

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



ASTIMLI ÇOCUKLARDA SAĞ KALP
FONKSİYONLARININ STRAİN EKOKARDİYOĞRAFI
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ezgi TOPYILDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep Ülker TAMAY

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Zeynep Ülker Tamay'a,

Tez çalışmamın konusunun belirlenme aşamasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Nermin Güler ve Prof. Dr. Kemal Nişli'ye,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Zehra Buğra ve ekokardiyografik çalışmaların yapılmasında büyük özveri ile tezime yardımcı olan Dr. Ramime Özel'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli uzman, asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, bana inanan ve hep arkamda olan aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ezgi TOPYILDIZ

Şubat 2016

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	İİ
İÇİNDEKİLER.....	İİİ
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	Vİİİ
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Astım Tanımı.....	5
2.2.Epidemiyolojisi	6
2.3.Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	7
2.3.1. Çevresel faktörler	7
2.3.2. Genetik	9
2.4.Patogenez	9
2.5.Klinik Bulgular.....	11
2.6.Astım Tanısı	12
2.6.1. Ayırıcı tanı.....	14
2.7. Laboratuvar İncelemeleri.....	15
2.7.1. Radyolojik görüntüleme	15
2.7.2. Tam kan sayımı	15
2.7.3. Alerji deri testleri.....	15
2.7.4. Total veya spesifik IgE analizi	16
2.7.5. Solunum fonksiyon testleri.....	16

2.7.5.1. Spirometri	16
2.7.5.2. Bronş provakaston testi	17
2.7.6. Biyobelirteçler	17
2.8. Astım Şiddetinin Sınıflandırılması	18
2.9. Astım Tedavisi.....	19
2.9.1. Kontrol edici ilaçlar.....	21
2.9.1.1. İn hale kortikosteroidler	21
2.9.1.2. Uzun süreli etkili inhale β -agonistler	21
2.9.1.3. Lökotrien antagonistleri.....	21
2.9.1.4. Nonsteroid antienflamatuar ajanlar	22
2.9.1.5. Anti IgE preparatları.....	22
2.9.2. Rahatlatıcı ilaçlar.....	22
2.9.2.1. Kısa etkili β_2 agonistler.....	22
2.9.2.2. Antikolinergik ajanlar.....	22
2.9.2.3. Sistemik kortikosteroidler	23
2.10. Astım Tedavisinde Kontrolün Ölçümü.....	23
2.11. Zor Astım.....	24
2.12. Astımın Kalp Üzerine Etkisi	24
2.13. Ekokardiyografi	24
2.14. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	25
2.14.1. Triküspit anuler sistolik hareketi.....	2
2.14.2. Strain, strain rate ekokardiyografi	26
2.14.2.1. Doku doppler ekokardiyografi	27
2.14.2.2. Speckle tracking ekokardiyografi.....	28
2.14.2.3. Strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanım alanları	29
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	30
3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı	30

3.2. Hasta Grubu.....	30
3.3. Kontrol Grubu	30
3.4. Çalışma Düzeni	31
3.4.1. Antropetrik ölçümler	31
3.4.2. Arteriyel kan basıncı ölçümü	31
3.4.3. Standart ekokardiyografik çalışma.....	31
3.4.4. Triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü.....	32
3.4.5. Strain ve strain rate ekokardiyografi ölçümleri.....	32
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	33
4.BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	45
6.KAYNAKLAR.....	50
7.ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ	60
7.1.Genel	60
7.2.Eğitim	60
7.3.Yayınlar.....	60
7.4.Poster Bildiriler	61
7.5.Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongreler	61
7.EKLER.....	62
7.1. Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	62
7.2. Hasta Değerlendirme Formu	65
7.3. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu	67

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. ISAAC Faz III çalışması sonucuna göre 5-10 yıl süresince farklı ülkelerde astım prevalansında izlenen değişiklik	7
Şekil 2. 5 yaşından büyük çocuklarda astım tanı algoritması	13
Şekil 3. Farklı akım hacim eğrisi örnekleri	17
Şekil 4. 0-4 yaş arası çocuklarda astım basamak tedavisi.....	19
Şekil 5. 5-11 yaş arası çocuklarda astım basamak tedavisi.....	20
Şekil 6. 12-18 yaş arası çocuklarda astım basamak tedavisi.....	20
Şekil 7. Strain rate tanımı.....	27
Şekil 8. Triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü.....	33
Şekil 9. Strain ölçümü	34
Şekil 10. Strain rate ölçümü	34
Şekil 11. Astımlı ve sağlam çocuklarda LV diyastolik-sistolik çap (cm), IVS ve arka duvar kalınlık ile RV ve RA çap (cm).....	38
Şekil 12. Astımlı ve sağlam çocuklarda EF (%) (A) ve TAPSE (cm) (B) değerleri.....	39
Şekil 13. Astımlı ve sağlam çocuklarda strain (%) (A) ve strain rate (s^{-1}) (B) değerleri.....	39

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Astım gelişimi ile ilgili risk faktörleri	8
Tablo 2. Astım ile ilişkili genlerin fonksiyonlarına göre gruplanması	10
Tablo 3. Astım tetikleyicileri	12
Tablo 4. Astım öngörü indeksi	14
Tablo 5. Çocukluk çağı astım ayırıcı tanısındaki hastalıklar	14
Tablo 6. Tedavi öncesinde astım şiddetinin derecelendirilmesi (0-4 yaş)	18
Tablo 7. Tedavi öncesinde astım şiddetinin derecelendirilmesi (>5 yaş)	18
Tablo 8. Astım kontrol düzeyleri	23
Tablo 9. Doku doppler ve 2D speckle tracking strain ekokardiyografi farkları	28
Tablo 10. Astımlı çocukların doğum ve aile öyküsü	35
Tablo 11. Astımlı çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri	36
Tablo 12. Astımlı çocukların ortalama değerleri	37
Tablo 13. Astımlı ve sağlam çocukların EKO parametreleri	38
Tablo 14. Astımlı çocuklarda özelliklere göre strain (%)	41
Tablo 15. Astımlı çocuklarda özelliklere göre strain rate	42
Tablo 16. Astımlı çocuklarda özelliklere göre TAPSE	43
Tablo 17. Astımlı çocuklarda strain, strain rate ve TAPSE değerlerinin demografik, klinik ve solunum parametreleri ile ilişkisi	44
Tablo 18. Sağlıklı çocuklarda strain, strain rate ve TAPSE değerlerinin demografik parametreler ile ilişkisi	44

KISALTMALAR VE SİMGELER

B	: Beta
ϵ	: epsilon
2D	: İki boyutlu
μg	: Mikrogram
%	: Yüzde
A	: Diyastolik geç doluş pik velositesi
A'	: Doku doppler geç diyastolik dalga
ADT	: Alerji deri testi
AEC	: Avrupa Ekokardiyografi Cemiyeti
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
cm	: Santimetre
dak	: Dakika
E	: Diyastolik erken doluş pik velositesi
E'	: Doku doppler erken diyastolik dalga
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EGF	: Epitelyal büyüme faktörü
FeCO	: Ekshale havada karbonmonoksit
FEF25-75	: Zorlu ekspiratuvar kapasitenin %25 ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım
FEV1	: Ekspiryumun 1.saniyesindeki zorlu ekspiratuvar volüm
FeNO	: Ekshale havada nitrik oksit
FVC	: Zorlu ekspiratuvar kapasite
GINA	: Uluslararası Astım Kuruluşu
GÖR	: Gastroözofageal reflü
IL	: İnterlökinler
ISAAC	: Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması
IVRT	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
İKS	: İn hale kortikosteroid
İVS	: İnterventriküler septum

kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
L	: Litre
LABA	: Uzun etkili Beta2-agonist
LT	: Lökotrienler
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
LV	: Sol ventrikül
MHz	: Megahertz
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PEF	: Tepe ekspiratuvar akım
PG	: Prostoglandinler
PPD	: Tüberkülin
RV	: Sağ ventrikül
RVEF	: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
S	: Strain
SABA	: Kısa etkili Beta2-agonist
SFT	: Solunum fonksiyon testi
sn	: Saniye
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SR	: Strain rate
STE	: Speckle tracking (benek takibi) ekokardiyografi
TAPSE	: Triküspit anüler plan sistolik hareketi
TDE	: Doku doppler ekokardiyografi
TDI	: Tissue (Doku) Doppler
Th1	: Yardımcı T hücresi 1
Th2	: Yardımcı T hücresi 2
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

TOPYILDIZ E, Astımlı Çocuklarda Sağ Kalp Fonksiyonlarının Strain Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2015.

Amaçlar: Astım, çocukluk çağında en sık görülen kronik solunum yolu hastalığıdır ve yapılan çeşitli çalışmalar ile sağ kalp fonksiyonlarını etkileyebildiği gösterilmiştir. Yeni geliştirilmiş bir yöntem olan strain ekokardiyografi, geleneksel ekokardiyografi ile gösterilemeyen subklinik fonksiyon bozukluklarını saptamak için kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağı astımının sağ kalp fonksiyonları üzerine olan etkisini strain ekokardiyografi yöntemi ile araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntemler: Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji Polikliniğinden takipli olan, 6-18 yaş arasındaki 70 (33E, 37K) astım tanılı çocuk ile aynı yaş grubunda 30 sağlam çocuk dahil edildi. Tüm katılımcıların özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, demografik verileri tespit edildi, hem standart hem de strain ekokardiyografileri yapıldı. Astımlı çocuklarda hasta dosyalarından alerji deri testi, solunum fonksiyon testi, total IgE, kan eozinofil sonuçları, astım klinik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Astımlı çocukların ortalama yaşı $11,40 \pm 2,94$ yıl, ortalama izlem süresi $7,46 \pm 3,63$ yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri, TAPSE, strain ile strain rate parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Astımlı çocuklarda strain ve strain rate değerleri ile atopi, ek atopik hastalık varlığı, hastalık süresi, son astım atağından sonra geçen süre, hastanın aldığı tedavi şekli, SFT değerleri ve hastalığın kontrol düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuçlar: Bu çalışmada çocukluk çağı astımında sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının erken dönemde etkilenmediği saptanmıştır. Ancak bu bulguların yapılacak yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Astım, çocuk, strain ekokardiyografi

SUMMARY

TOPYILDIZ E, Strain Echocardiography Assesment of the Right Ventricle Function in Children with Asthma. Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. İstanbul, 2015.

Objective: Asthma is the most common chronic respiratory tract disease in childhood and recent studies show that it can affect right ventricle function. Strain echocardiography, a newly developed method is used to detect subclinical impaired cardiac function that cannot be detected by conventional echocardiography. This study aims to investigate the effects of childhood asthma on right ventricle function by using strain echocardiography.

Patients and methods: The study population included 70 children (33M, 37F) with bronchial asthma, aged between 6-18 years, followed up from Istanbul Faculty of Medicine, Pediatric Allergy Outpatient Clinic, and 30 healthy children as controls within the same age range. History, family history and demographical data of all participants were taken, left and right ventricular functions were measured using both conventional and strain echocardiography. Allergy skin prick tests, pulmonary function tests (PFT), serum total IgE levels, blood eosinophil counts and clinical findings of asthma were recorded from outpatient files.

Results: The mean age of the patient group were $11,40 \pm 2,94$ years, and the mean duration time of the follow-up $7,46 \pm 3,63$ years. The conventional echocardiographic parameters and TAPSE, strain and strain rate parameters were similar and in normal ranges in both groups, with a p-value more than 0,05. There was no significant correlation between strain, strain rate values and atopic status, co-morbid atopic diseases, time passed after last asthma attack, mode of treatment, PFT values and asthma control level ($p > 0,05$)

Conclusion: This study shows that right ventricle systolic function is not affected in the early stages, in childhood asthma. More studies are needed to verify these findings.

Keywords: asthma, children, strain echocardiography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, artmış havayolu duyarlılığı ve obstrüksiyonu ile karakterize, ataklar halinde seyreden, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda rol aldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son iki dekatta astımın görülme sıklığının artması hastalığa bağlı mortalite ve morbidite oranlarını da artırmıştır. Farklı ülkelerde nüfusun % 1-18'ini etkilendiği gözlenmiştir (1). Türkiye’de çocuklarda astım prevalansı ile ilgili olarak, dünya genelinde standart bir anket olan “International Study for Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) anketi ile farklı bölgelerde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birisi olan, Türkiye’nin 27 ilin merkezini ve kırsal kesimini kapsayan anket çalışmasında çocuklarda astım kümülatif prevalansı %14.7 olarak bulunmuştur (2).

Akciğer hastalıklarının pulmoner dolaşım üzerine olan sonuçlarının daha iyi anlaşılması 1940’lı yıllarda insanlarda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun ilk kez ortaya konulması ile mümkün hale gelmiştir (3). Ataklarla seyreden kronik akciğer hastalığı olan astımda, atak sırasında bronkospazm ile birlikte akciğerleri, kalbi ve tüm vücudu etkileyebilecek çok önemli değişiklikler olmaktadır (4). Kontrolsüz astımda ise kronik hipoksi ve hiperkarbi ile beraber çeşitli mediyatörler ve sitokinler kronik inflamasyona neden olarak pulmoner hipertansiyona yol açabilir (5,6). Buna ek olarak pulmoner damar yapısında bozulma, parankimal değişiklikler, hipoksiye sekonder polisitemiye bağlı kan vizkozitesindeki artış ve artan kardiyak debi pulmoner vazokonstriksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon gelişimine sebep olabilir (7).

Astımlı hastalarda meydana gelen aşırı solunum eforu intratorasik basınç artışına neden olarak sağ ventrikül (RV) ardyükünü artırabilir. Sonuç olarak pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu gelişebilir (5-7). Kronik basınç artışına bağlı oluşan sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofisi, sağ ventrikülde hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonuna yol açar (7). Sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu, astımlı hastalarda kalbin ard yükünün artmasına bağlı olarak ortaya çıkan en erken hemodinamik bozukluktur. Sol ventrikül (LV) diyastolik disfonksiyonu ise sağ ve sol ventriküller arasındaki etkileşim, LV ard yükünün artması ve ön yükünün azalması ile ilişkilidir (8).

Doğru noninvaziv testler ile sekonder kardiyak etkilenme saptanarak, mortalite oranları azalmasını sağlar. Bu testler sayesinde hastaların klinik tedavisine de katkıda bulunulur (9).

Daha önce yapılmış çalışmalarda astımlı hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirme amaçlı geleneksel ve/veya doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılmış ve

doppler ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda astımlı hastalardaki sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki etkilenme gösterilmiştir (4).

Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için geleneksel ve/veya doppler ekokardiyografi ulaşılabilir ve pratik yöntemlerdir. Ekokardiyografi ile kalbin sistolik fonksiyonları değerlendirilirken çoğunlukla yataylamasına (radial) olan liflerin fonksiyonları değerlendirilir. Ancak kalbin sistolik fonksiyonlarındaki bozulma kalbin uzunlamasına (longitudinal) liflerinden başlar. Kalbin longitudinal liflerinin deformasyonu, yeni bir metod olan strain-strain rate ile incelenmektedir. Strain ekokardiyografi, non-invaziv bir yöntemdir ve ultrasonografik olarak yapılmaktadır. Bu metodla yapılan çalışmalarda kalbin radial sistolik işlevleri korunmuş olsa da longitudinal sistolik işlevlerin bozulmuş olduğu saptanmıştır. Geleneksel yöntemle ekokardiyografisi normal olan hastalarda, subklinik fonksiyon bozukluğunun strain ekokardiyografi ile saptanabildiğini gösteren birçok çalışma vardır (10,11).

Bu çalışmanın amacı astım hastalığının sağ kalp fonksiyonları üzerine olan etkisini daha önceden astımlı hastalarda yapılmamış olan strain ekokardiyografi yöntemi ile araştırmak, gerçek etkilenme oranlarını belirlemek ve çıkacak sonuçlar neticesinde gerekli önlemleri alabilecek yeni takip metodları geliştirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Tanımı

Astım, tipik olarak geri düzelebilir hava yolu tıkanıklığının olduğu, çocukluk çağında en sık görülen kronik solunum yolu hastalığıdır.

Uluslararası Astım Kuruluşunun (Global Initiative in Asthma, GINA) tanımına göre, astım pek çok hücrenin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır. Solunum yollarındaki bu inflamasyon değişik uyarılara karşı artmış hava yolu cevaplılığına neden olur. Değişken ekspiratuar hava akımı sınırlanmasına bağlı olarak hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi değişken semptomlar ile karakterizedir (12).

Astımın bir diğer önemli özelliği de hava yolu tıkanıklığının geri dönüşümlü olmasıdır. Klinikte bu durum şikayetlerin ataklar halinde olması ile karakterizedir. Astım atakları tedavi ile veya bazen tedavi almaksızın düzelebilir ve hastalar haftalar hatta aylarca semptomsuz olabilirler. Ataklar genellikle egzersiz, alerjen veya tahriş edicilerle karşılaşma, hava değişikliği veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörler tarafından tetiklenir (1).

Astım için evrensel kabul görmüş bir tanım şu an için bulunmamaktadır. Bunda astımın heterojen bir hastalık olması ve altta yatan farklı hastalık süreçleri rol oynamaktadır. Henüz astımın patolojik özellikleri ile klinik özellikleri veya tedavi cevapları arasında sıkı bir ilişki saptanamamıştır. Fakat çeşitli astım fenotipleri tanımlanmıştır (13-15). Bunlardan en yaygın olarak kullanılan tanımlar aşağıda yer almaktadır.

- Alerjik astım: En kolay tanınan astım fenotipidir. Çocukluk çağında başlar, hastada ya da ailede egzema, alerjik rinit, besin alerjisi veya ilaç alerjisi gibi alerjik hastalık öyküsü bulunur. Tedavi öncesi yapılan balgam yaymalarında genelde eozinofilik inflamasyon görülür. Bu astım fenotipine sahip hastalar inhale kortikosteroid (İKS) tedavisine çoğu zaman iyi yanıt verirler.

- Alerjik olmayan astım: Özellikle bazı erişkinlerde astım alerji ile ilişkili olmayabilir. Bu hastaların balgamları incelendiğinde nötrofilik, eozinofilik infiltrasyon veya az miktarda inflamatuvar hücre görülebilir.

- Geç başlangıçlı astım: Bazı erişkinlerde, sıklıkla kadınlarda, astım ilk defa erişkin dönemde bulgu verebilir. Bu hastaların alerjileri yoktur ve daha yüksek doz İKS ihtiyacı gösterirler veya İKS'ye yanıt vermezler.

- Fiks (sabit) havayolu darlığının eşlik ettiği astım: Bunlar daha çok uzun süreli astımı olup, havayolu yeniden yapılanmasına bağlı fiks hava yolu darlığı geliştiği düşünülen hastalardır.

- Obezitenin eşlik ettiği astım: Bu hastalar obezdir. Belirgin solunum yolu semptomları olmasına rağmen eozinofilik infiltrasyon çok hafif gözlenir.

