ve bakteri görülmesi bakteriyel rinit veya sinüziti düşündürür (17, 20).

2.1.5.5. Deri Testleri

Allerjik cilt testleri hızlı, güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Astıma neden olan allerjeni belirlemeye yarar. En sık uygulanan epidermal deri testleridir (skin prick test) (54).

2.1.5.6. İmmünglobülinler

Tekrarlayan ve kronik enfeksiyonu olan çocuklarda immün yetersizlik sendromlarını ekarte edebilmek için serum IgG, IgM, IgE ve IgA düzeyleri ölçülebilir.

İmmünglobülin E düzeyi %80 vakada yüksektir (78). Normal veya düşük olması astım tanısını ekarte ettirmez. Allerjik olayların dışında IgE özellikle paraziter hastalıklarda, hiper-IgE sendromunda, bronkopulmoner aspergilloziste, bazı mantar ve viral enfeksiyonlarda, neoplazilerde yüksek bulunabilir (20).

2.1.5.7. Spesifik IgE (RAST)

Deri testleri ile aynı amaca yöneliktir. İlaçlardan etkilenmemesi, küçük çocuklarda da uygulanabilmesi ve güvenilir olması deri testine göre üstünlükleridir. Pahalı olması, daha geç sonuç vermesi, duyarlılığının prick testine göre düşük olması dezavantajlarıdır (20, 65).

2.1.5.8. Göğüs Filmi

Astım tanısı için tanı koydurucu değildir. Özellikle astım dışındaki hastalıkların (yabancı cisim, pnömoni, tüberküloz, kalp yetersizliği, pulmoner ve vasküler anomaliler) saptanmasında önemlidir. Akut atak sırasında havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, görülebilir. Bazen atelettaziler, infiltrasyonlar, hava kaçağı sendromu ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar saptanabilir.

Akciğer grafisi dışında, üst gastrointestinal sistemin baryum ile görüntülenmesi reflü veya aspirasyona neden olabilen özofagus mide anomalilerin ve mediastinal yapıların havayollarına basısının gösterilmesinde önemlidir (53).

2.1.6. SINIFLANDIRMA

Astımın bugüne kadar birçok sınıflandırması yapılmıştır. Ama bugün pratikte kullanılan ve tedavi seçeneklerine karar vermemizde bize en yardımcı olan sınıflandırma, hava yolları obstrüksiyonunun şiddetine göre yapılandır (29). Astım tamamen ortadan kaldırılabilir bir hastalık olmadığından astım tedavisinde ana amaç; hastalığın etkili ve sürdürülebilir şekilde kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla Uluslararası Astım Uzlaşısı Raporlarında (GINA) başarılı bir astım tedavisinin ana hedefleri ortaya konmuştur (28).

Bu hedefler:

- 1.** Semptomların kontrol altına alınması ve bu kontrolün sürdürülmesi.
- 2.** Akciğer fonksiyonların mümkün olduğunca normale yakın tutulması.
- 3.** Normal fiziksel aktivite seviyesinin sağlanması.
- 4.** Astım ilaçlarının olumsuz etkilerinin önlenmesi.
- 5.** Geri dönüşümsüz havayolu obstrüksiyonunun gelişiminin önlenmesi.
- 6.** Astım morbiditesinin azaltılması (ataklar, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışlar).
- 7.** Astım mortalitesinin önlenmesi.

Tablo III. Hava Yolu Obstrüksiyonunun Şiddetine Göre Astım Sınıflaması*.

	Semptom	Gece	SFT
I.Basamak Hafif İntermitan	Haftada ≤ 2 semptom Atak aralarında normal PEF ve asemptomatik Ataklar kısa birkaç saat-gün	Ayda < 2	FEV ₁ veya FEF öngörülenin $\leq \%80$ PEF değişkenliği $< \%20$
II.Basamak Hafif Persistan	Semptomlar günde <1 , haftada <2 Ataklar aktiviteyi etkileyebilmekte	Ayda >2 'den fazla	FEV ₁ veya FEF $\leq \%80$ PEF değişkenliği $> \%20$
III.Basamak Orta Persistan	Günlük semptomlar Günlük inhale kısa etkili β_2 -agonist kullanımı Atak aktiviteyi etkileyebilmekte Atak ≤ 2 , günlerce sürmekte	Haftada > 1	FEV ₁ veya FEF $\leq \%60-80$ PEF değişkenliği $> \%30$
IV.Basamak Ağır Persistan	Sürekli semptomlar Kısıtlı fizik aktivite Sık atak	Sık	FEV ₁ veya PEF öngörülenin $\leq \%60$ PEF değişkenliği $> \%30$

* Kaynak 29.

2.2. AKUT ASTIM ATAĞI

Astım atağı, astımlı bir hastada gittikçe ilerleyen nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi ve hışıltılı solunum gibi semptomların bir veya daha fazlasının ortaya çıkması ya da önceden var olan bu semptomların artması ile oluşan ve PEF, FEV₁ gibi SFT değerlerinde düşüşün eşlik ettiği tablodur (1, 8, 26, 29). Bu durum akut astım, astım atağı veya status astmatikus gibi değişik şekillerde adlandırılır (8).

Astım atağında semptomlardan, hava yollarındaki tıkanıklık sorumludur. Atak dakikalar içinde ortaya çıkabileceği gibi saatler ve günler içinde de gelişmiş olabilir. Hastalığın şiddeti ile atağın şiddeti arasında bir ilişki yoktur (1). SFT değerleri semptomların derecesini göstermekten çok, hava akım sınırlandırmasının şiddetini belirlemede daha güvenilirdir (29).

Astım atağında, aşırı duyarlılığı olan hava yollarının duyarlı olduğu etkenlerle karşılaşması durumunda inflamatuvar hücrelerden mediyatör salınması ve nöral reflekslerin uyarılması ile havayollarının daralması kliniğin oluşmasında ana etkindir.

Hava yollarında, mikrovasküler geçirgenlik artımı ve dokuya sıvı sızması sonucunda tıkanıklık meydana gelmektedir (8, 71). İç ve dış ortam alerjenlerine maruz kalma, özellikle viral nedenli solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, hava değişimi, gıdalar, ilaçlar ve ilaç katkı maddeleri ve yoğun emosyonel faktörler astımlı hastalarda atağa neden olan durumlar arasındadır (8).

Astım atağı, havayolu direncinde, pulmoner basınçta artmaya ve ventilasyon/perfüzyon dengesinde bozukluğa neden olur. Hava yollarındaki tıkanıklık düzelmedikçe artmış solunum işi, gaz değişim yetersizliği ve solunum yetmezliğinin ortaya çıkışı kaçınılmaz olacaktır (8, 71).

2.2.1. ASTIM ATAĞININ TİPLERİ VE ŞİDDETİ

Hafif-orta astım atağı: Astım hastalığı uygun tedavilerle yeterince kontrol altında olmayan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu, allerjen maruziyeti veya antiinflamatuvar tedavinin yetersizliği ile birlikte, yavaş ilerleme gösteren hafif-orta şiddette ataklar ortaya çıkar.

Ciddi, akut başlayan astım atağı: Astım hastalığı kontrol altına alınmakta güçlük çekilen bir grup hastada, ani ve beklenmedik bir biçimde dakikalar içinde solunum yetmezliğine götüren ataklar gelişir. Ciddi ataklar mekanik ventilasyon gerektirecek kadar hiperkapni ile birlikte olsa bile saatler içinde düzelebilir ve hasta ekstübe edilebilir. Bu grup hastalarda hava yollarında yoğun düz kas spazmı, ödem ve inflamasyon olduğu gösterilmiştir.

Ciddi, yavaş başlayan astım atağı: Astımı kontrol altında olmayan hastalarda ölümcül ataklar ortaya çıkabilir. Bu hastaların genelde bazal SFT değerleri düşük ve antiinflamatuvar ilaçlara yanıtı yetersizdir. Bu grup hastaların genelde nefes darlığını algılamalarında ve yakınmalarındaki artışı fark etmelerinde bozukluk vardır (8).

Astım atağı ile başvuran hastadan hemen kısa ve hızlıca öykü alınıp, fizik muayenesi yapılarak gerekli tedavi düzenlenmelidir. Atak şiddeti uygulanacak tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Atak şiddetini belirlemede uluslararası kabul görmüş kriterler kullanılır (Tablo IV).

Fizik muayenede hastanın genel durumu çok önemlidir. Hastanın oturur pozisyonunu tercih ediyor olması ciddi klinik durumu işaret eder. Ek solunum kaslarının kullanımı da ciddi hava yolu tıkanıklığını gösterir. Ölümün temel nedeni atak

ciddiyetinin doğru değerlendirilememesidir. Havayolu obstrüksiyonunun derecesi, semptomların ciddiyeti veya fizik muayene ile tam olarak ortaya konamadığından, solunum fonksiyonlarının ölçülmesi gereklidir. Hipokseminin değerlendirilmesi ayrıca önemlidir. Oksijen saturasyonunun (SaO_2) pulse oksimetre cihazı ile takibi yapılmalıdır. Amaç SaO_2 'i çocuklarda % 95'nin üzerinde tutmaktır. Oksijen tedavisine rağmen SaO_2 %90'nın üzerine çıkmadığı durumlarda arteriyel kan gazı ölçümü yapılmalı ve mekanik ventilasyon olasılığı akılda tutulmalıdır.

Başvuru anında pnömoni veya pnömotoraks düşünülen veya 6–12 saatlik tedaviye rağmen klinik olarak düzelme göstermeyen hastalarda akciğer grafisi çekilmelidir. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen, atağın hızla ilerlediği veya astım atağından ölümlerle ilgili risk faktörü taşıyan olguların atakları, ciddi astım atağı olarak değerlendirilir (8).

2.2.2. ASTIM ATAĞININ TEDAVİSİ

Astım atağının tedavisinde ana hedef; hava yolu obstrüksiyonunun ve hipokseminin mümkün olduğu kadar hızlı giderilmesidir. Tedavi planında gelecekteki relapsların önlenmesi de vardır.

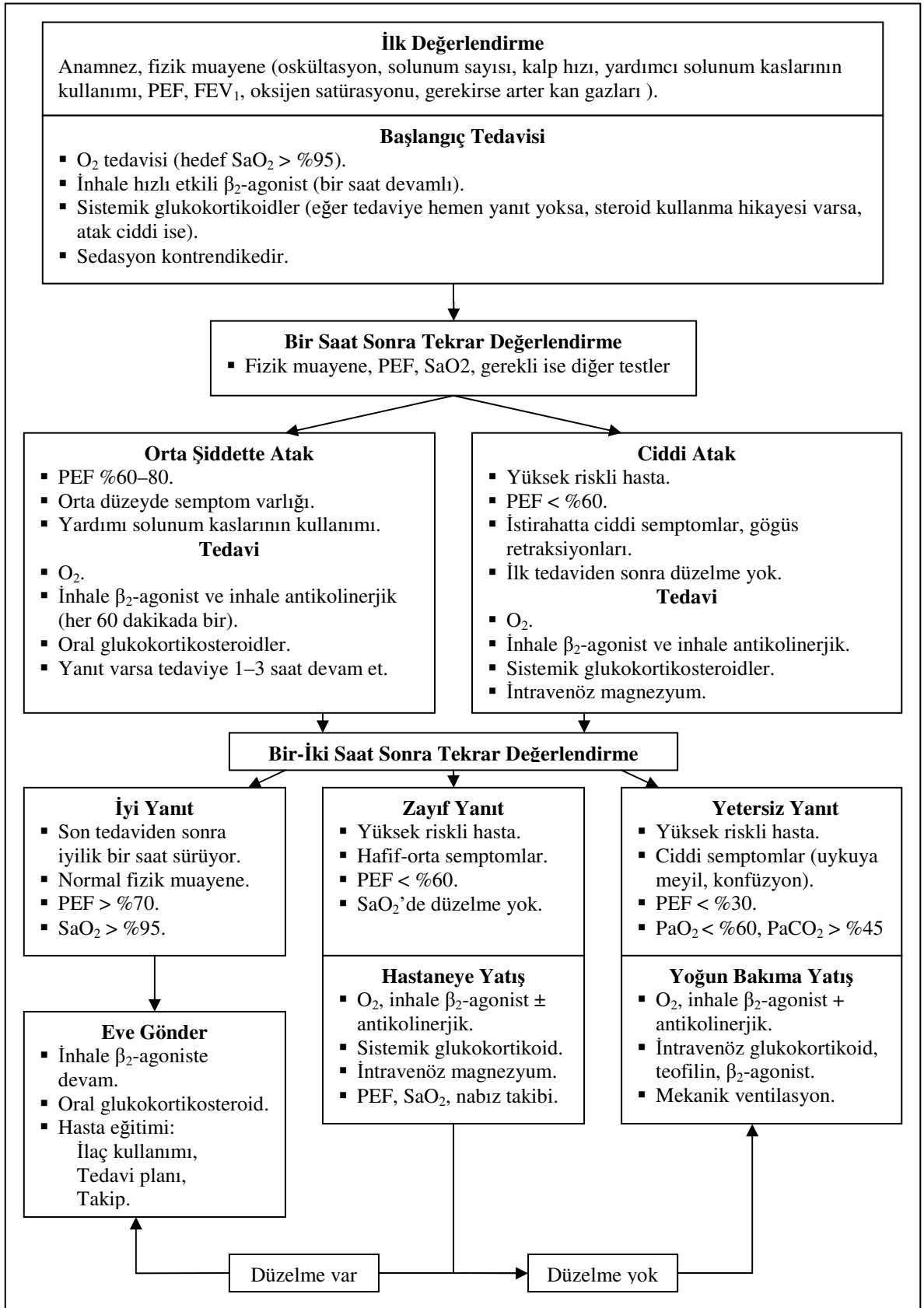
Ciddi astım atağı hayatı tehdit eden bir durumdur ve tedavisi yakın takip ister. Ciddi atakla gelen hastaların çoğu acil bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Astım ilişkili ölüm riski taşıyan hastalar (daha önce atak nedeniyle entübe edilen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar, son bir yıl içinde astım nedeniyle hastaneye yatırılan veya acil servise başvuranlar, kullandığı oral glukokortikoid tedavisini yakın dönemde bırakanlar, şuan inhale glukokortikoid kullanmayanlar, hızlı etkili β_2 -agonistlere aşırı bağımlı olanlar, psikiyatrik veya psikososyal hastalık ve/veya sedatif ilaç kullanma hikayesi bulunanlar, astım tedavi uyumu olmayanlar) tedavi süresince daha yakından izlenmeli ve monitörize edilmelidirler.

Atağın primer tedavisi; tekrarlayan hızlı etkili inhale bronkodilatörleri, erken sistemik glukokortikoidleri ve oksijen tedavisini içerir. Tedavi planı atağın şiddetine, hastanın yaşına, verilen ilk tedaviye yanıt ve uyuma göre çizilir (29). Çocuklarda astım atağına tedavi yaklaşımı şekil 1' de gösterilmiştir.

Tablo IV. Çocuklarda akut astım atağının ağırlık derecesinin belirlenmesi*.

Semptomlar	Hafif	Orta	Ağır	Solunum Durması
Nefessiz kalma	Yürürken Yatabilir	Konuşurken oturmayı tercih eder	Dinlenirken dik oturur	
Konuşma	Cümlelerle	Birkaç sözcükle	Kelimelerle	
Uyanıklık	Huzursuz olabilir	Genellikle huzursuz	Genellikle huzursuz	Sersemlemiş veya şaşkın
Bulgular				
Solunum hızı	Artmış Uyanık çocuklarda	Artmış Yaş < 2ay 2-12 ay 1-5 yaş 6-8 yaş	Genellikle > 30/dk Solunum sayısı < 60/dk < 50/dk < 40/dk < 30/dk	
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Sık	Genellikle var	Toraks ve abdomenin zıt hareketi
Wheezing	Hafif, genellikle ekspiryum sonunda	Gürültülü, ekspiryum boyunca	Genellikle gürültülü, inspirasyon ve ekspirasyon boyunca	
Nabız / Dakika	< 100 Çocuklarda Normal Nabız Hızları: Yaş	100-120	> 120 Hız	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok < 10 mmHg	Olabilir 10-20 mmHg	Genellikle vardır 20-40 mmHg	Olması solunum kaslarının yorulduğunu gösterir
Fonksiyonel değerlendirme				
PEFR Beklenen Değer	% 80	Yaklaşık % 60-80	< % 60	
PaO ₂ (Havada)	Normal (genellikle test gerekmez)	> % 60 mmHg (genellikle test gerekmez)	< % 60 mmHg (siyanoz gelişebilir)	
Ve/veya PaCO ₂	< 42 mmHg (genellikle test gerekmez)	< 42 mmHg (genellikle test gerekmez)	> 42 mmHg (solunum yetmezliği gelişebilir)	
Deniz seviyesinde SaO ₂ %	% 95 (genellikle test gerekmez)	% 91 - 95	< % 90	

*Kaynak 29.



Şekil 1. Çocuklarda astım atağına hastane veya acil serviste tedavi yaklaşımı (29).

2.2.3. ASTIM ATAĞININ KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Akciğer hastalıklarının pulmoner dolaşım üzerine olan sonuçlarının daha iyi anlaşılması 1940'lı yıllarda insanlarda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun ilk kez ortaya konulması ve sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hemodinamiklerin ölçülmesi ile mümkün hale gelmiştir. Bu çalışmalarda ilk ortaya çıkan kavram; şiddetli kronik AC hastalığının alveolar hipoksiye yol açmasıdır. Bu olay pulmoner vasküler direnç yükselmesi ve pulmoner hipertansiyona neden olarak sağ kalp yetmezliğine, hipertrofisine ve dilatasyonuna neden olabilmektedir (92). Bazı yazarlar, kronik hipokseminde de olduğu gibi günde iki saatlik alveolar hipoksinin kardiyak etkileri çıkarmak için yeterli olduğunu belirtmektedirler (5).

Alveolar hipoksi, güçlü bir pulmoner arterioler konstriktördür. Bu olay PaO_2 'ni yeniden düzenlemek için ventilasyona yanıt olarak, perfüzyonu düşürür. Arteriyel $PaCO_2$ ve pulmoner arter basıncı arasında ise pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Pulmoner hipertansiyon gelişen kronik obstrüktif AC hastalarında, FEV_1 genelde %40'dan azdır ve PaO_2 55–60 mmHg arasındadır (92).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan erişkinlerde hem sağ hemde sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (16, 55). Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmadan önce diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu bilinmektedir. Diyastolik disfonksiyonun, pulmoner arter basınçlarının ve buna bağlı olarak da sağ ventrikül basınçlarının artışının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (45).

