



T.C. SAğLIK BAKANLIėI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUKLARDA AKUT ASTİM ATAğI SIRASINDA MEYDANA
GELEN ELEKTROKARDİYOGRAFİK DEğİşİKLİKLERİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Alaattin Kızıl

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem Karadeniz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2020

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini her zaman bana aktaran, iyi niyeti ve anlayışı ile her zaman desteğini hissettiğim ve tezimin her aşamasında bana sabırla yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Cem Karadeniz'e, Çocuk Alerji kliniğinden Doç. Dr. Tuba Tuncel'e, Uzm. Dr. Emine Ece Özdoğru'ya, yine eğitimime değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Bumin Nuri Dünder, Prof. Dr. Mehmet Helvacı, Doç. Dr. Muhammed Ali Kanık, Doç. Dr. Kayı Eliaçık başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm hoca ve uzmanlara, tüm zorlukları birlikte göğüslediğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlığımın ilk gününden bu yana sevgisini, anlayışını ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Begüm Kızıl'a, beni özenle yetiştirip bugünlere getiren, desteklerini ve sevgisini her zaman hissettiğim, emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Alaattin KIZIL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞVE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EKG.....	2
2.1.1. Kompleksler ve intervaller	2
2.1.2. P dalgası.....	3
2.1.3. PR intervali.....	4
2.1.4. P dalga dispersiyonu.....	5
2.1.5. QRS kompleksi.....	5
2.1.6. ST segmenti.....	6
2.1.7. T dalgası.....	7
2.1.8. QT aralığı.....	8
2.1.9. QT dispersiyonu.....	9
2.1.10. Tpeak-end aralığı, Tpeak-end/QT ve Tpeak-end/QTc oranı.....	9
2.2. ASTİM.....	10
2.2.1. Giriş.....	10
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. Öykü.....	11
2.2.4. Semptomlar.....	11
2.2.5. Astım atak.....	12
2.2.6. Astım atak için risk faktörleri.....	12
2.2.7. Fizik muayene.....	12
2.2.8. Tanı.....	12
2.2.9. Astım tedavisi.....	14
2.2.10. Astımda basamak tedavisi.....	18
2.2.11. Astım atak tedavisi.....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma tipi.....	28
3.2. Çalışma evreni.....	28
3.3. İstatistiksel analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	50



KISALTMALAR

AF	: Atrial fibrilasyon
AV	: Atrioventriküler
β2	: Beta-2
İKS	: İnhal kortikosteroid
JTc	: Düzeltilmiş JT aralığı
EKG	: Elektrokardiyografi
KEBA	: Kısa etkili beta-2 agonist
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
OKS	: Oral kortikosteroid
PWD	: P dalga dispersiyonu
Pmax	: En uzun P dalga süresi
Pmin	: En kısa P dalga süresi
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
Tp-e	: Tpeak-Tend intervali
UEBA	: Uzun etkili beta-2 agonist

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: Çocuklarda astım ile karışabilen hastalıklar.....13
- Tablo 2: 5 yaş altı çocuklarda astım tedavisi.....20
- Tablo 3: 6-11 yaş arası çocuklarda astım tedavisi.....20
- Tablo 4: 12 yaş üstü çocuklarda astım tedavisi.....21
- Tablo 5: Pulmoner İndeks Skoru (PİS).....23
- Tablo 6: Hastalara ait demografik veriler.....30
- Tablo 7: Hastaların atak sırasındaki EKG parametreleri.....31
- Tablo 8: Hafif ve orta/ağır atak ile başvuran hastaların atak sırasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....32
- Tablo 9: Hastaların atak sırası ve sonrasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....33
- Tablo 10: Hastaların atak sırasında kullandıkları ilaçlar.....33
- Tablo 11: Atak sırasında inhale steroid kullanan ve kullanmayan hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....34
- Tablo 12: Atak sırasında salbutamol kullanan ve kullanmayan hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....35
- Tablo 13: Atak sırasında montelukast kullanan ve kullanmayan hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....36
- Tablo 14: Hafif atakta gelen hastalarda atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....37
- Tablo 15: Orta-ağır atakta gelen hastalarda atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal elektrokardiyogram bileşigi.....	3
Şekil 2: Tpeak – Tend intervali.....	10
Şekil3: Astımın değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi.....	18



ÖZET

Amaç: Astım atağının atriyal ve ventriküler aritmilere eğilimi gösteren EKG parametreleri (P dalga dispersiyonu, QT ve QTc dispersiyonu, Tpeak-end, Tpeak-end/QT ve Tpeak-end/QTc oranı) üzerine olan etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji polikliniğinde astım tanısıyla takipli olup Şubat 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında astım atağı ile başvuran 5 – 18 yaş aralığındaki hastalar alındı. Hastaların astım atak sırasında ve ataktan sonra kontrol altında iken EKG'leri çekildi. Standart 12-kanal EKG (Cardiovit AT-102 plus; Schiller; İsviçre) kağıt hızı 25mm/s ve 1 mV/cm amplitütte hastalar sırt üstü pozisyondayken çekildi. Çekilen EKG'lerde kalp hızı, Pmax süresi, Pmin süresi, P dispersiyonu, QTmax süresi, QTmin süresi, QT dispersiyonu, QTcmax süresi, QTcmin süresi, QTc dispersiyonu, Tpeak-end (Tp-e) dispersiyonu, Tp-emax süresi, Tp-emin süresi, Tp-emax/QTmax oranı, Tp-emin/QTmin oranı, Tp-emax/QTcmax oranı, Tp-emin/QTcmin oranı hesaplandı. Veriler SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 26.0) programına aktarılarak istatistiksel analiz verileri elde edildi. P değeri 0,05'den küçük olan veriler anlamlı olarak kabul edildi. Atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametreleri karşılaştırılarak ventriküler ve atriyal aritmiler yönünden veriler incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 47 çocuk alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $8,79 \pm 3,62$ yıl olup %63,8'i (n=30) erkek ve %36,2'si (n=17) kızdı. Hafif ve orta/ağır astımlı hastaların atak sırasındaki EKG parametreleri karşılaştırıldığında orta/ağır astımlı grupta Pmax süresi ($82,71 \pm 10,77$ vs. $89,23 \pm 7,37$; $p=0,030$) daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca P dalga dispersiyonu (PWD) süresi ($36,12 \pm 9,15$ vs. $38,46 \pm 8,56$; $p=0,382$) orta/ağır astımda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Astım atak sırasında son 24 saat içinde inhale steroid kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların EKG parametreleri karşılaştırıldığında Tp-emax süresi ($73,54 \pm 9,6$ vs. $65,90 \pm 9,92$; $p=0,016$), Tp-emin süresi ($42,31 \pm 7,68$ vs. $36,76 \pm 4,12$; $p=0,002$), Tp-emin/QTmin ($0,15 \pm 0,02$ vs. $0,13 \pm 0,01$; $p=0,031$), Tp-emax/QTcmax oranı ($0,19 \pm 0,12$ vs. $0,15 \pm 0,02$; $p=0,043$) ve Tp-emin/QTcmin oranı ($0,12 \pm 0,03$ vs. $0,10 \pm 0,01$; $p=0,002$) parametrelerinde

istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. Atak sırasında son yirmi dört saat içinde salbutamol alan hastalar ile salbutamol almayan hastaların EKG parametreleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atak sırası ve sonrasındaki EKG parametreleri karşılaştırıldığında kalp hızı (106.13 ± 23.82 vs. 94.26 ± 18.71 ; $p=0.009$), Pmax süresi (84.51 ± 10.3 vs. 88.94 ± 9.59 ; $p=0.034$) ve QTcmax süresinde (423.43 ± 24.88 vs. 412.43 ± 23.08 ; $p=0.029$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, diğer değişkenlerde anlamlı fark izlenmedi ($p<0.05$). Hafif atakta gelen hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerine bakıldığında kalp hızı (105.68 ± 23.47 vs. 94.76 ± 18.05 ; $p=0.03$) ve Pmax süresinde (82.71 ± 10.77 vs. 87.65 ± 9.15 ; $p=0.046$) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Orta/ağır atakta gelen hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG'leri incelendiğinde Tp-emax süresi (70.15 ± 7.04 vs. 79.38 ± 12.52) istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,029$) diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, özellikle orta ve ağır atak sırasında atriyal aritmilere yatkınlığı gösteren parametrelerin arttığı izlendi. Buna ek olarak orta-ağır atak sırasında ventriküler repolarizasyon parametrelerinin de bir miktar daha yüksek olduğu izlendi. Atak sırasında $\beta 2$ agonist kullanımının EKG parametreleri üzerine belirgin bir etkisi olmadığı izlenirken, inhale steroid kullanımının bu parametreler üzerinde etkili olduğu izlendi. Bu nedenle özellikle uzun süreli inhale steroid kullanan veya kullanması planlanan hastalarda bu parametrelerin aralıklı olarak izlemi önemli olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Astım atak, çocuk, elektrokardiyografi

ABSTRACT

Aim: It is aimed to reveal the effects of asthma exacerbation on ECG parameters (P wave dispersion, QT and QTc dispersions, Tpeak-end, Tpeak-end/QT and Tpeak-end/QTc ratios) that tend to atrial and ventricular arrhythmias.

Materials and Methods: In this study, patients between the ages of 5 - 18 who were followed up with a diagnosis of asthma at the Izmir Tepecik Training and Research Hospital Pediatric Allergy outpatient clinic and applied with an asthma exacerbation between February 2019 - January 2020 were included. The ECGs of the patients were taken during and after the asthma attack. A standard 12-lead ECG recording (Cardiovit AT-102 plus; Schiler; Swiss) was performed with a speed of 25 mm/s and an amplitude of 1 mV/cm while the patients lay in a supine position. Heart rate, Pmax duration, Pmin duration, P dispersion, QTmax duration, QTmin duration, QT dispersion, QTcmax duration, QTcmin duration, QTc dispersion, Tp-emax duration, Tp-emin duration, Tp-e dispersion, Tp-emax / Qtmax ratio, Tp-emin / Qtmin ratio, Tp-emax / QTcmax ratio, Tp-emin / QTcmin ratio were calculated in attached EKGs. Data were transferred to SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 26.0) program and statistical analysis data were obtained. Data with a p value of less than 0.05 were considered significant. The ECG parameters during and after the attack were compared and the data were examined for ventricular and atrial arrhythmias.

Results: A total of 47 children were included in the study. The mean age of the patients included in the study was 8.79 ± 3.62 years and 63.8% (n=30) were male and 36.2% (N=17) were female. When the ECG parameters of mild and moderate/severe asthmatic patients during asthma exacerbation were compared, the Pmax duration (82.71 ± 10.77 vs. 89.23 ± 7.37 ; $p=0.030$) was higher in the moderate/severe asthmatic group and this was statistically significant. In addition, although the P wave dispersion (PWD) duration (36.12 ± 9.15 vs. 38.46 ± 8.56 ; $p=0.382$) was higher in moderate/severe asthma, the difference was not statistically significant. When the ECG parameters of patients who used inhaled steroids and those who did not use inhaled steroids in the last 24 hours during asthma attack were compared, there was a statistically significant difference in parameters of Tp-emax duration (73.54 ± 9.6 vs. 65.90 ± 9.92 ; $p=0.016$), Tp-emin duration (42.31 ± 7.68 vs. 36.76 ± 4.12 ; $p=0.002$),

Tp-emin / QTmin ratio (0.15 ± 0.02 vs. 0.13 ± 0.01 ; $p=0.031$), Tp-emax / QTcmax ratio (0.19 ± 0.12 vs. 0.15 ± 0.02 ; $p=0.043$) and Tp-emin / QTcmin ratio (0.12 ± 0.03 vs. 0.10 ± 0.01 ; $p=0.002$). When ECG parameters of patients who received salbutamol in the last 24 hours during attack and those who did not receive salbutamol were compared, there was no statistically significant difference in all parameters ($p>0.05$). When the ECG parameters during and after the attack were compared there was statistically significant difference in heart rate (106.13 ± 23.82 vs. 94.26 ± 18.71 ; $p=0.009$), Pmax time (84.51 ± 10.3 vs. 88.94 ± 9.59 ; $p=0.034$) and QTcmax duration (423.43 ± 24.88 vs. 412.43 ± 23.08 ; $p=0.029$), while other variables were not statistically significant ($p<0.05$). When the ECG parameters of patients with mild asthma during and after the asthma exacerbation were examined, a statistically significant difference was observed in the heart rate (105.68 ± 23.47 vs. 94.76 ± 18.05 ; $p=0.03$) and Pmax time (82.71 ± 10.77 vs. 87.65 ± 9.15 ; $p=0.046$), there was no statistically significant difference in other variables ($p>0.05$). When the ECGs of the patients with moderate / severe asthma during and after the asthma exacerbation were examined, the duration of Tp-emax (70.15 ± 7.04 vs. 79.38 ± 12.52) was statistically significant ($p=0.029$) and no statistically significant difference was observed in other variables ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, it was observed that the parameters showing susceptibility to atrial arrhythmias increased especially during moderate and severe attacks. In addition, ventricular repolarization parameters were observed to be slightly higher during a moderate-to-severe attack. While the use of β_2 agonists during the attack had no significant effect on ECG parameters, the use of inhaled steroids was observed to be effective on these parameters. For this reason, intermittent monitoring of these parameters was considered important in patients who were using or were scheduled to use long-term inhaled steroids.

Key words: Asthma exacerbation, child, electrocardiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektrokardiyografi (EKG) kalbin ileti sisteminde elektriksel uyarının iletimi sırasında ortaya çıkan elektriksel potansiyelleri kaydetmeye, olası iletim ve ritim bozukluklarını göstermeye yarayan yöntemdir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, elektrolit bozuklukları, ilaç kullanımı, kronik sistemik hastalıklar ve geçirilen enfeksiyonlar gibi birçok etken EKG parametreleri üzerine etki etmektedir.

Çocuklarda astım hastalığının seyrinde meydana kronik inflamasyon, kronik hipoksi ve oksidatif değişikliklere bağlı kardiyak hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir [1]. Meydana gelen bu hemodinamik değişiklikler miyokardı deprese etmekte ve aritmilere zemin hazırlamaktadır. En sık görülen aritmiler sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, prematür atriyal ve ventriküler kontraksiyondur. Aynı zamanda astımın idame ve akut atak tedavisinde kullanılan $\beta 2$ mimetikler ve kortikostereoidler de aritmilere neden olmaktadır. Özellikle $\beta 2$ mimetiklerin sempatik aktivasyonuna bağlı değişiklikler aritmiye zemin hazırlamaktadır [2]. Sıklıkla sinus taşikardisi, QT'de uzama, prematür ventriküler kasılmalar meydana gelmektedir. QT mesafesinde meydana gelen uzama ventriküler aritmi riskini artırmaktadır. Ayrıca $\beta 2$ mimetikler, diyastolik hipotansiyona bağlı miyokard iskemisine neden olmakta ve aritmi gelişimini kolaylaştırmaktadır. Yine astımın rutin tedavisinde kullanılan steroidlere bağlı aritmi riski artmıştır [3,4]. Bu aritmojen etkileri çoğunlukla yüksek dozlarda meydana gelmektedir. Anlaşılabacağı üzerine hem astım hastalığı hem de astım tedavisinde kullanılan ilaçlar aritmi gelişimini tetiklemekte, ventriküler ve atriyal aritmilere neden olmaktadır. EKG'de bu aritmilere eğilimi gösteren parametreler PWD, QT ve QTc dispersiyonu, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranıdır.