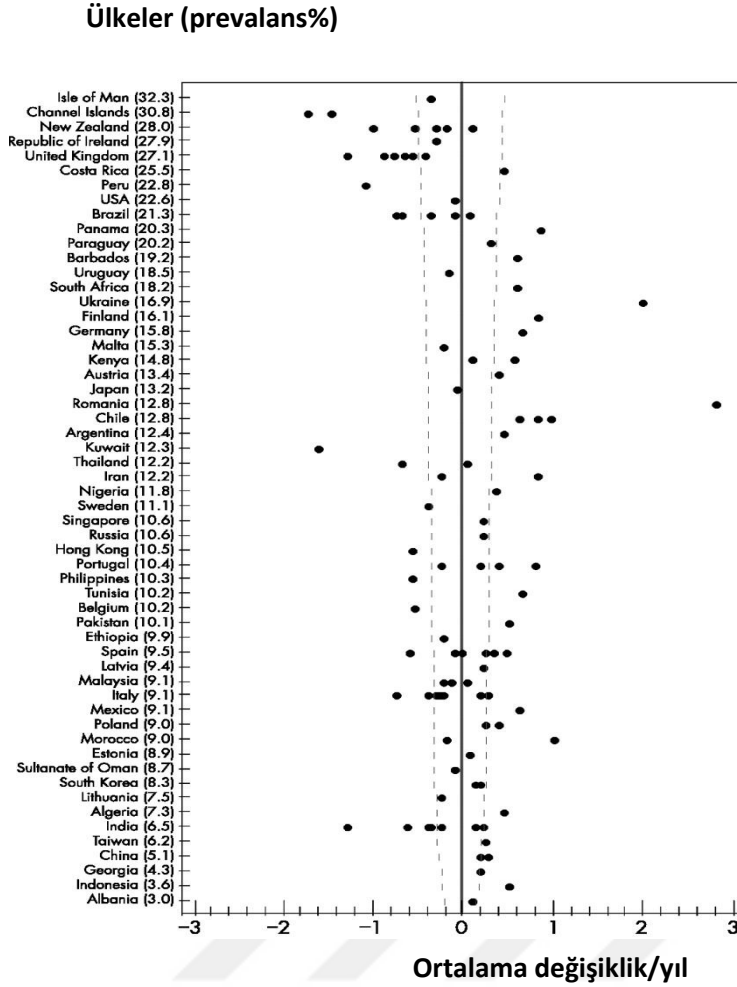
2.2. Epidemiyolojisi

Astım dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkilemektedir. Hastalar ve toplum için artan bir yük oluşturan, tedavi ücretlerinin arttığı bu hastalığın birçok gelişmekte olan ülkede prevalansı artmış ve tüm yaş gruplarını etkileyen ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir (16). Farklı ülkelerde nüfusun % 1-18'ini etkilediği gözlenmiştir (1). Astım prevalansının çocukluk çağında erkeklerde kızlardan daha yüksek, erişkin dönemde ise kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür (17,18).

Prevalans çalışmalarında uluslararası standardizasyonu sağlamak ve çocukluk çağı astım ve alerjik hastalıklarının epidemiyolojik özelliklerini belirlemek amacıyla bir anket geliştirilmiştir. Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması (ISAAC) olarak adlandırılan ve 2000'li yılların başında yapılan bu ankete göre dünyada farklı merkezlerde yapılan araştırmalarda çocuklarda astım prevelansının %1,6–36,8 arasında değiştiği bulunmuştur. Alerjik hastalık semptomlarının prevalansında merkezler arasında 20-60 kata varan farklılıklar saptanmıştır (19).

Daha sonraki yıllarda yapılan ISAAC Faz III çalışmaları Faz I çalışmalarla karşılaştırıldığında, çocuklarda uluslararası astım prevalans farkının gittikçe azaldığı; prevalansın yüksek olduğu bölgelerde artış hızının azaldığı, düşük olan bölgelerde ise giderek arttığı görülmüştür (Sekil 1) (20). Son yıllarda astım tanısı alanların oranlarının artması ise hastalığa karşı farkındalığın ve/veya tanı testlerinin kullanılmasının artışı ile ilişkili bulunmuştur (21).

Öneş ve arkadaşlarının İstanbul'da, 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC yöntemi ile yaptığı iki çalışmada yaşam boyu hışıltı prevalansının %15,1'den %25,3'e, 12 aylık hışıltı prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği gözlenmiştir (22).



Şekil 1. ISAAC Faz III çalışması sonucuna göre 5-10 yıl süresince farklı ülkelerde astım prevalansında izlenen değişiklik (20).

2.3. Astım Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Astım gelişiminde tanımlanan birden fazla risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar hasta ile ilgili ve çevresel faktörler olarak gruplandırılabilir (Tablo 1). Çocukluk çağı astımının etiyolojisi tam olarak açıklanamasa da güncel araştırmalar astımın çevresel faktörler ile biyolojik ve genetik yatkınlıklar arasındaki ilişki sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir (23).

2.3.1.Çevresel faktörler

Erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltıya yatkınlığın temeli viral solunum yolu patojenlerinden kaynaklanan havayolu enflamasyonu ve konak savunmasını etkileyen immünolojik faktörlerdir. Hastane yatışı gerektiren bronşiolit ve pnömoni olarak görülen viral solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk çağındaki persistan astım için risk faktörüdür (24).

Tablo 1: Astım gelişimi ile ilgili risk faktörleri (23)**Konak Faktörleri**

Genetik

Atopiye yatkınlık sağlayan genler

Astıma yatkınlık sağlayan genler

Alerjenlerle duyarlanma

Obezite

Çevresel Faktörler

Alerjenlere maruziyet

Ev içi alerjenler

Ev dışı alerjenler

Geçirilen infeksiyonlar (özellikle viral kaynaklı infeksiyonlar)

Hava kirliliğine maruziyet

Ev içi hava kirliliği (özellikle sigara dumanı)

Ev dışı hava kirliliği

Beslenme şekli ve alınan besin maddeleri

Strese maruz kalma

Mikrobiyotayı etkileyen faktörler

Parasetamol kullanımı

Polenler, ev tozu akarları, evcil hayvanlar (kedi, köpek), hamam böceği ve küf gibi inhalan alerjenlerle sigara dumanı gibi biyolojik ve kimyasal hava kirlleticileri de çevresel risk faktörlerindendir (21). Gebelikte annenin sigara içmesinin de doğacak çocuğunda ilerleyen dönemde astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (25).

Çevresel faktörler ile astım ve alerjinin artan prevalansı arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülen görüşlerden birisi ‘hijyen hipotezi’ dir. Bu hipoteze göre yaşamın erken dönemlerinde infeksiyonlara maruziyet immun sistemden T helper hücrelerinin Th1 yönünde farklılaşmasını sağlar ve normalde alerjik hastalık gelişimine sebep olan Th2 dönüşümü baskılanmış olur (26).

Beslenme alışkanlıklarının değişmesinin ve vücutta kronik enflamasyonu arttırıcı katkı maddeli hazır gıdaların daha çok tüketilmesinin de astım gelişimde rol oynadığı düşünülmektedir (27). Bunun dışında gastroözofageal reflü (GÖR), ilaçlar (aspirin, diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, β -blokerler) astım prevalansını etkileyebilmektedir (16).

Atopi kişinin çevresel alerjenlere karşı özgül IgE antikorları üretmesidir. Yapılan çalışmalarda alerjik hastalıklar ile atopi arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (28). Astımlı çocukların %60’ında, astım olmayanların ise %30’unda atopi birlikteliği saptanmıştır.

Atopinin tek başına astımdan sorumlu olmamakla birlikte en önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul görmüştür (21).

2.3.2. Genetik

Risk faktörlerinden en önemlisi genetik yatkınlıktır (29). Astım kompleks bir genetik geçişe sahiptir. Yapılmış olan çalışmalarda astım patogenezinde çok sayıda genin rol oynadığı ve farklı etnik kökenlerde farklı genlerin daha sık olduğu gösterilmiştir (30,31). Aile fertlerinde astım varlığı durumunda hastalık riski artmakta, ortalama %5-10 oranında görülürken, anne veya babanın astım olması durumunda risk % 20- 30'lara, hem anne hem de babanın astım olması durumunda ise % 60-70'lere çıkmaktadır. Ayrıca ikizlerde yapılmış olan çalışmalar göstermektedir ki monozigotlarda, dizigotlara göre astım sıklığı daha yüksektir (32).

Astımın kalıtsal özelliği olduğu bilinmekle birlikte, kalıtım şekli net olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmalarda astım ile ilişkili genlere her gün bir yenisi eklenmektedir ve bu genlerin hiçbirisi tek başına astım gelişimini açıklayamamaktadır. Bu genler Tablo 2'de gösterilmiştir (33).

2.4. Patogenez

Astım, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli çevresel ajanlarla karşılaşma sonrasında ortaya çıkan, havayollarında daralma, bronşlarda aşırı duyarlılık ve hava yollarında inflamasyon ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Her yaşta görülmekle beraber sıklıkla yaşamın ilk yıllarında gelişmektedir. Astım gelişimi intrauterin dönemde alerjenlere maruziyet ile başlayabilmekte, çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar ve alerjenlerle karşılaşma ile tetiklenebilmektedir (23). Morfolojik değişiklikler başlıca ana bronşlarda olmak üzere tipik olarak tüm havayollarında mevcuttur. Hastaların büyük bir kısmında havayollarında kronik alerjik inflamasyon gözlenir. Havayolu duvarlarındaki yapısal değişikliklere paralel seyreden inflamatuvar değişiklikler yeniden yapılanma (*remodeling*) olarak tanımlanmaktadır (21). Bireysel farklılıklar ne olursa olsun astım patogenezinde hava yolu inflamasyonunun ve yeniden yapılanmanın önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (34).

Bazı astımlı hastalarda havayolu değişiklikleri geri dönüşümlü olabilirken, ilerleyen dönemlerde kalıcı yapısal değişiklikler meydana gelebilmekte ve bunun sonucunda akciğer fonksiyonları geri dönüşümsüz etkilenmektedir. Havayolunun yeniden yapılanmasında çok çeşitli yapısal hücreler aktive olur ve buna bağlı olarak subepitelyal bazal membranlarda

kalınlaşma, subepitelyal fibrozis, hava yolu düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi, kan damarlarında proliferasyon ve dilatasyon, muköz bezlerde hiperplazi ve hipersekresyon meydana gelir (35).

Tablo 2: Astım ile ilişkili genlerin fonksiyonlarına göre gruplanması (33)	
Fonksiyon	Gen
Th2 aracılı hücre yanıtları	GATA3, IL-4, STST6, IL-13, IL-4RA, IL-12B, FcεR1
İnflamasyon	IL-18, TNF α , LTC4 SETAZ, IL-18R1, ALOX-5
Çevresel algılama, mikroorganizmalar için doğal immun reseptörler	CD14, TLR-4,TLR-10, HLA CLASS II genleri, TLR-2, TLR-6, NOD1/CARD4
Havayolu yeniden yapılanması (<i>remodelling</i>)	ADAM33, DPP10, COL615, GPRA
Bronkokonstrüksiyon	CHRNA3/5, NOS1, PDE4D
Epitelyal bariyer disfonksiyonu	Filagrin (FLG), CC16, DEFB1, Kemokinler CCL-5,11,24,26

Kalıcı havayolu inflamasyonu, havayolu düz kasların hiperplazisi, subepitelyal lamina retikularis kalınlaşması, havayolu duvarlarında matriks birikimi, mikro damarlar, sinir ağları ve submukozal bezlerde artış ve epitelin mukozal metaplazisi ile ilişkilidir (36). Mukus tıkaçları mukus, serum proteinleri, inflamatuvar hücreler, nükleik asit ve eozinofil granül proteinleri gibi çeşitli hücre artıklarından oluşur ve submukozal bezlerin hipertrofisi ve hiperplazisine bağlı aşırı üretilir (37).

Goblet hücre hipertrofi ve hiperplazisi Th2 inflamasyonu sonucunda oluşmaktadır. Özellikle IL-4, IL-9 ve IL-13 etkisine bağlı olarak epitelyal büyüme faktörü (*epitelyal growth factor*, EGF) salgılanır. Bu büyüme faktörü epitelyal hasar ve stresten sorumludur (38).

Bronş düz kas kasılmasına sebep olan faktörler içinde mast hücre kaynaklı mediyatörler ve birçok nörohormon bulunmaktadır. Histamin, lökotrienler (LT; LTC4, LTD4, LTE4), prostoglandinler (PG; PGF2, PGD2, PGG2), tromboxan A2, bradikinin ve trombosit aktive edici faktör (*platelet activating factor*, PAF), trombosit kökenli büyüme faktörü (*platelet*

derived growth factor, PDGF) gibi mediyatörlerin salgılanmasıyla bronş mukozasında vazodilatasyon, mukus hipersekresyonu, ödem ve hava yollarında diffüz bronkokonstrüksiyon oluşur. Histamin, düz kas üzerinden (H1 reseptörler üzerinden) ve vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur (39).

Bronşiyal epitel ve submukoza tabakasının eozinofiller ile infiltrate olması astımın tipik özelliklerindendir. Eozinofiller IL-5 ile aktiveşerek bazı sistemik mediyatörler, sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-16), kemokinler ve büyüme faktörleri (*transforming growth factor beta* (TGF β), PDGF β GM-CSF) salgırlar ve bu sayede inflamasyonun artmasına katkıda bulunurlar (40,41).

2.5. Klinik Bulgular

Astımın en önemli semptomları, tekrarlayan öksürük, hışıltı ve ekspiratuar solunum zorluğu ataklarıdır. Özellikle küçük çocuklarda hem öksürük hem de hışıltı astım dışında da çok sık görülen semptomlardır. Bu nedenle iyi bir ayırıcı tanı gerekliliğı mevcut ise de bu semptomlar varlığında ilk olarak astım akla gelmelidir (42). Büyük çocuklar ve yetişkinler ek olarak nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile gelmektedirler.

Solunum bulguları geceleri, özellikle de solunum yolu enfeksiyonları veya aeroalerjenler tarafından tetiklenen alevlenmeler esnasında daha şiddetli olmaktadır. Fiziksel aktivite veya oyun ilişkili gündüz semptomları da çocuklarda gözlenir (24). Astım atak tetikleyicileri Tablo 3'te verilmiştir.

Astıma ait görülen semptomlar ve hava yolu tıkanıklığının şiddeti hastadan hastaya değışkenlik gösterebilir. Semptomlar ve hava yolu tıkanıklığı kendiliğinden veya medikal tedavi ile düzelir. Hastalığın şiddetine göre hastalar ataklar arasında semptomsuz olabilir (43).

Astım ve alerjik rinit birlikteliğı oldukça sık görölmektedir. Bu nedenle hastaların çoğunda astım kliniğinden önce hapşıırma, burun akıntısı ve burunda kaşıırma ile seyreden alerjik rinit atağı gözlenebilir.

Astım atağı esnasında çocukta tipik olarak ekspiratuar dispne, ekspiryum uzunluğu, dinlemekle bilateral yaygın sibılan, ronflan ya da subkrepitan rallerin duyulması ve perküsyon ile akciğerler üzerinde hipersonorite alınması gözlenmektedir (42).

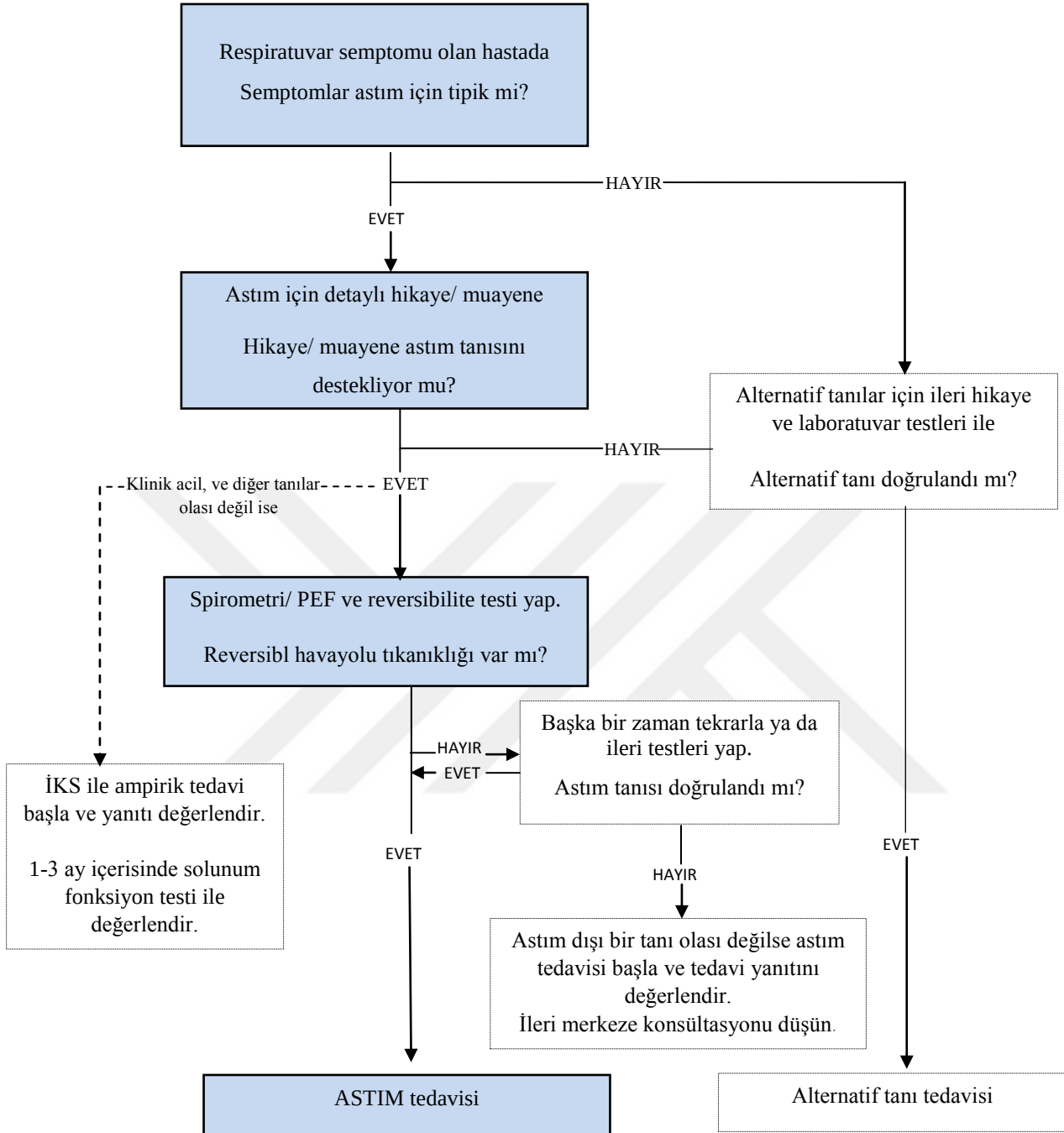
2.6. Astım Tanısı

Astım tanısı için temel, olan hastanın hikayesi ve klinik bulgularıdır. Hikayede önceden hışıltı atakları ve gece öksürüğünün varlığı, egzersiz sonrası öksürük veya hışıltı olup olmadığı, iritanlarla solunum sıkıntısı ve hışıltının tetiklenip tetiklenmediği, soğuk algınlığının 10 günden uzun sürmesi ve verilen ilaçlara yanıt sorgulanmalıdır (44). Klinik semptomların yanında hastanın mevcut bulgularına eşlik eden ya da daha önceki öyküsünde olan başka bir alerjik hastalık varlığı, ailede alerjik hastalık öyküsünün olması da tanıyı desteklemektedir (1).

