



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**ASTIM HASTALARININ EKG ve
EKOKARDİYOĞRAFİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Taha Torun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**ASTIM HASTALARININ EKG ve
EKOKARDİYOĞRAFİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Taha Torun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Mehmet Türe

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine katıldığım ilk günden bu yana desteklerini esirgemeyen, bana yol gösteren, eğitimime katkıda bulunan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Alper Akın ve sayın hocalarım: Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Velat Şen, Prof. Dr. İlyas Yolbaş, Prof. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. Fesih Aktar, Doç. Dr. Kamil Yılmaz, Doç. Dr. Edip Ünal, Dr. Öğrt. Üyesi Hülya ÜZEL, Dr. Öğrt. üyesi Ahmet KAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Özellikle tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Türe hocama, eğitimim ve tez sürecim boyunca benden desteğini hiçbir zaman esirgemediği için, her zaman bana vakit ayırıp yardımda bulunduğu için bir abi gibi yakınlığını gösterdiği için çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmalarımda bana yol göstererek -yoğun olsa bile- çok güzel katkılar sağlayan Uzm. Dr. Duygu Uç'a teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecim boyunca her zaman dostluklarını hissettiren özellikle Dr. Şehmuz Yavuz ve Dr. Kadri Yaman'a ve beraber görev yaptığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Sadece eğitim hayatım değil hayatımın bütününde yanımda olan her zaman beni destekleyen yol arkadaşım sevgili eşim Kübra Genç Torun'a çok teşekkür ediyorum.

Her daim yanımda olan anneme,

Saygılarımı sunar ve teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Astım genel olarak solunum semptomları görülmesine rağmen kardiyak semptomlara da neden olabilir. Astım hastalarında kronik hipoksi ve inflamasyona bağlı olarak akciğer kapillerlerinde direnç artar ve pulmoner arter basıncı yükselir. Artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp fonksiyonları etkilenir bu nedenle de sağ ventrikül hipertrofisi ya da dilatasyonu görülebilir. Bu çalışmada astımlı olguların kontrol grubuyla ekokardiyografik ve elektrokardiyografik yöntemler ile karşılaştırılması ve kardiyak etkilenmenin değişkenlik gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde 01.01.2022 ile 01.01.2023 tarihleri arasında astım tanısıyla takip edilen hastalar ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran aynı yaş ve cinsiyetteki herhangi bir hastalığı olmayan çocuklardan çalışmaya dahil edilen 50 kontrol ve 50 astımlı olmak üzere toplam 100 hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Sonuçlar:

Çalışmaya 50 kontrol, 50 astım tanısı olan hastalar olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edildi. Astım hastaları grubu yaş ortalaması değeri 10,1 iken kontrol grubu yaş ortalaması 10,7 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre yaş ortanca değerleri arasında, katılımcıların cinsiyetlerinin oranı ve ağırlık ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. Sırasıyla p değerleri ($p=0,342$) ($p=0,317$) ($p=0,255$)'dir. Gruplara göre VKİ (vücut kitle indeksi) ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,446$), ancak VKİ Zskoru ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p=0,014$). Gruplara göre nabız ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p=0,001$). Astım hastaları grubu nabız ortalama değeri 97,4 iken kontrol grubu nabız ortalama değeri 85,5 olarak elde edilmiştir. Astım hasta grubunda sinüs taşikardisi oranı %52 iken kontrol grubunda sinüs taşikardisi oranı %24 olarak elde edilmiştir. QTc ortanca değerleri ve QT dispersiyonu ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir, sırasıyla p değerleri ($p=0,028$) ($p=0,001$)'dir. TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p=0,014$). Astım hastaları grubu TAPSE ortalama

değeri 22,3 iken kontrol grubu TAPSE ortalama değeri 24,1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre FEV1(forced expiratory volume in first second of FVC), FEV1/FVC, FVCex(forced vital capacity), PEF(Peak Expiratory Flow) ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir. Sırasıyla p değerleri ($p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,001$)' dir.

Tartışma:

Sonuç olarak; Astım, solunum sistemiyle sınırlı olmayan bir hastalıktır ve kardiyovasküler sistemi de etkileyebilir. Astım semptomlarına bağlı olarak solunum zorluğu, takipne (hızlı solunum), taşikardi (hızlı kalp atışı) gibi durumlar akciğerlerde inflamasyon ve hava yolu tıkanıklığına yol açarak pulmoner vasküler direncin artmasına neden olabilir. Uzun süreli ve kötü kontrollü astımda artan pulmoner vasküler direnç, sağ kalbin daha fazla zorlanmasına ve sol kalp ön yükünün etkilenmesine yol açabilir. Bu durum kronik hipoksi, sol ventrikül kasında hipertrofi ve yeniden yapılanmaya neden olabilir ve sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilir. Ayrıca astım atağı sırasında artan intratorasik basınç, sağ kalp ön yükünü etkileyebilir ve sağ ventrikülün daha fazla çalışmasına neden olabilir. Astımın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden dolayı hastaların kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kardiyak sağlıklarının izlenmesi önemlidir. Çalışmamızda astımın kardiyak etkilenme üzerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızın, toplumda sık görülen, önemli morbiditelere ve ekonomik kayıplara neden olan bir hastalık olan astımın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin belirlenmesi, varsa risk faktörlerinin tanımlanması ve kardiyovasküler sistem patolojisi saptanması halinde; astımlı olguların erken dönemde kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesiyle kardiyovasküler sistem morbiditelerinin azaltılması konularında literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Astım, ventriküler fonksiyonlar, QT dispersiyonu, Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Although asthma generally manifests with respiratory symptoms, it can also cause cardiac symptoms. In patients with asthma, resistance in the pulmonary capillaries increases due to chronic hypoxia and inflammation, leading to an increase in pulmonary arterial pressure. The increased pulmonary vascular resistance can affect the functions of the right heart, and therefore, right ventricular hypertrophy or dilation may be observed. In this study, it was aimed to compare patients with asthma with a control group using echocardiographic and electrocardiographic methods and to investigate whether cardiac involvement varies.

Material and Methods: In this study, data from a total of 100 patients, including 50 control and 50 asthmatic patients, who were retrospectively examined, were included. These patients were either diagnosed with asthma and followed up at the Pediatric Allergy and Immunology outpatient clinic of Dicle University Faculty of Medicine between 01.01.2022 and 01.01.2023, or children of the same age and gender with no diseases who applied to the Pediatric Cardiology outpatient clinic.

Results: A total of 100 participants were included in the study, consisting of 50 control subjects and 50 patients diagnosed with asthma. The average age of the asthma patient group was 10.1 while the control group had an average age of 10.7. No statistically significant difference was found between groups regarding median age values, gender ratios, and median weight values with respective p-values of 0.342, 0.317, and 0.255. There was no significant difference between the groups in terms of median BMI (body mass index) values ($p=0.446$), however, a significant difference was found between the mean BMI Z-score values ($p=0.014$). A statistically significant difference was found between groups in terms of average pulse rates ($p=0.001$). The average pulse rate for the asthma patient group was 97.4, while the control group had an average pulse rate of 85.5. The rate of sinus tachycardia was 52% in the asthma patient group, while it was 24% in the control group. Statistically significant differences were found between median QTc values and median QT dispersion values with respective p-values of 0.028 and 0.001. A significant difference was found between the TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) average values ($p=0.014$). The average TAPSE value was 22.3 in the asthma patient group, while it was 24.1 in the control group. Significant differences were found between the groups in terms of median values of FEV1 (forced expiratory volume in the

first second of FVC), FEV1/FVC, FVCex (forced vital capacity), PEF (Peak Expiratory Flow) with respective p-values of 0.001, 0.005, 0.001, 0.001.

Discussion: Asthma is not a disease limited to the respiratory system and can also affect the cardiovascular system. Asthma symptoms such as dyspnea, tachypnea (rapid breathing), and tachycardia (rapid heartbeat) can lead to inflammation and airway obstruction in the lungs, resulting in an increase in pulmonary vascular resistance. In long-term and poorly controlled asthma, increased pulmonary vascular resistance can strain the right heart and affect the preload of the left heart. This situation can lead to chronic hypoxia, hypertrophy, and remodeling in the left ventricular muscle and can affect the functions of the left ventricle. Moreover, increased intrathoracic pressure during an asthma attack can affect the preload of the right heart and cause the right ventricle to work harder. Due to the effects of asthma on the cardiovascular system, it is important to evaluate patients' cardiac functions and monitor their cardiac health. Our study investigated whether asthma has an effect on cardiac involvement. We believe our study will contribute to the literature by determining the effects of asthma, a disease common in the community causing significant morbidity and economic loss, on the cardiovascular system, identifying any risk factors, and if cardiovascular system pathology is detected; reducing cardiovascular system morbidity by early cardiovascular evaluation of asthmatic cases.

Keywords: Asthma, ventricular functions, QT dispersion, Electrocardiographic, Echocardiography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMI.....	3
2.1.1 Astım Tanımı.....	3
2.1.2 Astım Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3 Astım Risk Faktörleri.....	4
2.1.3.1 Kişisel Risk Faktörleri.....	4
2.1.3.2 Çevresel Risk Faktörleri.....	7
2.1.4 Astım Patogenezi.....	11
2.1.5 Astım Klinik Özellikleri ve Fenotipleri.....	14
2.1.6 Astım Klinik Bulgular ve Tanı.....	14
2.1.7 Astım Değerlendirilmesi ve Kontrol.....	18
2.1.7.1 Astım Kontrol.....	19
2.1.7.2 Astımda Şiddet Kavramı.....	20
2.1.8 Astım Tedavisi.....	22

2.1.8.1 Altı- On bir yaş arası çocuklarda Astım Tedavisi.....	22
2.1.8.2 Adolesan (>12 yaş) dönemi Astım Tedavisi.....	25
2.1.8.3 Astımlı çocuklarda ilk tedavi başladıktan sonra izlem.....	26
2.1.9 Astım Atak Tedavisi.....	28
2.1.10 Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	32
2.1.10.1 Kontrol Edici İlaçlar.....	32
2.1.10.2 Semptom Giderici İlaçlar.....	33
2.1.10.3 Ağır Astımda Kullanılabilen İlaçlar.....	35
2.1.11 Astımın Kardiyak Etkileri.....	36
2.2 Elektrokardiyografi.....	37
2.2.1 Kompleksler ve İntervaller.....	38
2.2.2 P dalgası.....	39
2.2.3 PR intervali.....	39
2.2.4 P dalga dispersiyonu.....	40
2.2.5 QRS kompleksi.....	40
2.2.6 ST segmenti ve T dalgası.....	41
2.2.7 QT intervali.....	41
2.3 Ekokardiyografi.....	42
3. MATERYAL ve METOD.....	43
3.1 Çalışma Grubu.....	43
3.2 Çalışma Planı ve Etik Kurul.....	43
3.3 Veri Toplama.....	43
3.4 İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45

5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	50
6. KAYNAKLAR.....	55



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya dahil olan grupların yaş, boy, ağırlık ve VKİ değerleri	46
Tablo 2: Çalışmaya dahil olan grupların nabız, QTc ve QTd değerleri	46
Tablo 3: Gruplara göre ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	47
Tablo 4: Gruplara göre solunum fonksiyon testi bulguları.....	48
Tablo 5: Gruplara göre EKG bulguları.....	49



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Astımda Solunum Yolu İnflamasyonu.....	14
Şekil 2: Astımın uzun dönemdeki tedavisinin planlanması ve izlenmesi döngüsü.....	19
Şekil 3: GINA semptom kontrol değerlendirme algoritması.....	21
Şekil 4: 6-11 yaş çocuklar için olguya dayalı astım yönetimi.....	23
Şekil 5: 6-11 yaş arası astımlı çocuklar için basamak tedavisi.....	24
Şekil 6: Astım tanısı almış 12 yaş ve üstü olgularda başlangıç tedavisinin belirlenmesi.....	26
Şekil 7: Birinci basamakta beş yaş ve altı çocuklarda akut astım ve hışıltı tedavisi.....	29
Şekil 8: Astım ataklarının “Yazılı Eylem Planı” ile hasta tarafından yönetimi.....	30
Şekil 9: Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Astım Atağının Tedavisi.....	31
Şekil 10: Elektrokardiyografide intervaller ve kompleksler.....	39
Şekil 11: Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımı.....	45

KISALTMALAR

AV: Atrioventriküler

CYP: Sitokrom P450

CYS LT1: Sistenil Lökotrien 1

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

FEV1: Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi

FS: Kısalma Fraksiyonu

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GINA: Global Initiative for Asthma

ICE: İntrakardiyak Ekokardiyografi

IFN: Interferon

IG: Immunglogulin

IKS: İn hale Kortikosteroid

IL: Interlökin

ISAAC: International Study of Allergy Asthma in Childhood

IVSD: Interventricular Septal Thickness at Diastole

IVSS: Sistol sonu interventriküler septum kalınlığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KS: Kortikosteroid

LABA: Uzun Etkili Beta Agonist

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

LVIDD: Left Ventricular Internal Diameter End Diastole

LVIDS: Left Ventricular Internal Dimension In Systole

LVPWD: Left Ventricular Posterior Wall End Diastole

LVPWS: Left Ventricular Posterior Wall End Systole

OKS: Oral Kortikosteroid
PEF: Zirve Ekspiratuar Akım Hızı
PIAMA: Prevention and Insidence of Asthma and Mite Allergy
QTC: Düzeltilmiş QT
QTD: QT Dispersiyonu
RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs
RVSP: Right Ventricular Systolic Pressure
SA: Sinoatrial
SABA: Kısa Etkili Beta Agonist
SAO2: Oksijen Satürasyonu
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SV: Stroke Volüm
TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion
TEE: Trans Özofageal Ekokardiyografi
TGFB: Transforming Growth Factor beta
TH: T Helper
TTE: Trans Torasik Ekokardiyografi
TY: Triküspit Yetmezlik
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Astım, çok sayıda hücrenin ve hücresel elementin işlev gördüğü, özellikle mast hücreleri, T lenfositleri, eozinofiller, makrofajlar, nötrofiller ve epitel hücreleri barındıran, solunum yollarının kronik bir inflamatuvar hastalığıdır. Duyarlı bireylerde bu inflamasyon, genellikle geceleri veya sabahın ilk saatlerinde tekrar eden hırıltı, göğüste sıkışma, nefes darlığı ve öksürük krizlerine sebep olur. Bu epizotlar sıklıkla difüz ama değişken hava yolu tıkanıklığı ile doğru orantılıdır ve sıklıkla kendiliğinden veya uygun tedavi ile geri döndürülebilir. Öte yandan inflamasyon çok yönlü uyaranlara karşı olan bronş aşırı duyarlılığında artışa sebebiyet verir. Kimi astımlı hastalarda hava yolu tıkanıklığının tersine çevrilebilirliği tam olmayabilir (1). Türkiye’de çocuklarda astım hastalığının yaygınlığı konusunda yapılan çalışmalar, astım hastalığı yaygınlığının %2-16 arasında olduğunu belirtmektedir (2–7). Astım hastalığı olan çocuklarda göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissi belirtileri, astım hastalığının kardiyolojik sorunlarla karıştırılmasına sebebiyet verebilmektedir. Astımın çocuklarda ventriküler kasılabilirlik üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Astım ile ilgili semptomlar sadece solunum sistemi ile sınırlı kalmayıp hastalık kardiyak fonksiyonları da etkileyebilmektedir. Astımın kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Astım hastalarında ilk olarak sağ ventrikül diyastolik fonksiyon etkilenir. Astım hastalarında kronik hipoksi ve inflamasyona bağlı olarak akciğer kapillerlerinde direnç artar ve pulmoner arter basıncı yükselir. Artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp fonksiyonları etkilenir bu nedenle de sağ ventrikül hipertrofisi ya da dilatasyonu görülebilir. Astımlı hastalarda sınırlı sayıda yapılan çalışmada sağ ventrikül fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir (8–10). Astım hastalarında sağ- sol ventriküler yetmezlik, pulmoner hipertansiyon ve atriyal dilatasyon sık görülen kardiyak problemlerdendir. Kronik akciğer hastalığı nedeniyle takip edilen çocuklarda yapılan araştırmalarda aritmilerin sıklığının artış gösterdiğine dair veriler bulunmaktadır (11). QTc (Düzeltilmiş QT intervalı) ve QT dispersiyonu (QTd), kalbin elektriksel aktivitesinin bir ölçüsüdür ve ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini yansıtabilir. QT dispersiyonu, elektrokardiyografi (EKG) ile non-invaziv olarak ölçülebilir ve bazı kardiyovasküler hastalıkların belirtilerini tespit etmek ve riski değerlendirmek için kullanılabilir. QT dispersiyonundaki artışın birçok hasta ve hastalık grubunda ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. QT dispersiyonu, kalp kasının farklı

bölgelerindeki elektriksel aktivitenin farklılıklarını yansıtır ve bu nedenle bu değer, aritmi riski değerlendirmesi için kullanılır. Bazı araştırmalar astım hastalarında QT dispersiyonunda artış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu artışın nedeni ve astım ile QT dispersiyonu arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır ve daha fazla araştırma gerekmektedir (8,12).

Çalışmamızda astımlı olguların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik ve elektrokardiyografik yöntemler ile değerlendirilmesi, eğer disfonksiyon saptanırsa derecesinin belirlenmesi ve astım tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre kardiyak etkilenmenin değişkenlik gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlandı. Astıma ilişkin; semptom kontrol durumu, atak sıklığı, alınan medikal tedaviler, solunum fonksiyon testi gibi değişkenlerin kardiyak etkilenme üzerine etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızın, toplumda sık görülen, önemli morbiditelere ve ekonomik kayıplara neden olan bir hastalık olan astımın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin belirlenmesi, varsa risk faktörlerinin tanımlanması ve kardiyovasküler sistem patolojisi saptanması halinde; astımlı olguların erken dönemde kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesiyle kardiyovasküler sistem morbiditelerinin azaltılması konularında literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMI

2.1.1 Astım Tanımı

Astım, hava yollarının inflamasyonuna bağlı olarak tekrarlayan solunum semptomları ve hava akımında azalmaya neden olan bir kronik solunum yolu hastalığıdır. Hava yolu inflamasyonu, hava yollarının duvarlarını şişirerek, hava akışını kısıtlayan mukus üretimine ve kas spazmlarına neden olur. Bu nedenle, astım hastaları sık sık nefes darlığı, öksürük, hırıltı ve göğüste sıkışma hissi yaşarlar. Astım semptomları değişken olabilir, zamanla kötüleşebilir veya iyileşebilir. Astım fenotipleri, hastalığın belirli özelliklerine (örneğin, başlangıç yaşı, semptomların paterni, bronşiyal hiper reaktivite, alerjik yatkınlık) dayanan belirli klinik alt gruplar olarak tanımlanabilir. Ancak bu fenotipler, patofizyolojik süreçler veya tedavi yanıtları ile net bir şekilde ilişkili değildir. Astım, dünya genelinde yaygın bir kronik solunum yolu hastalığıdır ve nüfusun farklı bölgelerinde farklı sıklıklarda görülebilir. Dünya genelinde astımın yaygınlığı tahminen %1-18 arasında değişmektedir. Astımın temel belirtileri arasında değişken hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük yer alır. Bu semptomlar, solunum yollarındaki inflamasyon ve bronşların daralması nedeniyle ortaya çıkar. Astım semptomları genellikle çevresel tetikleyiciler veya faktörler tarafından tetiklenir. Bunlar arasında egzersiz, alerjen veya iritan maruziyeti, hava değişiklikleri, enfeksiyonlar, sigara dumanı veya stres gibi faktörler yer alabilir. Astım semptomları genellikle tetikleyici faktörlere yanıt olarak ortaya çıkar ve bazen kendiliğinden de düzelebilir. Ancak bazı durumlarda astım alevlenmeleri yaşanabilir ve bu durumlar hastaların hayatını tehdit edebilir. Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ve aşırı duyarlılığı ile ilişkili olduğundan semptomlar olmadığında bile devam edebilir ve tedavi ile kontrol altına alınabilir (13).

2.1.2 Astım Epidemiyolojisi

Astım, dünya genelinde yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen yaygın bir kronik solunum yolu hastalığıdır. Ülkeler arasında astım prevalansı farklılık gösterebilir ve bazı ülkelerde nüfusun %1'inden azını etkilerken, diğerlerinde nüfusun %20'sine kadar çıkabilir (13). Astım sıklığı dünya genelinde ve farklı ülkelerde ve bölgelerde farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, genetik faktörler, çevresel faktörler, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktörün etkisiyle açıklanabilir (14). Astımın tanımı ve teşhisi standartlaştırılmış olmasına rağmen, epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan yöntemler ve kriterler farklılık gösterebilmektedir. Bu da farklı çalışmalarda saptanan prevalansların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ancak, genel olarak kabul edilen bir tanım vardır: Astım, hava yollarında kronik inflamasyon ile karakterize, tekrarlayan nefes darlığı, hırıltı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi semptomlara neden olan bir hastalıktır (13). Bu farklılıkları ortadan kaldırmak ve epidemiyolojik çalışmalarda standardizasyonu sağlamak amacıyla kurulan ISAAC (International Study of Allergy Asthma in Childhood) çalışma grubunun verileri genel olarak incelendiğinde 6-7 yaş grubunda son 12 aydaki hırıltı sıklığı %11,8 iken, 13-14 yaş grubunda son 12 aydaki hırıltı sıklığı %13,8'dir (15). International Study of Allergy Asthma in Childhood çalışma grubunun Faz I - III protokolü kullanılarak yapılan çalışmalar bir arada incelendiğinde, gelişmiş ülkelerde astım sıklığındaki artışın durduğu ancak gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde (Afrika, Asya'nın bir bölümü ve Latin Amerika) ise astım sıklığındaki artışın devam ettiği bildirilmektedir (16). Ülkemizde astım sıklığındaki değişimi belirlemek amacıyla Ankara'da ISAAC Faz II yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda son 1 yıldaki hırıltı sıklığı araştırılmış ve sıklık 2000 yılında, %11,5 iken, 2005 yılında %14,7 olarak bildirilmiştir (17).