Bu çalışmada merkezimizde astım tanısıyla takipli 5-18 yaş aralığındaki hastaların astım atak sırasında ve atak sonrası EKG'leri karşılaştırılarak astım atağının atriyal ventriküler aritmilere eğilimi gösteren EKG parametreleri (P dalga dispersiyonu, QT ve QTc dispersiyonu, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranı) üzerine etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

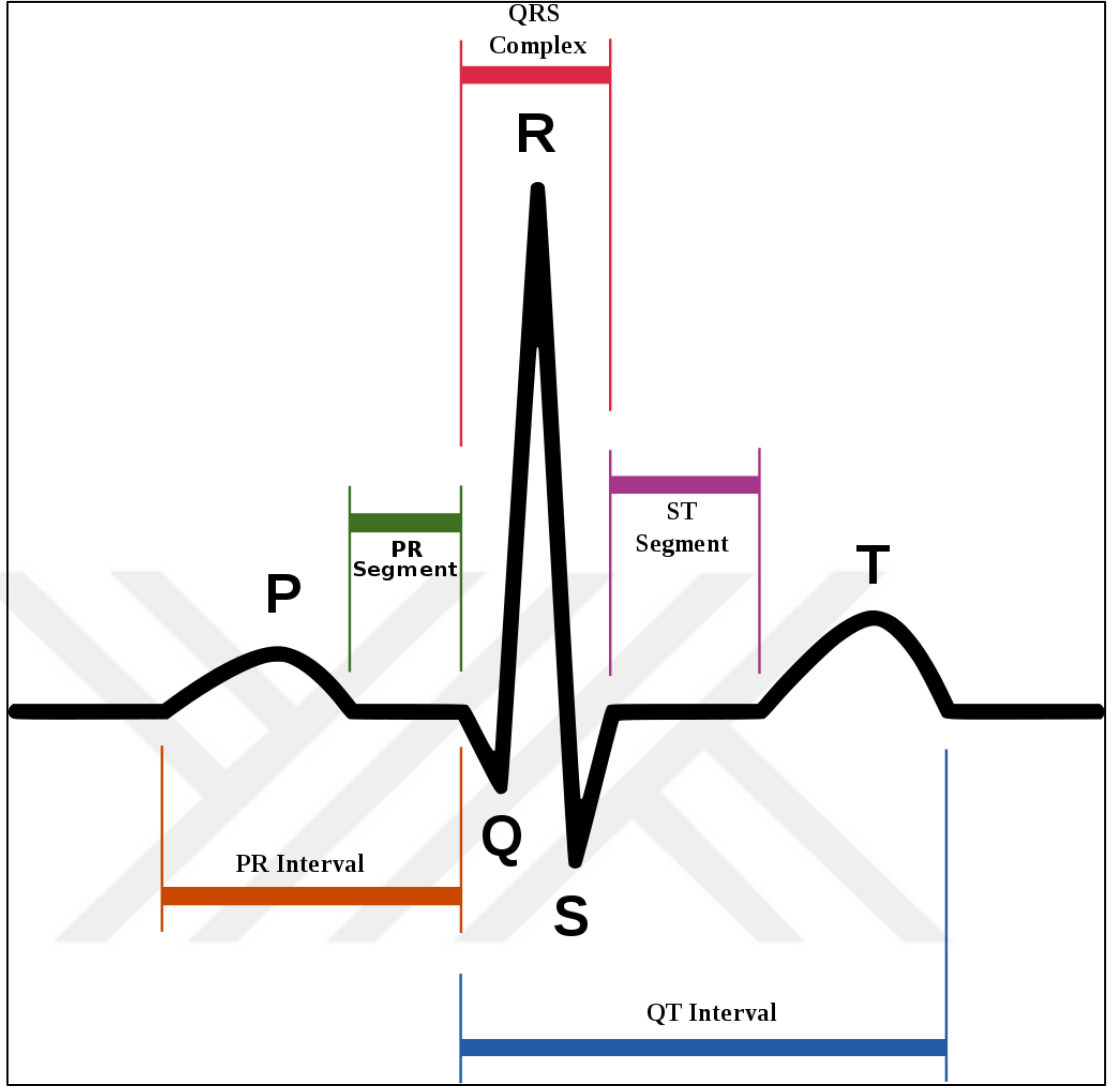
2.1. EKG

Elektrokardiyografi (EKG) kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve izleminde kullanılan önemli araçların başında gelmektedir. EKG, kalbin ileti sistemi boyunca elektriksel uyarının iletimi sırasında ortaya çıkan elektriksel potansiyelleri vucut yüzeyine yerleştirilen elektrodlar vasıtasıyla kaydetmektedir.

Kardiyak ritmin değerlendirilmesi ve hastaya doğru tanının konulabilmesi için EKG'nin sistematik olarak değerlendirilmesi ve yorumlanması gerekmektedir. Kalpteki doğumsal veya yapısal anormallikler, elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar, kronik sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı elektrokardiyografik parametreleri etkilemektedir. Bu nedenle, EKG değerlendirilirken bu değişkenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

2.1.1. Kompleksler ve intervaller

Kalbin sinoatriyal düğümünden çıkan elektriksel uyarı düğümler arası yollar ile atriyumlar boyunca yayıldıktan sonra atriyoventriküler (AV) düğüme gelir. AV düğümde yavaşlayan uyarı his demeti ve purkinje lifleri aracılığı ile ventrikül miyokard hücrelerine ulaşır. Bu iletim sırasında EKG üzerinde elektriksel potansiyelleri ifade eden dalgalar oluşur. Bunlar alfabetik sıraya göre P dalgası, QRS kompleksi (Q dalgası, R dalgası ve S dalgası birleşimi) ve T dalgası olarak adlandırılır. Bu dalga oluşumları sırasında, P dalgasının başlangıcından QRS'in başlangıcına kadar geçen süreye PR intervali ve QRS'in başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süreye de QT aralığı denir (Şekil 1) [5,6].



Şekil 1: Normal elektrokardiyogram bileşigi

2.1.2. P dalgası

Atriyumların depolarizasyonu sonucu oluşan dalgadır. Her bir P dalgasını QRS kompleksi izler. Genliği <0.25 mV'dir. Süresi yaşa göre değişir. Çocuklarda <0.09 sn ve infantlarda <0.07 sn'dir. En iyi DII ve V1 derivasyonlarında değerlendirilir [7,8].

Sağ atriyum, sol atriyumdan önce depolarize olur. Sağ ve sol atriyal depolarizasyon dalgaları birleşerek P dalgasını oluşturur. P dalgası ekstremite derivasyonlarında sıklıkla çentiklenirken V1'de genellikle bifazik olur. V1'deki ilk pozitif sapma sağ

atriyal depolarizasyonu, ikinci negatif sapma ise sol atriyal depolarizasyonu temsil eder.

Atriyal hipertrofi ölçütleri:

- Sağ atriyal hipertrofi: P dalgası > 3 mm (P pulmonale).
- Sol atriyal hipertrofi: Çocukta $P > 0.10$ sn, süt çocuğunda $P > 0.08$ sn (P mitrale)
- Biatriyal hipertrofi: Genlik artışı ve süre uzaması bir arada görülür.

Atriyal ST segment ve T dalga fazlarından oluşan “atriyal repolarizasyon sekansı” ventriküler miyokardın depolarizasyonu sırasında meydana gelir. Atriyal “T dalgası” QRS kompleksi içinde gizlenmesi ve genliğinin çok küçük olması nedeniyle rutin EKG’de gözlenmez. Ancak yüksek dereceli AV bloklarda ve atriyal genişlemelerde görülebilir. Atriyal ST segmenti en belirgin akut perikardit sırasında görülür. Sempatik aktivite artışı ve sinus taşikardisi gibi kalp atım hızının arttığı durumlarda, atriyal T dalgası QRS’in sonunda gözlenebilir ve J noktasını deprese edip hızlı ST yükselmesine neden olarak EKG de yanlışlıkla ST depresyonu olarak yorumlanmasına yol açabilir. Atriyal enfarktüs ve atriyal tümör gibi diğer patolojilerde de atriyal ST segment ve atriyal T dalga değişiklikleri gözlenebilir.

2.1.3. PR intervali

PR aralığı, P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar geçen toplam süredir. Diğer bir ifade ile, atriyal depolarizasyon süresi ile AV düğümdeki ileti gecikme süresinin toplamıdır. P dalgasını ve PR segmentini içerir. PR aralığı süresi yaşa ve kalp atım hızına göre değişir. Genel olarak 0.08 sn’den kısa ve 0.20 sn’den uzun süreler anormal olarak kabul edilir. Sempatik aktivite artışının olduğu durumlarda, AV nodal ileti hızlanması ve kalp atım hızında artış nedeniyle kısalır. Sempatik uyarının azaldığı ya da vagal uyarının arttığı durumlarda AV nodal iletimin yavaşlaması, kalp atım hızının azalmasına bağlı olarak uzar.

Birinci derece AV blok, miyokardit, dijital intoksikasyonu, hiperkalemi, iskemi ve hipoksi PR aralığını uzatırken, Wolff-Parkinson-White sendromu, Lown-Ganong-Levine sendromu ve tip 2 glikojen depo hastalığı (Pompe hastalığı) ise PR

aralığını kısaltır. Bunun dışında gezici atriyal uyaran ve Wenkebach fenomeni (Mobitz tip 1: 2. derece AV blok) değişken PR aralığına yol çar.

2.1.4. P dalga dispersiyonu

P dalga dispersiyonu, çekilen yüzeyel EKG’de en uzun P dalga süresinden (Pmax) en kısa P dalga süresinin (Pmin) çıkarılması ile elde edilen sonuçtur. Pmax ve PWD’nin uzaması çocuk hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) gelişme riskini yansıtır. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, intraatriyal ileti gecikmesi P dalga süresi ile P dalga dispersiyonun uzamasına yol açmakta ve AF’ye zemin hazırlamaktadır [9-11].

Kronik obstruktif akciğer hastalığı, açık kalp cerrahisi, sol atriyal yapı değişiklikleri, iyon dengesizlikleri (kronik hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği) ve sekundum atriyal septal defekte sekonder gelişen sağ atriyal dilatasyon P dalga dispersiyonu ilişkili hastalıklardır.

2.1.5. QRS kompleksi

QRS kompleksi, ventrikülerin depolarizasyonu sonucu oluşur. Q dalgası, R dalgası ve S dalgasını içerir.

- QRS kompleksinin ilk sapması negatif ise, buna Q dalgası denir. İntraventriküler septumun depolarizasyonu sonucu olarak oluşur ve genellikle I, aVL ve V4-V6’da görülür.
- QRS kompleksinin ilk pozitif sapması R dalgası olarak adlandırılır. Sol ventrikül miyokardının depolarizasyonu sonucu oluşur. Sol ventrikül miyokard kitlesi sağ ventrikülden çok daha fazla olduğundan sağ ventrikül depolarizasyonu EKG’de gizlenmiştir. V1’deki küçük R dalgası septal depolarizasyonun başlangıcını temsil eder.
- R dalgasını takip eden negatif sapmaya S dalgası denir. Yüksek lateral duvarın son kısmının depolarizasyonu sonucu oluşur.
- İkinci bir pozitif sapma varsa, R’ olarak adlandırılır.

- Küçük harfler (q, r veya s), 0,5 mv'den düşük (standart kalibrasyon ile 5 mm'den az) nispeten küçük genlikli dalgalar için kullanılır.
- Tamamen negatif bir QRS kompleksine QS dalgası denir.

QRS süresi yaşa bağlı değişkenlik gösterir; yaş artıkça süreside artar. Prematürelerde 0.04 sn, süt çocuğunda 0.05 sn, 1-3 yaş arası 0.06 sn, 3 yaş üstünde 0.07 sn'dir. Üst sınır çocukta 0.10 sn'dir. Genellikle 0.01 sn altında olanlar dar QRS kompleksi olarak değerlendirilir ve supraventriküler (atriyal flutter, atriyal fibrilasyon vb.) kökenlidir. 0.1 sn'nin üzerinde QRS geniş QRS kompleksi olarak değerlendirilir ve ventriküler iletimin uzadığını gösterir. Geniş QRS kompleksi supraventriküler veya intraventriküler kaynaklı olabilir. Dal blokları, preeksitasyon (WPW sendromu), intraventriküler blok (hiperkalemi, fibrozis, metabolik ve iskemik miyokard disfonksiyonu) ve ventriküler kaynaklı ekstrasistollerde QRS'de uzama görülür. Ekstremita derivasyonlarında 5 mm, göğüs derivasyonlarında 7 mm'den küçük QRS, amplitüdü azalmış olarak kabul edilir. Ventriküler septum soldan sağa doğru depolarize olduğundan dolayı solu gören derivasyonlarda (V5, V6'da mutlaka, DI, DII ve aVF'de genellikle) Q dalgası görülür; V4R ve V1'de Q dalgası görülmez. R dalgasının genliği, V1'den V6'ya doğru gidildikçe artmaktadır. Bu nedenle V1'de derin S dalgasına küçük genlikli R dalgası eşlik ederken V6'da daha az derinlikteki S dalgasına daha büyük genlikli R dalgası eşlik eder.

Yenidoğan döneminde sağ ventrikülün sol ventriküle göre baskınlığı söz konusu olduğundan sağa ait derivasyonlarda pozitif R dalgasının genliği daha fazladır. Yaş ilerledikçe sol ventrikül hakimiyeti artar. Sağa ait derivasyonlarda R dalgasının genliği azalırken, solu gören derivasyonlarda R dalgasının amplitüdü artar.

2.1.6. ST segmenti

ST segmenti ventriküler depolarizasyondan sonra, ventriküler repolarizasyondan önce meydana gelir. QRS kompleksinin sonu ile ST segmentinin ilk bölümünün kesişimine J noktası denir. ST segmenti genellikle izoelektrik hattadır. Elevasyonu ya da çökmesi TP segmentine göre değerlendirilir. Ekstremita

derivasyonlarında 1 mm, göğüs derivasyonlarında 2 mm yükselme ya da çökme normal olarak kabul edilir. Aşağı eğimli ve horizontal ST çökmeleri genellikle anormal olarak kabul edilirken yukarı eğimli ST çökmeleri normalin varyantı olarak kabul edilir. Özellikle sinus taşikardisi gibi bazı normal durumlarda J noktası depresedir ve ST segmenti QRS kompleksinin bitiminden sonra hızla yükselerek izoelektrik hatta gelir ve yukarı eğimli ST çökmesi meydana gelebilir.

Perikardit, miyokardit, digoksin kullanımı ve ventriküler hipertrofi patolojik ST segment oluşumuna neden olan durumlardan bazılarıdır.

2.1.7. T dalgası

T dalgası, yüzeyel EKG’de ventriküllerin repolarizasyon zamanına karşılık gelir. Ventriküllerin repolarizasyonu depolarizasyondan daha yavaş olduğu için T dalgası geniştir. Tepe noktasına hızla ulaşip izoelektrik hatta daha yavaş döndüğünden dolayı asimetriktir. Üstüne binen P dalgası olduğu durumlarda T dalgasında çentiklenme, tümsekleşme ve dalgalanma gibi yapısal değişiklikler meydana gelebilir. Ventriküler depolarizasyon epikarddan endokarda doğru iken, ventriküler repolarizasyon ise bu yönün tam tersine doğru gerçekleşir. Buna bağlı olarak yüzeyel EKG’de QRS kompleksi ile T dalga eksenleri aynı yöne doğrudur. T dalga amplitüdünün en iyi değerlendirilebildiği derivasyonlar sol göğüs derivasyonlarıdır. Boyut olarak V6’da 1 yaşın altında 7 mm, 1 yaşından sonra 9 mm olmalıdır. Hayatın ilk gününde V1’de pozitif olan T dalgası, postnatal 3. günden sonra negatifleşir. Pozitif kalması durumunda sağ ventrikül hipertrofisi akla gelmelidir. Ancak 8-16 yaşları arasında V1’de pozitif veya negatif olabileceği 16 yaşından sonra erişkin EKG’sine benzer şekilde pozitif olduğu unutulmamalıdır [12].

Hiperkalemi, sol ventrikül hipertrofisi, serebrovasküler olay, posterior miyokardial enfarktüs gibi durumlarda yüksek T dalgaları oluşurken, hipotiroidi, hipokalemi, hiper-hipoglisemi, perikardit, miyokardit, dijital kullanımı durumlarında alçak T dalgaları oluşur.

2.1.8. QT aralığı

QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süredir. QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasından oluşur. Bu nedenle QT aralığı öncelikle ventriküler repolarizasyonun bir ölçüsüdür. Ventriküler depolarizasyon (QRS kompleksi) içermeyen JT aralığı ventriküler repolarizasyon ölçümü için daha kesin bilgi verse de klinik kullanımda QT aralığı tercih edilir. Ancak QRS süresindeki artışlar uzamış QT'ye yol açabildiğinden uzamış QT aralığını değerlendirirken mutlaka QRS süresi de değerlendirilmelidir.

QT (veya JT) aralığı, kalp atım hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc) Bazett'in formülüne göre şu şekilde hesaplanır:

$$QTc = QT \text{ aralığı} \div RR \text{ aralığının (sn) kare kökü}$$

Bu formüle göre QTc 0.44 sn'yi geçmemelidir, ilk 6 ayda 0.49 sn'ye kadar olan değerler normal kabul edilir. Her ne kadar bu yaklaşım basit olsa da kalp atım hızının aşırı hızlı olduğu durumlarda Bazett formülü hatalı sonuçlar verebilmektedir [13].

QTc'yi ölçmek için başka bir yaklaşımda, QT aralığının RR aralığının küp köküne göre düzeltilmesidir ve Fredericia formülü olarak adlandırılır [13,14]. Ayrıca kalp atım hızının QT aralığı üzerine etkisini görmek için doğrusal ve logaritmik formüller geliştirilmiştir [15,16]. Ancak QT-RR ilişkisi kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterdiği için herkes için doğru sonuç veren formül yoktur [17,18]. Normal hastalar daha uzun QTc değerlerine sahip olabilirken, doğuştan uzun QT sendromlu (örneğin, konjenital uzun QT sendromu) olanlar normal QT değerlerine sahip olabilirler.

Dal bloğu olan hastalarda QRS genişlemesine bağlı olarak QT aralığı artar. Buradaki artış ventriküler depolarizasyondan kaynaklandığı için ventriküler repolarizasyon anormalliğini yansıtmaz. Böyle durumlarda ölçülen fazla QRS süresi QT mesafesinden çıkarılarak (Dal bloklu QRS süresi-normal QRS süresi) hesaplama yapılabilir. Bu kişilerde kullanılabilecek diğer seçenek ise düzeltilmiş JT aralığını (JTc) ölçmektir: $QTc - QRS = JTc$ [19]. Ancak bu formülün kalp atım hızına bağlı olması ve normal sonuçlar vermediği için kısıtlı kullanımı mevcuttur.

Hipokalsemi, miyokardit, uzun QT sendromu, kardiyomiyopatiler ve ilaç kullanımı (kinidin, prokainamid, fenotiazinler, antihistaminikler, eritromisin, ampisilin) uzun QTc'ye yol açarken, hiperkalsemi ve dijital kullanımı kısa QTc'ye yol açmaktadır.