Tablo 3: Astım tetikleyicileri (24)	
Solunum yolunun yaygın viral enfeksiyonları Duyarlanmış astımlı hastalarda aeroalerjenler: ➤ Hayvan tüyü ➤ Kapalı ortam alerjenleri ➤ Toz akarları ➤ Hamamböcekleri ➤ Küf Mevsimsel alerjenler: ➤ Polenler (ağaç, ot, yabani ot) ➤ Mevsimsel küfler Çevresel tütün dumanı Güçlü ve zararlı koku ve duman: ➤ Parfüm, saç spreyleri ➤ Temizleme maddeleri	Hava kirleticileri: ➤ Ozon ➤ Kükürt dioksit ➤ Partiküler madde ➤ Ahşap veya kömür yakan duman ➤ Endotoksin, mikotoksinler ➤ Toz Mesleki maruziyet: ➤ Çiftlik ve ahır maruziyetleri ➤ Formaldehit, sedir, boya dumanı Soğuk hava, kuru hava Egzersiz Ağlama, kahkaha atma, hiperventilasyon Ko-morbid durumlar: ➤ Rinit ➤ Sinüzit ➤ Gastroözofageal reflü

Laboratuvar testleri tanıda yardımcıdır. Astımı gösteren klinik bulguları olan hastada detaylı anamez ve fizik muayene sonrasında bulgular astımı destekler nitelikte ise solunum fonksiyon testi (SFT) yapılır. Solunum fonksiyon testi astım ile uyumlu ise tedavi başlanır. SFT yapamayan ama klinik öyküsü astım ile uyumlu olan hastalara da ampirik astım tedavisi başlanıp tedaviye yanıtı değerlendirilir. Beş yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki astım tanı akış şeması Şekil 2’te verilmiştir (16).

Beş yaş ve altındaki çocuklarda ise astım tanısı koymak oldukça zordur. Bunun ana sebebi ise benzer semptomların astım olmayan çocuklarda da (özellikle 3 yaş altında) sık görülüyor olmasıdır. Hışıltılı solunum çocuklarda en sık viral solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak gözlenir. Bu nedenle bu yaş grubunda her hışıltı astım anlamına gelmemektedir.



Şekil 2. 5 yaşından büyük çocuklarda astım tanı algoritması (16).

Beş yaş altındaki çocuklarda astımı düşündürebilecek bulgular arasında semptomların genellikle gece kötüleşmesi ve aktivite sonrasında ortaya çıkıyor olması, astım gelişimi için risk faktörlerinin olması ve astım tedavisine cevap vermesi yer almaktadır (1).

3 yaşından küçük çocuklar için ‘Astım öngörü indeksi’ kullanılması hata oranını büyük ölçüde düşürecektir (Tablo 4). Bu indekse göre hışıltıyla beraber bir majör veya 2 minör

ölçütün bulunması astım açısından risk oluşturmaktadır Ancak kuvvetle astım öngörmemiz için hastanın hışıltı sayısının 3 veya daha fazla olması gerekmektedir (45).

Tablo 4: Astım öngörü indeksi (45)	
Major Ölçütler	Minör Ölçütler
Anne veya babada doktor tanılı astım	Soğuk algınlığı olmaksızın hışıltı
En az bir aeroalerjene duyarlılık	Süt, yumurta veya fıstık gibi bir besine alerjik reaksiyon
Doktor tanılı atopik egzema	Periferik kan yaymasında %4'ten fazla eozinofil

2.6.1. Ayırıcı tanı

Çocuklarda astım ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 5'te özetlenmiştir (1).

Tablo 5: Çocukluk çağı astım ayırıcı tanısındaki hastalıklar (1)	
Yaş	Hastalık
≤ 5 yaş	Tekrarlayan viral solunum yolu infeksiyonları Yabancı cisim aspirasyonu Trakeomalazi, kistik fibrozis, primer silier diskinezi Doğumsal kalp hastalıkları, tüberküloz Primer immun yetmezlik, bronkopulmoner displazi Vasküler halka, trakea özefagial fistül
6-11 yaş	Kronik üst solunum yolu öksürük sendromu Yabancı cisim aspirasyonu, bronşiektazi, kistik fibrozis, Primer immun yetmezlik, bronkopulmoner displazi Doğumsal kalp hastalıkları, tüberküloz
12-18 yaş	Kronik üst solunum yolu öksürük sendromu Vokal kord disfonksiyonu, bronşiektazi, kistik fibrozis Hiperventilasyon/disfonksiyonel solunum, tüberküloz Yabancı cisim aspirasyonu, doğumsal kalp hastalıkları

2.7. Laboratuvar İncelemeleri

Bu incelemeler içinde ön planda akciğer grafisi ve tüberkülin (PPD) testi ile tüberküloz araması gelir. Primer siliyer diskinezi düşünülen çocuklarda kronik sinüzit açısından sinüs grafisi de çekilmelidir. Tam kan sayımında eozinofillerde hafif artış gözlenebilir. Tam kan sayımı ile birlikte serum IgA, IgG, IgM düzeyleri humoral immun yetmezlik ayırıcı tanısında yardımcı olur. Dışkı incelemesi ile bağırsak parazit varlığı araştırılır. Burun, bronş ve boğaz salgılarında eozinofil saptanması alerjik hastalık lehinedir (44). Serum total IgE ölçümleri, alerji deri prik testi veya gerektiğinde serum spesifik IgE ile alerjen duyarlılığı değerlendirilir. Gereken olgularda bronş provakasyon testleri ve solunum fonksiyon testleri de tanının desteklemesi açısından önem taşır (21).

2.7.1. Radyolojik görüntüleme

Astımlı çocuklarda akciğer grafisi genellikle normaldir. Hastalığın şiddetinin artmasına bağlı akciğerlerde havalanma artışı sonucunda diyafragma ve kostalarda düzleşme, göğüs ön-arka çapında artma, mukus tıkaçlarının oluşturduğu segmental atelektaziler ve inflamasyona bağlı peribronşial kalınlaşma gibi nonspesifik bulgular gözlenebilir. Genellikle akciğer grafisi astım tanısından daha çok yabancı cisim aspirasyonu, pnömoni ve tüberküloz gibi diğer akciğer hastalıklarını dışlamak için çektilir (46).

2.7.2. Tam kan sayımı

Astım tanısında spesifik yeri olmamakla birlikte, saptanan eozinofili destekleyici bulgudur. Enfeksiyonlar ve immun yetmezlik ayırıcı tanısında da önemlidir.

2.7.3. Alerji deri testleri

Deri testleri deneyimli hekimler tarafından standardize edilen alerjenler kullanılarak yapıldığı zaman oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir (47). Kısa sürede sonuç vermesi, ucuz ve güvenilir bir metod olması nedeniyle atopiyi araştırmada ilk tercih olmalıdır. Her yaştan hastaya yapılabilir ancak beş yaşından küçük çocuklarda deri testi ile atopi saptamak her zaman mümkün olmayabilir (48). Deri testleri olarak günümüzde delme (prick), intradermal veya yama testi (patch) kullanılmaktadır.

Deri delme testi: Test edilen alerjen genellikle ön kolun iç kısmına, bazen de sırtta damlatılır ve bir lanset ile delme şeklinde uygulanır.

Intradermal test: 26-g veya 27-g iğne uçlu tüberkülin enjektörü ile uygulanır. İğne ucu deriye batırılır, 45 derecelik açı ile intradermal bölgeye 0.01-0.05 ml alerjen ekstresi deride mercimek tanesi büyüklüğünde kabarıklık oluşturacak şekilde enjekte edilir.

Yama testi: Bu yöntemde de alerjenler yapışkan bir band üstüne yerleştirilmiş küçük metal kuyucuklar içine konularak sırtta yapıştırılır, o bölge 48 ve 72. saatlerde değerlendirilir (49).

2.7.4. Total veya spesifik IgE analizi

Atopi varlığını göstermede serum total IgE bakılması kaba bir yöntemdir. Serum IgE seviyeleri yaşa bağlı olarak değişim göstermekte, 10-15 yaşa kadar artmakta, 20 yaş üzerinde azalmaktadır. Serum total IgE düzeyi düşük saptananlar atopik olabilir, yüksek IgE değerleri ise atopi dışında paraziter infeksiyonlar, bazı immun yetersizlikler ve neoplastik hastalıklarda da görülebilir (50,51).

Alerjenlere duyarlılığı saptamada en hızlı, pratik ve güvenilir test alerji delme (prik) testleridir. Serum spesifik IgE ise alerjene karşı duyarlılığın gelişip gelişmediğini göstermek için kullanılan en önemli serolojik testtir. Serum sIgE değerlerinin duyarlılığı kullanılan metoda göre değişir; daha uzun sürede sonuç verir ve daha pahalıdır. En güvenilir olanı CAP sistem floresan enzim immüno assay (CAP sistem FEIA) metodudur (50,51). Alerjik hastalıkların hem tanısında hem de tanının dışlanmasında tek başına kullanımı önerilmez.

2.7.5. Solunum fonksiyon testleri

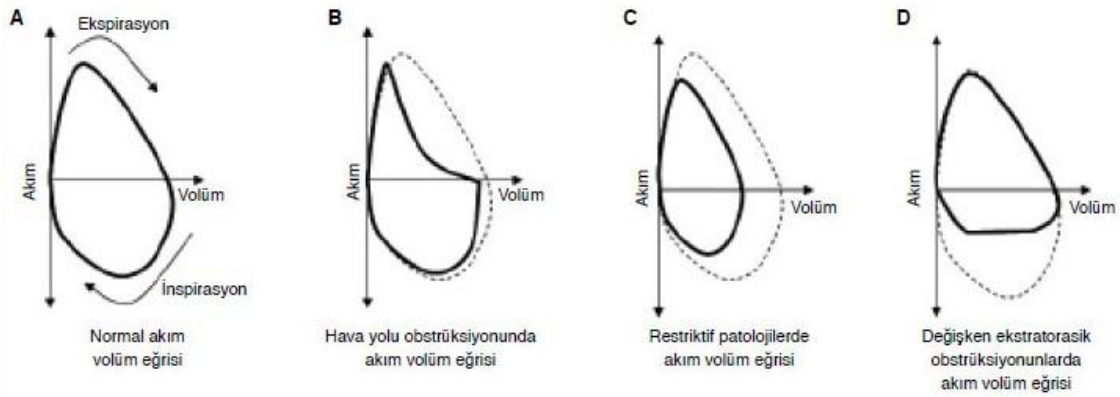
2.7.5.1. Spirometri

Solunum fonksiyon testleri, bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitateyi somut olarak göstererek astım tanısını doğrular veya tanı koydurur.

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı ve izlemi/kontrolü ile ilgili önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle havayollarındaki tıkanıklığı yeterince hissedemeyen, “dispne algılaması” düşük hastalarda hastalığın şiddetinin belirlenmesinde çok daha değerlidir. Dört yaş ve üstü çocuklara önerilir ancak kişinin solunum eforunu gösterebilmesi ve komutlara uyması gerektiğinden çocukların çoğunda 6 yaşından sonra yapabilmektedir (1,52).

Spirometrik değerlendirmede ekspiryumun 1.saniyesindeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu ekspiratuvar kapasite (FVC), tepe ekspiratuvar akım (PEF), FVC'nin %25, %50, %75 ve %25 ile %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım (FEF25, FEF50, FEF75, FEF25-75) parametreleri ölçülür. Ölçülen değerler aynı yaş ve boydaki sağlıklı kişilerin değerleri ile karşılaştırılarak yüzde olarak sonuç elde edilir (53,54).

Spirometri ile değişkenlerin rakam olarak belirlenmesinin yanında ekspiryum ve inspiryumda yapılan manevralarla “akım/hacim” eğrileri de elde edilebilmektedir. Şekil 3'te farklı durumlarda gözlenen “akım/hacim” eğrileri verilmiştir.



Şekil 3. (A-D) farklı akım hacim eğrisi örnekleri

2.7.5.2. Bronş provokasyon testi

Bazı hastaların ilk değerlendirmesinde hava yolu tıkanıklığı bulgusu saptanmayabilir. Bu hastalarda bronş hiperreaktivitesini göstermek için “bronş provakasyon testlerinin” yapılması gerekebilir.

2.7.6. Biyobelirteçler

Astımda inflamasyon akciğerlerde özellikle de bronşlarda görülür. Hastalardan spontan veya hipertonic tuzlu su ile toplanan balgamda eozinofilik ve nötrofilik inflamasyon araştırılabilir. Ayrıca astımlı hastalardan toplanan ekshale havada nitrik oksid (FeNO) ve karbonmonoksit (FeCO) düzeyleri artmış olarak gözlenmektedir. Bunun yanısıra yoğunlaştırılmış solunum havasında hidrojen peroksit, eikosanoidler, aldehytler, glutatyon ve sitokinler de ölçülebilir (55,56).

2.8. Astım Şiddetinin Sınıflandırılması

Astım tedavisine başlarken hastaların hastalık şiddetine göre sınıflandırılmaları tedavinin düzenlenmesine yardımcı olur. Astım şiddeti, tedavi almayan olgularda semptomlara ve hava akımındaki kısıtlanmanın düzeyine göre Tablo 6 ve 7’de sınıflandırılmıştır (52).

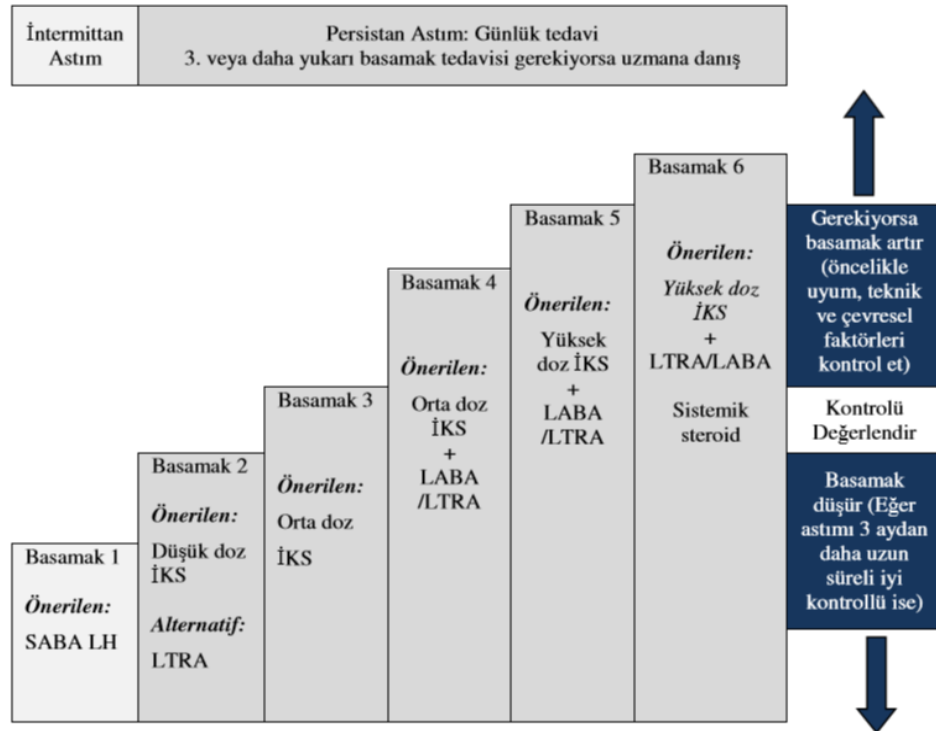
Tablo 6: Tedavi öncesinde astım şiddetinin derecelendirilmesi (0-4 yaş)				
	İntermittan	Hafif Persistan	Orta Persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Yok	Ayda 1-2 kez	Ayda 3-4 kez	Haftada 1’den fazla
Hızlı etkili beta-2 agonist kullanım	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Son 6 ayda ≥ 2 atak veya yılda >1 gün süren, ≥ 4 , hışıltı ve persistan astım için risk faktörleri olması		

Tablo 7: Tedavi öncesinde astım şiddetinin derecelendirilmesi (>5 yaş)				
	İntermittan	Hafif Persistan	Orta Persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Ayda 2’den az	Ayda 3-4 kez	Haftada 1’den fazla	Günde 1 kez
Hızlı etkili beta-2 agonist kullanım	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Solunum fonksiyonları	FEV1 $\geq$ %80 FEV1/FVC $>$ %85	FEV1 $\geq$ %80 FEV1/FVC $>$ %80	FEV1 %60-80 FEV1/FVC %75-80	FEV1 $<$ %60 FEV1/FVC $<$ %75
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Yılda ≥ 2 atak		

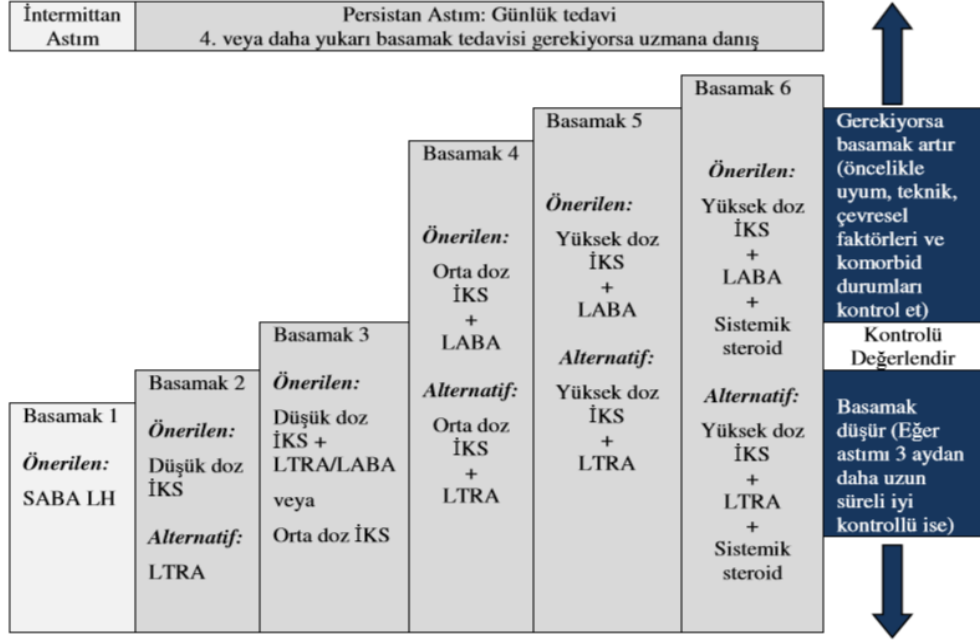
2.9. Astım Tedavisi

GINA'ya göre intermittant hastalarda günlük rutin tedavi ihtiyacı bulunmamakta, sadece lüzum halinde kısa etkili inhale beta-2 sempatomimetik ilaçlar (birinci basamak) önerilmektedir. Daha önce tedavi almamış, astım semptomları olan hastalarda başlangıç tedavisi genelde ikinci basamak tedavi ile başlanır. Tedavi basamaklarının hepsinde gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler tedaviye kısa süreli eklenir. Eğer hastanın rahatlatıcı ilaç ihtiyacında artış olursa, astımın kontrol altında olmadığı düşünülmeli ve gerekirse kontrol edici tedavi arttırılmalıdır.