Astım hastalığında kullanılan β_2 -adrenoreseptör agonistlerinin bronşiyal astımlı hastalarda artmış mortalite oranları ile birlikte olduğu daha önceki birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (35, 66). Hirono ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uzun etkili β_2 -adrenoreseptör agonist kullanan hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve % KF'de azalma tespit edilmişler. Bu hastalarda β_2 -agonistlerin kesilmesinden iki hafta sonra fonksiyonların tekrar iyileştiği, tekrar bazal değerlere döndüğü görülmüş ve bu olayın plazma katekolamin seviyeleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. β -adrenoreseptör stimülasyonunun sol ventrikül gevşemesinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bu çalışmada oral uzun etkili β_2 -

agonistlerinin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna neden olması intrinsek sempatik aktivitenin baskılanmasına bağlanmış ve geri dönebilir olduğu gösterilmiştir (35).

Ağır progresif astımda bronşiyal obstrüksiyona, hipoksemiye, sağ ventrikül dilatasyonuna/hipertrofisine ve değişken diyastolik doluma bağlı olarak sol ventrikül diyastolik gevşemesinin de bozulduğu gösterilmiştir. Progresif astımda bozulmuş transmitral akım oluşumunda, bozulmuş sağ ve sol ventrikül etkileşimi ve pulmoner hemodinamiklerin tekrar yapılanması rol oynar (12).

Akut atağın, anjiyografik olarak normal koronerlere sahip bireylerde dahi geçici miyokardiyal iskemiye neden olabileceği bildirilmiştir (61). Miyokardiyal disfonksiyonda katekolamin artışının rol oynadığı düşünülmekte olup, feokromasitomalı hastalardaki benzer bulgular bunu desteklemektedir. Aynı şekilde özellikle allerjik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan histaminin miyokardiyal depresyon yaptığı, anaflaksili hastalarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Endotelinler de güçlü bronkovazokonstriktörler olup astım oluşumunda etkili mediatörlerdendir. Çalışmalarda atak sırasında alınan bronkoalveolar lavajda endotelin-1'in artmış olduğu gözlenmiştir. Bu artışa neden olan faktörlerden birinin de hipoksi olduğu bilinmektedir. Endotelin-1 tüm düz kaslarda olduğu gibi pulmoner arterde de vazokonstriksiyona neden olur ve atak sırasındaki kardiyak etkilerde rol oynar (5).

Akut astımın transmitral ve transtriküspit akımlarında değişikliğe, erken dolum oranında yavaşlamaya, atriyal sistol dolum oranında hızlanmaya, E/A oranında değişikliğe neden olduğu daha önceki bir çalışmada gösterilmiştir. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonu, sağ ventrikül hipertrofisine ve total pulmoner basınç rezistansına bağlı iken, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sağ ventrikül ard-yükü ile ilişkilidir (24).

Ağır akut astımda, pulsus paradossus varlığında inspirasyon sırasında sol ventrikül doluşunda ve son-diyastolik hacimde azalma meydana gelir (3).

Astımda yaygın obstrüksiyon nedeniyle bozulan dinamik komplians ve ventilasyon/perfüzyon oranı SFT'de olduğu gibi arteriyal kanın yeterince oksijen ile satüre edilememesi kardiyopulmoner sistemde etkisini göstererek geri dönebilen elektrokardiyografik anormalliklerine neden olur. Sinüzal taşikardi, P-pulmonale, "clock-wise" rotasyon, sağ ventrikül hipertrofisi, aritmiler görülebilen EKG değişikliklerindendir (79).

Çocuklarda akut astım atağı sırasında yapılan bir çalışmada; orta şiddetteki atakta sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının, ağır atakta ise bunlarla birlikte sol ventrikül fonksiyonlarının da bozulduğu gösterilmiştir (68).

Artmış solunum çabası intratorasik basıncı artırarak sağ ventrikül ard-yükünde artışa neden olabilir. Ayrıca AC'lerdeki hiperinflasyon ve yüksek havayolu direnci bu patolojik bulguların oluşumunda rol oynar (83). Plevral basınçtaki değişiklikler ve dalgalanmalar, belirgin olarak artmış AC fonksiyonel rezidüel kapasitesi ve soluk alma çabası özellikle sağ ventrikül fonksiyonlarını etkiler (41).

Hipoksi sebat ettiği zaman, damar duvarlarında geniş strüktüel yeniden yapılanma, düz kaslarda daha çok distal arteriyollerde olmak üzere medial hipertrofi meydana gelir.

Atakta oluşan kardiyak patolojiler özellikle intratorasik basınç artışına bağlı kalp boşluklarının ve damarların baskı altında kalması, dolum ve transmural basıncın artmasına ve oluşan hipoksemiye ikincil gelişen patolojilere bağlanabilir (5).

2.2.4. KALBİN SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARI

2.2.4.1. Sistol Fizyolojisi

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen süreye kalp döngüsü (kardiyak siklus) adı verilir. Kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu, diyastol adı verilen bir gevşeme dönemi ile bunu izleyen, sistol adı verilen bir kasılma döneminden meydana gelir (30). Kalp siklusunu oluşturan sistol ve diyastol, kalbin ön-yük, ard-yük ve kasılabilirliği ile ilgili, pek çok fizyolojik ve patolojik faktörden etkilenebilen karmaşık olaylardır. Yapısal ve sistemik hastalıklar iki döngüden birini veya her ikisini birden bozarak döngüyü aksatır veya durdurabilirler (32).

Sistol, izovolemik kasılma, ejeksiyon ve izometrik gevşeme fazlarından oluşur.

1. İzovolemik kasılma: Ventrikül kasılmasının başlangıcı, elektrokardiyografideki R dalgasının pik noktası ve birinci kalp sesinin başlangıcı ile birliktedir. Ventrikül sistolünün başlangıcı ile semilunar kapağın açılması arasındaki sürece izovolemik veya izometrik kasılma denir (10). Bu sürede ventrikül volümü değişmez, ventriküllerde kasılma olur, fakat hiç boşalma olmaz (30).

2. **Ejeksiyon:** Bu faz semilunar kapakların açılması ile başlar. Erken ve kısa olan döneme hızlı ejeksiyon, daha geç ve uzun süren döneme ise azalan ejeksiyon denir. Hızlı ejeksiyon sırasında ventrikül ve aort basıncında ani bir artış ile birlikte ventrikül hacminde hızla azalma olur, aortik kan akımı artar. Ejeksiyonun azaldığı ikinci dönemde, ventrikül atım hacminin azalması ile aort basıncı da azalmaya başlar (10, 30).

3. **İzometrik gevşeme:** Ventriküllerin sistolün sonunda aniden gevşemeye başlaması, ventrikül içi basınçların hızla düşmesine neden olur. Ventrikül içi basınçlar bu dönem sırasında hızla diyastoldeki düşük değerlerine geri dönerler. Bunu izleyerek ventrikülün yeni bir pompalama döngüsünü başlatmak üzere atriyoventriküler kapaklar açılır (30).

Ventriküllerin sistolik fonksiyonları, miyokardın ön-yük, ard-yük ve kontraktibilite özelliklerine bağlıdır. Ön-yük, diyastol sırasında fibrillerin gerilimine neden olur. Ard-yük, miyofibrillerin kasılmasına karşı olan dirençtir. Sistolik fonksiyonlar yalnızca kasılabilirlik ile eş anlamlı olmayıp, ard-yük ve ön-yükün birlikte etkileşimi ile belirlenirler (10, 32, 46).

2.2.4.2. Diyastol Fizyolojisi

Ventriküllerin normal diyastolik fonksiyonu, düşük basınç ile yeterli doluş hacminin sağlanması olarak tanımlanabilir. Ventrikül doluşu, sistolde yalnızca miyokard kasılması ile ilgili olduğu halde, diyastolde birçok faktörün etkisi ile olmaktadır. Bunlar; miyokardın viskoelastik özellikleri, ventrikül kompliyansı, koronerlerin doluşu, atriyum kasılması, ventriküllerin etkileşimi ve perikard etkisidir. Diyastol, aort kapağının kapanması ile mitral kapağın kapanması arasındaki sürede ve dört aşamada gerçekleşir (10, 31, 32).

1- **İzovolemik gevşeme:** Aort kapağının kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki sürede gerçekleşir. Bu sırada ventrikül hacmi değişmez, ancak basınç hızla düşer. Bu dönem ventrikül gevşemesi ile ilişkilidir.

2- **Hızlı doluş fazı:** Mitral akımın başlangıcından, sol ventrikül doluş hızının plato yaptığı zamana kadar devam eder. Hızlı doluş sırasında basınç düşerken, hacim artar.

3- **Diyastaz fazı:** Hızlı doluş fazının sonundan, atriyum kontraksiyonunun başlangıcına kadar olan bu sürede ventrikül doluşu pasif olarak devam eder. Diyastaz

fazında periferden dönen kan sağ kalbe, pulmoner venöz kan ise sol kalbe iletilmektedir.

4- Atriyal kontraksiyon: Diyastolün son aşamasıdır. Atriyal kontraksiyon gücüne, kısmen de sol ventrikül kompliyansına ve perikard etkisine bağlıdır (10, 31, 32).

2.2.4.3. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi

Diyastolik fonksiyonlar; kateterizasyon, Doppler ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi ile saptanabilir. Doppler ekokardiyografi ile elde edilen diyastolik bulgular, anjiyografik yöntemlerle elde edilen bulgularla benzerlik gösterir. Hem girişimsel riskin olmaması, hem de kolay uygulanabilmesi nedeniyle ventriküler fonksiyonların ortaya konmasında ekokardiyografi tercih edilmektedir (23, 32).

Pulsed-wave (pw) Doppler ekokardiyografi ile ventrikül diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesi için prob apikal dört boşluk konumunda, örnek hacim atriyoventriküler kapak yaprakçıklarının hemen üzerinde ve mümkün olduğu kadar akıma paralel yerleştirilir. Doppler ekokardiyografi ile elde edilen mitral veya triküspit akım traseleri, atriyumdan ventriküle geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir, E ve A dalgalarından oluşur.

E dalgası: Erken ventriküler doluşu yansıtır. Akım hızının sıfıra indiği ve A dalgasının başlangıcına kadar olan kısım diyastazdır. Diyastaz süresi kalp hızı ile değişir, kalp hızı arttıkça diyastaz süresi kısalır.

A dalgası: Diyastazı izleyerek ikinci dalga olan A dalgası meydana gelir. Bu dalga, ventrikül doluşunun geç evresi olan atriyal kontraksiyonu gösterir ve doruk noktaya ulaştıktan sonra azalarak kapak kapanması ile sonlanır (23, 32, 80).

E ve A dalgalarının ölçümleri ile elde edilen ve diyastolik fonksiyonları belirlemede kullanılan parametreler şunlardır (23, 32,42):

- Pik doluş velositeleri: E ve A dalga yükseklikleri.
- Pik velositeler oranı: E/A.
- Hız – zaman integralleri (velocity-time integral VTIE-VTIA).
- Hız- zaman integraller oranı: (VTI E/A).
- İzovolemik gevşeme zamanı (IVRT).
- E ve A dalgalarının artma ve azalma hızları (eğim ve süreler).

Triküspit Kapağın Akım Velositeleri, sağ kalbin diyastolik doluş özelliklerini belirler. Bu akım-hız şekli mitral kapağınkine benzer ancak hızlar daha düşüktür ve solunum ile değışiklik gösterir. Genelde triküspit kapak pik E hızı, triküspit kapak pik A hızından büyük, mitral kapak pik E hızından küçüktür.

Sağlıklı çocuklarda pik triküspit E hızı 0.6 m/sn (0.4-0.8 m/sn), pik A hızı 0.4 m/sn (0.2-0.6 m/sn), E ve A hızlarının oranı 1.6 (0.6-2.6)'dır. Yüksek kalp hızı diyastol süresini kısaltmaktadır. 170/dk'nın üzerinde hızlarda ise diyastolde tam gevşeme olmaması nedeniyle diyastolik basınç artmaktadır. Kalp hızı arttıkça E hızı değışmezken, A hızı artar ve sonuçta E/A oranı azalır.

Triküspit akım hızları solunum ile değışiklik gösterir. Pik velositeler inspiryumda artar, ekspiryumda azalır. İspiryum esnasında venöz dönüşün artışı, sağ ventrikülün hem erken (pik triküspit E hızı %26), hem geç doluş velositelerini arttırarak, (pik A hızı %18–20) E/A oranında belirgin değışikliğıe yol açmaz (74).

Sağ ventrikülde sola göre yaş ile daha hafif değışiklikler gözlenir. Mitral akıma benzer şekilde triküspit akım paterni yaş ile değışiklik gösterir. İlerleyen yaşla birlikte erken diyastolik doluşta azalma görülür. Yaş ile birlikte artan kollajen miktarına bağlı miyokard kompliyansı azalır ve pik A hızı artarken E/A oranı azalır (32, 46, 73).

Ön-yük azaldığında sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basınç farkı azalır. Erken ventriküler doluşun (E hızı) azalmasına bağlı olarak E/A oranı da azalır. Ön-yük arttığında ise atriyal kontraksiyonun diyastole katkısı azalır ve buna bağlı olarak E/A oranı artar (22)

Diyastolik fonksiyon bozukluğu yapan durumlar:

1. Ventriküler gevşemenin bozulması.
2. Ventriküler duvar esnekliğinin değışmesi (kardiyomiyopatiler, aort stenozu, sistemik hipertansiyon).
3. Visközite özellikleri.
4. Diğer faktörler (miyokard iskemisi, osmolalite).
5. Perikard etkisi.
6. Atrial kontraksiyon.
7. Diyastolik dolum artışı.
8. Kan hacmi.
9. Sağ ventrikül aşırı yüklenmesi.

2.2.4.3. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi

Ekokardiyografik incelemede ejeksiyon indeksleri ana parametreleri oluşturur. En sık kullanılanlar ejeksiyon fraksiyonu (EF), atım hacmi (stroke volum) ve fraksiyonel kısalmadır (KF).

Ejeksiyon fraksiyonu: Ventrikül hacmini içerdiği için sol ventrikül performansını kısalma fraksiyonundan daha net olarak yansıtır. Diyastol ve sistol sonu ventrikül hacim farkının, diyastol sonu ventrikül hacmine bölünmesi ile elde edilir. Normal değerleri 66 ± 4 arasında değişmekte olup, sırt üstü yatar pozisyonda 50 'nin altında olması patolojiktir.

Kısalma fraksiyonu (KF): Diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül aks uzunluğu farkının, diyastol sonu aks uzunluğuna bölünmesi ile hesaplanır. Normal değerleri 36 ± 4 arasında değişir. Bu değer 25 'in altına düşmesi patolojiktir (31, 32, 46).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mayıs 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalına akut astım atağı ile başvuran 6–13 yaşları arasında 24 astımlı hasta ile özdeş yaş grubundan, her yönden sağlıklı 20 çocuk alınarak, prospektif olarak değerlendirildiler.

Hasta grubunu oluşturan çocukların hepsi başvuru anında veya daha önce 2006'da yayınlanan Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberine (GINA) göre kesin astım tanısı almış hastalardı.

Hastalar merkezimize astım atağı ile başvurup, dış merkezde tedavi almamış, son bir ay içinde başka bir atak geçirmemiş ve kısa veya uzun etkili β -agonist kullanmamış, allerji testi (Prick) yapılmış, boy, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi bulunduğu yaş grubu için normal persentil aralığında olan, allerjik hastalıklar dışında herhangi başka bir kronik hastalığı bulunmayan, kardiyak yönden bir hastalığı veya ilaç kullanım hikayesi olmayanlar arasından seçildi.

Hastalar atak anında (Grup I_a) ve astım atağı iyileşip, agonistleri kesildikten en az iki hafta sonra atak olmaksızın tekrar (Grup I_b) aynı yöntemlerle iki kez değerlendirildiler.

Ayrıca Grup I_a ve Grup I_b, benzer yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı özelliklerine sahip ve aynı yaş grubu için normal persentil sınırları içinde olan, herhangi bir allerjik hastalık hikayesi veya yakınması, bilinen kronik bir hastalık veya kalp hastalığı olmayan, normal morfolojik ekokardiyografik incelemeye sahip, sağlıklı 20 çocuktan oluşan kontrol grubu (Grup II) ile de ayrı ayrı karşılaştırıldılar.

Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri, Neyzi ve arkadaşlarının (13) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden yararlanılarak değerlendirildi.

Tüm hasta ve kontrol grubu velilerine bilgilendirme onay formu verilerek, okunması ve anlaşılması sağlanıp, çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar için başvuru anında dosya çıkartıldı. Hızlıca anamnez alınıp, fizik muayeneleri yapılarak dakikada nabız, solunum sayıları ve fizik muayene bulguları not edildi. Sağ üst ekstremiteden tansiyon arteriyel ölçülerek pulsus

paradosus bulunup bulunmadığı saptandı. Sistolik arteriyel kan basıncında inspiryum sırasında 10 mmHg ve daha fazla düşüş anlamlı kabul edildi. Hastalar ayrıca ek alerjik hastalıklar açısından sorgulandı ve varsa bunlar kayıt edildi.

Hastaların varsa dosyaları incelendi ve prick testi sonuçlarında negatif kontrolden 3 mm veya daha fazla endürasyon varlığında, olgunun o alerjenlere karşı duyarlı olduğu kabul edildi. Deri testi bulunmayan hastalara ise atak sonrası, kontrol testleri (SFT, ekokardiyografi) yapıldıktan sonra prick testi uygulanarak sonuçlar not edildi.

Başvuru anında ve atak sonrası portable pulse-oksimetri cihazı ile bütün vakalara sağ üst ekstremitte ikinci parmak distal falanksına prob bağlanarak oksijen satürasyonu ölçümü yapıldı.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Pediatrik Allerji Departmanında tüm hasta ve kontrol grubuna başvuru anında, hasta grubuna atak sonrası en az 14 gün sonra ikinci kez SFT yapıldı. Her işlem 3 kez tekrarlandı ve teknik olarak en uygun SFT değeri çalışma için kullanıldı.

Tüm bu bilgiler ışığında GİNA 2006 rehberinde (29) belirtilen kriterler doğrultusunda akut astım atak şiddeti sınıflandırılıp, atağın ciddiyeti ve uygulanacak tedavi protokolü belirlendi.

Hastalara Ondokuz Mayıs Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji Departmanında hasta başında oksijen ve β_2 -agonist inhalasyonu için nebulizatör bulundurulduğu halde, aynı araştırmacı tarafından supin pozisyonunda ekokardiyografik inceleme uygulandı.

Yukarıda anlatılan ve hastalara ilk başvuru anında uygulanan bütün prosedür atak ve β_2 -agonist kullanımı bittikten en az 14 gün sonra tüm hastalara atak olmadığı halde profilaktik astım tedavilerini almaya devam ederken tekrar uygulandı. Böylece aynı hasta grubuna akut astım atağı sırasında ve atak geçtikten en az 14 gün sonra aynı çalışmalar yapılarak sonuçları karşılaştırma imkanı sağlandı.

Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklar allerjik, kardiyolojik ve kronik diğer hastalıklar açısından dikkatlice sorgulandıktan sonra fizik muayeneleri, SFT'leri ve ekokardiyografik çalışmaları yapılarak uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Kontrol (Grup II) grubuna işlemler sadece bir kez başvuru anında yapıldı. Bu gruptaki çocukların demografik özellikleri hasta grubu ile benzerdi.

Hasta grubunun astım profilaksisi için kullanmakta oldukları ilaçlarında değişiklik yapılmadı. Ancak son iki hafta içinde uzun veya kısa etkili β -agonist

kullanma hikayesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Atak tedavisi verildikten sonra önceki aldıkları profilaktik tedavilerine aynen devam edildi.

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kuruluna sunulurken, yapılmasında bir sakınca olmadığını bildirir onay alındı.

3.1. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Hasta ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testleri, merkezimizin Allerji Ünitesinde aynı araştırmacı tarafından, Flowhandy Zani 100 Spiromed cihazı ile Zani GPI 3.00 programı kullanılarak yapıldı. Tüm vakalar sabit oda ısısında ayakta dik pozisyonda iken, bir ağızlık vasıtasıyla cihaza bağlanarak, burun kısıkaç ile kapalı olduğu halde statik ve dinamik solunum fonksiyon testleri üç kez tekrarlanarak en iyi yaptığı değer çalışmada kullanılmak üzere kabul edildi. SFT bilgisayar programına çocukların yaş, boy, vücut ağırlığı, ırk ve cinsiyeti girilerek prediktif değerler hesaplanarak çocukların yaptığı değerler % olarak hesaplandı. Spirometrik değerlerden FVC (L), FEV₁ (L/sn), FEV₁/FVC (%), PEF (L/sn), FEF₂₅₋₇₅ (L/sn) gibi parametreler değerlendirilerek çalışmada kullanıldı.

3.2. EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME

Ekokardiyografik inceleme Toshiba Aplio 770S Cardiac Imaging System ekokardiyografi cihazı ile 30–50 mHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla EKG eşliğinde ve hastalar supin pozisyonunda yatarken aynı pediatrik kardiyolog tarafından Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalında yapıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm vakalara M-mode, iki boyutlu ve pulsed Doppler ekokardiyografik inceleme uygulandı.

İki boyutlu ekokardiyografi, kalp içi organik lezyonların belirlenmesinde kullanıldı. M-mode ekokardiyografi ile parasternal uzun eksende ve iki boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört boşluk konumunda uygulanarak aşağıdaki parametreler milimetre (mm) olarak ölçüldü.

- Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDd).
- Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVDs).
- Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (RVDd).
- Sağ ventrikül sistol sonu çapı (RVDs).

$$\text{Sol Ventrikül (LV) \% EF} = \frac{\text{LV diyastol sonu volüm} - \text{LV sistol sonu volüm}}{\text{LV diyastol sonu volüm}} \times 100$$

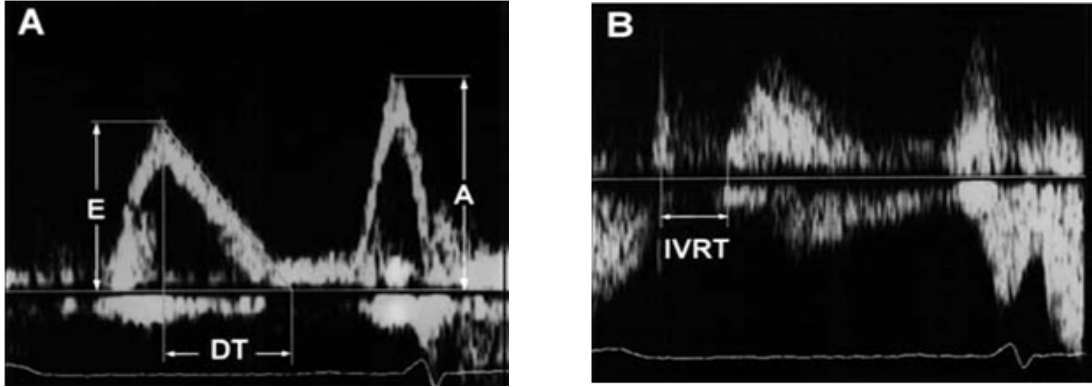
$$\text{Kısalma Fraksiyonu \% KF} = \frac{(V \text{ Diyastolik çap})^3 - (V \text{ Sistolik çap})^3}{(V \text{ Diyastolik çap})^3} \times 100$$

Bu parametreler yukarıdaki denklemler kullanılarak ekokardiyografi cihazı bilgisayarından hesaplandı. Aynı şekilde ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF), ölçümler sonucunda otomatik olarak ekokardiyografi cihazı tarafından % olarak hesaplandı.

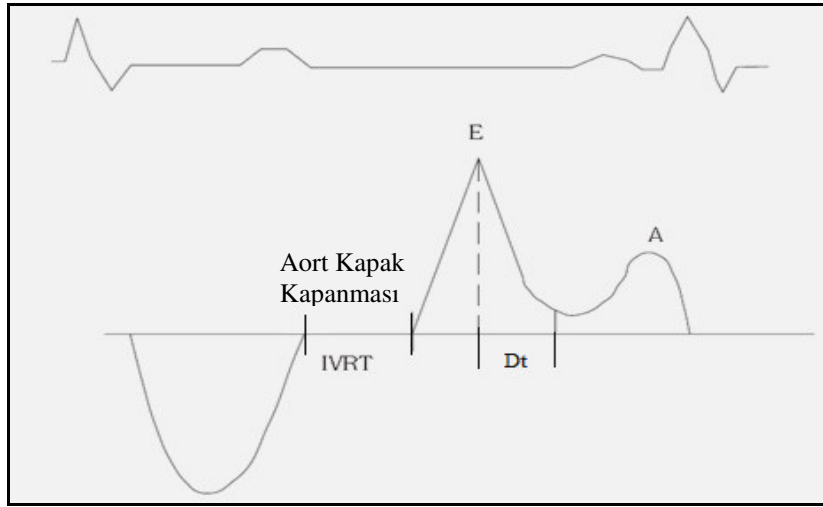
Kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile pulsed Doppler ekokardiyografi probu apikal dört boşluk konumunda mitral ve triküspit yaprakçıkların hemen altına mümkün olduğu kadar akıma paralel yerleştirilerek mümkün olabildiği ölçüde ekspiryum sonunda ölçümler yapıldı (51).

Bu ölçümlerde aşağıdaki şu parametrelere bakıldı:

- E: Pik erken diyastolik akım hızı (cm/sn).
- A: Pik geç diyastolik akım hızı (cm/sn).
- E/A: Pik erken ve geç diyastolik akım hızları oranı.
- D_t (deselasyon zamanı): Maksimum erken doluş hızının sıfıra inmesine kadar olan süre (msn).
- IVRT (izovolemik gevşeme zamanı): Aort kapağının kapanması ile E dalgasının başlangıcına kadar olan süre (msn).



Şekil 2. Diyastolik parametrelerin Doppler ekokardiyografi üzerindeki izdüşümleri.



Şekil 3. Doppler akım hız paternleri üzerindeki diyastolik fonksiyon parametreleri.

Pulmoner arter basıncının göstergesi olarak; sağ ventrikülün akım hız eğrisinde akselerasyon zamanının, ejeksiyon zamanına oranı hesaplandı (47).

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

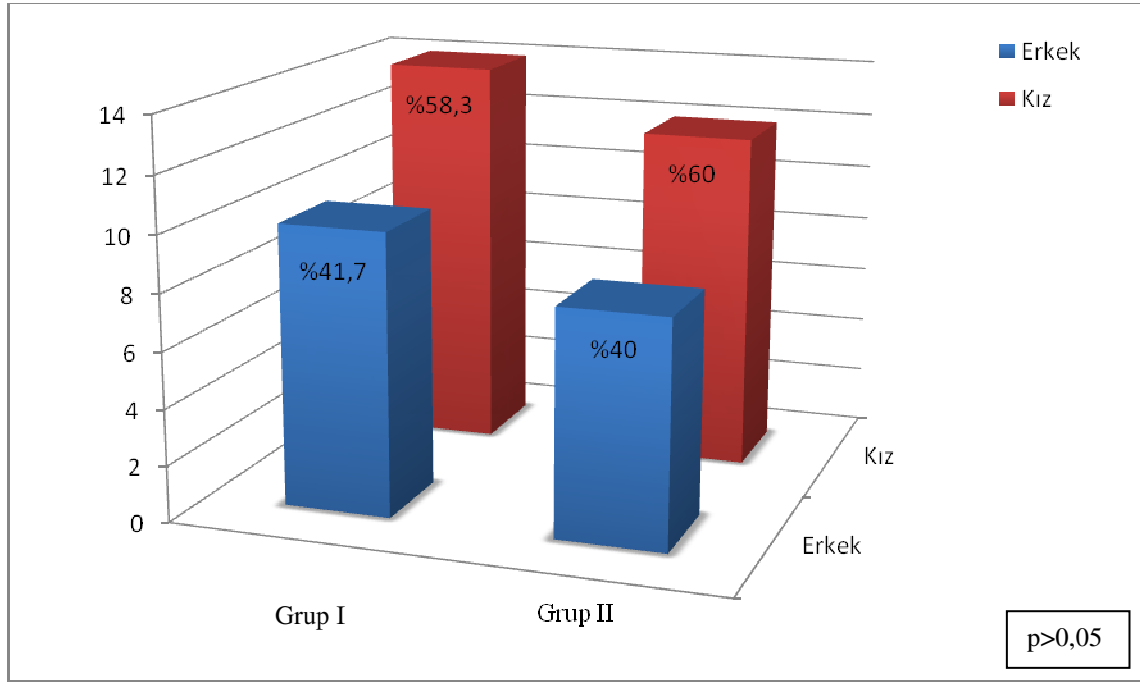
İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, ortanca, yüzde ve ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren verilerin ikili karşılaştırılmaları için Student-t testi ve tekrarlı ölçümler için Paired-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve tekrarlı ölçümler için Wilcoxon testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen verileri içeren ikiden fazla grubun birbirleri ile karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalına, Mayıs 2006-Ocak 2007 tarihleri arasında astım atağı ile başvuran 24 hasta (Grup I) ile kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 20 çocuk (Grup II) çalışmaya alındı.

Hastaların 14'ü (%58,3) kız, 10'u (%41,7) erkek olup kız hastaların erkek hastalara oranı 1,4 idi. Kontrol grubunun 12'si kız (%60), 8'i erkek (%40) iken, kızların erkeklere oranı 1,5 olarak bulundu (Şekil 2). Ortalama yaşlar Grup I'de $8,83 \pm 1,68$ (6–13), Grup II'de $9,05 \pm 2,18$ (6–13) yılı (Şekil 3). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).



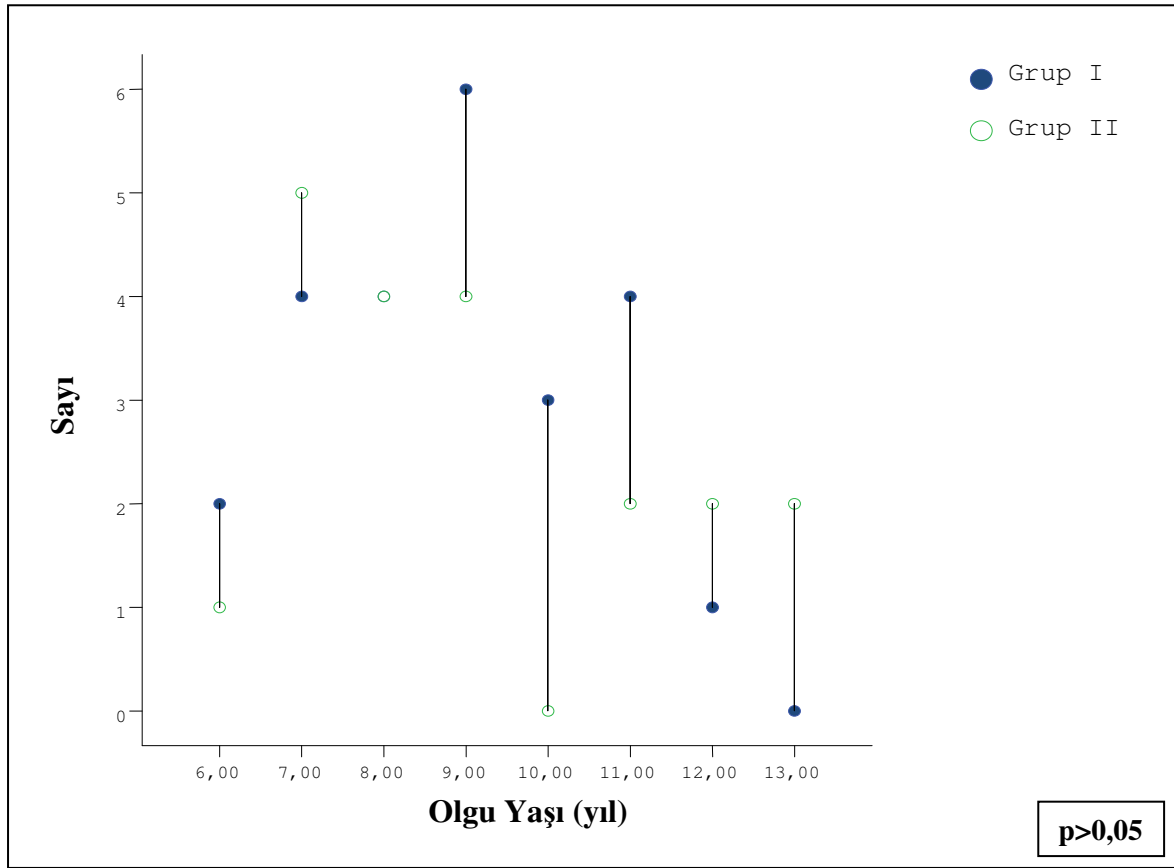
Şekil 4. Hasta (Grup I) ve kontrol (Grup II) grubunun cinsiyete göre dağılımı.

Her iki grubun vücut ağırlıkları karşılaştırıldı. Grup I için ortalama $30,12 \pm 7,64$ kg (20–53), Grup II için $30,45 \pm 8,51$ kg (20–51) olarak hesaplandı.

Grup I'in boy ortalaması $129,04 \pm 9,59$ cm (113–153), Grup II'de $132,10 \pm 13,37$ cm (116–167) idi.

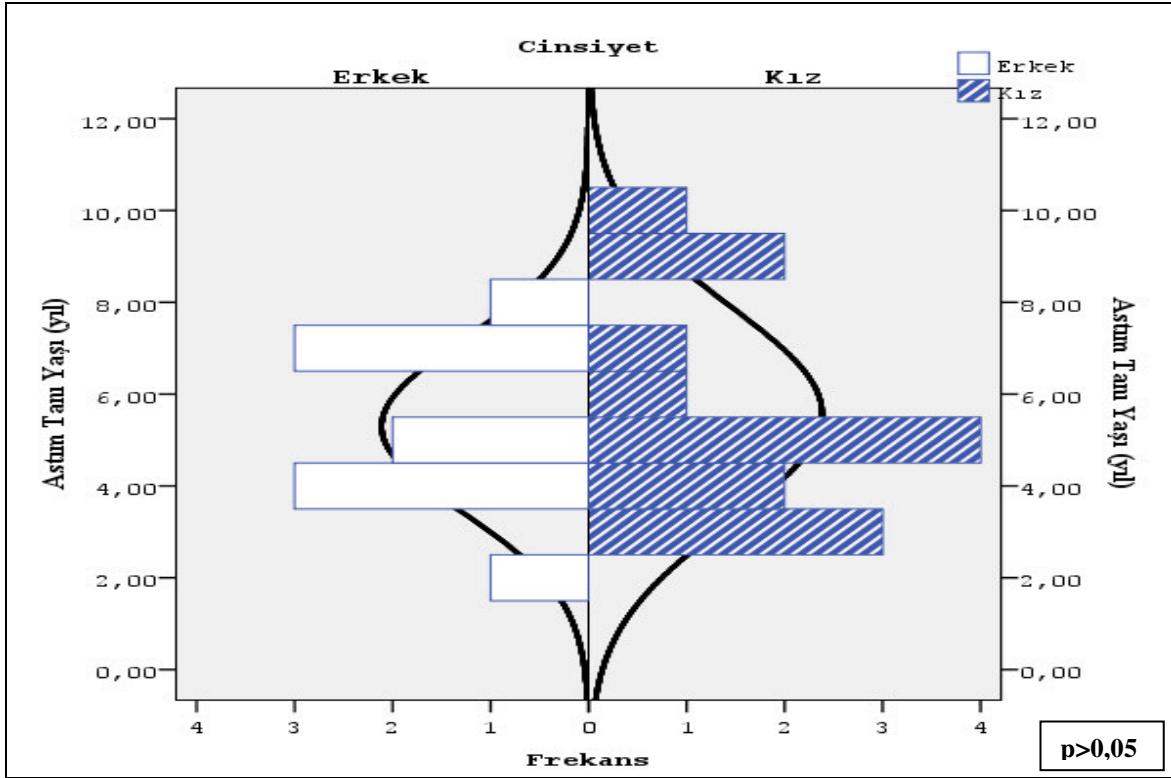
Hasta grubunun beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalaması $17,83 \pm 2,29$ kg/m² (13,44–22,64) iken kontrol grubununki $17,12 \pm 2,19$ kg/m² (14,11–20,8) idi.