2.1.3 Astım Risk Faktörleri

2.1.3.1 Kişisel Risk Faktörleri

Genetik: astımın gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğu kabul edilmektedir ancak hastalığın monogenik bir kalıtıma sahip olmadığı bilinmektedir. Astımın karmaşık bir hastalık olduğu ve nedenleri arasında çevresel faktörlerin yanı sıra birden fazla genin de yer aldığı düşünülmektedir. Genetik faktörlerin astım gelişimindeki katkısı, her bir genin etkisinin küçük olması ve birçok farklı genin değişken şekilde etkileşim göstermesi nedeniyle karmaşıktır (18). Astımın genetik yatkınlığı ailesel

geçmişe bağlıdır ve bir ebeveynde astım olması, çocukta astım gelişme riskini artırır. Ancak, astımın fenotipi birçok farklı faktör tarafından etkilenir ve sadece genetik faktörlere dayanarak hastalığın tam bir öngörüsü yapılamaz (18). Yüzden fazla farklı gen astımla ilişkilendirilmiştir ve liste hala genişlemektedir. Astıma yatkınlık genleri temel olarak 1) bağışıklık sisteminin işleyişi, 2) mukozal biyoloji ve fonksiyon ve 3) akciğer fonksiyonu ve hastalık ekspresyonu ile ilgili üç kategoriye ayrılır (19,20). Astım genetiğiyle ilgili bugüne kadarki en büyük ve en kapsamlı çalışma, 2010 yılında dünya çapında yüzden fazla merkezden oluşan bir konsorsiyum tarafından yürütülmüştür. Bu geniş çalışma, astımla ilişkili kromozom 2 (IL1RL1/IL18R1), kromozom 6 (HLA-DQ), kromozom 9 (IL33), kromozom 15 (SMAD3), kromozom 17 (ORMDL3/GSDMB) ve kromozom 22 (IL2RB) üzerindeki genleri tanımlamıştır. Özellikle ORMDL3 geni, çocukluk başlangıçlı ile ilişkilendirilirken, HLA-DQ geni geç başlangıçlı astım ile ilişkilendirildi. Ayrıca sonuçlar, tüm çocukluk çağında başlayan astım vakalarının %38'inin tanımlanan genlerin bir kombinasyonuna ile ilişkili olabileceğini gösterdi (21). ADAM33 ve IL-4 genleri, astımlı çocuklarda alerjik hava yolu inflamasyonu ve akciğer fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Endotoksin sinyal yolundaki varyantlar, astım ve atopi ile ilişkilendirilirken, TSLP genindeki varyantlar astım fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörler de astımın gelişiminde önemli bir rol oynar (22,23). Astım ilaçlarının farklı mekanik yollarla yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. Bugüne kadar, en geniş kanıt tabanı 4 genle ilgilidir: FCER2 - kortikosteroidlere yanıt, ABCC1 ve LTC4S – anti lökotrien ajanlara yanıt, ADRB2.- beta-agonistlere yanıt. Astım ilaçlarının metabolizmasını ve farmakokinetiğini etkileyen lokuslar da tarif edilmiştir (sitokromlar P450 (CYP) genleri 3A4 (CYP3A4), 3A5 (CYP3A5) ve 3A7 (CYP3A7)) (24).

Epigenetik: Epigenetik değişiklikler, DNA diziliminde değişiklik yapmadan gen ekspresyonunu etkileyen mekanizmalardır. Bu değişiklikler genellikle DNA'ya bağlanan proteinler olan histonlar ve DNA metilasyonu yoluyla gerçekleştirilir. Epigenetik değişiklikler, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı faktörlerinin etkisiyle değişebilir ve hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (25). Epigenetik mekanizmalar, DNA ve histonlar arasındaki ilişkinin düzenlenmesi yoluyla genlerin transkripsiyonel olarak aktif veya inaktif hale gelmesini sağlar. Epigenetik değişiklikler, çevresel etkenlerin etkisiyle gen ekspresyonunu etkileyebilir ve hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (26,27). Özellikle sigara dumanı ve hava kirliliği gibi çevresel

faktörlere in utero (gebelik döneminde) maruziyet, epigenetik değişiklikleri tetikleyerek astım riskini artırabilir. Astım ile ilişkili birkaç gen epigenetik düzenlemelerle ilişkilendirilmiştir. Bu genler arasında IL4, IFNG, IL13, IL5, CXCL10, FOXP3, HLA-G, TGFB ve IL12p35 gibi immunolojik ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili genler bulunmaktadır (28). Ancak, astım ve alerjideki epigenetik mekanizmalar hakkında tam bir anlayışa sahip olmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Obezite: Hem erişkin hem de çocuklarda obezite ile astım arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum, özellikle vücut kütle indeksi >30 kg/m² olanlarda daha belirgindir (29–32). Kötü astım kontrolü ve sistemik steroid kullanımına sebep olan ağır astım, steroid tedavisine direnç, kadın cinsiyet baskınlığı, düşük IgE düzeyleri ve azalmış alerjik duyarlılık erişkinlerdeki obezite ilişkili astımın klinik özellikleri arasında sayılabilir (33). Çocuklardaki obezite ilişkili astımın klinik özellikleri arasında artmış IgE düzeyleri ve alerjen duyarlılığı yanı sıra ağır ve yoğun ataklarla seyreden bir astım fenotipi de yer almaktadır. Eozinofillerin de önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu konuda yapılan araştırmalar hala devam etmektedir ve kesin bir mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (34). Obezitenin astım patogenezindeki rolü, obeziteye bağlı metabolik bozukluklar, inflamasyon ve mekanik faktörlere bağlı olarak tartışılmaktadır. Adipoz dokuda üretilen adipokinler, astım gibi inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynayabilir. Adipokinler, insülin direnci, oksidatif stres, inflamasyon ve immün regülasyon gibi süreçleri düzenlerler ve bu süreçler astım gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemlidir. Adipokinlerin özellikle leptin, adiponektin ve visfatin, astım patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin ve visfatin, inflamasyonu artırırken, adiponektin ise inflamasyonu azaltıcı etkilere sahiptir (35). Obezite ile ilişkili astımlı çocuklarda astım semptomları daha sık ve şiddetli olabilir, Obezite ile ilişkili astım vakalarında, FEV1/FVC oranının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, obezite astımın tedavi edilmesini daha da zorlaştırabilir (36).

Cinsiyet: Cinsiyet astım üzerindeki etkisini farklı yaşlarda farklı şekillerde gösterir. Çocukluk döneminde astım erkeklerde kızlara göre daha siktir ve erkek hastalar atak nedeniyle kızlara göre yaklaşık iki kat fazla hastaneye başvururlar (37). Ergenlik dönemi ile birlikte, kızlarda astım prevalansı erkeklerden daha yüksek hale gelir. Yetişkin dönemde ise astım kadınlarda erkeklere göre daha siktir ve kadın hastalar daha ciddi ve kötü kontrollü astım vakaları gösterirler. Bununla birlikte, cinsiyet

farklılıklarının tam olarak nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hormonal farklılıklar, solunum yollarının boyutu ve yapısal farklılıklar gibi çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (38).

2.1.3.2 Çevresel Risk Faktörleri

Alerjenler: Alerjik duyarlanma astım için kuvvetli bir risk faktörüdür ve alerjenlerin maruziyeti astım semptomlarının şiddetini arttırabilir. Alerjik duyarlanma, alerjenle temasın ardından spesifik IgE antikoru üretimi ile ortaya çıkar. Ancak alerjenle temas sonucu alerjik duyarlanmanın gelişmesi, alerjen türüne, dozuna, maruz kalınan süreye, genetik faktörlere ve yaşa bağlı olarak değişebilir (39–42). Alerjik duyarlılığın astım için kuvvetli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Alerjenlere yüksek duyarlılığı olan, hayatın ilk yıllarında duyarlanması olan veya birden fazla alerjene duyarlılığı olan çocukların astım geliştirme riski daha yüksektir. Özellikle köpek, kedi ve at gibi spesifik alerjenlerle astım arasında daha kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Atopi varlığı sadece çocuklarda ve genç erişkinlerde değil, ileri yaşlarda da astım sıklığını artırabilir (43–45). İç ortamlarda bulunan alerjenler, astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu alerjenlerin ev tozu akarı, hayvanlar, küf mantarları ve hamamböceği gibi çeşitli kaynakları olabilir. Astımlı çocukların yaşadığı ortamda bu alerjenlerin bulunması, semptomlarını tetikleyerek astım kontrolünü zorlaştırabilir. Çoğu evde de en az üç alerjen bulunmuştur. (46)

Ev Tozu Akarları; Türkiye'deki büyük bir merkezde hiçbir semptomu olmayan çocuklarda ev tozu duyarlılığını incelemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, deri prick testi kullanılarak ev tozu duyarlılığı oranı %3,3 olarak bulunmuştur (47). Ancak, çalışma ayrıca astım ve/veya riniti olan çocuklarda depo akarlarına karşı duyarlılığı da değerlendirmiştir. Depo akarları, ev tozu akarları olarak da bilinen küçük organizmalardır ve astım ve alerjik rinit gibi solunum semptomlarına neden olabilirler. Bu durumda, test paneline depo akarları eklenince, ev tozu duyarlılığı oranının %31,6'ya yükseldiği bulunmuştur (47,48).

Hamamböceği; Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2-16 yaş arası 337 çocuk üzerinde hamamböceği antijenlerine karşı duyarlılık incelenmiştir. Farklı hamamböceği antijenlerinin kullanılmasıyla duyarlılık oranı %7,4 ila %11,9 arasında bulunmuştur. Bu çocukların %70'inde ev tozu akarlarına karşı pozitiflik saptanmıştır (49,50).

Evcil Hayvanlar; Ülkemizde petshop çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada, meslek ilişkili semptomlar tanımlanmış olmasına rağmen, yapılan testlerde pozitiflik bulunmamıştır. Öte yandan, evcil hayvan besleme alışkanlığının artmasıyla birlikte, atopik kişilerde kedi ve köpek antijenlerine karşı duyarlılık oranının yüksek olduğu görülmüştür. Semptomatik olan hastalarda bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmiştir, ancak çocukluk çağında evde hayvan besleme öyküsü olan çocuklarda duyarlılıkta bir artış saptanmamıştır (50).

Küf Mantarları; Ülkemizde yapılan bir çalışmada, en önemli mantar çeşitleri sırasıyla *Cladosporium* (%69,3), *Penicillium* (%18,9), *Aspergillus* (%6,5) ve *Alternaria* (%3,1) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, *Cladosporium* türleri yıl boyunca iç ve dış ortam düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r=0,72$, $p<0,001$). Yani, iç ve dış ortamda bulunan *Cladosporium* mantarlarının düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki vardır. (51).

Polenler; Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 5 farklı coğrafi bölgedeki erişkin astımlılar üzerinde duyarlanma spektrumu incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, batı ülkelerine kıyasla farklı bir duyarlanma spektrumunun olduğunu göstermektedir. Özellikle sahil bölgelerinde ev tozu akarı duyarlanması en yaygınken, onu sırasıyla polen, hamamböceği, evcil hayvanlar ve mantar sporları takip etmektedir. Bu oranlar batı ülkelerine benzerlik göstermektedir. *Phleum pratense* ve *Artemisia vulgaris* tüm bölgelerdeki baskın polenler olurken, *Olea europaea* İzmir’de en sıktır. Elâzığ ise en düşük duyarlanma oranına sahiptir (52). Türkiye’deki 5 farklı coğrafi bölgede yapılan bir çalışmada, 54 farklı istasyondan toplanan atmosferik polenlerin dökümü incelenmiştir. Bu çalışmada, 29 farklı polen türünün olduğu tespit edilmiştir. En sık görülen polen türleri arasında Cupressaceae, Pinus ve Graminaceae polenleri yer almaktadır. Özellikle Pinus polenine karşı duyarlılık oranının %27,5 olduğu belirlenmiştir. Bu da Pinus poleninin önemli bir aero-alerjen olduğunu göstermektedir. Avrupa ile karşılaştırıldığında Türkiye’de Plantago polenine karşı duyarlılık oranının %63 gibi çok yüksek olduğu bulunmuştur. Plantago, Türkiye’de astım hastalarında yüksek duyarlanmaya neden olan önemli bir alerjen olarak kabul edilebilir (13,52,53).

Mikroorganizma; Epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalar göstermektedir ki Viral enfeksiyonlar, özellikle de çocukluk çağında alt solunum yolu enfeksiyonları, astım atağına yol açabilen önemli tetikleyiciler arasındadır. Ayrıca

bakteriyel enfeksiyonlar da astım semptomlarının şiddetlenmesine ve hastalık aktivitesinin artmasına neden olabilir. Bunun yanı sıra, mikrobiyomda yaşanan değişikliklerin astım patogeneğinde ve hastalık aktivitesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (54). Hijyen hipotezi, erken yaşta çocukların mikroplara daha az maruz kalması ve sanitasyonun artması ile bağışıklık sisteminin normal gelişimini engelleyerek astım, alerji ve otoimmün hastalıkların artmasına neden olabileceğini öne süren bir hipotezdir. Günümüzde bu hipotez, mikrobiyom hipotezi, biyoçeşitlilik hipotezi ve mikroflora hipotezi gibi farklı adlar altında evrimleşmiştir (54,55). Bu hipotez doğrultusunda Bebeklerde erken dönemde oluşan bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin gelişiminde ve astım gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu değişikliklerin immün matürasyonu etkilediği ve immün yanıtın Th2 (T helper) yönünde gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (56). Bağırsak mikrobiyotası, doğum şekli, emzirme, diyet ve antibiyotik kullanımı gibi faktörlerden etkilenebilen birçok mikrop türünün çeşitliliğini ifade eder. Emzirme, özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi probiyotik bakterilerin bağırsak florasında artışa neden olduğu bilinmektedir. Alerjik duyarlılığı olan bebeklerde ise bağırsak florasında farklılıklar gözlenmiştir. Bu bebeklerde *Lactobacillus*, *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* gibi bakterilerin sayısının düşük olduğu, koliform bakteriler, *Clostridium* ve *Enterokok* gibi diğer bakteri türlerinin ise daha yüksek sayıda bulunduğu saptanmıştır (56).

İnfeksiyonlar; Viral bronşiolitin tekrarlayan veya ağır olması, ileride astım geliştirme riskini artırabilir. Ayrıca, küçük çocuklarda tekrarlayan hışiltı da astım geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (13). Respiratuar sinsityal virüs (RSV), özellikle bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir virüstür ve bronşiolitin yaklaşık %70'inden sorumludur. RSV enfeksiyonu olan çocuklarda astım gelişme riski artmaktadır. Altı yaşında profilaksi alan ve almayan grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Doğumdan sonraki ilk yıl içinde RSV ile enfekte olma ve hışiltı geçirme arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. RSV enfeksiyonu olan bebeklerde altı yaşına kadar hışiltı atakları daha sık görülmekte ve astım gelişme riski artmaktadır (57). Solunum yolu enfeksiyonları ve asemptomatik bakteriyel kolonizasyonlar çocuklarda astım ve persistan hışiltı riskini artırabilir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi bakteriler solunum yollarında asemptomatik olarak kolonize olabilir ve bu durumun çocuklarda persistan hışiltı riskinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (58). Atipik bakteriler *Chlamydia pneumoniae* ve

Mycoplasma pneumoniae astımda sıklıkla saptanan mikroorganizmalardır ve bu mikroorganizmalarla enfeksiyon astım semptomlarını artırabilir. Bunun nedeni, bu bakterilerin solunum yolu enfeksiyonlarına yol açması ve astım semptomlarını tetikleyebilecek inflamatuvar yanıtları uyayabilmesidir. Aspergillus gibi mantarlar, astım semptomlarını kötüleştirebilecek yüksek miktarda alerjen içerebilir. Bu alerjenlere maruz kalınması, astım ataklarına ve hatta ciddi astım komplikasyonlarına neden olabilir. Endemik helmit enfeksiyonu düşük atopi prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (59,60).

Sigara; Tütün dumanı hem pasif içicilik yoluyla hem de aktif sigara içme yoluyla astım gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Sigara dumanı, akciğerleri tahriş ederek hava yollarını daraltan ve inflamasyonu artıran kimyasallar içerir. Bu da astım belirtilerini tetikleyebilir veya ağırlaştırabilir. Ergenlikte ve erişkin yaşlarda sigara içenlerin astım geliştirme riski daha yüksektir ve astımı olan kişilerde sigara içmenin astım semptomlarını artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (61). Sigara içmek astım hastalarında akciğer fonksiyonlarını daha da kötüleştirir ve daha sık astım ataklarına neden olur. Sigara dumanı hava yollarında iltihaplanmaya ve bronşlarda daralmaya neden olur, bu da solunum zorluğuna ve hırıltılı solunuma yol açar (62). Tütün dumanı ve persistan astımın her ikisi de ayrı ayrı hava akımı kısıtlılığı risk faktörleri olarak kabul edilir. Ancak, birlikte olmaları durumunda hava akımı kısıtlılığı daha da artabilir. Sigara dumanı, astımın inflamatuvar sürecini artırarak hava yolu darlığına neden olabilir ve aynı zamanda astım ilaçlarının etkisini azaltabilir (63). Astım tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği, sigara dumanına maruziyet gibi faktörlere bağlı olarak azalabilir, bu nedenle sigara dumanına maruziyetin önlenmesi, astım tedavisinin başarısı için kritik öneme sahiptir (62). Çocukluk döneminde, prenatal ve postnatal dönemde pasif sigara dumanına maruziyet, çocuklarda astım riskini artırmaktadır. Pasif sigara dumanı, çocukların akciğerlerinin gelişimini ve işlevini olumsuz yönde etkilemektedir ve astım semptomlarının sıklığını ve şiddetini artırmaktadır (64,65). Gebelikte sigara içilmesi, bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkileyerek, çocuklarda hayatın ilk yılında hışıltı sıklığını arttırmaktadır ve anneleri gebeyken sigara içmeyen çocuklara göre astım sıklığını dört kat artırmıştır (65). On beş ülkede yapılan ve 993 anne-çocuk çiftinin incelendiği bir kohortta, iki yaşından küçük çocuklarda, annenin prenatal ve postnatal olarak sigara kullanımı, çocuklarda hışıltı ve astım riskini artıran bağımsız bir risk faktörüdür. Bu risk faktörleri arasında alerjik duyarlılıktan daha etkilidir. Bu nedenle, gebelikte sigara içilmesi, doğumdan sonraki ilk yıllarda sigara dumanına maruziyet ve

aktif sigara içimi, çocukluk çağı astım riskini artırmaktadır (66). Başka bir meta analizde ise, annenin sigara içmesinin, erken çocukluk yaşlarının yansıra, 5-18 yaşları arasında da çocuğun astım olma olasılığını %20, hışıltı sıklığını ise %52 oranında artırdığı gösterilmiştir (67). Prevention and Insidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) doğum kohortunda da çocukluk çağı astımı ile evde içilen sigara ilişkisine ve sigaranın bırakılmasının astım üzerine olan olumlu etkisine dikkat çekilmektedir (68). Bu nedenle, sigara dumanına maruz kalmaktan kaçınılmalı ve sigara içilmeyen bir ortamda yaşamaya özen gösterilmelidir. Özellikle gebelik ve çocukluk dönemlerinde sigaradan uzak durmak büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, sigara bırakma programlarına katılmak veya sigara içen yakınlarınızı bırakmaya teşvik etmek de astım kontrolünü sağlamak açısından faydalıdır. Astım tedavisindeki başarısızlık durumunda, tütün kullanımı ya da duman maruziyeti ilaç dozunu artırmadan önce mutlaka sorgulanmalıdır.

Hava Kirliliği; Ülkemizde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar, hava kirliliğinin çocukların akciğer fonksiyonlarında düşüşe neden olabileceğini ve çocuklarda ve yetişkinlerde astım acil başvurularının ve hastane başvurularının artabileceğini göstermektedir (69–72). Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çalışmalar, çöl tozlarının astım hastalarında akut semptomlara neden olduğunu ve hastane yatışlarını artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, bu bölgede yaşayan astım hastalarının çöl tozlarına karşı korunma önlemleri alması önemlidir (73).