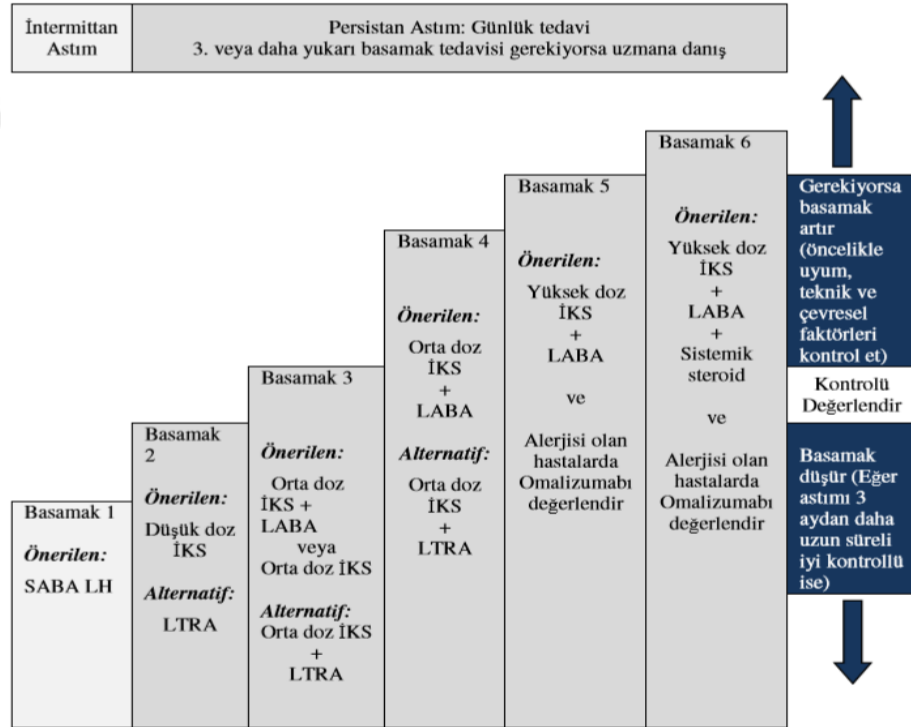
Astımın her basamağında farklı kontrol edici ilaçlar kullanılmaktadır. Hafif persistan astımda ikinci basamak tedavi [İKS ya da lökotrien reseptör antagonisti, (LTRA)] verilir. Eğer bu tedavi ile semptomlar kontrol altına alınamaz ise üçüncü basamak tedavilerinden birine (düşük doz İKS ve uzun etkili Beta2-agonist (LABA) veya orta/yüksek doz İKS veya düşük doz İKS ve LTRA gibi) geçilir. Dördüncü basamak tedavisinde orta veya yüksek doz İKS ve uzun etkili beta-agonist tedavisine LTRA veya yavaş salımlı teofilin eklenir. Beşinci basamak tedavide ise dördüncü basamaktaki tedaviye oral kortikosteroid (en düşük doz) ve anti-IgE tedavilerinden bir ya da ikisi eklenebilir. Astım tedavisi de yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Yaş gruplarına astım basamak tedavisi Şekil 4, 5 ve 6 'da gösterilmiştir (52).



Şekil 4. 0-4 Yaş Arası Çocuklarda Astım Basamak Tedavisi (52)



Şekil 5. 5-11 Yaş Arası Çocuklarda Astım Basamak Tedavisi (52)



Şekil 6. 12-18 Yaş Arası Çocuklarda Astım Basamak Tedavisi (52)

2.9.1. Kontrol edici ilaçlar

Persistan astımın tüm düzeyleri uzun süreli kontrolü sağlamak için günlük ilaçlar ile tedavi edilmelidir. Bu ilaçlar İKS, İKS/LABA kombinasyonu ve teofilindir. Kontrolü zor orta/şiddetli astımda 12 yaş sonrası ilave olarak anti-IgE preperatları kullanılabilir (24).

2.9.1.1. İnhaler kortikosteroidler

Astımda kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır ve bu nedenle her yaşta uzun süreli tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Beş yaşından büyük çocuklarda İKS ile idame tedavisi semptomların kontrol altına alınmasını, akut alevlenme sıklığının ve hastane yatışlarının azaltılmasını, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının ve bronşiyal hiperreaktivitenin düzelmesini sağlar ve aktiviteye bağlı bronkokonstriksiyonu azaltır (57).

Beş yaşından küçük çocuklarda da benzer etkiler oluşur ancak doz-yanıt ilişkisi o kadar iyi araştırılmamıştır. Klinik yanıt, seçilen inhaler ve çocuğun inhaleri doğru kullanmasına bağlıdır. Aracı tüp ile kullanım ile düşük doz ile hastaların çoğunda maksimuma yakın yarar sağlanır (58,59).

2.9.1.2. Uzun süreli etkili inhale β -agonistler (LABA)

LABA grubu ilaçlar astımda monoterapi olarak kullanılmaz. Beş yaş üzerindeki çocuklarda orta düzeyde steroid tedavisi ile kontrol altına alınamayan astım hastalarında tedaviye eklenir. En sık kullanılan etkenler salmeterol ve formoteroldür. Çalışmalarda LABA ilavesi ile zirve tepe akımında ve akciğer fonksiyonlarında anlamlı gelişmeler tespit edilmiştir (60). İKS/LABA kombinasyonları ile ilgili 4 yaş ve altında yeterli çalışma bulunmadığından henüz bu yaş grubunda kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.

2.9.1.3. Lökotrien antagonistleri

Lökotrien antagonistleri 2 gruba ayrılır. Lökotrien sentezini inhibe edenler 5-lipooksijenaz enzimini bloke ederler ve çocuklarda bu ilaç ile deneyim oldukça azdır. Diğer grup ise lökotrien reseptör antagonistleridir. Bu ilaçlar sisteinil lokötrienlerin CysLT1 reseptörüne bağlanmasını inhibe eden zafirlukast, montelukast ve panlukasttır. Bunlar içerisinde çocuklarda en çok incelenmiş olan ve ülkemizde bulunanlar montelukast ve zafirlukasttır.

Çocuklarda LTRA'lar tüm astım düzeylerinde klinik yarar sağlamaktadır ama bu yarar genelde düşük doz İKS kullanımından daha azdır. Beş yaş altında persistan astımı ve intermittan hışıltısı olan çocuklarda iyi sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte astım tedavisinde İKS'den sonra ikinci tercihtir (61).

2.9.1.4. Nonsteroid antiinflatuar ajanlar

Sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum geçmiş dönemde yaygın olarak kullanılmakla birlikte antiinflatuar etkileri zayıf olması ve düşük doz İKS'den daha az etkili olmaları nedeniyle artık rutin kullanımda çok yer almamaktadır. Yapılan bir "Cochrane" derlemesinde okul öncesi çocuklarda inhale sodyum kromoglikat ile plasebo karşılaştırılmış ve bir fark saptanmamıştır (62).

2.9.1.5. Anti IgE preperatları

Omalizumab, IgE'ye karşı geliştirilmiş insan kaynaklı bir monoklonal antikordur ve alerjik hastaların klinik tedavisinde onaylanan ilk biyolojik ajandır. Ülkemizde 12 yaş ve üzerinde kullanımı onaylanmıştır. Yüksek doz İKS ve LABA kullanımına rağmen kontrol altına alınamayan astımda önerilir (63). Yapılmış çalışmalarda yetişkin ve adölesanlarda PEF ve FEV1 değerlerinde anlamlı düzelme sağladığı, ciddi astımlılarda steroide gereksinimi, doktor başvurusunu, alevlenmelerini azalttığı bildirilmiştir (64,65).

2.9.2. Rahatlatıcı ilaçlar

2.9.2.1. Kısa etkili β_2 agonistler (SABA)

Hızlı etki etmeleri, 4-6 saat süren etkileri ile SABA'lar (albuterol, levalbuterol, terbutalin, pirbuterol), akut astım semptomları ve aktiviteye bağlı bronkospazmın önlenmesinde ilk tercih edilen ilaçlardır. SABA'lar gerekli olan en düşük dozda ve sıklıkta kullanılmalıdır. Kullanım sıklığının artması, yetersiz astım kontrolüne işaret eder ve astım tedavisi ve yönetiminin iyileştirilmesi gerekliliğini yansıtır (24).

2.9.2.2. Antikolinerjik ajanlar

Akut atakta SABA tedavisine ilave olarak ipratropium bromid uygulanması ile bronkokonstriksiyon yanıtı daha fazla olmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda kombine tedavinin ilaçların etkinliğini artırdığı, hastaneye yatış oranlarını azalttığı, PEF ve FEV1 değerlerini monoterapidenden daha fazla artırdığı gözlenmiştir (66).

2.9.2.3. Sistemik kortikosteroidler

Sistemik steroidler kurtarıcı ilaç olarak düşünülmesine de, astım alevlenmesinin ilerlemesini önledikleri, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışları azalttıkları, acil tedaviden sonra erken dönem nüksünü önledikleri ve hastalığın morbiditesini azalttıkları için şiddetli akut alevlenmelerin tedavisinde önemli yeri vardır. Oral tedavi, intravenöz hidrokortizon kadar etkilidir. Yüksek doz tedavi ender olarak glukoz metabolizmasında geri dönüşümlü anormallikler, iştah artması, sıvı tutulması, kiloda artış, aydede yüz, duygu durum değişiklikleri, hipertansiyon, peptik ülser ve aseptik femur nekrozu gibi yan etkilere neden olabilir (67).

2.10. Astım Tedavisinde Kontrolün Ölçümü

Astım tedavisinde “kontrol” terimi astım klinik belirtilerini ve hastanın ilerleyen dönemde karşılaşılabileceği akut atak riskinin değerlendirilmesini kapsar. Kontrolü değerlendirmek için Tablo 8’deki değişkenler kullanılır (1). Astım kontrolü tedavinin yönetiminde yol göstericidir. Kontrollü hastalarda tedavi basamaklı olarak azaltılır, kontrolsüz veya kısmi kontrollü hastalarda tedaviye uyum veya alerjik rinit, sinüzit ve GÖR gibi komorbid durumlar değerlendirildikten sonra herhangi bir sorun bulunmazsa tedavi basamağı artırılır.

Tablo 8: Astım Kontrol Düzeyleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kontrol altında (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerin herhangi birinin olması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (Haftada ≤ 2)	Haftada > 2	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivite kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları/ uyanmaları	Yok	Var	
Rahatlatıcı / kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada ≤ 2)	Haftada >2	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin $< \%80$ 'i	Herhangi bir hafta içinde 1 kez
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	

2.11. Zor Astım

Astım çocukların çoğunda hafif veya orta ağırlıkta seyreder ve çoğunlukla standart düşük dozlarda, düzenli olarak kullanılan İKS'lerle kontrol altına alınır. Ancak çocukların %5-10'unda şikayetler kontrol altına alınamaz. Bu çocuklar zor astım grubuna konulur. Zor astım tanısı alan çocuklarda altta farklı etiyolojik ve patolojik faktörler yatar. Birinci grubu yanlış tanıli hastalar oluşturur. İkinci grubu ise tedaviye uyumsuz olan ve/veya komorbiditesi olan çocuklar (tedavisi zor astım) oluşturur. Son grubu ise gerçekten astım hastası olan, varsa komorbid hastalıkları tedavi edilen, verilen en üst basamak (basamak 5) astım tedavisini uygun şekilde uygulayan, ancak buna rağmen tedaviye yeterli yanıt vermeyen çocuklar (ciddi astım/tedaviye dirençli/refrakter astım) oluşturur (68).

2.12. Astımın Kalp Üzerine Etkisi

Astımda ataklar süresince oluşan bronkospazm ile birlikte akciğerleri, kalbi ve tüm vücudu etkileyebilecek çok önemli değişiklikler olmaktadır (4). Kronik hipoksi ve hiperkarbi ile beraber çeşitli mediyatörler ve sitokinler kronik inflamasyona neden olarak pulmoner hipertansiyona yol açar (5,6). Buna ek olarak pulmoner damar yapısında bozulma, parankimal değişiklikler, hipoksiye sekonder polisitemiye bağlı kan vizkozitesindeki artış ve artan kardiyak debi pulmoner vazokonstrüksiyona bağlı pulmoner hipertansiyon gelişimine sebep olur (7).

Astımlı hastalarda meydana gelen aşırı solunum eforu intratorasik basınç artışına neden olarak sağ ventrikül ardyükünü artırabilir. Sonuç olarak pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu gelişebilir (5-7). Kronik basınç artışına bağlı oluşan sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertansiyonu, sağ ventrikülde hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonuna yol açar (7). Doğru noninvaziv testler ile sekonder kardiyak etkilenme saptanarak, mortalite oranları azalmasını sağlanır. Bu testler sayesinde hastaların klinik tedavisine de katkıda bulunulur (9).

2.13. Ekokardiyografi

Diğer bütün ultrasonografik incelemelerde olduğu gibi ekokardiyografide de bir piezoelektrik (basınç titreşimlerine elektrik, voltaj dalgalanmalarına da titreşim şeklinde cevap veren) materyal, aralıklı bir şekilde elektriksel olarak yüksek frekanslarda uyarılır ve ultrasonik (20000 Hz'in üstünde frekanslı) ses dalgaları oluşması sağlanır. İnceleme şekline göre kullanılan frekans 30-35 MHz'e kadar arttırılabilir. Uygulanan ultrasonik dalganın

frekansının artması, iki yakın noktayı birbirinden ayırdedebilme yeteneğini artırır ancak derine nüfuz edebilme yeteneğini azaltır. Erişkinlerde kalp muayenesinde kullanılan standart frekans 2,25-3,5, çocuklarda ise 3,5-5 MHz'dir. Bu frekanslardaki ultrasonik dalgalar yüzeyden 20 cm derinliğe kadar olan dokulara kolaylıkla nüfuz eder (69).

Ultrasonik dalgaların dokulara nüfuzu frekansların yanında dokuların yapısal özelliklerine (akustik impedance) de bağlıdır. Akustik impedans ne kadar yüksek ise sesin doku içindeki yayılma hızı o ölçüde azdır. Aynı şekilde doku dansitesi ne kadar fazlaysa sesin yayılma hızı da o kadar fazladır. Ses doku içinde yayılması sırasında akustik impedansları farklı iki dokunun temas yerine geldiğinde bir kısmı geriye yansırken bir kısmı da yoluna devam eder. Farklı yüzeylerin birleşimim noktasından yansıyan sesin geriye gelme süresi yansıma yüzeyinin probtan uzaklığını, yansıma miktarı da dokunun ekojenitesini gösterir. Böylece kalp yapılarının kalınlık, ekojenite ve hareketleri saptanır (69,70).

Ultrasonik dalgalar kemik ve hava içeren akciğer dokusu tarafından absorbe edildiği için araya bu dokuların girmediği kalbe kadar uzanan devamlı bir yumuşak dokunun bulunduğu bir pencere bulunmalıdır. Bu şekilde dört standart eko penceresi tanımlanmıştır. Bunlar subkostal, apikal, parasternal ve suprasternal eko pencereleridir. Eko pencerelerine konan probun kalbi görme açısı ve ses dalgalarının kalbi kestiği düzleme göre standart görüntüleme planları oluşturulmuştur (71).

2.14. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Sağ ventrikülün ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi LV'ye göre daha güçtür. Bu RV'nin kresentrik yapısı, anatomik olarak inlet (giriş), trabeküler apeks ve outlet (çıkış) kısımlardan oluşan farklı geometrik yapısı ile ilişkilendir. RV fonksiyonlarının değerlendirmesinde önerilen yöntemlerin çoğu RV'nin hacimsel (volümetrik) yaklaşımına dayanır.

RV'nin karmaşık geometrisine rağmen genellikle triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) gibi geometriden bağımsız parametreler RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. RV değerlendirilmesinde gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografi ve miyokardiyal görüntüleme ekokardiyografi yöntemi (doku Doppler görüntüleme, 2D-strain ekokardiyografi) de büyük bir ilerlemeye neden olmuştur. RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının kantitatif değerlendirmesine imkan sağlar (72).

2.14.1. Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

RV'nin fonksiyonları ile ilgili kantitatif bilgi veren triküspit anüler düzlem sistolik hareket (excursion) (TAPSE) standart RV ölçümlerinden birisidir. Triküspit anulüsün apekse doğru sistoldeki inişi sağ ventrikülün uzunlamasına (longitudinal) kasılmasının bir ifadesidir. Apikal dört boşluk penceresinde M mode ekokardiyografi ile triküspit anulüsten alınan görüntüden TAPSE değerlendirilmesi yapılmaktadır. Tekrarlanabilirliğinin yüksek, gözlemciler arası değişkenliğinin düşük oluşu TAPSE'nin değerini arttırmaktadır. Forfia ve ark. TAPSE < 1.8 cm olanların, daha yüksek olanlara kıyasla sağ ventrikül fonksiyonlarının ciddi etkilendiğini göstermiştir. Toplam 40'ın üzerinde çalışmada, 2000 üzerinde normal olguda yapılan incelemelerden sonra ise ASE 2010 kılavuzunda alt sınırın 1.6 cm olarak alınması önerilmiştir (73,74).

2.14.2. Strain, strain rate (S, SR) ekokardiyografi

Miyokardiyal kontraksiyon ve gevşeme süresince başlangıç uzunluğuna göre meydana gelebilen uzunluk veya kalınlık değişiminin yüzdesi *strain* olarak adlandırılmaktadır. *Strain* sözcüğü 'gerilme' anlamında olup bir fizik terimi olarak elastik bir cisime uygulanan bir yük sonucunda cismin orijinal boyutunda meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir. Strain boyutu olmayan bir ölçüdür. Deformasyonun rölatif miktarıdır ve yüzde (%) ile ifade edilir (75). Strain (S, ϵ) (eğer cismin başlangıç uzunluğu biliniyorsa) *Lagrangian formülü* ile hesaplanmaktadır (Bu formülde ϵ :strain, L_0 :bazal uzunluk ve L :uygulanan yük sonrası oluşan uzunluktur) (76).

$$S (\epsilon) = \frac{L-L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

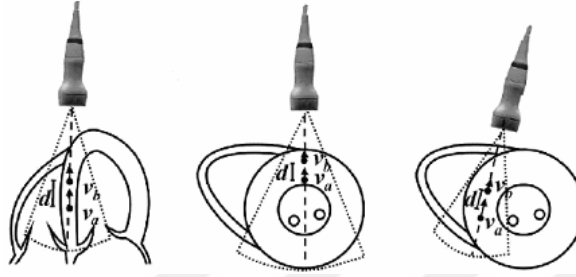
Strain rate (SR) (ϵ'), deformasyonun hızı olup strain değişimine eşittir ve cm/sn/cm (saniye-1) ile ifade edilir (www). Δt , formülde deformasyon hızını temsil eder.

$$SR (\epsilon') = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t}$$

Strain rate ölçümünde nesnenin kısalma zamanı negatif ve uzama zamanı pozitifdir. Bu nedenle hastalarda strain değerleri benzer olsa da, strain rate değerleri farklıdır. Hızın mekansal türevi strain rate oluşturken, yer değişiminin mekansal türevi ise strain oluşturur (76).