Her iki grup arasında VA, boy ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

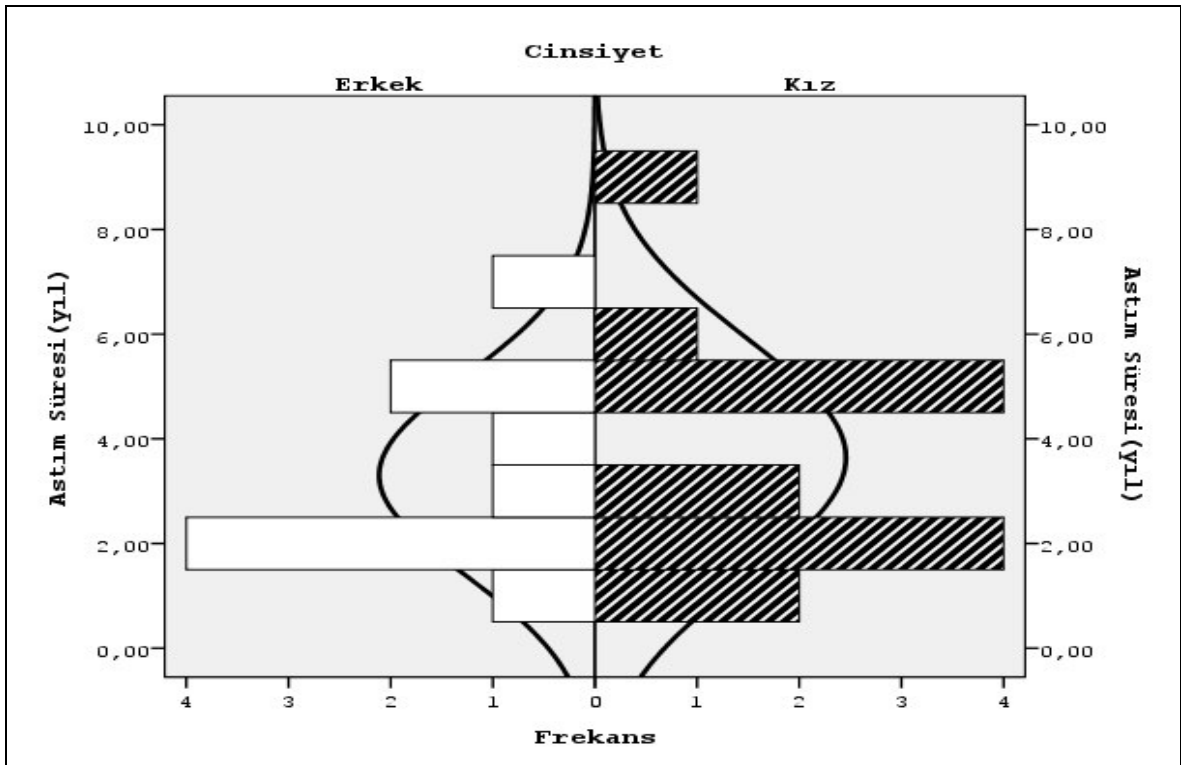


Şekil 5. Hasta (Grup I) ve kontrol (Grup II) grubu olgularının yaş dağılımı.

Hastaların astım tanısı alma yaşları ortalaması $5,45 \pm 2,12$ yıl (2–10 yıl) (Şekil 4), süregelen astım hastalığının ortalama süresi $3,5 \pm 2,08$ yıl (1–9 yıl) idi (Şekil 5). Yıllık atak sayısı ortalaması $4,41 \pm 1,76$ (2–8) olarak tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların astım tanı yaşlarının cinsiyete göre dağılımı.



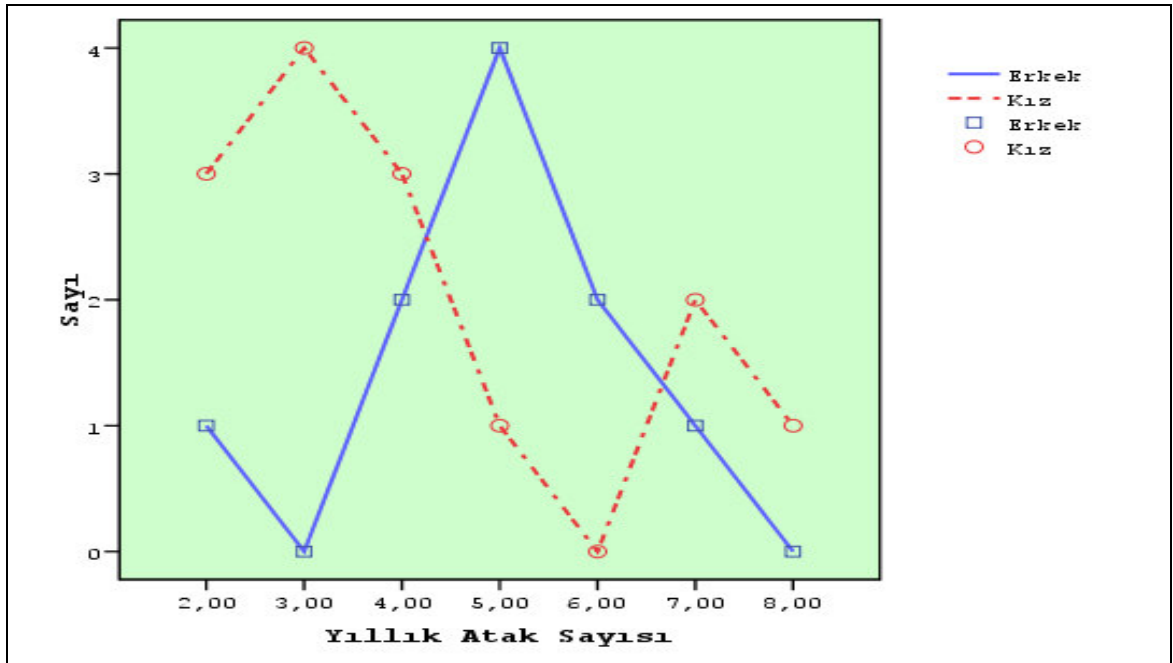
Şekil 7. Hastaların astım hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılımı.

Hastaların 12'si (%50) il merkezlerinden, 11'i (%45,8) ilçe merkezlerinden, 1'i (% 4,2) de kırsal kesimden gelirken, kontrol grubunu oluşturan çocuklardan 12'si (%60) il merkezlerinden, 8'i (%40) ise ilçe merkezlerinde oturuyordu.

Astımlı hastaların 17'sinde (%70,8) bir veya birden fazla allergene karşı prick testinde negatif kontrole (serum fizyolojik) göre 3 mm veya daha büyük çaplı endürasyon cevabı izlenirken, 7 (%29,2) hastada allerji testi negatifti. Allerji testi pozitif olanlar içinde en sık duyarlılık saptanan alerjenler sırasıyla 16 hastada (%94,11) *Dermatophagoides farinae* ve 14 hastada (%82,35) *Dermatophagoides pteronyssinus* olarak tespit edildi.

Hastaların başvuru anında astım ve diğer alerjik hastalıklar açısından kullanmakta oldukları profilaktik ilaçlar şöyleydi; 11 hasta (%45,8) inhale steroid, 7 hasta (%29,2) inhale-steroid + antihistaminik, 4 hasta (%16,7) inhale-steroid + lökotrien antagonisti + antihistaminik ve 2 (%8,3) hasta ise inhale-steroid + lökotrien antagonisti kullanıyordu. Hastaların hepsi tek başına veya diğer antiallerjik ilaçlarla birlikte inhale-steroid kullanıyordu.

Başvuru anında hastaların 11'inde (%45,8) sadece astım hastalığı varken, astım hastalığına 7'sinde (%29,2) allerjik rinit, 5'inde (%20,8) allerjik rinokonjonktivit ve 1 hastada da atopik dermatit (%4,2) eşlik ediyordu (Tablo V).



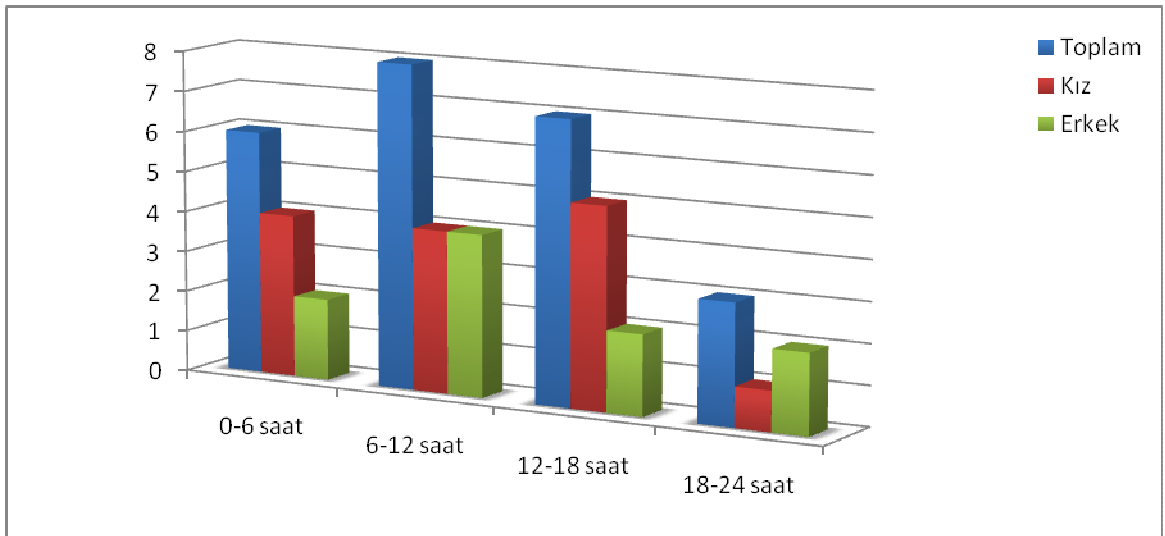
Şekil 8. Yıllık atak sayısının cinsiyete göre dağılımı.

Tablo V. Astım atağı ile başvuran hastaların özellikleri.

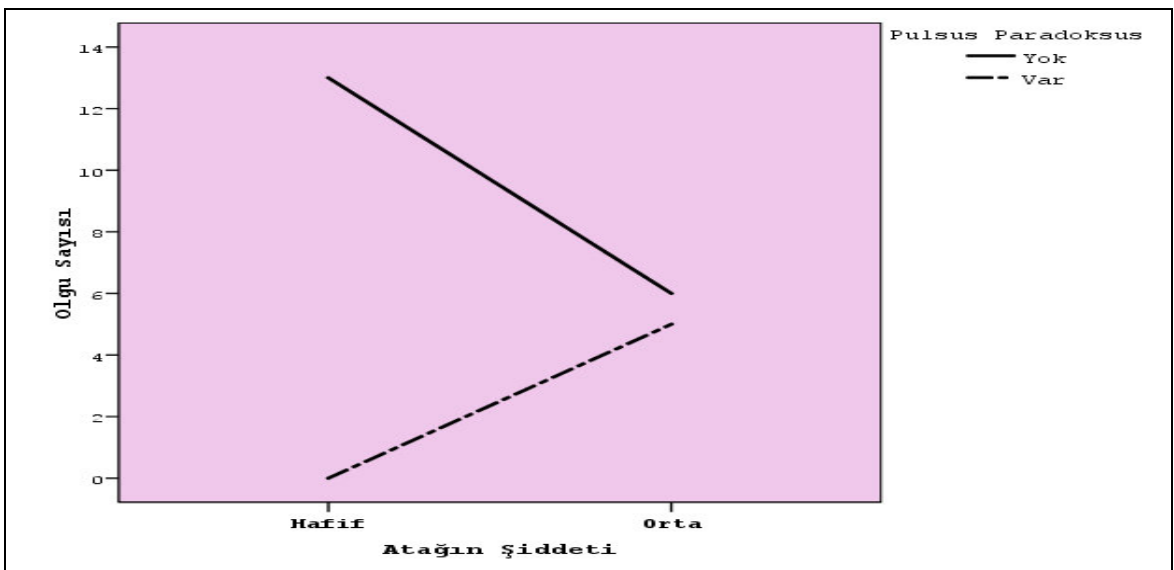
Hasta	Cinsiyet	Deri Testi	Ek Allerjik Hastalık	Atak Süresi (saat)	Nabız	Sol. Sayısı	(%) O ₂ Satür.	Pulsus Paradoksus	Atak
1.	Kız	+	All. Rinit	0–6	99	32	95	-	hafif
2.	Erkek	+	-	12–18	110	32	92	+	orta
3.	Erkek	+	All. Rinit	6–12	125	34	95	-	hafif
4.	Kız	-	-	6–12	94	32	93	-	orta
5.	Erkek	+	All. Rino-konjonktivit	0–6	88	30	96	-	hafif
6.	Erkek	+	All. Rinit	0–6	112	38	91	+	orta
7.	Erkek	+	All. Rinit	6–12	126	36	92	+	orta
8.	Kız	+	All. Rino-konjonktivit	12–18	97	31	96	-	hafif
9.	Kız	+	Atopik Dermatit	6–12	138	37	90	-	orta
10.	Erkek	+	All. Rino-konjonktivit	12–18	138	38	87	-	orta
11.	Erkek	+	-	18–24	108	32	97	-	hafif
12.	Kız	+	-	0–6	140	36	96	-	hafif
13.	Erkek	-	-	6–12	100	34	96	-	hafif
14.	Kız	+	All. Rinit	12–18	105	29	97	-	hafif
15.	Kız	+	-	0–6	96	28	97	-	hafif
16.	Kız	+	-	6–12	104	30	96	-	hafif
17.	Erkek	-	-	6–12	108	34	96	-	hafif
18.	Kız	+	All. Rinit	12–18	135	36	93	-	orta
19.	Kız	+	All. Rinit	6–12	98	31	95	-	hafif
20.	Erkek	-	-	18–24	155	40	88	+	orta
21.	Kız	-	-	12–18	92	28	97	-	hafif
22.	Kız	-	-	12–18	112	36	91	-	orta
23.	Kız	+	All. Rino-konjonktivit	0–6	124	35	88	-	orta
24.	Kız	+	All. Rino-konjonktivit	18–24	142	42	89	+	orta

Hastaların şikayet ve semptomlarını başlangıç saatini temel alarak, atağın başlangıcından bize başvurana kadar tedavisiz geçen süre belirlendi ve hastalar dört gruba ayrıldı. Atağın başlangıcından itibaren 0–6 saat geçen 6 (%25), 6–12 saat geçen 8 (%33,3), 12–18 saat geçen 7 (%29,2), 18–24 saat geçen 3 (%12,5) hasta mevcuttu (Şekil 9).

24 astım hastasının atak şiddeti 13'ünde (%54,2) hafif, 11'inde de (%47,8) orta şiddetli olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalar arasında pulsus paradoksus saptanan 5 hastanın (%20,8) tümü orta şiddette astım atağı bulunan gruptandı. Atak şiddeti ile pulsus paradoksus arasındaki ilişki şekil 10'de gösterilmiştir.



Şekil 9. Hastaların başvuru anındaki astım atağının başlangıç süreleri.



Şekil 10. Astım atağının şiddeti ile pulsus paradoksus ilişkisi.

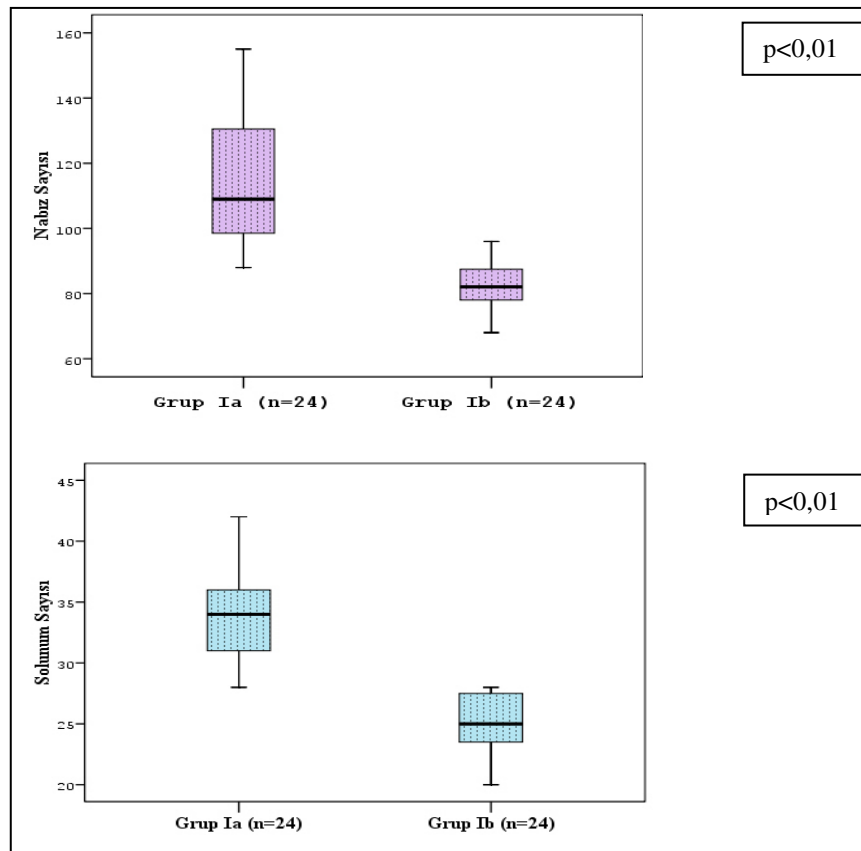
4.2. ATAĞ SIRASINDA VE SONRASINDA OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar (n=24), astım atağı sırasında (Grup I_a) ve atak iyileştikten en az iki hafta sonra (Grup I_b) değerlendirilerek istatistiksel olarak birbiri ile karşılaştırıldılar.

Tablo VI. Atak öncesi ve sonrası hastaların değerlendirilmesi.

	Grup I _a	Grup I _b	p değeri
Nabız /dk	114,42±18,92	82,58±6,60	0,01
Solunum Sayısı /dk	28,5±5,30	25±2,40	0,01
% O ₂ Satürasyonu	97±3,96	99±0,72	0,01

Hastaların atak sırasında ve atak sonrası nabız, solunum sayısı ve % oksijen satürasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. (Tablo VI, Şekil 11, **p=0,01**).



Şekil 11. Atak sırasında ve atak sonrası dakikadaki nabız ve solunum sayıları arasındaki ilişki.

Hastaların atak sırasında ve atak sonrasındaki SFT değerlerinde %FEV₁, FEV₁/FVC, %FVC, %FEF₂₅₋₇₅, %PEF için istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo VII, **p<0,01**).

Tablo VII. Hastaların atak sırasında ve sonrasındaki SFT değerlerinin karşılaştırılması.

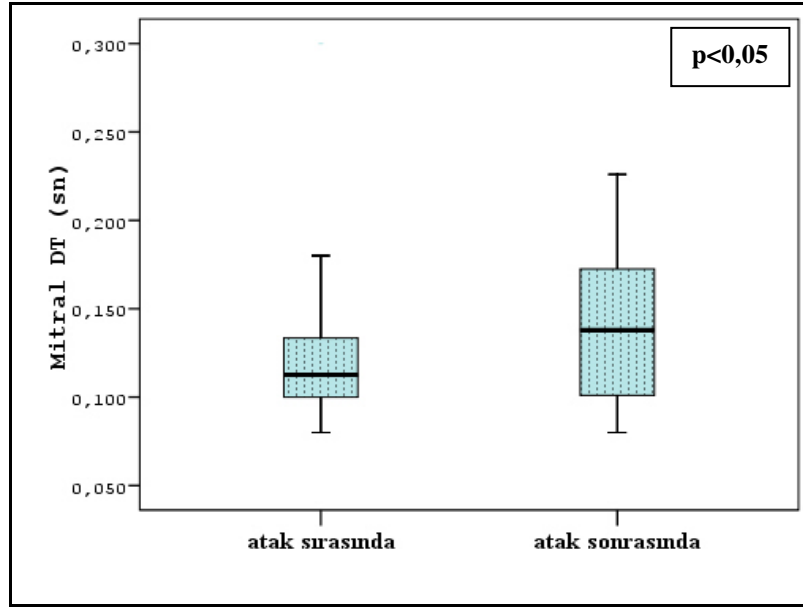
	Grup I_a	Grup I_b	p değeri
FEV ₁ (%)	87,0±13,41	123,54±12,90	0,001
FVC (%)	94,75±14,06	115,08±11,45	0,001
FEV ₁ /FVC (%)	92,04±11,25	107,04±7,27	0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	77,66±17,69	124,54±21,50	0,001
PEF (%)	71,54±12,91	99,29±11,38	0,001

Hasta grubunun atak sırasında ve sonrasında yapılan sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirmesi sonucu mitral D_t parametresinde belirgin fark (p=0,024) tespit edilirken diğer parametrelerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo VIII, Şekil 12).