2.1.4 Astım Patogenezi

Astımın patogenezi oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür. Genetik yatkınlığın yanı sıra, çevresel faktörler, alerjik ve non-alerjik tetikleyiciler, enfeksiyonlar, hormonlar, stres, obezite ve fiziksel aktivite gibi birçok faktör astım gelişimine ve alevlenmelerine katkıda bulunabilir (74). Alerjik astım, Th2 (T helper) hücre aracılı hastalığın en bilinen örneğidir. Alerjenlerin solunması, vücudun IgE (İmmün globülin) antikorları üretmesine ve bu antikorların hava yolu duvarındaki mast hücrelerine bağlanmasına neden olur. Bu bağlanma, mast hücrelerinin histamin, lökotrien ve diğer inflamatuvar mediatörleri salmasına yol açar. Bu da hava yollarının inflamasyonuna, ödemine ve kasılmalarına neden olarak astım semptomlarına neden olur. Atopi, yani çevresel alerjenlere karşı IgE yapımı, astım gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir (75). Astımın patogenezi oldukça kompleks ve çeşitli patofizyolojik mekanizmaların bir arada rol oynadığı bir sendromdur. İmmünolojik mekanizmaların yanı sıra bronşiyal hiperreaktivite, hava yolu

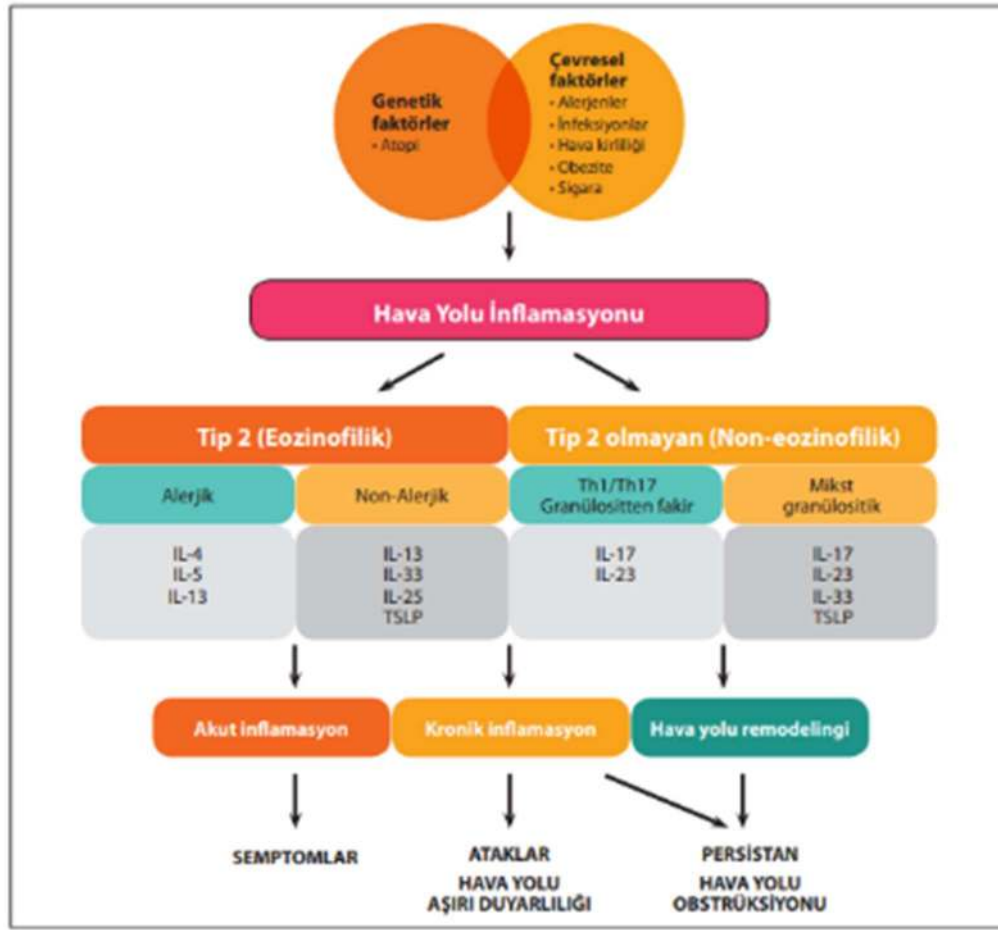
inflamasyonu, hava yolu duvarı remodelasyonu ve otonom sinir sistemi aktivasyonu gibi farklı faktörler de astım patogenezi içinde yer alır (76). Astımın en karakteristik özelliği geri dönüşümlü ve değişken hava yolu obstrüksiyonudur. Bu durum hava yolunda oluşan inflamasyon ve ödemin neden olduğu hava yolu duyarlılığı artışı sonucu normalde zararsız bir uyarı ile bile hava yollarında düz kas kontraksiyonu oluşmasıyla gerçekleşir. Hava yolu inflamasyonuna, eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj gibi çeşitli hücrelerin yanı sıra sitokinler, kemokinler ve lökotrienler gibi moleküller de dahil olabilir. Astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonunun tipi ve şiddeti hastalığın klinik seyrini ve tedavi yanıtını etkileyebilir.

Hava yolu aşırı duyarlılığı, astımlı hastalarda solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan önemli bir faktördür. Bu durumun mekanizması hala tam olarak anlaşılamamış olsa da birkaç hipotez öne sürülmüştür:

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilesi: Astımlı hastalarda hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve kontraktilesi gözlenir. Bu, düz kas hücrelerinin kontraksiyonu sonucu hava yolu daralması ve solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir.
2. Hava yolu-parankim etkileşiminin kaybı: Normalde, hava yolu ve akciğer parankimi birbirleriyle etkileşerek bir "destek sistemini" oluşturur. Astım gibi durumlarda, bu etkileşim bozulabilir ve hava yolu daralması ve solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir.
3. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hâle gelen duyu sinirlerinin uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona neden olması: Astımlı hastalarda hava yollarında inflamasyon meydana gelir ve bu, duyarlı hâle gelen sinirlerin uyarılara daha aşırı bir şekilde yanıt vermesine neden olabilir.
4. Hava yolundaki inflamasyon ve yapısal değişikliklere ek olarak hava yolunun düz kas kontraksiyonu nedeniyle aşırı derece daralması: Astımlı hastalarda, hava yolu duvarındaki inflamasyon ve yapısal değişiklikler (örneğin, hava yolu duvarının kalınlaşması) yanı sıra, hava yolunun düz kas kontraksiyonu nedeniyle aşırı derecede daralması da hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (77).

Tip 2 astım, hava yolu ve periferik kan eozinofilisine eşlik eden Th2 sitokinlerin varlığı ile karakterizedir. Bu endotip, immünmodölatör ilaçlarla tedaviye daha iyi yanıt verir. Tip 2 astımda hava yolu inflamasyonunda iki mekanizma rol oynar:

1. Alerjik mekanizma: Hava yolu epiteli tarafından üretilen ve ilgili hücrelerin aktivasyonuna neden olan alerjenlere karşı IgE antikorları üretilir. Bu antikorlar, hava yolundaki mast hücrelerini aktive ederek histamin ve diğer vazoaaktif maddelerin salınımına yol açar. Bu da hava yolu daralması ve inflamasyona neden olur.
2. Non-alerjik mekanizma: Bu mekanizmada, hava yolu epiteli tarafından salgılanan ve inflamasyonu tetikleyen sitokinler (örneğin, IL-4, IL-5, IL-13) rol oynar. Bu sitokinler, hava yolu epiteli ve alveoler makrofajlardan salınan kemokinlerin etkisiyle eozinofillerin hava yoluna göçünü artırır ve hava yolundaki inflamasyonu artırır (74). Alerjen hava yolu epitelindeki dentritik hücreler tarafından tanındığında, T hücrelerinin Th2 sitokinleri (IL-4, IL-5 ve IL-13) salgılamasına neden olur. Th2 sitokinleri, B hücrelerinin IgE antikorları üretmesine ve mast hücrelerinin, bazofillerin ve eozinofilik hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Alerjen spesifik IgE, mast hücre yüzeyindeki yüksek affiniteli FcEpsilonRI reseptörlerine bağlanır. Mast hücre yüzeyindeki IgE ve antijenlerin çapraz bağlanması sonucu mast hücrelerinden histamin, prostaglandin D2, lökotrien B4 gibi inflamatuvar mediatörler salınır. Th2 sitokinleri özellikle IL-5, IL-9 ve IL-13 hava yolu inflamasyonu ve aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. IL-5, eozinofillerin kemotaksis, aktive olması ve hayatta kalması için önemli bir sitokin iken, IL-9, mast hücrelerinin hiperplazisine ve fonksiyonlarına katkıda bulunur. IL-13 ise goblet hücrelerinden mukus yapımını ve hava yolu aşırı duyarlılığını artırır (74,78).



Şekil 1: Astımda Solunum Yolu İnflamasyonu (79)

2.1.5 Astım Klinik Özellikleri ve Fenotipleri

Astımın en karakteristik belirtileri arasında hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük yer alır. Ancak bu semptomlar kişiden kişiye ve zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda semptomlar sürekli olabilirken, diğerlerinde zaman zaman ortaya çıkarlar. Semptomların şiddeti değişebilir ve bazen egzersiz, soğuk hava veya diğer tetikleyicilerle artabilir. Değişken hava akımı kısıtlılığı ise, hava yolu daralması ve hava akımının azalması anlamına gelir ve astımın bir özelliğidir. Ancak, değişken hava akımı kısıtlılığına sahip olmak tek başına astım tanısı koymak için yeterli değildir. Tanı koymak için semptomların ve akciğer fonksiyon testlerinin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Astım semptomları, hastaların tedaviye yanıtı ve hastalığın şiddeti gibi faktörlere göre değişebilir. Astımın klinik özelliklerinin doğru tanımlanması, tanıda, ayırıcı tanıda, kontrolün değerlendirilmesinde ve tedavinin düzenlenmesinde önemlidir (80).

Astım fenotipleri, hastaların semptomları, bronşiyal hiper reaktivite derecesi, hava akımı kısıtlılığı, inflamasyon tipi, yanıt verilen ilaçlar ve diğer klinik özelliklere göre belirlenir. Astımın fenotipleri arasında alerjik astım, obeziteye bağlı astım, aspirin duyarlı astım, kronik bronşitli astım, egzersize bağlı astım ve nötrofilik astım gibi çeşitli tipler bulunmaktadır. Astımın farklı fenotipleri arasında semptomların şiddeti ve sıklığı, tedaviye yanıt gibi klinik özelliklerde farklılıklar olabilirken, endotipler, altta yatan biyolojik mekanizmaların farklılığına dayanır. Ancak, günümüzde astım fenotipleri ve endotipleri birlikte kullanılarak, astımın daha spesifik tanısı ve tedavisi için daha fazla bilgi sağlamaktadır (81–84).

2.1.6 Astım Klinik Bulgular ve Tanı

Astım hastalığı semptomları ve hava akımı kısıtlanması zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Hastalar belirli dönemlerde semptomlarını farklı şekillerde hissedebilirler ve bazı dönemlerde semptomlar tamamen yok olabilir. Bu nedenle astım tedavisi, semptomların kontrolüne yönelik uzun vadeli bir yaklaşım gerektirir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı genellikle egzersiz, alerjen maruziyeti, iritanlar gibi çevresel faktörlerle tetiklenebilir. Bunun yanı sıra, viral solunum yolu enfeksiyonları da astım semptomlarının alevlenmesine neden olabilir. Astım semptomları bazen tedavi ile düzelirken bazen de kendiliğinden düzelebilir. Astımın temel özelliklerinden biri hava yolunun aşırı duyarlılığıdır. Astımın kronik bir hastalık olması nedeniyle, hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik inflamasyon belirtileri bazen semptomlar yokken de görülebilir. Bu nedenle, astım tedavisinde semptomların kontrol edilmesi kadar, hava yolu inflamasyonunun azaltılması da önemlidir. İyi bir tedavi ile semptomlar kontrol altına alınabilir ve hava yolu inflamasyonu azaltılabilir (85).

Astım tedavisinin başarılı olması için doğru bir tanı konulması gereklidir. Bunun için hastanın semptomları, tıbbi öyküsü, aile öyküsü ve solunum fonksiyon testleri gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, astımın farklı fenotipleri ve endotipleri göz önünde bulundurularak tedavi planı oluşturulmalıdır. Doğru tanı ve tedavi ile astım semptomları kontrol altına alınabilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılabilir (85). Tespit edilmiş astım vakalarının daha etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için birinci basamak sağlık hizmetlerinde astım değerlendirmesinin doğru bir şekilde yapılması oldukça önemlidir. Bunun için güvenilir klinik tahmin modellerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu modeller, semptomların, hava akımı kısıtlılığı ve diğer klinik

özelliklerin değerlendirilmesiyle astım olasılığının hesaplanmasına yardımcı olabilir. Özellikle çocuklarda, hışıltılı solunum ve semptom değişkenliği astımın erken teşhisinde belirleyici bir faktördür. Ayrıca, alerjik rinit öyküsü olan kişilerde astım gelişme riski daha yüksektir ve bu nedenle astım yönetiminde dikkate alınması gereken bir faktördür (86).

Astım teşhisi, semptomların yanı sıra objektif testler ile desteklenmelidir (87). Tıbbi değerlendirme yapılmadan yapılan yanlış astım tanısı, diğer solunum yolu hastalıkları ile karıştırılması gibi nedenlerle özellikle çocukluk çağında sıkça görülebilmektedir. Bu durum yanlış tedavi uygulanmasına, gereksiz ilaç kullanımına ve hastalığın kontrol altına alınamamasına yol açabilir. Bu nedenle doğru tanı için objektif testlerin kullanılması önemlidir (13).

Anemnez: Astım tanısında hastanın anamnezi oldukça önemlidir. Semptomların karakteri, şiddeti, tetikleyicileri ve semptomların ne zaman ortaya çıktığı gibi bilgiler, astım tanısında kritik rol oynar. Ancak tek başına tanı koymak için yeterli değildir ve tanısal testlerle desteklenmesi gereklidir. Tanısal testler semptomları desteklemek ve astımın şiddetini ve kontrolünü değerlendirmek için kullanılır. Semptomlar tanı için önemlidir çünkü astımın en karakteristik özelliği değişken hava akımı kısıtlılığına sahip olmasıdır. Ancak, semptomların tipik olmadığı durumlarda, tanısal testler ile desteklenerek doğru tanı konulabilir. Testlerin sonuçları pozitif ise tanıyı destekler, ancak negatif sonuçlar tanıyı dışlamaz (13). Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, çeşitli nedenlerle tetiklenmesi ve uygun tedaviye yanıt vermesi astımın tipik özellikleridir ve tanıya yardımcı olabilir. Ancak, tanı için bu özelliklerin yanı sıra değişken hava akımı kısıtlılığı gibi objektif testlerin de yapılması gerekmektedir. Çocukluk çağında egzama, besin alerjisi veya rinit/astım hikayesi olan hastaların erişkin dönemde astım geliştirme riski daha yüksektir. Bu nedenle bu özelliklerin varlığı astım tanısını destekler (13). Ailede astım öyküsü bulunması, genetik yatkınlığı artırarak astım gelişimi ile ilişkilidir. Atopik hastalıkların varlığı da astım riskini artırabilir. Bu nedenle, hastanın aile öyküsü ve atopik öyküsü gibi faktörler de astım tanısında değerlendirilmesi gereken önemli unsurlardır. Astımın diğer sağlık sorunları ile birlikte görülme sıklığı oldukça yüksek olduğundan, hastaların bu durumlar yönünden de değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle rinit, sinüzit ve gastroözofageal reflü, astım semptomlarının artmasına ve kontrolünün zorlaşmasına neden olabilecek durumlardır. İlaç alerjisi, uyku apne, obezite ve psikolojik bozukluklar da astım semptomlarının artmasına katkıda bulunabilir veya astım semptomları ile benzer

semptomlar gösterebilir, bu nedenle hastaların bu durumlar yönünden sorgulanması önemlidir (13,54).

Fizik Muayene: Hastaların semptomatik olmadığı dönemlerde fizik muayene normal olabilir, ancak bu astım tanısını dışlamaz. Hışıltı ve ronküsler, astımda en sık rastlanan muayene bulgularından biridir. Zorlu ekspirasyon yapıldığında, hava yollarındaki daralma artar ve bu da ronküsün daha belirgin hale gelmesine neden olabilir. Bu nedenle, astım şüphesi olan hastaların muayenesi sırasında, solunum seslerinin normal olduğu durumlarda bile zorlu ekspirasyon uygulanarak muayene yapılması önerilir. Astımın en belirgin semptomlarından biri olan öksürük, sıklıkla hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesi olarak da kullanılır. Öksürük, özellikle fiziksel aktivite veya alerjen maruziyeti sonrası artabilir ve hava yolu obstrüksiyonuna işaret edebilir. Astım atakları sırasında hava yolu daralması ve hiper inflamasyonun neden olduğu hava akım kısıtlılığı, solunum işini belirgin şekilde artırabilir. Bu nedenle, hastalar nefes almada zorluk, göğüste sıkışma hissi, hışıltılı solunum, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlar yaşayabilirler. Astım atağında solunum gücü ve hava akımı kısıtlılığı nedeniyle solunum kasları daha fazla çalışmak zorunda kalır. Bu durum göğüs duvarında interkostal çekilmeler, solunum sıklaşması, taşikardi, hatta siyanoz gibi belirtilere yol açabilir. Ayrıca, aşırı yorgunluk, huzursuzluk ve konuşma gücü de atağın ciddiyetine işaret edebilir. Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir (13,54).

Solunum Fonksiyonların Ölçümü: Astımın temel özelliklerinden biri değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıdır. Bu nedenle, aynı hastada farklı zamanlarda solunum fonksiyonlarının tamamen normalden çok ağır obstrüksiyona kadar değişebileceği görülebilir. Bu nedenle, astım tanısı ve takibi için düzenli solunum fonksiyon testleri (spirometri, peak akım ölçümü vb.) gereklidir (88). Astım semptomları zamanla kronikleşebilir ve hastalar semptomlarının farkında olmayabilirler. Bu nedenle, hastaların düzenli olarak kontrollerini yapmaları, semptomlarının kontrol altında olup olmadığını belirlemek için solunum fonksiyon testlerinin yapılması önemlidir (89).

Solunum fonksiyon testleri astım tanısında önemli bir araçtır. Solunum fonksiyonlarının ölçülmesi, hava yolu obstrüksiyonu derecesini, reversibilitesini ve bronş aşırı duyarlılığı belirleyerek astım tanısının desteklenmesine yardımcı olur.

Solunum fonksiyon testleri sadece astım belirtilerini destekleyen bir veri olarak

kullanılmalıdır. Ayrıca, solunum fonksiyon testleri için uygun bir zamanda ve doğru tekniklerle uygulanmaları gerekmektedir. Solunum fonksiyon testleri astım tanısının yanı sıra hastalık kontrolünün takibinde de kullanılır. Ancak, semptomlar ve hastalık kontrolü kriterleri ile solunum fonksiyon testleri arasında tam bir korelasyon olmadığı için sadece solunum fonksiyon testlerine dayanarak hastalık kontrolü belirlemek doğru olmayabilir. Bu nedenle, hastaların semptomlarının da değerlendirilmesi gereklidir (89,90).

Alerjinin Değerlendirilmesi: Astım ile alerjik rinit arasında sıkı bir ilişki vardır ve bu durum "alerjik maruziyetin solunum yolu sendromu" olarak bilinir. Astım ve alerjik rinit, aynı zamanda atopik dermatit, gıda alerjileri ve egzama gibi diğer atopik hastalıklarla da sık sık birlikte görülür. Atopik hastalıkların hepsinin ortak bir genetik yatkınlık ve immünolojik mekanizmalara dayalı bir patofizyolojisi olduğu düşünülmektedir. Alerjik kaynaklı astımı olan hastalar, alerjenlerden korunmaları için bilgilendirilmeli ve alerjen spesifik immünoterapi (aşı tedavisi) gibi seçenekler değerlendirilmelidir. Ayrıca, ağır astımlı hastalarda anti-IgE tedavisi gibi özel tedaviler de kullanılabilir. Alerjik astım tanısı konulabilmesi ve uygun tedavinin belirlenebilmesi için detaylı bir anamnez alınması önemlidir. Anamnezde belirli alerjen maruziyetinde yakınmaların artması alerjik bir etiyolojiyi destekler. Bu anamnez sırasında semptomların ortaya çıkış süresi, tetikleyiciler, varsa ailedeki alerjik hastalıklar ve geçmiş alerjik hastalıklar gibi faktörler sorgulanarak alerjik etiyolojiye yönelik ipuçları elde edilebilir. Yapılan bu değerlendirme sonucunda bahar aylarında ortaya çıkan yakınmalar polen duyarlılığından şüphelenmeyi gerektirirken, yıl boyu süren yakınmalarda ev tozu akarı, küf mantarı veya hayvan alerjisi gibi diğer faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir (13,54,91,92).

Diğer Tetkikler: Akciğer grafisi, astım tanısı koymak için özellikle kullanılan bir test değildir ancak astımlı hastaların diğer hastalıkları ekarte etmek için çekilebilir. Astım atakları sırasında akciğer grafisi değişiklikleri görülebilir ancak bu değişiklikler spesifik değildir ve pnömoni ve pnömotoraks gibi diğer hastalıkları dışlamak için yapılan diğer testlerle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Genellikle normal olup, ataklarda hiper inflamasyon bulguları vardır (13,86). Eozinofiller, astım gibi birçok farklı hastalığın da belirtisi olabilir. Ancak astım tanısı için tek başına yeterli değildir ve diğer klinik ve test bulgularıyla birlikte değerlendirilmelidir (54,93). Bununla birlikte, astımlı hastaların bir kısmında kanda eozinofil sayısının arttığı görülür ve bu hastalarda eozinofil sayısı astım kontrolünün değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabilir. Eozinofil

%3'ün üstünde saptanan hastalarda astımın eozinofilik fenotipi söz konusu olabileceği düşünülerek inhale steroid tedavisi artırılabilir veya biyolojik ajan tedavisi gibi ek tedaviler düşünülebilir. Özellikle sık pnömoni öyküsü olan, tedaviye yanıt vermeyen veya antibiyotiklere cevap vermeyen olgularda periferik kan eozinofil sayısı bakılması önerilmektedir. Astım tanısı olan bir hastada periferik kan eozinofil sayısı %10 veya daha yüksek ise, astımın yanı sıra eozinofilik akciğer hastalıklarının da olabileceği akılda tutulmalıdır (13).

2.1.7 Astım Değerlendirilmesi ve Kontrol

Astımlı hastaların tedaviye cevapları düzenli olarak takip edilmeli ve tedavi planları buna göre ayarlanmalıdır. Bu takip, semptomların azalması, solunum fonksiyonlarının düzelmesi, akut atak sıklığının azalması ve hastanın yaşam kalitesindeki iyileşme gibi göstergelerle yapılabilir. Bunun yanı sıra, hastalık kontrollerinin yanı sıra, yan etkilerin izlenmesi ve hastalığın progresyonunun takip edilmesi de önemlidir. Bu takip, genellikle hekim muayenesi, solunum fonksiyon testleri ve semptomların değerlendirilmesi yoluyla yapılır (85).

2.1.7.1 Astım Kontrol

Astım kontrolünün iki bileşeni vardır: a) Semptomların kontrolü b) Gelecek riskler açısından değerlendirme (85).



Şekil 2: Astımın tedavisinin düzenlenmesi ve izlenmesi döngüsü (79)

Astım kontrolü, astım semptomlarının ve gelecek risklerin ne kadar azaldığını ifade eden bir terimdir. Bu nedenle, astım tedavisinde kontrolün sağlanması tedavinin temel hedefidir.

Gelecek Risklerin Değerlendirilmesi

Astıma bağlı kötü neticeler, gelecek riskler olarak üç başlık altında toplanabilir:

1. Astım atakları: Kontrolsüz astım, astım semptomlarının kötüleşmesine ve yaşamı tehdit eden astım ataklarına neden olabilir.
2. Solunum fonksiyonu kaybı: Astım, uzun dönemde hava yolu duyarlılığına neden olarak hava akımının kısıtlanmasına neden olabilir. Bu da solunum fonksiyon kaybına ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) yol açabilir.
3. İlaç yan etkileri: Astım tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar, özellikle de uzun süreli kullanıldığında, yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler arasında osteoporoz, katarakt, glokom ve diğer sağlık sorunları yer alır (85).