2.1.9. QT dispersiyonu

Yüzey EKG'sinde en kısa ve en uzun QT aralık süreleri arasındaki farkın hesaplanması ile ortaya çıkan parametredir. Bu aradaki farkın artışı ventrikül kasındaki repolarizasyon farklılıklarının artığını gösterir [20]. QT dispersiyonu klasik yöntemlerle saptanamayan aritmi riskinin önceden belirlemede faydalıdır [21]. Artmış QT dispersiyon süresinin disritmi ile ilişkili olabileceği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur.

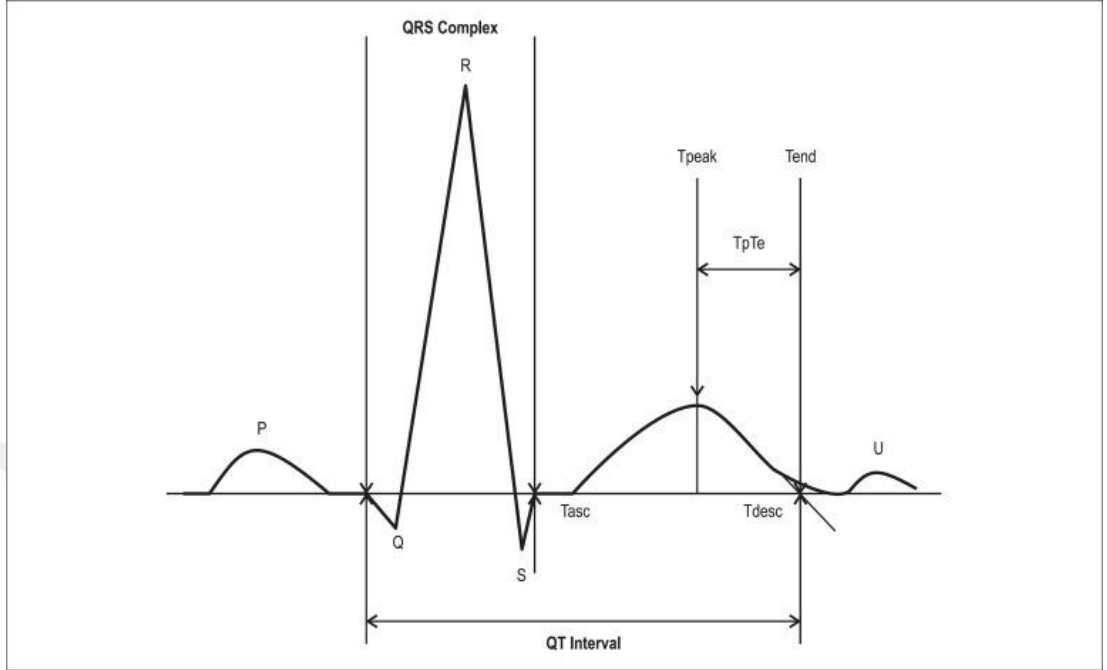
Yapılan çalışmalarda, iskemik miyokard hasarı, ventriküler aritmi, uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, diyabetes mellitus ve otonom nöropati gibi çeşitli klinik durumlarda ve kinidin, sotalol, dofetilid, profenon ve terfenadin gibi ilaç kullanımlarında QT dispersiyonunda artma olduğu gösterilmiştir [22-27].

2.1.10. Tpeak-end aralığı, Tpeak-end / QT ve Tpeak-end / QTc oranı

Tpeak-end aralığı yüzeyel EKG'de T dalgasının tepe noktası ile sonlandığı nokta arasında geçen süredir (Şekil 2). Ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımını gösterir. Tp-e aralığı, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranı ventriküler aritmilere eğilimi gösteren ve klinik kullanıma yeni giren parametrelerdir. Ventriküler repolarizasyon anormalliği ile giden hastalıkları tanımlamada kullanılır [28–30]. Özellikle ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm ile ilişkileri gösterilmiştir. Tp-e aralığı kalp hızına göre değişkenlik gösterirken, Tp-e/QTc oranı kalp hızından etkilenmediğinden dolayı QTc ve QT dispersiyonuna göre daha doğru ve güvenilir sonuçlar vermektedir [31]. Ayrıca bu ölçüm ventriküler depolarizasyon dağılımını daha iyi yansıtır [32].

Mitral valv prolapsusu, koroner arter hastalıkları, miyokard iskemisi, yapısal kardiyak hastalıklar, hipertrofik kardiyomiyopati, Brugada sendromu, uzun QT sendromu ve diğer kanallopatiler ventriküler repolarizasyonu bozmakta ventriküler

aritmilere yol açmaktadır. Bu hastalarda Tp-e intervali ve Tp-e/QTc oranı hesaplanarak olası ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski değerlendirilebilir.



Şekil 2: Tpeak – Tend intervali

2.2. ASTIM

2.2.1. Giriş

Astım dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur ve birçok ülkede çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biridir [33,34]. Farklı ülkelerde görülme sıklığı yüzde 1 ila 18 arasında değişmektedir. Astım tanısı, dikkatli bir öykü alma, fizik muayene ve reversibl hava yolu obstruksiyonun gösterilmesine dayanır. Özellikle solunum fonksiyon testi rutin yapılamayan bebeklerde ve çok küçük çocuklarda ayırıcı tanıdaki hastalıklar açısından dikkatle olunmalıdır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Astım, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır. Tipik olarak yüksek gelirli ülkelerde daha sık görülen astımın prevalansı ülkeler arasında oldukça değişkendir [35]. Tahmin edilen astım prevalansında anlamlı bir artış, 1980'lerde ve 1990'larda gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür, 2000'lerde daha

yavaş bir artış, sonrasında bir plato çizmiştir [36]. 2016'da ABD'li çocukların yaklaşık yüzde 8,3'ü, 2010'da yüzde 9,4'ü ve 2001'de yüzde 8,7'si astım tanısı almıştır. Ancak, Çin gibi diğer ülkelerde astım prevalansı artmaya devam etmektedir [37]. Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut astımı olan 18 yaş altı çocuklarda astım alevlenme oranları, 2001'de yüzde 62'den 2014'te yüzde 48'e düşerken, 2016'da yüzde 54'e yükselmiştir [38,39].

2.2.3. Öykü

Şüpheli astım öyküsü olan çocuklarda mevcut olan semptomlara, tipik semptom paternlerine, hazırlayıcı olaylara ve bilinen astım risk faktörlerine odaklanılmalıdır. Öykü ek olarak tetikleyicilere maruz kalma, sağlık hizmetlerinden faydalanma, fiziksel aktiviteye katılım ve aldığı medikal tedavi bilgilerini de içermelidir. Astım Kontrol Testi uygulanması da ek yararlı bilgiler sağlayabilir.

2.2.4. Semptomlar

Astımlı çocukların yaklaşık yüzde 80'inde beş yaşından önce belirtiler başlar, ancak hastalık özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda sıklıkla yanlış tanı alır veya şüphelenilmez [40]. Astım semptomlarının varlığını değerlendirmek, uygun bir tanı koymak için önemli bir ilk adımdır.

Öksürük ve hırıltı, çocukluk çağı astımının en sık görülen belirtileridir. Nefes darlığı, göğüste sıkışma veya basınç hissi ve göğüs ağrısı da diğer sık görülen semptomlardır. Düşük okul performansı ve yorgunluk, gece semptomlarından kaynaklanan uyku bozukluğunu gösterebilir. 3 yaşından küçük çocuklarda kronik öksürüğün en sık nedeni astımdır. Gece öksürüğü, mevsimsel olarak tekrarlayan öksürük, spesifik maruziyete (örneğin soğuk hava, egzersiz, alerjen veya ağlama) bağlı öksürük veya 3 haftadan uzun süren öksürük astım şüphesini akla getirmelidir [41]. Hışıltı, çocukluk çağı astımının karakteristik özelliği olmasına rağmen bazen tek bulgu öksürük olabilir [42]. Öksürük tipik olarak kurudur ancak produktifte olabilir. Hışıltı, dar bir hava yolundan havanın dışarı zorlanarak çıkması sırasında ortaya çıkan müzikal bir sestir. Astımda hışıltı, etkilenen hava yollarının heterojen dağılımını yansıtan şekilde polifonik olma eğilimindedir. Hava yollarındaki darlık şiddetlendiğinde de hem inspiryumda hem de ekspiryumda hışıltı duyulabilir. Trakeomalazide olduğu gibi

merkezi hava yolu tıkanıklığı, astımın tersine, sert ekspiratuvar monofonik hırıltıya neden olur. Alevlenme sırasında inspiratuvar monofonik hışıltı (stridor) duyulduğunda üst solunum yolu obstruksiyonundan şüphelenilmelidir. Astım semptomları tetikleyicilere ve alerjik olunan maddelere göre değişen mevsimlerde artabilir.

2.2.5. Astım atak

Astım atağı, öksürük, hışıltı, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı şikayetlerinde artış, akciğer fonksiyonlarında azalma ile seyreden, hastanın genel durumunda bozulmaya yol açan ve tedavi değişikliğine gereksinim duyulan durum olarak tanımlanabilir [43]. Genellikle astım hastalığının seyrinde ortaya çıkabileceği gibi bazen astımın ilk başvuru şeklide olabilir.

2.2.6. Astım atak için risk faktörleri

Tetikleyicinin tipine ve yoğunluğuna bağlı olarak, akut astım alevlenmelerinin çoğu birkaç gün boyunca yavaş bir şekilde başlar. Nadiren, ani ve hafif uyarılar ciddi veya hayatı tehdit edici alevlenmelere neden olabilir [44,45]. En iyi bilinen tetikleyiciler, solunum yolu enfeksiyonları, egzersiz, sıcak-soğuk hava, sigara, allerjenler, iritan maddeler (parfüm, deodorant, duman vb.), stres ve fiziksel aktivitedir. Aile öyküsü, atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı ve geçmiş medikal öykü astım atak geçirme riskini belirlemede yardımcıdır.

2.2.7. Fizik muayene

Astım hastasının akut alevlenme dönemleri dışında fizik muayenesi olağandır. Akut alevlenme sırasında taşipne, hipoksi, hırıltı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, çekilme bulguları saptanır.

2.2.8. Tanı

Astıma özgü aralıklı veya kronik semptomlar, karakteristik hışıltı ve tipik fizik muayene bulguları astım tanısını destekler. Astım tanısının doğrulanması 3 ana unsur üzerine kuruludur [46-48]:

- Mümkünse, tercihen spirometre ile değişken ekspiratuvar hava yolu daralmasının gösterilmesi
- Bronkospazmın geriye dönüşlü olduğunun gösterilmesi

- Alternatif tanıların dışlanması (Tablo 1)

Tablo 1: Çocuklarda astım ile karışabilen hastalıklar

Akut	Kronik veya tekrarlayan
• Astım • Bronşiolit • Laringotrakeobronşit • Atipik enfeksiyon (<i>Mycoplasma pneumonia</i>) • Bakteriyel trakeit • Yabancı cisim aspirasyonu • Özofagus yabancı cismi	Yapısal anormallikler • Trakeo-bronkomalazi • Vasküler ring • Trakeal stenoz • Kistik lezyon • Tümör/lenfadenopati • Kardiomegali Fonksiyonel anormallikler • Astım • Gastroözofageal reflü • Tekrarlayan aspirasyon • Kistik fibrozis • İmmün yetmezlik • Primer siliyer diskinezi • Bronşiolitis obliterans • Vokal kord disfonksiyonu • İnterstisyel akciğer hastalığı

Solunum fonksiyon testinde, bronkodilatör sonrası hava yolu daralmasının geri dönüşümlü olduğunun gösterilmesi astım tanısını kuvvetle destekler. Bununla birlikte, solunum fonksiyon testinin normal olması veya akut akut alevlenme sırasında havayolu tıkanıklığının geri dönüşümlü olmaması tanıyı dışlatmaz. Normal veya normale yakın solunum fonksiyon testi sonucuna sahip olan veya yaş ve diğer faktörler nedeniyle solunum fonksiyon testi yapamayan semptomları olan hastalarda bir astım ilacı denemesi yapılabilir. İlaç ile şikayetlerin düzelmesi tanı koydurabilir. Eğer bir astım ilacı denemesi semptomları iyileştiremezse, metakolin, soğuk hava veya egzersiz ile bronş provokasyon testleri yapılabilir. 5 yaşından küçük çocuklar genellikle solunum fonksiyon testi yapamazlar. İmpuls ossilometrisi küçük çocuklarda spirometriye bir alternatiftir, çünkü sadece pasif iş birliği gerektirir [49,50]. Astım tanısında öykü, fizik muayene ve solunum fonksiyon testi genellikle yeterlidir. Ek tetkikler, olası diğer tanıları dışlamak veya eşlik eden koşulları tanımlamak için yararlıdır. Alerji testi, bronş provokasyon testi, akciğer grafisi, ekshale nitrik oksit testi ve ter testi astım tanısında kullanılan yardımcı çalışmalardır.

2.2.9.Astım tedavisi

Astımlı hastaların başarılı yönetimi dört temel ilkeye dayanır:

- Semptomların ve akciğer fonksiyonlarının rutin izlenmesi
- Klinisyen ve hasta arasında bir ortaklık oluşturmak için hasta eğitimi
- Astıma katkıda bulunan çevresel faktörlerin (tetikleyici faktörlerin) ve eşlik eden koşulların kontrol edilmesi
- Farmakolojik tedavi

Kronik astım yönetiminin hedefleri temelde 2'ye ayrılabilir: Astım kontrolü ve riskin azaltılması [51]. Astım kontrolü için spesifik hedefler şunlardır:

- Astım semptomlarının olmaması (öksürük, göğüste sıkışma, hışıltı veya nefes darlığı)
- Semptomları hafifletmek için bronkodilatatör ihtiyacının haftada ≤ 2 gün olması
- Astım nedeniyle gece uyanma sıklığının (ayda ≤ 2 gece) azaltılması
- Akciğer fonksiyonlarının normal olması
- İş veya okula devam etme, egzersize katılım dahil, normal günlük aktivitelerin sürdürülmesi
- Hastalar ve aileler için astım ile ilgili beklentilerin karşılanması

Semptomların kontrol altına alınması normal günlük aktivitenin sağlanması, astım ilişkili risk faktörlerinin kontrol altına alınması, astıma bağlı yan etkilerin ve kalıcı hava yolu darlığının azaltılması astım tedavisinin uzun dönem hedefleridir. Etkili bir astım tedavisi için hasta ve klinisyen arasında iletişim önemlidir ve ikisi arasında ortaklık geliştirilmesi gerekir [43]. Astımı olan hastanın bilgilendirilmesi, hastaya astım yönetim becerisinin kazandırılması astım yönetiminde önemli rol oynamakta ve astım morbiditesinde azalma sağlamaktadır [43].

Kontrole dayalı astım yönetiminde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi, astımın değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi ve tedaviye yanıtın gözden geçirilmesi döngüsüne uygun şekilde belirlenir. Bu kontrole dayalı astım yönetimi ile astım sonuçlarında iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir [43].

Alevlenme riskinin azaltılması, astım semptomlarının kontrol altına alınmasında birçok hasta için ilk yapılacak işler [43]. Astımın uzun dönem tedavisi 3 ana başlık altında toplanabilir:

1. Kontrol edici tedaviler: Hava yolu inflamasyonunu azaltmak, semptomları kontrol altına almak, olası alevlenmeleri ve akciğer fonksiyonlarında bozulmayı engellemek için kullanılır.
2. Kurtarıcı tedaviler: Semptomların arttığı ya da alevlendiği dönemde ihtiyaç duyulan farmakolojik ajanlardır. Bu tedavileri olabildiğince azaltmak hatta tamamen kullanma ihtiyacını ortadan kaldırmak başarılı astım tedavisinde ilk hedeftir.
3. Ağır astımlı hastalarda diğer ek tedaviler: Genellikle yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) ve inhale uzun etkili β_2 agonist (UEBA) içeren tedavilere rağmen astım semptomları kontrol altına alınamayan ağır astımlı hastalarda kullanılmaktadır.

Kontrol edici ilaçlar

İnflamatuvar süreci baskılayarak astımın uzun dönem kontrolünde rol oynayan ilaçlardır. Bu grupta İKS, sistemik kortikosteroidler, UEBA, kromolin sodyum, nedokromil sodyum, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), uzun etkili teofilin, anti-IgE (omalizumab) yer alır.

İnhale kortikosteroidler: Astım tedavisinde bilinen en etkili anti-inflamatuvar ve kontrol edici ilaçlardır [52]. Uzun dönemde güçlü anti-inflamatuvar etkileriyle hava yolunda meydana gelen inflamasyonu azaltarak hava yolu aşırı duyarlılığının, astım semptomlarının, astım atak sıklığının azaltılmasında, akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında ve astıma bağlı mortalitenin azaltılmasında belirgin rol oynarlar [53-57]. İKS'ler kesilecek olursa hastaların yaklaşık %25'i altı ay içinde atak geçirebilir [58-60]. Düşük dozlar genellikle tedavi için yeterlidir. Yüksek dozların fazla ek yarar sağlamamakla birlikte ağır astım ataklarının sıklığını azalttıkları gösterilmiştir [52]. Aynı zamanda yüksek dozlarda orofaringeal kandidiazis, ses kısıklığı, öksürük gibi inhale steroide bağlı yan etkilerinin artışı belirtilmiştir.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Lökotrienlerin neden olduğu bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu ve inflamasyonu LT1 reseptörünü bloke ederek engellerler [61]. Buna bağlı olarak hava yolunda inflamasyonun azalmasını, bronkodilatasyon sağlanmasını, akciğer fonksiyonlarının düzelmesini ve astım ataklarının azalmasını sağlarlar [62-64]. Tedavide İKS'lere alternatif olarak ya da İKS'lerle kombine kullanılır. Tek başlarına düşük doz İKS'lere göre daha az yan etkileri olmakla birlikte klinik etkinlik açısından üstünlüklerinin olmadığı ve orta düzeyde hava yolu darlığı olan hastalarda etkinliklerinin daha az oldukları belirtilmiştir [65]. Ülkemizde bu gruptan sadece montelukast bulunmaktadır.