Tablo VIII. Hastaların atak sırasında ve sonrasındaki sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

	Grup I_a	Grup I_b	p değeri
Mitral E (cm/sn)	87,05±16,22	82,09±15,38	0,250
Mitral A (cm/sn)	50,07±14,47	43,91±9,55	0,119
Mitral E/A	1,81±1,21	1,89±1,44	0,502
Mitral A _t (msn)	127,83±26,24	144,92±34,48	0,104
Mitral E _t (msn)	200,04±47,61	232,50±71,30	0,072
Mitral D _t (msn)	113,50±43,61	141,00±54,35	0,024
IVRT (sn)	0,040±0,006	0,038±0,009	0,881
LVE _d V (mL)*	57,75±16,68	32,00±3,56	0,224
LVE _s V (mL)**	17,50±5,34	20,40±5,57	0,056
Sol ventrikül EF(%)	66,49±7,00	68,24±6,86	0,436
Sol ventrikül KF(%)	36,28±5,41	37,93±5,16	0,315

*LVE_dV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, **LVE_sV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi.



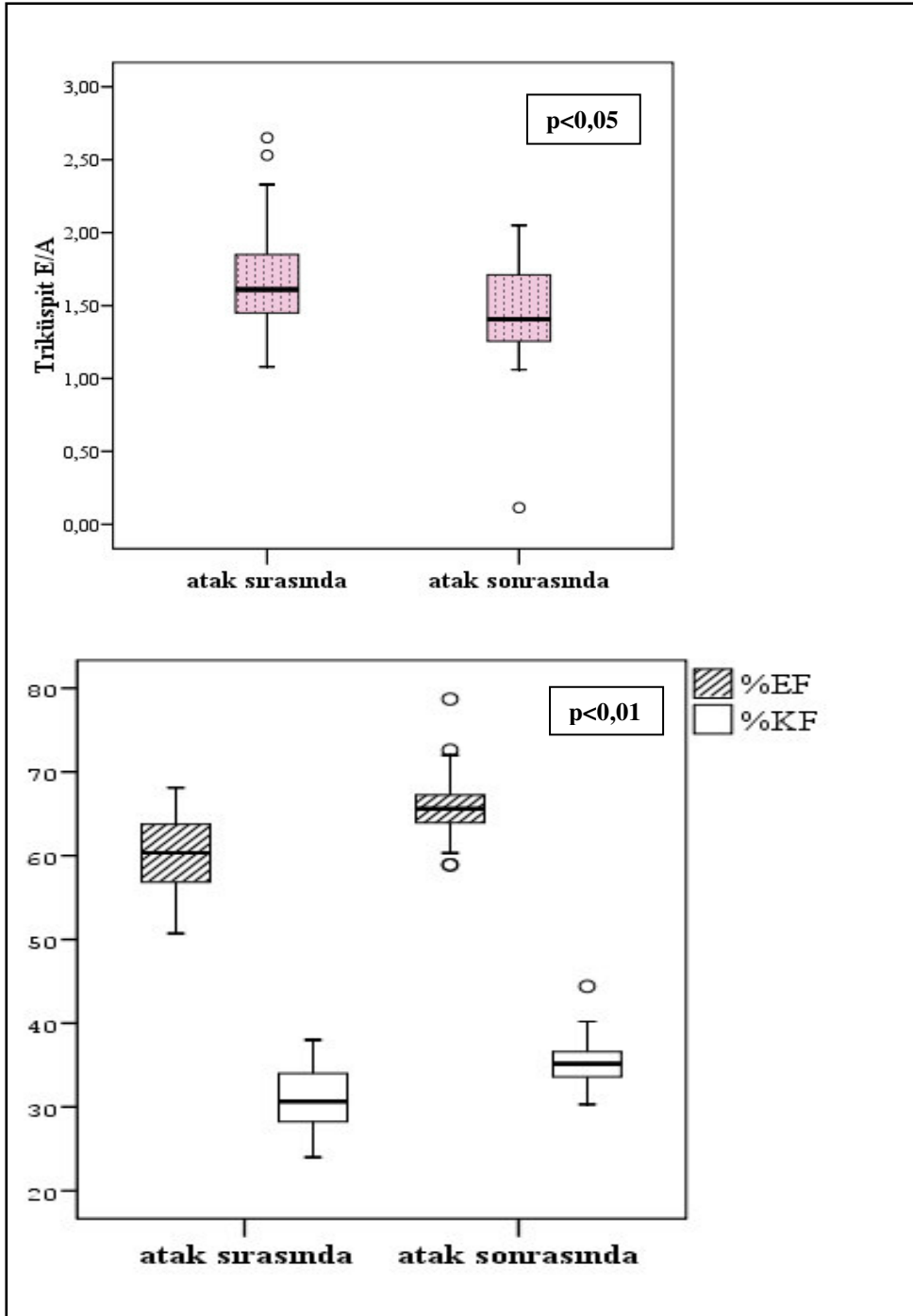
Şekil 12. Atak sırasında ve sonrasındaki Mitral D_t değerlerinin dağılımı.

Hasta grubunun atak sırasında ve sonrasında yapılan sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirmesinde triküpit E/A oranının ($p=0,049$), sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların istatistiksel olarak belirgin anlamlı olduğu ($p=0,001$), ancak diğer parametrelerdeki farkların anlamlı olmadığı görüldü (Tablo IX, Şekil 13).

Tablo IX. Hastaların atak sırasında ve sonrasındaki sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

	Grup I _a	Grup I _b	p değeri
Triküspit E (cm/sn)	59,04±9,06	58,88±12,11	0,964
Triküspit A (cm/sn)	39,70±12,69	38,05±11,71	0,170
Triküspit E/A	1,49±0,40	1,40±0,40	0,049
Triküspit A _t (msn)	174,00±47,88	174,00±48,28	0,134
Triküspit E _t (msn)	223,29±34,18	227,75±51,33	0,753
Triküspit D _t (msn)	136,17±42,06	141,04±39,11	0,679
RVE _d V (mL)*	32,00±3,56	32,35±4,55	0,317
RVE _s V (mL)**	20,40±5,67	21,15±3,65	0,161
Sağ ventrikül EF (%)	60,07±4,47	65,98±4,40	0,001
Sağ ventrikül KF (%)	30,98±3,58	35,40±3,15	0,001

*RVE_dV: Sağ ventrikül diyastol sonu hacmi, **RVE_sV: Sağ ventrikül sistol sonu hacmi.



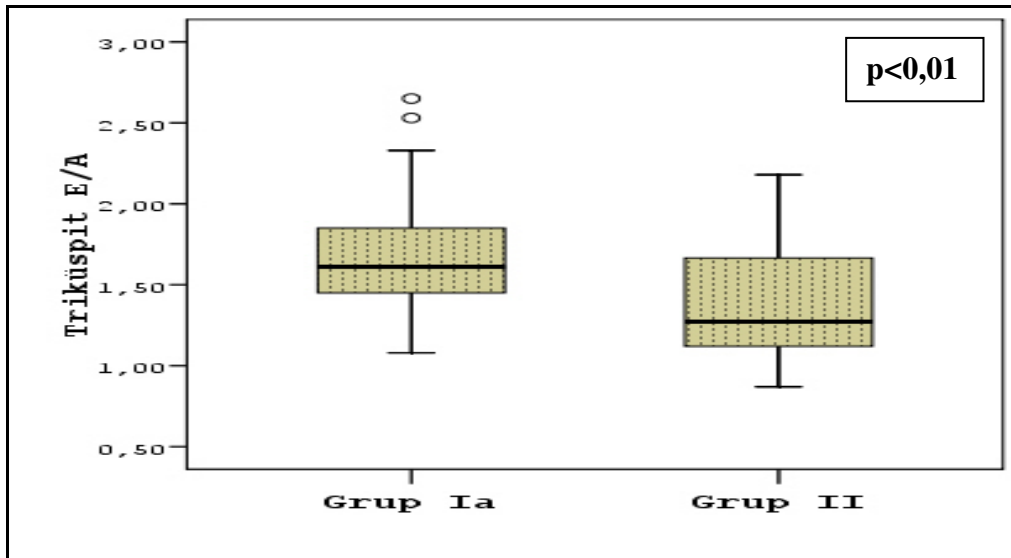
Şekil 13. Atak sırasında ve sonrasındaki trikuspid E/A, sağ ventrikül %EF ve %KF değerlerinin dağılımı.

Pulmoner arter basıncının göstergesi olarak sağ ventrikülün akım hız eğrisinde akselerasyon zamanının, ejeksiyon zamanına oranı (47) atak sırasında ve sonrasında ölçülerek hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, ejeksiyon zamanı ataktaki hastalarda kısalmış olarak bulundu (Tablo X, **p=0,040**).

Tablo X. Atak anında ve sonrasındaki pulmoner arter basınç indeksinin karşılaştırılması.

	Grup I _a	Grup I _b	p değeri
Pulmoner Akselerasyon (msn)	119,00±23,32	125,54±18,26	0,121
Pulmoner Ejeksiyon (msn)	275,92±41,67	294,75±28,44	0,040
Aks./Ejek.	0,43±0,045	0,43±0,036	0,064

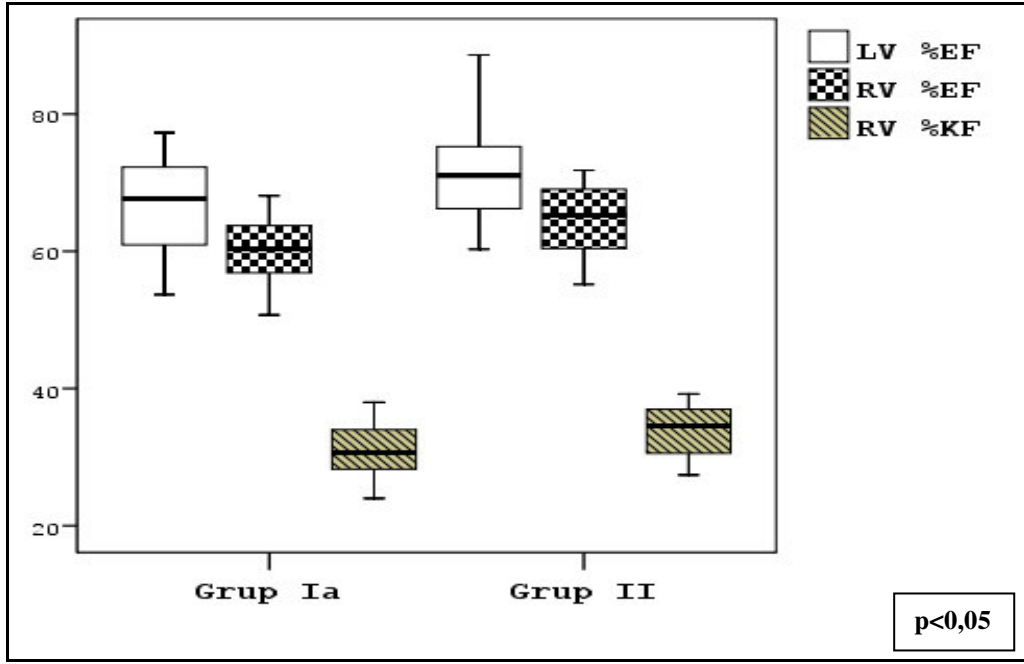
Astım atağındaki hastalarla (Grup I_a), sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunun (Grup II) kardiyak fonksiyonları ekokardiyografi ile karşılaştırıldı (Tablo XI, Şekil 14, 15).



Şekil 14. Atak anındaki triküspit E/A oranının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Tablo XI. Atak anındaki kardiyak fonksiyonların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Grup I _a (n=24)	Grup II (n=20)	p değeri
Sol ventrikül EF (%)	66,49±7,00	71,17±7,20	0,035
Mitral E/A	1,82±0,43	1,82±0,30	0,999
Triküspit A (cm/sn)	39,70±12,69	45,57±13,19	0,025
Triküspit E/A	1,68±0,41	1,37±0,33	0,009
Triküspit A _t (msn)	160,46±41,92	206,10±43,18	0,001
Sağ ventrikül EF (%)	60,07±4,47	64,37±5,19	0,006
Sağ ventrikül KF (%)	30,98±3,58	33,98±3,75	0,010



Şekil 15. Atak anındaki sağ ve sol ventrikül %EF ve %KF değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Atak sonrası hasta grubu (Grup Ia) ile kontrol grubunu (Grup II) oluşturan sağlıklı çocukların, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve pulmoner arter basınçları birbiri ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (Tablo XII, $p>0,05$).

Hasta grubunda allerji deri testi pozitif olanlarla ($n=17$) olmayanlar ($n=7$) arasında, atak sırasında ve sonrasındaki sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve pulmoner arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Astım hastalığına diğer allerjik hastalıklar eşlik edenlerle ($n=13$) etmeyen olgular ($n=11$) arasında, atak sırasında ve sonrasındaki sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve pulmoner arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo XII. Atak sonrası kardiyak fonksiyonlar ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	Grup I_b	Grup II	p değeri
Triküspit E (cm/sn)	58,88±12,11	59,35±11,02	0,894
Triküspit A (cm/sn)	38,05±11,71	45,57±13,19	0,260
Triküspit E/A	1,40±0,40	1,37±0,33	0,218
Triküspit D _t (msn)	141,04±39,11	153,70±47,03	0,715
Mitral E (cm/sn)	82,09±15,38	86,19±11,30	0,315
Mitral A (cm/sn)	43,91±9,55	47,97±9,07	0,158
Mitral E/A	1,91±0,18	1,82±0,30	0,860
Mitral D _t (msn)	141,00±54,35	136,50±40,96	0,157
IVRT (sn)	0,038±0,009	0,040±0,005	0,753
RVEDV (mL)	32,35±4,55	32,40±3,42	0,654
RVEsV (mL)	21,15±3,65	21,50±4,50	0,860
LVEDV (mL)	32,00±3,56	30,05±2,74	0,489
LVEsV (mL)	20,40±5,57	18,75±6,11	0,715
Sağ ventrikül EF (%)	65,98±4,40	64,37±5,19	0,278
Sağ ventrikül KF (%)	35,40±3,15	33,98±3,75	0,185
Sol ventrikül EF (%)	68,24±6,86	71,17±7,20	0,177
Sol ventrikül KF (%)	37,93±5,16	39,30±4,85	0,372
Aks./Ejek.	0,43±0,036	0,42±0,048	0,933

4.3. ATAĞ ŞİDDETİNE GÖRE OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Başvuru anında hastalar atak şiddetine göre GINA 2006 kriterleri (29) göz önüne alınarak hafif, orta şiddetli astım atağı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda ağır atak kriterlerini karşılayan hiçbir olgu olmadığından ağır atak grubu oluşturulamadı.

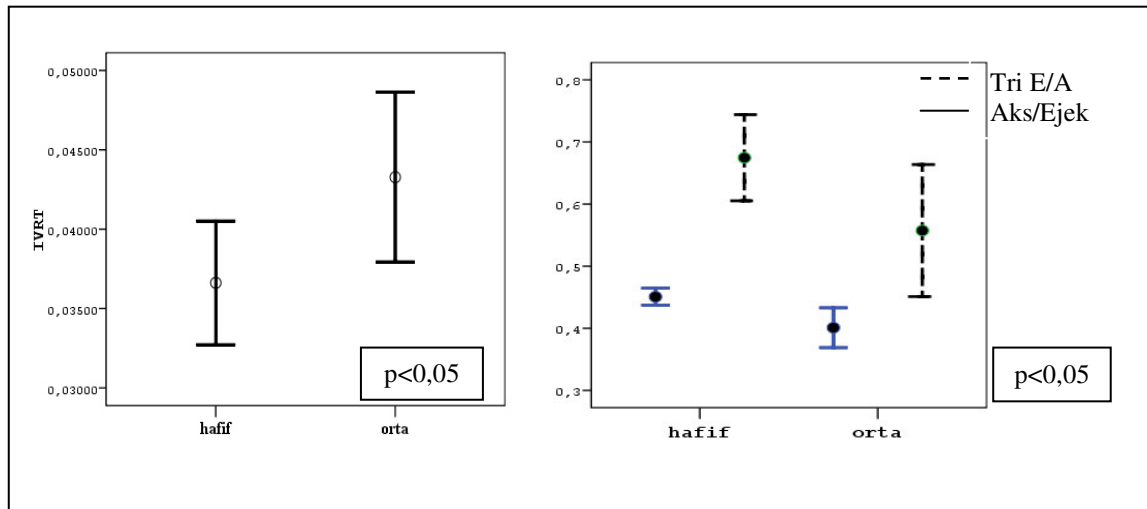
Oluşturulan iki grup arasında nabız, solunum sayısı, O₂ satürasyonu ve SFT değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark vardı (Tablo XIII). Bu iki grubun kendi arasında sağ ve sol ventrikül sistolik, diyastolik ve pulmoner arter basıncı yönünden karşılaştırılması sonucunda; akselerasyon/ejeksiyon, IVRT, triküspit A, triküspit E/A'da belirgin istatistiksel olarak fark tespit edildi (Tablo XIV, Şekil 16). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilemedi (p>0,05).

Tablo XIII. Hafif ve orta atak şiddetli hasta bulgularının ve SFT değerlerinin karşılaştırılması.

	Hafif Atak	Orta Atak	p değeri
Nabız Sayısı (/dk)	100±14,01	126±17,73	0,002
Solunum Sayısı (/dk)	31,46±2,5	36,55±3,01	0,001
O ₂ Satürasyonu (%)	96±0,76	91±2,11	0,001
FEV ₁ (%)	92±7,38	76±15,26	0,001
PEF (%)	79,38±8,95	62,27±10,63	0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	85,76±10,49	68,09±14,39	0,001

Tablo XIV. Atak şiddeti hafif ve orta olan astımlı hastaların diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması.