Kasılan miyokard üzerinde yer alan iki ayrı noktadan doku Doppler ile ölçülen velositeler (hızlar) arasındaki farkın, bu noktaların birbirine olan mesafesine oranı da *strain rate* değerini verir. Bu formülde V_a ve V_b , a ve b noktalarından ölçülen velositeleri, d ise bu iki nokta arasındaki uzaklığı ifade eder (77) (Şekil 7).

$$SR (\epsilon') = \frac{V_a - V_b}{d}$$



Şekil 7: Strain rate tanımı (77)

Normal kalp kasında siklus boyunca üç düzlemde deformasyon gerçekleşir. Uzun ekseninde (longitudinal), sistolde kısalma, diyastolde uzama; transvers ekseninde (radial), sistolde kalınlaşma, diyastolde incelme; sirküferansiyel ekseninde ise sistolde kısalma, diyastolde uzama görülür. Bir cisim için uzama ve kalınlaşma pozitif (+) strain olarak kabul edilirken, kısalma ve incelme negatif (-) strain olarak kabul edilir (78,79).

Strain ve strain rate, Tissue (Doku) Doppler (TDI) ekokardiyografi veya 2D (iki boyutlu) Speckle Tracking Ekokardiyografi (benek takibi, STE) görüntülerinden elde edilir.

2.14.2.1. Doku doppler ekokardiyografi

Doku Doppler miyokardiyal velosite çalışmaları *strain*, *strain rate* alanlarında kullanılır. Ancak uygulaması bazı teknolojik zorlukları beraberinde getirir. Bu velositelerinin kullanılmasındaki ana sorun, miyokardiyum gibi yapıların süreklilik göstererek uzaması ve komşu alanlardaki deformasyonun da iletilmesidir. Lokal miyokardiyal velosite ölçümlerinde çevre yapılara bağlı aktif ve pasif hareket görülebilir. Bunun dışında solunum gibi nedenlerle de kalbin nispi olarak transduserden uzaklaşması, velosite ölçümlerini etkileyebilir. Bu nedenlerle miyokardiyal velositeler global ventriküler fonksiyon için iyi parametreler olmasına rağmen, solid yapıların mekanik bağlanma etkisi bölgesel değişiklikleri olumsuz etkiler ve belirleyiciliğini zayıflatır (80). Doku Doppler yöntemlerinin hepsi açı etkisine maruz kalır, sadece duvar hareketinin yönü ile ultrason hüzmesi birbirine paralel ise doğru

ölçümler yapmak mümkündür. Bahsedilen iki vektör arasındaki açı 30° yi geçtiğinde doğru değerlendirme yapmak mümkün değildir. Bu kısıtlılığı aşmak için Doppler açısından bağımsız, doğrudan iki boyutlu görüntü üzerindeki beneklerin takibi esası ile çalışan ve yeni geliştirilen analiz programları ile değerlendirilen 2D STE daha fazla tercih edilmektedir. Buna karşılık *strain rate* ölçümünde doku dopplerin temporal çözünürlüğü daha fazla olduğu için daha avantajlıdır. Her iki yöntemin farklılıkları Tablo 9’da gösterilmiştir (81).

Tablo 9: Doku Doppler ve 2D Speckle Tracking Strain Ekokardiyografi Farkları	
2D STE	TDI
İki boyutlu deformasyon analizi	Tek boyutlu ölçümler
Doku hareketlerinin değişimi karşı segmente göre	Doku hareketlerinin değişimi ‘transducer’ ile ilişkili
Açı bağımsız	Açı bağımlı
Sinyal-gürültü için düşük duyarlılık	Sinyal-gürültü için yüksek duyarlılık
Veri toplama daha az zaman alıcı	Veri toplama için daha fazla zaman alıcı
Düşük temporal çözünürlük	Yüksek temporal çözünürlük
Yüksek çözünürlük görüntü kalitesine bağlı	Yüksek çözünürlük görüntü kalitesine daha az bağlı
Gözlemciler arası değişkenlik düşük	Gözlemciler arası değişkenlik yüksek

2.14.2.2. Speckle tracking ekokardiyografi (benek takibi yöntemi)

Benekler, küçük noktalar veya ultrasonik ışın ile miyokard etkileşimi tarafından oluşturulan miyokard piksel gruplarıdır, yaklaşık 20-40 piksellik bloklardır. Miyokardın parmak izleri olarak düşünülebilir ve o ölçüde bireylere spesifiktir. Benek takibi yöntemi 2D görüntülerde miyokardiyal hareket ve deformasyonun değişik düzlemlerde değerlendirilmesine imkan verir (75). Bu yöntemle doku, ultrason ışınının geliş yönünde değil, duvar hareket yönü boyunca iki boyutlu olarak takip edildiği için, açıdan bağımsız gerçek segmenter hız ve deformasyon hesaplanabilir (78). Doku dopplere kıyasla daha düşük *frame* hızlarında çalışır. Bu durum özellikle ani gelişen izovolümetrik fazlar ile diyastolün erken ve geç doluş fazlarında zirve *strain rate* değerlerinin olduğundan daha düşük ölçülmesine neden olurken sistolik hız ve *strain* daha az etkilenir (82).

RV fonksiyonlarını değerlendirmede sağ ventrikülün apikal veya median kısımlarından ölçülen *strain* daha kullanışlıdır (83). Yapılan ön çalışmalar RV *strain* değerlerinin pulmoner hipertansiyonda hastaların kliniği ile uyumlu olduğunu göstermiştir (84-87). RV için *strain* ve *strain rate* için sınır değerleri tam olarak belirlenmemiştir ama bu konuda çok çalışma yapılmıştır. Fine ve arkadaşlarının 575 pulmoner hipertansiyon hastası ile yapmış olduğu çalışmasında RV serbest duvarından ölçülen global longitudinal *strain* değerinin -20'den büyük olması anormal olarak değerlendirilmiştir (88).

2.14.2.3. Strain ve strain rate görüntülemenin klinik kullanım alanları (89)

1. Miyokart iskemisinin saptanması
2. Miyokart canlılığının değerlendirilmesi
3. Kardiyomiyopatinin değerlendirilmesi
4. Senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesi
5. Diyastolik ve sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi
6. Sağ ventrikül ve atriyal deformasyonun değerlendirilmesi

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onay alındı (No:1538). Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve ailelerden bilgilendirilmiş onam formuna imza alındı.

3.2. Hasta Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji Polikliniğinden takip edilen hasta grubu, 6-18 yaş arasındaki astım tanılı, eşlik edebilecek alerjik hastalıklar dışında başka kronik hastalığı olmayan 70 çocuktan oluşmaktadır. Bu hastalar poliklinik randevuları sırasında randomize olarak alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Astım tanısı ile izleniyor olmak
- 6-18 yaş arasında olmak
- Gönüllü olarak araştırmaya katılmaya onam vermek

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Astım tanısına eşlik edebilecek alerjik hastalıklar dışında ek kronik hastalığı olmak
- 6-18 yaş arası olmamak
- Çalışmaya katılmak için onam vermemek
- Son 1 ay içerisinde astım atağı geçirmiş olmak.

3.3. Kontrol Grubu

Çalışmaya katılan diğer grup ise 6-18 yaş arasındaki 30 çocuktan oluşan sağlıklı kontrol grubudur. Kontrol grubu olarak gönüllü ailelerin sağlıklı çocukları çalışmaya dahil edildi.

Sağlam çocukların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 6-18 yaş arasında olmak
- Kendisinde ve ailesinde bilinen atopi öyküsü olmamak
- Bilinen kronik hastalığı olmamak
- Gönüllü olarak araştırmaya katılmaya onam vermek.

3.4. Çalışma Düzeni

Çalışmaya alınan tüm olgulardan anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş alındı. Poliklinik dosyalarından astımlı çocukların demografik verileri, varsa eşlik eden atopik dermatit, alerjik rinit gibi alerjik hastalıkları, kaç yıldır astım nedeniyle izlendiği, mevcut tedavisi ve son astım atak zamanı öğrenildi. Dosyalardan alerji deri testi, solunum fonksiyon testi, total IgE, kan eozinofil sonuçları kayıt edildi. Tüm olguların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı; ağırlık, boy ve arteriyel kan basıncı ölçümleri yapıldı.

Hasta dosyalarında kayıtlı olan spirometrik değerlendirmeler ZAN GPI 3.00 marka solunum fonksiyon testi cihazı ile yapılmıştı. Oturur pozisyonda, oda ısısında, burun mandalla kapatılarak yapılan spirometrik değerlendirmelerden FEV1, PEF ve FEV1/FVC değerleri çalışmada kullanıldı.

Hasta grubunun dosyalarından kaydedilen alerji deri testleri prik testi olarak uygulanmış, pozitif kontrol, negatif kontrol ve alerjenler ön kola epidermal olarak uygulandıktan 15-20 dakika sonra değerlendirilmiş, kabartı çapı negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olan değerler pozitif kabul edilmişti.

3.4.1. Antropometrik ölçümler

“Seca 703” elektronik boy ölçerli terazi ile katılımcıların tartıları 100 gr. aralıkla ölçülerek kilogram cinsinden, boyları ise 0,1 mm aralıkla ölçülerek metre cinsinden kaydedildi.

3.4.2. Arteriyel kan basıncı ölçümü

Arteriyel kan basıncı, 20 dakikalık dinlenme periyodunun ardından çocuğun yaşına uygun manşon kullanılarak ölçüldü. On dakika ara ile sağ koldan iki ölçüm gerçekleştirildi. Birinci Korotkoff sesinin duyulduğu değer sistolik kan basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolduğu değer diyastolik kan basıncı olarak kaydedildi. İki ölçümün ortalaması alınarak (sistolik ve diyastolik kan basınçları için) elde edilen değerler hastanın arteriyel kan basıncı olarak kaydedildi.

3.4.3. Standart ekokardiyografik çalışma

Çalışmaya alınan her katılımcının ekokardiyografisi yapılarak mekanik miyokard işlevleri incelendi. Ekokardiyografik inceleme en az 15 dakikalık dinlenme sonrasında, sol lateral pozisyonda (2-boyutlu, M-mod, Doppler ekokardiyografi) Philips İE33 cihazı ile X5-1 transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden, Amerikan ve Avrupa

Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (AEC) kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere bağlı kalınarak yapıldı. Bütün görüntüler önce dijital ortama kaydedildi ve sonra tekrar analiz edildi. M-mod görüntüleri parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller kas arasından elde edildi. Ultrason ışınının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik bir şekilde gelmesine dikkat edildi. Bu şekilde sol ventrikülün diyastol ve sistol sırasındaki çaplarının net bir biçimde görülmesi sağlandı. Diyastol ve sistol sonu iç çapları endokardın en uç noktalarından ölçüldü ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teicholz yöntemiyle hesaplandı. Sol ventrikül çıkış yolu akımı için apikal uzun aks görüntüsü kullanarak aort kapağın altına konulan örnek volümden, mitral kapak diyastolik akım için apikal dört boşlukta mitral kapak uçlarına konulan örnek volümden PWD ile kayıtlar elde edildi.

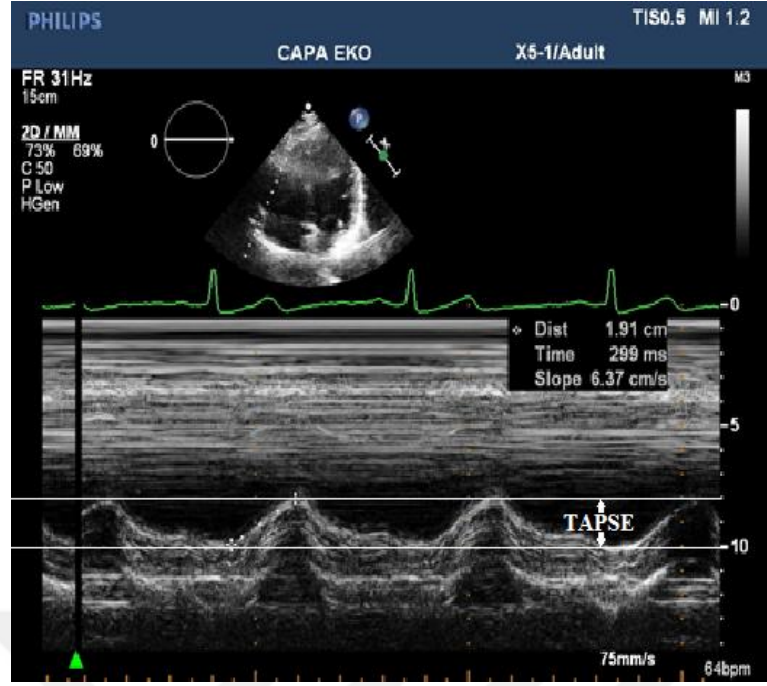
3.4.4. Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin ölçümü

Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulusün lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase ile elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci hareket anulusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdlü olup atriyum sistolünü, diyastolik periyodu yansıtır. Triküspit anulusun ileri itmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında bilgi verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal ölçüm olarak alırsak bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir (Şekil 8).

Sağ ventrikül hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun ekseninde annüler düzlem ile apeks arasında meydana gelen triküspit annulus hareketinin global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşünülür. Buna bağlı olarak bu ölçümün sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) ile korele olduğu gösterilmiştir (90). Uygulanması kolay, hızlı, hataya açık olmayan bu parametre, tüm bu nedenlerle sağ ventrikül sistolik fonksiyonlar açısından diğer iki boyutlu parametrelere göre daha çok tercih edilir.

3.4.5. *Strain* ve *Strain Rate* ekokardiyografi ölçümleri

Tüm katılımcılara bu incelemelere ek olarak 2D speckle tracking (benek takibi) ekokardiyografi yöntemiyle *strain*, *strain rate* ölçümleri yapıldı. Yapılan analizlerde Philips İE33, QLAB-CMQ yazılım programı kullanıldı. Apikal 4 boşluk, 3 boşluk ve 2 boşluk en az 4 kardiyak siklusu içeren görüntüler kullanılarak ölçümler elde edildi. Öncelikle sağ ventrikül



Şekil 8. Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü

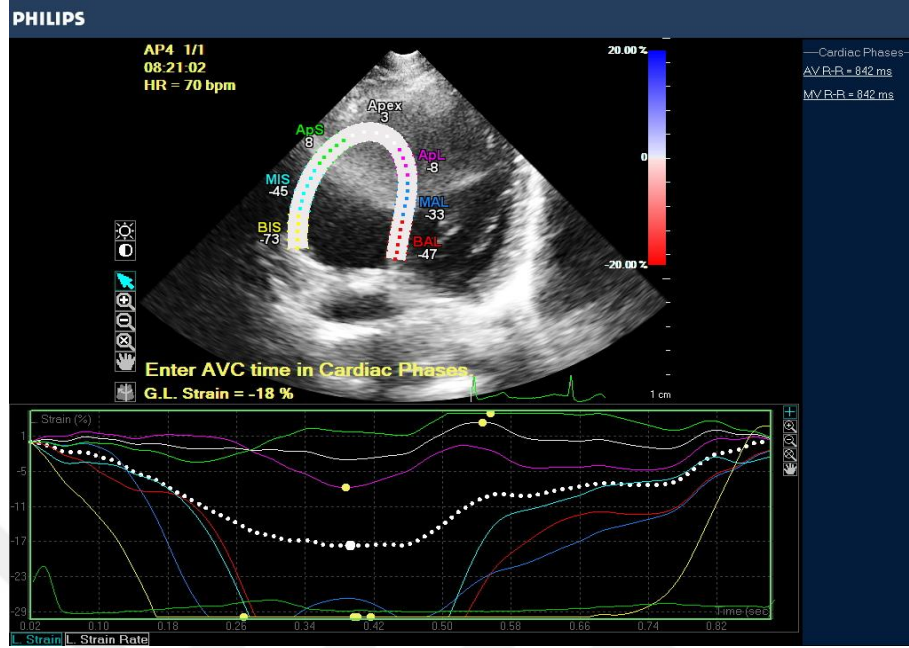
endokardının sınırları çizildi ve daha sonra bu kayıtlardan Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği model esas alınarak, analiz programı vasıtasıyla her bir segmentte pik sistolik strain ve pik sistolik strain rate ölçümleri otomatik olarak yapıldı (Şekil 9, 10).

Sol ventrikül fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilebilmesine olanak sağlayan *strain* (S) ve *strain rate* (SR) ekokardiyografi nispeten yeni ekokardiyografik tekniklerdir. Doku Doppler ekokardiyografi tekniğindeki açı bağımlılığı ve kalp hareketlerinden etkilenme gibi iki önemli problem ‘strain görüntüleme tekniği’ ile aşılmıştır. S ve SR ekokardiyografi günümüzde klinik pratikte çok fazla kullanılmamakla birlikte pek çok potansiyel kullanım alanı mevcuttur (91).

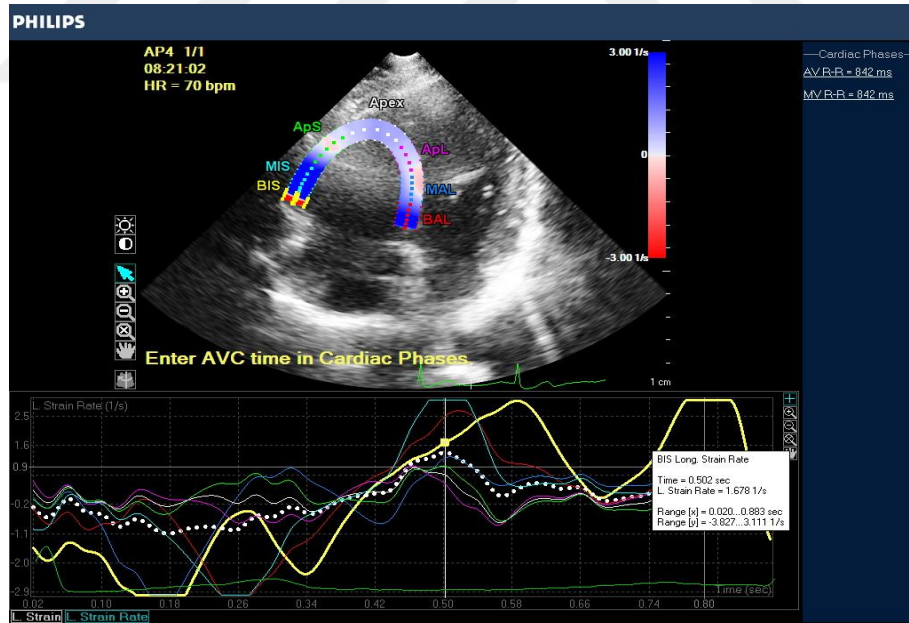
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum gibi) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde iki grup arasındaki ortalamalar için Student T test ile Mann-Whitney U test, ikiden fazla grup arasındaki ortalamalar için Kruskal Wallis test, kategorik değişkenler için Ki-kare test ve korelasyonlar için Pearson korelasyon

testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.