Astım Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesinde Önemli Noktalar

İnhale kortikosteroid tedavisi ile FEV1 (zorlu ekspiratuar hacim bir saniyede ölçülen) hızla düzelmeye başlar ve yaklaşık iki ay içinde maksimum seviyeye ulaşır. Daha sonra plato çizerek, sabit bir düzeyde kalır (94). Astım tedavisi altında bile FEV1 değerinin düşük olması, persistan hava akımı kısıtlaması veya sık astım atakları geçirme durumu astım kontrolünün yetersiz olduğunu ve hastanın risk altında olduğunu gösterir. Bu durumda hastanın tedavisi gözden geçirilerek, uygun tedavi stratejisi belirlenmelidir (95,96).

2.1.7.2 Astımda Şiddet Kavramı

Astım şiddeti, semptomların ve atakların kontrol altında tutulabilmesi için minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığın

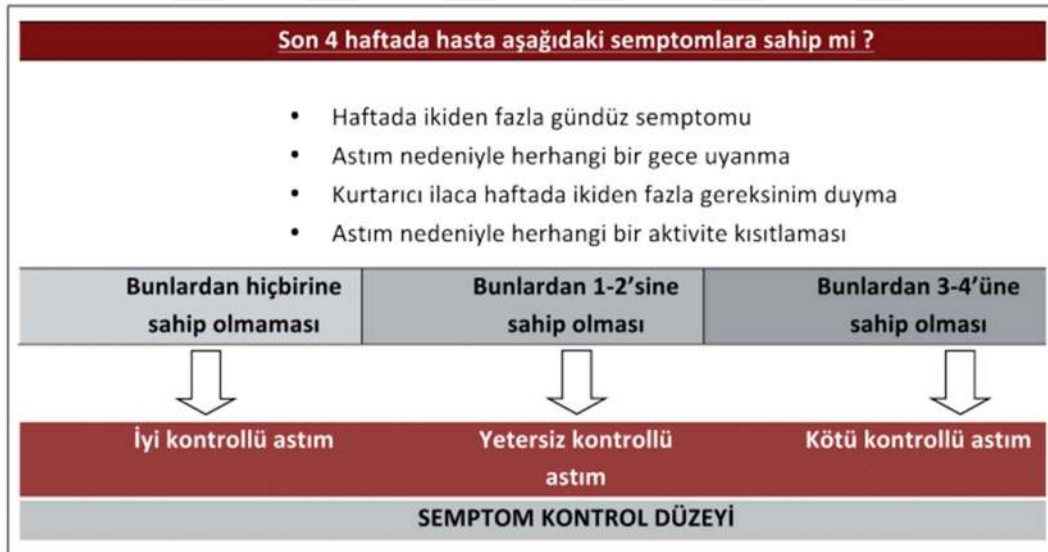
ciddiyetini değerlendirmeye ve uygun tedaviyi belirlemeye yardımcı olur. Astım şiddeti, hafif, orta ve ağır olarak üç sınıfa ayrılır (85,97,98).

En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü sürdürülemez hale gelirse, basamak yükseltmek gerekir. Aynı şekilde, daha yüksek bir basamakta tedavi alan hastada astım kontrolü 3 ay boyunca sağlanırsa, basamak indirilmesi düşünülebilir (85,97,98).

1) Basamak 1-2 tedavisi ile (örneğin; düşük doz inhale kortikosteroid, lökotrien reseptör antagonistleri, vb.) sağlanabiliyorsa “hafif astım”

2) Basamak 3 tedavisi ile (örneğin; düşük doz inhale kortikosteroid + uzun etkili beta agonist) sağlanabiliyorsa “orta astım”

3) Basamak 4-5 tedavisi ile (örneğin; orta-yüksek doz inhale kortikosteroid + uzun etkili beta agonist ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor, ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa “ağır astım” denilmektedir.



Şekil 3: GINA semptom kontrol değerlendirme algoritması (79)

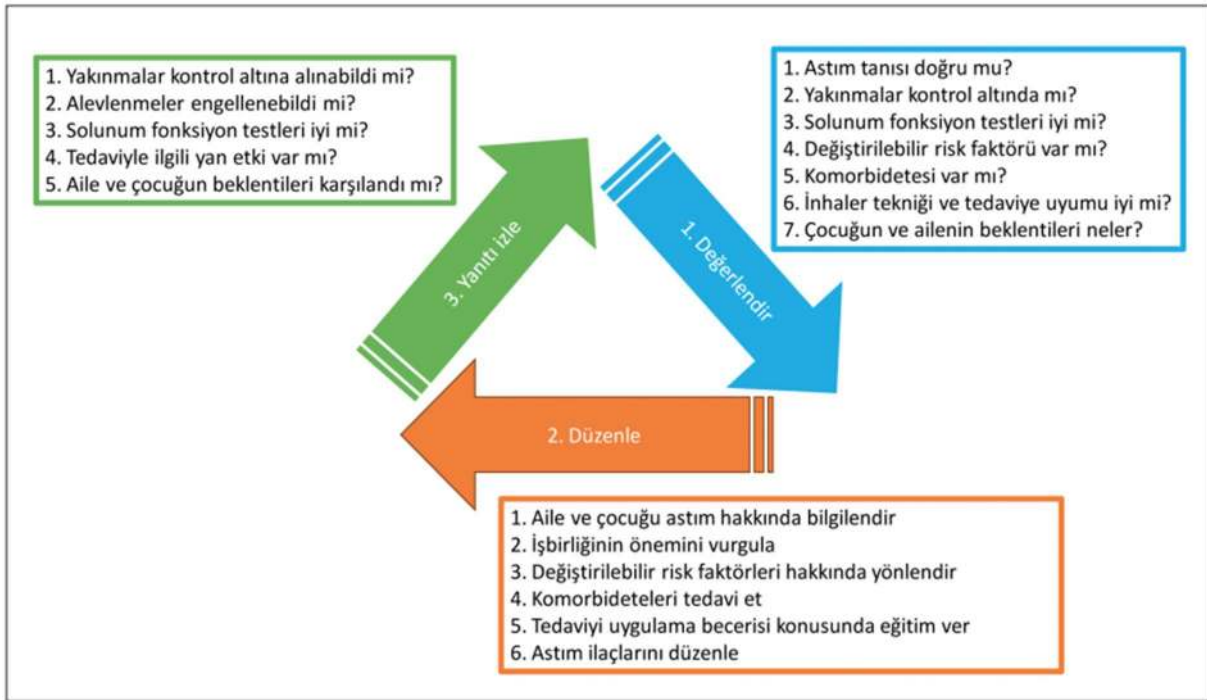
2.1.8 Astım Tedavisi

2.1.8.1 Altı- On bir yaş arası çocuklarda Astım tedavisi

Çocuklarda astım tanısı ve tedavisi aşağıdaki adımları içermelidir:

1. Tanı: Altı-on bir yaş arası çocuklarda astım tanısı koymak için, öncelikle semptomların kaydedilmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Gündüz ve gece yakınmaların kontrolü önemlidir.
2. Solunum Fonksiyon Testleri: Mümkünse, solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bu testler, hastanın solunum yeteneğini ve hava yollarındaki daralmayı ölçerek astımın varlığını ve şiddetini belirlemeye yardımcı olur.
3. Risk Faktörleri ve Komorbiditeler: Hastanın gelecekte astıma bağlı kötü sonuçlar yaşama riskini azaltmak için, değiştirilebilir risk faktörleri ve alerjik nezle, kronik rinosinüzit, obezite, besin alerjisi ve egzema gibi komorbiditeler gözden geçirilmelidir.
4. Hasta ve Aile İçin Bilgilendirme: Hastanın ve ailesinin tedavi tercihleri, beklentileri ve kaygıları (tedavi yan etkileri, tedavi süresi, spor yapıp yapamayacağı gibi) dikkate alınmalı ve detaylı bilgilendirme yapılmalıdır.
5. Hekimle İş Birliği: Hastaya ve ailesine, tedavi ve izlem süresince onların desteğine ihtiyaç duyulduğu hissettirilmeli ve hekimle iş birliğinin önemine vurgu yapılmalıdır.
6. İn hale Tekniği Öğretme: İn hale ilaç kullanımı doğru şekilde öğretilmeli ve hasta ve ailesi bu konuda eğitilmelidir.
7. Tedaviye Uyum ve İzlem: Astımın kontrolü için en temel parametre tedaviye uyum ve düzenli aralıklarla izlemdir. Hasta ve ailesi, düzenli olarak doktor ziyaretleri ve ilaç kullanımı konusunda yönlendirilmelidir.

Bu süreç boyunca, hekimin, hastanın ve ailesinin iş birliği içinde çalışması ve iletişimde olması önemlidir. Tedavi süreci boyunca astım kontrolü sağlanarak, çocuğun yaşam kalitesi artırılabilir ve gelecekteki komplikasyon riski azaltılabilir (85,93).

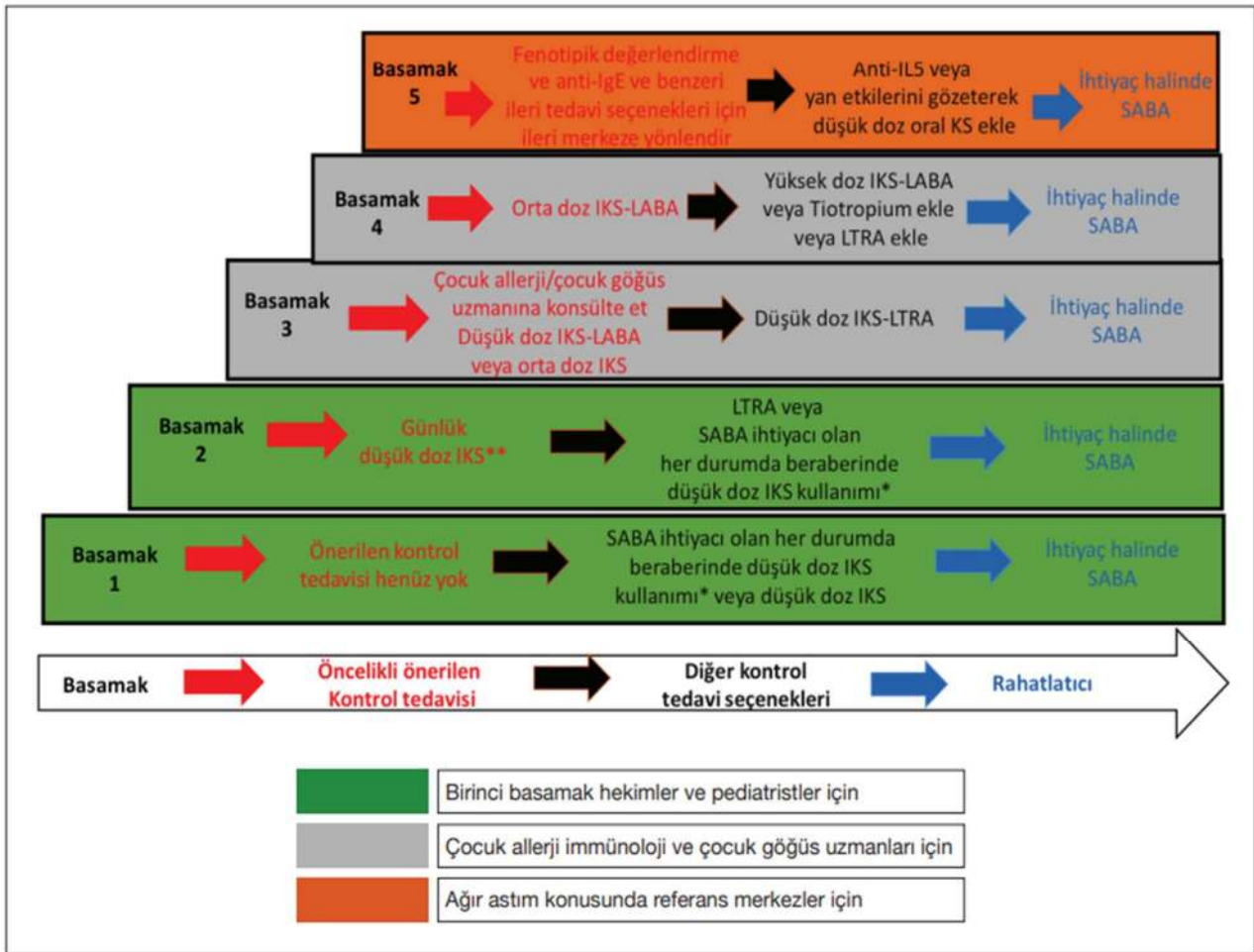


Şekil 4: 6-11 yaş çocuklar için olguya dayalı astım yönetimi (79)

Astım tanısı ve tedavisinde kullanılan yöntemler şu şekildedir:

1. Öykü ve Bulgular: Astım tanısı için hastanın öyküsü önemlidir. Semptomlu dönemde yapılan solunum fonksiyon testleri, bronş obstrüksiyonun yanı sıra erken veya geç reverzibilite, günlük PEF değişkenliği veya nonspesifik bronş aşırı duyarlılığına ait bulguları kaydetmek için kullanılır.
2. Tedavi Başlangıcı: Eğer gerekli testlere olanak yoksa veya hastanın semptomları yoğunsa, tedavi başlatılabilir. İlk 2-3 ay içinde hastanın semptomlarının kontrol altına alınıp alınmadığı değerlendirilir. Daha sonra, doz azaltılarak 2-3 hafta içinde semptomların tekrar ortaya çıkıp çıkmadığı kontrol edilir.
3. Tedavi Basamağı Belirleme: Tanı kesinleşmişse, hastanın gündüz ve gece semptomlarının sıklığına ve gelecekte astım için risk oluşturabilecek değiştirilebilir faktörlere (örneğin, geçmiş ataklar, düşük solunum fonksiyon testi sonuçları) bakılarak tedavi basamağı belirlenir.
4. Rahatlatıcı İlaç Önerisi: 6-11 yaş arası çocuklarda rahatlatıcı ilaç olarak inhale kısa etkili bronkodilatörler önerilir. Bu ilaçlar, hava yollarındaki daralmayı geçici olarak hafifletir ve semptomları kontrol altına alır.

Astım tedavisindeki temel amaç, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve astım atağı riskini en aza indirmektir. Bu nedenle, tedavi sürecinde düzenli takip ve uygun tedavi basamağının belirlenmesi büyük önem taşır. Hekim, hasta ve ailesi, bu süreç boyunca iş birliği içinde çalışarak en iyi sonuçları elde edebilir (85,93).



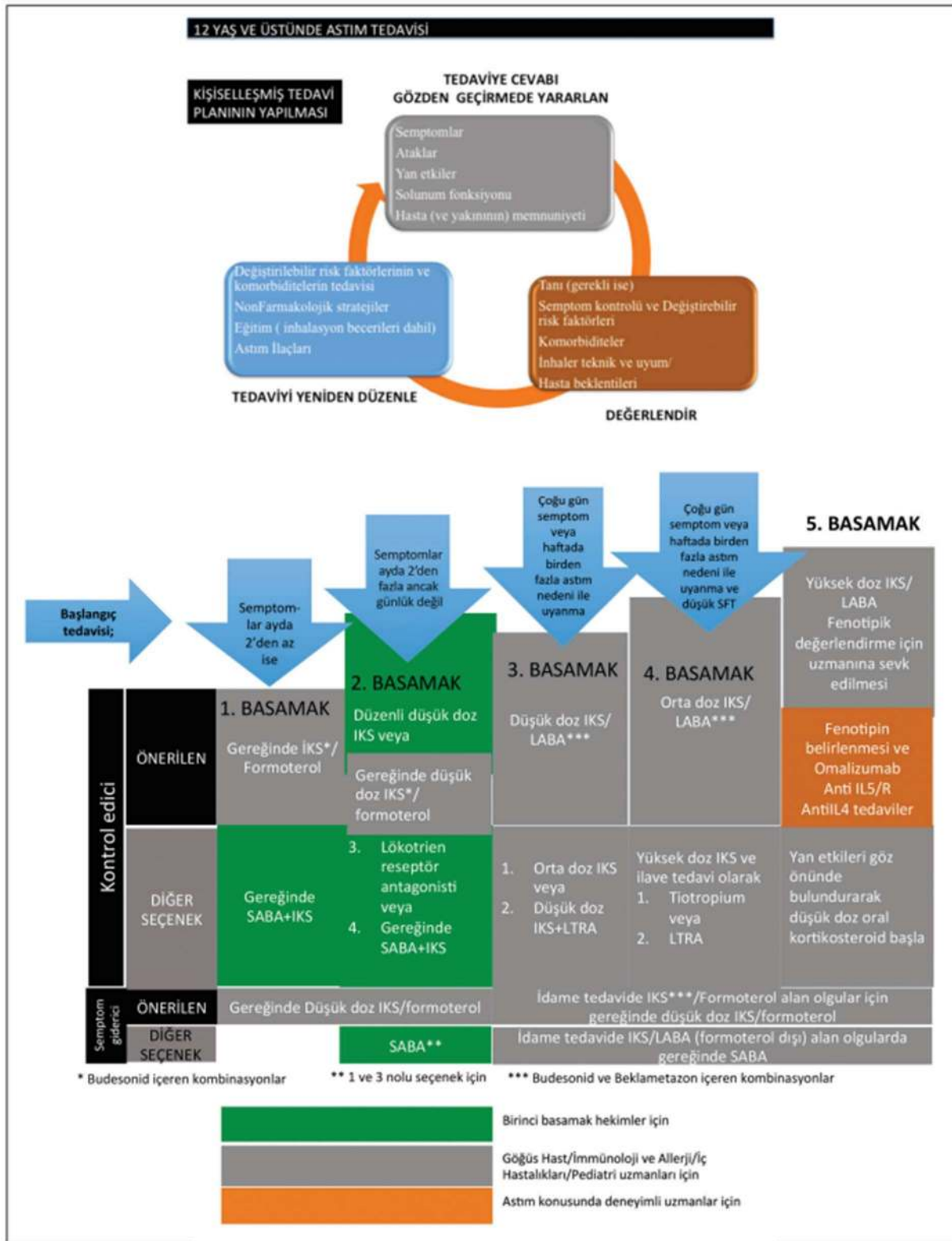
Şekil 5: 6-11 yaş arası astımlı çocuklar için basamak tedavisi (79)

2.1.8.2 Adolesan (>12 yaş) dönemi Astım Tedavisi

Adolesanlarda astım tedavi önerileri, erişkin astım tedavi öneri basamaklarıyla aynıdır. GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre, adolesan astım hastalarında aşağıdaki tedavi önerileri uygulanabilir:

1. İnhal Kortikosteroid (İKS) ve Formoterol Kombinasyonu: GINA rehberinde 2019 yılından itibaren, düzenli İKS kullanmayan astımlı adolesanlarda tek başına gerektiğinde inhaler kısa etkili bronkodilatör yerine İKS-formoterol kombinasyonu önerilmektedir. Bu kombinasyon, astım semptomlarını kontrol altında tutmaya ve alevlenmeleri önlemeye yardımcı olur. Ancak, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından henüz bu yönde bir onay/kabul söz konusu değildir.
2. Tek Başına İnhaler Kısa Etkili Bronkodilatör (SABA) Tedavisi: Tek başına gerektiğinde inhaler kısa etkili bronkodilatör tedavisi, astımda yakınmaları tam olarak kontrol edemez ve alevlenmelere veya astımla ilişkili ölümlere engel olamaz.
3. Kontrol Edici Astım Tedavisi: İnhaler kortikosteroidler (İKS) ve uzun etkili beta-agonistler (LABA) gibi kontrol edici astım tedavileri, düşük dozlarda bile ağır astım alevlenmelerini önlemeye ve yakınmaları kontrol altında tutmaya yardımcı olur.

Adolesan astım hastalarında tedavi planı, semptomların şiddetine ve sıklığına, yaşam kalitesine, hastanın tedaviye uyumuna ve potansiyel risk faktörlerine göre düzenlenmelidir. Tedavi sürecinde düzenli doktor takibi ve uygun tedavi basamağının belirlenmesi büyük önem taşır (100,101). Astım, her bireyde farklı şekillerde seyredebilir ve hafif astım semptomları olan adolesanlar bile ağır alevlenmeler yaşayabilir. Bu nedenle, astım kontrolü için tüm astımlı adolesanların, hafif astımlı olgular da dahil olmak üzere kontrol edici ilaç kullanması önerilir (102).



Şekil 6: Astım tanısı almış 12 yaş ve üstü olgularda başlangıç tedavisinin belirlenmesi (79)

2.1.8.3 Astımlı çocuklarda ilk tedavi başlandıktan sonra izlem

Astım tedavisinde düzenli takip ve kontroller büyük önem taşır. İşte astım hastalarının tedavi sürecinde dikkate alınması gereken bazı kontrol zamanları ve öneriler:

1. İlk Yıl: Tedavinin başladığı ilk yıl kontrol sağlanıncaya kadar ayda bir hasta takibi yapılmalıdır. Bu kontroller, hastanın semptomlarına, ilaçların etkinliğine ve uyumuna göre değerlendirilir.
2. Daha Sonraki Yıllar: İlk yılın ardından, genellikle 3-6 ay gibi düzenli aralıklarla kontroller yapılmalıdır. Ancak, hastanın durumuna ve ihtiyaçlarına göre bu kontroller daha sık gerçekleştirilebilir.
3. Solunum Fonksiyon Testleri: Tedavi başlandıktan 3 ay sonra solunum fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır. Bu testler, hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmeye yardımcı olur ve tedavinin gerektiğinde ayarlanmasına olanak tanır.
4. En İyi Solunum Fonksiyonu: Hastanın en iyi solunum fonksiyon testi sonucu genellikle tedavinin 3-6. ayında belirlenebilir. Bu dönemde yapılan değerlendirmeler, tedavi planının etkinliğini ölçmek ve gerekli düzenlemeleri yapmak için önemlidir.

Astım hastalarının tedavi sürecinde düzenli doktor takibi, uygun tedavi basamağının belirlenmesi ve tedavinin sürekli gözden geçirilmesi, hastanın yaşam kalitesini artırmaya ve astım kontrolünü sağlamaya yardımcı olur (93).

2.1.9 Astım Atak Tedavisi

Akut astım atağı, astım hastalarında ani ve şiddetli semptomların ortaya çıkmasıdır. Düzensiz tedavi alan veya yeterli tedaviyi alamayan hastalar, çeşitli tetikleyici etkenler nedeniyle akut astım atağı yaşayabilir. Bu etkenler arasında alerjenler, enfeksiyonlar, hava kirliliği, stres ve sigara dumanı gibi faktörler bulunur. Akut astım atağının belirtileri şunlardır; hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi ve solunum güçlüğüdür. Akut astım atağı sırasında solunum fonksiyon testlerinde bozulma gözlemlenir. Bu durum, hava yollarındaki daralma ve iltihaplanma nedeniyle hava akışının azalması ve solunum kapasitesinin düşmesiyle ilgilidir (85). Akut astım atağına müdahale ederken temel hedef, inflamasyonu baskılamak ve bronkospazmı ortadan kaldırmaktır.

Akut astım atağında kullanılan tedaviler:

Oksijen: Nazal kanül, başlık veya maske ile oksijen alınması sağlanır, burada hedef arteriyel oksijen satürasyonunun %95 ve üzerinde olmasının sağlanmasıdır.

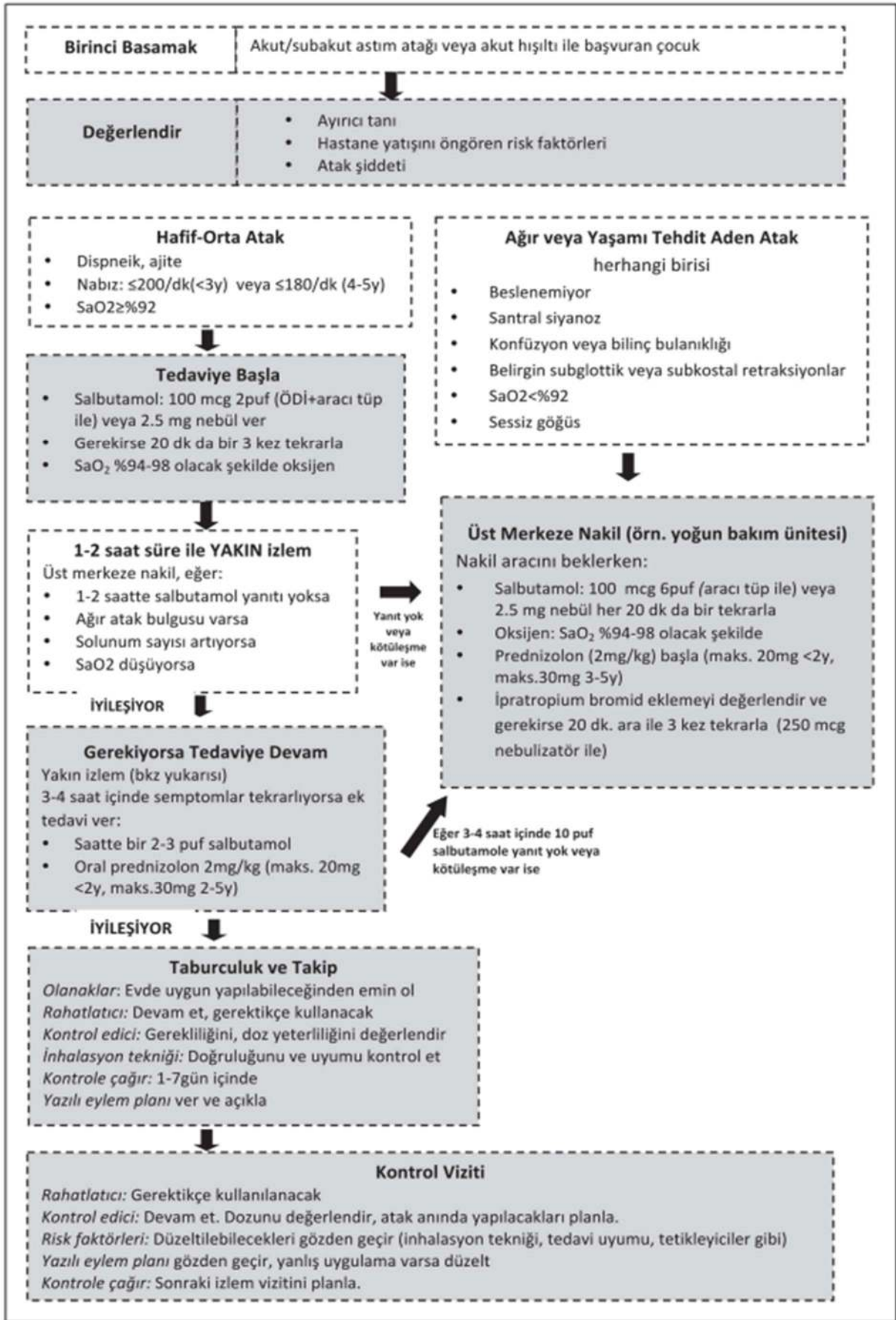
Hızlı etkili inhale β 2-agonistler: akut astım atağında kullanılan ilaçlardır ve genellikle kurtarıcı ilaç olarak bilinir. Bu ilaçlar hava yollarını hızlı bir şekilde genişleterek solunum güçlüğü, hırıltı ve nefes darlığı gibi belirtileri hafifletir. Ancak, hızlı etkili inhale β 2-agonistlerin sık kullanımı kontrolsüz astımın bir göstergesi olarak kabul edilir.

Ipratropiyum bromür: Bronkodilatatör etkisi, hızlı etkili beta-2 agonistler kadar güçlü değildir. Bu nedenle, astım ataklarında ipratropium bromür tek başına kullanılmamalı ve hızlı etkili beta-2 agonistlerle birlikte verilmelidir (103).

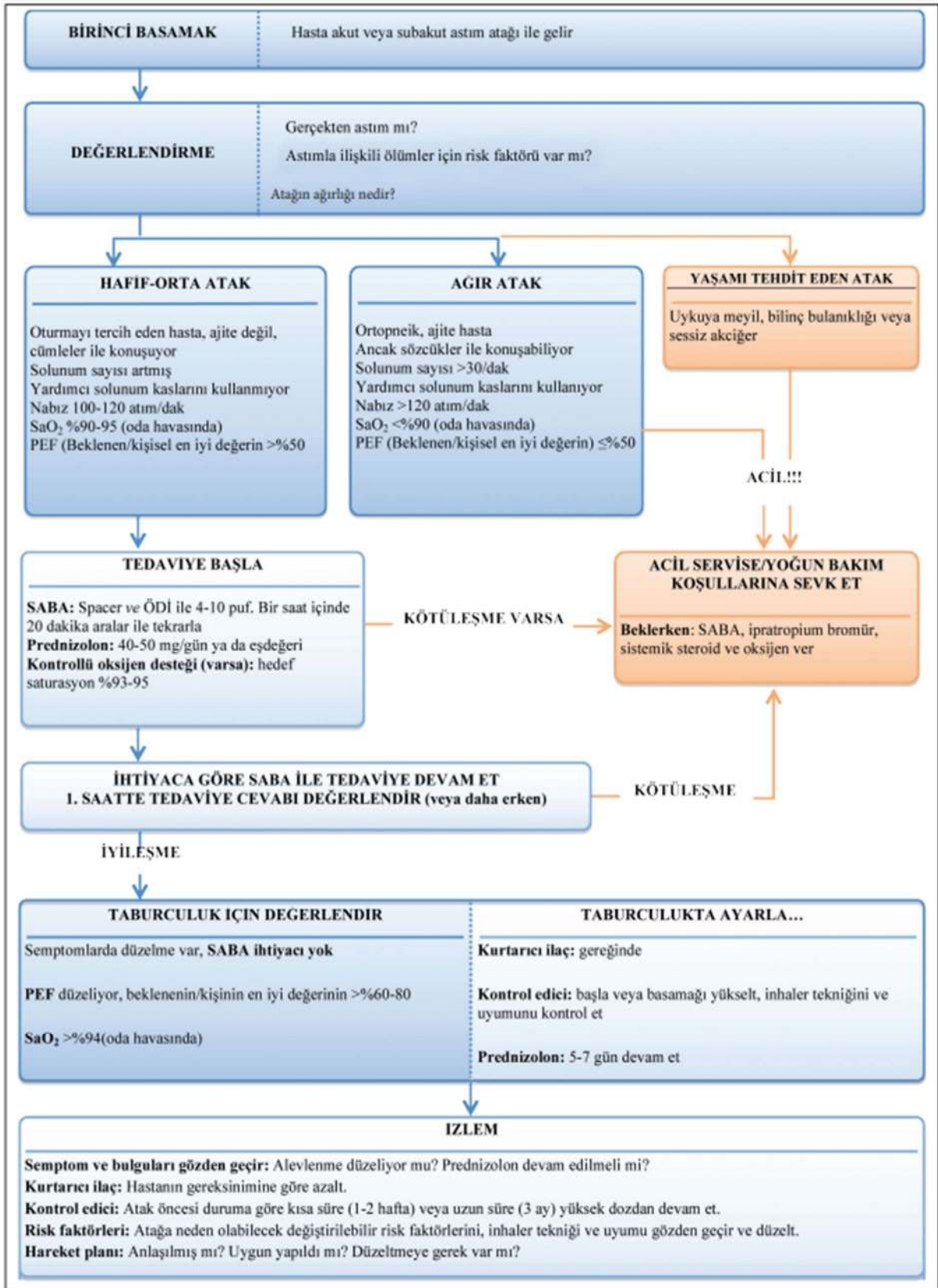
Teofilin: Akut astım atağında etkinliği düşüktür.

Sistemik glukokortikosteroidler: Hafif ataklar dışında, orta ve şiddetli astım alevlenmelerinde kullanımı genellikle tavsiye edilir. Hava yollarındaki iltihabı hızla azaltarak astım semptomlarını hafifletir ve alevlenmelerin daha hızlı düzelmesine yardımcı olur.

Magnezyum: Astım atağı tedavisinde potansiyel bir ilaçtır; ancak rutin kullanımı genellikle önerilmez. Magnezyum, hava yollarındaki düz kasların gevşemesine yardımcı olarak bronkodilatasyon sağlar ve solunumu kolaylaştırır (104).



Şekil 7: Birinci basamakta beş yaş ve altı çocuklarda akut astım ve hisiltı tedavisi (85)



Şekil 8: Astım ataklarının “Yazılı Eylem Planı” ile hasta tarafından yönetimi (54,85)

Okul çağındaki çocuklarda astım atak tedavisi genellikle erişkin astımıyla aynı prensiplere dayanır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar ve kılavuz güncellemeleri, özellikle 12 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar için astım tedavisinde bazı yeni öneriler getirmiştir: Evde atak tedavisinde, hızlı etkili beta-2 agonistler (SABA) yerine düşük doz İKS (inhale kortikosteroid) / formoterol kombinasyonu kullanılması önerilmektedir. Bu kombinasyon, hava yollarındaki iltihabı hızla azaltarak bronkodilatasyon sağlar ve astım semptomlarını kontrol altına alır. Günlük en fazla verilecek doz 4 puftur (105–107). İntermittan astımı olan ve kontrol edici ajan kullanmayan okul çağındaki çocuklarda, evde astım atak tedavisinin ilk basamağında SABA ve İKS kombinasyonu kullanılması önerilmektedir (106,107).

Hastanın almakta olduğu TEDAVİ	ASTIM KÖTÜLEŞMESİNDE KISA SÜRELİ DEĞİŞİKLİK (1-2 HAFTA)	KANIT DÜZEYİ	ÖNERİ DÜZEYİ
İnhale SABA/her SABA kullanımında İKS	Orta doz İKS yi düzenli başla	A	Güçlü
	SABA kullanım sıklığını artır	A	Güçlü
	ÖDİ için <i>spacer</i> ekle	A	Güçlü
Gereğinde İKS/formoterol kullanımı	Orta doz İKS/formoterol tedaviyi idamede kullan	D	Güçlü
	Kurtarıcı olarak ihtiyaca göre artır (maksimum 72 mcg/gün formoterol)	A	Güçlü
Kurtarıcı ve idame İKS/formoterol*	İKS/formoterol idame olarak devam et	A	Güçlü
	Rahatlatıcı olarak ihtiyaca göre artır (günde maksimum 72 mcg/gün formoterol olacak şekilde)	A	Güçlü
Düzenli İKS, gereğinde SABA	İKS'yi en az iki kat (maksimum 4 kat) artır Yüksek doza çıkmayı düşün (maksimum 2000 mcg BDP/gün/ eşdeğeri)	B	Güçlü
Düzenli İKS/formoterol, gereğinde SABA	İKS/formoterol dört katına çık (maksimum toplam 72 mcg/gün formoterol)	B	Güçlü
Düzenli İKS/diğer LABA, gereğinde SABA	İKS/diğer LABA yüksek doza çık veya Ek İKS düşün (maksimum 2000 mcg BDP/gün / eşdeğeri)	D	Orta
ORAL KORTİKOSTEROİD EKLE VE HEKİMİNİ ARA			
OKS (prednizolon 40-50 mg/gün ya da eşdeğeri)	Ağır atak durumunda (PEF/FEV ₁ < %60 beklenenin ya da kişisel en iyi değer) veya 48 saat içinde tedaviye yanıt yoksa OKS ekle	A	Güçlü
	40-50 mg/gün prednizolon ya da eşdeğeri 5-7 gün	D	Güçlü
	İki haftadan kısa süreli kullanımlarda azaltarak kesmeye gerek yok	B	Güçlü

Şekil 9: Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Astım Atak Tedavisi (85,99)

2.1.10 Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.10.1 Kontrol Edici İlaçlar

Hastanın yakınması olsun olmasın idame tedavide düzenli kullanılan ilaçlardır. Kontrol edici ilaçlar astım tedavisinin önemli bir bileşenidir ve düzenli olarak kullanılması amaçlanır. Bu ilaçlar, hava yolu inflamasyonunu baskılar, semptom kontrolü sağlar, atakları önler, solunum fonksiyon kaybını azaltır (85,108–112).

İnhale Steroid

İnhale kortikosteroidler (İKS) günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili anti-inflamatuvar ilaçlardır. İnhale steroidler, erişkin ve adolesan astım hastalarında ağır atak riskini düşürmek, semptom kontrolü sağlamak için kullanılır. İnhale steroidlerin etkisi, hava yollarında ve akciğer dokusunda gerçekleşir. Bu etkiler anti-inflamatuvar etki, vasküler geçirgenliği azaltma, hava yolu aşırı duyarlılığını azaltma ve hava yolu yeniden yapılanmasını (remodeling) önlemedir. İnhale steroid içeren kontrol edici tedavi, astım hastalarının ağır atak riskini azaltmak ve semptom kontrolü sağlamak amacıyla düzenli olarak kullanılmalıdır (13,85,93).

İnhale Steroid ve Uzun Etkili Beta2-agonist Kombinasyonu

Tek başına düzenli inhale kortikosteroid kullanımı ve gerektiğinde kısa etkili beta2 agonist (SABA) yeterli olmayabilir. Bu durumda, tedaviye uzun etkili beta2 agonist (LABA) ile inhale kortikosteroid kombinasyonu eklenmesi önerilir. (113). LABA'lar, bronkodilatasyon (hava yollarının genişlemesi) sağlayarak solunum semptomlarını azaltır ve inhale steroidlerin anti-inflamatuvar etkisini tamamlar. Ayrıca; mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerin mediatör salınımının inhibisyonunu sağlar, inflamatuvar hücrelerin salgıladığı mediatörlerin (ör. histamin, lökotrienler ve prostaglandinler) salınımını azaltarak inflamasyonu baskılar. Solunum yollarındaki mukusun hareketini ve temizlenmesini iyileştirerek solunum yollarının tıkanmasını azaltır. Havayolu ödemi ve inflamasyonu azaltarak solunum yollarının düz kasları üzerinde rahatlatma sağlar (13,85,93).

Anti Lökotrienler

Hafif persistan astımı olan erişkin hastalar için inhale kortikosteroidler (İKS) genellikle ilk tercih edilen kontrol edici tedavi olsa da bazı hastalar İKS kullanmak istemeyebilir, yan etkiler yaşayabilir ya da eşlik eden allerjik rinit gibi durumlar nedeniyle alternatif tedavi arayışında olabilirler. Bu tür durumlarda, anti-lökotrienler başlangıç idame tedavisi olarak kullanılabilir. Anti-lökotrienler, lökotrien reseptör antagonistleri olarak da bilinir ve astımın inflamatuvar süreçlerine etki ederek hava yolu obstrüksiyonunu azaltır ve solunum semptomlarını hafifletir (114–116). Kontrol edici ilaç olarak tek başına kullanımı, düşük doz inhale kortikosteroid kullanımına kıyasla etkisi daha azdır (117). Anti-lökotrienler, özellikle sistenil lökotrien 1 (Cys LT1) reseptörünü bloke ederek etkisini gösterir. Bu reseptörler, akciğer dokusu ve kan hücrelerinde bulunan araşidonik asit metabolizmasının bir parçasıdır ve astımla ilişkili inflamatuvar süreçlerde yer alır. Klinik çalışmalar, lökotrien antagonistlerinin (örneğin montelukast) bronkodilatör etkiye sahip olduğunu, öksürük ve diğer astım semptomlarını azalttığını, akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığını ve 2-4 hafta sonra hava yolunda anti inflamatuvar etki ile astım ataklarını azalttığını göstermiştir. Ancak, anti-lökotrienlerin astım atakları sırasında hızlı rahatlama sağlayabilecek akut tedaviler olarak kullanılması uygun değildir. Bu nedenle, astım atağı tedavisinde kullanılmamalıdır (118–122).

2.1.10.2 Semptom Giderici İlaçlar

Kısa Etkili İn hale Beta2-Agonist

Kısa etkili inhale beta2-agonistler (SABA), astımda sadece gerektiğinde kullanılmalı ve en düşük doz ve sıklıkta tercih edilmelidir. İn hale steroidlerle birlikte veya inhale steroidleri idame tedavi olarak kullanan hastalarda da kullanılabilirler. (13,85,93) SABA'lar, havayolu düz kasları üzerinde bulunan beta2-adrenerjik reseptörleri uyarak bronkodilatasyon (hava yollarının genişlemesi) sağlarlar. Bu sayede, solunum yollarının açılması ve solunumun kolaylaşması sağlanır. Ek olarak, SABA'ların mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerin mediatör salınımında inhibisyon sağlayarak inflamatuvar süreçleri azalttığı, mukosilier klirensi artırarak solunum yollarındaki mukusun temizlenmesini kolaylaştırdığı ve havayolu ödeminin inhibisyonu ile solunum yollarındaki sıvı birikimini azalttığı bilinmektedir (13,85,93).

Kısa Etkili İn hale Antikolinerjik

Ataklarda kısa etkili inhale kolinerjikler (antikolinerjikler), kısa etkili beta2-agonistlerle birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte, astımda tek başına kullanıldıklarında, inhale beta2-agonistlere göre semptom giderici etkisi ve etki başlangıç hızı daha düşüktür. Kısa etkili inhale antikolinerjikler, hızlı etkili beta2-agonistlerle birlikte kullanıldığında taşikardi, aritmi ve tremor gibi yan etkilerin gelişme riskini azaltabilir. Bu nedenle, bu tür yan etkilerle karşılaşan hastalarda alternatif bronkodilatör olarak kullanılabilirler (13,85). Kısa etkili inhale antikolinerjikler, asetilkolinin muskarinik reseptörlerini bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar.

İnhale Steroid ve Formoterol Kombinasyonu

Hızlı ve uzun etkili beta2-agonist formoterol, budesonid veya beklometazon ile fiks kombinasyon halinde bulunabilir. Bu kombinasyonlar, astım tedavisinde basamak 3'ten itibaren idame ve rahatlatıcı tedavi olarak kullanılabilir. Budesonid/formoterol fiks doz kombinasyonu ise, basamak 1'den itibaren rahatlatıcı olarak da kullanılabilir (13,85,123,124). Budesonid/formoterol kombinasyonu, hem idame tedavisi olarak kullanıldığında hem de rahatlatıcı ilaç olarak kullanıldığında astım ataklarından daha fazla korunma sağlar. Bu, aynı zamanda hastaların astım atağı sırasında daha az ilaca ihtiyaç duymalarına ve daha iyi astım kontrolü sağlamalarına yardımcı olur. Ancak, bu yaklaşım formoterol dışındaki inhale steroid ve beta2-agonist kombinasyonlarıyla yapılmamalıdır (125).

Sistemik / İn hale Steroid

Astım atak tedavisinde, kısa süreli yüksek doz inhale steroidler veya sistemik steroidlerin kullanılması önerilmektedir. Sistemik steroidlerin ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımı, hastaların solunum semptomlarını hızla kontrol altına almak ve inflamasyonu azaltmak için etkilidir. Sistemik steroidlerin kullanımı, acil başvurularını, hastane yatışlarını ve morbiditeyi azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, tedavi sonrası nüksleri engelleyerek, hastaların genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini artırabilir. Bununla birlikte, sistemik steroidlerin uzun süreli kullanımı, ciddi yan etkilere yol açabileceğinden, genellikle kısa süreli tedavilerde tercih edilirler (13,85,93).

Kısa Etkili Teofilin

Astım atak tedavisinde kısa etkili teofilin kısa süreli kullanılabilir; fakat, kısa etkili beta2-agonistlerden daha yavaş etkilidir ve daha düşük bir güvenlik profiline sahiptir (126). Ancak, intravenöz teofilin kullanımı astım ataklarında önerilmemektedir. Bunun nedeni, düşük güvenlik profili ve potansiyel yan etkileridir (13). Teofilin, bronkodilatasyon sağlayarak doğrudan etki gösterir ve adenozin reseptörlerini inhibe eder. Bu, teofilinin anti-inflamatuar etkisinin indirekt olarak ortaya çıkmasına katkıda bulunur.

Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat, astım ataklarının tedavisinde rutin olarak kullanılmaz, ancak standart tedaviye yanıt vermeyen ağır astım ataklarında intravenöz olarak uygulanabilir. Magnezyum sülfatın astım atakları üzerindeki etkisi, hava yollarının kasılmalarını gevşeterek ve inflamasyonu azaltarak bronşları açmasıyla ilişkilendirilir. (104,127–129). Magnezyum sülfat, düz kas kontraksiyonunu ve mast hücrelerinden histamin salınımını engelleyerek bronkodilatasyon ve antiinflamatuvar etki gösterir. Bu etki, magnezyum sülfatın fizyolojik kalsiyum kanal blokajı yaparak gerçekleştirir (129).

2.1.10.3 Ağır Astımda Kullanılabilen İlaçlar

Uzun Etkili İnkhale Antikolinerjik

Uzun etkili antikolinerjik tiotropium, orta ve ağır persistan astım hastalarında inhale steroid ve uzun etkili beta2-agonist ile kontrol altına alınamayan durumlarda, basamak 4 veya 5'te ilave tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Tiotropium, parasempatik sinir sisteminde bulunan muskarinik reseptörlerin blokajı yoluyla etkisini gösterir. Bu, bronkodilatasyon sağlayarak ve solunum yollarındaki düz kasların kasılmasını azaltarak astım semptomlarının kontrolüne katkıda bulunur (130–132).

Uzun Etkili Teofilin

İnhale steroid ve uzun etkili beta-agonistlerin kullanımına rağmen astım kontrolü sağlanamayan orta ve ağır persistan astım hastalarında, teofilin ilave bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Teofilin düşük dozlarda kullanıldığında hafif antiinflamatuvar etkiye sahip olabilir ve bronkodilatör etkisini fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu aracılığıyla sağlayarak hava yollarının düz kaslarının gevşemesini sağlar. Bu şekilde, hava yolundaki

obstrüksiyonu hafifletmeye yardımcı olabilir ve astım kontrolünü artırmada ek yarar sağlayabilir (133–137).

Uzun Süreli Düşük Doz Sistemik Steroid

Ağır ve kontrol altına alınamayan persistan astım hastalarında uzun süreli oral steroid tedavisi astım kontrolünü artırabilir. Ancak, uzun süreli sistemik steroid tedavisi kullanımının bazı önemli yan etkileri vardır ve bu yan etkiler, kullanımını sınırlar. Bu nedenle, uzun süreli sistemik steroid tedavisi yalnızca diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda ve dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Uzun süreli inhale steroidler, sistemik steroidlere kıyasla daha düşük yan etki profili sunar ve bu nedenle genellikle tercih edilen tedavi seçeneğidir (138–140).

Biyolojik Ajanlar

Omalizumab (Anti-IgE), inhale kortikosteroidler, oral kortikosteroidler ve uzun etkili beta2-agonistlerle kontrol altına alınamayan orta veya ağır alerjik astımı olan, perennial (yıl boyu süren) alerjenlere (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı 6 yaş ve üzeri hastalar için önerilir (13,85,141,142). Ülkemizde 12 yaş ve üstü hastalar için kullanım izni bulunmaktadır. Omalizumab, serbest IgE'ye bağlanan monoklonal bir antikor olup, allerjenin mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan reseptörlerle etkileşimini engelleyerek etkilidir. Bu sayede, alerjik reaksiyonların önlenmesine ve astım semptomlarının azaltılmasına yardımcı olur.

2.1.11 Astımın Kardiyak Etkileri

Astım, çocuklarda kronik inflamasyon, kronik hipoksi ve oksidatif değişiklikler nedeniyle kardiyak hemodinamik değişikliklere yol açabilir (143). Astım çocuklarda Ventriküler kontraktibilite üzerinde de etkili olabilir. Astım hastalarında daha sık görülen kardiyak sorunlar arasında sağ ve sol ventriküler yetmezlik, pulmoner hipertansiyon ve atriyal genişleme bulunmaktadır (11). Kronik inflamasyonun, aterotromboz gelişiminde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (144). Birçok araştırmada, astım varlığı ile kardiyovasküler hastalık ve/veya hipertansiyon gelişimi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Bu verilere göre, astım hastalarında kalp yetmezliği gelişme riski 2,08-2,33 kat; koroner kalp hastalığı gelişme riski 1,4-1,62 kat arasında; hipertansiyon gelişimi ise 1,3 kat artmıştır (145,146).

Astımın kardiyolojik etkileri, elektrokardiyogram (EKG) gibi kardiyolojik belirteçleri de etkileyebilir. Kronik akciğer hastalığı olan kişilerde aritmi sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan araştırmalar, astımlı çocuklarda P dalga dispersiyonunda artış olduğu (11), QT dispersiyonunda artış olduğu (8,12), sinüs taşikardisi, QT'de uzama ve prematür ventriküler atımlar olduğunu göstermiştir (147,148). Astım tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, özellikle β_2 agonistler, sempatik sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiye sahip olabilir ve aritmi riskini artırabilir. β_2 agonistler, bronkodilatasyon sağlayarak hava yolu tıkanıklığını giderirler, ancak aynı zamanda kalp hızını artırabilirler. Bu nedenle, özellikle yüksek doz veya sık kullanım durumlarında, kalp ritmi üzerinde etkileri olabilir ve aritmi gelişimine katkıda bulunabilirler. Kortikosteroidler de bazı durumlarda aritmi riskini artırabilir. Bununla birlikte, kortikosteroidlerin sistemik formu (örneğin, oral veya intravenöz) genellikle inhaler formdan daha yüksek dozlarda kullanıldığında ve uzun süreli kullanıldığında daha fazla yan etkiye neden olabilir. Bu yan etkiler arasında kalp ritim bozuklukları da yer alabilir (149). Tüm bu bilgiler beraber değerlendirildiğinde gerek astım hastalığının gerekse astım tedavisinde kullanılan ilaçlar aritmi gelişimine zemin hazırladığı görülmekte, ventriküler ve atriyal aritmilere yol açmaktadır.

2.2 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) kalbin elektriksel aktivitesinin kaydedildiği bir tanısal araçtır. EKG, kalp atımının iletim sistemi üzerindeki elektriksel aktivitenin değişimlerini gösterir ve kalp hızı, ritmi, iletim yolları ve kalp kasının çalışmasını değerlendirmeye yardımcı olur. EKG, elektrotlar aracılığıyla vücut yüzeyinden kaydedilen elektriksel aktiviteyi grafiksel olarak gösterir. Bu kayıtlar, P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgası gibi farklı dalga formlarıyla temsil edilen kalp aktivitesini gösterir. Bu dalga formları, kalp odacıklarının kasılması, elektriksel uyarıların yayılması ve kalp atımının düzenlenmesiyle ilgili bilgiler sağlar. EKG'nin doğru bir şekilde yorumlanması, kalp ritim bozukluklarının teşhisi, iletim yollarındaki anormalliklerin saptanması, kalp kasının durumu hakkında bilgi edinilmesi ve bazı metabolik veya elektrolit anormalliklerine işaret edebilecek bulguların tespit edilmesi açısından önemlidir (150).

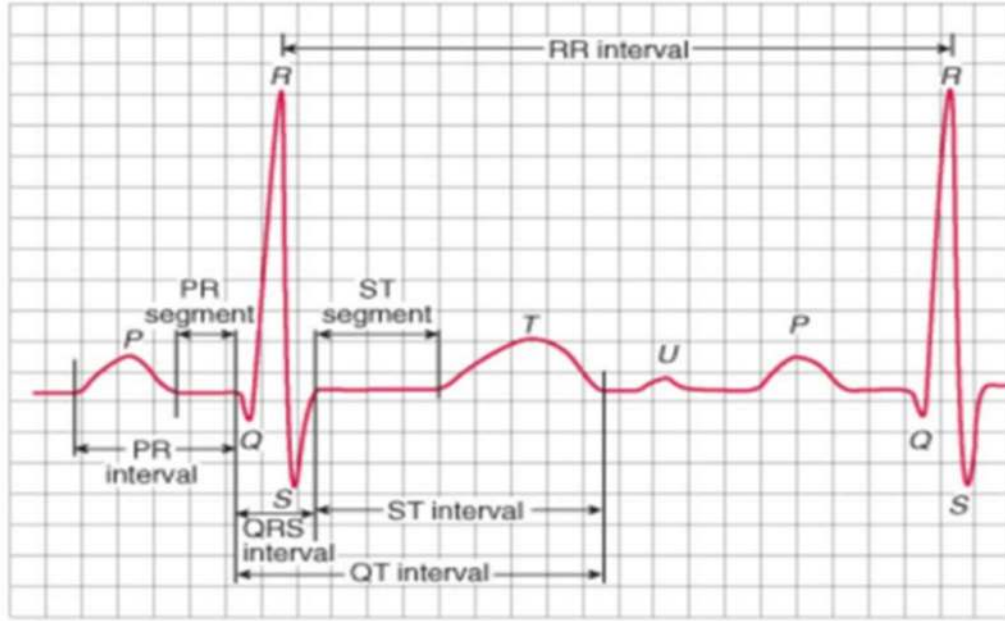
2.2.1 Kompleksler ve İntervaller

Elektriksel aktivitenin iletim süreci, kalpte bulunan sinoatriyal (SA) düğümünden başlayarak, düğümler arası bağlantılarla atriyumlara ve daha sonra atrioventriküler (AV) düğüme yayılır. AV düğümünden geçen uyarılar, his demeti ve purkinje lifleri aracılığıyla ventriküllerin miyokard hücrelerine iletilir. Bu elektriksel uyarılar, EKG kaydında temsil edilen elektriksel potansiyelleri oluşturan dalgaları meydana getirir. EKG'deki dalgaların temel olarak üç bileşeni vardır:

1. P dalgası: P dalgası, atriyumların depolarizasyonunu temsil eder. SA düğümünden başlayarak atriyumların elektriksel olarak uyarılması sonucunda ortaya çıkar.
2. QRS kompleksi: QRS kompleksi, ventriküllerin depolarizasyonunu temsil eder. Bu kompleks, Q, R ve S dalgalarının birleşiminden oluşur. Ventriküler kasılmanın başlangıcını gösterir.
3. T dalgası: T dalgası, ventrikül repolarizasyonunu temsil eder. Yani, ventriküllerin yeniden polarize olma sürecini gösterir.

Bu dalgaların oluşum sürecinde, bazı kritik süreler de değerlendirilir:

1. PR intervali: P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süreyi temsil eder. Bu süre, atriyumların depolarizasyonundan ventriküllerin depolarizasyonuna kadar olan iletim süresini gösterir.
2. QT aralığı: QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süreyi temsil eder. Bu süre, ventriküllerin depolarizasyonundan repolarizasyonuna kadar olan süreyi gösterir. QT aralığı, kalp atımının hızına bağlı olarak değişebilir ve bazı kardiyak aritmi risklerini değerlendirmede kullanılabilir (150).



Şekil 10: Elektrokardiyografide intervaller ve kompleksler

2.2.2 P dalgası

P dalgaları atriyal depolarizasyonu temsil eder ve EKG kaydında gözlemlenebilir. Derivasyon II ve V1 genellikle P dalgalarının en iyi izlendiği derivasyonlardır. Sol atriyal genişleme durumunda, P dalgası genellikle normalden daha büyük, çentikli veya bifazik bir şekilde görülebilir. Özellikle V1 derivasyonunda bifazik bir P dalga varlığı sağ atriyal genişlemeyi düşündürülebilir. Bu, sol atriyumun büyüdüğüne ve normalden farklı bir elektriksel aktivite gösterdiğine işaret edebilir. Öte yandan, 6 aydan küçük bebeklerde 3 mm'den uzun ve daha büyük çocuklarda 2.5 mm'den uzun bir P dalga süresi sağ atriyal genişlemeyi düşündürülebilir. Bu, P dalgasının normalden daha uzun sürdüğünü ve sol atriyumda genişleme olduğunu gösterir (150).

2.2.3 PR intervali

PR aralığı P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süreyi ifade eder. Aynı zamanda atriyal depolarizasyon süresi ile AV düğümdeki ileti gecikme süresi toplamını temsil eder. PR aralığı normal olarak 0,12 ile 0,20 saniye arasında olmalıdır. Ancak, yaş ve kalp atım hızı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. PR aralığı 0,08 saniyeden daha kısa veya 0,20 saniyeden daha uzun olduğunda anormal olarak kabul edilir (151). Gecikmiş AV iletimi, PR aralığının uzamasına neden olabilir. Bu durumlar arasında akut romatizmal ateş, dijital toksisitesi, hiperkalemi ve bazı konjenital kalp hastalıkları (AV septal defekt, atriyal septal defekt ve

Ebstein anomalisi) bulunur. Öte yandan, uzun bir PR aralığı yüksek vagal tonusun bir belirtisi olabilir ve uyku sırasında da ortaya çıkabilir. Preeksitasyon sendromu ve glikojen depo hastalıkları ise kısa bir PR aralığına neden olabilir (150).

2.2.4 P dalga dispersiyonu

P dalga dispersiyonu (Pdis), EKG'de en uzun P dalga süresi (Pmax) ile en kısa P dalga süresi (Pmin) arasındaki farkı ifade eder. Bu parametre, atriyal fibrilasyon (AF) gelişme riskini gösteren bir ölçüttür. Pmax ve PWd'nin uzaması, atriyal fibrilasyon için bir zemin oluşturan intraatriyal ileti gecikmesine bağlı olarak meydana gelir. P dalga süresindeki gecikme ve P dalga dispersiyonunun artması, atriyal fibrilasyon riskini artırır (152,153).

2.2.5 QRS kompleksi

QRS kompleksi, EKG'de ventriküler depolarizasyonu temsil eder ve V1 ve V6 derivasyonlarında değerlendirilir. Yenidoğanlarda, sağ ventrikül baskındır ve bu nedenle R dalgası V1'de baskınken, S dalgası V6'da baskındır. Sağ ventrikül baskınlık, genellikle 3 yaşına kadar tanınan yetişkin tipi sol ventrikül baskınlığa doğru yavaş yavaş değişir.

Sağ ventrikül hipertrofi, V1'de anormal yüksek R dalgaları (yaşa göre üst sınırları aşan R dalgaları) ve V6'da anormal derin S dalgaları şeklinde kendini gösterir. Sol ventrikül hipertrofide ise tersi görülür. Sağ ventrikül hipertrofi için diğer kriterler arasında sağ QRS eksenini, V1'de pozitif T dalgaları, V1'de qR deseni ve V6'da R/S oranı <1 yer alır.

Sol ventrikül hipertrofi için kriterler ise V1 ve V2'de azalmış R/S oranı, V5 ve V6'da anormal Q dalgaları ve Lead I ve aVL'de ters T dalgalarıdır. Ventrikül septumun depolarizasyonu EKG'de Q dalgalarıyla temsil edilir. Normal olarak, Q dalgaları Lead I, II, III, aVF, V5 ve V6'da görülür ve süreleri 0.03 s'den daha uzun olmamalıdır. 3 yaşından büyük çocuklarda, Q dalgası 5 mm'den daha derin olmamalıdır. 3 yaşından küçük çocuklarda Q dalgası genliği 8 mm'ye kadar normal olabilir. Bu parametreler, ventrikül hipertrofi ve septal depolarizasyon hakkında bilgi sağlayarak kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve değerlendirmesi için önemli bir rol oynar (150).

2.2.6 ST segmenti ve T dalgası

ST segmenti, EKG'de kalbin ventriküler depolarizasyonu ile ventriküler repolarizasyonu arasındaki dönemi gösterir. QRS kompleksinin sonu ile ST segmentinin başlangıcı arasındaki kesişim yeri J noktası olarak adlandırılır. ST segmenti genellikle izoelektrik hat üzerinde bulunur. Ekstremita derivasyonlarında 1 mm ve sol prekordiyal derivasyonlarda 2 mm'ye kadar ST segment yükselmesi veya depresyonu normal kabul edilir. Ancak, miyokardit ve pulmoner arterden anormal sol koroner arter gibi nadir görülen konjenital kardiyovasküler bozukluklarda patolojik ST segment depresyonu veya yükselmesi meydana gelebilir. Konveks şekilli ST segment yükselmesi, perikardit belirtisi olarak kabul edilir. Digoksin, ST segmentinin eğimini aşağı doğru indirir ve T dalgalarını ters çevirir. T dalgaları, yaşamın ilk haftasında genellikle Lead V1'de pozitifdir. Bundan sonra tersine döner ve çocuk yaklaşık 8 yaşına geldiğinde tekrar pozitifleşir. Bu durum, yaşa bağlı fizyolojik değişikliklerle ilgilidir ve çocuklarda normal EKG değişiklikleri arasında kabul edilir (150).

2.2.7 QT intervali

QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süreyi ifade eder. Bu aralık içinde QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgası bulunur. Bu nedenle QT aralığı, ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. İçinde ventriküler depolarizasyon (QRS kompleksi) bulundurmeyen JT aralığı ventriküler repolarizasyon göstergesi olarak daha net bilgi sunsa da klinik pratikte QT aralığı ölçüt olarak kullanılmaktadır (154). QT aralığı, kalp atış hızıyla ilişkilidir ve daha hızlı bir kalp atışıyla kısalır. Ancak, QT aralığını standartlaştırmak ve farklı kalp atış hızları arasında karşılaştırma yapabilmek için düzeltilmiş QT (QTc) aralığı kullanılır. QTc hesaplamak için çeşitli formüller kullanılabilir, en yaygın olanı Bazett formülüdür ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). Çocuklarda 440 ms'ye kadar, neonatlarda ise 490 ms'ye kadar olan QTc değerleri genellikle normal kabul edilir. Yenidoğanlarda, Bazett formülü yerine Fridericia formülü (RR 'nin küp kökü) kullanılır. QTc süresinin uzaması, kalıtsal uzun QT sendromları veya sonradan edinilen nedenlerden kaynaklanabilir. Uzun QT sendromu, ventriküler aritmiler ve ani ölüm riskini artırabilir. Edinilmiş uzun QT'nin nedenleri arasında elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi), miyokardit, kafa travması ve bazı ilaçlar bulunur. Bazı ilaçlar arasında amiodaron, makrolid antibiyotikler,

flukonazol, kinidin, haloperidol, droperidol, metoklopramid, 5-HT₃ antagonistleri ve trisiklik antidepresanlar yer alır (150).

2.3 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin yapısal bileşenlerini minimal invaziv bir stratejiyle değerlendirmek için ultrason kullanımıdır. Ancak, bugün yaygın olarak kullanılan 2 boyutlu ekokardiyografi öncesinde hareket temelli (M-modu) ekokardiyografi vardı. Ekokardiyografinin babası olarak kabul edilen Inge Edler, 1953 yılında M-modu teknolojisini ilk kez tanımlayarak teşhis amaçlı invaziv olmayan ekokardiyografi dönemini başlattı (155). M-Mode ekokardiyografi, genlik tabanlı (A-mode) ultrasonografinin Parlaklık tabanlı (B-mode) tekniklerle birleştirilmesiydi. B-mode osiloskobun üzerinde süpürüldüğünde "zaman" boyutunun eklenmesine izin veriyordu. Ancak bu bir resim değil, yapıların kardiyak döngü boyunca nasıl evrildiğinin gösterilmesiydi (156). Bu, bir sonraki on yılda geliştirilene kadar temel teknolojiydi. İki boyutlu (2D) ultrasonografi geliştirilene kadar, bu temel teknoloji kullanıldı. 1973'te S.L. Johnson 2D ultrasonografi ve doppler teknolojisini geliştirdi ve sonunda doktorların damarlardaki kan akışını tespit etmelerine olanak sağladı. Holen ve Hatle Bernoulli 1979'da denklemi kullanarak basınç gradyanlarını tespit edebileceklerini buldular (155). Tüm bu teknolojilerin birleşimi, günümüz tıp mesleğinde her gün yaygın olarak kullanılan ekokardiyografidir. En yaygın kullanılan yöntem bunların arasında transtorasik ekokardiyografi (TTE) dir. Bu yöntem, kardiyak döngü sırasında kalbin gerçek zamanlı boyutlarını, yapılarını ve fonksiyonunu elde etmek için klinisyenlere olanak tanır. Kalp yapılarının, özellikle kapakların daha yüksek çözünürlükte görüntülenmesi gerektiğinde transözofageal ekokardiyografi (TEE) tercih edilir (155). Transözofageal ekokardiyografi (TEE), standart TTE'ye göre daha invazivdir, çünkü; kas, doku ve kemik gibi hastanın göğüs duvarı tarafından engellenmeyen görüntüleri elde etmek için bir probun hastanın yemek borusuna yerleştirilmesini gerektirir. Daha doğru ve hatta daha yüksek çözünürlüklü görüntüleme gerektiğinde, intrakardiyak işlemler sırasında intrakardiyak ekokardiyografi (ICE) düşünülebilecek bir seçenektir. Ekokardiyografi, tedavi planını değiştirebilecek ve bazı durumlarda gerçek zamanlı hayat kurtarıcı bilgi sağlayabilen düşük maliyetli, zaman zaman minimal invaziv ve hemen hemen her zaman erişilebilir bir testtir (155).

Ekokardiyografi, kalp anatomisine bakmak için en sık kullanılan, invaziv olmayan yöntemlerden biridir. Ekokardiyografi, kalp yapılarının ince kesitlerini sağlamak için kullanılır. Bunlar; sol ve sağ atrium, sol ve sağ ventriküller, kapaklar ve ilişkili kapak yapılarıdır (157). Doppler tekniğinin eklenmesi ile, ekokardiyografi yöntemi kardiyovasküler hemodinamiyi değerlendirmek için kullanılabilir hale gelmiştir. Bu, kapaklardaki kan akışını değerlendirerek, kapak darlığı ve/veya yetmezliği teşhis etmek için klinisyenlere imkân sağlar (158).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmaya 01.03.2022-01.03.2023 tarihleri içinde Dicle Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine ve çocuk kardiyolojisi polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi.

Çalışma Grubu:

- Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniğine başvuran astım tanılı 6-18 yaş arası 50 hasta

Kontrol Grubu:

- Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran altta yatan herhangi bir kronik ya da kardiyak problemi bulunmayan 6-18 yaş arasındaki 50 çocuk seçildi.

3.2 Çalışma Planı ve Etik Kurul

Bu araştırma retrospektif kesitsel olgu çalışması olarak planlanmış olup izinler ve etik kurul onayı Dicle Üniversitesi Etik Kurulundan alındı. Bu çalışma bir araştırma amacıyla yapılmaktadır. Astım hastalarının ekokardiyografi (EKO) ve elektrokardiyografi (EKG) bulguları kontrol grubu ile karşılaştırılıp değerlendirilecektir. Çalışmamız retrospektif olduğundan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu hazırlanmamıştır.