	Hafif Atak (n=13)	Orta Atak (n=11)	p değeri
Aks./Ejek.	0,44±0,022	0,41±0,047	0,001
IVRT (sn)	0,036±0,006	0,043±0,007	0,038
Triküspit E (cm/sn)	61,14±7,86	56,56±10,10	0,237
Triküspit A (cm/sn)	41,49±10,07	31,41±9,90	0,022
Triküspit E/A	1,51±0,08	1,88±0,27	0,036
Mitral E (cm/sn)	90,78±19,31	82,64±10,87	0,210
Mitral A (cm/sn)	53,20±13,34	46,39±15,51	0,267
Mitral E/A	1,73±0,29	1,92±0,56	0,327
Triküspit D _t (msn)	132,92±38,31	140±47,70	0,175
Mitral D _t (msn)	131,85±58,61	115,09±26,33	0,691

**Şekil 16. Atak şiddeti hafif ve orta olan hastaların IVRT, pulmoner arter basınç indeksi (aks/ejek) ve triküspit E/A oranlarının karşılaştırılması.**

Hafif şiddetli astım atağı olan grup (n=13) kendi arasında, atak sırasında ve sonrasında olmak üzere karşılaştırıldı (Tablo XV, Şekil 17).

Tablo XV. Atak şiddeti hafif olan hastaların kardiyak fonksiyonlarının karşılaştırılması.

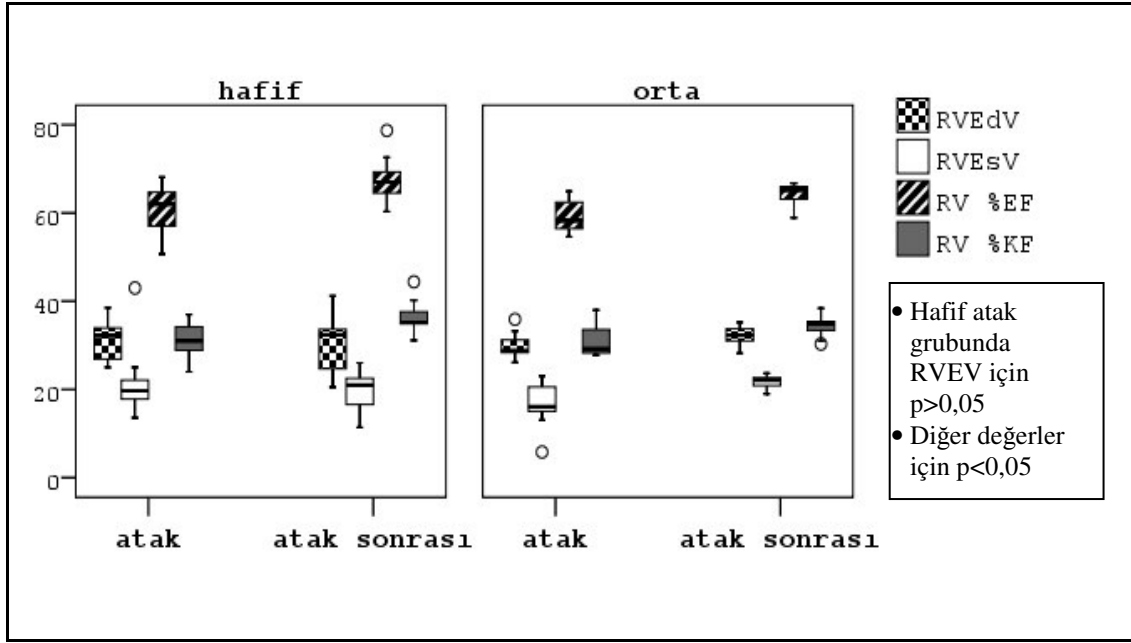
Hafif Şiddetli Atak	Atak Sırasında	Atak Sonrası	p değeri
Triküspit A _t (msn)	158,92±44,20	199,54±56,45	0,048
Triküspit E/A	1,51±0,26	1,35±0,48	0,382
Triküspit D _t (msn)	132,92±38,31	150,62±39,23	0,199
Mitral E/A	1,73±0,29	1,97±0,47	0,203
Mitral D _t (msn)	131,85±58,61	152,08±52,87	0,637
IVRT (sn)	0,036±0,006	0,039±0,011	0,404
Sağ ventrikül EF (%)	60,75±5,09	67,63±4,90	0,002
Sağ ventrikül KF (%)	30,91±3,85	36,33±3,54	0,001

Orta şiddette astım atağı olan grup (n=11) kendi arasında, atak sırasında ve sonrasında olmak üzere kardiyak fonksiyonları karşılaştırıldı (Tablo XVI, Şekil 17).

Tablo XVI. Atak şiddeti orta olan hastaların kardiyak fonksiyonlarının karşılaştırılması.

Orta Şiddetli Atak	Atak Sırasında	Atak Sonrası	p değeri
Triküspit A (cm/sn)	31,41±9,90	40,05±11,55	0,041
Triküspit E/A	1,88±0,47	1,51±0,26	0,098
Triküspit D _t (msn)	140±47,70	129,73±37,56	0,616
Mitral D _t (msn)	106±26,33	160±53,51	0,008
Mitral E/A	1,92±0,56	1,84±0,37	0,723
IVRT (sn)	0,043±0,007	0,039±0,008	0,382
RVEDV (mL)*	29,77±2,89	32,20±2,15	0,014
RVEsV (mL)**	16,95±4,94	21,67±1,41	0,012
Sağ ventrikül EF (%)	59,28±3,68	64,04±2,85	0,003
Sağ ventrikül KF (%)	31,06±3,42	34,03±2,30	0,018

RVEDV* : Sağ ventrikül diyastol sonu hacmi, RVEsV** : Sağ ventrikül sistol sonu hacmi.



Şekil 17. Hafif ve orta şiddetli astım ataklı hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarının atak sırasında ve sonrasında karşılaştırılması.

Hafif şiddetli astım atağı olan grubun (n=13), atak sırasındaki değerleri ile kontrol grubunun (n=20) kardiyak fonksiyonları karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar Tablo XVII’de özetlendi. Sağ ventrikül %EF’nun hafif atak grubunda ortalama değeri $60,75 \pm 5,09$ iken, kontrol grubunda $64,37 \pm 5,19$ olarak bulundu. İki grup arasında %EF değeri için fark olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,059$).

Tablo XVII. Hafif şiddetli astım atağı olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Hafif Şiddetli Atak	Atak Sırasında	Kontrol	p değeri
Triküspit A _t (msn)	$158,92 \pm 44,20$	$206,10 \pm 43,18$	0,006
Sağ ventrikül KF (%)	$30,91 \pm 3,85$	$33,98 \pm 3,75$	0,033
Sağ ventrikül EF (%)	$60,75 \pm 5,09$	$64,37 \pm 1,16$	0,059

Orta şiddette astım atağı olan grubun (n=11), atak sırasındaki değerleri ile kontrol grubunun (n=20) kardiyak fonksiyonları karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar Tablo XVIII’de özetlendi.

XVIII. Orta şiddetli astım atağı olan hastaların kalp fonksiyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Orta Şiddetli Atak	Atak Sırasında	Kontrol	p değeri
Sol ventrikül EF (%)	64,39±7,68	71,17±7,20	0,021
Sol ventrikül KF (%)	34,82±6,05	39,30±4,85	0,032
Mitral D _t (msn)	106,00±26,33	136,50±40,96	0,036
IVRT (sn)	0,043±0,007	0,038±0,008	0,034
Triküspit A (cm/sn)	31,41±9,90	45,57±13,19	0,004
Triküspit A _t (msn)	162,27±41,12	206,10±43,18	0,010
Triküspit E/A	1,88±0,47	1,37±0,33	0,002
Sağ ventrikül EF (%)	59,28±3,68	64,37±5,19	0,008
Sağ ventrikül KF (%)	31,06±3,42	33,98±3,75	0,042

Hafif şiddetli astım atak grubunda bulunan hastaların, atak sonrası ile kontrol grubunun kardiyak fonksiyonları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

Orta şiddetli astım atağı bulunan hasta grubunun atak sonrası kardiyak fonksiyonları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir fark elde edilemedi ($p>0,05$). Ancak orta şiddetli atak grubundaki iki hastanın sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının atak sonrası değerleri kontrol grubuna göre hala düşük olarak bulundu (Tablo XIX).

Tablo XIX. Atak sonrası sağ ventrikül fonksiyonları düzelmeyen hastaların %EF değerleri.

Hasta No	Atak Sırasında	Atak Sonrasında	Kontrol
4	% 50,6	% 54,2	% 64,37±5,19
22	% 53,9	% 56,2	

5. TARTIŞMA

Astım dünyada sıklığı artmakta olan ve çocukluk yaş grubunda en sık görülen kronik hastalıktır (29, 80, 83). Astım patofizyolojisinde temel süreç, hava yollarındaki artmış duyarlılığın dış etkenlerle tetiklenerek düz kaslarda kasılmaya neden olup bronkokonstriksiyonun gelişmesidir (36, 80).

Astım kronik bir hastalık olmakla birlikte akut alevlenmelerle, epizodik ataklarla seyreder. Atak sırasında oluşan küçük havayollarının obstrüksiyonu sonucunda; havayolu direnci artar, ekspiryum uzar, inspiryum çabası ve intratorasik basınç artar, Ventilasyon/Perfüzyon oranı ve AC kompliansında bozulma olur. Akciğerlerde hava hapsi ile aşırı havalanma gelişir, pulmoner dolaşımda basınç artışı ve bunların sonucunda kanın oksijenlenmesi azalarak hipoksi meydana gelir (22, 41). Morbit bir hastalık olan astımda mortalite, ciddi ataklar sırasında gelişen hipoksemiye ikincil kardiyopulmoner yetmezlik sonucudur.

Kardiyak fonksiyonlar bir döngü içinde sürmekte olduğu için sağ ve sol kalbin diyastolik ve sistolik fonksiyonları birbirinden bağımsız olarak değerlendirilemez. Herhangi birindeki aksaklık veya fonksiyon bozukluğu erken veya geç dönemde diğer ventrikülü de etkiler. Sol kalbi etkileyen birçok hastalıkta, sol ventrikülün sistolik fonksiyonları bozulmadan önce diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. Bu durum sağ ventrikül için de geçerli olduğu kabul edilmektedir (45).

Astım hastalarında ekokardiyografik olarak yapılmış çalışmalar olmakla birlikte akut astım atağının çocuklarda ve erişkinlerde kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (5, 24, 68, 83). AC hastalıklarının özellikle sağ kalbi ve sağ kalp diyastolik fonksiyonlarını etkilemesi dolayısıyla (48) çalışmalar genelde bu sisteme yönelik yapılmıştır. Astımlı çocuklarda, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır.

Sağ ventrikül diyastolik dolum parametreleri yaş, kalp hızı ve solunum ile değişir (24, 94, 95). Çalışmamızda hastalara, mümkün olduğunca ekokardiyografik çalışmalar solunumun aynı fazında yapıldı. Grup I_a'da ortalama dakikadaki solunum sayısı 28,5±5,30 (28–42), Grup I_b'de 25±2,40 (20–28) iken, kontrol grubunda 25±1,52 (22–28) idi. Astım atağında olan Grup I_a ile, Grup I_b ve kontrol grubu arasında fark bulunurken, Grup I_b ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Grup I_a 'da dakikadaki nabız sayısı 114,42±18,92 (88–155), Grup I_b'de 82,58±6,60 (68–96) ve Grup II' de 80±4,74

(72–90) idi. Grup I_a ile Grup I_b ve kontrol grubu arasında fark bulunurken, Grup I_b ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Grup I_a'daki artmış solunum ve nabız sayısı astım atağında oluşan hipoksemiye ikincil beklenen kompanzatuvar mekanizmalardır. Literatürde astım atağında solunum ve nabız sayıları ile kardiyak fonksiyonların ilişkisini ortaya koyan yayınlanmış bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak astım atağının şiddeti ile dakikadaki solum ve nabız sayılarının doğru orantılı olduğu ve atak şiddeti artıkça da kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu bilinmektedir. Solunumla triküspit akım hızları artarken, mitral akım hızları solunumdan daha az etkilenmekle birlikte bir miktar azalır (74). Mevcut olan diyastolik disfonksiyonun taşikardi ile provake olduğu da daha önce tanımlanmıştır (93). Zhendong'un normal sağlıklı çocuklarda solunumun sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisini gösterebilmek üzere yaptığı çalışmada (95), ekokardiyografik çalışma ekspiryum ve inspiryum sonlarında yapılarak değerler karşılaştırılmış. Triküspit E akım hızı, ekspiryum ve inspiryum sonunda sırası ile 0.54 ± 0.10 ve 0.48 ± 0.10 m/sn olarak bulunmuş. Triküspit A akım hızı, ekspiryum ve inspiryum sonunda sırası ile 0.33 ± 0.09 ve 0.30 ± 0.08 m/sn olup, her iki değerde de ekspiryum sonunda anlamlı düşüş saptanmış. Ancak bu çalışmada E/A oranında farklılık saptanamamıştır. Aynı çalışmada inspirasyonla birlikte sağ ventrikül atım hacminde artış tespit edilmiştir. Riggs ve Snider (70), yaşları 1,5–11 yıl olan 20 sağlıklı çocukta solunumun sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmışlar. İnspirasyonla birlikte Doppler ekokardiyografide ölçülen E hız ve E/A oranlarında azalma saptamışlardır (inspiryumda $1,72 \pm 0,42$ m/sn, ekspiryumda $2,0 \pm 0,64$ m/sn). Pulmoner damarların venöz kapasitesinde artış, kalp hızında artışa ve buna bağlı olarak diyastol zamanında kısalmaya neden olur. Negatif plevral basınçtaki artışa ikincil olarak sistemik ard-yükte artış, inspirasyonla beraber artan sağ ventrikül dolumu ve sağa kayan interventriküler septum nedeniyle sol ventrikül diyastolik basıncında artış meydana gelir. Bunlara bağlı olarak da E/A oranının azaldığı kanısına varmışlardır. Sol ventrikül diyastolik dolumu için inspirasyon sırasında, E hızında %8 azalma tespit edilirken A hızında değişiklik bulunamamış. Sonuç olarak E/A oranında %14 azalma görülmüş. Sağ ventrikülde inspirasyon sırasında E ve A hızları sırasıyla %26 ve %18 artarken E/A oranında değişme tespit edilememiştir. Her iki çalışma da kardiyak fonksiyonların ekokardiyografi ile değerlendirilmesinin solunumun aynı fazında yapılması gerektiği konusunda hemfikirdir.

Çalışma grubumuzda, E/A oranı astım atağındaki çocuklarda $1,82 \pm 0,43$ iken sağlıklı çocuk grubunda $1,82 \pm 0,30$ olarak saptandı (Tablo XIV). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızda yaş bakımından gruplar arasında fark yoktu (Şekil 5, $p > 0,05$). Eroğlu ve Sarıoğlu'nun, 3–17 yaş arası ($8,5 \pm 3,7$), 50 sağlıklı çocukta sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amacı ile yaptıkları çalışmada transmitral ve transtriküspit akımları değerlendirmiştir. Yaşın diyastolik fonksiyon parametreleri üzerine etkilerinin incelemek üzere 9 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılan çocukların Doppler ölçümlerinde gruplar arasında fark bulunamamıştır. Sol ventrikülde erken ve geç diyastolik akım hızlarının yaş ve vücut alanı arttıkça azaldığı belirlenmiştir. Mitral akım E hızı $97,8 \pm 16,7$ cm/sn, A hızı $50,3 \pm 12,0$ cm/sn; E/A oranı $2,06 \pm 0,57$ olarak saptanmıştır (25). Alioğlu ve arkadaşlarının astımlı çocuklarda yaptığı, egzersiz ile atak provakasyonu sonrası kardiyak fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmada (2); yaşları 7–16 arasında olan 16 orta şiddette, dört ciddi astımlı çocuğa egzersiz provakasyonu yapıp, sistolik ve diyastolik fonksiyonları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azalma tespit edilmiş. Aynı şekilde sol ventrikül diyastolik fonksiyonun bir göstergesi olan E/A oranını astımlı çocuklarda $1,74 \pm 0,40$; sağlıklı çocuklarda $1,58 \pm 0,27$ olarak saptanmıştır ($p > 0,05$). Bu değerler bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerle benzerdir.

Artmış kalp hızı D_t ile orantılı iken E, A dalgalarının hızları ve E/A oranı ile korale değildir. D_t , kardiyak döngünün kısalması ile artar, ancak IVRT bundan etkilenmez (94). Çalışmamızda triküspit D_t , Grup I_a' da $136,17 \pm 42,06$ msn, Grup I_b' de $141,04 \pm 39,11$ msn, Grup II' de $153,70 \pm 47,03$ msn olarak bulundu ve gruplar arasında fark yoktu. Aynı şekilde IVRT açısından gruplar arasında belirgin fark yoktu. Mitral D_t değerleri ise sırasıyla Grup I_a ve I_b için $113,50 \pm 43,61$ ve $141,00 \pm 54,35$ msn olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı (Tablo VIII, IX, Şekil 12, **$p = 0,024$**). Çalışmamızda kalp hızı daha düşük olan Grup I_b'de mitral D_t artmış olarak bulundu. Uyan ve arkadaşlarının astımlı çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası yapmış oldukları çalışmada D_t 115,4 ve 169,33 msn olup tedavi sonrası belirgin olarak artmış bulunmuştur (**$p < 0,01$**). IVRT değerlerinde de bizim bulgularımızdan farklı olarak anlamlı artış tespit etmişlerdir ($p < 0,05$) (83). Bagnato ve arkadaşlarının astımlı erişkinlerle sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları çalışmada IVRT değerlendirilmiş olup, iki

grup arasında fark bulamamışlardır (5). Karabulut ve arkadaşları KOAH'lı hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlar. Mitral Dt ve IVRT için fark bulunmaz iken, triküspit Dt kontrol grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastalar başvuru anındaki atak şiddetine göre hafif ve orta şiddetli olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hafif ($n=13$) ve orta ($n=11$) şiddetli hasta grupları atak anında kendi aralarında karşılaştırıldığında nabız ($p=0,002$), solunum sayısı, O_2 satürasyonu, FEV₁, PEF ve FEF₂₅₋₇₅ arasında anlamlı farklar mevcuttu ($p=0,001$) (Tablo XIII). Bu değerler orta şiddetli grupta beklendiği gibi daha kötüydü. Aynı şekilde kardiyak fonksiyonlar karşılaştırıldığında; mitral Dt değerlerinde iki grup arasında fark yoktu. Triküspit Dt, hafif ve orta şiddetli gruplar için sırasıyla $132,92\pm38,31$ ve $140,00\pm74,70$ ms idi. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo XIV).