Şekil 9. Strain ölçümü



Şekil 10. Strain rate ölçümü

4. BULGULAR

Çalışmaya 70 astımlı (hasta grubu), 30 sağlam (kontrol grubu) çocuk olmak üzere toplam 100 olgu dahil edildi. Astımlı çocukların %47,1'si (n:33) erkek, %52,9'u (n:37) kız olup, ortalama yaş $11,40 \pm 2,94$ yıl (aralık: 6,50-17,00) idi. Sağlam çocukların ise %56,7'si (n:17) erkek ve %43,3'ü (n:13) kız olup, ortalama yaş $10,92 \pm 3,22$ yıl (aralık: 6,00-17,80) idi. İki grup arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubunun ortalama tanı yaşı $3,93 \pm 2,81$ (aralık:0,50-13,00 ve median:3,00), ortalama izlem süresi $7,46 \pm 3,63$ yıl (aralık:1,00-16,50 ve median:7,00) idi.

Astımlı çocuklarda preterm doğum öyküsü %14,3 (n:10), annede gebelikte sigara kullanımı %14,3 (n:10), anne-baba arasında akraba evliliği %11,4 (n:8), ailede atopi %77,1 (n:54), ailede sigara kullanımı %40 (n:28) ve ailede kalp hastalığı %58,6 (n:41) oranında saptandı (Tablo 10). Ailede kalp hastalığı olarak ebeveynlerde veya nine ve dedelerde %42,8 (n:30) aterosklerotik kalp hastalığı, %10 (n:7) kapak hastalığı ve %5,7 (n:4) ritim bozukluğu olduğu ifade edilmişti.

Tablo 10: Astımlı çocukların doğum ve aile öyküsü		
	n	%
Gebelik haftası		
Preterm	10	14,3
Term	60	85,7
Gebelikte sigara kullanımı		
Yok	60	85,7
Var	10	14,3
Akraba evliliği		
Yok	62	88,6
Var	8	11,4
Ailede atopi		
Yok	16	22,9
Var	54	77,1
Ailede kalp hastalığı		
Yok	29	41,4
Var	41	58,6
Ailede sigara kullanımı		
Yok	42	60,0
Var	28	40,0

Alerji deri testi sonucu hasta grubunun %30'unda (n:21) negatif, %22,9'unda (n:16) ev tozu, %47,1'inde (n:33) ev tozu ve dış ortam aeroalerjenleri olmak üzere %70'inde (n:49) pozitif olarak saptandı. Astımlı çocukların %75,7'sinde (n:53) total IgE değeri ≥ 100 ve %45,7'sinde (n:32) eozinofil oranı ≥ 4 idi. Hasta grubunun %85,7'si (n:60) atopik (total IgE ≥ 100 ve/veya ADT pozitifliği) idi. Astımlı çocukların %75,7'sinde (n:53) eşlik eden ikinci bir alerjik hastalık mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11: Astımlı çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri		
	n	%
Eşlik eden alerjik hastalık		
Yok	17	24,3
Var	53	75,7
Tedavi şekilleri		
İKS	15	21,4
İKS+LTRA	26	37,1
İKS+LABA	20	28,6
İKS+LABA+LTRA	9	12,9
Kontrol düzeyleri		
Kontrol altında	15	21,4
Kısmen kontrol altında	47	67,1
Kontrol altında değil	8	11,4
Alerji deri testi sonucu		
Negatif	21	30,0
Ev tozu pozitif	16	22,9
Ev tozu ve dış ortam aeroalerjenleri pozitifliği	33	47,1
Total IgE düzeyi		
<100	17	24,3
≥ 100	53	75,7
Eozinofil oranı (%)		
<4	38	54,3
≥ 4	32	45,7
Atopi (Total IgE ≥ 100 ve/veya ADT pozitifliği)		
Yok	10	14,3
Var	60	85,7

Tedavi olarak %21,4'ü (n:15) sadece İKS, %37,1'si (n:26) İKS+LTRA, %28,6'sı (n:20) İKS+LABA ve %12,9'u (n:9) İKS+LABA+LTRA kullanıyordu. Astım %21,4'ünde

(n:15) kontrol altında ve %67,1'inde (n:47) kısmen kontrol altında olup %11,4'ünde (n:8) kontrol altında değildi (Tablo 11). Son astım atağından sonra ortalama geçen süre $7,39 \pm 4,86$ ay (aralık:1,00-24,00 ve median:6,00) idi. Hastaların SFT'sinde ortalama FEV1 % $92,07 \pm 12,32$ (aralık:%64,00-126,00), ortalama FEV1/FVC $111,07 \pm 7,33$ (aralık:89,00-119,00) ve ortalama PEF % $86,54 \pm 14,43$ (aralık:%56,00-137,00) idi (Tablo 12). Hastalarımızın bir tanesi ciddi astım grubunda olup, diğerleri hafif ve orta astım grubunda idi.

Tablo 12: Astımlı çocukların astım tanı ve izlem süresi, son ataktan sonra geçen süre, VKİ ve SFT değerleri

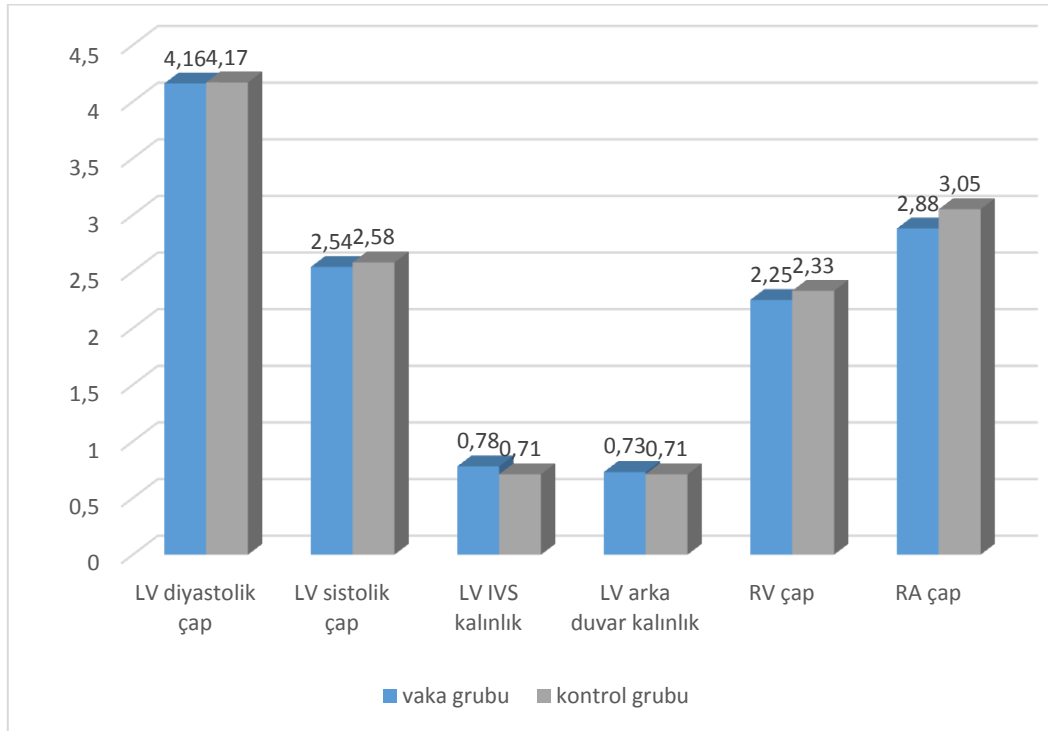
	Ort.	SS	Median	Min.	Max.
Tanı yaşı (yıl)	3,93	2,81	3,00	0,50	13,00
Hastalık süresi (yıl)	7,46	3,63	7,00	1,00	16,50
Son astım atağından sonra geçen süre (ay)	7,39	4,86	6,00	1,00	24,00
VKİ	20,29	4,58	19,80	11,90	33,20
FEV1 (%)	92,07	12,32	91,50	64,00	126,00
FEV1/FVC (%)	111,07	7,33	114,00	86,00	119,00
PEF (%)	86,54	14,43	85,50	56,00	137,00

Astımlı çocukların ortalama VKİ $20,29 \pm 4,58$ (aralık:11,90-33,20), sağlam çocukların ortalama VKİ $18,77 \pm 4,42$ (aralık 13,8-29,2) idi, her iki grup arasında VKİ açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Her iki grupta bakılan kan basınçları ve kalp tepe atımları normal sınırlar içindeydi.

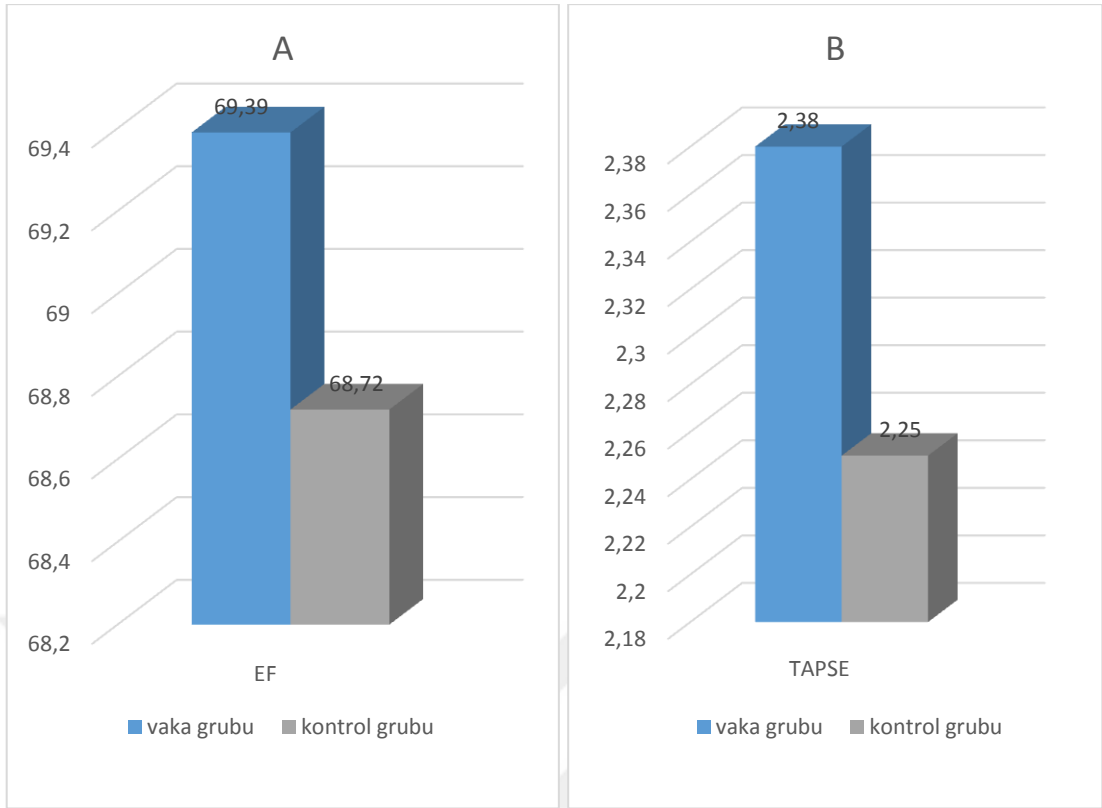
Astımlı çocuklarda sağlam çocuklara göre sol ventrikül diyastolik çap, sol ventrikül sistolik çap, sağ ventrikül çapı, sağ atriyum çapı, strain (%) daha düşük ve sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı, EF, TAPSE ile strain rate daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Astımlı çocuklarda sağlam çocuklara göre sol ventrikül diyastolik İVS kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 13 ve Şekil 11-13).

Tablo 13: Astımlı ve sağlam çocukların EKO parametreleri

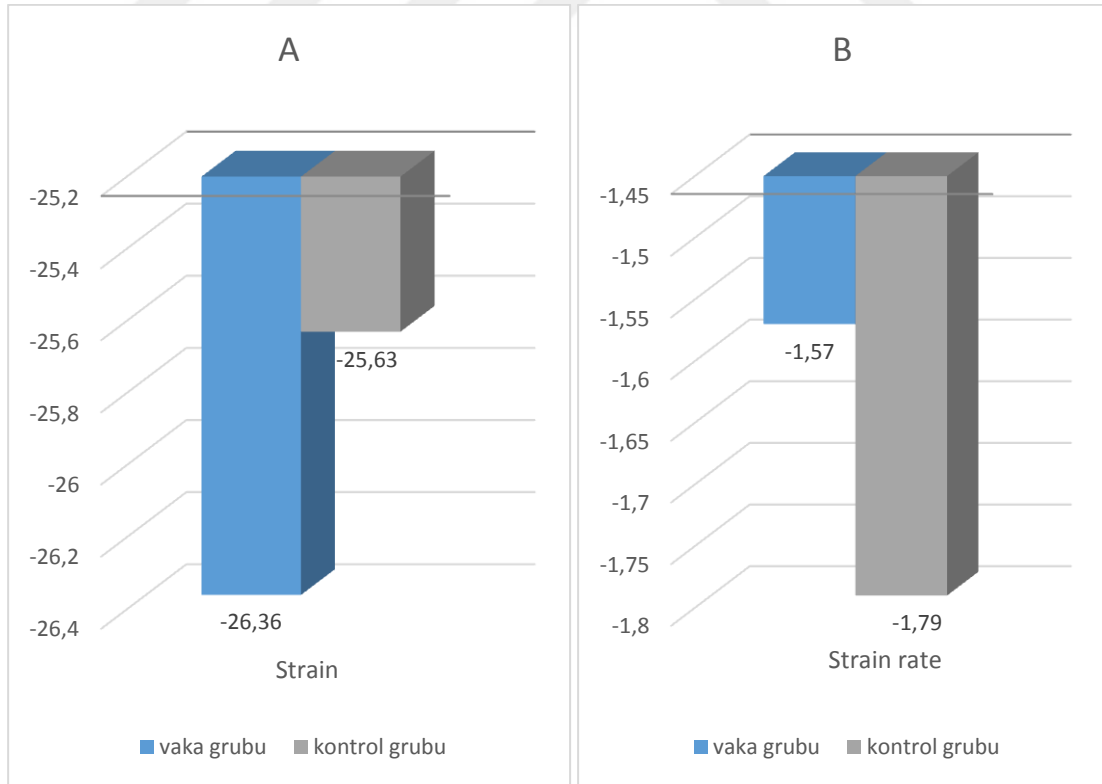
	Hasta grubu		Kontrol grubu		P
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Sol ventrikül diyastolik çap (cm)	4,16	0,53	4,17	0,51	0,936
Sol ventrikül sistolik çap (cm)	2,54	0,39	2,58	0,38	0,628
İVS diyastolik kalınlığı (mm)	0,78	0,14	0,71	0,16	0,027*
Sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı (mm)	0,73	0,12	0,71	0,17	0,567
EF (ejeksiyon fraksiyonu, %)	69,39	5,00	68,72	5,29	0,556
Sağ ventrikül çapı (cm)	2,25	0,37	2,33	0,30	0,288
Sağ atriyum çapı (cm)	2,88	0,49	3,04	0,32	0,066
TAPSE (cm)	2,38	0,35	2,25	0,27	0,054
Strain (%)	-26,36	2,95	-25,63	3,45	0,321
Strain rate (s ⁻¹)	-1,57	0,80	-1,79	0,39	0,070



Şekil 11. Astımlı ve sağlam çocuklarda LV diyastolik-sistolik çap (cm), diyastolik İVS ve arka duvar kalınlık ile RV ve RA çap (cm)



Şekil 12. Astımlı ve sağlam çocuklarda EF (%) (A) ve TAPSE (cm) (B) değerleri



Şekil 13. Astımlı ve sağlam çocuklarda Strain (%) (A) ve Strain rate (s^{-1}) (B) değerleri

Astımlı çocuklarda strain erkeklerde kızlara, gebelikte sigara kullananlarda kullanmayanlara ve total IgE düzeyi ≥ 100 olanlarda < 100 olanlara göre daha düşük, preterm doğanlarda term doğanlara, eşlik eden alerjik hastalık olanlarda olmayanlara, ailede atopi olanlarda olmayanlara, alerji deri testi sonucu pozitif olanlarda negatif olanlara, eozinofil oranı $\geq 4\%$ olanlarda $< 4\%$ olanlara ve atopi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Ailede sigara kullanım durumu, astım tedavi şekli ve astım kontrol düzeyinin strain (%) değerleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p > 0,05$). Astımlı çocuklarda ailede kalp hastalığı olanlarda olmayanlara göre strain anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 14).

Astımlı çocuklarda strain rate erkeklerde kızlara, preterm doğanlarda term doğanlara, ailede atopi olanlarda olmayanlara, ailede kalp hastalığı olanlarda olmayanlara, alerji deri testi pozitif olanlarda negatif olanlara ve atopik olanlarda olmayanlara göre daha yüksek, gebelikte sigara kullananlarda kullanmayanlara, eşlik eden alerjik hastalık olanlarda olmayanlara, ailede sigara kullanımı olanlarda olmayanlara, total IgE düzeyi ≥ 100 olanlarda < 100 olanlara ve eozinofil oranı $\geq 4\%$ olanlarda $< 4\%$ olanlara göre daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Tedavi şekillerine ve kontrol düzeyine göre de strain rate bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 15).

Astımlı çocuklarda TAPSE preterm doğanlarda term doğanlara, ailede kalp hastalığı olanlarda olmayanlara, total IgE düzeyi ≥ 100 olanlarda < 100 olanlara, eozinofil oranı $\geq 4\%$ olanlarda $< 4\%$ olanlara ve atopi olanlarda olmayanlara göre daha düşük, erkeklerde kızlara, gebelikte sigara kullananlarda kullanmayanlara, eşlik eden alerjik hastalık olanlarda olmayanlara, ailede atopi olanlarda olmayanlara, ailede sigara kullanımı olanlarda olmayanlara ve alerji deri testi sonucu pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Tedavi şekillerine ve kontrol düzeyine göre de TAPSE bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 16).