Uzun etkili beta-2 agonistler: Bu grupta formoterol ve salmeterol bulunmaktadır. Hem bronkodilatör hem de anti-inflamatuvar etkileri mevcuttur. İnhalasyon kortikosteroidler ile kombine kullanılmalıdır. 5 yaş üzerinde kullanılabilir [66]. İKS + UEBA şeklinde kombine kullanımlarının çift doz İKS'ye göre daha etkili olduğu ortaya koyulmuştur [67]. Aynı zamanda bu kombine kullanımları sayesinde astım atak sıklığında, astım semptomlarında azalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlanmıştır.

Sistemik kortikosteroidler: Ağır astımda veya astım ataklarında kısa süreli olarak kullanılır [68]. Sürekli kullanılmaları halinde ciddi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Anti- IgE (Omalizumab): Dolaşımdaki serbest IgE'leri bağlayarak mast ve bazofil hücre degranülasyonunu engeller. İKS ve UEBA tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan ağır astımlı hastalarda kullanılır [69,70]. Alerjene cevabın erken ve geç fazını bloke eder. Astım semptomlarını, atak sıklığını, kurtarıcı ilaç gereksinimini azalttığı ve akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir [71-74]. Yapılan çalışmalarda omalizumab kullanılan hastalarda İKS kullanımında azalmanın daha fazla olduğu ve İKS'nin tamamen kesilme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır [75]. Tedavinin uzun dönemde çocuklar üzerinde etkisi bilinmemektedir [76]. Bilinen yan etkisinin olmaması en önemli avantajıyken, pahalı oluşu, enjeksiyon şeklinde kullanımı ve sadece ağır astımlı hastalarda kullanılabilir olması en önemli dezavantajlarıdır [77].

Kurtarıcı ilaçlar

Astım semptomlarının arttığı dönemde meydana gelen bronkokonstriksiyonu ortadan kaldırmak için, ihtiyaç halinde kullanılan ilaçlardır. Bunlar kısa etkili inhale $\beta 2$ agonistler (KEBA), inhale kısa etkili antikolinergikler, kısa etkili teofilin, magnezyum sülfattır.

Kısa etkili inhale beta-2 agonistler: Salbutamol ve terbutalin en sık kullanılan kısa etkili inhale $\beta 2$ agonistlerdir. Solunum yollarındaki düz kaslarda bulunan $\beta 2$ reseptörleri ile etkileşerek bronkodilatasyona neden olur. Aynı zamanda inflamatuvar hücrelerden sitokin salınımında inhibisyon, mukosiliyer klirenste artış ve hava yolu ödeminde azalma sağlar. Astım ataklarında oluşan bronkospazmı gidermek ve egzersize bağlı gelişebilecek bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılırlar. Kullanımında dikkat edilmesi gereken nokta, ihtiyaç halinde en az miktarda ve en az sıklıkta kullanılmasıdır. Fazla kullanımı astımın kontrol altında olmadığına bir göstergesidir. Yüksek dozlarda kullanıldığında tremor, taşikardi gibi yan etkiler gözlemlenebilir.

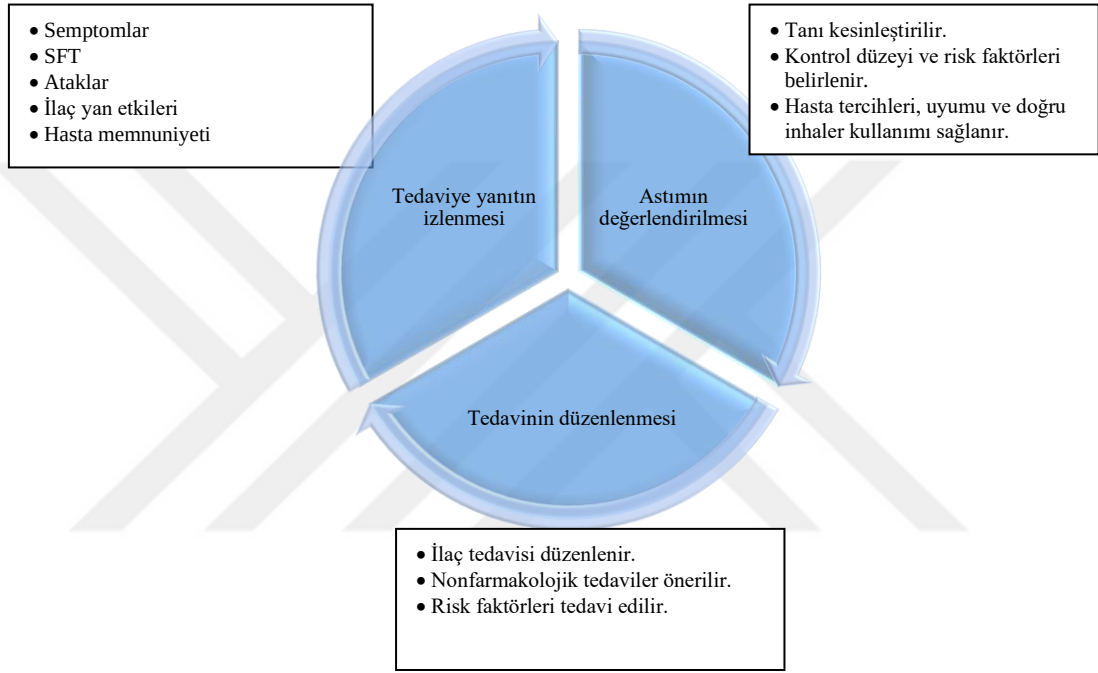
Kısa etkili antikolinergikler (ipratropium bromid): Bronş düz kaslarındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlar. Astım atak sırasında kullanımı akciğer fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağlayarak hastaneye yatış oranını azaltır [78,79]. Semptomları azaltma etkisi inhale $\beta 2$ agonistlerden daha zayıftır.

Sistemik steroidler: Acile başvuran astım ataklı hastalarda kısa süreli kullanımı hastaneye yatışı ve acil servisten taburculuk sonrası nöksleri azaltmaktadır. Astım atağının ağırlığına bağlı olarak 5-10 gün sistemik steroid tedavisi önerilebilir. [43]. Semptomların azalması ve akciğer fonksiyonların normale dönmesiyle birlikte tedavi ani bir şekilde kesilebilir. Ancak iki haftayı geçen kullanımlarda doz azaltarak kesilir [80,81].

İntravenöz magnezyum sülfat; Astım atak tedavisinde rutin kullanımı önerilmez. Ancak ağır astım ataklarında, verilen tedaviye cevap alınamayan ve hipoksemik hastalarda uygulanmalıdır.

2.2.10. Astımda basamak tedavisi

Kontrole dayalı astım yönetiminde farmakolojik tedavi, astımın değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi ve tedaviye yanıtın gözden geçirilmesi döngüsüne uygun şekilde belirlenir (Şekil 3).



Şekil 3: Astımın değerlendirilmesi, tedavinin düzenlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi

Hastanın kontrolleri sırasında astım kontrol durumu gözden geçirilerek kontrol düzeyine göre tedavinin belirlendiği ve uygun tedavinin uygulanmasını amaçlayan tedavi yaklaşımı basamak tedavisi olarak adlandırılır. Kötü kontrollü hastalarda ilaç dozu ve çeşidi arttırılırken (basamak çıkmak) iyi kontrollü hastalarda ise ilaç dozu ve çeşidi azaltılır (basamak inme). İyi kontrol sağlanmış ve en az 3 aydır kontrol altında olan hastalarda tedavide bir basamak inilirken, 3 aylık tedaviye rağmen astım semptomlarında kontrol sağlanmayan olgularda bir üst basamağa çıkılır. Basamak çıkılmadan önce, kontrolü güçleştiren etkenlerin (tedaviye uyumsuzluk, tetikleyiciler, obezite, GÖR, rinit, sinüzit gibi komorbiditeler) olup olmadığı gözden geçirilmeli ve varsa düzeltilmelidir.

Tedaviye yanıtın izlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi: Hastanın hem kontrol altına alınması hem de mevcut kontrol halinin devamlılığı açısından hasta yakın takip edilmelidir. Astım hastalarının semptomları üzerinde kontrol sağlanana kadar hasta 4 haftada bir, sonrasında her 3 ayda bir değerlendirilir. Eğer takip sırasında astım atak meydana gelirse 1 hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir [43].

Basamak çıkma: Astım semptomları kontrol altına alınamayan ve astım atak için risk faktörü bulunduran hastalarda tedavide bir basamak çıkılır (Tablo 2,3,4). Basamak çıkmak için 3 farklı yol izlenebilir:

1. **Uzun süreli basamak çıkma (en az 2-3 ay):** Verilen tedaviye uyumu iyi olup, tetikleyiciler ve komorbiditeler düzeltilmiş olmasına rağmen kontrol sağlanamayan hastalarda en az 2-3 aylık dönem içerisinde bir üst basamağa geçilir. Eğer kontrol sağlanamazsa bir önceki basamağa dönüp farklı tedavi yöntemleri denenir.
2. **Kısa süreli basamak çıkma (1-2 hafta):** Üst solunum yolu enfeksiyonu veya alerjen teması sonrası kontrol kaybı yaşanan hastalarda uygulanır. 1-2 hafta boyunca İKS dozu artırılır.
3. **Günlük ayarlamalar:** Budesonid / formoterol ya da beklametazon / formoterol kombinasyonu ile tedavi altında olan hastalarda, semptomlarda değişikliklere göre bu kombinasyonların dozunun arttırılmadan günlük kullanım sıklığının arttırılarak uygulandığı basamak artırma tedavisidir.

Basamak inme: En az 3 ay süre ile astım semptomları kontrol altında bulunan hastalarda bir basamak aşağı inilir (Tablo 2,3,4). Buradaki amaç, astım kontrolünü sağlayan ve alevlenmeleri önleyen minimum dozu bulmaktır. Basamak inme ile hasta ilaç olası yan etkilerden ve fazla tedavi maliyetlerinden de korunmuş olur. Basamak inmek kişiye göre karar verilmeli, kullanmakta olduğu ilaçlar ve risk faktörlerinin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bir alt tedavi basamağına inilen hastalar mutlaka atak riski açısından yakın takip edilmelidir [43].

Tablo 2: 5 yaş altı çocuklarda astım tedavisi

	1. basamak	2. basamak	3. basamak	4. basamak
Kontrol edici		Günlük düşük doz İKS	Düşük doz İKS X2	Düşük doz İKS X2 'ye devam Uzmanı sevk
		LTRA veya intermittant İKS	Düşük doz İKS+LTRA Uzmanı sevk düşün	Düşük doz İKS x2 +LTRA İKS sıklığını arttır veya intermittant İKS ekle
Kurtarıcı	Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör			

Tablo 3 : 6-11 yaş arası çocuklarda astım tedavisi

	1. basamak	2. basamak	3. basamak	4. basamak	5.basamak
Kontrol edici		Günlük düşük doz İKS	Düşük doz İKS+ UEBA veya Orta doz İKS	Orta doz İKS+UEBA Uzmanı yönlendir	Fenotipik değerlendirme için yönlendirme +anti-IgE
	Gerektiğinde KEBA+İKS veya günlük düşük doz İKS	LTRA veya gerektiğinde KEBA ve yanında düşük doz İKS	Düşük doz İKS+LTRA	Yüksek doz İKS-UEBA + tiotropium + LTRA	+anti IL-5, +düşük doz OKS (yan etkileri düşün)
Kurtarıcı	Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör				

Tablo 4 : 12 yaş üstü çocuklarda astım tedavisi

	1. basamak	2. basamak	3. basamak	4. basamak	5.basamak
Kontrol edici	Gerektiğinde düşük doz İKS+UEBA	Günlük düşük doz İKS veya gerektiğinde düşük doz İKS+UEBA	Düşük doz İKS+UEBA	Orta doz İKS+UEBA	Yüksek doz İKS+UEBA Fenotipik değerlendirme +tiotropium +anti IL-4R, +anti IL-5,5R, +anti-IgE
	KEBA alındığında düşük doz İKS	LTRA veya KEBA alındığında düşük doz İKS	Orta doz İKS veya düşük doz İKS+LTRA	Yüksek doz İKS + tiotropium + LTRA	Düşük doz OKS (yan etkileri düşün)
Kurtarıcı	Gerektiğinde İKS+UEBA				
	Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör				

2.2.11. Astım atak tedavisi

Astım atağı tanısı: Astım semptomlarında ve akciğer fonksiyonlarında meydana gelen akut veya subakut değişikliklerdir. Hastanın ekspiratuvar hava akımındaki değişiklikler PEF (Tepe akım hızı) ve FEV1 (Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü) ile ölçülebilir [43]. Bu ölçümler sayesinde akut astım atağı şiddeti semptomlara göre daha güvenilir değerlendirilir [43]. Şiddetli olan astım atağı, hayatı tehdit edecek boyutlara ulaşabileceğinden şiddetli astım atağı olan hastaların en kısa sürede acil servise başvuruları, sağlık personeli tarafından yakın izlem ve tedavisi gerektiren bir durumdur.

Astım atağının evde, birinci basamakta ve acilde tedavisi:

- 1. 5 yaş ve altı astım atak hastalarının evde tedavisi:** Her astımlı hastaya ve/veya ebeveynlerine, astım atağını tanıyabilmeleri, müdahale edebilmeleri, hangi durumlarda hastaneye başvurmaları gerektiğini

açıklayan yazılı astım eylem planı hazırlanmalıdır. Yazılı astım planı hastaların ya da ebeveynlerin astım atağını tanımasına, uygun ilaçları uygun dozlarda vermelerine, tıbbi bakıma ne zaman ve nasıl erişileceğine dair yardımcı olur.

- a. **Acil tıbbi yardım ihtiyacını gösteren işaretler:** Akut solunum sıkıntısı, inhale bronkodilatörlerle hastanın hızla rahatlamaması ve KEBA ihtiyacın sıklaşması acil tıbbi yardım ihtiyacı gerektiren durumlardır.
 - b. **Kısa etkili inhale beta-2 agonist uygulanması ve yanıtın değerlendirilmesi:** Astım atak tedavisinde evde ilk yapılması gereken, yüz maskeli aracı tüp ile 2 puf inhale KEBA uygulanmasıdır. Lüzum halinde 20 dakika arayla iki kez daha tekrarlanabilir. Tedavi sonrası yanıt gözlenmeli, ilk 2 saatte 6 puf 'tan fazla inhale KEBA ihtiyacı olan ya da 24 saat içinde şikayetlerinde düzelme olmayan hastalar acilen tıbbi yardım almalıdırlar.
 - c. **Ailenin kortikosteroid kullanımına karar vermesi:** Ailelerin astım alevlenmelerinin evde tedavisinde oral kortikosteroid (OKS) kullanmaya başlamasını destekleyen kanıtlar zayıftır [43]. Bununla birlikte viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenmiş hışıltısı olan çocuklarda epizodik yüksek doz OKS kullanımının astım alevlenmelerini azaltabilir [43]. Yüksek doz steroid kullanımı sırasında potansiyel yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
 - d. **Lökotrien reseptör antagonistleri:** Aralıklı viral hışıltısı olan 2-5 yaş arası çocuklarda kullanımının yarar sağladığına ait araştırmalar varsa da başka araştırmalarda yaşam kalitesi ve hastaneye yatış üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır.
2. **5 yaş ve altı astım atak hastalarına birinci basamak veya acilde yaklaşım veya başlangıç ilaç tedavisi:**
- a. **Atak şiddetinin değerlendirilmesi:** Hastanın kısa öyküsü alınırken vakit kaybetmeden tedavisine de başlanmalıdır. Hem atak şiddetinin değerlendirilmesi hem de verilecek tedavi düzeyini belirlemek için Pulmoner İndeks Skoru (Tablo 2: PİS) kullanılabilir.