Hafif ve orta şiddetli atak grubunda sol ventrikül için IVRT değerleri sırasıyla $0,036\pm0,006$ ve $0,043\pm0,007$ ms idi. İki grup arasında anlamlı fark vardı (Tablo XIV, $p=0,038$). İyi bilindiği üzere IVRT değerlerinde bozulma, özellikle diyastolik disfonksiyonun iyi bir göstergesi olan E/A oranı gibi, diğer parametrelerde bozulma olmadan önce meydana gelebilmektedir. İki grup arasında mitral E/A oranında fark yoktu. Hafif ve orta şiddetli atak grupları için triküspit E/A sırasıyla $1,51\pm0,26$ ve $1,88\pm0,47$ idi ve anlamlı fark vardı (Tablo XIV, Şekil 16, $p=0,036$). Bu bulgumuz da, belirgin diyastolik disfonksiyon, sol ventrikülden önce sağ ventrikülden olmaktadır savını destekler niteliktedir (83). Bu iki grup arasında anlamlı fark olması, bizim atak şiddeti ile orantılı fonksiyon bozulması öngörümüzü desteklemektedir. Sun ve arkadaşlarının çalışması (68), literatürde çocuklarda astım atağı sırasında kardiyak fonksiyonları değerlendiren ender çalışmalardan biridir. Bu çalışmada 24 ağır astım ataklı, 40 orta astım ataklı ve 34 sağlıklı çocuğun kardiyak fonksiyonları değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Orta astım ataklılarda sağ ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonları azalmış olarak bulurlarken, ciddi astım atağı olanlarda bunlarla birlikte sol ventrikül fonksiyonlarının da etkilendiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim bulgularımız ile örtüşmekte olup, bizim çalışmamızın zayıf noktası, ağır astım ataklı olguların bulunmamasıydı. Dolayısıyla atak şiddeti ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişkinin daha aşikar olarak ortaya konma şansı olmamıştır. Ağır şiddette astım atağı grubumuz olsaydı, parametreler arasındaki farklar daha belirgin olarak ortaya konabilecekti. Ancak bizim çalışmamızda hafif astım atağında dahi kardiyak fonksiyonların etkilendiği görüldü.

Hafif şiddetli atak grubunun, atak sırasında ve atak sonrasındaki sağ ve sol ventrikülerin diyastolik fonksiyonları değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Atak sonrası ve kontrol grubunun, atak öncesine göre diyastolik fonksiyonlarında iyileşme tespit edilirken bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo XVII, $p>0,05$).

Orta şiddetli atak grubunun, atak sırasında ve atak sonrasında sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilerek sağlıklı kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Mitral D_t atak öncesi ve sonrası sırasıyla $106,00\pm26,33$ ve $160,00\pm53,51$ ms idi ve iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,008$). E/A oranları, triküspit D_t ve IVRT için fark tespit edilemedi (Tablo XVI, $p>0,05$). Atak sonrası D_t değerlerinde belirgin artma olması, bu parametrenin kalp hızından etkileniyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Diğer parametrelerde fark olmaması, astım atak tedavisinin sağ ventrikül ard-yükünü azaltarak, diyastolik fonksiyonlarda iyileşmeye neden olduğunu düşündürmektedir. Uyan ve arkadaşlarının 20 astımlı çocukta sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada (83); hastalara günlük inhale steroid ve β_2 -agonist başlamadan önce ve 4–6 hafta sonra tedavi devam ederken ekokardiyografik çalışma uygulamışlar. Tedavi öncesinde ve sonrasında E/A oranı sırasıyla 1,38 ve 1,52 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir. D_t değerleri sırasıyla 115,4 ve 169,33 ms olarak tespit edilmiş ve bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak belirgin fark bulunmuştur. Çalışmada IVRT için bizim bulgularımızdan farklı olarak belirgin fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar, tedavi sonrası Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarda belirgin iyileşme gözlemişler. Bu sonuçlar ise bizim bulgularımızla benzerdir.

Orta şiddetli atak grubunda sağ ventrikül için atak sonrasında, öncesine göre hem RVE_dV hem de RVE_sV’de anlamlı hacim farkı vardı (Tablo XVI, Şekil 17, sırasıyla $p=0,014$ ve $0,012$). Bu bulgu diyastolik disfonksiyonda beklenen bir sonuç değildir. Astım atağında havayollarının daralması sonucu akciğerlerde hava hapsi oluşmakta ve aşırı havalanma artışı meydana gelmektedir. Bu durum kalp boşluklarının kompliansının azalmasına neden olan bir dıştan bası oluşturmakta ve muhtemelen kardiyak taponatta, amfizemde ve konstrüktif perikarditte olabildiği gibi beklenen dilatasyon ve hacim artışı gelişmemektedir. Bu durum için diğer bir açıklama ise astım atağı sırasında inspiryum ve ekspiryum sırasında intratorasik basınçta meydana gelen derin farkların katkıda bulunması olabilir. Negatif intratorasik basınç etkisi ile kalp

boşlukları ve damarlar bir çekim etkisi altında kalarak, dolum ve transmural basınçta artış meydana gelir (5). Çalışma ekspiryum sonunda değil de, intratorasik basıncın negatif olduğu inspiryum esnasında yapılabileseydi, atak sırasında beklenen yüklenme bulguları dolayısıyla hacimlerde artış belki de tespit edilebilecekti. Diğer parametrelerde kontrol grubuna göre fark varken atak sonrasında E/A oranları, triküspit D_t ve IVRT için belirgin düzelme tespit edilememesini, astım atağının klinik bulgusu olmasa bile sessiz olarak devam etmesine ve kardiyak fonksiyonların kısa dönemde düzelmemesine bağlanabilir. Bagnato ve arkadaşları erişkin astımlı ve KOAH'lı hastaları, sağlıklı bireylerle kardiyak fonksiyonlar açısından karşılaştırmışlar. Astımlı ve kontrol grubunda sırasıyla mitral E/A ($0,9 \pm 0,2$ ve $1,06 \pm 0,1$), triküspit E/A ($1,08 \pm 0,38$ ve $1,1 \pm 0,42$) değerleri için anlamlı fark yok iken, triküspit E ($64,3 \pm 12,7$ ve $57,2 \pm 9,4$) için anlamlı fark bulunmuş ($p < 0,001$). Araştırmacılar, klinik olarak stabil durumda olan ve pulmoner hipertansiyonu olmayan hastalarda dahi bu bulgunun sağ kalp tutulumunun erken bir bulgusu olduğunu öne sürmüşlerdir (5).

Çalışmamızda kontrol grubunu, orta şiddetli astım atağı olan hastaların hem atak anındaki hem de atak sonrası değerleri ile karşılaştırdık. Atak sırasındaki değerlerle kontrol grubunun bulguları karşılaştırıldığında, mitral D_t 'de ($106,00 \pm 26,33$ ve $136,50 \pm 40,96$ msn) iyileşme izlenirken, IVRT ($0,043 \pm 0,007$ ve $0,038 \pm 0,008$ sn) ve triküspit E/A oranında ($1,88 \pm 0,47$ ve $1,37 \pm 0,33$) belirgin istatistiksel fark bulundu (Tablo XVIII, $p < 0,05$). Biz bunu orta şiddetli astım atağı olan hastaların sağlıklı çocuklara göre hem sağ hem de sol ventriküller için diyastolik disfonksiyon geliştirdikleri şeklinde yorumladık. Bobrov ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada (12), 16 hafif persistan, 39 orta ve 19 ciddi astımlı hastayı 36 sağlıklı erişkin ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırılmışlar. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon derecesinin astımın şiddeti ile doğru orantılı olarak kötüleştiğini görmüşlerdir. Atak şiddeti azaldığında sol ventrikül diyastolik dolumun iyileştiği tespit edilmiştir. Fonksiyonlardaki bozukluk ile kalp hızı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmadaki bulgular ile bizim bulgularımız benzerdir.

Atak sonrası grubunun (Grup I_b) kardiyak fonksiyonları ile kontrol grubununki (Grup II) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmamakla ($p > 0,05$) birlikte, kontrol grubunun fonksiyonları daha iyiydi. Bunu da atak sonrası değerlerin normale yaklaştığını ancak tam olarak düzelmediği şeklinde yorumladık. O₂ saturasyon değerleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte, kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark mevcuttu (Tablo XII, $p<0,05$). Bu durum, muhtemelen çalışmamızda atak sonrası değerlendirme için geçen sürenin kısa olduğunu ve klinik olarak semptom olmasa da hastalarda tam iyileşme sağlanamadığını düşündürmektedir. Hastalar ayaktan takip edilmekte olduklarından tedaviye uyumsuzluğunun da, ki bu astım hastalarında tedavi başarısızlığının en önemli ve iyi bilinen bir gerçeğidir, bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir. Hastalar daha yakın takip edilip, iki değerlendirme arası süre atak olmaksızın daha uzun tutulabilseydi muhtemel atak sonrası değerler kontrol grubu ile daha uyumlu olabilecekti. Literatürde bu tür bir kıyaslamaya giden çalışmaya rastlayamadık.

Pulmoner arter basıncının bir göstergesi olan sağ ventrikül çıkım akım hız eğrilerinde akselerasyon zamanının, ejeksiyon zamanına oranı (Aks/Ejek) kullanılmakta olup (35, 47), biz de çalışmamızda bu metodu kullandık. Grup I_a ve Grup I_b karşılaştırıldığında aks/ejek oranında fark olmamakla birlikte ($p=0,064$), akselerasyon ve ejeksiyon zamanlarının her ikisinin birden Grup I_a' da kısaldığını gördük. Pulmoner akselerasyon zamanının atak öncesi ve sonrası ortalamaları sırasıyla $119,00\pm23,32$ ve $125,54\pm18,26$ msn olarak bulundu (Tablo X). Bagnato ve arkadaşlarının daha önce yayınlanmış oldukları bir çalışmada da belirtildiği gibi akselerasyon zamanındaki kısalma sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun diyastolik disfonksiyon gelişmeden önceki erken bulgusu olabilir (5). Pulmoner arteriyal hipertansiyon patogenezinde rol oynayan ana faktör sağ ventrikülün hipertrofisi ve/veya dilatasyonu ile birlikte olabilen kronik hipoksiye ikincil gelişen pulmoner dolaşımdaki dirençtir (5). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağ ventrikül fonksiyon parametrelerinden E/A, D_t, IVRT gibi değerleri pulmoner arter basıncı ile belirgin ilişkilidir. Aynı şekilde sol ventrikül fonksiyonları da pulmoner arter basınç artışından etkilenir. Bu etkilenme sırasında sağ ventrikül fonksiyonlarının daha da kötüleşmesi beklenir. Sol ventrikül fonksiyonlarının etkilenmesi, interventriküler duvar aracılığı ile sağ ventrikülde meydana gelen değişiklikler sonucu olduğu öne sürülmektedir (24, 48, 83). Sağ ve sol ventriküler diyastolik parametreler arasında da belirgin bir korelasyon vardır (83, 94).

Bizim çalışmamızda da Grup I_a, Grup I_b ve Grup II ile karşılaştırıldığında her iki gruba göre Grup I_a'da sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun göstergesi olan %EF ve %KF değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi. Astım atağındaki hastaların sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının, atak sonrası ve sağlıklı çocuklara göre bozulmuş olduğu kanısına vardık (Tablo IX, XI, Şekil 11, 15). Grup I_b, Grup II ile sağ ventrikül

sistolik fonksiyonlar açısında karşılaştırıldığında değerlerin benzer olduğu görüldü, iki grup arasında anlamlı fark (%EF $p=0,278$ ve %KF, $p=0,185$) yoktu. Bu sonuç atak tedavisi sonrası sistolik fonksiyonların normale döndüğünü göstermektedir. Atak şiddeti hafif ve orta olan hastaların tümünün sağ ventrikül için %EF ve %KF değerleri de sağlıklı çocuk grubuna benzer olarak, atak sonrası değerlendirmede iyileşme görüldü. Çocuklarda astım atağı sırasında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını atak sonrası değerleri ile karşılaştıran bir çalışmaya ulaşabildik. Peng ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada, sağ ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının ikisinin birden astım atağı sırasında sonrasına göre belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (68).

Hafif şiddetli atak grubu kontrol grubu karşılaştırıldığında, sağ ventrikül için %EF değerleri sırasıyla $60,75\pm5,09$ ve $64,37\pm1,16$ idi. Aralarında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,059$). Ancak %KF, kontrol grubuna göre belirgin düşüktü ve aralarında anlamlı fark mevcuttu (Tablo XVII, Şekil 17, **$p=0,033$**). Orta şiddette astım atağı olanlarda, %EF ve %KF değerlerinin ikisinde birden kontrol grubuna göre belirgin azalma mevcuttu ve fark anlamlıydı. Atak şiddeti ile ilişkili olarak gruplar arasında farkın sınırda olduğu görüldü. Orta şiddetteki astım atağında ise fark belirgindi. Peng ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar olup, sistolik fonksiyonlardaki azalmanın, atak şiddeti ile doğru orantılı olduğu vurgulanmıştır (68).

Astım atağı hafif olan hastalarla, orta şiddette olan hastaların pulmoner arteriyal basınç indeksi Aks/Ejek oranının atak anındaki değerleri karşılaştırıldı. Atak şiddeti hafif ve orta olan hastalar için sırasıyla oran $0,44\pm0,022$ ve $0,41\pm0,047$ olarak bulundu ve iki grup arasında belirgin fark vardı (**$p<0,001$**). Astımda atak şiddeti arttıkça pulmoner arteriyal basınçta da artış beklenen bir sonuçtur (Tablo XIV, Şekil 16). Karabulut ve arkadaşlarının kronik obstrüktif AC hastalığı olan erişkinlerde yaptığı çalışmada (45); 44 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışma grubunun sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarına bakılmıştır. Hastalarda kontrol grubuna göre, astımlı hastalarda da olduğu gibi triküspit akım hızı (E) azalmış, A akım hızı artmış ve E/A oranı azalmış olarak bulunmuştur. Hastalık şiddeti ile E/A oranı ve pulmoner arter basınçları arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. KOAH'li hastalarda hastalık derecesi arttıkça, diyastolik disfonksiyonun gelişmekte ve pulmoner arter basıncının da arttığı sonucuna varmışlardır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları için, Grup I_a ve Grup I_b karşılaştırıldığında, Grup I_a için %EF ve %KF değerlerinin daha düşük olduğunu, ancak farkın istatistiksel

olarak anlamlı olmadığını gördük (Tablo VIII). Grup I_a'nın Grup II ile karşılaştırılması sonucu %EF değerinde anlamlı fark vardı (Tablo XI, **p=0,035**). Hafif astım ataklı grubunu atak sırasında, sonrasında ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda fark bulamadık. Orta şiddette astım atağı olanları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda; atak anında, sonrasında ve kontrol grubu için %EF değerleri sırasıyla 64,39±7,68, 69,30±6,53 ve 71,17±7,20 idi. Atak sırasında ve sonrasında %EF değerinde iyileşme görülürken, fark anlamlı değildi, ancak kontrol grubu ile fark anlamlıydı (Tablo XVIII, **p=0,021**). Aynı şekilde %KF için değerler sırasıyla 34,82±6,05, 37,82±5,81 ve 39,30±4,85 idi. Atak ve sonrasında değerler arasında fark olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak Grup I_a ile kontrol grubu arasında belirgin fark mevcuttu (Tablo XVIII, **p=0,032**). Çalışmamızda orta şiddetteki astım atağı grubunda bulunan iki hastanın sağ ventrikül fonksiyonlarında, atak sonrasında belirgin iyileşme tespit edilemedi. Bu hastaların %EF değerleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu (Tablo XIX, **p<0,05**). Bu sonuçlar, astım şiddeti arttıkça sol ventrikül fonksiyonlarının da bozulmaya başladığını ve atak iyileştikten iki hafta sonra bile sağlıklı çocukların seviyesine ulaşamayacağını göstermektedir. Hastaları ekokardiyografi ile uzun dönemde takibe devam edemediğimizden dolayı, fonksiyonların normale gelip gelmediği veya normale döndüyse bunun ne zaman olduğu konusunda fikir sahibi olamadık. Tunaoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (77); uzun etkili β_2 -agonist kullanımının astımlı hastalardaki kardiyak yan etkileri görmek amacı ile 6–13 yaşları arasındaki 17 astımlı çocuğa β_2 -agonist verilmiş. Hastalar yakın dönemde astım atağı geçirmemiş olan astımlı çocuklardan seçilmiş. Hastalara ilaç verilmeden önce, ikinci ve 21. günde ekokardiyografi ile kalp fonksiyonlarına bakılmış. Hastaların kardiyak fonksiyonları, 17 sağlıklı çocuğunki ile karşılaştırılmıştır. 21. günde bir hasta hariç hepsinin sol ventrikül sistolik fonksiyonları, normal sınırlarda ve kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Fonksiyonları bozuk olan hasta haftalık ekokardiyografi ile takip edilmiş ve 2. ayın sonunda sistolik fonksiyonların normal sınırlara geldiği görülmüştür. Peng ve arkadaşlarının astım atağı olan çocuklarda yaptığı çalışmada, orta şiddetteki astım atağında, sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olarak tespit edilirken, ağır atakta sağ ve sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının tümünün birden bozulduğu gösterilmiştir (68).

Çalışmamızda Grup I_a, hafif ve orta şiddetli atak gruplarının ikisini birden içerdiğinden dolayı muhtemelen kontrol grubu ile karşılaştırılmasında kardiyak

fonksiyonlardaki farklar orta şiddetli astım atağı grubuna kıyasla daha az olarak bulundu (Tablo XI, XVIII). Hafif şiddetli grupta sol ventrikül sistolik fonksiyonlar etkilenmez iken orta şiddetli atak grubunda (%EF=64,39±7,68), kontrol grubuna göre (%EF=71,17±7,20) belirgin düşüklük tespit ettik (Tablo XVII, XVIII, **p=0,021**). Dolayısıyla atak şiddeti arttıkça sol ventrikül fonksiyonlarının da etkilendiği sonucuna vardık.

Bu çalışmada, atak anındaki değerlerle atak sonrası karşılaştırıldığında mitral E/A oranında bir miktar azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Orta şiddette astım atağı olanlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında triküspit E/A sırasıyla 1,88±0,47 ve 1,37±0,33 olarak bulundu ve oranda atak sırasında belirgin artış tespit edildi (Tablo XVIII, **p=0,002**). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun bir göstergesi olan IVRT değerinde çalışmamızda atak sırasında anlamlı artış mevcuttu (Tablo XVIII, **p=0,034**). Eniseeva ve Sizykh'nin yaptıkları astımlı hastalarda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını araştıran çalışmada (24); orta ve ciddi astımlı hastaların transmitral ve transtriküspit akım hızlarında değişimler tespit edilmiştir. Erken dolum oranında (E) yavaşlama, arteriyal sistol dolum oranında (A) hızlanma, E/A oranında azalma olduğunu görmüşlerdir. Sol ventriküler diyastolik fonksiyonların sağ ventrikül ard-yükü ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada ağır şiddetteki astım ataklı hastalar ağırlıkta olup, diyastolik fonksiyonlardaki bozulma daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ağır astım atağında hiç hasta bulunmamaktaydı. Çalışmamızdaki E/A oranındaki artışı literatürde de daha önce tartışıldığı gibi çalışmanın solunumun aynı fazında yapılamamasından dolayı olabileceğini düşündük. Ekspiryumun sonunda fonksiyonların ölçülmesi planlanmasına rağmen, çocuklarda ve özellikle atak sırasındaki takipne sırasında hastaların yapılan işleme ko-opere olması bir hayli güçtür. Bundan dolayı çalışma mümkün olduğu kadarı ile ekspiryum sonunda yapıldı. A_t ve A akım hızındaki beklenen artış belki de bu nedenlerden dolayı tespit edilemedi. Bu sonucu açıklamada bir başka mekanizma ise pulmoner arter basıncının artışı hipoksemik AC hastalıklarında tanımlanmış olan bir kompensatuar mekanizma ile açıklanabilir. Buna göre sağ atriumda artmış ard-yük sonucu gelişen artmış duvar stresi ve Frank-Starling yasası gereği, sağ atrim boşalma basıncı artar sonuç olarak A_t zamanında kısalma meydana gelir. Aynı şekilde A akım hızında azalma meydana gelerek, E/A oranında azalma yerine artma olur. Ancak daha ağı astım ataklı hastalarda bu mekanizmanın yetersiz kalması dolayısıyla oranda azalma, A_t süresinde uzama

görebileceğimizi düşünmekteyiz. Ağır atak grubumuz olsaydı bu düşüncemizin sonucunu belki de tespit edebilecektik. Ağır astım ataklı hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha belirgin olması beklenen bir durumdur.

Ülger ve arkadaşları astımlı çocukların kardiyak fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile değerlendirmişlerdir (84). Ortalama yaşları $11,64 \pm 3,06$ olan 56 astımlı hasta ile 57 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmış. Konvansiyonel ekokardiyografi ile astımlı hastalarda pulmoner arter basıncı yüksek bulunurken, sağ ve sol ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında fark saptanamamış. Ancak doku Doppler ile triküspit anülüs lateral duvarından yapılan ölçümlerde A dalgası astımlı olgularda belirgin olarak yüksek saptanmış ve E/A oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiş. Konvansiyonel ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar açısından fark gösterilemezken, doku Doppleri ile astımlı hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kalbin sırasıyla sağ ve sol ventriküllerinin, atak esnasında diyastolik ve sistolik fonksiyonları astım atağı şiddeti ile orantılı olarak, atak sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. Atak şiddeti arttıkça, fonksiyon bozukluğunun derecesi artmakla birlikte, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının da bozulduğu görüldü. Orta şiddetli astım atağı grubundaki iki hastanın astım atağı, klinik olarak iyileştikten en az iki hafta sonra bile sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının normalin alt sınırında olduğu görüldü ve kontrol grubu ile aralarında belirgin fark vardı. Asemptomatik olan bu hastaların, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının kontrol grubu ile aynı düzeye gelip gelmediği hastaların takibi daha sonra mümkün olmadığı için tespit edilemedi. Bu da bize özellikle atak şiddet derecesi yüksek olan hastaların, kardiyak fonksiyonlar açısından daha yakın takip edilmesi ve erken dönemde kardiyopulmoner sisteme ek yük getirecek durumlardan (ağır egzersiz, yarışmalı sporlar) kaçınılması gerektiğini ve ev-yatak istirahatının, astım atağının nadir de olsa mortalitesinin bulunduğu göz önüne alınarak daha uzun süre verilebileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇLAR

Akut astım atağının sağ ve sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonları ile birlikte pulmoner arter basıncı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada ulaşılan sonuçlar:

1. Pulsus paradoksus saptanan hastaların hepsi (%20,8) orta şiddetli atak grubunda bulunuyordu.
2. Allerji deri testi pozitif olanlarla (n=17) olmayanlar (n=7) arasında, atak sırasında ve sonrasındaki sağ ve sol ventrikül sistolik, diyastolik fonksiyonlar ve pulmoner arter basıncı arasında istatistiksel olarak fark saptanamadı.
3. Astıma diğer allerjik hastalıklar eşlik edenlerle, (n=13) etmeyen olgular (n=11) arasında, atak sırasında ve sonrasındaki sağ ve sol ventrikül sistolik, diyastolik fonksiyonlar ve pulmoner arter basıncı arasında istatistiksel olarak fark saptanamadı.
4. Hastalar atak öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında nabız, solunum sayısı, O₂ saturasyonu, SFT, mitral D_t, triküspit E/A, sağ ventrikül %EF ve %KF değerlerinde, pulmoner ejeksiyon zamanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.
5. Hastaların atak sırasındaki bulguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sol ventrikül %EF, triküspit A, triküspit E/A, triküspit A_t, sağ ventrikül %EF ve %KF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.
6. Hafif ve orta şiddetli atak grupları kendi aralarında atak anında karşılaştırıldıklarında pulmoner arter basınç indeksi olan akselerasyon/ejeksiyon oranında, IVRT, triküspit E/A ve triküspit A parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
7. Hafif şiddetli atak grubunun atak sırasında ve sonrasındaki değerleri karşılaştırıldığında sağ ventrikül %EF ve %KF'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hafif astım atağında dahi kardiyak fonksiyonların, özellikle sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulduğu görüldü.
8. Orta şiddetli atak grubunun atak sırasında ve sonrasındaki değerleri karşılaştırıldığında triküspit A, Mitral D_t, sağ ventrikül %EF ve %KF istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Yine bu grupta RVEDV ve RVEsV atak sonrasına göre daha düşük olarak bulundu.

9. Orta şiddetli atak grubunun atak sırasındaki değerleri kontrol grubunkiler ile karşılaştırıldığında triküspit A, triküspit E/A, sağ ventrikül %EF ve %KF, , mitral D_t IVRT, sol ventrikül %EF ve %KF’de belirgin fark bulundu.
10. Astım atağı hafif olan hastaların, atak sonrası kardiyak fonksiyonlarında iyileşme tespit edilmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Orta şiddette astım atağı bulunan hasta grubunun atak sonrası kardiyak fonksiyonları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunun değerleri daha iyi olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
12. Hafif şiddette astım atağı bulunan hasta grubunun atak sonrası kardiyak fonksiyonları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunun değerleri daha iyi olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
13. Elde ettiğimiz veriler ışığında bizim vardığımız sonuç; astım şiddeti ile ilişkili olarak kalbin diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının bozulabildiği ve bundan her iki ventrikülün de etkilendiği, atak şiddeti artıka pulmoner arter basıncının arttığı ve kardiyak fonksiyonların normale dönmesi için tahmin edilenden daha uzun bir süreye ihtiyaç olabildiğidir.
14. Hastaların özellikle atak şiddeti yüksek olanların, kardiyak fonksiyonlarının daha yakın takip edilip, tedavi sonrası klinik olarak semptom olmasa dahi kalp fonksiyonlarının hala bozuk olabileceği düşünülerek, bu hasta grubuna daha uzun ev istirahatı veya en azında ağır, yarışmalı sporlardan uzak durmaları önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Akpınarlı A, Saraçlar Y. Çocuklarda bronşial astma: Akut atak ve tedavisi. *Katkı pediatri dergisi* 1997; 18: 734–44.
2. Alioglu B, Ertugrul T, Unal M. Cardiopulmonary responses of asthmatic children to exercise: analysis of systolic and diastolic cardiac function. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Mar;42(3):283–9.
3. Anno Y, Matsuzaki M, Sada K, Sasada T, Fukagawa K, Sasaki T, Ogawa H, Kusakawa R, Takahashi Y, Nakashima A. Echocardiographic findings of pulsus paradoxus: cardiovascular changes due to respiration. *J Cardiogr.* 1981 Mar; 11(1):147–60.
4. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995; 8 (3):483–91.
5. Bagnato GF, Mileto A, Gulli S, Piscioneri S, Romano C, Giacobbe O, De Pasquale R, Schiava A, Gangemi S, Forestieri A, Purello Ambrosio F. Non invasive assessment of cardiac function in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Allergol et Immunopathol* 1999; 27: 5–10.
6. Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. In: Clark TJH, Godfrey S. *Asthma* 3th ed. Chapman hall medical. London. Chapter 5 1992.
7. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Jun;83(6):1013–26.
8. Bavbek S. Astım atağı tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(1): 79–93.
9. Bavbek S. Astım Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Allerji-Astım. Astım Özel Sayısı* 2000;2: 57–66.
10. Berne RB, Levy MN. The cardiac pump. Kist K. Rudolph P. (eds) *Cardiovascular Physiology*. St. Louis, Mosby Year Book Inc. 1991, 53.
11. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J.* 1998; 12 (2): 432–7.
12. Bobrov LL, Obrezan AG, Sereda VP. Left ventrikül diyastolik function in patients with bronchial asthma. *Klin Med (Mosk).* 2003;81(5): 35–40.

13. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). Pediatri 1. Üçüncü Baskı, İstanbul. Nobel 2002: 79- 99.
14. Burney PJ, Chinn S, Rona J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973–1986. Br Med J 1990; 300: 1306–10.
15. Burr MR, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child 1989;64: 1452–6.
16. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 970–976.
17. Chusid MJ: Eosinophilia in childhood. Immunol Allergy Clin North Am 1999; 19: 327–46.
18. Coe IC, Barnes PJ. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. Chest 1986; 90: 48588.
19. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 781–6.
20. Dan Atkins, Donald Y. M. Leung. Diagnosis of Allergic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HM (eds) Nelson Textbook of Pediatrics 17. Ed. Philadelphia: WB Saunders 2004.
21. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. Nature. 1996 Sep 19; 383 (6597): 247–50.
22. De Maria AS, Wisenbaugh TW, Smith MD, et al. Doppler echokardiographic evaluation of left ventricular diastolic function. Circulation 1991; 84: 288–295.
23. Demaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, et al: Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. Circulation 1991; 84: 288–295.
24. Eniseeva ES, Sizykh TP. The hemodynamic status and right ventricular diastolic function of bronchial asthma patients. Ter Arkh. 1995; 67(8):39–42.
25. Eroğlu AG, Sarıoğlu A. sağlıklı çocuklarda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar ile karşılaştırılması. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, Temmuz 2000.

26. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63–7.
27. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the etiology of asthma. Clin. Exp. Allergy. 2000 May; 30 (5): 615–27.
28. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention revised 2002. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH publication No: 02–3659.
29. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention revised 2006. Medical Communications Resources, Inc. NIH publication 2006.
30. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi fizyoloji. 2001;9: 99–106.
31. Günel N, Bilgiç A. Aort stenozlu çocuklarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24: 107–112.
32. Günel N, Bilgiç A. Diyastolik fonksiyonlar: Diyastol fizyolojisi, fonksiyon bozuklukları ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 1997; 25: 54–64.
33. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Palsson S, Adalsteinsdottir E, et al. A major susceptibility gene for asthma maps to chromosome 14q24. Am. J. Hum Genet. 2002 Sep; 71 (3): 483–91. Epub 2002 July 15.
34. Herten LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma--still a matter of controversy? QJM. 1998 Nov; 91(11): 767–71.
35. Hirono O, Kubota I, Minamihaba O, Fatema K, Kato S, Nakamura H, Tomoike H. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral β_2 -adrenoceptor agonists. American Heart Journal. 2001. Volume 142, Number 6: 1–6.
36. Hogg JC. Pathology of asthma. J Allergy Clin Immunol. 1993 Jul; 92 (1 Pt 1): 1–5.
37. Holgate ST: The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. Lancet 1997; 350: 5–9.
38. Huang SK, Marsh DG. Genetics of Allergy. 1993; 70: 347–59.

39. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1232–55.
40. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J* 1998; 12: 315–35.
41. Jardin F, Dubourg O, Margairaz A, Bourdarias JP. Inspiratory impairment in right ventricular performance during acute asthma. *Chest* 92/5 1987 Nov: 789–795.
42. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Prevalence of possible undiagnosed asthma and associated morbidity among urban schoolchildren. *J. Pediatr.* 1996 Nov; 129 (5): 735–42.
43. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR (eds). *Clinical immunology and practice*. Mosby-Yearbook. 1996; 909–23.
44. Kalyoncu AF. Epidemiyoloji. In: Kalyoncu AF, Türkteş H. *Ulusal verilerle Astma*. Ankara: 1998: 8–38.
45. Karabulut A, İltümür K, Durak D, Toprak N. Sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarının kronik obstrüktif akciğer hastalığının evrelerine göre değerlendirilmesi. *Dicle tıp dergisi*. 2005. Cilt 32, sayı 3: 145–148.
46. Kimball TR, Meyer RA. Echocardiography in Moss and Adams': *Heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adult*. 6th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001:204–233.
47. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, Mishima M, Uematsu M, Shimazu T, Hori M, Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983 Aug;68(2):302–9.
48. Larrazet F, Pellerin D, Fournier C, Witchitz S, Veyrat C. right and left isovolemic ventricular relaxation time intervals compared in patients by means of single-pulsed Doppler method. *J Am Soc Ecocardiog* 1997; 10: 699–706.
49. Leung DYM. Allergy and the immunologic basis of atopic disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HM (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17. Ed. Philadelphia: WB Saunders 2004; 743–7.
50. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HM (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17. Ed. Philadelphia: WB Saunders 2004; 760–74.

51. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 1;98(7):973–7. Epub 2006 Aug 17.
52. Loren C. Denlinger, Christine AS, Vernon MC, Robert FL. Guideline-defining asthma clinical trials of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network and Childhood Asthma Research and Education Network. *J of Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 3–11.
53. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002 Feb; 109 (2 Suppl): 362–7.
54. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al (editors): *Allergy: Principles & Practice*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
55. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, et al. Echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001;42: 483–493.
56. Miyahara Y, Ikeda S, Yoshinaga T, et al. echocardiographic evaluation of right cardiac function in patients with chronic pulmonary diseases. *Jpn Heart J* 2001; 42: 483–493.
57. Molet S, Qutaybo H. Effects of corticosteroids on asthma pathology. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1999; 19 (4): 638–708.
58. Mos HM, Gern JE, Lemanske RF Jr. asthma in infancy and childhood, in Atkinson FN, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate St, Simons FER (eds.): *Allergy, Principles & practice*. St Louise: Mosby-Year Book Inc., 2003, pp 1225-1255.
59. Murphy S. Asthma an inflammatory disease. In Hillman BC ed. *Pediatric respiratory disease*. Philadelphia, WB Saunders 1993: 621–7.
60. Museller GA, Eigen H. Pediatric Pulmonary Function Testing In Asthma. In: Stempel DA (eds). *Immunol Allergy Clin North Am*. Wb Saunders Philadelphia 1992; 1243–58.
61. Myriantsefs MM, Zambartas CM. Acute, reversible myocardial ischemia in a patient with an asthmatic attack. *J Electrocardiol*. 1996 Oct; 29(4):337–9.
62. Nadel JA, Busse WW. Asthma. *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 130–8.
63. Nimmagadda SR, Evans R. Allergy: Etiology and Epidemiology. *Pediatrics in Review*. 1999; 20: 111–6.

64. Ones U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006; (Published article online: 17-Aug-2006 doi: 101111/j. 1398-9995.2006.01145.x).
65. Ownby DR: Skin tests in comparison with other diagnostic methods. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21: 355-67.
66. Pearce N, Beasley R, Crane J, et al. End of the new zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995;345: 41-4.
67. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 1996 Jan; 153 (1):141-6.
68. Peng SM, Sun P, Deng XM. Cardiac function of children with bronchial asthma. *Zhongguo dang dai er ka za zhi.* 2006 Oct; 8(5): 388-90.
69. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Apr;38(4): 378-88.
70. Riggs TW, Snider RA. Respiratory influence on right and left ventricular diastolic function in normal children. *Am J Cardiol* 1989; 63: 858-861.
71. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125: 1081-102.
72. Sly MR. Allergic disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin MA (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 15. Ed. Philadelphia: WB Saunders 1996; 443-72.
73. Snider AR, Ritter SB. Doppler Echocardiography in Moss and Adams': Heart disease in infants, children and adolescents, including the fetus and young adult. 6th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001:234-263.
74. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Echocardiography in pediatric heart disease. Mosby second edition 1997; page 58-62.
75. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet.* 2002 Oct 26; 360 (9342): 1313-22.
76. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genome wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997; 15: 389-92.

77. Tunaoglu SF, Türктаş İ, Olguntürk R, Demirsoy S. Cardiac side effects of long-acting beta-2 agonist salmeterol in asthmatic children. *Pediatr Int* 1997, vol 41, Issue 1, pp. 28–31.
78. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma tanı ve ayırıcı tanısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18 (6): 712–23.
79. Turgut T, Muz MH, Bıçakoğlu C, Tunç A. astım atğı şiddeti ile solunum fonksiyon testleri, elektrokardiyografi ve arteriyel kan gazları arasında ilişki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49(2): 203–208.
80. Türктаş H, Türктаş İ. Asthma. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 1–5.
81. Türктаş H. Astım Patogenezi. Bozkır matbaası, Ankara 1996; 95–106.
82. Türктаş H. Etiyoloji ve Patogenez. In: Kalyoncu AF. Türктаş H. Ulusal verilerle Astma Ankara: 1999: 39–89.
83. Uyan AP, Uyan C, Özyürek H. assessment of right ventricular diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. *Pediatrics International* (2003) 45; 263–267.
84. Ülger Z, Özyürek AR, Gülen F, Levent E, Demir E, Zeyrek D, Tanaç R. Astım tanılı çocuklarda kardiyak fonksiyonların doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. XV. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, bildiri özet kitabı. 2007 sf. 62.
85. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, et al: Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyper responsiveness. *Nature*. 2002 July 25; 418 (6896): 426–30. Epub 2002 July 10.
86. Voter KZ, Mc Bride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 133–48.
87. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (2Pt 1): 224–31.
88. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW. Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood*. W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472–484.
89. Weitzman M, Gortmaker S, Klein Walker D, Sobol A: Maternal smoking and childhood. *Asthma pediatrics* 1990; 85: 505–11.
90. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol AM et al. Racial, social and environmental risk factors of childhood asthma. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1189–94.

91. Widdicombe JG, Karlsson JA, Barnes PJ, et al. Cholinergic mechanisms in bronchial hyperresponsiveness and asthma. In: Kaliner MA, Barnes PJ, Pearson CGA (eds). *Asthma and bronchial hyperresponsiveness: Pathogenesis and treatment*. New York Macel Dekker, 1990; 1173–1203.
92. Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985; I: 369–72.
93. Yalçın F, Thomas J. Diastolic dysfunction: Pathogenesis, Therapy and the Importance of Doppler Echocardiography. *Tr. J. Of Medical Sciences* 29 (1999) 501–505.
94. Yu CM, Sanderson JE. Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: effect of age, sex, heart rate and respiration on Doppler-derived measurements. *Am Heart J*. 1997; 134:426–34.
95. Zhendong Y. effects of age and respiration on right ventricular diastolic filling patterns in normal children. *Pediatr. Cardiol*. 2000; 21: 358–62.