Tablo 14: Astımlı çocuklarda klinik ve laboratuvar özelliklere göre strain (%)

Strain	Ort.	SS	P
Cinsiyet			
Erkek	-26,76	2,80	0,284
Kadın	-26,00	3,07	
Gebelik haftası			
Preterm	-25,20	2,90	0,171
Term	-26,55	2,94	
Gebelikte sigara kullanımı			
Yok	-26,27	2,94	0,464
Var	-26,90	3,11	
Eşlik eden alerjik hastalık			
Yok	-26,94	2,56	0,389
Var	-26,17	3,06	
Ailede atopi			
Yok	-27,06	2,57	0,228
Var	-26,15	3,04	
Ailede kalp hastalığı			
Yok	-27,28	2,67	0,017*
Var	-25,71	2,99	
Ailede sigara kullanımı			
Yok	-26,36	2,92	0,926
Var	-26,36	3,05	
Tedavi şekilleri			
İKS	-26,47	2,83	0,410
İKS+LTRA	-25,81	3,02	
İKS+LABA	-27,00	3,01	
İKS+LABA+LTRA	-26,33	3,00	
Kontrol düzeyleri			
Kontrol altında	-27,53	1,68	0,367
Kısmen kontrol altında	-26,06	3,17	
Kontrol altında değil	-25,87	3,18	
Alerji deri testi sonucu			
Negatif	-26,48	2,80	0,952
Pozitif	-26,31	3,04	
Total IgE düzeyi			
<100	-25,82	3,23	0,526
≥100	-26,53	2,87	
Eozinofil oranı (%)			
<4	-26,39	3,12	0,908
≥4	-26,31	2,79	
Atopi (Total IgE ≥100 ve/veya ADT pozitifliği)			
Yok	-26,50	2,42	0,986
Var	-26,33	3,05	

Tablo 15: Astımlı çocuklarda klinik ve laboratuvar özelliklere göre strain rate (s⁻¹)

Strain rate	Ort.	SS	P
Cinsiyet			
Erkek	-1,53	0,88	0,902
Kadın	-1,61	0,74	
Gebelik haftası			
Preterm	-1,55	0,90	0,926
Term	-1,58	0,79	
Gebelikte sigara kullanımı			
Yok	-1,55	0,80	0,507
Var	-1,71	0,87	
Eşlik eden alerjik hastalık			
Yok	-1,53	0,85	0,789
Var	-1,59	0,80	
Ailede atopi			
Yok	-1,70	0,67	0,590
Var	-1,54	0,84	
Ailede kalp hastalığı			
Yok	-1,75	0,73	0,190
Var	-1,45	0,84	
Ailede sigara kullanımı			
Yok	-1,51	0,81	0,476
Var	-1,67	0,79	
Tedavi şekilleri			
İKS	-1,80	0,73	0,543
İKS+LTRA	-1,49	0,80	
İKS+LABA	-1,43	0,89	
İKS+LABA+LTRA	-1,75	0,72	
Kontrol düzeyleri			
Kontrol altında	-1,80	0,56	0,451
Kısmen kontrol altında	-1,48	0,86	
Kontrol altında değil	-1,70	0,82	
Alerji deri testi sonucu			
Negatif	-1,60	0,85	0,778
Pozitif	-1,57	0,79	
Total IgE düzeyi			
<100	-1,53	0,90	0,924
≥100	-1,59	0,78	
Eozinofil oranı (%)			
<4	-1,52	0,87	0,544
≥4	-1,64	0,72	
Atopi (Total IgE ≥100 ve/veya ADT pozitifliği)			
Yok	-1,64	0,82	0,854
Var	-1,56	0,81	

Tablo 16: Astımlı çocuklarda klinik ve laboratuvar özelliklere göre TAPSE (cm)

TAPSE	Ort.	SS	P
Cinsiyet			
Erkek	2,42	0,37	0,347
Kadın	2,34	0,33	
Gebelik haftası			
Preterm	2,37	0,23	0,706
Term	2,38	0,36	
Gebelikte sigara kullanımı			
Yok	2,37	0,34	0,860
Var	2,40	0,42	
Eşlik eden alerjik hastalık			
Yok	2,29	0,29	0,215
Var	2,41	0,36	
Ailede atopi			
Yok	2,38	0,46	0,748
Var	2,38	0,31	
Ailede kalp hastalığı			
Yok	2,44	0,41	0,280
Var	2,33	0,29	
Ailede sigara kullanımı			
Yok	2,34	0,33	0,328
Var	2,43	0,36	
Tedavi şekilleri			
İKS	2,46	0,36	0,060
İKS+LTRA	2,25	0,28	
İKS+LABA	2,45	0,40	
İKS+LABA+LTRA	2,47	0,32	
Kontrol düzeyleri			
Kontrol altında	2,41	0,39	0,931
Kısmen kontrol altında	2,37	0,35	
Kontrol altında değil	2,36	0,29	
Alerji deri testi sonucu			
Negatif	2,36	0,26	0,724
Pozitif	2,39	0,38	
Total IgE düzeyi			
<100	2,43	0,32	0,317
≥100	2,36	0,36	
Eozinofil oranı (%)			
<4	2,40	0,35	0,502
≥4	2,35	0,34	
Atopi (Total IgE ≥100 ve/veya ADT pozitifliği)			
Yok	2,44	0,24	0,208
Var	2,37	0,36	

Astımlı çocuklarda strain, strain rate ile yaş, VKİ, hastalık süresi, son astım atağından sonra geçen süre, FEV1 ve PEF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Astımlı çocuklarda TAPSE ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve FEV1 arasında pozitif yönde zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r:0,478$ ($p<0,001$), $r:0,398$ ($p<0,01$), $r:0,431$ ($p<0,001$) ve $r:0,301$ ($p<0,05$). TAPSE ile son astım atağından sonra geçen süre ve PEF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Astımlı çocuklarda Strain, Strain rate ve TAPSE değerlerinin demografik, klinik ve solunum parametreleri ile ilişkisi						
	Strain (%)		Strain rate (s^{-1})		TAPSE (cm)	
	r	p	r	p	r	P
Yaş (yıl)	-0,146	0,228	-0,098	0,420	0,478	0,0001
VKİ	0,102	0,401	-0,128	0,292	0,398	0,001
Hastalık süresi (yıl)	-0,076	0,531	0,029	0,810	0,431	0,0001
Son astım atağından sonra geçen süre (ay)	-0,151	0,212	0,141	0,243	0,076	0,530
FEV1 (%)	0,079	0,514	-0,182	0,132	0,301	0,011
PEF (%)	-0,078	0,520	-0,161	0,182	0,200	0,097

Sağlıklı çocuklarda strain, strain rate ile yaş ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte TAPSE ile yaş ve VKİ pozitif yönde zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r:0,66$ ($p<0,001$), $r:0,56$ ($p=0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18: Sağlıklı çocuklarda Strain, Strain rate ve TAPSE değerlerinin demografik parametreleri ile ilişkisi						
	Strain (%)		Strain rate (s^{-1})		TAPSE (cm)	
	r	p	r	p	r	P
Yaş (yıl)	-0,06	0,37	-0,31	0,093	0,66	<0,001
VKİ	0,04	0,79	-0,32	0,085	0,56	0,001

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında astım solunum güçlüğünün en sık nedenidir ve morbiditenin etyolojisinde önemli bir yer tutar (5). Ciddi ve kontrolsüz astım hastalarında tekrarlayan hipoksemi ve kronik inflamasyon pulmoner vazokonstrüksiyona yol açarak pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur (7). Astımda sekonder kardiyak etkilenmeye bağlı bozulmuş kalp fonksiyonlarını erken dönemde tespit etmek amacıyla doğru non invaziv testlere gerek duyulmaktadır (7,8). Günümüzde yeni ekokardiyografi tekniklerinden olan strain ekokardiyografi miyokard fonksiyonlarını, senkronizasyon bozukluklarını ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ve değişiklikleri erken dönemde saptamada önem kazanmıştır (89). Bu çalışmada strain ekokardiyografi ile astımlı çocukların kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi, *strain* ve *strain rate* parametreleri ile astım klinik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamız astım tanılı hasta grubunda kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi için strain ekokardiyografi yönteminin kullanıldığı ilk çalışmadır.

Strain doku deformasyonunun bir ölçüsüdür (79). Strain ve strain rate ölçümleri yeni kullanılmaya başlanan ölçümler olup, çeşitli kalp patolojilerinde bölgesel veya global olarak ventrikül sistolik fonksiyonlarını yansıtır. Ultrason ışınlarının açısından bağımsız olarak miyokardiyal fonksiyonlar hakkında kantitatif olarak bilgi verir (92). Bu yöntem ile ilk uygulamalarda sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiş, ilerleyen dönemde sağ ventrikül fonksiyonları için de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde strain ekokardiyografi yöntemi ile pulmoner hipertansiyon hastaları başta olmak üzere çeşitli hasta gruplarında RV fonksiyonları değerlendirilmektedir (84-88,93,94).

Çocuklarda yapılmış çalışmaların sınırlı olması nedeniyle RV strain parametreleri için standart normal değer aralıkları tam belirlenememiştir. Çocuklardaki normal RV strain ve strain rate değerlerinin belirlenmesini araştıran en geniş kapsamlı çalışma, 10 farklı çalışmanın kontrol grubundaki 226 sağlıklı çocuğun verilerini içeren bir meta-analizdir. Bu çalışmaya göre RV global longitudinal strain değerleri -20.80% ile -34.10% arasında (95% CI, -31.52% to -26.54% , ortalama -29.03%), sistolik strain rate değerleri ise -1.30 ile -2.40 1/sec arasında (95% CI, -2.10 to -1.59 , ortalama -1.88) saptanmıştır (95). Buna ek olarak RV disfonksiyonunun geliştiği sınır değer için yapılan araştırmaların en kapsamlılarından biri ise Fine ve arkadaşlarının 575 erişkin pulmoner hipertansiyon hastası ile yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada RV serbest duvarından ölçülen global longitudinal strain değerinin -20 'den büyük olması anormal olarak değerlendirilmiştir (88). Çalışmamızda hasta ve sağlam

çocukların RV global longitudinal strain ve strain rate değerleri normal sınırlar içinde saptandı, iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

TAPSE, RV ejeksiyon fraksiyonu ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalar TAPSE değerinin RV sistolik fonksiyonunun mükemmel bir ölçüsü olduğunu göstermiştir (96-98). Bunun dışında pulmoner hipertansiyon hastalarında yapılmış çalışmalarda, TAPSE değerinin RV sistolik fonksiyonlarının uygun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (73,99). ASE 2010 kılavuzunda TAPSE alt değeri 1,6 cm olarak kabul edilirken, Forfia ve arkadaşları, TAPSE değerinin 1,8 mm'den daha düşük ölçülen hastaların yüksek ölçülenlere oranla daha ileri RV disfonksiyonları olduğunu ve pulmoner arter hipertansiyon hastalarında RV işlev ve prognozu güçlü bir şekilde yansıttığını saptamıştır (73,74). Ülkemizde Uysal ve arkadaşlarının 765 sağlıklı çocuk ile yaptığı bir çalışmada ise ortalama TAPSE değeri $19,56 \pm 5,54$ mm olarak bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda hem astımlı hem de sağlam çocukların TAPSE değerleri normal sınırlar içerisinde saptandı. Buna ek olarak her iki grupta da TAPSE değerleri ile yaş, VKİ arasında pozitif yönde zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$). Sağlıklı çocuklarda yapılmış olan çalışmalarda TAPSE'nin artan yaş ve yüzey alanıyla pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (100,101). Astımlı çocuklarda TAPSE ile hastalık süresi ve FEV1 arasında pozitif yönde zayıf derecede bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$). Bu zayıf ilişki hastalarımızdaki solunum fonksiyonlarındaki iyilik durumuna paralel olarak kardiyak fonksiyonlarının da normal olduğunu, astımın kardiyorespiratuvar fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığını, hastalık süresi uzamasına rağmen astımlı çocuk büyüdükçe sağlam çocukta olduğu gibi kardiyak fonksiyonlarının da yaşına uygun olarak geliştiğini göstermektedir.

Astımlı çocuklarda strain, strain rate ve TAPSE değerleri ile cinsiyet, gebelikte sigara kullanımı, preterm doğum öyküsü, pasif sigara dumanı ile karşılaşma, atopi, ek atopik hastalık varlığı, hastalık süresi, son astım atağından sonra geçen süre, hastanın aldığı tedavi şekli, PEF değerleri ve hastalığın kontrol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak ailede kalp hastalığı öyküsü olanlarda olmayanlara göre strain değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Ailede kalp hastalığı olarak en sık belirtilen aterosklerotik kalp hastalığı idi. Bu bulgular astımdan bağımsız olarak ailede kalp hastalığı öyküsü olan çocuklarda erişkin yaşlarda gelişebilecek aterosklerotik değişikliklerin öncü habercisi olabilir.

Hastalarımızdaki 7 yıllık ortalama izlem süresi kronik değişikliklerin gelişmesi açısından yeterli bir süre olarak kabul edilebilir. Astımlı çocukların bir tanesi ciddi astım grubunda, diğerleri hafif orta astım grubunda idi. Strain ekokardiyografi bulguları da hafif-orta seyirli astımda kardiyak fonksiyonların suboptimal de olsa etkilenmediğini göstermektedir. Ek olarak son astım atağından sonra ortalama geçen süre 7 aydı. Bu süre içinde akut dönemde olası kardiyak etkilenmenin düzeldiği kabul edilebilir.

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede M-mod ölçümlerinde interventriküler septum (IVS) kalınlığı dışında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde M-mode ölçümleri ile hesaplanan ve kalbin sistolik fonksiyonlarını gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü de gruplar arasında farklılık göstermedi. Benzer biçimde Sheeded ve ark. astımlı hastalar ve kontrol grubu arasında RV duvar kalınlık artışı dışında konvansiyonel ekokardiyografi değerlerinde anlamlı farklılık olmadığını, Zeybek ve ark. hafif astımlı hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerin normal popülasyona benzer olduğunu göstermiştir (4,102). Çalışmamızda yapılmış diğer çalışmalardan farklı olarak, astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre IVS'un anlamlı derecede daha kalın olduğunu gördük ($p<0,05$), fakat her iki grupta da IVS kalınlık değerleri belirlenmiş normal sınırlar içerisindeydi (103). Öte yandan daha önceden de bahsedildiği gibi astımlı çocuklarda sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirildiği birçok çalışmada da sağ kalp fonksiyonlarının etkilendiği öne sürülmektedir (4,102,104-109). Bu konuda yapılan ilk yayınlardan birisi Tuchinda ve arkadaşlarının, yaşları 3 ve 12 arasında değişen 105 astımlı çocukta yaptığı çalışmadır. Bu araştırmada astımlı çocukların elektrokardiyografilerinde sağ atriyal ve sağ ventriküler yüklenmeyi düşündürecek bulguların saptandığı bildirilmiştir (104). Chicherina ve arkadaşları ise 70 astım hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların %47'sinde miyokardiyal iskemi bulgusu tespit etmiştir (105). Eniseeva ve arkadaşları, 90 astımlı olguyu doppler ekokardiyografi ile ventrikül diastolik disfonksiyon açısından değerlendirmiş, orta ve ağır astımlı grupta hem sağ ventrikül hem de sol ventrikülde diastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu saptamıştır (106).

Shedeed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doku doppler ekokardiyografi ile bakılan, diastolik fonksiyonları gösteren E' ve A' değerlerinin astım tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu ve E'/A', triküspit anulustan ölçülen izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) değerinin de anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu astımlı çocukların sağ ventriküllerinde relaksasyon paterninin bozularak diastolik

disfonksiyon olduğu anlamına gelmektedir. Klinik olarak belirgin sağ kalp yetmezliği olmayan astımlı çocukların sağ ventrikül serbest duvarı ve lateral triküspit annulusundan ölçülen sistolik hızlarının kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu görülmüştür, bu da subklinik aşamada bozulmuş sistolik sağ ventrikül fonksiyonunu göstermektedir. Ayrıca astımın şiddeti arttıkça da sistolik ve diyastolik disfonksiyonların daha fazla olduğu bulunmuştur (4). Benzer şekilde Zeybek ve arkadaşları E, A, E/A ve IVRT değerlerinin hafif astım ve kontrol grubunda, orta ve ağır astıma kıyasla anlamlı olarak farklı olduğunu bulmuştur (102). Bununla birlikte birkaç çalışmada daha orta-ağır astım hastalarında RV ve LV diyastolik disfonksiyon varlığı bildirilmiştir (105,109). Tüm bu bilgiler ışığında sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, astımlı hastalardaki en erken hemodinamik değişikliklerden olduğunu söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (7,8). Vitarelli ve arkadaşlarına göre subklinik pulmoner hipertansiyon ve kronik inflamasyonun neden olduğu RV disfonksiyonunu göstermede TDE etkin bir yöntemdir, ayrıca TDE parametreleri ile belirlenmiş RV disfonksiyonunun pulmoner hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda solunum fonksiyon testleri ile dolayısıyla hastalığın derecesi ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (72).

Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişen olguların erken dönemde saptanması ve bu olguların uzun süreli takibinin yapılmasında RV global longitudinal strain güvenle kullanılabilirliği olan bir yöntem olarak görülmektedir (110). Çalışmamızda, astımlı çocukların sağ ventrikül strain ekokardiyografileri değerlerinin normal sınırlarda olduğunu ve bu değerlerin hastalığa eşlik eden ek atopik hastalık varlığı, hastalık şiddeti ve süresi, solunum fonksiyon testleri ve tedavi düzeyinden de etkilenmediğini bulduk. Çalışmamızda yer alan RV global longitudinal strain, strain rate ve TAPSE değerleri sağ kalbin özellikle sistolik fonksiyonlarını yansıtan parametrelerdir, hastaların diyastolik fonksiyonları değerlendirilmemiştir. Yapılan çalışmalarda astım hastalığının RV'de sistolik disfonksiyondan önce diyastolik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Astım hastalığının çocukluk çağında RV sistolik fonksiyonlarını bozacak kadar kardiyak etkilenmeye neden olmadığı söylenebilir. Öte yandan çalışmamızdaki hasta grubunun RV fonksiyonlarının normal olması, çalışmaya alınan hastaların son 1 ay içerisinde ciddi astım atağı geçirmemesi, büyük çoğunluğunda hastalığın hafif-orta şiddette seyretmesi ve astımın kontrol altında olmasına bağlı olabilir. Astımın kalp üzerinde etkilerinin belirlenebilmesi için ise özellikle ciddi astımı olan hastalarda sistolik fonksiyonlar ile birlikte diyastolik fonksiyonların da değerlendirilmesi gerekir.

Sonuçta bu çalışmada çocukluk çağında astımın kardiyak fonksiyonlar üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı saptandı. Astımlı çocuklarda rutin olarak strain ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinin gerekli olmadığı söylenebilir, ancak kesin ifadeler için bu konuda daha çok klinik çalışmaya gereksinim vardır.