Tablo 5: Pulmoner İndeks Skoru (PİS)

PARAMETRE	SKOR			
	0	1	2	3
Solunum sayısı (/dakika) (<6 yaş)	≤ 30	31- 45	46- 60	> 60
Solunum sayısı (/dakika) (≥ 6 yaş)	≤ 20	21- 35	36- 50	> 50
Hışiltı (wheezing)	Yok	Ekspiryum sonunda	Tüm ekspiryum boyunca	İnspiryum ve ekspiryumda
İnspiryum / ekspiryum oranı	2: 1	1: 1	1: 2	1: 3
Çekilme	Yok	+	++	+++
Satürasyon (%)	99 – 100	98- 96	93- 95	<93

b. Oksijen: Hipoksemik hastalara hedef oksijen satürasyonunu sağlayacak şekilde maske ya da nazal kanül yardımıyla oksijen verilmelidir. Hedef oksijen satürasyonu 12 yaş üstü çocuklarda %93-95 iken 6-11 yaş çocuklar için %94-98 dir. Hastanın stabil hale geldikten sonra oksijen tedavisinin sonlandırılması planlanmalıdır.

c. İn hale kısa etkili beta agonist: 5 yaş ve altı çocuklarda inhale KEBA ölçülü doz inhaler (ÖDİ) olarak yüz maskeli tüp aracılığıyla ya da nebulizatör ile verilir. Atağın şiddetli olması halinde nebulizatör tercih edilmelidir. Hafif ve orta ataklarda ÖDİ ile 2 puf (1 puf = 100 mcg KEBA) ağır ataklarda ise 6 puf uygulanmalıdır. Nebulizatör aracılığıyla uygulanacaksa 2,5 mg şeklinde uygulanmalıdır. İlk KEBA'ya yeterli yanıt alınamadığı durumlarda ilk 1 saat içinde 20 dakika arayla tekrarlanmalıdır [43]. Yeterli yanıt alınanlarda ise ek tedaviye gerek yoktur. Hasta 1 saat yakından takip edilmeli salbutamole zayıf yanıt oluşması, oksijen satürasyonunda düşme, solunum sayısında artma, ciddi astım lehine bulgu saptanması halinde tedaviye devam edilmelidir. Semptomlar 3-4 saat sonra tekrarlayacak olursa saat başı 2-3 puf salbutamol tedavisine geçilmeli ve 2mg /kg'dan prednizolon (2 yaş altında maksimum 20 mg, 2-5 yaş aralığında maksimum 30 mg) tedaviye eklenmelidir [43]. 3-4 saat içinde

10 puf salbutamole rağmen semptomları kontrol altına alınamayan olgular hastaneye yatırılmalı, 20 dk arayla 3 kez 6 puf KEBA tekrarlanmalı, tedaviye 160 mcg iprotropium bromid (veya nebulizer ile 250 mcg) eklenmelidir ve 1 saat içinde 20 dakika arayla tekrarlanmalıdır [43]. Ağır ataklarda ise ÖDİ ile 6 puff KEBA (nebulizer ile 2,5 mg) uygulanmalı ve 20 dk arayla tekrarlanmalıdır. Tedaviye prednizolon eklenmeli, ODİ ile 2 puf (1puf = 80 mcg nebulizer ile 250 mcg şeklinde ipratropium bromid uygulanmalıdır ve KEBA gibi 1 saat içinde 20 dk arayla tekrarlanmalıdır.

- d. Magnezyum sülfat:** Beş yaş ve altı çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik araştırması olmadığından dolayı kullanımı hala tartışmalıdır. Genellikle akut ağır astım ataklı çocuklarda, özellikle semptomları 6 saatten uzun süren hastalarda tedavin ilk saatinde nebulize salbutamol ve ipratropium tedavisine ek olarak nebulize magnezyum sülfat verilmesi düşünülebilir [43]. İntravenöz yavaş infüzyonla (20-60 dakika) 40-50 mg/kg doz (maksimum 2 gr) olacak şekilde tek seferlik magnezyum sülfat da kullanılmıştır [43].
- e. Ek tedavi:** Ek tedavi gereksinimi olduğu durumlarda İKS, OKS veya LTRA tedaviye eklenebilir. Ancak yapılan ek tedavilerin uzun vadeli yararının olmadığı gösterilmiştir.
- f. Kontrol edici tedaviye devam etmek:** Hastanın mevcut haliyle kullandığı kontrol edici tedavi varsa (İKS ve/veya LTRA) atak sırasında da devam edilmelidir.
- g. İnhal kortikosteroid:** Daha öncesinde İKS kullanımı olmayan çocuklara düşük dozun iki katı olacak şekilde İKS başlanıp birkaç hafta veya ay boyunca devam edilebilir. Bazı çalışmalarda 5-10 günlük yüksek doz İKS kullanımının (1600 mcg / gün dört dozda) OKS kullanımını azalttığı gösterilmiştir [43].
- h. Oral kortikosteroid:** Özellikle ağır astım ataklarda oral prednizolon (1-2 mg / kg /gün 2 yaş altında maksimum 20 mg; 2-5 yaş aralığında maksimum 30mg) şeklinde tedaviye eklenir ve 3-5 günlük kullanımı önerilmektedir [43]. Yapılan bir araştırmada acil serviste OKS kullanımının hastane

yatışını azalttığı ancak poliklinik ortamında verilen OKS'nin hastane yatışını azaltmadığı gösterilmiştir [43].

3. 6 yaş ve üstü çocuklarda birinci basamakta astım atak tedavisi:

- a. **İnhale kısa etkili beta agonist:** Hafif ve orta şiddetli astım alevlenmelerinde inhale KEBA kullanımı hava yolu daralmasının hızlı bir şekilde gerilemesinde etkili tedavi yoludur [43]. Atağın ilk saatinde 20 dakika arayla 4-10 puf uygulanmalıdır. Sonrasında gerekli KEBA dozu, 3-4 saatte bir 4-10 puf ile 1-2 saate bir 6-10 puf arasında değişen doz ve sıklıkta düzenlenir. Yapılan çalışmalarda ÖDİ veya nebulizer ile verilen KEBA tedavilerinin etkinlik açısından aralarında belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmalara şiddetli astım alevlenmeleri olan hastalar dahil edilmemiştir [43].
- b. **Oksijen:** Oksijen saturasyonunu %93-95 (6-11 yaş için hedef oksijen saturasyonu %94-98) aralığında tutmak için oksijen tedavisi, nabız oksimetresine göre artırılıp azaltılmalıdır. Kontrollü bir şekilde ayarlanmış oksijen tedavisinin yüksek akışlı %100 oksijen tedavisine göre daha iyi klinik sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur [43].
- c. **Sistemik kortikosteroidler:** Genel durumu kötüleşen, kliniğe başvurudan önce kurtarıcı ve kontrol edici ilaçlarının dozlarını artırmış ise hastalarda vakit kaybetmeden OKS tedavisi başlanmalıdır. 1-2 mg/kg/gün (erişkinler için maksimum 50 mg/gün, 6-11 yaş için maksimum 40 mg/gün) dozunda başlanmalı ve 5-7 gün arasında sürdürülmelidir [43].
- d. **Kontrol edici tedavi:** Kontrol edici ilaç kullanan hastalarda ilaç dozları artırılmalı ve 2-4 hafta bu şekilde kullanmaları sağlanmalıdır. Kontrol edici tedavi almayan hastalarda düzenli İKS tedavisi başlanmalıdır.

4. 6 yaş ve üstü çocuklarda acil serviste astım atak tedavisi:

- a. **Oksijen:** Nazal kanül veya maske yardımıyla oksijen verilerek arteriyel oksijen saturasyonun %93-95 (6-11 yaş arasında hedef saturasyon %94-98 aralığında tutulması hedeflenir. Şiddetli astım ataklarında nabız oksimetresi kullanılarak kontrollü düşük akışlı oksijen tedavisi, yüksek akışlı %100 oksijen tedavisine kıyasla daha iyi fizyolojik sonuçlara neden

olur [43]. Nabız oksimetresinin olmadığı durumlarda oksijen tedavisi uygulanmamalıdır.

- b. İn hale kısa etkili beta agonistler:** Akut astım şikayeti olan hastalara inhale KEBA sık sık uygulanmalıdır. Başlangıçta sürekli tedavi, hastaneye yatan hastalarda ise isteğe bağlı aralıklı tedavi uygulanmalıdır. Günümüzde intravenöz β_2 agonistin rutin kullanımını destekleyecek veri yoktur [43].
- c. Epinefrin:** Anafilaksi ve anjiödemle ilişkili astım ataklarda standart tedaviye ek olarak intramusküler epinefrin uygulanması gereklidir. Bunun dışında astım ataklarında epinefrin endike değildir.
- d. Sistemik kortikosteroidler:** Hafif astım alevlenmeleri dışında endikedir. Kullanımı halinde semptomların gerilemesini hızlandırır ve astım atakların tekrarlamasını engeller [43]. Astım atağın ilk bir saati içinde verilmelidir [43]. İV uygulama kadar etkili olması, ucuz ve daha az invazif olması nedeniyle oral yol tercih edilmelidir. Oral alımı olmayan, aşırı derecede takipneik olgularda iv yol tercih edilebilir. Klinik anlamda yararın görülebilmesi için en az 4 saat geçmesi gerekir. 3-5 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün dozunda uygulanması yeterli kabul edilmektedir.
- e. İn hale kortikosteroidler:** Sistemik kortikosteroid tedavisi almayan hastalarda ilk bir saatte verilen yüksek doz İKS tedavisi hastaneye yatma oranını azaltır [43]. Dozu ve kullanım süresi ile ilgili net bir bilgi yoktur. Ağır astım atağı geçiren hastalara taburculuklarında düzenli IKS içeren tedavi başlanmalıdır. Başlanan IKS sayesinde hastane yatışları ve astıma bağlı ölüm oranı belirgin şekilde azalır [43]. Tek başına KEBA tedavisi önerilmemektedir.
- f. İpratropium bromid:** Orta dereceli astım ataklı hastalarda KEBA ile beraber kullanıldığında, tekli KEBA tedavisine göre hastaneye yatışı azalttığı, iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir [43].
- g. Aminofilin ve teofilin:** Etkisinin zayıf olması ve ciddi yan etkileri nedeniyle nedeniyle astım atak tedavisinde intravenöz aminofilin ve teofilin kullanılmamalıdır [43]. Ciddi astım atağı olan yetişkin hastalarda tedaviye aminofilin eklenmesinin tekli KEBA tedavisi ile karşılaştırıldığında sonuçları etkilemediği gösterilmiştir [43].

- h. Magnezyum:** Astım alevlenmelerinde rutin iv magnezyum sülfat kullanımını önerilmez. Ciddi hipoksemisi olan, uygulanan tedaviye yanıt alınamayan, FEV1 değeri 1 saatlik tedavi sonrası %60'a ulaşmayan hastalarda tedaviye eklenmesi hastane yatışlarını azaltır [43].
- i. Helyum oksijen tedavisi:** Rutin tedavide helyum oksijen tedavisinin yeri yoktur ancak standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda denenebilir.
- j. İKS-UEBA kombinasyonları:** İKS-UEBA kombinasyonlarının tedavideki rolü hala belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir çalışmada prednizolon tedavisi alan hastalarda yüksek doz budesonid-formoterolün KEBA ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.
- k. Sedatifler:** Solunumu deprese edici etkilerinden dolayı anksiyolitik ve hipnotik ilaçların astım atak sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.
- l. Non-invazif ventilasyon (NİV):** Astım tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Uygulanan hastalar yakından takip edilmelidir. NIV ajite hastalara kesinlikle uygulanmamalı ve uygulamak içinde hastalar sedatize edilmemelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tipi

Çalışma tanımlayıcı kesitsel nitelikte prospektif bir çalışmadır.

3.2. Çalışma evreni

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji polikliğinde astım tanısıyla takip edilen ve Şubat 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında astım atağı ile başvuran 5 – 18 yaş aralığındaki çocuklar çalışmaya alındı.

Örneklem büyüklüğü Prior güç analizine göre eşleştirilmiş örneklerde her bir değişken için etki büyüklüğü 0.5, tip 1 hata 0,5 ve %95 güçte 44 olarak hesaplandı. Hastaların yazılı onamları alındıktan sonra demografik verileri ve hastalığa ilişkin bilgileri içeren tez anket formu dolduruldu. Atak tedavisi öncesinde 12 derivasyonlu EKG'leri "Cardiovit AT-102 plus" marka EKG cihazıyla çekildi. Hastaların uygun şekilde astım atağı tedavi edildi ve astım tedavi prensiplerine göre atak sonrası kronik astım tedavisi düzenlendi. Atak sonrasında birinci ayda kontrole geldiklerinde tekrar EKG çekildi. Atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG'lerinde kalp hızı, Pmax, Pmin, P dispersiyon, QTmax, QTmin, QT dispersiyon, QTcmax, QTcmin, QTc dispersiyon, Tp-emax, Tp-emin, Tp-e dispersiyon, Tp-emax / QTmax, Tp-emin / QTmin, Tp-emax / QTcmax, Tp-emin / QTcmin elektronik ortamda hesaplandı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak:

- Hastaların 5 – 18 yaş aralığında,
- En az 3 aydır astım tanısıyla çocuk alerji polikliniğinden takipli olması,
- Astım atağı ile başvurmuş olması,
- Bilinen kardiyak hastalık olmaması,
- Kalp ritmini etkileyen ilaç kullanımı olmaması,
- Tanı almış elektrolit bozukluğu ile giden başka bir hastalığının olmaması,
- Astım dışında bilinen başka kronik hastalığı olmaması,
- Çalışmayı kabul etmiş olması olarak belirlenirken,

Hastaların çalışmadan hariç tutma kriterleri olarak:

- Bilinen kardiyak hastalık olması,
- Kalp ritmini etkileyen ilaç kullanımı olması,

- Tanı almış elektrolit bozukluğu ile giden başka bir hastalığının olması,
- Astım dışında bilinen başka kronik hastalığı olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olması olarak planlandı.

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 26.0 istatistik paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 26.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans (%), ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum - maksimum) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılması için non parametrik testler kullanıldı. Bağımsız grupların verilerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U, aynı grubun verilerini karşılaştırmak için Wilcoxon testinden yararlanıldı. P değeri $<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 47 astımlı çocuk dahil edildi. Katılanların ortalama yaşları 8.79 ± 3.62 yıl olup %63.8'i (n=30) erkek ve %36.2'si (n=17) kızdı. Astım semptomlarının ortalama süresi 45.44 ± 33.17 ay, astım tanısıyla izlem süresi ortalama 28.14 ± 27.79 ay saptandı. Olguların %34.0'ında deri testi pozitifliği (n=16), %19.1'inde (n=9) da ek alerjik hastalık (alerjik rinit) varlığı ve %31.9'unda (n= 15) pasif sigara içiciliği gözlemlendi (Tablo 6). Hastaların %48.9'unda (n=23) atağa eşlik eden üst solunum yolu enfeksiyonu vardı.

Tablo 6: Hastalara ait demografik veriler

Parametreler	n= 47
Yaş (yıl) (ort $\pm$ SD)	8.79 ± 3.62
Cinsiyet (E/K)	30/17
Astım semptomların süresi (ay) (ort $\pm$ SD)	45.44 ± 33.17
Astım tanısıyla izlem süresi (ay) (ort $\pm$ SD)	28.14 ± 27.79
Alerjik ek hastalık varlığı n (%)	9 (19.1)
Deri testi pozitifliği n (%)	16 (34.0)
Pasif sigara içimi n (%)	15 (%31.9)

Hastaların atak sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG parametrelerinin ortalama, standart sapma (SD) değerleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7: Hastaların atak sırasındaki EKG parametreleri

Parametreler	(ort $\pm$ SD)
Kalp hızı (vuru/dk)	106.13 $\pm$ 23.82
Pmax süresi (ms)	84.51 $\pm$ 10.3
Pmin süresi (ms)	49.53 $\pm$ 11.14
P dispersiyonu (ms)	36.77 $\pm$ 8.96
QTmax süresi (ms)	323.49 $\pm$ 33.41
QTmin süresi (ms)	278.38 $\pm$ 35.11
QT dispersiyonu (ms)	45.36 $\pm$ 14.3
QTcmax süresi (ms)	423.43 $\pm$ 24.88
QTcmin süresi (ms)	363.55 $\pm$ 25.6
QTc dispersiyonu (ms)	59.66 $\pm$ 22.35
Tp-emax süresi (ms)	70.13 $\pm$ 10.37
Tp-emin süresi (ms)	39.83 $\pm$ 6.87
Tp-e dispersiyonu (ms)	30.21 $\pm$ 9.01
Tp-emax/QTmax oranı	0.21 $\pm$ 0.03
Tp-emin/QTmin oranı	0.14 $\pm$ 0.02
Tp-emax/QTcmax oranı	0.17 $\pm$ 0.09
Tp-emin/QTcmin oranı	0.11 $\pm$ 0.02

Olgular atak ağırlığına göre hafif ve orta/ağır atakta gelen hastalar olarak iki grupta değerlendirildi. Hafif ve orta/ağır ataklı hastaların atak sırasındaki EKG parametreleri karşılaştırıldığında Pmax süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8: Hafif ve orta/ağır ataklı hastaların atak sırasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hafif atak (ort $\pm$ SD)	Orta/ağır atak (ort $\pm$ SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	105.68 $\pm$ 23.47	107.31 $\pm$ 25.65	0.840
Pmax süresi (ms)	82.71 $\pm$ 10.77	89.23 $\pm$ 7.37	0.030
Pmin süresi (ms)	49.06 $\pm$ 12.03	50.77 $\pm$ 8.7	0.288
P dispersiyonu (ms)	36.12 $\pm$ 9.15	38.46 $\pm$ 8.56	0.382
QTmax süresi (ms)	321.65 $\pm$ 30.67	328.31 $\pm$ 40.7	0.793
QTmin süresi (ms)	277.18 $\pm$ 33.21	281.54 $\pm$ 40.97	0.953
QT dispersiyonu (ms)	44.82 $\pm$ 13.24	46.77 $\pm$ 17.31	0.943
QTcmax süresi (ms)	420.65 $\pm$ 25.82	430.69 $\pm$ 21.43	0.290
QTcmin süresi (ms)	361.62 $\pm$ 26.28	368.62 $\pm$ 23.97	0.425
QTc dispersiyonu (ms)	58.74 $\pm$ 21.28	62.08 $\pm$ 25.69	0.617
Tp-emax süresi (ms)	70.12 $\pm$ 11.49	70.15 $\pm$ 7.04	0.895
Tp-emin süresi (ms)	40.35 $\pm$ 7.58	38.46 $\pm$ 4.48	0.682
Tp-e dispersiyonu (ms)	29.65 $\pm$ 9.65	31.69 $\pm$ 7.2	0.500
Tp-emax/QTmax oranı	0.21 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.03	0.775
Tp-emin/QTmin oranı	0.14 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.02	0.568
Tp-emax/QTcmax oranı	0.16 $\pm$ 0.02	0.19 $\pm$ 0.17	0.686
Tp-emin/QTcmin oranı	0.11 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.03	0.739

Hastaların atak sırası ve sonrasındaki EKG parametreleri kıyaslandığında kalp hızı (vuru/dk), Pmax süresi ve QTcmax süresi arasında anlamlı fark varken diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Atak sırasındaki EKG (ort ± SD)	Atak sonrasındaki EKG (ort ± SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	106.13 ± 23.82	94.26 ± 18.71	0.009
Pmax süresi (ms)	84.51 ± 10.3	88.94 ± 9.59	0.034
Pmin süresi (ms)	49.53 ± 11.14	51.32 ± 10.19	0.419
P dispersiyonu (ms)	36.77 ± 8.96	37.62 ± 8.57	0.639
QTmax süresi (ms)	323.49 ± 33.41	333.19 ± 30.15	0.143
QTmin süresi (ms)	278.38 ± 35.11	287.91 ± 29.45	0.157
QT dispersiyonu (ms)	45.36 ± 14.3	45.28 ± 10.91	0.974
QTcmax süresi (ms)	423.43 ± 24.88	412.43 ± 23.08	0.029
QTcmin süresi (ms)	363.55 ± 25.6	356.00 ± 20.66	0.119
QTc dispersiyonu (ms)	59.66 ± 22.35	56.21 ± 14.84	0.381
Tp-emax süresi (ms)	70.13 ± 10.37	73.70 ± 11.33	0.114
Tp-emin süresi (ms)	39.83 ± 6.87	41.62 ± 6.65	0.204
Tp-e dispersiyonu (ms)	30.21 ± 9.01	32.09 ± 10.89	0.366
Tp-emax/QTmax oranı	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.558
Tp-emin/QTmin oranı	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.850
Tp-emax/QTcmax oranı	0.17 ± 0.09	0.17 ± 0.02	0.827
Tp-emin/QTcmin oranı	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.526

Hastaların atak sırasında son 24 saat içinde ilaç kullanımı sorgulandığında 14'ünün (%29,8) ilaç kullanmadığı, 26'sının (%55,3) inhale steroid, 13'ünün (%27,7) salbutamol ve 9'unun (%19,1) montelukast kullandığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların atak sırasında kullandıkları ilaçlar

İlaç kullanım durumu	n (%)
İlaç kullanmayanlar	14(29.8)
İnhale steroid	26(55.3)
Salbutamol	13(27.7)
Montelukast	9(19.1)

Atak sırasında inhale steroid kullanan ile kullanmayan hastaların EKG parametreleri Tablo 11’de verildi. İki grup arasında Tp-emax süresi, Tp-emin süresi, Tp-emin/QTmin oranı, Tp-emax/QTcmax oranı ve Tp-emin/QTcmin oranı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer değişkenlerde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Atak sırasında inhale steroid kullanan ve kullanmayan hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	İnhale steroid kullanan (ort ± SD)	İnhale steroid kullanmayan (ort ± SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	102.31 ± 24.01	110.86 ± 23.27	0.171
Pmax süresi (ms)	85.38 ± 9.85	83.43 ± 10.97	0.689
Pmin süresi (ms)	49.85 ± 8.99	49.14 ± 13.57	0.379
P dispersiyonu (ms)	35.54 ± 9.42	38.29 ± 8.35	0.451
QTmax süresi (ms)	329.38 ± 36.88	316.19 ± 27.66	0.214
QTmin süresi (ms)	282.15 ± 38.7	273.71 ± 30.37	0.563
QT dispersiyonu (ms)	47.23 ± 14.83	43.05 ± 13.61	0.263
QTcmax süresi (ms)	422.46 ± 25.81	424.62 ± 24.25	0.797
QTcmin süresi (ms)	361.15 ± 27.6	366.52 ± 23.21	0.460
QTc dispersiyonu (ms)	61.31 ± 22.39	57.62 ± 22.68	0.363
Tp-emax süresi (ms)	73.54 ± 9.6	65.90 ± 9.92	0.016
Tp-emin süresi (ms)	42.31 ± 7.68	36.76 ± 4.12	0.002
Tp-e dispersiyonu (ms)	31.08 ± 8.33	29.14 ± 9.89	0.551
Tp-emax/QTmax oranı	0.22 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.097
Tp-emin/QTmin oranı	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.031
Tp-emax/QTcmax oranı	0.19 ± 0.12	0.15 ± 0.02	0.043
Tp-emin/QTcmin oranı	0.12 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.002

Atak sırasında son 24 saatinde salbutamol kullananlar ile kullanmayanların EKG parametreleri Tablo 12’de verildi. İki grubun EKG parametreleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 12: Son 24 saatte salbutamol kullanan ve kullanmayan hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Salbutamol kullanan (ort ± SD)	Salbutamol kullanmayan (ort ± SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	111.85 ± 20.07	103.94 ± 25.03	0.314
Pmax süresi (ms)	83.38 ± 7.08	84.94 ± 11.35	0.648
Pmin süresi (ms)	47.69 ± 9.01	50.24 ± 11.9	0.490
P dispersiyonu (ms)	35.69 ± 7.73	37.18 ± 9.47	0.617
QTmax süresi (ms)	310.7 ± 20.29	328.35 ± 36.3	0.107
QTmin süresi (ms)	267.69 ± 20.75	282.47 ± 38.73	0.200
QT dispersiyonu (ms)	43.08 ± 16.26	46.24 ± 13.65	0.504
QTcmax süresi (ms)	421.31 ± 27.01	424.24 ± 24.39	0.722
QTcmin süresi (ms)	362.46 ± 23.06	363.97 ± 26.82	0.859
QTc dispersiyonu (ms)	58.85 ± 25.2	59.97 ± 21.56	0.879
Tp-emax süresi (ms)	68.92 ± 9.11	70.59 ± 10.91	0.628
Tp-emin süresi (ms)	38.46 ± 3.84	40.35 ± 7.71	0.405
Tp-e dispersiyonu (ms)	30.46 ± 7.75	30.12 ± 9.55	0.908
Tp-emax/QTmax oranı	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.502
Tp-emin/QTmin oranı	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.987
Tp-emax/QTcmax oranı	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.10	0.605
Tp-emin/QTcmin oranı	0.10 ± 0.01	0.11 ± 0.03	0.258

Atak sırasında son 24 saatte montelukast kullanan ile kullanmayan hastaların EKG parametreleri Tablo 13’de verildi. İki grubun EKG parametreleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 13: Son 24 saatte montelukast kullanan ve kullanmayan hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Montelukast kullanan (ort ± SD)	Montelukast kullanmayan (ort ± SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	101.56 ± 20.4	107.21 ± 24.68	0.528
Pmax süresi (ms)	79.56 ± 7.86	85.68 ± 10.54	0.109
Pmin süresi (ms)	48.00 ± 7.48	49.89 ± 11.90	0.652
P dispersiyonu (ms)	31.56 ± 6.46	38.00 ± 9.10	0.052
QTmax süresi (ms)	333.33 ± 39.14	321.16 ± 32.05	0.331
QTmin süresi (ms)	288.44 ± 44.2	276.00 ± 32.86	0.345
QT dispersiyonu (ms)	44.89 ± 15.07	45.47 ± 14.33	0.914
QTcmax süresi (ms)	427.22 ± 12.82	422.53 ± 27.01	0.616
QTcmin süresi (ms)	368.44 ± 24.73	362.39 ± 25.99	0.530
QTc dispersiyonu (ms)	58.78 ± 23.16	59.87 ± 22.46	0.897
Tp-emax süresi (ms)	72.00 ± 12.64	69.68 ± 9.91	0.553
Tp-emin süresi (ms)	42.67 ± 4.47	39.16 ± 7.21	0.171
Tp-e dispersiyonu (ms)	29.33 ± 13.26	30.42 ± 7.92	0.749
Tp-emax/QTmax oranı	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.888
Tp-emin/QTmin oranı	0.15 ± 0.02	0.1 ± 0.02	0.448
Tp-emax/QTcmax oranı	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.10	0.796
Tp-emin/QTcmin oranı	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.757

Atak ağırlığı hafif olan olguların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametreleri karşılaştırıldığında kalp hızı, Pmax süresi değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken diğer değişkenlerde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Hafif atakta gelen hastalarda atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta sayısı N:34

Parametreler	Atak sırasındaki EKG (ort $\pm$ SD)	Atak sonrasındaki EKG (ort $\pm$ SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	105.68 $\pm$ 23.47	94.76 $\pm$ 18.05	0.035
Pmax süresi (ms)	82.71 $\pm$ 10.77	87.65 $\pm$ 9.15	0.046
Pmin süresi (ms)	49.06 $\pm$ 12.03	50.00 $\pm$ 10.24	0.730
P dispersiyonu (ms)	36.12 $\pm$ 9.15	37.65 $\pm$ 8.86	0.487
QTmax süresi (ms)	321.65 $\pm$ 30.67	331.18 $\pm$ 30.15	0.201
QTmin süresi (ms)	277.18 $\pm$ 33.21	286.35 $\pm$ 30.48	0.239
QT dispersiyonu (ms)	44.82 $\pm$ 13.24	44.82 $\pm$ 10.86	1.000
QTcmax süresi (ms)	420.65 $\pm$ 25.82	411.38 $\pm$ 21.48	0.113
QTcmin süresi (ms)	361.62 $\pm$ 26.28	355.21 $\pm$ 20.29	0.264
QTc dispersiyonu (ms)	58.74 $\pm$ 21.28	56.18 $\pm$ 15.28	0.571
Tp-emax süresi (ms)	70.12 $\pm$ 11.49	71.53 $\pm$ 10.22	0.594
Tp-emin süresi (ms)	40.35 $\pm$ 7.58	42.12 $\pm$ 7.1	0.328
Tp-e dispersiyonu (ms)	29.65 $\pm$ 9.65	29.41 $\pm$ 9.38	0.919
Tp-emax/QTmax oranı	0.21 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.02	0.801
Tp-emin/QTmin oranı	0.14 $\pm$ 0.02	0.14 $\pm$ 0.02	0.861
Tp-emax/QTcmax oranı	0.16 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.02	0.322
Tp-emin/QTcmin oranı	0.11 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01	0.206

Orta-ağır atak ile gelen hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametreleri karşılaştırıldığında Tp-emax süresi değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken, diğer değişkenlerde anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15: Orta-ağır atakta gelen hastalarda atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta sayısı N:13

Parametreler	Atak sırasındaki EKG (ort ± SD)	Atak sonrasındaki EKG (ort ± SD)	p değeri
Kalp hızı (vuru/dk)	107.31 ± 25.65	92.92 ± 21.05	0.131
Pmax süresi (ms)	89.23 ± 7.37	92.31 ± 10.25	0.389
Pmin süresi (ms)	50.77 ± 8.70	54.77 ± 9.57	0.276
P dispersiyonu (ms)	38.46 ± 8.56	37.54 ± 8.08	0.780
QTmax süresi (ms)	328.31 ± 40.7	338.46 ± 30.7	0.480
QTmin süresi (ms)	281.54 ± 40.97	292.00 ± 27.32	0.451
QT dispersiyonu (ms)	46.77 ± 17.31	46.46 ± 11.37	0.958
QTcmax süresi (ms)	430.69 ± 21.43	415.15 ± 27.58	0.122
QTcmin süresi (ms)	368.62 ± 23.97	358.08 ± 22.29	0.257
QTc dispersiyonu (ms)	62.08 ± 25.69	56.31 ± 14.22	0.486
Tp-emax süresi (ms)	70.15 ± 7.04	79.38 ± 12.52	0.029
Tp-emin süresi (ms)	38.46 ± 4.48	40.31 ± 5.02	0.333
Tp-e dispersiyonu (ms)	31.69 ± 7.2	39.08 ± 11.79	0.066
Tp-emax/QTmax oranı	0.21 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.187
Tp-emin/QTmin oranı	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.942
Tp-emax/QTcmax oranı	0.19 ± 0.17	0.19 ± 0.02	0.909
Tp-emin/QTcmin oranı	0.11 ± 0.03	0.11 ± 0.01	0.643

5. TARTIŞMA

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ve bronkospazm ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklarından biri olmaya devam etmektedir [33,34]. Görülme sıklığı yüzde 1 ila 18 arasında değişmekle birlikte bu oran giderek artmaktadır.

Astıma bağlı kardiyovasküler hastalık gelişimi hem pediatrik hem de erişkin yaş grubunda araştırılan konulardan biridir. Astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonlar kronik hipoksi, oksidatif stres, kronik inflamasyon, bronkokonstrüksiyon ve parasempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı etkilenebilmektedir [82]. Kronik inflamasyon sürecinde salınan sitokinlerin miyokard fonksiyonunu deprese edici etkileri vardır. Ayrıca hastalığın seyrinde pulmoner vasküler direnç artmakta ve buna ikincil sağ ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozuklukları gelişebilmektedir [83-85]. Hastalığın ilerleyen seyrinde sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu da eklenebilmektedir. Astımda kronik inflamasyona bağlı açığa çıkan oksijen radikalleri endotelial hasara neden olmakta, ateroskleroza ve miyokard infarktüsüne (MI) zemin hazırlamaktadır [86-89].

Astımlı hastalar, özellikle tedavide QT mesafesini uzatan ilaç kullanımı durumlarında aritmi açısından risk altındadırlar. Dahası astımlı hastalar, ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm ile karakterize uzun QT sendromu (LQTS) ile birlikte olabilir. Astımlı hastalarda aritmi patogenezi tam aydınlatılamasa da yapılan çalışmalarda aritmi riskinin arttığı gösterilmiştir [2,90]. Bu alanda yapılan yayınların çoğunluğu erişkin hastalara ait olmakla birlikte kısıtlı sayıda pediatrik çalışmalarda mevcuttur. Sinüs taşikardisi, prematür atrial ve ventriküler atımlar, supraventriküler ve ventriküler taşikardiler astımlı hastalarda görülen aritmilerdir [91]. Bu aritmiler astımlı hastalarda meydana gelen kardiyak hemodinamik değişiklikler ve kronik inflamasyonun atriyum ve ventrikül miyokardı üzerine olan olumsuz etkileri yanında akut atak ve idame tedavi sırasında kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle sinüs taşikardisi hem astım atağına bağlı hem de verilen β_2 mimetik ilaçların etkisine bağlı ortaya çıkan en sık taşikardi nedenidir. Astımda atriyal aritmilerden en sık görülenlerinden biri atriyal fibrilasyondur. Son yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda AF görülme sıklığının sağlıklı kişilere göre arttığı gösterilmiştir. Her

ikisinin patogenezinde ortak inflamatuvar yolların ve kronik inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir [92-94]. Astım QT zamanında uzamaya yol açarak ventriküler aritmiye yol açabilir. Birçok çalışmada bu durumun özellikle $\beta 2$ mimetik ilaç kullanımıyla birlikte olduğu belirtilmiştir [95-101]. Astım tedavisinde kullanılan ilaçların da kardiyak fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri vardır. Astım tedavisinde kullanılan $\beta 2$ mimetikler sempatik tonusta artışa neden olurlar. Bu sempatik tonustaki artış kalp üzerinde pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkilerle meydana getirerek sinüs taşikardisine yol açmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda diyastolik hipotansiyon ve miyokard iskemisine yol açtığı belirtilmiştir [102-105]. Ortak yan etkileri sıklıkla sinüs taşikardisi olmakla birlikte ventriküler ve atriyal aritmilere yol açtıkları da yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [106-109]

Astım tedavisinde kullanılan medikal ajanlardan biride kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlerin kardiyovasküler yan etkilerinin daha çok erişkin yaş grubunda ortaya çıktığı bildirilmiş olsa da pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda da kardiyovasküler yan etkileri ortaya konulmuştur [109-112]. Bunlar çoğunlukla; sinüs bradikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler olmakla birlikte nadir olgularda ani kardiyak arrest ve ölüme varan ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. Aritmilerin çoğunlukla steroidlerin yüksek doz ve infüzyonlarında meydana geldiği belirtilmiştir [113,114]. Tvede ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iv yüksek doz metilprednizolon verdikleri beş hastadan dördünde bradikardi saptadıklarını belirtmişlerdir [112,115]. Yine yapılan başka bir çalışmada IV yüksek doz steroid tedavisi olan juvenil dermatomiyozitli hastalarda bradikardi görüldüğü ve bradikardinin sekiz güne kadar uzadığı gösterilmiştir. Meydana gelen bu bradikardinin steroid tedavisi sırasında meydana gelen volüm yükü artışına sekonder salınan natriüretik peptidlere bağlanmıştır. Bunun yanında, düşük doz steroid uygulamalarında birtakım aritmileri tetikleyebileceği gösterilmiştir [112,116]. IV ve OKS'lerin aritmik yan etkileri ile ilgili çalışmalara kıyasla İKS'lerin aritmik yan etkileri ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve pediatrik yaş grubunda çalışma literatürde gözlenmemiştir [117]. Ancak steroid tedavisi ile aritmi gelişimi arasındaki fizyopatoloji net olarak ortaya konulamamıştır. Aritmilerin, steroidlerin miyokard hücrelerinin uyarılma eşiğini değiştirmeleri ve miyokard hücresinde meydana getirdiği elektrolit dengesizlikleri sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.

Astımda kardiyovasküler etkilenmenin iki nedeni vardır; birincisi kronik inflamasyon zemininde gelişen ateroskleroz, ikincisi ise akciğer – kalp arasındaki dengenin bozularak ortaya çıkan hipoksiye bağlı kardiyak fonksiyonların bozulmasıdır. Astım seyrinde pulmoner damarlarda direnç artışına bağlı sağ ventrikülde disfonksiyon gelişmekte ve oluşan bu disfonksiyona bağlı sağ atriyumda birtakım değişiklikleri meydana getirir. Özellikle meydana sağ atriyal genişlemeye bağlı kalbin elektrofizyolojik yapısı değişir. Bu nedenle astımlı çocuklarda sinüs bradikardisi ve sağ dal bloğu nadir değildir [118]. Hastaların astım astım atağı sırasında aldıkları KEBA (salbutamol) sempatik deşarjı artırarak pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkiler meydana getirmektedir. Meydana gelen bu değişiklikler kalp hızını artırmakta ve sinüs taşikardisine yol açmaktadır. Sinüs taşikardisi $\beta 2$ reseptör agonist ilaçların en sık rastlanan ortak yan etkisidir. [119]. Yapılan çalışmalarda kalp hızı artışına bağlı olarak RR aralıklarının daraldığı ventriküler aritmilere eğilimin arttığı gösterilmiştir. Jain ve arkadaşlarının ciddi astım atak sırasında başvuran 60 astımlı çocukta yaptığı prospektif araştırmada astımlı hastalarda $\beta 2$ adrenerjik tedavi sonrası kalp hızında anlamlı artış saptanmıştır [120]. Miyamoto ve arkadaşlarının rutin astım tedavisi dışında başka tedavi almayan 137 orta astımlı hastada yapılan çalışmada ise kalp hızlarında anlamlı değişiklik saptanmadığı belirtilmiştir [121]. Bizim çalışmamızda atak sırasında ve sonrasında kalp hızları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu halde atak sırasında son yirmi dört saat içinde salbutamol tedavisi alan hastalar ile salbutamol almayan hastaların kalp hızları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak yapılan birçok çalışmada kısa etkili $\beta 2$ mimetik kullanımının kalp hızını artırdığı aritmilere özellikle supraventriküler taşikardi ve daha nadir ventriküler aritmiler olmak üzere zemin hazırladığı belirtilmiştir. Bu nedenle salbutamol kullanımı sırasında olası kardiyak etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

P dalga dispersiyonu çekilen standart 12 derivasyonlu EKG’de en uzun P dalga süresi (Pmax) ile en kısa P dalga süresi arasındaki farkın (Pmin) hesaplanmasıyla ortaya çıkan parametredir [122]. Pmax ve PWD sinoatriyal düğümünden kaynaklanan uyarıların sağ ve sol atriyum miyokardı arasında homojen yayılıp yayılmadığını değerlendirmek için kullanılan parametrelerdir. Bu iki parametredeki artışlar yüksek atriyal aritmi gelişme riski ile yakından ilişkilidir [123,124]. KOAH, konjenital kalp

hastalıkları, elektrolit dengesizlikleri ve atriyal dilatasyon P dalga dispersiyonunda artışa ve atriyal fibrilasyona zemin hazırlamaktadır. Chan ve arkadaşları tarafınca yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada 18 yaş üstü hastalarda astıma eşlik eden komorbid hastalıklar durumunda yeni başlangıçlı AF gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir [117]. Yine erişkinlerde yapılan başka bir araştırmada astımlı hastalar astım hastalığı olmayan ve mevcut $\beta 2$ mimetik tedavi almayanlar ile karşılaştırıldığında astımlı grupta taşikardi ve prematür ventriküler kasılmaların daha fazla olduğu görülmüştür. [125]. Yapılan son yayınlarda IL-6 reseptör geninde varyasyon olduğu bildirilmiş, IL-6'daki artışların AF ve astım riskinde artışa yol açtığı belirtilmiş, inflamasyonun bu iki majör hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmüştür [126,127]. Çocuklarda P dalga değişiklikleri ve astım arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, Yücel ve arkadaşları astımlı çocuk hastalarda Pmax süresi anlamlı yüksek saptamakla birlikte PWD süreleri açısından astımlı olanlar ile olmayanlar arasında herhangi bir fark saptamamışlar ancak PWD ile astımlı hastaların yaş ve ağırlıkları arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır [128]. Astım tedavisinde kullanılan medikasyonlar AF riskini artırabileceği düşünülmektedir. Cornelis ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptığı araştırmada astım tedavisinde kullanılan yüksek doz kortikosteroidlerin AF riskini artırdığı belirtilmiştir. Literatüre baktığımızda bu anlamda çocuk astımlı hastalarda alınan medikasyona bağlı AF gelişim riski ile ilgili çalışmaya rastlayamadık. Bizim çalışmamızda inhale steroid kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında Pmax ve PWD süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak hafif ve orta-ağır ataklı hastaların atak sırasındaki Pmax süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu iki grup arasında Pmax sürelerinde anlamlı fark olmasına karşın PWD sürelerinde anlamlı fark saptanamadı ancak orta-ağır astımlı hastalarda ortalama PWD değerlerinin atak sırasında hafif astımlılara oranla daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum pediatrik yaş grubunda yapılmış olması, hasta sayısının kısıtlı olması ve hastalık süresinin kısa olması ile birlikte sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapılmamış olması nedeniyle P dispersiyonunda bir fark saptanmadığı düşünüldü. Bu açıdan uzun dönem ve karşılaştırmalı izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

QT aralığı ventrikül miyokard hücrelerinin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen sürelerin toplamı ile elde edilen parametredir. Esas olarak ventrikül repolarizasyonu yansıtır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafeyi içerir. İlaç kullanımı, elektrolit bozuklukları, yapısal kalp hastalıkları ve otonomik tonustaki değişiklikler QT aralığının uzunluğuna etki eden faktörlerden bir kaçıdır. QT aralığı kalp hızına göre değişkenlik gösterip; kalp hızının arttığı durumlarda kısalmakta, kalp hızının azaldığı durumlarda uzamaktadır. Bu nedenle QT aralığının düzeltilmiş değerleri kullanımı klinik pratikte daha çok tercih edilir ve daha güvenilir sonuçlar edilir. Çekilen 12 derivasyonlu EKG'de en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki farkın hesaplanmasıyla QT dispersiyonu bulunur. QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonun heterojenitesini yansıtan non-invaziv bir parametredir. Yapılan çalışmalarda artmış QT dispersiyonunun ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Ventriküler aritmi riskini kolay ve non-invaziv yolla ortaya koyması QT dispersiyonunun en önemli avantajıdır. QT dispersiyonundaki artışlar miyokard repolarizasyon homojenitesinin bozulduğunu, heterojenitenin arttığını yansıttığından dolayı çeşitli kardiyak patolojilerde ciddi ventriküler aritmi riskini belirlemede kullanılmıştır. Aynı şekilde maksimum QTc ile minimum QTc süreleri arasındaki farkın hesaplanması ile elde edilen QTc dispersiyonu da ventrikül repolarizasyon heterojenitesini yansıtır ve ventriküler disritmi riskini belirlemede kullanılır. Miyokardit, kardiyomiyopati, miyokard enfarktüsü ve ilaç (antihistaminikler, psikostimülan ilaçlar, antiaritmikler vb.) kullanımı ventriküler disritmilere ve ani ölümlere neden olmaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalar astımlı hastalarda kalp hızında artışın yanı sıra ventriküler aritmilerin özellikle ventriküler prematüre atımların astımlı olmayanlara göre daha fazla görüldüğünü göstermiştir [125].

Çocukluk çağında astımın ventriküler aritmi riski üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Parlar - Chun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaneye yatan ve yatış anında EKG'si olan 65 ağır astımlı çocuk hastanın 6'sında ritm bozukluğu saptandığı ve bunların 2'sinin supraventriküler taşikardi 2 sinin ise irregüler ritim ve diğer ikisinin prematür ventriküler atım olduğu belirtilmiştir [129]. Aynı çalışmada meydana gelen bu aritmilerin β_2 agonist tedavisi altında olduğu belirtilmiştir. Çocuklarda yapılan sağlık sistemi veri tabanına dayanan retrospektif başka bir araştırmada astım

sırasında $\beta 2$ agonist kullanımının aritmi riskini artırdığı belirtilmiş ve $\beta 2$ agonist kullanımına bağlı QT de uzama, ventriküler ve atriyal aritmi, prematür ventriküler ve atriyal atım riskinde artış olduğu saptanmıştır [130]. Ancak tek başına astımın çocuk hastalarda ventriküler aritmi üzerine etkisi hakkında çalışma yoktur. Erişkinlerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada salbutamol tedavisi alan 886 hastanın 5'inde aritmi saptandığı bunların 4'ünün prematür ventriküler atım olduğu saptanmıştır [131]. Warnier ve arkadaşlarının astım tanılı 158 erişkin hastanın 6303 astım tanısı olmayan hastalarla karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmada ise astımlı grupta ventriküler taşikardi ve prematür ventriküler atımlara daha sık rastlandığı belirtilmiştir. Ancak QTc süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. [117]. Astımın rutin tedavisinde kullanılan steroidlerin kardiyak aritmilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Kullanılan steroidler miyokard repolarizasyon homojenitesini bozarak ventriküler aritmilere yol açmaktadır. Maior ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz steroid kullanımının QT dispersiyonu ile QTc dispersiyonunu artırdığı gösterilmiştir [132,133]. Astımın ventriküler aritmileri artırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra bu çalışmalara zıt olarak astım ile ventriküler aritmiler arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [134,135]. Bizim çalışmamız da atak sırasında ve atak sonrası hastalarda QT, QTc, QT dispersiyon ve QTc dispersiyon süreleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca $\beta 2$ mimetik (salbutamol) kullananlarda kullanmayanlara göre QT, QTc, QT dispersiyon ve QTc dispersiyon süreleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunamadı. Ancak, özellikle bizim çalışmamızdaki yaş grubun astım tanı süresi ve astım ilaçlarının (özellikle $\beta 2$ mimetik ve İKS'ler) kullanım süresini göz önüne aldığımızda bu konuda daha fazla sayıda hasta ile uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca, bu hasta grubunda olası atriyal ve ventriküler aritmiler çekilen anlık EKG'ye yansımaya bileceğinden astımlı hastaların takipleri sırasında en azından yıllık veya şikayetlerine göre daha sık olarak 24 saatlik EKG Holter ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölümlerin önemli bir nedeni olup genellikle bu vakaların büyük çoğunluğunda öncesinde herhangi bir bulgu vermemektedir. Ventriküler aritmileri ve ani kardiyak ölümleri önceden belirleyebilmek için bir takım elektrokardiyografik belirteçler ortaya konmuştur. Bunlardan QT ve QTc intervali ile

QT ve QTc dispersiyonları daha önce yapılan çalışmalar ile ayrıntılı bir şekilde çalışılmıştır [136]. Ventriküler aritmilere eğilimi gösteren parametrelerden bir diğeri de Tp-e aralığıdır. Tp-e aralığı; T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü nokta arasındaki mesafe olarak tanımlanır. QT dispersiyonunda olduğu gibi maksimum Tp-e mesafesinden minimum Tp-e aralığının çıkarılmasıyla elde edilen Tp-e dispersiyonu, Tp-e intervali yanında ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımı hakkında bilgi verir. Ventriküler repolarizasyon farklılıkları hakkında bilgi veren diğer belirteçler Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarıdır [137]. Tp-e süresi, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranlarıyla birlikte ventriküler aritminojenezin göstergeleri olarak klinik pratikte kullanımı mevcuttur [138,139]. Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları kalp hızından etkilenmediğinden dolayı QTc ve QT dispersiyonuna göre daha doğru ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Ventriküler repolarizasyonu bozan mitral valv prolapsusu, koroner arter hastalıkları, miyokard iskemisi, yapısal kardiyak hastalıklar, hipertrofik kardimiyopati, Brugada sendromu, uzun QT sendromu ve diğer kanallopatilerde bu üç parametrede değişiklikler meydana gelmekte, aritmi ve ani kardiyak ölüm riski artmaktadır. Tp-e aralığının sağlıklı çocuklardaki normal değer aralığı ile ilgili sınırlı yayın vardır. Sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada beş ila on yaş arasında olan çocuklarda ortalama 71 ± 8.1 ms 10 yaş üstü çocuklarda ise ortalama 76 ± 8.4 ms olarak bulunmuştur [140]. Aynı çalışmada belirtilen bu iki grupta (5-10 yaş aralığındaki çocuklar, 10 yaş üstü çocuklar) Tp-e / QT oranı 0.21 ± 0.02 olarak saptanmıştır.

Astım atak sırasında kullanılan $\beta 2$ mimetiklerin taşikardi ve taşiaritmilere yol açtığı birçok yayında belirtilmiştir. Ancak hem salbutamolün hem de astımın Tp-e aralığına, Tp-e dispersiyonuna, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarına olan etkisi ile ilgili herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu çalışma, astımlı çocuklarda ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımının heterojenitesini gösteren Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranının çalışıldığı ilk çalışmadır. Astım tedavisi sırasında kullanılan steroidler de Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ile Tp-e/QTc oranını artırdığı bilinmektedir. Yapılan yayınlarda bunun nedeninin kronik steroid kullanımına gelişen miyokard hipertrofisi olduğu belirtilmiştir. Kalpte meydana gelen bu patolojik hipertrofi kardiyomiyositlerde elektrofizyolojik değişiklikler meydana getirmekte ve ventriküler taşiaritmilere zemin hazırlamaktadır [141]. Yaptığımız çalışmada atak sırası ve sonrası

Tp-e, Tp-e/QT oranı, Tp-e/QTc oranı değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Hastalar hafif ve orta -ağır olarak iki gruba ayrıldığında bu iki grup arasında da bu değerlerde belirgin değişiklik izlenmedi. Salbutamol alanlar incelendiğinde bu üç parametrede belirgin fark görülmezken, inhale steroid alanlarda Tp-emax, Tp-emin, Tp-e max/QTcmax oranı, Tp-emin/QTmin oranı, Tp-emin/QTcmin oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Astım atak öncesi ve sonrası bu parametrelerde istatistiksel bir fark olmaması bizim hasta sayımızın çok fazla olmaması ve kısa izlem süresi ile ilgili olabilir. Yine şaşırtıcı şekilde inhale β 2 mimetiklerin bu parametrelere olan etkisi incelendiğinde herhangi bir fark saptanmadı. Ancak inhale steroid kullanan hastalarda bu parametrelerin anlamlı olarak daha yüksek bulunması daha önce yapılan bazı çalışmalar ile uyumlu olarak özellikle uzun süreli inhale steroid kullanan hastaların herhangi bir aritmi gelişimi açısından dikkatle izlenmesi gerektiği sonucunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, kronik bir hava yolu hastalığı olan astım; çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde kardiyovasküler etkilenmeye neden olmaktadır. Bu kardiyovasküler etkilenmeler sadece yalnızca astımdan kaynaklanmamakta tedavide kullanılan birtakım ilaçların yan etkisine bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle klinik pratikte akut olarak klinisyenleri en çok endişelendirecek kardiyak etkilenmelerin başında ritim bozuklukları gelmektedir. Bu ritim bozukluklarından bir kısmı hayatı tehdit edip ani kardiyak ölümlere neden olabilir. Bu nedenle hayatı tehdit edebilecek ritim bozukluklarını erken dönemde tanı ve tedavisi için ortaya atılan bir takım elektrokardiyografik belirteçler bu çalışmada incelenmeye çalışıldı. Çalışmamızda, özellikle orta ve ağır atak sırasında atriyal aritmilere yatkınlığı gösteren parametrelerin arttığı izlendi. Buna ek olarak orta-ağır atak sırasında ventriküler repolarizasyon parametrelerinin de bir miktar daha yüksek olduğu izlendi. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlara baktığımızda ise özellikle literatürde çokça üzerinde durulan β 2 agonistlerin bu EKG parametreleri üzerine belirgin bir etkisi olmadığı izlendi. Ancak inhale steroid kullanımının bu parametreler üzerinde etkili olduğu izlendi. Bu nedenle özellikle uzun süreli inhale steroid kullanan veya kullanması planlanan hastalarda bu parametrelerin aralıklı olarak izlemi önemli olduğu kanaatindeyiz. Astım hastalarında bu parametrelerin atriyal ve ventriküler aritmilerin ortaya konmasında etkinliğini

gösteren daha fazla sayıda hasta ile prospektif 24 saatlik EKG ve/veya daha uzun EKG kayıtlarını da içeren elektrofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Katılımcıların yaş ortalaması 8.79 ± 3.62 yıl olup, %63.8'i (n=30) erkek ve %36.2'si (n=17) kızdı. Olguların astım semptomlarının süresinin ortalaması 45.44 ± 33.17 ay ve astım tanısıyla izlem süresi ortalaması 28.14 ± 27.79 ay olarak saptandı (Tablo 6).
2. Atak sırasındaki ortalama EKG parametre değerlerine bakıldığında kalp hızı 106.13 ± 23.82 vuru/dk, Pmax süresi 84.51 ± 10.3 ms, Pmin süresi 49.53 ± 11.14 ms, P dispersiyonu 36.77 ± 8.96 ms, QTmax süresi 323.49 ± 33.41 ms, QTmin süresi 278.38 ± 35.11 ms, QT dispersiyonu 45.36 ± 14.3 ms, QTcmax süresi 423.43 ± 24.88 ms, QTcmin süresi 363.55 ± 25.6 ms, QTc dispersiyonu 59.66 ± 22.35 ms, Tp-emax süresi 70.13 ± 10.37 ms, Tp-emin süresi 39.83 ± 6.87 ms, Tp-e dispersiyonu 30.21 ± 9.01 ms, Tp-emax/QTmax oranı 0.21 ± 0.03 , Tp-emin/QTmin oranı 0.14 ± 0.02 , Tp-emax/QTcmax oranı 0.17 ± 0.09 , Tp-emin/QTcmin oranı 0.11 ± 0.02 olarak bulunmuştur (Tablo 7). Hafif ve orta/ağır ataklı hastaların atak sırasındaki EKG parametreleri incelendiğinde Pmax süresinde (82.71 ± 10.77 vs. 89.23 ± 7.37) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,030$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Ancak orta-ağır astımlı hastalarda ortalama PWD değerlerinin atak sırasında hafif astımlılara oranla daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 8).
3. Atak sırası ve sonrasındaki EKG parametreleri karşılaştırıldığında kalp hızı (106.13 ± 23.82 vs. 94.26 ± 18.71 ; $p=0.009$), Pmax süresi (84.51 ± 10.3 vs. 88.94 ± 9.59 ; $p=0.034$) ve QTcmax süresinde (423.43 ± 24.88 vs. 412.43 ± 23.08 ; $p=0.029$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p<0.05$) (Tablo 9). Hafif atakta gelen hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG parametrelerine bakıldığında kalp hızı (105.68 ± 23.47 vs. 94.76 ± 18.05 ; $p=0.03$) ve Pmax süresinde (82.71 ± 10.77 vs. 87.65 ± 9.15 ; $p=0.046$) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken diğer değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 14). Orta/ağır atakta gelen hastaların atak sırasındaki ve sonrasındaki EKG'leri incelendiğinde Tp-emax süresi (70.15 ± 7.04 vs. 79.38 ± 12.52) istatistiksel olarak

anlamlyken ($p=0,029$) diğerk değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo15).

4. Atak sırasında hastaların son 24 saat içinde ilaç kullanımını sorgulandığında 14'ünün (%29,8) ilaç kullanmadığı, 26'sının (%55,3) inhale steroid, 13'ünün (%27,7) salbutamol ve 9'unun (%19,1) montelukast kullandığı saptandı (Tablo 10).
5. Atak sırasında son yirmi dört saat içinde salbutamol alan hastalar ile salbutamol almayan hastaların EKG parametreleri karşılaştırıldığında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).
6. Atak sırasında son 24 saat içinde inhale steroid kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların EKG parametreleri karşılaştırıldığında Tp-emax süresi (73.54 ± 9.6 vs. 65.90 ± 9.92 ; $p=0.016$), Tp-emin süresi (42.31 ± 7.68 vs. 36.76 ± 4.12 ; $p=0.002$), Tp-emin/QTmin (0.15 ± 0.02 vs. 0.13 ± 0.01 ; $p=0.031$), Tp-emax/QTcmax oranı (0.19 ± 0.12 vs. 0.15 ± 0.02 ; $p=0.043$) ve Tp-emin/QTcmin oranı (0.12 ± 0.03 vs. 0.10 ± 0.01 ; $p=0.002$) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, diğerk değişkenlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 11).
7. Atak sırasında montelukast kullanan hastalar ile kullanmayan hastaların EKG parametreleri karşılaştırıldığında tüm değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

7. KAYNAKLAR

1. Scharf SM. Mechanical cardiopulmonary interactions with Asthma. Clin Rev Allergy 1985;3:487-500.
2. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β -Agonists in Patients With Asthma and COPD. Chest 2004; 125(6):2309-21.
3. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Yasaki T. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Nephrol 1988; 2:29-31.
4. Akikusa, JD, Feldman MB, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. Pediatrics, 2007;119(3):e778-82 EPUB 2007 Feb16.
5. Park MK, Guntheroth WG. How to read pediatric ECGs. 2nd ed. Chicago-London: Year Book Medical Publishers Inc; 1987. p.1-6.
6. Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p.22-33.
7. Wagner GS. Marriott's Practical Electrocardiography. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p.72-90.
8. Park MK, Guntheroth WG. How to read pediatric ECGs. 2nd ed. Chicago-London: Year Book Medical Publishers Inc; 1987. p.50-9.
9. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gomez-Sanchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. Am J Cardiol 1983; 51(1): 122-30
10. Simpson RJ, Foster JR, Gettes LS. Atrial excitability and conduction defect. Am J Cardiol 1982; 50(6): 1331-7
11. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998; 135: 733-8
12. Park MK, Guntheroth WG. How to read pediatric ECGs. 2nd ed. Chicago-London: Year Book Medical Publishers Inc; 1987. p.29-36.
13. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol 1993; 72:17B.
14. Fridericia L. Die systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. Acta Med Scand 1920; 53:469.
15. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. Am J Cardiol 1993; 72:23B.
16. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1992; 70:797.
17. Malik M, Färbon P, Batchvarov V, et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. Heart 2002; 87:220.

18. Manion CV, Whitsett TL, Wilson MF. Applicability of correcting the QT interval for heart rate. *Am Heart J* 1980; 99:678.
19. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol* 2004; 93:1017.
20. Day CP, Mc Comb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patient with long QT interval. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
21. Lee KW, Okin PM, Kligfield P. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134: 1005-1013.
22. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004;37 suppl: 81-90.
23. Baranowski R, Malecka L, Poplawska W. Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival. *Eur Heart J* 1998;19: 428.
24. Priori SG, Napolitano C, Diehl L. Dispersions of the QT interval. a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;89: 1681-1689.
25. Bauchner H. ADHD: a new practice guideline from the American Academy of Pediatrics. Attention deficit hyperactive disorder. *Arch Dis Child* 2000;83:63.
26. Bonati M, Clavenna A. The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. *Int Rev Psychiatr* 2005;17:181–188.
27. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 1993;30: 41-47.
28. Akboğa MK, Yüksel M, Balcı KG, Kaplan M, Çay S, Gökbulut V, et al. Tp-e Interval, Tp-e/QTc Ratio, and Fragmented QRS Are Correlated with the Severity of Liver Cirrhosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22: e12359 [CrossRef]
29. Yayla Ç, Bilgin M, Akboğa MK, Gayretli Yayla K, Canpolat U, Dinç Asarcikli L, et al. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT ratio in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21: 287-93.
30. Zhao Z, Yuan Z, Ji Y, Wu Y, Qi Y. Left ventricular hypertrophy amplifies the QT, and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG. *J Biomed Res* 2010; 24: 69-72.
31. Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo X, Camm AJ, Malik M. Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak–T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy . *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2376.
32. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41(6):567–74.
33. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469.

34. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Burden of Asthma Report available online. www.ginasthma.org.
35. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476.
36. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65:152.
37. Huang C, Liu W, Hu Y, Zou Z, Zhao Z, Shen L, Weschler LB, Sundell J. Updated prevalences of asthma, allergy, and airway symptoms, and a systematic review of trends over time for childhood asthma in Shanghai, China. *PLoS One* 2015; 10:e0121577.
38. Data from yearly National Health Interview Survey. National Center for Health Statistics. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm (Accessed on January 12, 2016).
39. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breyse PN. Vital Signs: Asthma in Children - United States, 2001-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:149.
40. Speight AN, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:1253.
41. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129:1132.
42. Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28:85.
43. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019 (updated). www.ginasthma.org
44. Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:108.
45. Schmitz T, von Kries R, Wjst M, Schuster A. A nationwide survey in Germany on fatal asthma and near-fatal asthma in children: different entities? *Eur Respir J* 2000; 16:845. 22
46. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm (Accessed on February 11, 2010).
47. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63 Suppl 4:iv1.
48. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67:976.
49. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:763.
50. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest* 2014; 146:841. 107

51. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm (Accessed on May 31, 2016).
52. KILINÇ EO, ÖNEN ZP, DEMİR AU. "A-I Official journal of the Turkish Thoracic Society," vol. 17, no. October, 2016.
53. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *The American review of respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med* 1990;142:832-6.
54. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
55. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *The American review of respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med* 1992;145:890-9.
56. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
57. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
58. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *The American review of respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med* 1993;148:1252-7.
59. Perera BJ. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
60. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
61. Harman K. Montelukast: its role in the treatment of childhood asthma. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Oct;3(5):885-92.
62. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55:478-83.
63. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1999;111:547-59.
64. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353: 57-62.

65. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
66. Miraglia del Giudice M, Matera MG, Capristo C, Conte M, Santaniello F, Chinellato I, Leonardi S, Miraglia del Giudice MC, Perrone L. LABAs in asthmatic children: highlights and new inside. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Oct;26(5):540-3.
67. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, Petermann W, Aubier M, Schwabe G, Bengtsson T; RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J*. 2003 Nov;22(5):787-94.
68. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, Soto-Quiroz M, Wong G, Bateman ED; Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Jan;46(1):1-17.
69. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
70. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;1:CD003559. doi:10.1002/14651858. CD003559.pub4.
71. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ, Rodriguez-Martinez CE. Principal findings of systematic reviews for chronic treatment in childhood asthma. *J Asthma*. 2015 May;52(4):407-16.
72. Milgrom H, Fick RB Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
73. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
74. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008;102:71-6.
75. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
76. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
77. Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012 Nov 1;30(11):991-1004.
78. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1421-9.

79. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;8:CD000060. doi:10.1002/14651858.CD000060.pub2.
80. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
81. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Int Med* 1987;147:2201-3.
82. Pichon A, de Bisschop C, Diaz V, Denjean A. Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge. *Chest* 2005;127:23– 29
83. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2015;148:17–33.
84. Rodrigues-Machado MG, Magalhaes GS, Cardoso JA, Kangussu LM, Murari A, Caliar MV, Oliveira ML, Cara DC, Noviello ML, Marques FD, et al. AVE 0991, a non-peptide mimic of angiotensin-(1-7) effects, attenuates pulmonary remodelling in a model of chronic asthma. *Br J Pharmacol.* 2013;170(4):835–46.
85. Magalhaes GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, Silva AR, Caliar MV, Prata LO, Abreu SC, Rocco PR, Barcelos LS, Santos RA, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol.* 2015;172(9):2330–42.
86. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 403–409.
87. Grisham MB, Jourdain D, Wink DA. Chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 3–9.
88. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183–98.
89. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart.* 2006;92(4):441–4.
90. Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH, Taylor AW, Adams RJ; NorthWest Adelaide Cohort Health Study Team. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by shortacting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(1):124,130.e1.
91. Kramer D, Zimetbaum P. Long-QT syndrome. *Cardiol Rev* 2011; 19(5): 217–225.
92. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res.* 2010;690(1-2):24-39.
93. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J AmOsteopath Assoc.* 2011;111(11)(suppl 7):S11-S17.

94. Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Chiara Sonnino C, Maria L Narducci ML, et al. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? *Tex Heart Inst J*. 2014;41 (5):461-468.
95. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114:411–415.
96. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336:1396–1399.
97. Tandon MK. Cardiopulmonary effects of fenoterol and salbutamol aerosols. *Chest* 1980; 77:429–431.
98. Coleman JJ, Vollmer WM, Barker AF, Schultz GE, Buist AS. Cardiac arrhythmias during the combined use of beta-adrenergic agonist drugs and theophylline. *Chest* 1986; 90:45–51.
99. Windom HH, Burgess CD, Siebers RW, Purdie G, Pearce N, Crane J, et al. The pulmonary and extrapulmonary effects of inhaled beta-agonists in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:296–301.
100. Lipworth B, Clark RA, Dhillon DP, McDevitt DG. Comparison of the effects of prolonged treatment with low and high doses of inhaled terbutaline on beta-adrenoceptor responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:338–342.
101. Newhouse MT, Chapman KR, McCallum AL, Abboud RT, Bowie DM, Hodder RV, et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 1996; 110:595–603.
102. Raper R, Fisher M, Bihari D. Profound, reversible, myocardial depression in acute asthma treated with high-dose catecholamines. *Crit Care Med* 1992; 20:710–712.
103. Hein TW, Zhang C, Wang W, Kuo L. Heterogeneous beta2-adrenoceptor expression and dilation in coronary arterioles across the left ventricular wall. *Circulation* 2004; 110:2708–2712.
104. Fokkema DS, Van Teeffelen JW, Dekker S, Vergroesen I, Reitsma JB, Jos A E Spaan JA. Diastolic time fraction as a determinant of subendocardial perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H2450–H2456.
105. Au DH, Lemaitre RN, Curtis JR, Smith NL, Psaty BM. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:827–830.
106. Lulich KM, Goldie RG, Ryan G, Paterson JW. Adverse reactions to beta2-agonist bronchodilators. *Med Toxicol* 1986; 1:286–299.
107. Neville E, Corris PA, Vivian J, Nariman S, Gibson GJ. Nebulized salbutamol and angina. *BMJ* 1982; 285:796–7.
108. Higgins RM, Cookson WO, Lane DJ, John SM, McCarthy GL, McCarthy ST. Cardiac arrhythmias caused by nebulized beta-agonist therapy. *Lancet* 1987; 2: 863–864.

109. Robin ED, McCauley R. Sudden cardiac death in bronchial asthma, and inhaled beta-adrenergic agonists. *Chest* 1992; 101: 1699–1702.
110. Özsoylu Ş. High dose intravenous methylprednisolone for Kassabach-Merrit syndrome. *Eur J Pediatr* 1989; 148:403-405.
111. Miller JJ. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in rheumatic disease of children. *Pediatrics* 1980;65(5):989-994.
112. Ozen S, Tokogozoglu L, Saatci U. Are late potential operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy. *Int J Cardiol* 1992;36: 234-235.
113. Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacotherapy* 1992; 26:316-320.
114. Klein-Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: Adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998;25:1995-2002.
115. Gardiner PVG, Griffiths ID. Sudden death after treatment with pulsed methylprednisolone. *Br Med J* 1990;13;300 (6717):125.
116. Bocanegra TS, Casteneda MO, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Sudden death after Methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1982;95(1):122.
117. Chan WL, Yang KP, Chao TF, Huang CC, Huang PH, Chen YC, et al. The association of asthma and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;176(2):464-469
118. Ciftel M, Yılmaz O, Kardelen F, Kahveci H. Assessment of Atrial Electromechanical Delay Using Tissue Doppler Echocardiography in Children with Asthma. *Pediatr Cardiol.* 2014 Jun; 35(5):857-62.
119. Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S322–S328.
120. Jain M, Jain D, Das BK, Prasad R, Sihag BK. Evaluation of cardiac biomarkers in children with acute severe bronchial Asthma. *Indian Heart J* 2018; 70(3):S204-S207
121. Miyamoto T, Kass I, Hoffman MS. Electrocardiogram in Asthmatic Children. *Circulation* 1960;22(1):90-95.
122. Sap F, Karatas Z, Altin H, Alp H, Oran B, Baysal T et al. Dispersion durations of P-wave and QT interval in children with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2013; 34:591–596.
123. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733–38.
124. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç, K et al. P-wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1109–1112.
125. Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA, Lammers JWJ, de Boer A, Hoes AW, et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J Asthma* 2012;49(9):942–6.

126. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, Howson JMM, Rainbow DB, Smyth DJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet* Apr. 2013;9(4):e1003444.
127. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
128. Yücel O, Yildiz M, Altinkaynak S, Sayan A. P-wave dispersion and P-wave duration in children with stable asthma bronchiale. *Anadolu Kardiol Derg* 2009;9:118-22.
129. Parlar-Chun R, Kakarala K, Singh M. Descriptions and outcomes of cardiac evaluations in pediatric patients hospitalized for asthma. *J Asthma*. 2019;22:1-7.
130. Czaja AS, Ross ME, Liu W, Fiks AG, Localio R, Richard C Wasserman RC, et al. Electronic health record (EHR) based postmarketing surveillance of adverse events associated with pediatric off-label medication use: A Case Study of Short-Acting beta-2 Agonists and Arrhythmias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27(7):815-22.
131. Khorfan FM, Smith P, Watt S, Barber KR. Effects of nebulized bronchodilator therapy on heart rate and arrhythmias in critically ill adult patients. *Chest* 2011; 140:1466–1472.
132. Maior AS, Menezes P, Pedrosa RC, Carvalho DP, Soares PP, Nascimento JHM. Abnormal cardiac repolarization in anabolic androgenic steroid users carrying out submaximal exercise testing. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:1129–1133.
133. Stolt A, Karila T, Viitasalo M, Mantysaari M, Kujala UM, Karjalainen J. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 1999;84:364–366.
134. Enright PL, Ward BJ, Tracy RP, Lasser EC. Asthma and its association with cardiovascular disease. *J Asthma*. 1996;33(1):45-53.
135. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace* 2017;19(5):712-721.
136. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, Malik M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19:1391–1400.
137. Masayuki F, Tadayoshi H, Marina K, Horio K, Uchida H, Eryu Y, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1268–72.
138. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008;41:575–580.
139. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e) ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41:567–574.
140. Benatar A, Carbonez K. Behavior of the electrocardiographic T peak to end interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:11–16.

141. Alizade E, Avcı A, Fidan S, Tabakçı M, Bulut M, Zehir R, et al. The Effect of Chronic Anabolic–Androgenic Steroid Use on Tp-E Interval, Tp-E/Qt Ratio, and Tp-E/Qt_c Ratio in Male Bodybuilders. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(6):592-600.