3.3 Veri Toplama

Astım tanısı olan ve takiplere gelen hastaların sistemde kayıtlı olan solunum fonksiyon testleri kaydedildi. Seçilen hastaların yine sistemde kayıtlı olan EKG ve EKO görüntülemeleri sonuçları kaydedildi. EKG'de nabız, en uzun ve en kısa QT, QT dispersiyonu ve QTC değerleri kaydedildi. EKO'da IVSd (Interventricular Septal

Thickness at Diastole (Diastol sonu interventriküler septum kalınlığı), IVSs (Sistol sonu interventriküler septum kalınlığı), LVIDd (Left Ventricular Internal Diameter End Diastole (Diastol sonu sol ventrikül iç çapı)), LVIDs (Left Ventricular Internal Dimension In Systole (Sistol sonu sol ventrikül çapı)), LVPWd (Left Ventricular Posterior Wall End Diastole (Diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı)), LVPWs (Left Ventricular Posterior Wall End Systole (Sistol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı)), ejeksiyon fraksiyonu (EF), FS (Kısalma fraksiyonu), RVSP (Right Ventricular Systolic Pressure), TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) değeri kaydedildi. Triküspit kapak yetmezliği olup olmadığı kaydedildi.

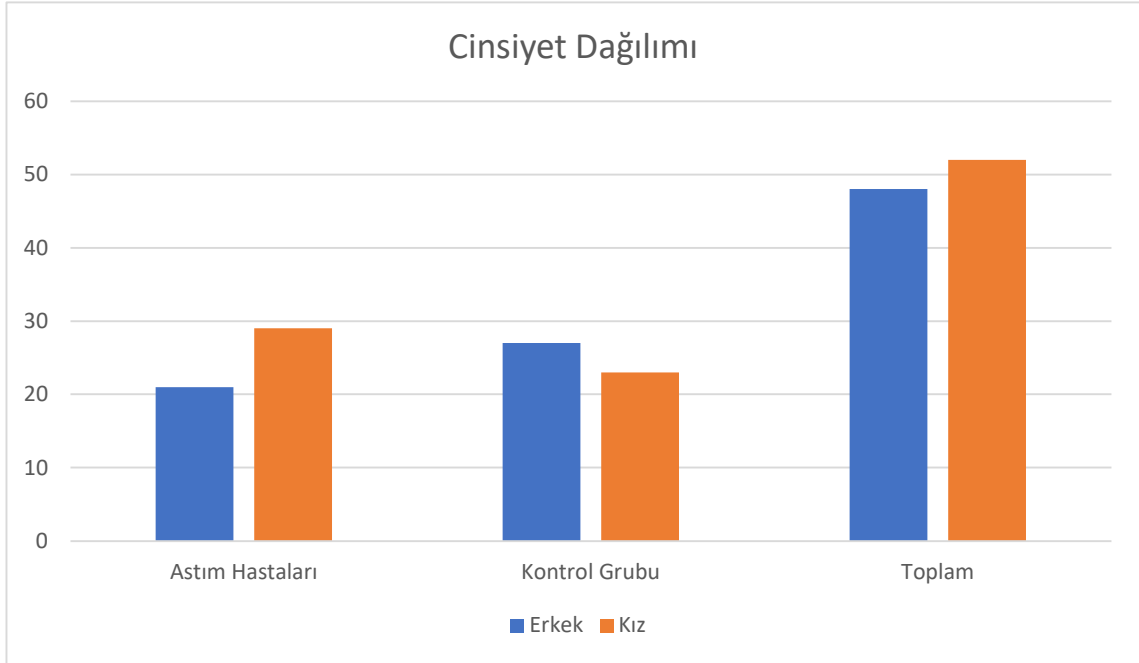
Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS'si kaydedildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Testi ve Pearson Ki-kare testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmeli Z testi ile yapıldı. Gruplara göre normal dağılıma uyan parametrelerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t testi, normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 kontrol, 50 astım tanısı olan hastalar olmak üzere toplam 100 katılımcı dahil edildi. Astım hastaları grubu yaş ortalaması değeri 10,1 iken kontrol grubu yaş ortalaması 10,7 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre yaş ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,342$). Gruplara göre katılımcıların cinsiyetlerinin oranı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,317$). Hasta grubunda erkeklerin oranı %42 iken kontrol grubunda erkeklerin oranı %54 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunda kızların oranı %58 iken kontrol grubunda kızların oranı %46 olarak elde edilmiştir.



Şekil 11: Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımı

Gruplara göre ağırlık ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,255$). Gruplara göre VKİ (vücut kitle indeksi) ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,446$), VKİ Zskoru ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p=0,014$). Astım hastaları grubu VKİ Zskoru ortalama değeri 0,1 iken kontrol grubu VKİ Zskoru ortalama değeri -0,4 olarak elde edilmiştir.

	Astım hastaları	Kontrol Grupları	Toplam	p
Yaş	10,1±2,7 10 (6 – 17)	10,7 ± 3,1 10 (6 – 17)	10,4 ± 2,9 10 (6 – 17)	0,342*
Ağırlık (kg)	36,6 ± 14,5 32,5 (20 – 74)	39,4 ± 15 35 (20 – 86,7)	38±14,7 34,3 (20 – 68,7)	0,255*
Boy (cm)	139,2 ± 15,9 136,5 (117 – 173)	146,6 ± 16,5 144 (120 – 180)	142,9 ± 16,5 141 (117-180)	0,019*
VKİ	18,2 ± 3,6 16,9 (13 – 28,9)	17,6 ± 3,2 17,1 (12,4 – 28,6)	17,9 ± 3,4 17 (12,4 – 28,9)	0,446*
VKİ Z Skoru	0,1 ± 1,1 0,1 (-3,2 – 2,7)	-0,4 ± 1 -0,4 (-2,6 – 2,3)	-0,1 ± 1,1 -0,2 (-3,2 – 2,7)	0,014**

Tablo 1: Çalışmaya dahil olan grupların yaş, boy, ağırlık ve VKİ (vücut kitle indeksi) değerleri (*Mann Whitney U testi, **Bağımsız örnekler t testi, ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum))

Gruplara göre nabız ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir (p=0,001). Astım hastaları grubu nabız ortalama değeri 97,4 iken kontrol grubu nabız ortalama değeri 85,5 olarak elde edilmiştir. QTc ortanca değerleri ve QT dispersiyonu ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Sırasıyla p değerleri (p=0,028) (p=0,001)' dir.

	Astım Hastaları	Kontrol Grupları	Toplam	p
Nabız	97,4 ± 16,2 99 (70 – 136)	85,5 ± 17,5 83 (53-116)	91,4 ± 17,8 88,5 (53 – 136)	0,001**
QTc (ms)	396 ± 20,7 396 (350 – 440)	387,2 ± 17,5 387 (350 – 430)	391,6 ± 19,4 391,6 (350 – 440)	0,028*
QTd (ms)	36 ± 18 36,2 (20 – 80)	26,4 ± 10,2 26,4 (20 – 60)	31,2 ± 15,3 31,3 (20 – 80)	0,001**
QT maximum (ms)	361,2 ± 26,9 361 (320 – 400)	355,2 ± 24,4 355 (300 – 420)	358,2 ± 25,75 358 (300 – 420)	0,246**
QT minimum (ms)	325,6 ± 31,5 325 (260 – 380)	328,8 ± 24,2 328 (260 – 380)	327,2 ± 28,07 327 (260 – 380)	0,571**

Tablo 2: Çalışmaya dahil olan grupların nabız, QTc ve QTd değerleri (QTc: Düzeltilmiş QT intervalı, QTd: QT dispersiyonu) (*Mann Whitney U testi, **Bağımsız örnekler t testi, ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum))

IVSd, IVSs, LVIDd, LVIDs, LVPWd, LVPWs, EF ortanca değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Sırasıyla p değerleri (p=0,118, p=0,352, p=0,087, p=0,366, p=0,256, p=0,656, p=0,095), Gruplara göre FS ve RVSP ortanca değerleri

arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p=0,148$, $p=0,656$), TAPSE ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p=0,014$). Astım hastaları grubu TAPSE ortalama değeri 22,3 iken kontrol grubu TAPSE ortalama değeri 24,1 olarak elde edilmiştir.

	Astım Hastaları	Kontrol Grubu	Toplam	p
IVSd (cm)	$0,7 \pm 0,2$ 0,7 (0,5 – 1,2)	$0,8 \pm 0,2$ 0,8 (0,5 – 1,3)	$0,8 \pm 0,2$ 0,7 (0,5 – 1,3)	0,118*
IVSs (cm)	$1,2 \pm 0,2$ 1,2 (0,9 – 1,8)	$1,2 \pm 0,2$ 1,2 (0,7 – 1,8)	$1,2 \pm 0,2$ 1,2 (0,7 – 1,8)	0,352*
LVIDd (cm)	$3,8 \pm 0,4$ 3,9 (2,8 – 4,7)	$4 \pm 0,4$ 4 (3 – 5)	$3,9 \pm 0,5$ 3,9 (2,8 – 5)	0,087*
LVIDs (cm)	$2,4 \pm 0,3$ 2,3 (1,8 – 3,1)	$2,4 \pm 0,4$ 2,4 (1,7 – 3,3)	$2,4 \pm 0,3$ 2,4 (1,7 – 3,3)	0,366*
LVPWd (cm)	$0,7 \pm 0,2$ 0,7 (0,3 – 1,2)	$0,7 \pm 0,2$ 0,7 (0,5 – 1,2)	$0,7 \pm 0,2$ 0,7 (0,3 – 1,2)	0,256*
LVPWs (cm)	$1,2 \pm 0,2$ 1,2 (0,8 – 2)	$1,2 \pm 0,3$ 1,2 (0,6 – 2,1)	$1,2 \pm 0,2$ 1,2 (0,6 – 2,1)	0,656*
EF	$68,2 \pm 3,9$ 68 (62 – 80)	$69,7 \pm 5,3$ 69 (62 – 83)	$68,9 \pm 4,7$ 68 (62 – 83)	0,095**
%FS	$37,7 \pm 3,2$ 37,5 (33 – 48)	$39 \pm 4,4$ 38 (33 – 51)	$38,4 \pm 3,9$ 38 (33 – 51)	0,148*
RVSP	$18,6 \pm 3,2$ 18,5 (12 – 27)	$19,6 \pm 3,6$ 20 (10 – 26)	$19,1 \pm 3,4$ 20 (10 – 27)	0,174*
TAPSE	$22,3 \pm 3,4$ 23 (15 – 32)	$24,1 \pm 3,8$ 24 (17 – 35)	$23,2 \pm 3,7$ 23,5 (15 – 35)	0,014**

Tablo 3: Gruplara göre ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması (*Mann Whitney U testi, **Bağımsız örnekler t testi, ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum))

IVSd: Diastol sonu interventriküler septum kalınlığı, IVSs: Sistol sonu interventriküler septum kalınlığı
LVIDd: Diastol sonu sol ventrikül iç çapı, LVIDs: Sistol sonu sol ventrikül çapı, LVPWd: Diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVPWs: Sistol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Kısalma fraksiyonu, RVSP: Sağ ventrikül sistolik basınç, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

Gruplara göre FEV1, FEV1/FVC, FVCex, PEF ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir (p=0,001, p=0,005, p=0,001, p=0,001). Astım hastaları grubu FEV1 ortalama değeri 83 iken kontrol grubu FEV1 ortalama değeri 97 olarak elde edilmiştir. Astım hastaları grubu FEV1/FVC ortalama değeri 103,5 iken kontrol grubu FEV1/FVC ortalama değeri 109,5 olarak elde edilmiştir. Astım hastaları grubu PEF ortalama değeri 80 iken kontrol grubu PEF ortalama değeri 94 olarak elde edilmiştir. Astım hastaları grubu FVCex ortalama değeri 81,4 iken kontrol grubu FVCex ortalama değeri 91,5 olarak elde edilmiştir.

	Astım Hastaları	Kontrol Grupları	Toplam	p
FEV1	84,5 ± 11,2 83 (70 – 126)	100 ± 11,9 97 (74 – 131)	92,3 ± 13,9 89,5 (70 – 131)	0,001*
FEV1/FVC	103,9 ± 8,6 103,5 (90 – 117)	108,6 ± 7,4 109,5 (94 – 121)	106,3 ± 8,3 108 (90 – 121)	0,005*
PEF	84,8 ± 13 80 (73 – 132)	96,5 ± 13,7 94 (68 – 150)	90,6 ± 14,6 87 (68 – 150)	0,001*
FVCex	81,4 ± 10,2 80 (62 – 113)	91,5 ± 11,3 90 (62 – 115)	86,4 ± 11,8 85 (62 – 115)	0,001**

Tablo 4: Gruplara göre solunum fonksiyon testi bulguları (*Mann Whitney U testi, **Bağımsız örnekler t testi, ortalama ± standart sapma, ortalama (minimum-maksimum)) FVCex: forced vital capacity, FEV1: forced expiratory volume in first second of FVC, PEF: Peak Expiratory Flow

Gruplara göre katılımcıların EKG Bulguları oranı istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunda sinüs ritim oranı %76 olarak elde edilmiştir. Hasta grubunda sinüs ritmi oranı %48 iken olarak elde edilmiştir. Hasta grubunda sinüs taşikardisi oranı %52 iken kontrol grubunda sinüs taşikardisi oranı %24 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre katılımcıların TY (Triküspit Yetmezlik) oranı istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,715$).

	Astım Hastaları	Kontrol Grubu	Toplam	p
Sinüs Ritmi	24(%48)	38 (%76)	62 (62)	<0,001*
Sinüs Taşikardisi	26(%52)	12 (%24)	38 (38)	

Tablo 5: Gruplara göre EKG bulguları *: Pearson Ki-Kare testi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Astım, hava yollarında iltihaplanma ve tıkanıklıkla karakterize olan bir solunum yolu hastalığıdır. Astım genel olarak solunum semptomları görülmesine rağmen kardiyak semptomlara da neden olabilir. Astımın inflamatuvar süreci, bronşlarda daralmaya ve hava akışının azalmasına yol açar. Bu da nefes darlığı, hırıltılı solunum ve öksürük gibi solunum semptomlarına yol açar. Bununla birlikte, bazen astım hastalarında kalp ile ilgili semptomlar da ortaya çıkabilir. Astımın inflamatuvar süreci, vücuttaki iltihaplanma yanıtının bir parçası olduğundan, bazı hastalarda kalp üzerinde etkileri olabilir. Bu etkiler arasında göğüs ağrısı, hızlı kalp atışı (taşikardi), kan basıncı anormallikleri, düzensiz kalp ritimleri (aritmiler) ve bayılma (senkop) gibi kardiyak semptomlar yer alabilir. Bu kardiyak semptomlar, astımı olan hastalarda klinisyenleri kardiyak bir değerlendirme yapmaya yönlendirebilir. Elektrokardiyogram (EKG), kalp aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Ekokardiyogram (EKO), kalbin yapısını ve fonksiyonunu incelemek için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (159).

Çalışmamızda astım tanısıyla çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları polikliniğinde takip edilen hastalar ve kardiyak patolojisi olmayıp çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran çocukların EKG ve EKO bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

Astımın prevalansı, ülkelere ve bölgelere göre değişiklik gösterebilir. Genel olarak, erişkinlerde astım prevalansı %2 ile %17 arasında değişebilir. Çocuklarda ise prevalans genellikle erişkinlere kıyasla biraz daha yüksektir ve genellikle %6 ile %15 arasında değişir (99). Kalyoncu ve ark. yapmış olduğu çalışmada astım (semptom ve/veya ilaç kullanımı), mevcut hırıltılı solunum ve mevsimsel rinit prevalansı erkeklerde sırasıyla %2,1, %6.9 ve %12.7 iken, kızlarda %2.5, %7.2 ve %14.5 olarak belirlendi (61). Özdemir ve ark. yapmış olduğu çalışmada astım hastalarının yaş ortalaması 10.4 ± 2.2 bulunmuştur (12). Saraçlar ve ark. yapmış olduğu çalışmada astım hastalarının yaş ortalaması $9,14 \pm 0,5$ bulunmuştur (17). Çalışmamızda astım tanılı hastaların yaş ortalaması $10,4 \pm 2,9$ olarak bulunmuştur.

Astımda cinsiyete bağlı farklılıklar görülebilir ve cinsiyet astım riskini yaşa bağlı olarak etkileyen bir faktördür. Astım, çocukluk döneminde erkeklerde kızlara göre daha sık görülür ve bu dönemde erkek çocuklar, ataklar nedeniyle kızlara göre yaklaşık iki kat daha fazla hastaneye başvuruabilir (37). Çocuklarda astımın erkeklerde daha yaygın olması, hormonal, anatomik ve bağışıklık sistemi farklılıklarından kaynaklanabilir.

Ergenlik dönemine kadar astım daha yaygın olarak erkek çocukları etkileyebilir, ancak ergenlikten sonra cinsiyet farklılıkları azalabilir veya tersine dönebilir (160). Çocukluk çağındaki cinsiyet farklılıkları, çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Örneğin, erkek çocuklarda atopi prevalansının daha fazla olması bir faktördür. Atopi, bağışıklık sisteminin aşırı duyarlı olduğu ve alerjik reaksiyonlara yatkın olduğu bir durumdur. Bu nedenle, atopik hastalıklar, özellikle egzama ve alerjik rinit gibi durumlar, erkek çocuklarda daha yaygın olabilir. Ayrıca, erkek çocukların hava yolları, kızlara kıyasla göreceli olarak daha dar olabilir. Bu durum, hava akışının daha sınırlı olmasına ve astım semptomlarının daha belirgin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bununla birlikte, erkek ve kız çocukları arasında semptom bildirme konusunda da farklılıklar olabilir. Bazı araştırmalar, erkek çocukların semptomları daha belirgin bir şekilde ifade ettiğini, hırıltı ve nefes darlığı gibi semptomları daha sık bildirdiğini göstermektedir. Kız çocukları ise semptomları daha az belirtme eğiliminde olabilir veya semptomları daha az şiddetli olarak deneyimleyebilir (160,161). Adolesan dönemde hastalık kıza çocuklarında daha sık görülür. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 10,4 olduğundan astım tanılı hastaların %58 i kız, %42 si erkekti.

Solunum fonksiyon testleri (SFT), solunum sistemi ile ilgili sorunları olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Bu testler, akciğer fonksiyonlarını objektif bir şekilde ölçerek tanı, tedavi ve takip süreçlerine yardımcı olurlar. Solunum Fonksiyon Testi, zorlu inspirasyon (nefes alma) ve ekspirasyon (nefes verme) sırasında akciğer volümlerinin ve kapasitelerinin zaman içindeki değişimini ölçer. Bu testlerde sıklıkla kullanılan ölçümler şunlardır:

1. Zorlu Vital Kapasite (FVC): Kişinin maksimum nefes verme çabasıyla akciğerlerini tamamen boşaltma kabiliyetini ölçer. Bu, genel akciğer fonksiyonunu değerlendirmede önemli bir ölçümdür.
2. Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1): Zorlu bir nefes verme sonucunda birinci saniyede akciğerlerden çıkan hava miktarını ölçer. Bu, akciğerlerin hava geçirgenliği ve daralma durumunu değerlendirmede kullanılır. FEV1 genellikle FVC'ye oranlanarak ifade edilir (FEV1/FVC).

Ek olarak, bazı durumlarda aşağıdaki ölçümler de yapılabilir:

1. Vital Kapasitenin %50'sindeki Maksimum Ekspiratuar Akım (FEF25-75%): Küçük hava yollarının fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir ölçümdür.

Solunumun orta kısmında, yani vital kapasitenin %25 ila %75'indeki maksimum hava akışını gösterir.

2. Zirve Akım Hızı (PEF): En hızlı nefes verme sırasında akciğerlerden çıkan hava miktarını ölçer. Astım gibi durumlarda hava yolu tıkanıklığının değerlendirilmesinde kullanılabilir (85).

Segovia ve ark. akciğer inflamasyonunun belirteçlerini astımlı ve sağlıklı çocuklarda karşılaştırmış ve astımlılarda daha düşük FEV1 yüzdesi ve FEV1/FVC oranı bulmuşlardır (162). Aydın ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada astımlı grubun FVC, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (163). Çalışmamızda da kontrol grubunun FEV1, FVC, PEF ve FEV1/FVC değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. Astımlı hastalarda genel olarak akciğer kapasitelerinde azalma olduğu için bu sonuçlar beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da astım hastalarında FEV1, FEV1/FVC, FVCex ve PEF değerleri astım hastalarında düşük çıkmıştır.

Akciğer hiper inflamasyonu ve yüksek hava yolu direnci, kardiyak aktivitede bazı değişikliklere neden olabilir. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem birbirleriyle yakından ilişkilidir ve solunum problemleri kalp üzerinde etkiler yapabilir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında kortikosteroidler gibi anti-inflamatuar ilaçlar da vardır. Bu ilaçlar, solunum sistemi iltihabını azaltır ve hava yolu direncini düşürerek solunumu kolaylaştırır. Ancak, bazı ilaçların kardiyak aktivite üzerinde etkileri olabilir. Astım tedavisi altındaki çocukların ve yetişkinlerin kardiyak sağlıklarının izlenmesi önemlidir. Kardiyak semptomlar veya endişe verici bulgular varsa, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmeleri önerilir. Chun ve ark. yaptığı çalışmada astım hastalarının en yaygın EKG bulgusu %66 ile sinüs taşikardisiydi (159). Bizim çalışmamızda bakılan EKG'lerde astım hastalarının %52 sinüs taşikardisi, kontrol grubunda ise %24 sinüs taşikardisi saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ($p<0,001$)

QT aralığı, ventrikül miyokard hücrelerinin depolarizasyonu (kasılma) ve repolarizasyonu (gevşeme) sürelerinin toplamını ölçen bir elektrokardiyogram (EKG) ölçümüdür. QT aralığı, özellikle ventrikül repolarizasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilir. Kalp hızı QT aralığını etkileyebilir. Daha yüksek bir kalp hızında, QT aralığı kısalırken, daha düşük bir kalp hızında uzar. Bu nedenle, kalp hızına bağlı

olarak QT aralığının uzunluğu değişebilir. QT aralığının düzeltilmiş şekli QTc (QT düzeltilmiş) olarak adlandırılır ve klinik uygulamada daha yaygın olarak kullanılır. QTc, QT aralığını kişinin kalp hızına göre düzelteren bir formül kullanılarak hesaplanır. Bu, farklı kişilerin farklı kalp hızlarına sahip olabileceği gerçeğini dikkate alarak daha güvenilir sonuçlar sağlar. (150) Warnier ve ark. tarafından yapılan çalışmada astım ve kontrol grubu arasında QTc değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (164). Bizim çalışmamızda QTc değerlerinde astım ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. QTd, ventriküler repolarizasyonun bölgesel farklılıklarını temsil ettiği düşünülen bir parametre olarak non-invaziv elektrokardiyogram (EKG) parametresi olarak önerilmiştir ve malign aritmilerin artmış riskini öngörebilir. Bizim çalışmamızda astım hastalarında QT disperisyonunda artış saptandı. Astım hastalarında ventriküler disfonksiyonun erken bulgusu olarak QTd'de artış önemli bir bulgudur.

Bununla ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Astım hastalarında beta-agonist kullanımına bağlı QT dispersiyonu artışı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcut (149).

Çalışmamızda astım hastaları ve kontrol grubunun sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografi verileri incelendiğinde gibi sol ventrikül geometrik ölçümleri lvSd, IVSs, LVIDd, LVIDs, LVPWd, LVPWs değerleri arasında farklılık saptanmadı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren EF ve FS değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı. Akyüz Özkan ve ark. tarafından yapılan çalışmada astım ve kontrol grubu arasında bakılan EF, FS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (8). Özdemir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada astım ve kontrol grubu arasında FS değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (12). De-Paula ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da EF değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (165).

Yapılan çalışmalarda TAPSE'nin sistolik disfonksiyonu, EF bozulmadan önce belirleyebileceği gösterilmiştir (166). Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendiren TAPSE'nin astımlı hastalarda da düştüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Akyüz Özkan ve ark. yaptığı çalışmada astım hastalarında TAPSE düşüklüğü saptanmıştır (8). Karakaya ve ark. yaptığı çalışmada TAPSE değerinin astımlı hastalarda düştüğünü saptamıştır (167). Bizim çalışmamızda da TAPSE

değerleri açısından astım hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,014$).

Çalışmamızda bulguları yorumlayacak olursak Astım hastaları kontrol grubu solunum fonksiyon testleri açısından kıyaslandığında genel olarak beklendiği gibi iki grup arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu. Astım hastalarının EKG bulgularında sinüs taşikardisi oranı yüksek olması dikkat çekmiştir. Astım hastaları polikliniğe başvuran hastalardan seçildiği için atak tedavisi almayan idame tedavisi alan hastalardı. Bu bulguyu beta agonist kullanımına bağlamak güçtür. EKG de bakılan QTc ve QTd değerinde ise anlamlı farklılık saptanmıştır. Astımın sol kalp fonksiyonları üzerindeki etkileri, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabilir. Artmış intratorasik basınç, artmış pulmoner vasküler resistans, Sağ kalp fonksiyonlarındaki bozulma, kronik hipoksi, inflamasyon sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi TAPSE sistolik fonksiyonun bozulmasını EF den önce belirleyebileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da TAPSE değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Sonuç olarak astımın patogenezinde rol oynayan inflamasyonun zamanla kardiyak etkiler oluşturabileceği düşünüldüğünden astımlı hastalarda kardiyak patolojilerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalar ve Kısıtlamalar

Çalışmanın retrospektif olması en önemli kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. Astım hastalarının tanı, takip süresi ve tedaviye uyumu tam olarak değerlendirilmediğinden kardiyak etkilerin zamanla ve tedaviye uyumla olan bağlantısı tam olarak belirlenememiştir. Sadece polikliniğe başvuran takipli hastalar değerlendirildiği için tedaviye uyumun kötü olduğu bir grupta veya ağır astımlıların olduğu bir grupta daha çok kardiyak patoloji saptanabileceği düşünüldü. Yaşı küçük hastaların solunum fonksiyon testlerine uyumu sorunlu olduğu için değerlendirmede kısıtlayıcı bir basamak olarak düşünülebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* Eylül 2015;5 Suppl 1:S2-6.
2. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, vd. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(4):319-24.
3. Alper Z, Sapan N, Ercan I, Canitez Y, Bilgel N. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol.* 2006;20(1):53-63.
4. Anlar FY, Sancak R, Oztürk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol.* Aralık 2006;17(8):635-8.
5. Unlü M, Orman A, Dogan N. The prevalence of asthma among secondary school students in Afyon, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* Mart 2002;20(1):1-6.
6. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2001;43(4):286-92.
7. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(5):397-402.
8. Akyüz Özkan E, Khosroshahi HE. Evaluation of the left and right ventricular systolic and diastolic function in asthmatic children. *BMC Cardiovasc Disord.* 08 Temmuz 2016;16(1):145.
9. Ozde C, Dogru M, Ozde Ş, Kayapinar O, Kaya A, Korkmaz A. Subclinical right ventricular dysfunction in intermittent and persistent mildly asthmatic children on tissue Doppler echocardiography and serum NT-proBNP: Observational study. *Pediatr Int.* Kasım 2018;60(11):1024-32.
10. Shedeed SA. Right ventricular function in children with bronchial asthma: a tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Cardiol.* Ekim 2010;31(7):1008-15.
11. Yücel O, Yıldız M, Altinkaynak S, Sayan A. P-wave dispersion and P-wave duration in children with stable asthma bronchiale. *Anadolu Kardiyol Derg.* Nisan 2009;9(2):118-22.
12. Ozdemir O, Ceylan Y, Razi CH, Ceylan O, Andiran N. Assessment of ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in children with asthma. *Pediatr Cardiol.* Mart 2013;34(3):553-9.
13. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [a.yer 03 Nisan 2023]. Global Initiative for Asthma. Erişim adresi: <https://ginasthma.org/>

14. Celik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, vd. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma*. Mayıs 1999;36(3):281-90.
15. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, vd. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. Haziran 2009;64(6):476-83.
16. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Slejko JF, Belozeroff V, Globe DR, Lin SL. The burden of adult asthma in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol*. Şubat 2011;127(2):363-369.e1-3.
17. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Saçkesen C, Kocabaş C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Kasım 2003;91(5):477-84.
18. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2.
19. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. Mart 2008;8(3):169-82.
20. Bossé Y, Hudson TJ. Toward a comprehensive set of asthma susceptibility genes. *Annu Rev Med*. 2007;58:171-84.
21. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, vd. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 23 Eylül 2010;363(13):1211-21.
22. Karaca S, Civelek E, Karaca M, Sahiner UM, Ozgul RK, Kocabas CN, vd. Allergy-specific Phenome-Wide Association Study for Immunogenes in Turkish Children. *Sci Rep*. 14 Eylül 2016;6:33152.
23. Birben E, Sahiner UM, Karaaslan C, Yavuz TS, Cosgun E, Kalayci O, vd. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(3):185-92.
24. Vicente CT, Revez JA, Ferreira MAR. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. *Clin Transl Immunology*. 15 Aralık 2017;6(12):e165.
25. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*. 23 Şubat 2007;128(4):635-8.
26. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. Şubat 2006;31(2):89-97.
27. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 23 Şubat 2007;128(4):693-705.

28. Ho SM. Environmental Epigenetic of Asthma – An update. *J Allergy Clin Immunol.* Eylül 2010;126(3):453-65.
29. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 22 Kasım 1999;159(21):2582-8.
30. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* Şubat 2015;26(1):62-72.
31. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Nisan 2007;175(7):661-6.
32. Rodríguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Mart 2002;156(3):269-75.
33. Umetsu DT. Mechanisms by which obesity impacts upon asthma. *Thorax.* Şubat 2017;72(2):174-7.
34. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, vd. Obesity and asthma, an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* Haziran 2011;127(6):1486-1493.e2.
35. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann N Y Acad Sci.* Nisan 2014;1311:31-41.
36. Köksal BT, Özbek ÖY z. Effect of Obesity on Pulmonary Function in Children with Mild Persistent Asthma. *Asthma Allergy Immunology.* 16 Şubat 2022;14(2):056-63.
37. Kynnyk JA, Mastronarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Curr Opin Pulm Med.* Ocak 2011;17(1):6-11.
38. Moorman JE, Zahran H, Truman BI, Molla MT, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current asthma prevalence - United States, 2006-2008. *MMWR Suppl.* 14 Ocak 2011;60(1):84-6.
39. Oksel C, Custovic A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Nisan 2018;18(2):109-16.
40. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, vd. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* Haziran 2013;68(6):764-70.
41. Hose AJ, Depner M, Illi S, Lau S, Keil T, Wahn U, vd. Latent class analysis reveals clinically relevant atopy phenotypes in 2 birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* Haziran 2017;139(6):1935-1945.e12.

42. Lee E, Lee SH, Kim YH, Cho HJ, Yoon J, Yang SI, vd. Association of atopy phenotypes with new development of asthma and bronchial hyperresponsiveness in school-aged children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Mayıs 2017;118(5):542-550.e1.
43. Barnthouse M, Jones BL. The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* Aralık 2019;57(3):427-38.
44. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Nisan 2013;110(4):247-52.
45. Garden FL, Simpson JM, Marks GB, CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* Haziran 2013;43(6):633-41.
46. Gaffin JM, Phipatanakul W. THE ROLE OF INDOOR ALLERGENS IN THE DEVELOPMENT OF ASTHMA. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Nisan 2009;9(2):128-35.
47. Sahiner UM, Buyuktiryaki AB, Yavuz ST, Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Tuncer A, vd. The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):356-61.
48. Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sag E, Soyer O, Sekerel BE. What we miss if standard panel is used for skin prick testing? *Asian Pac J Allergy Immunol.* Eylül 2015;33(3):211-21.
49. Yilmaz A, Tuncer A, Sekerel BE, Adalioğlu G, Saraçlar Y. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Turk J Pediatr.* 2004;46(4):344-9.
50. Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(2):137-42.
51. Arikoglu T, Batmaz SB, Coşkun T, Otag F, Yildirim DD, Kuyucu S. The characteristics of indoor and outdoor fungi and their relation with allergic respiratory diseases in the southern region of Turkey. *Environ Monit Assess.* Haziran 2016;188(6):380.
52. Biçakçı A, Tosunoğlu A. Allergenic Pollens in Turkey. *Asthma Allergy Immunology.* 15 Şubat 2022;17(1):007-24.
53. Kalyoncu AF, Cöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A, vd. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy.* Mayıs 1995;50(5):451-5.
54. Asthma | British Thoracic Society | Better lung health for all [Internet]. [a.yer 08 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>

55. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, vd. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*. 04 Ağustos 2016;375(5):411-21.
56. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, vd. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. Ekim 2016;22(10):1187-91.
57. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, vd. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 11 Ekim 2007;357(15):1487-95.
58. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, vd. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. Mart 2012;39(3):529-45.
59. Zhou Y, Jackson D, Bacharier LB, Mauger D, Boushey H, Castro M, vd. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children. *Nat Commun*. 16 Aralık 2019;10(1):5714.
60. Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mart 2019;122(3):270-5.
61. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29(6):264-71.
62. Tammola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Haanpää J, Kankaanranta T, Niemelä O, vd. The effect of smoking on lung function: a clinical study of adult-onset asthma. *Eur Respir J*. Kasım 2016;48(5):1298-306.
63. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, vd. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Nisan 2017;195(8):1043-9.
64. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. Eylül 2015;5 Suppl 1(Suppl 1):S11-16.
65. Vardavas CI, Hohmann C, Patellarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, vd. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J*. Temmuz 2016;48(1):115-24.
66. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, vd. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. Nisan 2012;129(4):735-44.
67. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. Şubat 2001;163(2):429-36.

68. Bayram H, Dikensoy Ö. Effects of air pollution on respiratory health. *Tüberküloz ve toraks*. 01 Şubat 2006;54:80-9.
69. Cubukcu KM, Partigoc N. Evaluation of Air Pollution Effects on Asthma Disease: The Case of Izmir. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 01 Ağustos 2015;202:Pages 448-455.
70. Mentese S, Mirici N, Otkun M, Bakar C, Palaz E, Tasdibi D, vd. Association Between Respiratory Health And Indoor Air Pollution Exposure In Canakkale, Turkey. *Building and Environment*. 01 Şubat 2015;93.
71. Kara E, Özdilek HG, Kara EE. Ambient air quality and asthma cases in Niğde, Turkey. *Environ Sci Pollut Res Int*. Haziran 2013;20(6):4225-34.
72. Saygın M, Gonca T, Öztürk Ö, Has M, Çalışkan S, Has ZG, vd. To Investigate the Effects of Air Pollution (PM10 and SO2) on the Respiratory Diseases Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J*. Nisan 2017;18(2):33-9.
73. Al B, Bogan M, Zengin S, Sabak M, Kul S, Oktay MM, vd. Effects of Dust Storms and Climatological Factors on Mortality and Morbidity of Cardiovascular Diseases Admitted to ED. *Emerg Med Int*. 2018;2018:3758506.
74. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)*. 15 Temmuz 2017;131(14):1723-35.
75. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. Kasım 2007;120(5 Suppl):S94-138.
76. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 16 Nisan 2019;50(4):975-91.
77. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol*. 24 Ocak 2020;15:179-209.
78. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med*. Mart 2017;5(3):224-34.
79. “Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi” Yayınlandı [İnternet]. 2020 [a.yer 03 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.toraks.org.tr/site/news/10122>
80. Yıldız F, Oğuzülgen IK, Dursun B, Mungan D, Gemicioğlu B, Yorgancıoğlu A, vd. Turkish Thoracic Society asthma management and prevention guideline: key points. *Tuberk Toraks*. 2011;59(3):291-311.
81. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 04 Mayıs 2012;18(5):716-25.
82. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, vd. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Şubat 2010;181(4):315-23.

83. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 20 Eylül 2008;372(9643):1107-19.
84. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ocak 2018;197(1):22-37.
85. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [a.yer 03 Nisan 2023]. 2022 GINA Main Report. Erişim adresi: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
86. Daines L, McLean S, Buelo A, Lewis S, Sheikh A, Pinnock H. Systematic review of clinical prediction models to support the diagnosis of asthma in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 09 Mayıs 2019;29(1):19.
87. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)*. Mart 2019;15(1):e20-7.
88. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 30 Ocak 1999;353(9150):364-9.
89. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. Kasım 1994;49(11):1109-15.
90. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. Şubat 1999;54(2):103-7.
91. "Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020" [Internet]. 2020 [a.yer 19 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.toraks.org.tr/site/news/10122>
92. The National Asthma Council Australia [Internet]. [a.yer 19 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.nationalasthma.org.au/health-professionals/australian-asthma-handbook>
93. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016 [Internet]. [a.yer 20 Nisan 2023]. Erişim adresi: https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/2109b422ca4358f59497baaf8a744af15ea33bdca7993a5e948d4b64e8b75091.pdf
94. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, vd. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J*. Ağustos 2000;16(2):226-35.
95. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, vd. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. Ocak 2001;107(1):61-7.

96. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, vd. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. Aralık 2004;126(6):1875-82.
97. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, vd. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Temmuz 2009;180(1):59-99.
98. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, vd. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. Şubat 2014;43(2):343-73.
99. Türk Toraks Derneği [İnternet]. [a.yer 20 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/2212>
100. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, vd. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med*. 01 Eylül 2016;375(9):840-9.
101. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, vd. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 14 Ocak 2017;389(10065):157-66.
102. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, vd. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 17 Mayıs 2018;378(20):1865-76.
103. Xu H, Tong L, Gao P, Hu Y, Wang H, Chen Z, vd. Combination of ipratropium bromide and salbutamol in children and adolescents with asthma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0237620.
104. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 Nisan 2016;4(4):CD011050.
105. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Mauger DT, vd. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 19 Şubat 2011;377(9766):650-7.
106. Szeffler SJ, Chipps B. Challenges in the treatment of asthma in children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nisan 2018;120(4):382-8.
107. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. Eylül 2017;50(3):1701103.
108. Program NAE and P, Asthma TEP on the D and M of. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma [İnternet]. National

Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 [a.yer 22 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/>

109. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 03 Ağustos 2000;343(5):332-6.
110. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, vd. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 29 Mart 2003;361(9363):1071-6.
111. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 Ocak 2005;2005(1):CD002738.
112. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, vd. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Mayıs 2008;121(5):1167-74.
113. 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*. 14 Nisan 2010;(4):CD005533.
114. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, vd. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 16 Temmuz 1998;339(3):147-52.
115. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, vd. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J*. Haziran 1998;11(6):1232-9.
116. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med*. 08 Haziran 1998;158(11):1213-20.
117. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 Mayıs 2012;2012(5):CD002314.
118. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*. Haziran 2002;39(4):291-7.
119. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*. Haziran 2000;55(6):478-83.

120. Dempsey O. Leukotriene receptor antagonist therapy. *Postgrad Med J*. Aralık 2000;76(902):767-73.
121. Cakmak G, Demir T, Gemicioglu B, Aydemir A, Serdaroglu E, Donma O. The effects of add-on zafirlukast treatment to budesonide on bronchial hyperresponsiveness and serum levels of eosinophilic cationic protein and total antioxidant capacity in asthmatic patients. *Tohoku J Exp Med*. Aralık 2004;204(4):249-56.
122. Yildirim Z, Ozlu T, Bulbul Y, Bayram H. Addition of montelukast versus double dose of inhaled budesonide in moderate persistent asthma. *Respirology*. Haziran 2004;9(2):243-8.
123. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, vd. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. Mart 2010;125(3):600-8, 608.e1-608.e6.
124. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, vd. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. Mart 2013;1(1):23-31.
125. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 26 Ağustos 2006;368(9537):744-53.
126. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med*. 23 Mayıs 1996;334(21):1380-8.
127. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med*. Şubat 2000;172(2):96.
128. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. Ekim 2010;23(5):432-7.
129. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001490.
130. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Ağustos 2011;128(2):315-22.
131. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med*. Haziran 2007;101(6):1218-28.
132. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, vd. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled

- asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Ağustos 2011;128(2):308-14.
133. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*. 23 Nisan 1994;343(8904):1006-8.
 134. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Haziran 1995;151(6):1907-14.
 135. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Ekim 2013;188(8):901-6.
 136. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*. 13 Kasım 1997;337(20):1412-8.
 137. Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001281.
 138. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002160.
 139. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Kasım 1989;84(5 Pt 1):688-700.
 140. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 Temmuz 2007;(3):CD000195.
 141. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, vd. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. Mart 2005;60(3):309-16.
 142. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 Ocak 2014;(1):CD003559.
 143. Scharf SM. Mechanical cardiopulmonary interactions with asthma. *Clin Rev Allergy*. Ekim 1985;3(4):487-500.
 144. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol*. Ağustos 2004;33(4):743-8.
 145. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 01 Aralık 2012;176(11):1014-24.

146. Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma*. Aralık 2007;44(10):849-54.
147. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Yasaki T. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol*. Ocak 1988;2(1):29-31.
148. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ, Silverman ED, Schneider R. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics*. Mart 2007;119(3):e778-782.
149. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. Haziran 2004;125(6):2309-21.
150. Lambrechts L, Fourie B. How to interpret an electrocardiogram in children. *BJA Educ*. Ağustos 2020;20(8):266-77.
151. Tamura T, Chen W, editörler. *Seamless Healthcare Monitoring* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-69362-0>
152. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gómez-Sánchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol*. 01 Ocak 1983;51(1):122-30.
153. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, vd. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J*. Mayıs 1998;135(5 Pt 1):733-8.
154. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol*. 26 Ağustos 1993;72(6):17B-22B.
155. Omerovic S, Jain A. Echocardiogram. İçinde: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558940/>
156. Feigenbaum H. Role of M-mode technique in today's echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Mart 2010;23(3):240-57; 335-7.
157. Faletra FF, Ho SY, Leo LA, Paiocchi VL, Mankad S, Vannan M, vd. Which Cardiac Structure Lies Nearby? Revisiting Two-Dimensional Cross-Sectional Anatomy. *J Am Soc Echocardiogr*. Eylül 2018;31(9):967-75.
158. Pearlman AS. Celebrating (More Than) 50 Years of Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Aralık 2018;31(12):1307.
159. Parlar-Chun R, Kakarala K, Singh M. Descriptions and outcomes of cardiac evaluations in pediatric patients hospitalized for asthma. *J Asthma*. Kasım 2020;57(11):1195-201.

160. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet*. 12 Eylül 2015;386(9998):1075-85.
161. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol*. 18 Aralık 2018;9:2997.
162. Linares Segovia B, Cortés Sandoval G, Amador Licon N, Guízar Mendoza JM, Núñez Lemus E, Rocha Amador DO, vd. Parameters of lung inflammation in asthmatic as compared to healthy children in a contaminated city. *BMC Pulmonary Medicine*. 08 Temmuz 2014;14(1):111.
163. Aydın S, Bilgin C, Özkan AD, Çakar AE, Akdoğan M, Erdoğan M. Astım Hastalarında Tedavinin Nitrik Oksit ve Asimetrik Dimetil Arginin Düzeylerine Etkisi. *CBU-SBED*. 30 Haziran 2020;7(2):167-72.
164. Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA, Lammers JWJ, de Boer A, Hoes AW, vd. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J Asthma*. Kasım 2012;49(9):942-6.
165. De-Paula CR, Magalhães GS, Jentzsch NS, Botelho CF, Mota C de CC, Murça TM, vd. Echocardiographic Assessment of Ventricular Function in Young Patients with Asthma. *Arq Bras Cardiol*. Mart 2018;110(3):231-9.
166. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, vd. Tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot, patients with atrial septal defect, and age-matched normal subjects. *Clin Res Cardiol*. Ocak 2011;100(1):67-75.
167. Karakaya Z, Cavkaytar Ö, Tosun Ö, Arga M. Subclinical cardiovascular dysfunction in children and adolescents with asthma. *J Asthma*. Mart 2022;59(3):451-61.