6.KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015. Available from: www.ginasthma.org.
2. Civelek E CB, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, Sekerel BE. Extent and burden of allergic diseases in elementary school children: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 280-8.
3. Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985; I: 369–72.
4. Shedeed SA. Right ventricular function in children with bronchial asthma: a tissue doppler echocardiographic study. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31: 1008–15.
5. Davenport PW, Cruz M, Stecenko AA, Kifle Y. Respiratory-related evoked potentials in children with life-threatening asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1830–5.
6. Massoud MN, El-Nawawy AA, El-Nazar SY, Abdel-Rahman GM. Tumour necrosis factor-alpha concentration in severely asthmatic children. *East Mediterr Health J* 2000; 6: 432–6.
7. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007;116:2992–3005.
8. Healy F, Hanna BD, Zinman R. Clinical practice: The impact of lung disease on the heart and cardiac disease on the lungs. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1–6.
9. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med*. 2006; 173(7): 744-50.
10. Kowalski M, Herbots L, Weidemann F, Breithardt O, Strotmann J, Davidavicius G, et al. One-dimensional ultrasonic strain and strain rate imaging: a new approach to the quantitation of myocardial function in patients with aortic stenosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29(8): 1085-92.
11. Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Long axis excursion in aortic stenosis. *Heart*. 2001; 86(1): 52-6.

12. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric Pulmonol.* 2011; 46: 1-17.
13. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10: 44-50.
14. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 315-23.
15. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18: 716-25.
16. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention 2015. Available from: www.ginasthma.org.
17. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy.* 2008; 63(1): 47-57.
18. Clough S. Gender and the hygiene hypothesis. *Soc Sci Med.* 2011; 72(4): 486-93.
19. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998; 351: 1225-32.
20. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007; 62: 758-66.
21. Şekerel BE, Karaatmaca B. Astım. Şekerel BE (ed). *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji*. 1. Baskı. Ankara: Dünya Kitabevi. 2015; 38: 411-44.
22. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy.* 2006; 61: 1448-53.
23. Birben E, Saçkesen C. Astım Patogenezi. Güler N (ed). *Çocuk Sağlığında Astım*. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi. 2015; 3: 25-60.

24. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J, Schor N, Berhman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19. Ed. Philadelphia: WB Saunders. 2011; 780-801.
25. Dezateux C, Stocks J, Dundas I., and Fletcher M. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition of asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999; 159: 403-10.
26. Strachan DP. Family size, infection and atopy the first decade of 'hygiene hypothesis'. *Thorax* 2000; 55(Suppl 1): S2–S10.
27. Casale TB. Lifestyle factors and pediatric asthma. 96th International Conference of the Am Thorac Soc Day. 2000:1-5.
28. Oryszczyn MP, Bouzigon E, Maccario J, Siroux V, Nadif R, Wright A, et al. Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 57-63.
29. Hertenstein LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma still a matter of controversy? *QJM.* 1998; 91: 767–71.
30. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011; 242: 10-30.
31. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* 2011; 43: 887-92.
32. Wessch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 895-901.
33. March ME, Sleiman PM, Hokanson H. Genetic polymorphism and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med.* 2013; 6: 253-65.
34. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 789-815.
35. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 451-62.

36. Busse WW, Lemanske RF. Jr Asthma N Engl J Med. 2001; 344: 350-62.
37. Rubin BK, Tomkiewicz R, Fahy JV and Green FH. Histopathology of fatal asthma: drowning in mucus. Pediatric Pulmonol. 2001; 32: 88-9.
38. Nadel JA. Role of epidermal growth factor receptor activation in regulating mucin synthesis. Respir Res. 2001; 2: 85-9.
39. Wisniewski JA, Borish L. Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders. Allergy Asthma Proc. 2011; 32: 83-94.
40. Akuthote P, Xenakis JJ and Weller PF. Eosinophils: offenders or general bystanders in allergic airway disease and pulmonary immunity? Journal of innate immunity. 2011; 3: 113-19.
41. Mungan D. Sigara ve Astım İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics. 2009; 2(2): 14-21.
42. Çokuğraş H. Çocuklarda Astım Bronşialenin Klinik Bulguları. Güler N (ed). Çocuk Sağlığında Astım. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi. 2015; 19: 225-30.
43. Theresa WG, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Diagnosis of Asthma in Infants and Children. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Heir RE (ed). Middleton's Allergy Principles and Practice. 8. ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2014; 52: 861-75.
44. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Bronşial Astım ve Hışıltılı Çocuk. Neyzi O, Ertuğrul T. (ed) Pediatri. 4. Baskı. İstanbul: Noel Kitabevi, 2010: 725-44.
45. Martinez FD. Recognizing early asthma. Allergy. 1999; 54: 24-8.
46. Türk Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu. Astım tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks Dergisi 2009; 10: 6-75.
47. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. Clin Transl Allergy. 2013; 3: 3-13.
48. Hamilton RG. Laboratory diagnosis and management of human allergic disease. In "Pediatric Allergy Principles and Practise". Leung DYM, Sampson HA, Geya R, Szeffler SJ (eds). 2nd ed. Saunders 2010; 22: 240-50.

49. Yılmaz M. Astım Tanısında İn Vivo ve İn Vitro Testler. Güler N (ed). Çocuk Sağlığında Astım. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi. 2015; 21: 255-64.
50. Tanaç R. Çocukluk çağında astım tanısı. Öneş Ü (ed). Güncel Çocuk Sağlığı-Pediyatrik Alerji. 1. Baskı. İstanbul: RNA Yayıncılık. 2008; 1: 47-52.
51. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: How to interpret IgE antibody results in clinical practice. Prim Care Respir J. 2006; 15: 228-36.
52. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
53. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. European Pediatric Asthma Group Allergy. 2008; 63: 5-34.
54. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J, 2005; 26: 948-68.
55. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. N Engl J Med. 2005; 352: 2163-73.
56. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. Chest. 2006; 130: 1541-6.
57. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1054-63.
58. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and air methacholine responsiveness in 2 to 5 year old asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1500-6.
59. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. J Allergy Clin Immunol 2001;108:540-6.
60. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (4): CD005533.

61. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 365-70.
62. Van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; CD002173.
63. Tamay Z, Özçeker D. Çocukluk Çağı Astım Tedavisinde Anti-İmmünglobülin E ve Biyolojik Tedaviler. Güler N (ed). Çocuk Sağlığında Astım. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi. 2015; 29: 318-28.
64. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18: 254-61.
65. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004; 36: 632-8.
66. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60: 740-6.
67. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet*. 1986; 1: 181-4.
68. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2): 343-73.
69. Weyman, Arthur E. Cross-sectional echocardiographic examination: Principles and practice of echocardiography. Second edition. Lea and Febiger. Waverly Company 1994:75-97.
70. Walton S, Leech G. An introduction to doppler echocardiography. Current Medical Literature Ltd. London, 1994.

71. Weyman, Arthur E. Standart plane positions-standart imaging planes: Principles and practice of echocardiography. Second edition. Lea and Febiger. Waverly Company. 1994: 98-123.
72. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2010; 15(1): 39-61.
73. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 1034-41.
74. Lawrence GR, Wyman WL, Jonathan A, Lanqi H, Handschumacher MD, Krishnaswamy C et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
75. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005; 112(20): 3149-56.
76. Buckberg G, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited. The relationship of cardiac architecture ro ventricular function. *Circulation.* 2008; 118: 2571-87.
77. Aksakal E. Strain/ Strain Rate Echocardiography, *AÜTD* 2005; 37:7-13.
78. Thomas H. Marwick. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(7): 1313-27.
79. Theodore P. Abraham, Veronica L. Dimaano and Hsin-Yueh Liang. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Current Clinical Practice. *Circulation.* 2007; 116: 2597-609.
80. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 630–3.
81. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000; 1: 154 –70.

82. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 49: 207-14.
83. Urheim S, Cauduro S, Frantz R, et al. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 1173-8.
84. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24: 1101-8.
85. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139: 1299–1309.
86. Haecck ML, Scherptong RW, Antoni ML, Marsan NA, Vliegen HW, Holman ER et al. Right ventricular longitudinal peak systolic strain measurements from the subcostal view in patients with suspected pulmonary hypertension: a feasibility study. *J Am Soc Ech.* 2012; 25(6): 674-81.
87. Haecck ML, Scherptong RW, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 628–36.
88. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 711-21.
89. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo.* 1989; 2: 358-67.
90. Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid anular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 443-7.
91. Chen Y, Zhao CT¹, Zhen Z¹, Wong A¹, Tse HF², Yiu KH³. Association of Myocardial Dysfunction with Vitamin D Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Complications.* 2014; 28(3):286-90.

92. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(4): 789-93.
93. Al-Biltagi MA, Tolba OA, Mawlana W, Abd El Hamed A, Ghazy M. Resistin and right ventricular function in children with recently diagnosed type-1 diabetes mellitus: a case control study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(3-4): 299-308.
94. Leal GN, Silva KF, França CM, Lianza AC, Andrade JL, Campos LM et al. Subclinical right ventricle systolic dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: insights from two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Lupus.* 2015; 24(6): 613-20.
95. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(5): 549-60.
96. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 329–34.
97. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 837–42.
98. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 778–81.
99. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, et al: Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013; 29: 1799–1805.
100. Uysal F, Bostan ÖM, Çil E. Determination of reference values for tricuspid annular plane systolic excursion in healthy Turkish children. *Anatol J Cardiol.* 05.05.2015. doi: 10.5152/akd.2015.6227. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
101. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L et al.

Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(8): 674-80.

102. Zeybek C, Yalcin Y, Erdem A, Polat TB, Aktuglu-Zeybek AC, Bayoglu V et al. Tissue Doppler echocardiographic assessment of cardiac function in children with bronchial asthma. *Pediatr Int.* 2007; 49: 911–7.

103. Türk Kardiyoloji Derneği Transtorasik Ekokardiyografi Raporu. Available from: www.tkd.org.tr.

104. Tuchinda M, Podhileux P, Vichitbanda P, Habanananda S. Electrocardiographic study in asthmatic children. *Ann Allergy.* 1980; 44: 95-9.

105. Chicherina EN, Shipitsyna VV. The cardiovascular system in patients with bronchial asthma of varying severity. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2003; 8: 25-8.

106. Eniseeva ES, Sizykh TP. The hemodynamic status and right ventricular diastolic function of bronchial asthma patients. *Ter Arkh.* 1995; 67: 39-42.

107. Ciftel M, Yılmaz O, Kardelen F, Kahveci H. Assessment of Atrial Electromechanical Delay Using Tissue Doppler Echocardiography in Children with Asthma. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35: 857–62.

108. Ozdemir O, Ceylan Y, Razi CH, O Ceylan, Andiran N. Assessment of Ventricular Functions by Tissue Doppler Echocardiography in Children with Asthma. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34: 553–9.

109. Uyan AP, Uyan C, Ozyurek H. Assessment of right ventricular diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. *Pediatr Int.* 2003; 45: 263–7.

110. Vanessa Monivas Palomero MD, Susana Mingo Santos, PhD, Josebe Goirigolzarri Artcaza, MD, Elena Rodriguez Gonzalez, MD, Maria Alejandra Restrepo Cordoba, MD, Diego Jimenez Sanchez, MD. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function. *Echocardiography.* 25.01.2016. doi: 10.1111/echo.13169. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

7.ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

EZGİ TOPYILDIZ

7.1.Genel

DÜZENLEME TARİHİ	1.2.16		
T.C. KİMLİK NO	38479545814		
DOĞUM YERİ VE YILI	22.7.1988 Isparta		
GÖREV YERİ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sekreterliği Fatih/ İstanbul		
TEL	02125833440	GSM	05555361869
E-POSTA	ezgitopyildiz@gmail.com	FAX	

7.2. Eğitim

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2005	Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi/İSPARTA
2011	İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Türkçe Tıp Fakültesi

7.3. Yayınlar

- Acar M, Sutcu M, Akturk HG, Topyildiz E, Somer A, Erol OB, Erköse Genc G, Salman N. A case of empyema necessitatis in a child with Mycobacterium tuberculosis. Clin Pediatr (Phila). 2015 Oct 30. pii: 0009922815614355.

7.4. Poster Bildiriler

- Acar M, Baş K, Topyıldız E, Alp EE, Sütçü M, Aktürk H, Somer A, Salman N. Meningokoksemi tanılı bir olguda başarılı hiperbarik oksijen tedavisi. 59. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya 4-8 Kasım 2015.
- Sütçü M, Oğultekin E, Topyıldız E, Günaydın BS, Acar M, Aktürk H, Oray M, Erol OB, Ağaçfıdan A, Salman N, Somer A. HIV ile enfekte çocukta koroidal tutulumu olan miliyer tüberküloz: Nadir olgu sunumu. 59. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya 4-8 Kasım 2015.
- Acar M, Topyıldız E, Sütçü M, Aktürk H, Somer A, Salman T, Genç GE, Salman N. Olgu sunumu: Bir çocuk hastada tüberküloza sekonder gelişen ampiyem necessitatis. 59. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya 4-8 Kasım 2015.

7.5. Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongreler

- | | |
|--|----------------------------|
| • Aşılarla Güncel Yaklaşım Sempozyumu | 26 Aralık 2007 |
| • Adolesan Sağlığı II Sempozyumu | 27-28 Mart 2008 |
| • Çocuk ve Erişkinlerde Aşılama Sempozyumu | 24-25 Kasım 2010 |
| • Biyoistatistik Kursu | 12 Ekim 2012 |
| • Neonatal Resüsitasyon Kursu | 1-13 Şubat 2013 |
| • Sosyal Pediatri Kursu | 10 Mart 2013 |
| • 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul | 9-12 Nisan 2013 |
| • Pediatrik Nefroloji Kursu | 28 Nisan 2013 |
| • Çocuk Endokrinolojisi Kursu | 11 Ocak 2014 |
| • 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul | 8-11 Nisan 2014 |
| • Yenidoğanda Uygulmalı Temel Mekanik Ventilasyon Kursu | 8 Nisan 2014 |
| • Pediatrik Hematoloji Kursu | 26 Şubat 2015 |
| • 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul | 8-11 Nisan 2015 |
| • İnvaziv ve Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Kursu | 16 Ağustos 2015 |
| • Çocuk Acil Kursu | 27 Ekim 2015-19 Kasım 2015 |
| • 59. Milli Pediatri Kongresi, Antalya | 4-8 Kasım 2015 |
| • TPK Pratikte Güncellemeler Sempozyumu | 4-6 Aralık 2015 |
| • Çocuk Kardiyoloji Kursu | 4 Aralık 2015 |
| • Metabolik Hastalıklarda Acil Tanı ve Tedavi İlkeleri Kursu | 7 Ocak 2016 |

8. EKLER

8.1. Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Onam Formu

Sayın Anne ve Baba,

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek istiyoruz.

Astım, farklı uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu daralmasıyla karakterize, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk çağında izlenen kronik hastalıkların en sık görüleni olarak bilinmektedir.

Ataklarla seyreden astım hastalığında, akciğerleri, kalbi ve tüm vücudu etkileyebilecek çok önemli değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikleri erken dönemde saptayabilecek yeni bir ekokardiyografik yöntem geliştirilmiştir. Strain ekokardiyografi olarak adlandırılan bu yöntem invaziv olmayan bir yöntemdir ve ultrasonografik olarak yapılmaktadır. Ekokardiyografisi normal olan ve herhangi bir klinik bulgusu olmayan hastalarda da erken dönemde tanı koyulmasına olanak sağlar.

Araştırmamız sonucunda astım tanısı ile takipli hastalarda olası sağ kalp yetmezliği, strain ekokardiyografi ile erken dönemde saptanabilecektir. Aynı zamanda bunun astım şiddeti, hasta kliniği ve laboratuvarı ile olan ilişkisi da göz önüne alınacaktır. Bu şekilde gerekli görülen hastalarda daha yakın izlem yapılacak, hastaların görecekleri olası zarar en aza indirgenecektir.

Araştırma nedeniyle çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecek ve herhangi bir ilaç ya da madde kullanılmayacaktır. Çalışma için sizden veya bağlı bulunduğunuz sağlık kuruluşundan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmasanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Muhtemel zarar durumunda tarafımızla temasa geçebilirsiniz. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada yer aldığınız için teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

Bu metni tam olarak okuyup anladığınıza ve çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul ettiğinize dair aşağıdaki boş yerleri lütfen doldurunuz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Ezgi Topyıldız tarafından İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ezgi Topyıldız'ı, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bilim Dalı'nda 0212 414 00 00 /31556'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Dr. Ezgi Topyıldız 0212 414 20 00 (31556)
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU

Bilgilendirilmiş Onay Formu

Astım ile izlenen çocuklarda kalp fonksiyonlarının etkilenebildiğini; takip ve tedavisi yapılan kızım/oğlum.....'a yapılacak olan Strain Ekokardiyografi ile bu etkilenenin saptanabilmesi için yeni yöntemler araştırıldığını, bunun için tetkikler yapıldığını biliyor ve gönüllü olarak onaylıyorum.

Çocuk hastalar için:

Velinin ;

Adı, soyadı

İmza

Tarih

Gözlem tanığı :

İmza:

Katılımcı ile görüşen Hekim:

Tarih:

İmza:

8.2. Hasta Değerlendirme Formu

Adı, soyadı:

Protokol no:

Cinsiyet:

Dosya no:

Doğum tarihi:

Tanı yaşı:

Çalışmaya alındığı tarih ve yaş:

Tel:

Adres:

DOĞUM ÖYKÜSÜ

Gebelik haftası:

Doğum tartısı:

Doğum şekli (NSD/C/S):

ÇOCUĞUN ÖYKÜSÜ:

Ek tanı:

Eşlik eden alerjik rinit, sinuzit veya atopik dermatit öyküsü:

AİLE ÖYKÜSÜ:

Akraba evliliği (varsa derecesi):

Ailede astım, alerji öyküsü:

Ailede kalp hastalığı öyküsü:

ÇALIŞMA ANINDAKİ DEĞERLENDİRME

(Tarih ve yaşı:.....)

Muayene:

Tedavi(süre, doz, preparat) :

Ölçümler

Boy :

Tartı :

VKİ :

Sistem Bulguları:

TA:

KTA:

KONTROL DEĞERLENDİRİLMESİ:

Özellik	Kontrol Altında (Aşağıdakilerin Tümü)	Kısmen Kontrol Altında (Herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol Altında Değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları / uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/ kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin <%80'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Herhangi bir hafta içinde 1 kez

LABORATUVAR DEĞERLERİ:

Serum eozinofil%: Total IgE:

Alerji Deri Testi:

Solunum Fonksiyon Testi:

Konvansiyonel Ekokardiyografi:

Strain Ekokardiyografi, TAPSE:

8.3. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1538

Tarih : 17.08.2015

Konu : Prof. Dr. Zeynep Ülker TAMAY

Sayın Prof. Dr. Zeynep Ülker TAMAY
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 04/08/2015 gün ve 246882 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ezgi TOPYILDIZ' ın yürüteceği 2015/1504 dosya numaralı "Astımlı Çocuklarda Sağ Kalp Fonksiyonlarının Strain Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 14/08/2015 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yagiz ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu