



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

---

**ALTI YAŞ ÜSTÜ YENİ TANI ASTIMLI ÇOCUKLARDA  
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK  
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. Zeynep KARAKAYA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Kasım, 2018

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

---

**ALTI YAŞ ÜSTÜ YENİ TANI ASTIMLI ÇOCUKLARDA  
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK  
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

---

Dr. Zeynep KARAKAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa ARGA

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN

İSTANBUL

Kasım, 2018

# ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zeynep KARAKAYA'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ALTI YAŞ ÜSTÜ YENİ TANI ASTIMLI ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD VE SOYAD

KURUMU

**JÜRİ ÜYELERİ**

**İMZA**

**Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Mustafa ARGA

.....

**İkinci Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN

.....

**Üyeler:**

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi:

## Yazar Bildirimi

“ALTI YAŞ ÜSTÜ YENİ TANI ASTIMLI ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zeynep KARAKAYA,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Kasım, 2018

İmza: \_\_\_\_\_

- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar yazar Dr. Zeynep KARAKAYA, tez danışmanı Doç. Dr. Mustafa ARGA, yardımcı araştırmacılar; Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN ve Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR'dır.
- Bu tez ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Zeynep KARAKAYA



Hastanemizde uzmanlık eğitimi ve bilimsel çalışmalar için gerekli ortamı sağlayan Rektörümüz Sn. Prof. Dr. M. İhsan KARAMAN'a, Rektör Yardımcısı ve Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya, Dekanımız Sn. Prof. Dr. Mustafa TAŞDEMİR ve hastane yöneticimiz Sn. Prof. Dr. Gürhan BAŞ'a,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Pediyatri Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında emeği olan değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Mustafa ARGAY'a,

Tez çalışmam sırasında yardımcı araştırmacı olarak desteğini esirgemeyen Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Uzmanı Sn. Dr. Öğr. Üyesi Öykü İSAL TOSUN'a ve Çocuk Alerji Yandal Uzmanı Sn. Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR'a,

Pediyatri dalını bana sevdiren ve bana ilham kaynağı olan Çocuk Endokrinoloji Yandal uzmanı hocam Sn. Doç. Dr. Bülent HACİHAMDİOĞLU'na,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Ekip şefleri ve Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Teşekkür ederim.

Dr. Zeynep KARAKAYA  
sirac.26@hotmail.com

## Özet

### **ALTI YAŞ ÜSTÜ YENİ TANI ASTIMLI ÇOCUKLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**AMAÇ.** Astım gelişiminde kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Bu kronik enflamasyonun etkileri solunum yollarıyla sınırlı değildir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar astımlılarda kardiyovasküler hastalık sıklığının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın amacı, tanı anında hafif persistan astıma sahip çocuklarda olası subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon varlığını ve bunlarla ilişkili olası risk faktörlerini değerlendirmektir.

**METOD.** Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Bilim Dalına solunum yolu semptomları ile başvuran, klinik bulgular ve/veya geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyon varlığı ile hafif persistan astım tanısı almış ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden altı yaş üstü, steroid-naif, 33 astımlı çocuk dâhil edilmiştir. Çalışma anında hastaların özgeçmiş, soygeçmiş, demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedilmiştir. Masum kardiyak üfürüme sahip, diğer yönlerden tamamen sağlıklı 16 çocuk da çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki gruptaki çocukların sahip oldukları kardiyovasküler fonksiyonlar, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografik (TDI) yöntemlerle Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında değerlendirilmiştir.

**BULGULAR.** Astımlı hastalarda kontrol grubuna göre subklinik ateroskleroz belirteçlerinden karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve stiffness yüksek, distensibilite ve strain anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (her bir parametre için  $p<0,01$ ). Çalışmada kullanılan subklinik ateroskleroz belirteçleri ile hastalık süresi ve kan eozinofili düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyonlar saptanmıştır ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). Astımlı çocuklarda kontrol grubuna göre kardiyak fonksiyon parametrelerinden TAPSE, Mitral E/A oranı ve ET düşük; Mitral A', IRT, ICT ve LVMPI anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Mitral A' ve Mitral E/A için  $p<0,05$ , diğer tüm parametrelerde  $p<0,01$ ). Diğer kardiyak fonksiyon değerleri her iki çalışma grubunda benzer

bulunmuştur (her biri için  $p>0,05$ ). Astım hastalık süresi ile Mitral E velositesi, Mitral E/A, Mitral E'/A', TAPSE, IRT, ICT, LVMPI kardiyak fonksiyon parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (TAPSE hariç tüm değişkenler için  $p<0,05$ , TAPSE için  $p<0,01$ ). Astımlı çocukların %63,6'sı atopiktir. Bunların %52,4'ünde çoklu inhalen alerjen duyarlılığı mevcuttur. Atopik ve non-atopik astımlılar arasında ne subklinik ateroskleroz ne de kardiyak disfonksiyon parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm parametreler için  $p>0,05$ ).

**SONUÇLAR.** Çalışma sonuçlarımız yeni tanı, steroid-naif, hafif persistan astımlı çocuklarda subklinik ateroskleroz ve subklinik kardiyak disfonksiyon varlığını ortaya koymaktadır. Hastalık süresi hem subklinik ateroskleroz hem de subklinik kardiyak disfonksiyon gelişiminde önemlidir. Özellikle astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde konvansiyonel EKO yerine TDI tekniğinin daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir. Astımlı çocukların tanı anında bile subklinik bulgulara sahip olabileceği hastaların izleminde unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler.** Astım, subklinik ateroskleroz, subklinik kardiyak disfonksiyon, doku doppler ekokardiyografi (TDI).



# *Abstract*

## **EVALUATION OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND CARDIAC FUNCTIONS IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH ASTHMA OVER 6 YEARS OF AGE**

**BACKGROUND.** Asthma is a chronic inflammatory disease of airways in which genetic and environmental factors both contribute to its pathogenesis. The effect of chronic inflammation is not restricted or limited to airways in asthma. Epidemiological studies have demonstrated an increase incidence of cardiovascular events in patients with asthma. The aim of this study was to investigate subclinical atherosclerosis (endothelial dysfunctions), cardiovascular dysfunctions and associated risk factors in children with newly diagnosed mild persistent asthma.

**METHOD.** 33 steroid naive children, > 6 years old who applied at Pediatric Allergy outpatient department of Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital with a h/o respiratory symptoms and diagnosed as mild persistent asthma on the basis of clinical findings and/or reversible airway obstruction were included in the study along with informed consent. All the children were subjected to full history taking including past and family history. Data regarding demographic, clinical and laboratory findings of patients were also recorded. Control group included 16 otherwise healthy, age and sex matched children, who applied to Pediatric Cardiology Department due to innocent murmur. Both conventional and tissue Doppler echocardiography (TDI) were performed by the pediatric cardiologist to evaluate cardiovascular functions in both groups.

**RESULTS.** In Carotid arteries, there was a significant difference in CIMT, stiffness distensibility and strain measures between patients and controls ( $p<0,01$ ). Patients with asthma have higher CIMT and stiffness and lower strain and distensibility as compared to controls. (In all variables  $p<0,01$ ) There was a correlation between subclinical atherosclerosis and duration of illness and also same for peripheral eosinophilia ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). In cardiac function parameters; patients with asthma has lower TAPSE, Mitral E/A ratio and ET ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ) and higher Mitral A' ( $p<0,05$ ),

IRT, ICT (m/sn) and LVMPI than in controls ( $p < 0,01$ ). Other than these; all remaining cardiac functions were similar in both groups ( $p > 0,05$ ). There was a positive correlation between duration of illness and some of cardiac dysfunction parameters including; TAPSE, ( $p < 0,01$ ), Mitral E velocity, Mitral E/A, Mitral E'/A', IRT, ICT and LVMPI (In all variables  $p < 0,05$ ).

Within the asthmatic patients 63,6% were atopic and out of which of 52,4% were polysensitized. We did not find any difference between atopic and nonatopic patients with regard to subclinical atherosclerosis and cardiac dysfunctions.

**CONCLUSION.** We concluded that; newly diagnosed, mild persistent, steroid naive asthmatic children have significant subclinical atherosclerosis and subclinical ventricular dysfunctions even in early stages as compared to healthy controls. Duration of illness is closely associated with the both subclinical atherosclerosis and ventricular dysfunctions and equally important for both. TDI is more superior and sensitive than conventional echocardiography for subclinical changes and can detect early cardiac dysfunctions and atherosclerosis in asthmatic children. It should be noted that subclinical cardiovascular dysfunctions could be present even in newly diagnosed patients with asthma so follow up would be necessary.

**Key Words.** Asthma, Subclinical Atherosclerosis, Subclinical Cardiac Dysfunctions, Tissue Doppler Echocardiography (TDI)

---

# İçindekiler

---

<b>Şekil Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>xi</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM.....	4
2.1.1. Astım Tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji .....	5
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	6
2.1.4. Astım Patogenezi ve Kronik Enflamasyon .....	9
2.1.5. Astım Tanısı.....	18
2.1.6. Astımda ayırıcı tanı .....	21
2.1.7. Astım Tipleri ve Sınıflandırılması.....	21
2.1.8. Astım kontrolü .....	23
2.1.9. Astım Tedavisi.....	24
2.2. ASTIMDA KARDİYOVASKÜLER ETKİLENME .....	28
2.2.1. Astımda Kardiyovasküler Etkilenmenin Patofizyolojisi.....	28
2.2.2. Astım ve Ateroskleroz.....	29
2.2.3. Astım ve Kardiyak Fonksiyonlar .....	31
2.2.3.1. Astımda Kardiyak Etkilenmenin Tanısı .....	36
2.2.3.2. Ekokardiyografi.....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>40</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>59</b>
5.1. TARTIŞMA .....	59
5.2. SONUÇ.....	71
<b>Kaynaklar</b>	<b>72</b>
<b>Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>88</b>

---

## Şekil Listesi

---

2.1:	Astım ve Kronik enflamasyonda epitel mezenkim trofik unitesi (EMTU) .....	11
2.2:	Astım patogeneğinde görev alan enflamasyon hücreleri ve salgıladıkları sitokinler .....	14
2.3:	Makrofaj polarizasyonu ve alerjik astım, .....	15
2.4:	Havayolu Remodelling .....	17
2.5:	Astım progresyonu şeması.....	18
2.6:	Astımlı akciğer ve ateroskleroz oluşumunda görev alan hücreler ....	30
2.7:	Pulmoner vasküler direncin fizyolojik şartlarda solunumla değişimi .....	32
2.8:	Ventriküler interdependans mekanizması.....	33
2.9:	Ekokardiyografik görüntülerde sistolik ve diyastolik dalgalar.....	37
2.10:	Miyokard Performans İndeksi hesaplaması.....	38
4.1:	Hasta ve kontrol grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırılması).....	47
4.2:	Çalışma gruplarında LVMPI parametresinin dağılımı .....	50
4.3:	FEV1/FVC ile MitralE/A korelasyon dağılımı.....	53
4.4:	Astımlı hastalarda atopi sıklığı, tipi ve türünün dağılımı.....	54

---

## Tablo Listesi

---

2.1:	Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri (TTD).....	6
2.2:	Tedavi öncesinde klinik bulgulara göre astım şiddetinin belirlenmesi (> 5 yaş) .....	22
2.3:	Astımda kontrol düzeyleri TTD.....	24
4.1:	Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler .....	45
4.2:	Astımlı hastaların klinik özellikleri, laboratuvar ve Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri.....	46
4.3:	Hasta ve kontrol grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
4.4:	Hasta grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin korelasyon analizi.....	48
4.5:	Konvansiyonel EKO ile Kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	49
4.6:	Doku Doppler (TDI) ile kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	49
4.7:	Konvansiyonel EKO ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi .....	51
4.8:	Doku Doppler Ekokardiyografi ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi .....	51
4.9:	Hastalık süresi ile ilişkili kardiyak fonksiyonların tümü .....	52
4.10:	Konvansiyonel EKO ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin SFT ile korelasyonu .....	52
4.11:	Doku Doppler ile bakılan kardiyak fonksiyon parametrelerinin SFT ile korelasyonu .....	53
4.12:	Kardiyak fonksiyon parametrelerinin SFT ile korelasyonu(tümü) ....	53
4.13:	Hasta grupta atopi durumuna göre laboratuvar ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması.....	55
4.14:	Hasta grupta atopi durumuna göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.....	56

4.15: Atopi tipine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.....	57
4.16: Eşlik eden atopik hastalığa göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması.....	58



AD .....	Atopik Dermatit
AKT.....	Astım Kontrol Testi
API.....	Astım Prediktif İndeksi
CIMT.....	Karotid Arter İntimal Kalınlığı
DPT .....	Deri Prik Testi
EDN.....	Eozinofil Kaynaklı Nörotoksin
EF.....	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO.....	Ekokardiyografi
EMTU .....	Epitel Mezenkim Trofik Unitesi
EPO .....	Eozinofilik Peroksidaz
ET .....	Ejeksiyon Zamanı
FEF25-75 .....	Zorlu Ekspiratuvar Volümün %25-75'i
FEV1 .....	Zorlu Ekspiratuvar Birinci Saniye Hacmi
FRC .....	Fonksiyonel Reziduel Kapasite
FVC .....	Zorlu Vital Kapasite
GINA.....	Global Initiative For Astma
ICT .....	İzovolumetrik Kontraksiyon Zamanı
IFN .....	İnterferon
İKS .....	İnhale Kortikosteroid
IL.....	İnterlökin
IRT.....	İzovolumetrik Gevşeme Zamanı
ISAAC .....	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
İTP.....	İntratorasik Basınç
IVSD.....	İntraventriküler Septal Kalınlık
KF.....	Kısalma Fraksiyonu
KTA .....	Kalp Tepe Atımı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
KVS .....	Kardiyovasküler Sistem
LABA .....	Uzun etkili $\beta$ 2 agonist

LT .....	Lökotrien
LTRA.....	Lökotrien Reseptör Antagonisti
LV .....	Sol Ventrikül
LVIDd .....	Sol Ventrikül Diyastol sonu çap
LVMPI.....	Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi
MBP.....	Major Basık Protein
MCP.....	Major Katyonik Protein
MI .....	Miyokard İnfarktüsü
MIP .....	Makrofaj Enflamasyon Proteini
Mitral E .....	Mitral Kapak Erken Pik Diyastolik Velosite
Mitral A.....	Mitral Kapak Geç pik Diyastolik Velosite
Mitral S.....	Mitral Kapak Sistolik Velosite
Mitral E'.....	Erken Diyastolik Anüler Pik Velosite
Mitral A'.....	Geç Diyastolik Anüler Pik Velosite
Mitral S'.....	Sistolik Anüler Pik Velositesi
NO .....	Nitrik Oksit
ÖDİ.....	Ölçülü Doz İnhaler
PAF.....	Platelet Aktive Edici Faktör
PAH .....	Pulmoner Arter Hipertansiyonu
PEF.....	Zirve Akım Hızı
PGD .....	Prostoglandin
PVR .....	Periferik Vasküler Direnç
PWDD.....	Pulse Wave Doku Doppler
RDD.....	Renkli Doku Doppler
RV .....	Sağ Ventrikül
RVH.....	Sağ Ventrikül Hipertrofisi
SABA .....	Kısa Etkili B2 Agonist
SFT .....	Solunum Fonksiyon Testi
TAPSE .....	Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareket
TDI .....	Doku Doppler Ekokardiyografi



## *Kısaltmalar*

---

TH .....	Yardımcı T Lenfosit
TGF .....	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF .....	Tümör Nekroz Faktör
TSLP .....	Timik Stromal Lenfoprotein
TTD .....	Türk Toraks Derneği
VEL .....	Velosite
VKİ .....	Vücut Kitle İndeksi
V/Q .....	Ventilasyon Perfüzyon Oranı



### GİRİŞ ve AMAÇ

Astım, havayollarında geri dönüşümlü obstrüksiyona neden olan, ataklarla seyreden, öksürük, nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışma hissi gibi şikâyetlere sebep olan, mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri başta olmak üzere birçok hücrenin rol aldığı kronik enflamatuvar akciğer hastalığıdır (1). Sıklığı son yıllarda özellikle gelişmekte olan toplumlarda artmaya devam etmektedir. Multifaktöryel bir hastalık olup patogenezinde kalıtsal faktörlerin görev aldığı, ancak çevresel faktörlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir.

Astım patogenezinde enflamasyonun rolü son derece önemlidir. Bronşlarda düz kas spazmı, mukus sekresyonunda artış, ödem ve enflamasyon gibi temel patolojik değişiklikler dışında, düz kaslarda aşırı hiperplazi gibi kalıcı değişikliklere sebep olmakta, hava yollarında hasar onarım kısır döngüsüne ve remodelling (yapılandırma) sürecine yol açmaktadır. Astımlı hastalarda görülen enflamasyon akciğerlerde sınırlı olmayıp, sistemsel bir kronik enflamasyondur ve hastalığın ilerleyişine katkısı vardır (2).

Sistemik enflamasyonun önemli etkilerinden biri de kardiyovasküler sistem üzerinedir ve çalışmamız astımın bu sistem üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Astım ve kardiyovasküler hastalıklar ortak enflamatuvar patogenezi paylaştığından, astım hastalarında kardiyovasküler risk oranının arttığı öngörülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar astımda koroner arter hastalık riskinin 1,4 kat, kalp yetmezliği riskinin ise 2.14 kat arttığını ve bunun astımda kullanılan ilaçlar dışında, kronik enflamasyon sonucu olduğunu göstermiştir (3). Yine astımlı hastalarda görülen *dinamik hiperenflasyon* nedeniyle kardiyak-solunum fizyodinamikleri arasındaki denge bozulmakta bu da kardiyak fonksiyonları negatif yönde etkilemektedir.

Astımda en erken kardiyolojik etkilenme kronik hipoksi sonucu gelişen sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğudur. Kronik ve tekrarlayıcı hipoksi pulmoner arterlerde hipertansiyona (PAH), sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca ortama salınan mediyatör ve sitokinler pulmoner damarlarda vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Solunum eforunun kritik şekilde artması ve intratorasik basıncın yükselmesi de sağ ventrikül ardyükünde artışa ve PAH gelişimine katkı sağlayan bir diğer faktördür. Bütün bu patofizyolojik değişiklikler kalbin sağ ventrikülünde hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları bozmaktadır. Sağ ventrikülde oluşan disfonksiyon sonuçta sağ atriumda da değişiklikleri getirir. Sağ atrial genişleme ile kalbin elektrofizyolojik ve elektromekanik özellikleri etkilenmiş olur. Sinus bradikardisi, sağ dal bloğu ve sağ aks deviasyonu bu nedenle astımlı çocuklarda nadir değildir.

Astımda görülen kardiyovasküler etkilenme sağ ventrikül ile sınırlı değildir. Kalp çemberlerinin birbiriyle bağlantısı göz önüne getirilirse, astımlı çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarının da bozulduğu öngörülebilir. Bu durum "ventriküler interdependans" prensibi ile açıklanmaktadır.

Astımlı hastalarda kronik enflamasyon ile endotel hücrelerinde hasar olmakta bu da aterosklerozun hızlanması ve arteryel stiffness (sertlik) gelişmesi ile sonuçlanmaktadır (4). Arteryel stiffness'in artması ve distensibilite'nin (gerilime yeteneği) bozulması subklinik ateroskleroz için önemli bir belirteçdir. Arteryel stiffness, aslında vasküler direncin mekanik bir getirisi olarak düşünülebilir ve gelişimi sol ventrikül ardyükü artışına neden olur. Sol ventrikül ardyükü artışı ve ön yükünün azalması, fonksiyonlarını bozarak kardiyak yükü artırmaktadır. Yine arteryel stiffness'daki bozukluğun astımlı çocuklarda zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV1) ölçümü ile ters orantılı olduğu saptanmış, bu da vasküler stiffness'in yaştan bağımsız olarak astımda bozulduğunu göstermiştir (5).

Astımda görülen kronik enflamasyonun kardiyovasküler fonksiyonlara etkisinin bilinmesi ve saptanması önemlidir. Bu amaçla kullandığımız noninvaziv tanı yöntemleri mevcuttur. Astım tanısı tekrarlayan öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve/veya göğüs ağrısı semptomları ile yapılan solunum fonksiyon testinde geri dönüşümlü havayolu darlığının gösterilmesi ile

konulur. Solunum fonksiyon testi (SFT), astım tanısında kullanılan objektif bir belirteçtir. Tüm ulusal ve uluslararası kılavuzlar, altı yaş üstü astımlı hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve izleminde kullanılmasını önerir. SFT, solunum fonksiyon kaybının en iyi göstergesidir ancak vasküler hemodinamik değişiklikler ile kardiyak fonksiyonlar için başka teknikleri kullanmaya ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler etkilenmeyi, henüz semptomlar ortaya çıkmadan önce belirleme günümüz teknolojisinde mümkündür. Bunun için konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) ve Doku doppler ekokardiyografi (TDI) kullanılmaktadır. Konvansiyonel EKO'nun gri-skaldada kaldığı veya normal gördüğü dönemde, TDI patolojik değişkenlik gösteren parametreleri verebilmekte ve bu yüzden konvansiyonel EKO'ya üstünlük sağlamaktadır(6).

Bizim çalışmamızın amacı temel olarak daha önce hiç anti-enflamatuvar tedavi almamış (steroid naif), kliniğimizde yapılan değerlendirmeler sonucunda astım tanısı almış altı yaş üstü çocuklarda subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların özellikle sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesidir. Etkilenen parametreler üzerinden sistemik enflamasyonun kardiyak performans (MPI; miyokard performans indeksi) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İkincil olarak bu kardiyovasküler disfonksiyon gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiş; semptom yaşı, hastalık süresi, atopi/nonatopi varlığı, tipi, eşlik eden atopik hastalık ve SFT parametreleri ile ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

Ateroskleroz belirteci olarak karotid arterden yapılan ölçümler baz alınmıştır ve bu ölçümlerden intimal kalınlık (CIMT), arteriyel stiffness (sertlik), distensibilite (gerilme yeteneği) ve strain (gerginlik) hesaplanmış, yaş ve vücut kitle indeksi uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması yapılmıştır. Varsa farklılıklar, etkilenme derecesi ölçülen parametreler üzerinden belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca hastaların hastalık süresi, kan eozinofili değerleri, lipid profilleri, enflamasyon belirteçleri ve SFT parametreleri gibi verileri de göz önünde bulundurulmuş, kardiyovasküler etkilenme ile ilişkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

---

### GENEL BİLGİLER

---

#### 2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIM

##### 2.1.1. Astım Tanımı

Astım; havayollarında geri dönüşümlü obstrüksiyona neden olan, ataklarla seyreden, öksürük, nefes darlığı, vizing, göğüste sıkışma hissi gibi şikâyetlere sebep olan, mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositleri başta olmak üzere birçok hücrenin görev aldığı, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı, kronik enflamatuvar akciğer hastalığıdır (1). Astımda görülen ve değişken derecede olan havayolu darlığı, spontan veya tedavi ile en azından kısmı geri dönüşümlü olmalıdır. Ancak enflamasyonun uzun süreli veya tekrarlayıcı olması, kalıcı değişikliklere; bronş düz kaslarında ve mukus sekrete eden hücrelerde hipertrofi, hiperplazi, ödem ve anjiogenezise neden olur.

Astım tek bir hastalık olmayıp birçok biyolojik mekanizmanın devreye girdiği bir **sendromdur** ve gelişiminde birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Çevresel risk faktörleri arasında ev tozu akarları, küf, polenler, evcil hayvanlar, hamam böceği gibi allerjenlere karşı atopi varlığı ile solunum yolu viral enfeksiyonları, sigara dumanı ve hava kirleticileri yer almaktadır. Genetik açıdan yatkın bireylerde bu etkenlere maruziyet sonucu oluşan immun yanıt, uzamış patolojik enflamasyona ve solunum yolu dokularında anormal onarıma yol açar.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Dünya üzerinde yaklaşık 300 milyon insanın astımdan etkilendiği düşünülmektedir (7). Bu rakam Türk Toraks Derneği (TTD) rehberine göre Türkiye’de 3,5 milyon kişidir. Her yaşta ortaya çıkabilse de, insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır. Çocuklukta başlayan astım sıklıkla adölesan dönemde remisyona uğrar, ancak mutlak değildir. Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. Puberte öncesinde erkeklerde, kızlara oranla 2 kat daha fazla, ancak puberte sonrasında kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir (8,9). Bu farklılığın sebebi net değildir, ancak doğumda akciğer boyutlarının erkek çocuklarında daha küçük, erişkinlik çaığında ise kızlardan daha büyük olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (10).

Hastalığın prevalansı, ılıman iklimli, ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde en yüksekken, kırsal kesimde ve ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelerde daha düşüktür. Şehirlerde görülen artışın kesin nedeni bilinmemekle beraber prematüre bebeklerin yaşam oranlarının artması, annelerde sigara içme sıklığının artması, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle, astım tanısının daha erken yaşlarda konulabilmesi, bunu açıklayabilir (8). En yüksek prevalansın batılı ülkelerde olması çevresel faktörlerin önemine işaret etmektedir (11).

TTD’ nin astım rehberine göre çocuk ve erişkinlerde yapılan araştırmalarda astım prevalansı %1-18 arasında bulunmuştur (12). Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken, yakın dönemdeki araştırmalar bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir (13,14). Ülkemizde ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) protokolü ile yapılan çok merkezli çocukluk dönemi astım epidemiyolojik araştırması, Türkteş ve arkadaşları (15) tarafından 46.813 çocukta yapılmıştır. Astım prevalansı %14,7 ve “doktor tanılı astım prevalansı” % 0,7 olarak bulunmuştur. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde edilen yüksek prevalans değerleri, çocukluk döneminde hışıltı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım tanısı aldığı gerçeğine dayalıdır.

Astım, tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Hastalık hem ekonomik hem de sosyal hayatı etkilemektedir. Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece tedavi giderleri değil, işgücü kaybı ile astıma bağlı erken ölümler de göz önüne alınmalıdır (16). Astım kontrolünün hasta ve topluma maliyeti yüksek olmakla beraber, astımın tedavi edilmemesinin maliyeti daha yüksektir.

### 2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Astım **multifaktöriyel** bir hastalıktır, genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelirken, astım alevlenmesine yol açan faktörler genellikle çevresel olanlardır. Genler kendi aralarında ve çevresel faktörlerle etkileşerek astım eğilimini artırmaktadırlar (17).

**Tablo 2.1: Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri (TTD)**

Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri
<b>KİŞİSEL ETKENLER</b> Genetik – Atopi, Bronş aşırı duyarlılığı Cinsiyet Obezite
<b>ÇEVRESEL ETKENLER</b> Allerjenler (İç ve Dış ortam) Enfeksiyonlar; özellikle viral etkenler Mesleki duyarlaştırıcılar Sigara (Aktif veya Pasif) Hava kirliliği Diyet

Astımın kalıtsal temeli tam olarak bilinmemekte, ancak patogeneğinde birden çok genin yer aldığı bildirilmektedir. Aile öyküsünün önemi vurgulanmakta; anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %30 iken, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır. Anneleri atopik olan çocuklar ile babaları atopik olan çocuklar karşılaştırıldığında anneleri atopik olanlarda daha fazla allerjik hastalık saptanmıştır (18). Buna karşılık 9-11 yaş grubundaki çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada paternal astımın maternal astıma göre daha önemli olduğu gösterilmiştir (19).

Astımda bazı genlerde *polimorfizm* de saptanmış, tedaviye direnç, hastalığın şiddeti, ağırlaşması ve erken yaşta remodelling(havayolu yapılanması) ile çocuk ve adolesan astımında farklı genlerin asosiye olduğu tespit edilmiştir (20,21). Özellikle ADAM33 geninde polimorfizm'in infantta düşük akciğer fonksiyonlarına ve sonraki zamanda havayolu aşırı duyarlılığına neden olduğu saptanmıştır (22). Ancak bu alanda daha çok araştırma yapılmasına gerek vardır. Şimdilik genetik faktörleri kişisel veya çevresel faktörlerden biri gibi düşünmek doğru olacaktır.

Çocuklarda astımın başlıca sorumlusu %80-85 oranında *alerjenlerdir*. Astıma neden olan alerjenler büyük oranda inhalen alerjenler olup protein veya glikoprotein yapısındadır. Bununla birlikte bazı besin türleri de astıma neden olabilmektedir. Sıcak ve yalıtımlı evlerde yaşama, *Dermatofagoides* ailesinden ev tozu akarları çocuk yaş grubunda astımın en sık sebebinin oluşturmaktadır. Ülkemizde en sık rastlanan akarlar D.Pteronyssinus ve D. Farinae'dir. Ev tozu akarlarının yanı sıra kedi, köpek gibi ev hayvanlarının salgılarındaki alerjenler, hamam böceği alerjenleri ve mantarlar (*Aspergillus*, *Penicillium*) diğer önemli ev içi alerjenleridir. Dış ortam alerjenleri ise polenler ve mantarlardır. (*Alternaria*, *Cladosperium*) Alerjen teması ile duyarlanma arasındaki ilişki; alerjen dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlanmıştır.

Doğruluğu araştırılmakla beraber, *Hijyen hipotezine* göre modern toplumlarda büyüyen çocuklar daha düşük düzeyde enfeksiyona maruz kalmakta, bu da bağışıklık sisteminin Th1 lenfosit fenotipinden Th2'ye doğru kutuplaşmasına neden olmakta ve alerjik hastalık riskini artırmaktadır (23). Diğer bir deyişle, erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini alerjik olmayan yola çevireceği ve astım gibi hastalıklara karşı koruyabileceği ileri sürülmektedir (24). Küçük yaşlardan itibaren, ev tozuna maruz kalan, kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklarda astım riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Bunun zıddı olarak çocuklarda astım atağını başlatan çevresel etkenlerden biri enfeksiyonlar olarak kabul görmüştür. Özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda, astım ataklarının çoğundan viral enfeksiyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyonlar astım ataklarını tetikleemekle birlikte, solunum yolu enfeksiyonu oranının yüksek



olduğu durumlarda astım prevalansının düşük olması, astıma karşı koruyucu olduklarını düşündürmektedir (25). Tüm bu bulgular sonucunda genel kanı *viral solunum yolu enfeksiyonlarının astıma neden olmadığı, ancak astımı olanlarda önemli bir tetikleyici faktör olduğu* yönündedir.

Alerji dışında, nonspesifik çevresel faktörler de astım atağını başlatabilir. Bunlar içerisinde pasif sigara içiminin ayrı bir yeri vardır. Sigara astım için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmalarda annenin sigara içiminin astım riskini arttırdığı yönünde sonuçlar bulunmuştur (26). Bebek daha intrauterin hayatta iken fetal akciğer gelişimi bozulmakta ve astım gelişme riski artmaktadır (27). Sigara içen annelerin çocuklarının ilk bir yılda hışıltılı hastalık geçirme riski 4 kat artmış bulunmuştur (28). Sigara dumanına pasif maruziyet, astımlı hastalarda akciğer fonksiyonlarını bozmakta, semptomları ağırlaştırmakta, acil servise başvuruları ve atak sayılarını artırmakta ve astım kontrolünü zorlaştırmaktadır.

Hava kirliliği de astım atağını tetikleyebilir. Dış ortamda hava kirliliği hava yolu enflamasyonunu ağreve ederek, astım ciddiyetini artırır (29). İç ortamda ise soba, fırın ve ocaklar, gaz ve kerozen yakan ısıtıcılar, mobilyalardan kaynaklanan kirleticiler vardır.

Fiziksel egzersiz de astım için tetikleyici bir risk faktör sayılmaktadır. Egzersizi takiben gelişen havayolu obstruksiyonu patolojisinde; efor ile bronş epitelinden su kaybının olması, perisilier sıvı osmolaritesi, pH ve ısısının değişmesi ve bu nedenle havayollarının kuruması yer almaktadır. Havayollarında oluşan hiperozmolarite medyatör salınımına ve bronkokonstrüksiyona neden olur (30).

Obezite bir diğer önemli ekstratorasik faktördür. Obez astımlı hastaların kilo vermesi; alevlenmeleri azaltır ve akciğer fonksiyonlarını düzeltir. Obezitenin genetik, gelişimsel, hormonal, nörojenik etkilerinin yanında, akciğer mekanikleri üzerine etkileri ile astım gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, adipositlerden çeşitli pro-enflamatuar sitokinlerin ve medyatörlerin salınması obez kişilerde sistemik enflamatuvar durumu açıklamaktadır (31).

Çeşitli farmakolojik uyaranlar da astıma neden olmaktadır. Aspirin, sülfatlayan ajanlar, indometazin, fenoprofen, ibuprofen ve mefenamik asit bunlardan bilinenlerdir.

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü araştırılmış, inek sütü veya soya proteininden elde edilen mamalarla beslenen çocuklarda daha yüksek oranda hışıltı ortaya çıktığı bulunmuştur (32). Düşük antioksidan alımı, artmış margarin kullanımı, çinko, vitamin E, vitamin C ve magnezyum içeren besinlerden fakir beslenme ile sodyum ve omega-6 yağlarca zengin diyet alımının astım ve atopik hastalıklarda artışa katkı sağladığı gösterilmiştir (33,34).

Anne yaşı, doğum ağırlığı ve gestasyon haftası gibi faktörlerin astım gelişimiyle ilişkisi araştırılmış; genç annelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlıklı ve preterm bebeklerde astım riskinin arttığı gösterilmiştir. Yine polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış bulunmuştur.

#### **2.1.4. Astım Patogenezi ve Kronik Enflamasyon**

Öncelikle belirtmek gerekir ki astım, kompleks ve çok yönlü bir patogeneze sahiptir. Hücre, doku ve organ seviyesinde birçok faktör patogeneze katılmaktadır. Etiyolojide bahsedilen genetik ve çevresel faktörlere ek olarak, yaşam tarzı ve diğer ko-morbiditelerin varlığı süreci karışık ve heterojen hale getirmektedir. Her birinin hastalığa katkısı farklı derecede olabilmekte, zamana ve maruziyete bağlı değişmekte, aynı klinik özelliklere sahip hastalar dahi hastalığın değişken patolojik izlerine sahip olabilmektedirler. Bu da hastalığı daha da komplike hale getirmektedir.

Astımlı hastalarda altta yatan esas mekanizma, çevresel alerjenlere karşı oluşan enflamatuvar yanıtın regülasyonunun sağlanamamasıdır ve temelde üç ana patolojik prensip vardır:

- 1) Epitel hasarı ve Havayolu inflamasyonu:
  - a) Alerjene özgü IgE antikörlerinin üretimi (*atopi*)
  - b) Th1 (yardımcı T hücre) veya Th2 yönünde yanıt
- 2) Havayolu aşırı duyarlılığı (hiper-reaktivitesi)

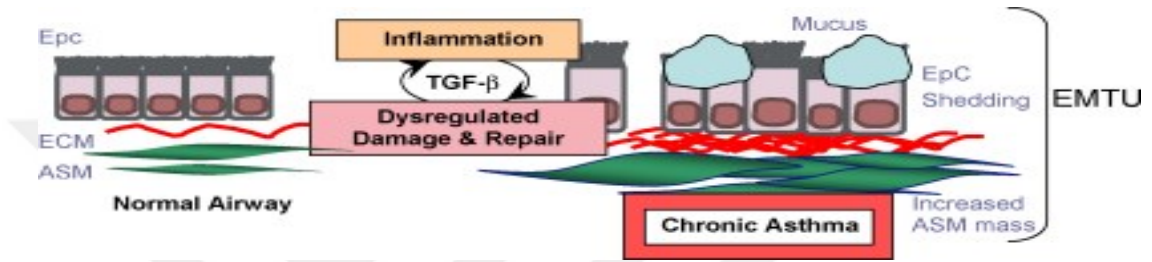
3) Havayolu remodelling (yapılandırma) mekanizması

Genelde -kural olmamakla birlikte- astım *atopi* ile ilişkilidir. Astımlı hastalarda atopi oranı %60 oranında bulunmuştur (35). Bununla beraber alerjik maruziyetin azaltılması ile astım tedavisinin sağlanamaması, tek başına patogenezin atopiye bağlanamayacağını göstermektedir. Yine belirtmek gerekir ki astım semptomları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Bazı hastalar erken çocukluk döneminde bulgu verirken, bazıları ise geç adolesan döneminde bulgu vermeye başlayabilir. Başlangıç zamanı ne olursa olsun astımlı hastalar bazen relaps, bazen de hafifleme periyotları arasında hayatlarını geçirirler. Diğer taraftan astım hafif, orta ve ağır olabilir ve her ağır astım hafif formdan progrese olmak zorunda değildir. Bu kadar klinik değişkenliği olan hastalık için sadece intrinsik mekanizmaların suçlanması yanlış olur, *astım intrinsik ve ekstrinsik birçok faktörün etkileşimi* sonucu gelişmekte ve progrese olmaktadır.

Genel olarak astım patogenezinde temel iki patofizyolojik özellik vardır. Bunlardan birincisi epitel hasarı, ikincisi ise hava yolu enflamasyonudur. Astımın klinik bulguları değişken olsa da hava yolu enflamasyonu tipik ve sürekli. Ayrıca hava yollarında enflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu "remodelling" olarak adlandırılan yapısal değişiklikler de olmaktadır. Bu değişikliklerin bir kısmı geri dönüşümsüz havayolu darlığı ile sonuçlanmaktadır.

**Epitel Hasarı:** Astımlı hastalarda solunum epiteli, enflamasyon yanıtında merkezi rol almayıp, bariyer ve gaz transferi için medya fonksiyonu görür. Ancak solunum epiteli doğal imunitenin çekirdek parçası olduğundan, alerjenle karşılaştığında immun sistemin diğer kollarını aktive edecek medyatörleri sağlama kapasitesine sahiptir. Birçok alerjen veya uyaran doğal imunitenin atağa geçmesine, epitel hücrelerinde enflamasyon yanıtına ve epitel mezenkim trofik unit(EMTU) aktivasyonuna yani mezenkimde kontrolsüz enflamasyona neden olur (Şekil 1). Bu uyaran bir mikrobun glikoprotein komponenti olabilir, yine hava kirleticiler ve oksidanlar da hücre hasarına neden olmaktadır. Alerjenlerde bulunan proteazlar ise reseptör aktivasyonu ile havayolu epitel fonksiyonlarını modüle eder, lökosit aktivasyonuna ve alerjik yanıtı neden olurlar (36). Atopi ve alerji yokluğunda da epitel hasarı olabilmektedir.

Solunum yolu epitelinde yapısal ve fonksiyonel defektin kendisi de, inhale edilen materyallere anormal yanıtın nedenidir. Çünkü hasarlı havayolu epiteli ile altındaki yapı olan EMTU ve immun hücreler arasındaki sinyalleşme anormal olmaktadır. Alerjik sensitizasyona, enflamasyonun persiste olmasına ve astımın alevlenmesine neden olan ana sebep budur. Yine inhale edilen ilaçların başarısızlığından ve reverzibilitenin olmamasından da bu epitel hasarı ve sonrasında gelişen remodelling sorumlu tutulmaktadır.



**Şekil 2.1: Astım ve Kronik enflamasyonda epitel mezankim trofik unitesi (EMTU), Jenna R.Murdoch, Clare M. Lyold. Chronic inflammation and Asthma–Airway modelling, Mutation Research 2010**

Epitel duvarındaki değişiklikler integritenin ve dolayısıyla siliyer aktivitenin bozulması ile sonuçlanır. Bu durum akciğer fonksiyonlarının yetersizliğine ve havayollarının bakteri ile kolonizasyonuna neden olur. Balgam kleransında azalma, mukus tıkaçlarının oluşumu ile astım şiddeti ve alevlenmesine katkı sağlanmış olur. Epitel hasarı bu bakımdan çok önemlidir, bariyerin bozulması inhale alerjen veya patojenlerle daha çok maruziyet olması ve enflamatuvar kaskadın tetiklenmesi demektir.

**Havayolu Enflamasyonu:** Atopiden bağımsız olarak hem alerjik, hem nonalerjik astımda havayolu enflamasyonu mevcuttur ve bu enflamasyonda birçok hücre “orquestra” halinde görev yapmaktadır. Her ne kadar astımda primer rol *mast* hücreleri tarafından sağlansa da, eozinofiller, T lenfositleri, dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, epitel, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolu sinirleri de rol alan diğer hücrelerdir (37). Astımla ilişkili çok sayıda medyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık enflamasyonu yönettikleri bilinmektedir. Bunlar; Lenfokinler, pro-enflamatuvar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve ökasinoidler(lipid medaytörler)’dir. Astım

patogenezinde rol alan bu anahtar medyatörler; epitel hasarı, bronkospazm, havayollarında aşırı reaktivite ve lokosit infiltrasyonuna neden olarak enflamasyon döngüsüne ve bu döngünün kronikleşmesine sebep olurlar (38).

Astımda görev alan ana enflamasyon hücreleri ve görevleri aşağıda belirtilmiştir.

**Mast Hücreleri:** Normal akciğerde mast hücreleri neredeyse yoktur ancak alerjik astımlı hastaların akciğerlerinde birikmektedirler. Mast hücreleri yeterli düzeyde antijen ile karşılaşıldığında, dakikalar içinde başlayan erken alerjik yanıtın ortaya çıkmasına sebep olurlar. Mast hücreleri- IgE ve antijen çapraz reaksiyona girdiğinde mast hücre aktivasyonu sonucu histamin, lökotrien(LT), Prostaglandin D-2(PgD2), Tromboksan B2 ve Platelet Aktive edici Faktör(PAF) gibi güçlü medyatörlerin salınımı gerçekleşir. Bu medyatörler havayolunda bulunan düz kasların kasılmasına, ödeme, mukus sekresyonuna ve hava yolu limitasyonuna neden olarak akut astım semptomlarına yol açarlar.

Aslında mast hücreleri devam eden enflamasyona da katkıda bulunur. Sadece akut alerjik yanıtın sorumlu olmayıp, sitokinler (IFN alfa, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16) ve kemokinler (MIP-1-alfa, MIP-1B, MCP) sayesinde mast hücreleri, enflamasyonun devamlılığına ve gecikmiş faz yanıtına sebep olurlar. Bu da havayolu hasarının, darlığının ve reaktivitesinin devamlılığını sağlamaktadır (39). Bununla beraber devam eden histamin salınımı sadece mast hücreleri tarafından sağlanmaz, bazofil gibi diğer histamin üreten hücrelerin de potansiyel histamin kaynağı olduğu bilinmektedir (40).

**Eozinofiller:** Astımda, bronşiyal ağacın mukoza ve submukozalarını infiltre eden majör enflamatuvar hücreler eozinofillerdir. Alerjik astımda hastalığın şiddetini gösterirler. Eozinofilleri patolojik yapan nedenler içerdikleri elemanlardır, granüllerinde güçlü medyatörler taşırlar. Major basic protein(MBP) , eozinofilik katyonik protein(ECP) , eozinofil kaynaklı nörotoksin(EDN) ve eozinofilik peroksidaz(EPO) gibi medyatörleri salgırlar. Bu proteinlerden özellikle MBP direk havayolu hasarını ve hiper-reaktivitesini sağlayan temel elementtir.

Tipik olarak eozinofiller alerjen inhalasyonunu izleyen saatler içinde havayoluna hücum ederler (rekruitman) ve burada 2-4 haftaya kadar persiste kalabilirler (41). Eozinofillerin alana gelişi, aktivasyonu ve maturasyonu IL-5 tarafından sağlanır. Ancak IL-5'e karşı geliştirilen monoklonal antikolarların eozinofil seviyesini havayolunda ve kanda düşürmesine rağmen, astım semptomlarını geriletmediği görülmüş, eozinofillerin astım patogeneğinde önemi de sorgulanmaya başlanmıştır (42). Bununla beraber, birçok çalışmada astımlı hastalarda kanda eozinofili seviyesinin hem tanısal hem prognostik önemi vurgulanmıştır.

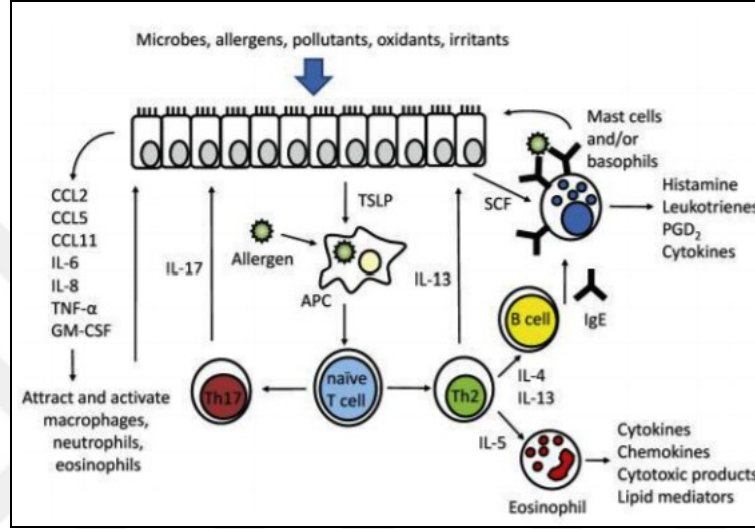
**Nötrofiller:** Son yıllarda yapılan çalışmalarda enfeksiyöz/nonenfeksiyöz astımda ve astım alevlenmesinde havayolunda yüksek miktarda nötrofil saptanması nedeniyle astım patogeneğinde aktif rol aldığı gösterilmiştir. Lipid medyatörlerin salınımı, reaktif O<sub>2</sub>, myeloperoksidaz ve matriks metalloproteinazların bu süreçte görev aldığı belirtilmiştir (43). Hatta antijen provakasyon testlerinde, eozinofillerden çok önce, ilk 6 saat içinde havayollarına katıldığı ve dominant olduğu fark edilmiştir (44).

**Lenfositler:** Lenfositler- özellikle T hücreleri, astım patogeneğinde anahtar rol oynarlar. Th2 hücreleri tarafından salınan sitokinler(IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) sayesinde eozinofil rekruitmanı, aktivasyonu, IgE üretimi, mukus sekresyonu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu(VCAM-1) sağlanmış olur. Ayrıca T hücreleri diğer enflamatuvar hücrelerin up-regulasyonunu sağlayarak enflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur.

Yeni konsepte ve moleküler mekanizmalara göre astımda görülen havayolu enflamasyonu; T2-High ve T2-Low olmak üzere iki tiptir. T2 High eozinofilik enflamasyon; astım spektrumunda dominant enflamasyon şeklidir. Bu hastalarda balgamda eozinofili %80 oranında saptanmış, kan ve dokuda yüksek eozinofil dışında, T2 sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13'de yüksek izlenmiştir (45). Bununla beraber astımlı hastaların çoğunda -belirgin eozinofili saptanmasa dahi- T2-high enflamasyonu mevcuttur. Bunun nedeni eozinofillerin havayolunda bulunan makrofajlar tarafından temizlenmesidir (46).

T2 enflamasyonun merkezinde rol alan eozinofiller birçok kompleks immun mekanizma ile kontrol edilmektedir. Mesela TSLP (Timik stromal

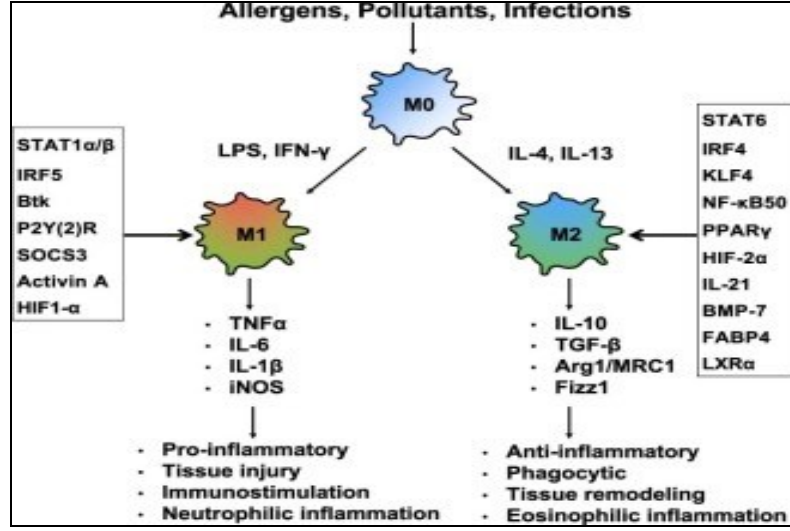
lenfopietin) T2 aracılı enflamasyon için uyarıcı bir moleküldür. Epitelden salınarak direk mast hücrelerini uyarır ve immatur olan dendritik hücreleri matur hale geçirir. Diğer bir enflamasyon tipi olarak T2 Low enflamasyon; Non-eozinofilik T1 ve T17 ilişkili, nötrofilik veya nötrofil olmadan görülen enflamasyon yolağıdır. Bu tip enflamasyon nonatopik, geç başlangıçlı ve inhale steroide yanıtızsız astım ile ilişkilidir (47).



**Şekil 2.2: Astım patogeneğinde görev alan enflamasyon hücreleri ve salgıladıkları sitokinler (Faoud T. Ishmael, The inflammatory response in pathogenesis of asthma, J Am Osteopath, 2011 Nov; 111)**

**Makrofajlar:** İnhale alerjenlere karşı epitel bariyeri ile beraber makrofajlar ilk savunucu hücre grubunu oluştururlar. Fagositozun sağlanmasından sorumlu olan bu hücreler enzim ve sitokin üretiminden sorumludurlar (G-CSF, IL1, IL6, lipid medyatörler, matriks metalloproteinazlar). Ayrıca anti-enflamatuar olan IL-10, IL-12 ve TGF-alfa üretebilirler. Yine makrofajlar da antijen sunan hücrelerdir.

Makrofajlar klasik aktif proinflatuar (M1) ve alternan aktif anti-enflamatuar set (M2) olmak üzere iki tiptirler (Şekil 2.3). *Makrofaj polarizasyonu* denen bu durum havayolu enflamasyon yanıtında önemli rol oynamaktadır. M2 makrofajlarının alerjik astımda, M1 makrofajlarının ise nonalerjik astımda rol aldığı saptanmıştır. Bu polarizasyonuna engel olmak farklı tipteki havayolu enflamasyonu tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak görünmektedir (48).



**Şekil 2.3: Makrofaj polarizasyonu ve alerjik astım**  
(Translational Research Volume 191, January 2018)

**Dendritik Hücreler:** Akciğerde profesyonel antijen sunan hücrelerdir. Antijenleri T hücrelerine sunarak Th2 hücrelerinin gelişimine ve eozinofil maturasyonuna ve IL-4 aracılığı ile IgE üretimine katkı sağlarlar.

**Yapısal Hücreler:** Epitel Hücreleri, düz kas hücreleri ve Fibroblastlar' ın havayolu enflamasyonuna katkıda buldukları, sitokin ve kemokin salgıladıkları bilinmektedir. Özellikle elastin, laminin, fibronectin ve kollajen havayolunda hasara katkıda bulunan elemanlardır (49).

**Havayolu Sinirleri:** Kolinerjik sinirler; havayolundaki refleks tetikleyiciler vasıtasıyla aktive olup enflamatuvar nöropeptidlerin salınımına ve bronkokonstriksiyona neden olurlar.

Yukarıda anlatılan süreç astımda oluşan patolojik değişikliklerin sadece bir özetidir ancak seri, birbirine bağlantılı, kompleks birçok hücre ve immunolojik mekanizma devreye girer, bir orkestra halinde kronik enflamasyonu başlatır ve devam ettirir.

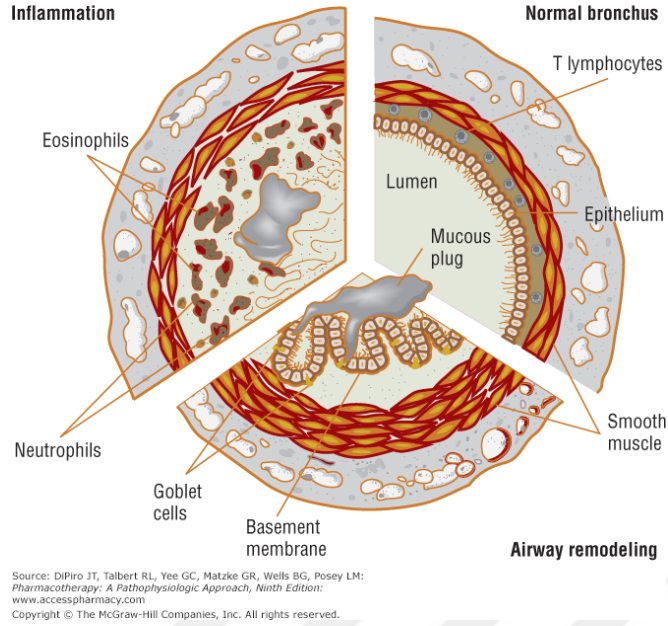
Astımda enflamasyonun doğal bir şekilde çözülmesi için uyarının ortadan kaldırılması, salınan medyatörlerin down regulasyonu, "stop" sinyalinin(endojen anti-enflamatuvar medyatörlerin) kontrolü sağlanması ve apoptotik hücrelerin ortamdan uzaklaştırılması gibi dinamik sürece ihtiyaç vardır (50). *Eferositoz* da denilen bu süreç, akciğerde doku integritesinin tekrar kazanılması açısından önemlidir. Astımda salınan endojen anti-enflamatuvar ajanlar ile devreye giren immun mekanizmalar arasındaki



denge, enflamasyonun nihayeti için gereklidir. Bu dengede bozukluk, gereksiz enflamasyon döngüsü başlatmakla kalmaz, şiddetli kronik enflamasyonun da persiste olmasını sağlar (51). Enflamasyon normalde kendisini sınırlayan bir süreçtir, ancak astımda alerjen ile sürekli uyarılma nedeniyle ve anti-enflamatuvar mekanizmaların disregulasyonu sonucu kronik enflamasyon zemini oluşmaktadır (52).

**Havayolu aşırı duyarlılığı:** Direk veya indirek uyarın (inhale çevre kirlenmeler veya oksidatif stres) sonrası havayolunda artmış veya disfonksiyonel düz kas kontraktilitesine, *havayolu aşırı duyarlılığı* denir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması ile ilgili birkaç hipotez ileri sürülmüş olmasına rağmen tam olarak nedeni bilinmemektedir. Bu hipotezler arasında; hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim veya kontraktilitesine bağlı ortaya çıktığı, bronkokonstriktör madde inhalasyonu sonrası hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması ve normal maksimum kontraksiyon platosunda kayıp, ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı daralması ve enflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelen duyuşal sinirlerin uyarılara aşırı cevap vermesi yer almaktadır (53,54).

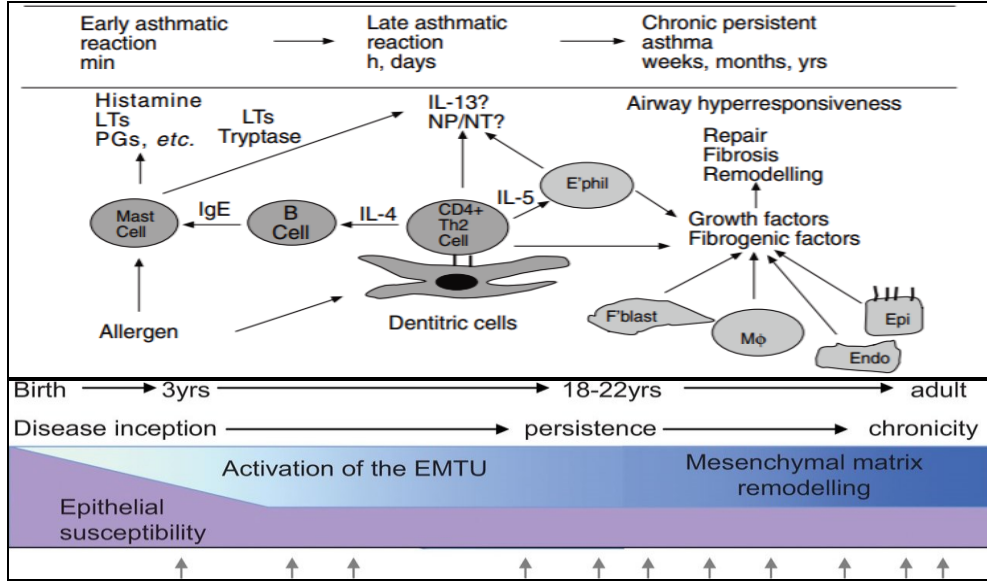
**Havayolu Re-modelling:** Her ne kadar astım geri dönüşümlü havayolu hastalığı olarak tariflense de, hava yollarında düz kas kitlesinde artış, mukoz bez hiperplazisi, angiogenez, basal membran altında fibroz ve kollajen birikimi gibi kalıcı yapısal değişikliklerin tekrar eden uyarılar nedeniyle geliştiğı ve bu değişikliklere "havayolu remodelling" denildiğı bilinmektedir (55). Astımlı hastalarda geri dönüşümün sağlanamamasından ve şiddetinden primer sorumlu mekanizma bu remodelling mekanizmasıdır ve sadece şiddetli astımda değil hafif ve orta şiddette astımda da izlenebilmektedir.



**Şekil 2.4: Havayolu Remodelling**

Havayolu remodelling sürecinin, hastalığın kronikliği ve ciddiyeti ile ilgili olduğu önceki yıllarda düşünülse de, erken yaştaki çocuklarda dahi aynı patolojik değişikliklerin saptanması nedeniyle kronik enflamasyon ve derecesinin havayolu yapılandırılmasına katkısı hakkında şüphe oluşmuştur (56,57). Hastalık şiddeti ile ilgili yapılan çalışmalarda alerjik havayolu enflamasyonunda öne çıkan patogenezin fibronektin ve TGF-B1 salgısı olduğu ve özellikle TGF-B ekspresyonunun hastalık şiddeti ile artış gösterdiği ve subepitel fibroz derecesine katkı sağladığı belirtilmektedir.

Sonuçta astımda, düz kaslarda hipertrofi/ hiperplazi, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, submukozada ödem, bazal membran altında kollajen birikimi, bronş ve bronşiyollerde mukus tıkaçları ve solunum yolu epitelinin dökülmesi görülebilir. Bronş epitelindeki hasar, koruyucu bariyerin kalkmasına ve nöral refleks artışına sebep olur ve hastalarda hafif astımdan kronik persistan astıma kadar değişen şiddette klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Aşağıdaki şekil astımın kronikleşme sürecini özetlemektedir.



Şekil 2.5: Astım progresyonu şeması (M. Humbert)

### 2.1.5. Astım Tanısı

Astım tanısı; öykü, fizik muayene ve tanısal testler üzerinden yapılır. Objektif tanısal bir kriterin olmaması nedeniyle zaman zaman tanısı zor olmakta, özellikle 5 yaş altı hışıltılı çocukta birçok fenotipik varyasyonun olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Astımın izole bir hastalık olmadığı, kompleks fenotiplerin birbiri ile örtüştüğü ve infant döneminde başladığı bilmektedir. Ancak hangi hışıltılı infantın astım geliştireceği bilinmemektedir. Bu yüzden güncel rehberler astımın doğal hikâyesini değiştirmek yerine astım kontrolünün sağlanmasına yöneliktir.

**Öykü:** Astım tanısı koyarken öyküde hastanın hışıltı/vizing atağı, kaç kez olduğu, gece öksürükleri, egzersiz sonrası vizing/öksürük, polenler, ev tozu akarı, hava kirliliği veya soğuk algınlığı ile tetiklenen hışıltı/vizing, astım semptomlarının sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişkenliği ile ailede astım veya atopik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Astımda görülen öksürük nonproduktiftir, persistedir, tekrarlayıcıdır ve genelde hışıltı ile beraberdir.

Öksürükle seyreden astım çocuklarda sıktır ve tipik özelliği öksürüğün özellikle geceleri artıyor olmasıdır. Gündüz yapılan tetkiklerde bronş obstrüksiyonu gösterilemeyebilir. Bu hastalarda solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin veya solunum yollarının aşırı duyarlılığının gösterilmesi, balgamda eozinofil araştırılması gerekir. Eozinofilik bronşitte

de öksürük ve balgamda eozinofil vardır, ancak solunum fonksiyon testleri ve hava yolları aşırı duyarlılığını araştıran testler normaldir.

Fiziksel aktivite astımlıların birçoğunda yakınmaları artıran bir etkendir. En sık ve en şiddetli bulgular kuru ve soğuk hava solurken görülür. Bunların yanında sigara, duman, kokular ve nonspesifik tetikleyicilerle semptomların artması tanıya yardımcı olan belirtilerdir.

**Fizik Muayene:** Astım semptomları zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden fizik inceleme tamamen normal olabilir. Hışıltı en sık saptanan bulgudur ve bronş obstrüksiyonuna işaret eder. Ancak havayolunun tama yakın daralması hışıltının eşlik etmediği nefes darlığına neden olabilir. Astım düşünülen hastaların fizik muayenesinde siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal/suprasternal/subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular dikkatle incelenmelidir. Genellikle bu bulgular ağır atağa işaret eder.

5 yaş altı çocuklarda tekrar eden vizing çok sık saptanan bir bulgudur ve genelde üst solunum yolu enfeksiyonu ve viral enfeksiyonlar (RSV, Rinovirus) sonrası izlenir. Bu bulgunun astımın ilk bulgusu olup olmadığına karar vermek zordur. Vizing ile gelen bir hastada belirtilerin sık tekrarlaması, egzersizle induklenmesi, ağlama ve gülme ile artma, alerjik hastalık öyküsü, viral enfeksiyonların eşlik etmemesi, semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi ve anne babada atopi gibi durumların astım lehine olduğu belirtilmektedir.

**Tanısal Testler ve Belirteçler:** Astım tanısında hiçbir test kesin tanı ifade etmediğinden, kısa etkili B2 agonist (SABA) ve düşük doz inhale kortikosteroid (IKS) verilerek, 2-3 ay hastalığın gerileyip gerilemediğinin izlenmesi, ilaç bırakıldığında semptomların artması, devam edildiğinde belirgin düzelme izlenmesi prensibine dayanarak astım tanısı konulabilir. Küçük çocuklarda spirometrik testler, PEFmetre ölçümleri veya bronş aşırı duyarlılığını gösteren testlerin uygulanması güvenilir sonuçlar vermediğinden, tedaviye verilen yanıt tanıda yararlanılan en önemli kriterdir.

>5 yaş üzeri çocuklar ve genç erişkinlerde dikkatli bir sorgulama ve fizik inceleme eşliğinde solunum fonksiyon testi (spirometre) yapılarak hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi astım tanısını sağlamaktadır.

**Solunum fonksiyon testleri:** Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı, izlemi ve kontrolü hakkında bilgi veren bir testtir. Özellikle hava yollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen dispne algılaması düşük hastalarda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir.

Astım tanısında hikâyenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür. Ancak solunum fonksiyon testleri bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitayı somut olarak göstermekte ve tanıyı doğrulamaktadır. Solunum fonksiyon testlerinin normal olmasının astım tanısını ekarte ettirmeyeceği de gösterilmiştir.

Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümüdür. Reversibilite; FEV1 veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade eder. Kısa etkili inhale B2-agonist (salbutamol 200-400 mg) alımından 10-15 dakika sonra FEV1'de %12 (veya >200 mL) veya PEF'de 60 L/dak (veya bronkodilatör öncesi ölçüme göre %20) artış reversibilitayı gösterir. Değişkenlik/variabilite, bir gün içinde veya günler haftalar ya da aylar içindeki değişimi araştırmak amacıyla PEF kayıtlarının tutulması ile araştırılır. Havayollarında değişen oranlarda obstrüksiyon varlığına işaret ettiğinden astım tanısında oldukça değerli bir kriterdir (58).

**Atopinin araştırılması:** Tanı için büyük değer taşır. Deri prik testi veya alerjen spesifik IgE ölçümü ile tanımlanır. Deri prik testleri kolay uygulanmaları, ucuz olmaları ve yüksek duyarlılığı nedeniyle serum spesifik IgE'ye kıyasla daha üstündürler. Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen alerjik/atopik astımdır. Alerjik rinit ve atopik dermatit sıklıkla astıma eşlik ettiğinden, bu hastalıklar yönünden sorgulama yapmak ve beraberinde alerjik duyarlılığı araştırmak gerekir. Deri prik testleri veya serumda spesifik IgE ölçümlerinin pozitif olması astım veya alerjik hastalık tanısı koydurmaz, çünkü bazı

bireylerin testleri pozitif olmakla beraber alerjik hastalıkları yoktur. Tam tersi atopinin saptanamaması da astım tanısını dışlamaz.

**Akciğer grafisi:** Astım tanısında şüphe varlığında; yapısal anomaliler, kronik enfeksiyonlar, yabancı cisim gibi diğer patolojileri dışlamak amacıyla çekilebilir.

**Diğer Testler:** Solunum yolu enflamasyonunu gösteren testler ve belirteçler de astım tanısında kullanılabilir. Hastadan toplanan balgamda eozinofilik ve nötrofilik enflamasyon veya salınan sitokinler araştırılabilir.

#### **2.1.6. Astımda ayırıcı tanı**

Astımda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar hastanın yaşına göre farklı özellikler taşır. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Büyüme gelişme geriliği olan, kusma bulgusunun eşlik ettiği öksürük, astım tedavisine yanıtızsızlık ve kardiyovasküler bulguların olması gibi durumlarda astım dışı nedenler araştırılmalıdır.

Tekrarlayan hışıltılı çocuklarda ayırıcı tanıda; kronik rinosinüzit, reflü hastalığı, tekrarlayan viral alt solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibroz, bronkopulmoner displazi, tüberküloz, intratorasik havayollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar, yabancı cisim aspirasyonu, primer silier diskinezi, immün yetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları akılda bulundurulmalıdır.

#### **2.1.7. Astım Tipleri ve Sınıflandırılması**

Sınıflandırma, tedavi öncesi klinik bulgulara göre, ilk başvuruda yapılmalıdır. Ancak astımın şiddet derecesi hastalarda sabit ve değişmeyen bir bulgu değildir, bu yüzden aynı hastada farklı zamanlarda farklı nedenlere bağlı olarak değişkenlikler gösterebilir.

Astım sınıflandırması iki gruba ayrılabilir:

1. Klinik bulguların şiddetine göre *astım şiddetinin* sınıflandırılması: Hastalığın intrinsik aktivitesini gösterir, uzun etkili veya kontrol edici ilaç kullanmayan hastalarda ilk başvuru anında yapılmalıdır.

2. Astım kontrolüne göre sınıflandırma: Tedaviye başlanan hastalarda tedaviye devam edilip edilmeyeceği veya tedavi değişikliği ile ilgili kararın alınmasını sağlar. Yani ya “step up” üst basamağa çıkma veya “step down” basamak inme kararı verilir.

Bu iki sınıflamada iki domain göz önünde bulundurulur: Bunlar; risk belirlenmesi ve günlük aktivitede bozulmanın saptanmasıdır. Mesela hastanın sistemik steroide ihtiyacı olması bir risk belirleyicisidir. Günlük aktivitede bozulma ise hem akciğer fonksiyonları üzerinden, hem semptomlar üzerinden tanımlanmaya çalışılır.

Klasik olarak kullandığımız astım sınıflandırmasında, şiddet temel alınarak, semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testleri temel alınmıştır ve *İntermitan*, *Hafif persistan*, *Orta persistan* ve *Ağır persistan* olarak sınıflandırılmıştır.

**Tablo 2.2: Tedavi öncesinde klinik bulgulara göre astım şiddetinin belirlenmesi (> 5 yaş)**

<b>İntermitan</b>	<b>Orta Persistan</b>
Semptomlar <2 kez/hafta Aktivite kısıtlaması yok Steroid gerektiren atak; yılda 0-1 Gece semptomları ≤2 kez/ay Hızlı etkili B2agonist kullanımı haftada ≤2 gün FEV1 veya PEF ≥%80 PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi < %20	Semptomlar her gün Aktivite kısıtlanması; biraz, Yılda >2 steroid gerektiren atak Gece semptomları >1 kez/hafta Günlük kısa etkili inhaler β2-agonist kullanımı FEV1 veya PEF %60-80 arasında PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30
<b>Hafif Persistan</b>	<b>Ağır Persistan</b>
Semptomlar >2 kez/hafta ama <1 kez/gün Aktivitede kısıtlanma hafif derecede Hızlı etkili B2 agonist kullanımı haftada > 2 gün Gece semptomları >2 kez/ay FEV1 veya PEF ≥%80 PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi <%20-30	Semptomlar her gün/gün boyunca Sık alevlenmeler ve Sık gece semptomları Günlük birkaç kez kısa etkili inhaler β2-agonist Günlük aktivitelerde kısıtlanma FEV1 veya PEF ≤%60 PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30

Ancak bu sınıflandırma şekli hastalığa sebebiyet veren ve altta yatan biyolojik mekanizmaları göz ardı eder. Hastalığın kendi kompleksitesi yanında astımlı hastalarda önemli ölçüde *heterojenite* mevcuttur, bu farklılık klinik özellikler ve hastalığın şiddetiyle ilgili olabileceği gibi, daha

ziyade havayolu enflamasyonun paterni ve derecesi ile bağlantılıdır. Son çalışmalar hastalığın semptomlarını, biyokimyasal ve immunolojik özelliklerini histolojik, morfolojik karakterini ve tedaviye yanıtını kapsayacak bir sınıflama yapılması yönündedir.

### **2.1.8. Astım kontrolü**

Öncelikli olarak 'kontrol' farklı şekillerde tanımlansa da genel olarak hastalığın önlendiğini, hatta tedavi edildiğini tanımlanır. Ancak her iki durumda astımda sağlanılabilecek realistik sonuçlar değildir. Bu yüzden astımda kontrol, hastalığın ortaya çıkışının kontrolü yani semptomların kontrolünü tanımlamak için kullanılmaktadır. Diğer bir deyişle kontrollü astım demek, hastanın gece dâhil semptomları yok veya çok hafif demektir. Hastanın günlük aktivitesi(egzersiz dâhil) bozulmuyor, kurtarıcı tedaviye ihtiyacı olmuyor(veya minimal), akciğer fonksiyonları normale yakın izleniyor ve çok nadir alevlenme oluyor ise astım kontrol altında demektir.

İdeal astım kontrolünde akciğerdeki enflamasyon da değerlendirilmelidir. Ancak solunum yollarındaki enflamasyonun belirlenmesinde kullanılan balgamda eozinofil ve endobronşiyal biyopsi gibi yöntemler hem zorlukları, hem de maliyetleri nedeniyle pratikte henüz yer almamaktadırlar. Bu nedenlerle astım kontrol şemasında hedeflenen noktalar hastanın klinik bulgularının ve solunum fonksiyon testlerinin izlemidir.

Astım kontrolünün bilinmesi amacıyla hastalara tedavi kapsamında ve izlemde astım kontrol testi anketleri(AKT) verilmekte ve buna göre kontrolün ne oranla olduğu sınıflandırılmaktadır. Genelde FEV1 ve PEF değerlerinin beklenenin %80 olması iyi kontrol olarak, %60 altında olması ise kötü kontrollü olarak ifade edilmektedir.



**Tablo 2.3: Astımda kontrol düzeyleri TTD**

Özellikler	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Bulgulardan birinin olması yeterli)	Kontrol altında değil
<b>Gündüz Semptomları</b>	Haftada $\leq 2$ kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	Kısmen kontrol altındaki bulgulardan üç veya daha fazlasının varlığı
<b>Aktivitelerin kısıtlanması</b>	Yok	Var	
<b>Gece semptomları ve uyanmaları</b>	Yok	Var	
<b>Kurtarıcı/rahatlatıcı tedavi kullanımı</b>	Haftada $\leq 2$ kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	
<b>Solunum Fonksiyon Testleri (PEF veya FEV1)</b>	Normal	$< \%80$	
<b>Alevlenme</b>	Yok	$\geq 1$ /yıl	Haftada bir

Kötü kontrollü astım var ise inhalasyon tekniği kontrol edilmelidir, hastanın kompliyansı ve çevresel faktörler sorgulanmalıdır. Diğer hastalık durumu ve solunum yolu enfeksiyonu varlığı araştırılmalıdır. Anti enflamatuvar tedavi artırılması da düşünülebilir.

### 2.1.9. Astım Tedavisi

Astım tedavisinin hedefleri arasında normal hayat standartlarının elde edilmesi, semptomların düzeltilmesi, kaliteli uyku düzeni, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması, okul devamlılığı/iyi akademik performans, spor aktivitelerine yeterince katılabilme, akut atakları minimize düşürme, hastaneye yatışların engellenmesi ve ilaç yan etkilerinden korunma vardır.

Astım tedavisi eski, yeni birçok modaliteyi kapsar. Th2 tip hücresel yanıtla bağlı gelişen patogenezi nedeniyle astımda son yıllarda Th2 odaklı selektif tedaviler uygulanmış ancak istenilen sonuçlar elde edilememiş, tedavi bronkodilatör ve steroidlere dayalı olarak devam etmiştir. Yeni yapılan çalışmalarda tariflenen EMTU astım hastalarında tedavi odağını oluşturmaktadır. Ancak bu çalışmaların klinik uygulamaya yansımaları için zamana ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bugün için astımda temel tedavi, havayolu enflamasyonun inhale steroidlerle baskılanması ve bronkokonstriksiyonun bronkodilatörlerle azaltılmasına dayalıdır.

Çocuklardaki tedavi önerileri 5 yaş altı ve üstü olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda, tanı güçlüğü, ilaçların,

verilme yöntemlerinin etkinliği ve güvenliği astım tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocukların tedavisinin en az yılda iki kez değerlendirilmesi gerekmektedir. Astımlı hastaların regüler izlenmesi ile ilgili Martinez ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada akciğer fonksiyonlarındaki kaybın en fazla yaşandığı dönem hayatın ilk 3-5 yaşları olduğu savunulmuştur (59).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, *kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar* olarak sınıflandırılmaktadır.

**Kontrol edici ilaçlar:** Anti-enflamatuvar etkileri sayesinde, astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bunlar: inhale ve sistemik steroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, uzun etkili B2 agonistler(LABA), teofilin, kromonlar ve yavaş salımlı B2 agonistler'dir.

İnhale tedaviler tüm yaşlardaki çocuklarda astım tedavisinin temel taşıdır. Astımlı hastalarda inhalasyon yöntemi seçilirken etkinliği, maliyeti, güvenliği, kullanım kolaylığı ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Ölçülü doz inhalelerin (ÖDİ), kullanımı daha kolay, ilacın akciğere ulaşımı daha fazla, yan etkileri ve maliyeti daha düşük olduğu için nebülizasyon tedavisine tercih edilmelidir. Ancak ağır ataklarda nebülizer kullanımı tercih edilmelidir. İlaç kullanımı sırasında çocuklarda önemli bir konu da ilaç dozlarının pediatrik dozda ayarlanmasıdır. Çocuklar mini adolesan değildirler bu bakımdan en etkin dozda, tolere edilebilir, akciğer fonksiyon ve boyutlarına uygun ve güvenli dozda ilaç tedavisine özen gösterilmelidir. İnhale tedavinin başlıca avantajı düşük sistemik yan etki riski ve ilaçların direk hava yollarına verilmesiyle yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşılmasıdır.

*İnhale steroidler*, en etkili kontrol edici ilaçlardır ve her yaştaki astımda ilk tercih tedavidir. İnhale steroidlerin sürekli veya intermitan kullanılması hastalığın progresyonunu ve şiddetini değiştirmemekte, remisyonu sağlamamakta ancak hastanın semptomlarını kontrol ederek hayat kalitesini düzeltmektedir. İnhale steroidlerle semptomların kontrolü ve solunum fonksiyonlarında düzelme 1-2 haftada sağlanırken, havayolu aşırı duyarlılığının düzelmesi aylar alabilir (60). İnhale steroidler genelde düşük

dozlarda başlanır ancak bazı hastalar astım şiddetine göre 400 mcg gibi yüksek dozlara ihtiyaç duymaktadırlar.

Lökotrien modifiye edici ilaçlardan *lökotrien reseptör antagonistleri(LTRA)* beş yaş üstündeki çocuklarda klinik yarar sağlamaktadır, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhale steroidlerden daha azdır (61). Düşük doz inhale steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda LTRA'nın tedaviye eklenmesi klinik düzelmeyi ve atakların azalmasını sağlamaktadır. 5 yaş altı 4 mg /gün, 6-11 yaşta 5 mg/ gün olarak önerilmektedir.

*Uzun etkili inhaler  $\beta$ 2-agonistler*, beş yaş üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhale steroidle kontrol sağlanamadığında ek tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. Tedavide tek başına kullanılmamalıdır.

*Teofilin*, beş yaşından büyük çocuklarda tek başına ve inhaler steroidlere ek olarak etkilidir. Semptomların kontrolü ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesinde etkilidir Ancak etkinliği düşük doz İKS'den daha azdır ve yan etkileri ile kişiler arasında farklı metabolizmaları nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

**Rahatlatici ilaçlar:** Rahatlatici ilaçlar ise hızlı etki ederek bronkokonstriksiyonu geri döndüren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. *Kısa etkili inhaler  $\beta$ 2-agonistler* en etkili bronkodilatörlerdir ve tüm yaş grubundaki çocuklarda akut astımın tedavisinde tercih edilir. İnhaler yolla alındığında daha düşük dozlarda, daha hızlı şekilde etki ederler. Rahatlatici ilaç kullanımının artması, astım kontrolünde kötüleşme olduğunu gösterir.

*Sistemik steroidler*, orta ve ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini sağlamak ve relapsları engellemektedir.

*Antikolinergik ilaçlar*, kısa etkili kullanılabilen tek antikolinergik inhaler ipratropiyum bromürün, astımlı hastada semptom giderici etkisi inhaler beta2-agonistler kadar güçlü değildir. Akut astım atağında inhaler beta2-agonistle birlikte inhaler ipratropiyum bromürün kullanılması, akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelmeye ve hastaneye yatışta azalma oluşturmaktadır.

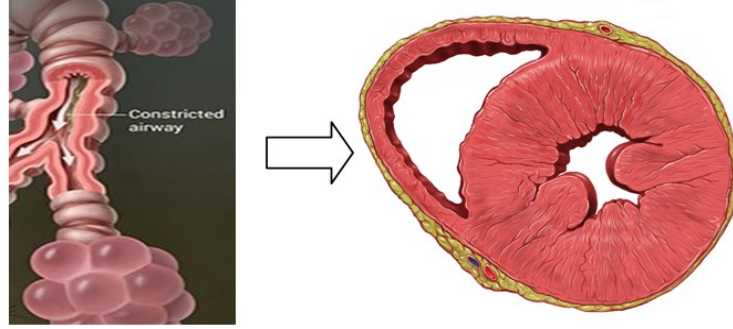
**Basamak Tedavi:** Astım tedavisinde hastaya en uygun tedavi şeklinin başlanması önemlidir. Öncelikle hastanın klinik bulguları ele alınarak astım sınıflaması yapılır, sonra uygun ve kademeli bir tedavi şekli planlanır. Hastalar tedavi başlangıcı sonrası 2-6 hafta süre izlenmelidir. Astım kontrolü araştırılmalı ve gerekiyorsa tedavi düzeltilmesi yapılmalıdır. Astım mevcut tedavi rejimiyle kontrol edilemiyorsa, kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı artırılmalıdır. Kontrol en az üç ay süreyle sağlandığında, tedavi basamaklı olarak azaltılabilir.

Kabaca astım tedavisinde basamak tedavisi şu şekildedir; hafif astımda günlük tedavi gerekmez ancak haftada 2 kez SABA ihtiyacı oluyorsa uzun dönem kontrol ihtiyacı var demektir. Hafif persistan hastada günlük bir tip uzun kontrollü ilaç, inhale kortikosteroid gereklidir. Orta persistan hastada inhale İKS ile beraber başka uzun kontrollü ilaç eklemek gerekebilir. Ağır persistan hastada ise multipl uzun dönem kontrol sağlayan ilaçlar yüksek doz İKS ve oral steroid ihtiyacı olabilir.

Sonuç olarak astımlı hastaların tedavisi iyi bir disipliner yaklaşımın sağlanması ile başarılabilir. Etkatif bir tedavi için, astım planının belirlenmesi ve hastanın bunu sağlaması için motive edilmesi, gerekirse eline yazılı bir planın verilmesi, hastalığın alarm edici bulgularının tanınmasının sağlanması ve disiplinli izlenmesi gerekmektedir. Sistemik etkilenme ve enflamasyonun sınırlanması için iyi bir astım kontrolünün sağlanması şarttır.

## 2.2. ASTIMDA KARDİYOVASKÜLER ETKİLENME

### 2.2.1. Astımda Kardiyovasküler Etkilenmenin Patofizyolojisi



Astımda görülen patofizyolojik değişiklikler havayollarına sınırlı değildir. Patofizyolojik değişikliklerin, enflamatuvar medyatörler aracılığı ile kemik iliğini uyarması sistemik enflamasyonun başladığının göstergesidir. Kemik iliğinden serbestleşen progenitör hücreler havayolunda lokal kalmayıp, uzak sistemik reaksiyonlara neden olmaktadır.

Astımda görülen uzak sistemik reaksiyonlardan biri de *kardiyovasküler sistemin* etkilenmesidir. Yakın zamanlarda astımın farklı organ ve sistemlerdeki etkileri dikkat çekmeye başlamıştır. Astım nedenli ölen adolesan hastalarda kardiyak morfolojik değişikliklerin fark edilmesi (subendokardiyal myoliz ve nekroz), astımda ölüm nedenleri arasında kardiyak disfonksiyonların olduğu dikkatini çekmiştir. Bu lezyonlar genelde astım nedenli tedavi alımına bağlansa da, tedavide kullanılan ilaç etkisi dışında astım atakları episodlarına bağlı olarak geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (62). Mesela bir çalışmada, astımda kardiyovasküler hastalık oranının astım olmayanlara oranla %32 arttığı tespit edilmiştir (63). Epidemiyolojik çalışmalarda adolesan yaş grubu astımda erken ölümlerin koroner arter hastalık ve inme nedenli olduğu sonuçları elde edilmiştir (64). Iribarren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise astımda koroner arter hastalık riskinin 1,4 kat, kalp yetmezliği riskinin ise 2.14 kat arttığı ve bunun kronik enflamasyonun bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Astım ve kardiyovasküler hastalıklar Lipooksijenaz ve LT aktivasyon yolağını paylaşmakta, bu yüzden astım hastalarında kardiyovasküler risk oranı artmaktadır (65).

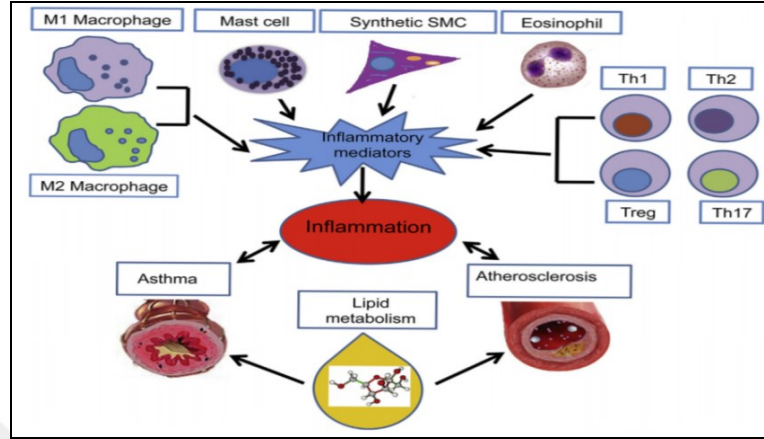
Astımda KVS etkilenmesinin iki ana prensibi vardır. Bunlar:

1. Kronik enflamasyon ile endotel değişikliklerin aterosklerozu hızlandırması
2. Akciğer-Kalp arasındaki fizyolojik dinamiklerin değişerek kardiyak fonksiyonları bozması

### **2.2.2. Astım ve Ateroskleroz**

Ateroskleroz, damar duvarının kronik enflamasyonudur. Astım ve ateroskleroz aynı enflamatuvar hücre aktivitesine sahiptirler ancak astımda havayollarına aterosklerozda ise damar duvarına tipik olarak mast hücre infiltrasyonu mevcuttur. Bunun dışında, lenfosit, makrofaj, eozinofil ve düz kas hücreleri de aktif rol alan hücre gruplarıdır (Şekil 2.6). Makrofajların aterosklerozda merkezi rol aldığı ve okside lipoproteinleri içlerine alarak, aterosklerozun tipik hücresi olan lipit-yüklü-köpük hücrelerinin oluşmasına neden oldukları bilinmektedir. Mast hücreleri ise salgıladıkları proteolitik kimaz ve triptaz gibi enzimler ile köpük hücrelerinin oluşumuna, matriks metalloproteinaz salgısı ile arter duvarında yapılanmaya, histamin ile doku faktörlerinin aktivasyonuna ve trombin oluşumuna, LT salgısı ile damar yatağının permeabilitesini değiştirmek suretiyle enflamasyon hücrelerinin intimada toplanmasına neden olurlar. Dolayısı ile astımlı hastalarda mast hücre aktivasyonunun ateroskleroz riskini artırdığı, tersine mast hücre inhibisyonunun ise ateroskleroz progresyonunu azalttığı belirtilmiştir (66). Diğer enflamatuvar hücre gruplarından eozinofiller, multifonksiyonel lökositler olarak ateroskleroz sürecinde görev almaktadırlar. Yapılan çalışmalarda eozinofillerin koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için önemli belirteç oldukları saptanmış, eozinofilinin kardiyovasküler risk açısından mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (67). Yine lenfositlerin de astım dışında aterosklerozda rolü bulunmaktadır ancak astımda daha çok TH2 yanıtı varken, aterosklerozda TH1 yanıtı baskındır. Her iki hastalıkta da aynı patolojiyi paylaşan, diğer hücre grubu ise düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri havayollarında darlık oluşturmakla beraber damarlarda intimal kalınlaşmaya ve ateroskleroz progresyonuna neden olmaktadır. Sonuçta her iki hastalık da birbirinden bağımsız görünse de aralarında bir ilişki vardır hatta aterosklerozlu

hastalarda anti-astım tedavisinin faydasını gösteren çalışmalar dahi yapılmıştır (68).



**Şekil 2.6: Astımlı akciğer ve ateroskleroz oluşumunda görev alan hücreler**

Astımda iki proinflamatuvar sitokin yükselişinin ateroskleroz ile bağlantısı vardır. Bunlar, IL-6 ve Tümör nekroz faktörünü (TNF)'dür (69). Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda fibrinojen ve TNF elevasyonunun kardiyovasküler risk faktörleri olduğu saptanmıştır (70). Diğer yandan astım ve lipid metabolizması arasındaki ilişkiyi saptayan, 4-12 yaş arası 17,994 çocukta yapılan çalışmada, vücut kitle indeksin'den bağımsız olarak serum trigliserid seviyesi ile astımın korele olduğu saptanmıştır (71). Diğer bir pediatrik çalışmada, aktif astımlı hastalarda serum HDL seviyesinin 40 mg/dl altında olduğu bulunmuş, bu nedenle HDL'nin astım patogenezinde potansiyel bir rolü olabileceği belirtilmiştir (72).

Şu ana kadar yapılmış olan örnek çalışmalar kronik sistemik enflamasyon ve ateroskleroz belirteci olarak arteriyel sertlik ölçümünün kardiyovasküler olaylar ve subklinik ateroskleroz için önemli bir prognostik faktör olduğunu savunmuştur (73,74,75,76). Kronik enflamasyon ile endotel hücrelerinde hasar olmakta bu da aterosklerozun hızlanması ve arteriyel stiffness (sertlik) gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Arteriyel stiffness'in artması ve distensibilitenin bozulması subklinik ateroskleroz için önemli bir belirteçdir. Arteriyel stiffness, aslında vasküler direncin mekanik bir getirisi olarak düşünülebilir ve gelişimi sol ventrikül ardyükü artışına neden olur. Yine arteriyel stiffness'daki bozukluğun astımlı çocuklarda zorlu ekspiratuar birinci saniye hacmi (FEV1) ölçümü ile ters orantılı olduğu saptanmış, bu

da vasküler stiffness'in yaş artışından bağımsız olarak astımda bozulduğunu ve astım derecesine göre şiddetlendiğini göstermiştir. Diğer bir çalışmada, düşük FEV1 ölçümü ile sistemik enflamasyon belirteçlerinin ters orantılı olduğu görülmüş, FEV1 düşüklüğü ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite için risk faktörü olarak bulunmuştur (77).

### **2.2.3. Astım ve Kardiyak Fonksiyonlar**

Astımda kronik enflamasyon dışında kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olan başka patolojik mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalara geçmeden önce solunum-dolaşım sistemi arasındaki normal fizyodinamiklerin belirtilmesi gerekmektedir.

**Normal Solunum-Kalp Kordinasyonu:** Normal şartlar altında akciğer volumünde ve intratorasik basınçta olan değişiklikler kalp çemberlerini etkilemekte, ancak bu geçici değişiklikler hemodinamiyi bozmamaktadır. İntratorasik basınçtaki (İTP) değişiklikler, sağda preload(önyük), solda ise afterload'u(ardyük) daha fazla etkilerken, akciğer volumündeki değişiklikler (alveolar damarlarda kalibrasyonu etkilediğinden) sağ ventrikül ardyükünü daha çok etkilemektedir. *Astımda her iki parametre de bu fizyodinamiklerdeki dengenin kaybolmasından dolayı bozulmaktadır (78,79).*

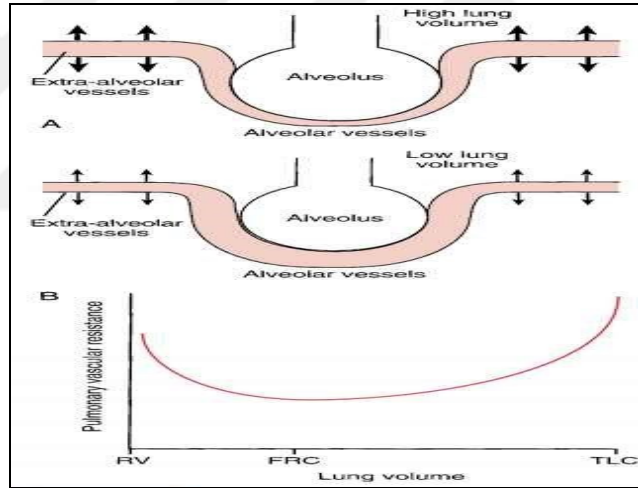
Fizyolojik şartlarda, venöz dönüş= (ortalama sistolik basınç) - (sağ atrial basınç)' na eşittir ve intratorasik/ekstratorasik venöz basıncı ile orantılı olarak değişir. İntra ve ekstratorasik venöz basıncı her bir solukta değişmektedir.

*İnspiryum esnasında* intraplevral basınç daha negatif olduğundan transpulmoner basınç artar, İTP azalır. Negatif İTP'da intratorasik venlerin kalibrasyonu artar, sağ atrial önyük arttığından sağ atriuma venöz dönüş artmış olur. Bu bir nevi kanın sağ atriuma pompalanmasıdır ve bu yüzden bu mekanizmaya *respiratuvar pompa* da denir. Hipovolemik hastada dahi respiratuvar pompanın kardiyak debiyi sağlayacak güce sahip olduğu kanıtlanmıştır (80). Ancak sağ atrium basıncı yeterli düzeye ulaştığında, basınç gradyanı oluşmadığından venöz dönüş sınırlanmış olur. Sağ atriumdan sağ ventriküle gelen kan, düşük direncin olduğu pulmoner damarlara, yani akciğerlere ulaşır. Akciğerden sol atriuma akımı sağlayan ise, pulmoner arter basıncı (10-12mmHg), pulmoner vasküler direnç ve sol



atrium basınç gradyanıdır. Pulmoner vasküler direnç aslında sağ ventrikülün ardyükü'dür ve sol ventrikül dolumu, önyükü ve hatta ardyükü için bir determinandır. Dolayısı ile pulmoner damar direncinin değişmesi her iki ventrikülü de etkilemektedir. Diğer taraftan pulmoner dolaşım tamamen intratorasik olduğundan intratorasik basınç değişiklikleri hem sağ hem sol ventrikülü etkiler.

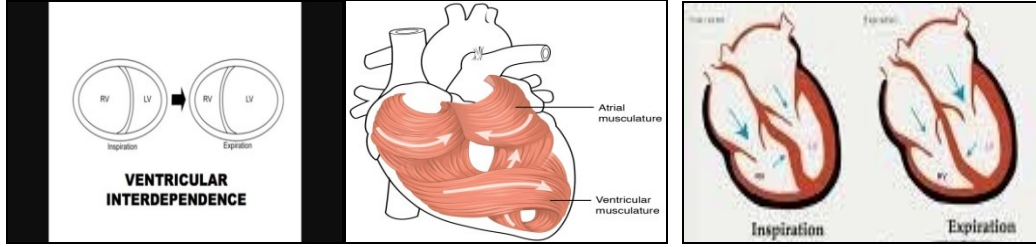
Solunum fiziolojisinin pulmoner vasküler direnç üzerine etkisi, intra ve ekstralveoler damarları etkileyen faktörler üzerindedir. İnspiryum fazında akciğer volümü arttığında ekstraalveolar damarlarda kalibrasyon artışı olur. Bu da pulmoner vasküler direnci azaltır, sağ ventrikül ardyükü azalır. Ancak akciğer aşırı distansiyon/hiperinflasyon olursa (FRC arttığında) tam tersi pulmoner direnç artar ve sağ ventrikül ardyükü inspiyumda artar. Astımda olan tam olarak budur.



**Şekil 2.7: Pulmoner vasküler direncin fizyolojik şartlarda solunumla değişimi**

Akciğer volümü ve intratorasik basınçtan normal şartlarda sağ ventrikülün(RV) nasıl etkilendiğini yukarıda açıklanmıştır. Sol ventrikül(LV) etkilenmesi ise diğer bir prensiple açıklanır, 'ventiküler interdependance' (81). Ventiküler interdependans, bir ventriküldeki kontraksiyon ve hacim değişikliklerinin geometrik olarak diğer ventrikül fonksiyonlarını etkileme prensibidir. Bu prensip, her iki ventrikülü çeviren ortak spiral musküler kasların olması, aynı septumu paylaşmaları, perikardiyum tarafından

çevrenmeleri, RV atım hacminin LV atım hacmi ile doğru orantılı olması gibi nedenlere bağlanır.



**Şekil 2.8: Ventriküler interdependans mekanizması**

Dolayısıyla sağ ventrikül hacmindeki artış, septumu iterek sol ventrikül kompliyansını ve dolumunu azaltır. Sol ventrikül diyastolü bozulur. Bu yüzden LV atım hacmi bir miktar azalır. İspiryumda kan basıncının düşmesi bunun bir yansımasıdır. Pulsus paradoksus ise bu fizyolojik durumun astımlı hastalarda 10-12 mmHg üzerinde olmasıdır ve astımın şiddeti ile doğru orantılıdır, pulsus paradoksusun olmaması solunum arestinin gelişebileceğini ve ventilasyon kaslarının yorulduğunun habercisidir.

Özetle, fizyolojik şartlarda kalbin solunum ile ilişkisi şu şekildedir: İspiryum → negatif intratorasik basınç → İTP'nin azalması → periferden kanın sağ atriüma yönelmesi (Respiratuar pompa) → venöz return artışı ile RV dolumu → septum itmesi → LV dolum azalması → LV sistolünün ve atım hacminin bir miktar azalması gözlenir. LV atım hacminin azalmasına neden olan bir başka sebep daha vardır, o da inspiryumda pulmoner kanlanmanın artışı ile sol atriüma gelen kanın azalması ve LV atım hacminin düşmesidir. Bütün bu dinamik değişiklikler normal şartlarda tolere edilebilir bir dengededir.

Astım gibi intratorasik basıncın arttığı ve hava hapsinin olduğu durumda ise sonuç kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulması ve *biventriküler yetmezliktir*.

**Astımın kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri:** Astım krizinde fonksiyonel rezidüel kapasite(FRC), total akciğer kapasitesi ve rezidü hacmi artar. Havayolu darlığı ve kısa ekspiryum zamanı nedeniyle gelişen bu artışlar gaz değişimini düzeltme açısından fayda sağlamaktadır. Bununla

beraber solunumun mekanik ve elastik işyükü artmış olduğundan *dinamik hiperinflasyonun* akciğer dinamikleri üzerinde negatif etkisi vardır. Ölü boşlukları artırır, tidal hacmin yüksek basınçlı ve hacimli solunuma dönüşmesini sağlar. Ayrıca diyafram kasının düzleşmesi mekanik güç kaybına sebep olmaktadır. Bütün bu istenmeyen etkiler kardiyovasküler sistem fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır.

Astım atağı esnasında kardiyopulmoner fonksiyonlarda bozulma, hava yolu akımının bozulması ve solunum iş yükü artışı ile başlar. V/Q oranı bozulur, hipoksemi ve hiperkapni gelişir. İntratorasik basıncın değişmesi, pulmoner vasküler direncin artmasına ve RV sistolik yüküne neden olur (82). Dolayısı ile astımda *en erken kardiyolojik etkilenme kronik hipoksi sonucu gelişen sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğudur.*

Kronik rekürren hipoksi, hiperinflasyon ve polisitemi ile beraber lokal ve sistemik enflamasyon → Pulmoner vasküler damarlarda muskulinizasyon ve endotel disfonksiyonuna neden olur → Geri dönüşümsüz vasküler hasara, vazokonstriksiyona (IL-6, IL-8, TNF gibi sitokinler sayesinde) ikincil periferik vasküler rezistans (PVR) artar → Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon → sağ ventrikül hipertrofi ve dilatasyonuna neden olur. Bunu RV ardyükü artışı izler. Solunum eforunun kritik şekilde artması ve intratorasik basıncın yükselmesi de sağ ventrikül ardyükü artışına ve PAH gelişimine katkı sağlayan faktörlerdir. Bütün bu patofizyolojik değişiklikler kalbin sağ ventrikülünde hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları bozar (83). PVR artışı ile RV basıncının artması, RV koroner perfüzyonunun azalmasına ve RV iskemisine de neden olur, bu da RV atım hacmi azalmasına katkı sağlayan diğer bir faktördür.

Sağ ventrikülde oluşan disfonksiyon sonuçta sağ atriumda da değişiklikleri getirir. Sağ atrial genişleme ile kalbin elektrofizyolojik ve elektromekanik özellikleri etkilenmiş olur. Sinus bradikardisi, sağ dal bloğu ve sağ aks deviasyonu ve sağ ventriküler hipertrofi bulguları bu nedenle astımlı çocuklarda nadir değildir (84).

Astımda görülen kardiyovasküler etkilenme sağ ventrikül ile sınırlı değildir. Kalp çemberlerinin birbiriyle bağlantısı nedeniyle, sol ventrikül diyastolik fonksiyonları da bozulmaktadır. Astımlı hastalarda akciğerin

hiperinflasyonu ve negatif İTP, direk olarak LV transmural basıncın artışına ve LV duvarının ogmentasyonuna, indirek olarak da ventriküler interdependans prensibine dayanarak RV disfonkiyonu üzerinden LV disfonksiyonuna neden olmaktadır (85). Yani dinamik hiperinflasyon ile inspiryumda sistemik venöz dönüş arttığından, RV artmış dolumu, interventriküler septumu iterek LV diyastolik fonksiyon bozukluğuna sebebiyet vermektedir. Ayrıca astımlı hastalarda havayolu aşırı duyarlılığı, miyokard hücrelerinin kompanse edici hipertrofisi için tetikleyici bir faktördür. Bu da LV duvar kalınlığını artırır. LV kitlesinde artış diyastolik disfonksiyonla sonuçlanmaktadır (86). Astımlı hastalarda inspiryum esnasında oluşan büyük İTP, LV ardyükünü artırarak sistolik fonksiyonları da bozmaktadır. Dolayısı ile LV'ün her iki fonksiyonu astımda bozulmuş olur. Normalde inspiryumda LV atım hacmi rölatif olarak azalırken, astımda daha da düşmekte, Pulsus paradoksus denilen ve inspiryumda sistolik kan basıncının beklenilenden daha fazla düşmesi durumuna neden olmaktadır.

Astımlı hastalarda hipertansiyon gözlenmesi ile ilgili tam mekanizma bilinmese de aralarındaki ilişki biyolojik olarak şöyle açıklanmaktadır. Birincil olarak vaskular biyoloji kapsamında enflamasyon ile hipertansiyon bağlantılıdır. İkincil olarak trofik faktörlerin aktivasyonu ve LV hipertrofisi, hem astım hem de hipertansiyon tarafından sinergistik şekilde indüklenebilir. Bunun nedeni sempatik sinir sistemin ve dolayısı ile renin angiotensin sistemin aktive olmasındandır. Astımda tetiklenen tüm bu değişiklikler otonomik ve humoral mekanizmaların devreye girmesi ve mekanik etkiler ile birlikte kalbin bulunduğu fosada baskılanması nedeniyle olmaktadır. Hipertansif ve akut astımlı hastada artmış Anjiotensin II ve Aldesteron miyokard hücre büyümesi ve miyokard fibrozisine neden olmaktadır (87). Diğer yandan astımlı hastalar fiziksel olarak inaktif, obez, hipertansiv ve diyabete yatkın olabilmektedir, bunlar da LV hipertorfisine ve kardiyovasküler morbiditeye katkıda bulunur (88). Obezite kronik enflamasyon dışında göğüs lateral duvar kompliyansını bozarak pleval basınçta önemli değişiklikler yapar, bu da kardiyak fonksiyonları etkilemektedir.

Astımda kullanılan ilaçların da LV fonksiyonları üzerinde yan etkisi olduğu bilinmektedir ancak konumuz tedavi yan etkilerinden daha çok, astımın kendi patofizyolojisine odaklanmıştır.

### **2.2.3.1. Astımda Kardiyak Etkilenmenin Tanısı**

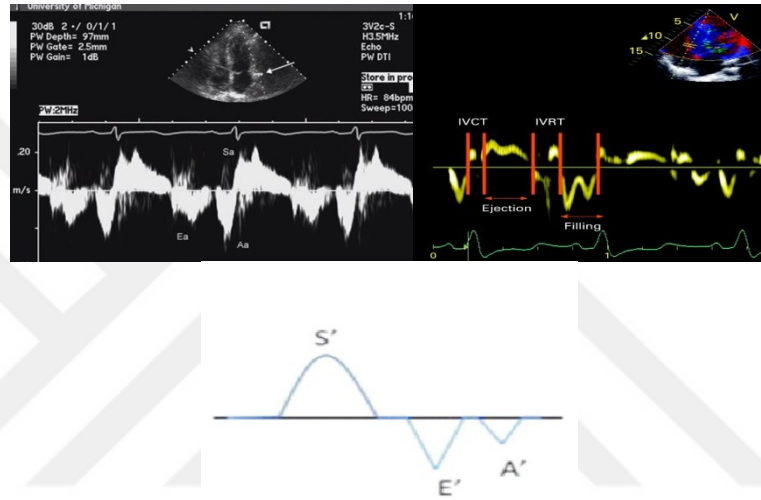
Astım patogeneğinde açıklanan bu kardiyovasküler etkilenmelerin klinikte önceden tanınması, Ekokardiyografi yöntemiyle, belirli parametreler üzerinden çeşitli ölçümlere dayanarak yapılmaktadır. Günümüz teknolojisinde bu, Konvansiyonel EKO ve Doku Doppler Ekokardiyografi (TDI) yöntemleri ile sağlanmaktadır.

### **2.2.3.2. Ekokardiyografi**

Kalbin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini göstermeye yarayan noninvazif bir yöntemdir. TDI ise miyokardiyal hızları analiz ederek, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirir. Konvansiyonel Doppler kan akımı için dizayn edilmişken, doku Doppler düşük miyokardiyal hızları dahi anlamlı olarak ölçebilmektedir. Konvansiyonel doppler'de doku hareketlerinden yansıyan sinyaller *artefakt* olarak kabul edilmekte ve filtre edilmektedir, dolayısıyla kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden akım hızları analiz edilebilmektedir. TDI tekniğinde ise bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek, yüksek amplitüd ve düşük hızlı miyokardiyal hareketler ölçülebilmekte, buda subklinik sistolik ve erken diyastolik disfonksiyonları göstermeye olanak sağlamaktadır (89). Nitekim astım gibi miyokardial etkilenme ile ventriküler fonksiyon bozukluğu gösteren hastalıklarda, TDI ile sistolik/diyastolik fonksiyonların belirlenmesi mümkün olmaktadır. Bu fonksiyonların incelenmesinde bakılan parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Bu amaçla mitral kapak lateral anulüs'ten yapılan ölçümler sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi vermekte, triküspit kapak lateral anulüsten elde edilen hızlar ise sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır.

Temelde aynı prensip olmasına rağmen TDI tekniği iki boyutlu Renkli doku Doppler (RDD) ve Pulsed wave doku Doppler (PWDD) olmak üzere iki ayrı

kategoride incelenir. Pulsed wave doku Doppler (PWDD)'de sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılmakta, böylelikle sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilmektedir. Pulsed wave doku Doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir, bunlar izovolümik kontraksiyon(ICT) fazında ve ejeksiyon fazında(ET) oluşan dalgalardır. Diyastolde ise üç dalga kaydedilir, izolümetrik relaksasyon(IRT), erken diyastolik(E) ve geç diyastolik(A) dalgalardır.

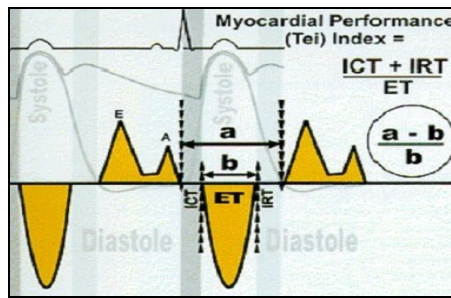


**Şekil 2.9: Ekokardiyografik görüntülerde sistolik ve diyastolik dalgalar**

Transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan ölçümlerin bir takım belirleyicileri mevcuttur. Bunlar sol ventrikül relaksasyon hızı, önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olmaktan çıkar. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri, bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında doluş paterninin *yalancı normalizasyonu* ile sonuçlanır. Dolayısı ile E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirmektedir. PW doku Doppler ekokardiyografinin bu tür kısıtlamaları yoktur.

Doku doppler trasesinde ise esas olarak bir pozitif S' ve iki negatif E' ve A' olmak üzere diyastolik dalgalar görülür. S' süresi ejeksiyon zamanı (ET), S' dalgasının bitiminden E' dalgasının başlangıcına kadar olan süre izovolümetrik relaksasyon zamanı, A' dalgasının bitiminden S' dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik kontraksiyon zamanıdır. Erken diyastolik anülüs velosite (E'), geç diyastolik mitral anülüs velosite (A') E'/A' ve E/E' oranı diyastolik fonksiyon değerlendirilmesine imkân sağlayan önemli parametrelerdir. Yine E' hızının, erken diyastolde sol ventrikül basıncı azalma hızı ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da E' hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelmektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden önemli ölçüde düşük bulunmuştur (90).

İlk kez Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanan global performans indeksi (MPI) ventrikülün hem sistolik hemde diyastolik fonksiyonunu gösteren bir diğer önemli parametredir. İndeks, izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile elde edilir. Normal değeri sol ventrikül için  $0,39 \pm 0,05$  iken sağ ventrikül için  $0,3 \pm 0,04$  olarak bildirilmektedir (91). Tei indeksinin avantajları, hem sağ hem de sol ventrikülün sistolik/diyastolik her iki fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilmesi, arteriyel kan basıncından ve ventrikül geometrisinden etkilenmemesidir.



Şekil 2.10: Miyokard Performans İndeksi hesaplaması

Sağ ventrikül fonksiyonları ile ilgili, M-mod EKO ile triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ölçülerek, ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi elde edilmektedir. Sağ ventrikül disfonksiyonunda EF bozulmadan önce TAPSE değerlerinin bozularak düştüğü tespit edilmiş ve sağ ventrikül disfonksiyonunu saptamadaki önemi gösterilmiştir (92).

Erişkinlerdeki TAPSE ölçümleri için referans değerler literatürlerde verilmiştir ancak çocuklardaki TAPSE ölçümleri referans değerlerine ait veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmalar bu iki parametrenin yani TAPSE ve MPI ölçümlerinin MRI ile elde edilen ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu yansıttığını göstermiştir (93).

Özetle, konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerde sistolik fonksiyonlar için Ejeksiyon Fraksiyonu (EF), Kısalma Fraksiyonu (KF) , Mitral Kapak sistolik velosite (S) ile Sistolik anüler pik velosite (S'), İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT), Ejeksiyon zamanı(ET) ve TAPSE ölçülmektedir. Diyastolik Fonksiyonlar için ise, Mitral kapak pik erken diyastolik velosite (E), Mitral kapak pik geç diyastolik velosite (A), E/A oranı, erken diyastolik anüler pik velosite (E'), geç diyastolik anüler pik velosite(A') , E'/A' ve E/E' oranı ile İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IRT) ölçümleri yapılmaktadır. Bu ölçümler üzerinden global LVMPI (Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi) hesaplanmaktadır. Ayrıca diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSD) ile sol ventrikül diyastol sonu çap (LVIDd) ölçümleri yapılmak suretiyle sol ventrikül geometrisi, yapısı ve duvar kalınlıklarının diyastolik fonksiyonlara etkisi saptanabilmektedir.

Astımda *subklinik ateroskleroz* araştırılması ile ilgili Ekokardiyografi yöntemiyle Karotid arterden yapılan ölçümler temel alınarak; *distensibilite(esneklik)*, *strain(gerilme)*, *stiffness(sertlik)* hesaplanmakta, yine *karotid arter intima media kalınlığı (CIMT)*, sistolik ve diyastolik çapları ölçülebilmektedir. Bütün bu parametreler ateroskleroz varlığını, damar değişiklikleri üzerinden fonksiyonel ve anatomik olarak yansıtan parametrelerdir. CIMT, vasküler morfolojik değişikliklerin fokal bir göstergesidir. Stiffness rijiditeyi, distensibilite elastik özelliği, strain ise damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliği gösterir. Distensibilite ve stiffness kan basıncından etkilenirken, strain kan basıncından etkilenmeyen parametredir ve daha spesifik bir belirteçtir.



### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Bilim dalında, 15 Haziran 2018 - 15 ağustos 2018 tarihleri arasında yürütülmüş olup Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 12.06.18 tarih ve 2018/0244 karar no ile alınmıştır. Altı yaş üstü yeni tanı astımlı çocuklarda subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi planlanmış ve araştırma *tek merkezli, kesitsel, tanımlayıcı* bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

Bu çalışmaya, kliniğimize alt solunum yolu semptomları ile başvuran ve astım tanısı konulan hastalar arasından çalışma kriterlerine uygun ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul edenler dâhil edilmiştir. Astım tanısı uygun anamnez, fizik muayene ve/veya solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonucunda GINA kriterlerine göre tekrarlayan öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve/veya göğüs ağrısı semptomları olan ve/veya yapılan solunum fonksiyon testinde geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu saptanmasıyla konulmuştur. Solunum fonksiyon test uygulaması için gerekli zorlu inspiratuvar ve ekspiratuvar manevraları yapabilecek altı ( $\leq 6$ ) yaş üzerindeki hastalar çalışma dâhil edilmiştir. Hem klinik hem solunum fonksiyon değerlerine göre *hafif persistan* astımı olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Başvuru anında ve öncesindeki üç ay içerisinde akut astım atağı geçirenler, anti-enflamatuvar tedavi alanlar (İKS, LTRA) veya son altı ay içerisinde sistemik kortikosteroid tedavisi almış hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bunun dışında; konjenital veya edinsel kalp/kalp kapak hastalıkları (PFO dışında), kronik akciğer (kistik fibroz, bronşiektazi) veya diğer organ hastalıkları (kronik karaciğer, böbrek hastalığı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi) ile genetik, romatolojik, metabolik ve otoimmün hastalıkları olanlar, obez çocuklar ( $VKİ > 95p$ ), solunum

fonksiyon testi yapamayan hastalar ve çalışmaya katılmayı gönüllü istemeyenler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan astımlı hastalara benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı çocuklardan kontrol grubu oluşturulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların ilk başvurularında, fizik muayene ile beraber boy ve vücut ağırlıkları ölçülmüş, vücut kitle indeksleri (VKİ)'leri hesaplanmıştır. Ölçümler oda giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirilmiş olup, ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken, başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile 0,5 cm hassasiyetinde "stadiometre" ile yapılmıştır. VKİ, ağırlığın (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) oranı olarak hesaplanmıştır. VKİ 85-95 persentil (p) arası olan hastalar fazla kilolu, > 95 p olan hastalar ise obez kabul edilerek çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastaların kan basınçları ve kalp hızları 15 dakikalık dinlenme sonrası, hastanın yaşına uygun cuff ile, sağ brakiyel arter üzerinden, sistolik (Ps) ve diyastolik (Pd) olarak ölçülmüştür. Nabız basınçları sistolik - diyastolik kan basıncı farkı üzerinden hesaplanmıştır (P= Ps-Pd).

Çalışmaya dâhil edilecek tüm hastalara, MIR-Spirolab III (İtalya) marka spirometre cihazı ile spirometrik ölçüm konusunda tecrübeli hemşire tarafından, oturur pozisyonda iken SFT yapılmıştır. Her hastada Amerikan Toraks Derneği Spirometri ölçüm kriterlerine uygun olacak en az üç ayrı ölçüm yapılmış ve en iyi değere sahip olan ölçüm temel alınarak FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75</sub> ve PEF değerleri kaydedilmiştir. Hasta için yaşa, boya ve vücut ağırlığına göre beklenen FEV<sub>1</sub> değerinin %80, FEF<sub>25-75</sub> değerinin %75'nin altında olması havayolu obstrüksiyonu olarak kabul edilmiştir. Havayolu obstrüksiyonu olsun olmasın tüm hastalara bazal spirometrik ölçüm ("pre-bronkodilatör") yapıldıktan sonra 400 mcg kısa etkili B<sub>2</sub> agonist (salbutamol) inhalasyonu uygulanmış ve reverzibilite varlığını değerlendirmek için 15 dakika sonra tekrar FEV<sub>1</sub>(%,L), FEV<sub>1</sub>/ FVC (%), FVC(% L), FEF<sub>25-75</sub> (%), ve PEF değerleri ölçülmüştür. Bazal ("pe-bronkodilatör") spirometrik ölçüme göre salbutamol inhalasyonu sonrasındaki ölçümde ("post-bronkodilatör") FEV<sub>1</sub> değerinde en az %12'lik düzelme (büyük havayolları) ile FEF<sub>25-75</sub> değerinde %20'lik düzelmenin

(küçük havayolları) saptanması geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu (erken reverzibilite) olarak kabul edilmiştir.

Tüm astımlı hastalara klinikle ilişkili inhalen alerjen duyarlılığını tespit edilmesi amacıyla deri prick testi (DPT) yapılmıştır. Kliniğimizde kullanılan inhalen alerjen DPT paneli, son Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) raporunda önerilen on üç inhalen alerjenden ülkemizdeki çalışmalarda sık olarak saptanmış dokuz inhalen alerjeni (Dermatofagoides farinae (DF), Dermatofagoides pteronyssinus (DP), kedi epiteli, köpek epiteli, çimen polen karışımı, yabancı ot polen karışımı, ağaç polen karışımı, çavdar poleni, hamam böceği) kapsamaktadır. Bu test uygulamalarında Allergopharma(Almanya) firmasına ait inhalen alerjen, pozitif ve negatif kontrol solüsyonları kullanılmıştır. Tüm DPT'ler Çocuk Alerji Bilim Dalı test odasında deneyimli klinik hemşiremiz tarafından delme yöntemiyle lanset kullanılarak uygulanmıştır. Uygulamadan 15 dakika sonra her alerjen yanıtı EAACI kriterlerine uygun olarak endürasyon çaplarına göre değerlendirilmiş ve 3x3 mm üzerindeki endürasyon pozitif olarak kabul edilmiştir. Endürasyon saptanmayan, delme sırasında kanaması olan, negatif kontrol endürasyon çapı  $\geq 3$ mm gelişen veya alerjen ile negatif kontrol endürasyon çapları arasında  $< 3$  mm olan DPT sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışma grubumuza dâhil edilen hastalar DPT sonuçlarına göre atopik astım veya non-atopik astım olarak sınıflandırılmıştır. Atopik astımlı hastalar sahip oldukları inhalen alerjen duyarlanma sayısına göre tekli ("mono") (bir inhalen alerjene karşı duyarlanma) ve çoklu ("poli") (farklı gruplardaki en az iki inhalen alerjene karşı duyarlanma) atopik olarak gruplandırılmıştır.

Hem çalışmaya dâhil edilen astımlı hastaların hem de kontrol grubundaki tüm çocukların EKG, Konvansiyonel EKO ve TDI değerlendirmeleri aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından tek kör olarak yapılmıştır. Çocuk kardiyoloji uzmanı hastaların klinik bilgilerinden, atopi/non-atopi durumundan ve tetkiklerinden haberdar edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubu, rutin iki boyutlu (2D) ekokardiyografiye ilave olarak doku Doppler görüntüleme yöntemiyle incelenmiştir.

Hasta grubu ve kontrol grubundaki tüm hastaların incelemelerinde apikal dört boşluk görüntüde Triküs pit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE)

değerlendirmek için, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilmiştir. Triküspit kapak ve mitral kapak uçlarına Pulse wave (PW) Dopplerin örnekleme volümü yerleştirilerek elde edilen Doppler trasesinden ise erken hızlı doluş dalga (E) hızı ve atriyal kontraksiyon dalga (A) hızı ölçülmüş, E/A oranı hesaplanmıştır. Sol ventrikül doku Doppler görüntüsünü almak için, apikal dört boşluk görüntüde, PW örnekleme volümü mitral lateral lifetine komşu sol ventrikül serbest duvar bileşkesine yerleştirilmiştir. Rutin olarak kullandığımız ekokardiyografi cihazı (Epiq 7 c Matrix Philips Echocardiography Systems, Eindhoven, The Netherlands) ve prob olarak S 5-1 kullanılmıştır. Alet ayarları kazanç, filtre ayarı en düşük konumda, kompres ve rejekt ayarı en yüksek düzeyde, hız ayarı genellikle -30 ve +30 cm/sn arasında tutulacak şekilde ve örnekleme volüm genişliği 5 mm olacak şekilde ayarlanmıştır. Ölçümlerin solunumdan etkilenmemesi için, ekspiryum sonundaki apne döneminde alınan kayıtlar ölçüm için kullanılmıştır. Bu şekilde elde edilen Doppler trasesinde erken diyastolik anülüs velosite (E'), geç diyastolik anülüs velosite (A') ve sistolik ejeksiyon sırasında oluşan mitral anülüs velosite (S') ölçülmüş, E'/A' oranı hesaplanmıştır. S' süresi ejeksiyon zamanı (ET), S' dalgasının bitiminden E' dalgasının başlangıcına kadar olan süre izovolümetrik relaksasyon zamanı (IRT), A' dalgasının bitiminden S' dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik kontraksiyon zamanı (ICT) olarak kaydedilmiştir. Doku Doppler inceleme ile elde edilen verilerden miyokardiyal performans indeksi (MPI-TEI indeksi) hesaplanmıştır.

Hastalara ayrıca bifürkasyon seviyesinin 1 cm proksimalinden karotid arter M mod ekokardiyografi ölçümleri yapılmış, en geniş sistolik ve diyastolik arter kalınlığı kaydedilmiştir. Karotid arterden yapılan ölçümler ile "distensibilite, stiffness ve strain" hesaplanmıştır. Hesaplamalarda kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır;

$$\text{Distensibilite (cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1}) = 2 \times (\text{sistolik arter kalınlığı} - \text{diyastolik arter kalınlığı}) / (\text{diyastolik arter kalınlığı} \times \text{nabız basıncı})$$

$$\text{Strain} = (\text{sistolik kalınlık} - \text{diyastolik kalınlık}) / \text{diyastolik kalınlık}$$

$$\text{Stiffness (mm Hg)} = (\text{sistolik kan basıncı} / \text{diyastolik kan basıncı}) / \text{strain}$$

$$MPI-TEI \text{ İndeksi} = (IRT + ICT / ET)$$

Tüm ekokardiyografik ölçümler üç kalp siklusunda yapılmış ve ortalama veriler kaydedilmiştir. Ayrıca hastalar dinlenme halinde iken (25mm/sn hız ve 10mm/mV genlikte) elektrokardiyografileri (EKG) çekilmiş, rutin ritim değerlendirmesi yapılmıştır.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS Statistics (Statistical Package for Social Science, Version 22,0) kullanılarak yapılmıştır. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındıktan sonra; yaş, cinsiyet, demografik verileri, doğum öyküleri, öz ve soy geçmiş bilgileri, astım semptomlarının özellikleri, başlama zamanı, hastalık süresi, varsa eşlik eden atopik hastalıkları (Alerjik rinit, Atopik dermatit, GIS alerjisi), ailede atopi veya hastalık varlığı ve doktor tarafından konulmuş ek hastalık bilgileri kaydedilmiştir. Ayrıca atopi durumları, tipi ve türü, fizik muayene bulguları, SFT sonuçları, EKO ve TDI parametreleri, EKG bulguları SPSS paket programına kaydedilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildiğinde tüm dağılımların ( $p < 0.05$ ) normal dağılıma uymadığı tespit edildiğinden analizlerde non-parametrik testler uygulanmıştır. Sayısal verilerin kategori bazlı değerlendirmesinde, Mann Whitney U kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi ise Ki-Kare bağımsızlık testi ve ki kare Exact testi ile gerçekleştirilmiştir. Sadece astım hastası grupta yapılan kategorik değerlendirmeler için ise ki-kare uygunluk testi kullanılmıştır. Kardiyak parametrelerle diğer parametrelerin karşılaştırılması spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin karşılaştırmasında sonuçlar %95 güven düzeyinde ele alınarak  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunu oluşturan 33 hafif persistan astımlı çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 16 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, kalp tepe atımı (KTA), nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (*her bir değişken için  $p>0.05$* ).

**Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik özellikler**

Parametreler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=16)
±Yaş (ay)	120,9±36,4	138,8 ±27,5
<b>Cinsiyet n (%)</b>		
<b>Erkek</b>	16 (48, 5%)	11 (68, 8%)
<b>Kız</b>	17 (51, 5%)	5 (31, 2%)
±Vücut Ağırlığı (kg)	38,8±16,5	44,5±15,6
±Boy (cm)	140,7±18,7	149,4±15,0
±VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	18,8±3,8	19,2±4,1
±KTA (dk)	84,2±13,9	74,5±12,0
±SKB (mmHg)	104±13	107±10
±DKB (mmHg)	64±8	64±5
±Nabız Basıncı (mmHg)	40±10	40±10

± Ortalama±SS, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KTA: Kalp Tepe Atımı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ ,

Hasta grubuna ait SFT, laboratuvar ve klinik özellikler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Bunların 21'inde (%63,6) atopi (en az bir aeroalerjene karşı duyarlanma) saptanmıştır. Hastaların %9,1'inde eşlik eden alerjik rinit, %15,2'sinde atopik dermatit, %3'ünde anafilaksi kliniği ve % 57,5'unda ailede atopik hastalık mevcuttur.

Hasta ve kontrol gruplarındaki subklinik ateroskleroz parametre sonuçları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ortalama karotid arter intimal kalınlığı (CIMT) ve stiffness yüksek, distensibilite ve strain düşük saptanmıştır (Tablo 4.3, Şekil 4.1), (tüm parametreler için  $p<0.01$ ).

**Tablo 4.2: Astımlı hastaların klinik özellikleri, laboratuvar ve Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri**

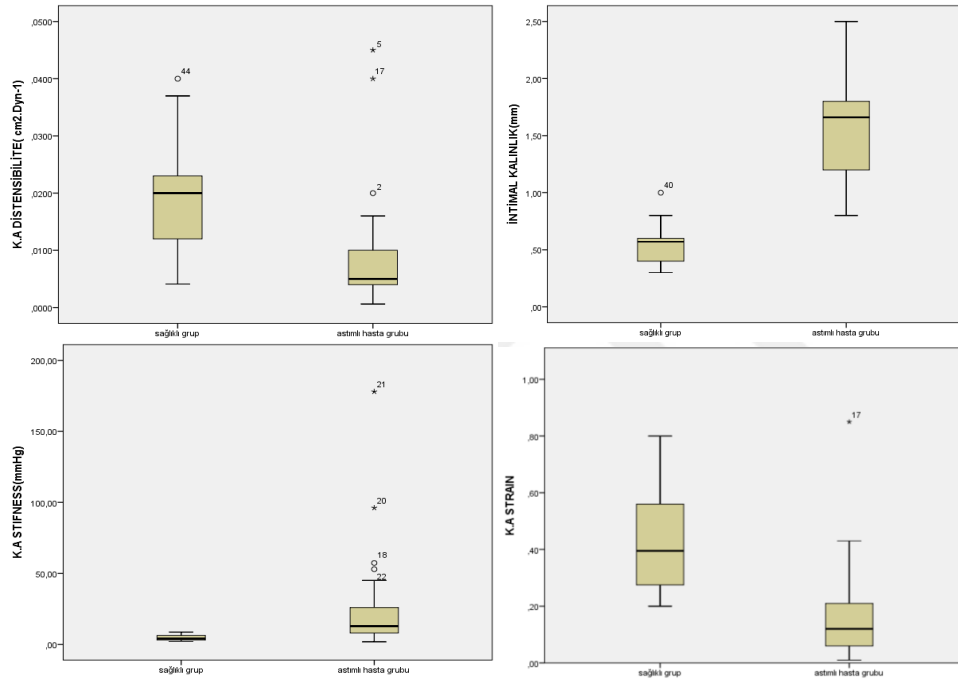
Parametreler	Hasta Grubu (n=33)
±Astım semptomlarının başladığı yaş (ay)	45,8±25,1
±Çalışma anı yaş (ay)	120,9±36,4
±Hastalık süresi (ay) (Min±Max)	73,64±38,0 (15-152)
<b>Atopi Varlığı n (%)</b>	
Atopik	21 (%63,6)
Nonatopik	11 (%36,4)
<b>Eşlik Eden Atopik Hastalık n (%)</b>	
Yok	24 (%72,7)
Alerjik Rinit	3 (%9,1)
Atopik Dermatit	5 (%15,2)
Anafilaksi	1 (%3,0)
<b>Ailede atopik hastalık varlığı n (%)</b>	19 (57,5)
<b>Laboratuvar Parametreleri</b>	
±Kan eozinofil (%)	7,1±5,2
±Kan eozinofil sayısı (hücre/mcL)	578,2±427,5
±Total IgE (IU/ml)	273,0±404,1
±HDL Düzeyi (mg/dl)	51±14
±LDL Düzeyi (mg/dl)	82±18
±Kolesterol Düzeyi (mg/dl)	148±22
±Trigliserid Düzeyi(mg/dl)	67±23
±Sedimentasyon (mm/sa)	8,50±5,18
<b>SFT parametreleri</b>	
±FVC (%)	94,81±10,06
±FVC (L)	2,33±1,03
±FEV1 (%)	97,69±9,50
±FEV1 (L)	2,08±,81
±FEV1/FVC	100,90±7,60
±FEF25-75(%)	107,30±24,76
±FEF25-75 (L)	2,62±,73
±PEF (%)	95,54±20,18
±PEF (L)	4,14±1,49

± Ortalama±SS FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar solunum hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEF25-75: Zorlu ekspiratuvar volümün %25-75'i, PEF: Tepe ekspiratuvar akım hızı

**Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırılması**

Radyolojik Ölçümler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=16)
±K.A İntimal kalınlık (mm)	1,53±,458	0,55±,18**
±K.A Distensibilite (cm <sup>2</sup> .dyn-1)	0,00±,00	0,01±,00**
±K.A Stiffness (mmHg)	25,27±33,68	4,67±2,16**
±K.A Strain	0,16±,16	0,43±,20**

± Ortalama±SS \*\*p<0.01 K.A: Karotid Arter

**Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin karşılaştırılması (K.A: Karotid Arter)**

Hasta grubunda subklinik ateroskleroz belirteçleri ile diğer klinik ve laboratuvar özellikler (hastalık süresi, eozinofil sayısı ve yüzdesi, total IgE, lipid panelleri ve SFT parametreleri) arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Hastalık süresi ile tüm subklinik ateroskleroz belirteçleri arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 4.4), (tüm korelasyonlar için  $p<0,01$ ). Hastalık süresinin, CIMT ve stiffness ile pozitif, distensibilite ve strain ile negatif korelasyonu saptanmıştır. Kan eozinofili düzeyi ile distensibilite ve strain arasında pozitif, stiffness ile negatif anlamlı ilişki bulunmuştur (tüm korelasyonlar için  $p<0.05$ ). Serum total IgE, lipid



düzeyleleri (TGS, HDL, LDL, Kolesterol) ve SFT değerleri ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.4), (tüm korelasyonlar için  $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4: Hasta grupta subklinik ateroskleroz parametrelerinin korelasyon analizi**

Parametreler	CIMT	Distensibilite	Strain	Stiffness
Hastalık süresi (ay)	649**	-,499**	-,541**	,542**
<b>Laboratuvar Bulguları</b>				
Eozinofili sayısı (hücre/mcl)	-,192	,345*	,432*	-,440*
Eozinofili (%)	-,178	,283	,379*	-,389*
Total IgE(IU/ml)	,238	,044	,148	-,139
TGS(mg/dl)	-,278	-,025	,086	-,071
HDL(mg/dl)	,197	-,218	-,225	,210
LDL(mg/dl)	-,102	-,032	-,004	-,017
Kolesterol(mg/dl)	-,015	-,076	-,064	,047
<b>Solunum Fonksiyon Testi</b>				
FEV 1(%)	,238	,044	,148	-,139
FEV(L)	,015	-,182	-,111	,118
FVC (%)	-,135	,066	,115	-,129
FVC(L)	,036	-,208	-,124	,132
FEV1/FVC	,039	-,003	-,089	,095
FEF25-75(%)	,092	,017	-,068	,054
FEF25-75(L)	,149	-,301	-,313	,309
PEF (%)	-,201	,210	,118	-,150
PEF(L)	-,017	-,176	-,150	,148

\*  $p<0.05$ \*\* $p<0.01$  FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar solunum hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEF25-75: Zorlu ekspiratuvar volümün %25-75'i, PEF: Tepe ekspiratuvar akım hızı

Hasta ve kontrol grubundaki hastaların konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiografi (TDI) değerlendirme sonuçları sırasıyla Tablo 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir. Hasta grubunda konvansiyonel EKO parametrelerinden TAPSE ve mitral E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Tablo 4.5), (Sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p=0.017$ ). Aynı zamanda TDI parametrelerinden IRT (msn), ICT (msn), LVMPI ve mitral A' velosite(vel) (m/sn) hasta grubunda anlamlı oranda yüksekken, ET (m/sn) düşük bulunmuştur (tüm değişkenler için  $p<0.01$ ) (Tablo 4.6, Şekil 4.2). Diğer

konvansiyonel ve TDI parametreleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (tüm değişkenler için  $p > 0.05$ ), (Tablo 4.5 ve 4.6).

**Tablo 4.5: Konvansiyonel EKO ile Kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırması**

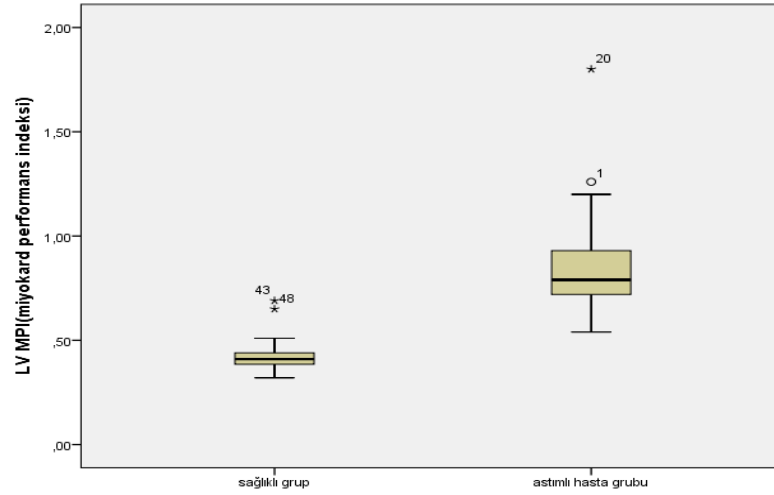
Parametreler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=16)
<b>Sağ Ventrikül Fonksiyonu</b>		
±TAPSE (mm)	19,10±1,73	22,72±1,70**
<b>Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlar</b>		
±EF (%)	68,55±4,41	67,50±9,75
±KF (%)	37,52±3,60	40,31±7,82
±Mitral S velosite( m/sn)	49,00±12,41	53,75±10,59
<b>Ventrikül Geometrisi</b>		
±LVIDD (mm)	37,90±4,24	39,76±6,27
±IVSD (mm)	6,55±1,44	6,76±,91
<b>Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlar</b>		
±Mitral E velosite (m/sn)	82,62±18,01	86,91±9,42
±Mitral A velosite (m/sn)	53,88±12,05	49,27±10,98
±Mitral E/A oranı	1,56±,32	1,83±,38*

± Ortalama \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KF: Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite Mitral A vel: Mitral kapak pik geç diyastolik velosite, Mitral S vel: Mitral Kapak sistolik velosite

**Tablo 4.6: Doku Doppler (TDI) ile kardiyak fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametreler	Hasta Grubu (n=33)	Kontrol Grubu (n=16)
±Mitral E' vel (m/sn)	12,86±5,06	12,26±2,94
±Mitral A' vel (m/sn)	9,04±9,11	5,87±1,79*
±Mitral E'/A'	1,93±1,35	2,21±,65
±Mitral E/E'	7,43±3,43	7,83±3,79
±IRT(msn)	75,00±11,28	49,81±15,77**
±ICT (msn)	66,06±12,31	49,63±16,89**
±ET (msn)	171,18±27,92	225,38±24,45**
±LVMPI	,85±,23	,43±,10**

± Ortalama, \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT: Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E' velosite: Mitral erken diyastolik anüler pik velosite, Mitral A' velosite: Mitral geç diyastolik anüler pik velosite, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI: Sol, Ventrikül Miyokard Performans İndeksi



**Şekil 4.2: Çalışma gruplarında LV MPI parametresinin dağılımı**

Hasta grubunda kardiyak fonksiyon parametreleri ile diğer klinik ve laboratuvar özellikler (semptom başlama yaşı, hastalık süresi, eozinofil sayı ve yüzdesi, total IgE, lipid panelleri ve SFT parametreleri) arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.7 ve 4.8'de gösterilmiştir. Semptomların başlama yaşı ile IRT, ICT, LV MPI arasında anlamlı pozitif, TAPSE ile negatif ilişki bulunmuştur (*tüm değişkenler için  $p < 0.01$* ). Hastalık süresi ile Mitral E velosite (m/sn), Mitral E/A, Mitral E'/A' oranı ve TAPSE arasında anlamlı negatif, IRT, ICT ve LV MPI ile pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ), (Tablo 4.7 ve 4.9). Kan eozinofili ve serum lipid düzeyleri (TGS, HDL, LDL ve Total kolesterol) ile kardiyak fonksiyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (*tüm değişkenler için  $p > 0.05$* ).

**Tablo 4.7: Konvansiyonel EKO ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi**

	TAPSE	LVIDD	IVSD	Mitral A	Mitral E	Mitral E/A	EF (%)	KF (%)
<b>Semptom başlama yaşı(ay)</b>	-,552**	-,080	-,049	,255	-,033	-,255	-,203	-,216
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	-,602**	,028	,039	,066	-,317*	-,317*	-,012	,048
<b>Laboratuvar Parametreleri</b>								
<b>Eozinofili sayı (hücre/mcl)</b>	,124	,215	,070	-,129	-,094	,020	-,048	-,046
<b>Eozinofili (%)</b>	,095	,291	,233	-,194	-,085	,089	-,109	,079
<b>Total IgE(IU/ml)</b>	,202	,154	,247	-,178	,064	,228	,098	-,015
<b>TGS(mg/dl)</b>	-,161	-,077	-,263	,104	-,001	-,069	,308	,295
<b>HDL(mg/dl)</b>	-,033	-,196	-,140	,019	,141	-,019	,186	,072
<b>LDL(mg/dl)</b>	-,289	-,261	-,025	-,290	-,178	,082	,203	,093
<b>Kolesterol(mg/dl)</b>	-,285	-,269	-,228	-,234	-,196	,015	,093	,115

\*\*  $p<0.01$  \* $p<0.05$  TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KF: Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite Mitral A vel: Mitral kapak pik geç diyastolik velosite

**Tablo 4.8: Doku Doppler Ekokardiyografi ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin korelasyon analizi**

TDI	Mitral E' vel	Mitral E'/A'	Mitral E/E'	IRT	ICT	ET	LVMPI
<b>Semptom başlama yaşı(ay)</b>	,031	-,054	,001	,659**	,446**	-,019	,692**
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	-,039	-,322*	,020	,461**	,469**	,089	,577**
<b>Laboratuvar Bulguları</b>							
<b>Eozinofili sayısı</b>	,116	,139	,064	,197	-,064	,170	-,071
<b>Eozinofili (%)</b>	,025	,065	,164	,163	-,020	,214	-,090
<b>Total IgE(IU/ml)</b>	-,137	-,199	,322	,044	-,099	-,108	-,064
<b>TGS(mg/dl)</b>	,260	,143	-,243	-,133	-,021	,144	-,150
<b>HDL(mg/dl)</b>	-,125	-,132	,242	-,119	,079	-,056	-,026
<b>LDL(mg/dl)</b>	,172	,168	-,171	-,094	,021	,174	-,102
<b>Kolesterol(mg/dl)</b>	,102	,045	,322	-,196	-,051	,175	-,196

\*\*  $p<0.01$  \* $p<0.05$  ICT: İzovolümetrik kontraksiyon, IRT: İzovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E' velosite: Mitral erken diyastolik anüler pik velosite, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI: Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

**Tablo 4.9: Hastalık süresi ile ilişkili kardiyak fonksiyonların tümü**

Kardiyak Fonksiyonlar	Korelasyon Katsayısı
Mitral E vel(m/sn)	-,317*
Mitral E/A	-,317*
Mitral E'/A'	-,322*
TAPSE(mm)	-,602**
IRT(msn)	,461*
ICT(msn)	,469*
LVMPI	,577*

\*\*  $p < 0.01$  \* $p < 0.05$

Kardiyak fonksiyonların SFT parametreleriyle korelasyon analizi Tablo 4.10 ve 4.11'de gösterilmiştir. Anlamlı bulunan korelasyonlar Tablo 4.12'de ayrıca özetlenmiştir. FEV1/FVC ile Mitral E vel (m/sn) ve mitral E/A oranı arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur. ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ), (Şekil 4.3). Küçük havayolları obstuksiyonunu gösteren FEF25-75 (%) ile mitral E' vel (m/sn) ve mitral E/A oranı arasında pozitif anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ), FEF25-75(L) ile ICT arasında negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Diğer tüm SFT parametreleri ve kardiyak fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.10: Konvansiyonel EKO ile ölçülen kardiyak fonksiyon parametrelerinin SFT ile korelasyonu**

SFT Parametreleri	TAPSE	LVIDD	IVSD	Mitral A	Mitral E	Mitral E/A	EF (%)	KF (%)
FEV 1(%)	,202	,154	,247	-,178	,064	,228	,019	,066
FEV(L)	,021	,675	,294	-,147	-,298	-,092	-,216	-,148
FVC (%)	,133	,212	-,060	-,205	-,383	-,099	-,074	-,146
FVC(L)	,050	,649	,270	-,132	-,302	-,130	-,221	-,185
FEV1/FVC	-,393	-,257	,080	,007	,381*	,384*	-,056	-,192
FEF25-75(%)	-,348	-,232	-,040	,008	,300	,348*	-,041	,018
FEF25-75(L)	-,168	,401	,454	-,170	-,030	,201	-,298	-,181
PEF (%)	-,245	-,039	-,020	-,100	-,015	,177	-,128	-,009
PEF(L)	-,071	,597	,361	-,178	-,259	-,017	-,245	-,107

\*\*  $p < 0.01$  \* $p < 0.05$  TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KF: Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite Mitral A vel: Mitral kapak pik geç diyastolik velosite, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar solunum hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite, FEF25-75: Zorlu ekspiratuvar volümün %25-75'i, PEF: Tepe ekspiratuvar akım hızı

**Tablo 4.11: Doku Doppler ile bakılan kardiyak fonksiyon parametrelerinin SFT ile korelasyonu**

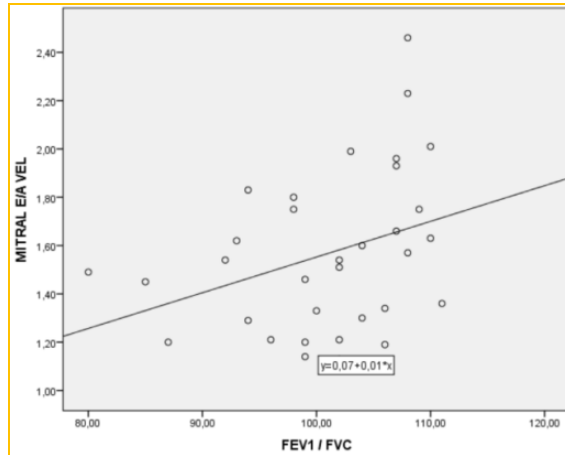
Solunum Fonksiyon Testi	Mitral E' vel	Mitral E'/A'	Mitral E/E'	IRT	ICT	ET	LVMPI
FEV 1(%)	-,137	-,199	,052	,044	-,099	,088	-,064
FEV(L)	-,243	-,370	-,331	-,128	-,284	,014	-,202
FVC (%)	-,052	,051	-,185	,025	-,153	-,017	-,100
FVC(L)	-,233	-,357	,079	-,174	-,264	-,015	-,207
FEV1/FVC	,150	-,030	-,068	,197	,004	-,213	,109
FEF25-75(%)	,385*	,318	-,199	,210	-,187	,079	-,060
FEF25-75(L)	-,091	-,262	,108	,073	-,473**	,036	-,182
PEF (%)	,228	,054	-,210	,138	,033	-,068	,096
PEF(L)	-,286	-,489	,151	-,180	-,221	,100	-,232

\*\*  $p<0.01$  \* $p<0.05$  05 ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E' velosite: Mitral erken diyastolik anüler pik velosite, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

**Tablo 4.12: Kardiyak fonksiyon parametrelerinin SFT ile korelasyonu(tümü)**

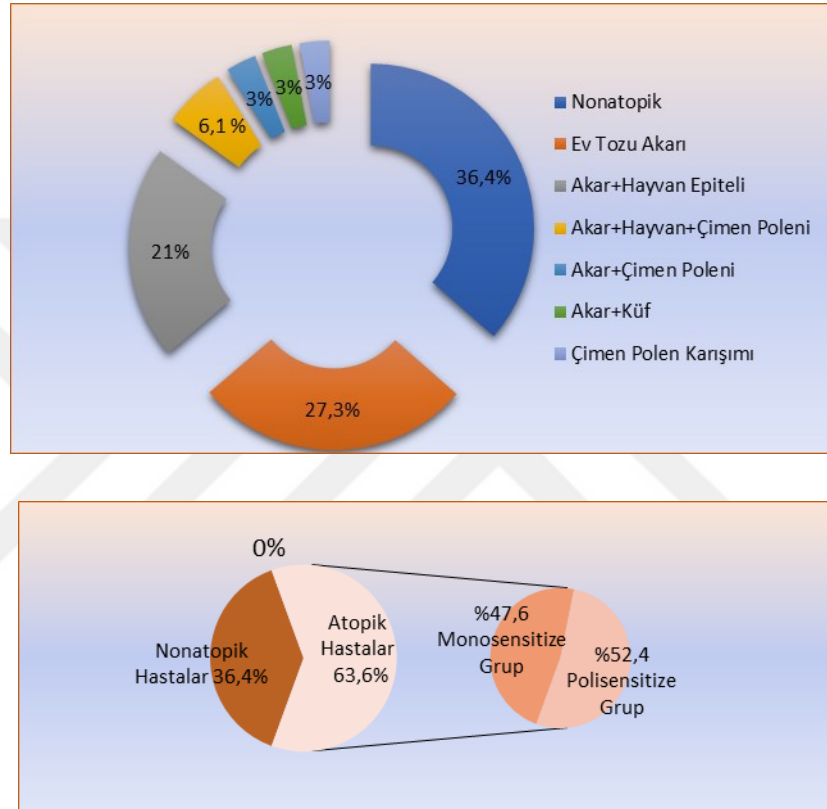
SFT Parametreleri	Mitral E Vel	Mitral E/A	Mitral E' Vel	ICT
FEV1/FVC	,381*	,384*	,150	,004
FEF25-75(%)	,300	,348*	,385*	-,187
FEF25-75(L)	-,030	,201	-,091	-,473**

\*\*  $p<0.01$  \* $p<0.05$  Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite, Mitral E' velosite: Mitral erken diyastolik anüler pik velosite, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon

**Şekil 4.3: FEV1/FVC ile MitralE/A korelasyon dağılımı**

Hasta grubundaki atopik astımlı çocukların %47,6'sında tekli "mono", %52,4'ünde ise çoklu "poli" atopi saptanmıştır. Ev tozu akarı hem tekli hem çoklu duyarlanmaya sahip hastalarda en sık (%95,2) saptanan atopi türüdür (Şekil 4.4). Tekli "mono" ve çoklu "poli" atopik astımlılar arasında ne subklinik ateroskleroz belirteçleri ne de kardiyak fonksiyon değerleri

açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tüm değişkenler için  $p>0,05$ ), (Tablo 4.15). Hasta grubundaki astımlıların %27.3'ünde kliniğe eşlik eden bir atopik hastalık mevcut saptanmıştır. Sadece astıma sahip olanlarla diğer atopik hastalıklara sahip çocuklarda subklinik ateroskleroz belirteçleri ve kardiyak fonksiyon değerleri açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (tüm değişkenler için  $p>0,05$ ), (Tablo 4.16).



**Şekil 4.4: Astımlı hastalarda atopi sıklığı, tipi ve türünün dağılımı**

Hasta grubunu oluşturan atopik ve non-atopik astımlı çocuklara ait klinik, laboratuvar ve SFT değerleri Tablo 4.13'de gösterilmiştir. Atopik astımlıların ortalama hastalık süresi, kan eozinofil, serum total IgE düzeyleri ile FVC (L, %), FEV1 (L), FEV1/FVC ve PEF (L) değerleri non-atopik astımlılara göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,004$ ,  $p<0,01$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,04$ ,  $p<0,03$ ). Serum lipid düzeyleri ile ortalama çalışma anı ve semptom başlama yaşları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ), (Tablo 4.13). Aynı zamanda atopik ve non-atopik astımlılar arasında ne subklinik ateroskleroz belirteçleri ne de kardiyak fonksiyon

## Bulgular

değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tüm değişkenler için  $p>0,05$ ), (Tablo 4.14).

**Tablo 4.13: Hasta grupta atopi durumuna göre laboratuvar ve SFT parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametreler	Atopik Hastalar (n=20)	Nonatopik Hastalar (n=13)
±Hastalık süresi (ay)	88,00±38,48	51,53±25,14**
±Çalışma anı yaş ( ay)	,19±,022	,20±,00
±Semptom başlama yaşı (ay)	47,10±20,71	43,84±31,60
<b>Laboratuvar Parametreleri</b>		
±Kan eozinofil (%)	9,84±4,80	2,96±2,20**
±Kan eozinofil sayısı (hücre/ mCL)	787,50±395,07	256,15±234,00**
±HDL Düzeyi (mg/dL)	49,30±9,08	52,38±19,13
±LDL Düzeyi (mg/dL)	77,20±17,31	88,85±18,11
±Total Kolesterol (mg/dL)	142,30±20,31	156,38±23,42
±Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	63,10±25,32	73,62±17,14
±Total IgE (IU/mL)	430,46±455,20	30,66±49,20**
±Sedimentasyon (mm/sa)	8,14±5,26	9,33±5,35
<b>SFT Parametreleri</b>		
±FVC (%)	97,85±8,71	90,15±10,55*
±FVC (L)	2,73±1,13	1,72±,38**
±FEV1 (%)	98,35±7,08	96,69±12,62
±FEV1 (L)	2,37±,90	1,63±,33**
±FEV1/FVC	98,75±8,21	104,23±5,23*
±FEF25-75(%)	2,79±,83	2,35±,47
±FEF25-75 (L)	104,05±25,81	112,30±23,13
±PEF (%)	95,85±21,50	95,076±18,79
±PEF (L)	4,57±1,69	3,47±,80*

± Ortalama \* $p<0.05$  \*\* $p<0.01$  FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar solunum hacmi, FVC:Zorlu vital kapasite, FEF25-75:Zorlu ekspiratuvar volümün %25-75'i, PEF: Tepe ekspiratuvar akım hızı



**Tablo 4.14: Hasta grupta atopi durumuna göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması**

Parametreler	Atopik Hastalar (n=20)	Nonatopik Hastalar (n=13)
<b>Subklinik Ateroskleroz</b>		
±K.A İntimal kalınlık(mm)	1,59±,48	1,44±,41
±K.A Distensibilite( cm2.dyn-1)	,01±,01	,00±,005
±K.A Strain	,18±,19	,11±,092
±K.A Stiffness(mmHg)	20,78±22,57	32,17±46,20
<b>Kardiyak Fonksiyonlar</b>		
±TAPSE(mm)	19,28±1,89	18,83±1,48
±Mitral E vel(m/sn)	81,70±19,58	84,03±15,95
±Mitral A vel (m/sn)	51,88±11,84	56,96±12,19
±Mitral S vel (m/sn)	47,12±12,39	51,90±12,35
±Mitral E' vel(m/sn)	12,97±5,21	12,70±5,03
±Mitral A' vel (m/sn)	8,00±3,21	10,64±14,16
±Mitral E/A vel	1,59±,30	1,51±,37
±Mitral E'/A' vel	2,01±1,63	1,81±,76
±Mitral E/E'	8,06±4,00	6,91±2,43
±IRT(msn)	75,20±10,82	74,69±12,39
±ICT(msn)	65,85±13,25	66,38±11,23
±ET (msn)	170,15±30,29	172,77±24,94
±LVMPI	,86±,26	,83±,19
±LVIDD(mm)	38,92±3,95	36,34±4,33
±IVSD(mm)	6,84±1,66	6,12±,92
±KF (%)	37,50±3,87	37,54±3,30
±EF (%)	68,60±4,67	68,46±4,17

± Ortalama \*p<0.05 \*\*p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite Mitral A vel: Mitral kapak pik geç diyastolik velosite, Mitral S vel: Mitral Kapak sistolik velosite, ICT: İzovolümetrik kontraksiyon, IRT:İzovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E' velosite: Mitral erken diyastolik anüler pik velosite, Mitral A' velosite: Mitral geç diyastolik anüler pik velosite, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

**Tablo 4.15: Atopi tipine göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması**

Parametreler	Polisensitize Hastalar (n=11)	Monosensitize Hastalar (n=10)
<b>Subklinik Ateroskleroz</b>		
±K.A İntimal kalınlık(mm)	1,71±,57	1,48±,31
±K.A Distensibilite( cm <sup>2</sup> .dyn-1)	,00±,01	,01±0107
±K.A Strain	,14±,13	,23±,23
±K.A Stiffness(mmHg)	26,15±26,75	13,73±14,29
<b>Kardiyak Fonksiyonlar</b>		
±TAPSE(mm)	19,46±1,97	18,85±1,89
±Mitral E vel(m/sn)	88,08±22,17	75,83±13,79
±Mitral A vel (m/sn)	52,90±11,77	49,35±12,48
±Mitral S vel( m/sn)	49,97±13,025	42,81±10,98
±Mitral E' vel(m/sn)	13,79±6,22	11,38±4,02
±Mitral A' vel (m/sn)	8,52±4,27	7,64±1,23
±Mitral E/A vel	1,68±,31	1,59±,39
±Mitral E'/A' vel	2,29±2,14	1,55±,66
±Mitral E/E'	7,76±4,07	7,69±3,95
±IRT(msn)	73,27±11,86	76,80±9,29
±ICT(msn)	61,36±11,70	71,90±12,93
±ET(msn)	161,36±35,77	181,10±17,49
±LV MPI	,89±,34	,81±,091
±LVIDD(mm)	38,66±3,67	38,51±4,81
±IVSD(mm)	7,29±1,39	6,36±1,78
±EF (%)	68,5±4,76	68,7±4,58
±KF (%)	37,45±3,53	37,60±4,22

± Ortalama \*p<0.05 \*\*p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite Mitral A vel: Mitral kapak pik geç diyastolik velosite, Mitral S vel: Mitral Kapak sistolik velosite, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E' velosite: Mitral kapak erken diyastolik anüler pik velosite, Mitral A' velosite: Mitral kapak geç diyastolik anüler pik velosite, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

**Tablo 4.16: Eşlik eden atopik hastalığa göre subklinik ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların karşılaştırılması**

Parametreler	Eşlik eden Atopik Hastalık Varlığı (n=9)	Sadece Astımlı Hastalar (n=24)
<b>Subklinik Ateroskleroz</b>		
±K.A İntimal kalınlık (mm)	1,67+,38	1,48+,47
±K.A Distensibilite (cm <sup>2</sup> .dyn-1)	,00+,00	,01+,01
±K.A Strain	,10+,08	,18+,18
±K.A Stiffness (mmhg)	37,99+53,91	20,50+21,92
<b>Kardiyak Fonksiyonlar</b>		
±TAPSE(mm)	19,45+1,66	18,97+1,77
±Mitral E vel(m/sn)	81,58+7,65	83,00+20,75
±Mitral A vel (m/sn)	56,011+12,0530	53,088+12,2223
±Mitral S vel( m/sn)	48,21+8,02	49,30+13,84
±Mitral E' vel(m/sn)	13,20±4,33	12,74±5,39
±Mitral A' vel (m/sn)	12,39±16,91	7,79±3,17
±Mitral E/A vel	1,49±,27	1,59±,34
±Mitral E'/A' vel	1,77±,69	1,99±1,53
±IRT(msn)	73,44±8,15	75,58±12,35
±ICT(msn)	59,22±8,16	68,63±12,75
±ET(msn)	180,00±18,33	167,88±30,43
±LV MPI	,73±,08	,89±,26
±LVIDD(mm)	39,18±3,67	37,42±4,40
±IVSD(mm)	6,66±1,20	6,51±1,54
±KF (%)	36,33±2,95	37,96±3,78
±EF (%)	67,33±4,24	69,00±4,48

± Ortalama \*p<0.05 \*\*p<0.01 TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, KF:Kısalma Fraksiyonu, LVIDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, IVSD: interventriküler septum kalınlığı, Mitral E vel: Mitral kapak pik erken diyastolik velosite Mitral A vel: Mitral kapak pik geç diyastolik velosite, Mitral S vel: Mitral Kapak sistolik velosite, ICT: Izovolümetrik kontraksiyon, IRT:Izovolümetrik Relaksasyon (kalp hızına göre düzeltilmiş) zamanı, Mitral E' velosite: Mitral kapak erken diyastolik anüler pik velosite, Mitral A' velosite: Mitral kapak geç diyastolik anüler pik velosite, ET: Ejeksiyon Zamanı, LVMPI:Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

#### 5.1. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tanı anında hafif persistan astıma sahip çocuklardaki subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon varlığı ve bunlarla ilişkili olası risk faktörleri değerlendirilmiştir. Subklinik ateroskleroz belirteci olarak değerlendirilen CIMT, stiffness, distensibilite ve strain ölçümlerinin hepsinin astımlı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar gösterdiği ve bu ölçümlerin hastalık süresi ve kan eozinofil düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda konvansiyonel EKO ve TDI yöntemleriyle değerlendirilen kardiyak fonksiyonların astımlı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde farklı olduğu ve tanı anında bunların hem diyastolik hem de sistolik subklinik ventrikül disfonksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Yine hastalık süresinin subklinik kardiyak disfonksiyonla yakın ilişkiye sahip olduğu saptanmıştır. Astımlı çocuklardaki subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyonun atopi, atopi özellikleri veya eşlik eden diğer atopik hastalıklar açısından anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Astımda oksidatif stres ve kronik enflamasyon ile artan reaktif oksijen, hidroksil radikalleri ve süperoksidlerin endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir (94, 95). Uzun dönem enflamasyon maruziyeti, düşük seviyede dahi olsa seri birçok mekanizma ile lipid metabolizmasının bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olmakta, bu da kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz) için prekürsor sayılmaktadır (96, 97). Bu çalışmada astımın intrinsik aktivitesine ikincil gelişen endotel disfonksiyonu temel alınarak, arter duvarında oluşan elastikiyet kaybının

ateroskleroz açısından risk olabileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda kullandığımız subklinik ateroskleroz belirteçlerinden her biri (CIMT, stiffness, distensibilite, strain) “subklinik aterosklerozun yol haritasını” oluşturmaktadır ve farklı yapısal/fonksiyonel değişimleri, henüz ateroskleroz plağı oluşmadan önce bize gösterebilmektedir. Çalışmamızda, astımlı çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre bu dört parametreye ait sonuçlar, subklinik ateroskleroz varlığını destekler şekilde farklı bulunmuştur.

Stiffness, damar duvarında strese bağlı gelişen, ateroskleroz oluşumuna olanak sağlayan en erken fonksiyonel değişimdir ve rijiditeyi gösterir (98). Stiffness’in kronik sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (74,75,76). Elastik özelliklerini kaybeden damarlarda rölatif olarak yüksek kollajen birikimi stiffness’a neden olmaktadır. Astımlı hastalarda LT sentezindeki değişikliklerin, artmış düz kas proliferasyonu ve elastin fragmentasyonunun stiffness’a neden olduğunu öne sürülmektedir (99,100). Moore ve arkadaşlarının astım kontrol testi (AKT) ile kısmi kontrollü olarak tanımladığı hastalarda yaptığı çalışmada, çalışmamızda elde edilen bulgulara özdeş olarak, arteriyel stiffness’in fiziksel aktivasyon durumundan bağımsız olarak astımlı hastalarda arttığı saptanmış ve bu durum pulmoner hastalığın kendisine bağlandırılmıştır (101). Yine Steinman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim çalışma metodumuza yakın olarak, inhale steroid almayan astımlı çocuklar çalışmaya dâhil edilmiş, stiffness’in astım patogeneziyle ilgili olarak arttığı saptanmıştır (102). Bizde çalışmamızda inhale kortikosteroid almayan hafif astımlı hastalarda subklinik aterosklerozun en erken belirteci olarak stiffness’in arttığını saptadık.

Karotid arter intimal kalınlığı (CIMT), stiffness’in aksine vasküler morfolojik değişikliklerin fokal bir göstergesidir. Tüm gözlemsel çalışmalar, intimal kalınlığın, kardiyovasküler hastalık ve MI gelişimi açısından önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (103). Yapılan bir çalışmada; 6-15 yaş arası, 84 hafif persistan astımlı çocukta, subklinik ateroskleroz belirteci olarak CIMT ölçümü yapılmış ve kontrol grubuna göre astımlı hastalarda CIMT’in arttığı saptanmıştır. Ayrıca bu artışın oksidatif stres ile orantılı olduğu belirlenmiştir (104). Bu çalışma da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde

hiç anti enflamatuvar tedavi almayan hafif astımlı çocuklardan oluşmaktaydı. Ancak bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda sadece CIMT değil subklinik aterosklerozun yol haritasını oluşturacak diğer parametreler de (stiffness, distensibilite ve strain) değerlendirilmiştir ve CIMT'in yanı sıra diğer belirteçlerin de kontrol grubundan farklı olduğu gösterilmiştir.

Distensibilite, arterin elastik özelliğini ve kompliyansını gösteren bir diğer fonksiyonel subklinik ateroskleroz belirteçidir ve astımlı hasta grubumuzda subklinik ateroskleroz varlığını gösterir şekilde distensibilite'nin de azaldığı saptanmıştır. Mikola ve arkadaşları distensibilite'nin yaşa bağlı olarak azaldığını, yaptıkları çalışmada göstermiştir (105). Okubo ve arkadaşları da benzer şekilde; aortik distensibilite'nin yaşa bağlı değiştiğini, infantlarda düşük olup, 10-15 yaşlarında pik yaptığını daha sonraki yaşlarda ise yaşa bağlı olarak düşme gösterdiğini saptamıştır (106). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu özdeş yaş ve cinsiyet grubundan seçilmek suretiyle yaşın ölçümlere etkisine izin verilmemiştir. Dolayısı ile çalışmamızda distensibilite'nin bozulması yaştan bağımsız olarak subklinik ateroskleroz varlığını göstermektedir. Literatürde, astımlı çocukların dâhil edildiği bir çalışmada ise renal ve brakial arterlerde distensibilitenin arttığı saptanmıştır. Bu farklılık astımlı çocukların almakta oldukları anti-enflamatuvar inhale kortikosteroid tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (107). Benzer şekilde İKS'lerin ateroskleroza karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği bazı çalışma sonuçlarında gösterilmiştir. Bu koruyucu etki, artmış NO sentezi ve bunun oluşturduğu vazodilatasyona bağlanmaktadır (108). Ulger ve arkadaşlarının 8-17 yaşları arasındaki en az 3 yıldır astım tanısına sahip çocukları değerlendirdikleri çalışmada ise astım klinik ağırlığından bağımsız olarak hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında stiffness açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç yazarlar tarafından astımlı hastaların düzenli kullandıkları İKS'lerin koruyucu etkisine bağlandırılmış, İKS'lerin stiffness'i azalttığı yani ateroskleroz riskini düşürdüğü şeklinde yorumlanmıştır (78). Otsuki ve arkadaşları da 2 yıldır İKS alan ve almayan erişkin astımlı hastaları dahil ettiği çalışmada, İKS alanlarda ateroskleroz riskinin azaldığını CIMT ölçümü üzerinden tespit etmişlerdir (109). Vasküler patoloji dışında İKS'lerin MI riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (110). Ancak intermitan olarak İKS

kullanan astımlı hastalarda, İKS'lerin koruyucu etkisi var olmasına rağmen, miyokard fonksiyonlarının bozulduğu da görülmüştür (107). Diğer taraftan kortikosteroidlerin potansiyel olarak pro-aterojenik ve metabolik etkileri (hiperkolestrolemi, hiperglisemi, hipertansiyon) mevcuttur. Bu nedenle İKS'lerin ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği, ancak sistemik kortikosteroidlerin tam tersi ateroskleroz riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (107). İnhalasyon kortikosteroidlerin subklinik ateroskleroz gelişimindeki olası koruyucu etkisinin tam olarak ortaya konulabilmesi için prospektif uzun dönem izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Strain, arter duvarının mekanik özelliklerinden biri olan elastikiyeti, damar duvarına uygulanan kuvvete karşı şekil ve boyutta değişebilirliğini gösterir ve endotel değişikliklerini, Stiffness ve CIMT' den daha iyi yansıtmaktadır. Bu nedenle subklinik ateroskleroz haritası için daha duyarlı bir belirteçtir (111). Ayrıca arteriyel strain değerindeki değişikliğin kardiyovasküler risk belirteci olduğu saptanmıştır. Bunu destekler şekilde Kawasaki ve ark. yaptığı çalışmada karotid arter strain değerinin, Framingham risk skoru ve koroner anjiyografi bulguları ile korele olduğunu bulmuştur (112). Benzer şekilde stiffness artışı ile beraber strain düşüklüğü hipertansiyon, diyabetes mellitus, Takayasu arteriti ve renal hastalıklarda da ortaya konulmuştur (Zhang et al 2014, Park et al 2013, Yang et al 2013, Cho et al 2010, Yang et al 2010). Kim ve ark. 121 hastayı dâhil ettiği bir diğer çalışmada da kardiyovasküler hastalığa sahip grupta CIMT yüksek bulunurken, strain düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalar kardiyovasküler riskler açısından da değerlendirilmiş düşük strain değerlerine sahip hastalarda artmış risk bulunmuştur (111). Bizde, çalışmamızda astımlı hastaların strain değerlerini azalmış olarak saptadık. Aynı zamanda CIMT ve stiffness'daki artışla birlikte olması hastalarımızdaki subklinik ateroskleroz haritasının ileri düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar henüz yeni tanı almış ve klinik şiddeti hafif düzeyde olan astımlı çocuklar için dikkat çekicidir.

Daha önceki çalışmalara astım tanısıyla bir süre takip edilen hastalar dâhil edilmiş, hatta ateroskleroz riskinin hastalık süresi ile doğru orantılı artmış olacağı varsayılarak 3 yıldır astım tanısı ile takip edilen çocuklarda subklinik ateroskleroz parametreleri incelenmiştir (78). Ancak astım patogenezinde tanıdan evvel başlayan enflamasyon süreci vardır ve astımın

bağımsız olarak ateroskleroza neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (113). Çalışmamız aynı hipotezden yola çıkarak yeni tanı astımlı hastaları hedef almıştır. Sonuçlarımız astımlı çocuklarda subklinik ateroskleroz gelişiminin hastalığın çok erken dönemlerinde ortaya çıktığını destekler niteliktedir. Hastalık süresinin artması ve devam eden kronik enflamasyonun varlığı, subklinik aterosklerozun ilerleyici olmasına yol açabilir. Çalışmamızda değerlendirilen subklinik ateroskleroz belirteçlerinin hepsiyle hastalık süresi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Subklinik ateroskleroz belirteci olarak, hastalık süresinin artmasıyla stiffness ve CIMT'nin arttığı, strain ve distensibilite'nin ise azaldığı gösterilmiştir. Tüm bu sonuçlar, yeni tanı astımlı hastalarda subklinik ateroskleroz varlığının değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Daha önceki çalışmalarda astımdaki kronik enflamasyonun ağırlığı ile subklinik ateroskleroz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (74,75,76). Arterial stiffnes'in kardiyovasküler olaylar için güçlü bir prediktör olduğu ve ağır-kontrolsüz kliniğe sahip astımlılarda CRP ile pozitif korele olduğu ancak kontrollü astımda bu ilişkinin izlenmediği belirlenmiştir (4). Çalışmamızda sistemik enflamasyon belirteci olarak sadece CRP bakılmış fakat subklinik ateroskleroz parametreleri ile CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum hastalarımızın hafif astım kliniğine sahip olmasıyla ilişkili olabilir.

Enflamatuvar hücre gruplarından eozinofiller multifonksiyonel lökositler olarak ateroskleroz sürecinde görev almaktadırlar. Yapılan çalışmalarda eozinofillerin koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için önemli belirteç oldukları saptanmış, eozinofilinin kardiyovasküler risk açısından mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (67). Çalışmamızda da kan eosinofili sayısı ve yüzdesi ile distensibilite, strain ve stiffness parametrelerinin ilişkili olduğu görülmüştür.

Astımlı çocuklarda endotel fonksiyonu ile solunum fonksiyonlarını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (114). Bilindiği üzere SFT, özellikle FEV1 ile FEV1/FVC oranı astımlı hastaların ağırlık derecesini belirleyen önemli prediktörlerdir. FEV1 seviyesinin astım şiddeti ve havayolu enflamasyonu ile korele olduğu, ağır atopik hastalarda FEV1 düşüklüğünün bronkodilatasyon sonrası da devam ettiği belirtilmiştir (115). Endotel



değişikliklerinin SFT ile korelasyonunu araştıran bir çalışmada; brakial arter pulse wave velositesi (BAPWV)' nin FEV1 ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FEV1' deki düşüklüğün astımlı hastalarda kardiyovasküler riski artırdığı ve rutinde bakılan kan kolesterol değerinden daha yüksek bir risk indeksine sahip olduğu vurgulanmıştır (116). Weiler Z ve ark. yaptığı çalışmada, SFT ve arteriyel stiffness'ın astımlı ve kontrol grupta karşılaştırılması yapılmış ve havayolu limitasyonu (FEV1 düşüklüğü) ile arteriyel stiffnessın korele olduğu bulunmuştur (75). Yine Sun ve ark. astımlı erişkin hastalarda yaptığı çalışmada stiffness ile FEV1'i ters orantılı bulunmuştur (74). Çalışmamızda sadece hasta grubuna SFT uygulanmış olup kontrol grubu ile karşılaştırılması yapılamamıştır. Bu durum çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır. Astımlı hastaların solunum fonksiyon değerleri ile subklinik ateroskleroz belirteçleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş fakat FEV1 ve FEV1/FVC dâhil olmak üzere hiçbirisiyle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum hastaların hafif persistan astımlı olması ve solunum fonksiyonlarının normal sınırlarda olmasıyla ilişkili olabilir. Önceki çalışma sonuçları dikkate alındığında daha ağır kliniğe sahip hastalarda artmış havayolu limitasyonuna bağlı olarak yakın ilişki görülebilir. Aynı zamanda her ne kadar havayolu limitasyonu ile arterial stiffness arasında pozitif korelasyon bulunmuş olsa da astımda bozulan endotel fonksiyonunun ve artmış KVH riskinin havayolu limitasyonu ile sınırlı olmadığı ve bunun dışında astımdaki diğer mekanizmalarla da ilişkili olabileceği dışlanamaz. Ayrıca subklinik ateroskleroz ile SFT arasında ilişki olsa da, astımlı hastalardaki kronik enflamatuvar değişikliklerin kardiyovasküler etkilenmede daha güçlü olduğu kabul edilmektedir (117, 118, 119, 120).

Çalışmamızda, astımlı hasta grubunda subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gösteren mitral E/A, mitral A' ve IRT, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gösteren ICT ve ET, sol ve sağ ventrikül global disfonksiyonlarını gösteren LVMPI ve TAPSE değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Tüm bu sonuçlarımız, yeni tanı astımlı çocuklarda hem sağ hemde sol ventrikülde subklinik kardiyak disfonksiyon varlığını desteklemektedir. Astım ile kardiyovasküler hastalık birlikteliği hem pediatrik hem erişkin çalışmalarda araştırılan bir konudur ve ekokardiyografik yöntemler kullanılarak tanımlanmaya çalışılmaktadır.

Hafif astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda, ventrikül fonksiyonlarının korunduğu saptanmış, ancak bu konvansiyonel EKO' nun subklinik kardiyak disfonksiyonları belirlemedeki zayıf duyarlılığına bağlanmıştır (121). Hareket eden dokuların ultrasonik hızlarını kaydetme prensibine dayanan TDI tekniği ise subklinik kardiyak disfonksiyonları belirlemede konvansiyonel EKO'ya göre daha duyarlı bir değerlendirme yöntemidir. Astımdan önce kistik fibroz, PAH, obstruktif apne gibi kronik pulmoner hastalıklarda kullanılmış ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını saptayabildiği ortaya konulmuştur (122,123,124,125). Bu nedenle çalışmamızda subklinik kardiyak disfonksiyonların belirlenmesi için hem konvansiyonel EKO hem de TDI birlikte kullanılmıştır.

Astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonların kronik hipoksi, enflamasyon, aşırı bronkokonstriksiyon, otonom sinir sistemi (parasempatik) aktivasyonu ve dinamik sebepler nedeniyle bozulduğu bilinmektedir (126). Kronik enflamasyon, sitokinler ve ortama salınan medyatörler aracılığı ile miyokard fonksiyonları üzerinde deprese edici etkiye sahiptir. Ayrıca astımın sadece bir havayolu hastalığı olmadığı, bronş duvarında yapılanmaya neden olarak yüksek pulmoner vasküler dirence ve sağ ventrikül hipertrofisine neden olduğu belirtilmiştir (127, 128,129). Sağ ventrikül duvar kalınlığının (RVDD) astımlı hastalarda arttığı gösterilmiş, yine bu durum hipoksi ve PAH' a bağlanmıştır (130). Başka bir çalışmada sağ ventrikül hipertrofisi (RVH) astımlı hastalarda erken bir değişiklik olarak belirtilmiştir (6). Astımda sağ ventrikül etkilenmesi sola oranla daha fazla ve erken olduğundan yapılan çalışmalar genelde sağ ventrikül odaklıdır. Sol ventrikül fonksiyonlarına yönelik çalışmalar ise az sayıda ve kısıtlıdır. Çalışmamızda ventrikül geometrisi ile ilgili olarak; **“sistemik”** ventrikül olarak kabul edilen sol ventrikül duvar kalınlıkları (LVIDd, IVSD) ölçülmüş, LVIDd ve IVSD parametrelerinin 'Z skorları' her iki grupta da normal sınırlarda bulunmuştur. LVIDd ve IVSD'nin normal saptanması hastaların klinik semptomlarının olmayışını açıklamakta kardiyak disfonksiyonların subklinik sınırında kaldığını göstermektedir. Çalışmada sağ ventrikül geometrisi ile ilgili ölçümler kompleks geometrisi nedeniyle imaj alımı zor olduğundan ve güvenilirliği nedeniyle çalışma parametrelerine dâhil edilmemiştir. Bununla beraber orta ve ağır astımda pulmoner hiperenflasyona ikincil sol ventrikül diyastolik dolun bozukluğu, mitral

E/A, E', A' ve IRT parametreleri üzerinden saptanmıştır (131, 132,133, 134). Konvansiyonel EKO'da mitral E/A oranının 1'in üzerinde olması diyastolik disfonksiyondan uzaklaştırırsa da, bu Pseudu-normal olabilir. TDI ile bakılan parametreler diyastolik disfonksiyonlar için daha belirleyicidir.

Bu çalışmada konvansiyonel EKO yöntemi ile mitral E, A velositeleri, mitral E/A oranı bakılmış mitral E ve A velosite'lerinde kontrol gruptan farklılık görülmezken, mitral E/A oranı hasta grupta kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Mitral E/A oranının rölatif olarak düşük saptanması subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu varlığını göstermektedir. Ancak mitral E/A oranının her iki grupta da 1'in altında olmaması, bulguların erken diyastolik değişiklikler şeklinde başladığı yönündedir. Bu sonuç konvansiyonel EKO' nun tek başına subklinik kardiyak disfonksiyonları göstermede yeterli olamayacağını ve analizlerin TDI ile tamamlanması gerekliliğini göstermektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ile ilgili TDI ölçümlerinden mitral A' velositesi'nin hasta grupta daha yüksek saptandığı görülmüştür. Bu durum atrial kontraksiyonunun devreye (desteğe) girdiğinin göstergesidir ve erken diyastolik disfonksiyon varlığını gösterir. Yine hasta grupta IRT'nin uzun saptanmış olması kardiyak siklusta ventrikül gevşeme zamanının uzadığını göstermektedir. Elli astımlı hastanın TDI ile kardiyak fonksiyonlarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada da mitral E, mitral E/A ve IRT değerleri kontrol grubuna göre farklı bulunmuş ve subklinik sol ventrikül disfonksiyonu bizim sonuçlarımıza benzer şekilde gösterilmiştir (135).

Astım kliniğinin ağırlığına paralel olarak kardiyak etkilenme artmakta ve diyastolik fonksiyonlara ek olarak sistolik fonksiyonlar da bozulabilmektedir (6). Bunun başlıca nedeni kronik enflamasyonun şiddetlenmesi ile ortama salınan medyatörlerin miyokardı güçlü bir şekilde deprese etmesi ve kontraktiletiyi bozmasıdır (136). Yapılan çalışmalarda astımlı hastalarda özellikle, şiddetli astımlılarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve kontraktilesinin bozulduğu saptanmış, ancak bu durumun reverzibl olabileceği de belirtilmiştir (121,137). Bu çalışmalarda hafif ve ağır astımlı hastalar karşılaştırılmış olup, hafif astımda sistolik fonksiyonların korunduğu, ancak ağır astımlı hastalarda diyastolik disfonksiyonlarla beraber sistolik fonksiyonların da bozulduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise subklinik sol ventrikül sistolik fonksiyonların

konvansiyonel EKO ile değerlendirilmesinde astım ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken; TDI tekniği ile yapılan değerlendirmede sol ventrikül sistolik disfonksiyon varlığını gösterecek şekilde hasta grubunda ICT daha uzun, ET zaman intervali ise daha kısa saptanmıştır. Bu bulgular hafif astım kliniğine sahip hastalarda da subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun geliştiğini bizlere göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun saptanmamış olması ölçüm metodu ile de ilişkili olabilir. Çalışmamızda astımlı çocuklarda hem diyastolik hem de sistolik sol ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır. Bu sonuçlarımızı bir TDI ölçümü olan ve sol ventrikül global disfonksiyonunu gösteren LVMPI yüksekliği de desteklemektedir. Tüm bu sonuçlar bize kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde TDI kullanımının önemini ortaya koymaktadır.

Sol ventrikülün hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarını gösteren LVMPI, klinik bir indekstir. LVMPI, sol ventrikül fonksiyon parametreleri arasında MRI ile korele olan en önemli parametredir. Bu indeksin avantajı kalp hızı ve ventrikül geometrisinden etkilenmemesidir. Preload ve afterload değişikliklerini saptamak için mitral dalgaların (A, E, S) bakılması gerekmektedir ancak daha ziyade kontraktiletiyi göstermede faydalı indeks LVMPI'dir. *Bogalusa Kalp Çalıştayı*, LVMPI ile ilgili 2018'de yayınladığı prospektif çalışmasında, 10 yıllık sürede izlediği astımlı adolesanlarda LVMPI'yi kontrol grubuna göre diğer tüm kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek saptamıştır (138). Çalışmanın ayırt edici ve diğer çalışmalardan özel kılan niteliği tamamen çocukluktan bu yana astımlı olan, ancak asemptomatik genç adolesanlarda yapılmış prospektif bir çalışma olması ve astımlı hastalarda prospektif olarak LVMPI'yi araştıran tek çalışma olmasıdır. Mekanizma olarak pulmoner fonksiyonlardaki gerileme ve kronik enflamasyonun miyokard yapılanmasına katkı sağladığı öne sürülmüş, havayolu artmış aşırı duyarlılığının miyokard hücrelerinde hipertrofik büyümeye katkı sağlayacağı belirtilmiştir. Dolayısı ile LVMPI son organ hasarının da önemli bir belirteçidir. Çalışmamızda LVMPI (hesaplama kullanılan ICT, IRT uzunluğu ve ET kısalması ile beraber) hasta grupta, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu sonuç tek başına ventrikül kontraktilesi ve fonksiyonunun bozulduğunun güçlü bir göstergesidir.

Sağ ventrikül normalde ince cidarlı, yumuşak, düşük basınçlı bir kalp çemberidir ve düşük pulmoner dirence karşı kanı pompalamaktadır. Astımda kronik basınç artışı ve PAH gelişimine ikincil sağ ventrikül hipertrofisinin geliştiği ve diyastolünün bozulduğu bilinmektedir. Astımda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonu ile ilgili Zeybek ve ark. yaptığı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sağ ventrikül disfonksiyonu, IRT farklılığı üzerinden saptanmıştır (121). Yine başka bir çalışmada PAH olan hastalarda, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma TDI yöntemi ile tespit edilerek gösterilmiştir (139). Bu çalışmada, sağ ventrikülün global fonksiyonları (sistolik ve diyastolik) TAPSE üzerinden bakılarak değerlendirilmiştir. TAPSE hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu lehine yorumlanmış, bu durum kronik hipoksi ve enflamasyon ile eş zamanlı PAH ataklarına bağlandırılmıştır. Astımlı hastalarda solunum semptomlarının alevlendiği dönemde PAH atakları olabilmekte ve bu etki her defasında *kümülatif* olarak sağ ventrikül fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu hipotezi destekleyen çalışmalar da mevcuttur (140).

Astımda kronik sürekli enflamasyon yanında, tekrar eden solunum semptomları ve alevlenmeler ile oluşan intratorasik basınç (ITP) değişiklikleri ve dinamik hiperenflasyon; kardiyak fonksiyonların ilerleyerek bozulmasına, sağ ventrikülden başlayarak sonraki dönemde sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyecek değişikliklere neden olmaktadır. Çalışmamızda astımlı hastaların sol ventrikül fonksiyonları ile hastalık süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinden mitral E velositesi, E/A oranı ve E'/A' oranlarının hastalık süresi ile negatif korelasyonu bulunmuştur. Yine sol ventrikül fonksiyonunu gösteren IRT, ICT ve LVMPI'nın hem hastalık süresi hem semptomların başlama zamanı ile pozitif yönde ilişkisi bulunmuştur. Miyokard Performans indeksinin astımın klinik şiddeti ve hatta fenotipleri ile korelasyonu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (6, 121,136). Yine sağ ventrikül global fonksiyonunu gösteren TAPSE'nin semptom yaşı ve hastalık süresi ile negatif korelasyonu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar, aynı subklinik ateroskleroz gelişiminde olduğu gibi, kardiyak disfonksiyon

gelişiminde de astım hastalık süresinin önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Astımda, LVMPI' nin yüksek saptanmasından, sistemik enflamasyonun sorumlu olduğu; CRP, fibrinojen ve LT seviyesindeki yükselmenin miyokard enflamasyonuna ve yapılanmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Çalışmalarda LVMPI'nin sistemik enflamasyon belirteçleri ile korele olduğu belirtilmiş olsa da, astımda KVS hastalık oranının 1.59 kat artmış bulunduğu çalışmada bunun sistemik enflamasyon belirteçleri ile korele olmadığı görülmüştür (141). Bizim çalışmamızda da LVMPI ile CRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu da astımda kronik enflamasyon dışındaki mekanizmaların varlığını ve önemini göstermektedir.

Solunum fonksiyon testleri özellikle FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75 ve PEF değerleri astımlı hastalarda hastalık şiddetini gösteren önemli prediktörlerdir. Bu parametrelerin hastalık şiddeti ile orantılı olması, aynı zamanda kardiyak fonksiyonlarla korele olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda SFT ölçümleri ile mitral E velositesi (vel), mitral E' vel, mitral E/A ve ICT değerleri arasında ilişki saptanmıştır. FEV1/FVC ile sol ventrikül diyastolünü gösteren mitral E velositesi, FEF 25-75(%) ile mitral E' velositesi ve her ikisi ile mitral E/A oranı ilişkili bulunmuştur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren ICT ile FEF 25-75 ise negatif koreledir. Çalışmamızda sol ventrikül global fonksiyonunu gösteren LVMPI ve sağ ventrikül global fonksiyonunu gösteren TAPSE ile SFT arasında FEV1 dâhil olmak üzere hiçbir parametrede korelasyon saptanmamıştır. Ancak FEV1 ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki üzerine yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur (142, 143,144,145, 146,147). Bu çalışmalarda FEV1 ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki kronik enflamasyon ve ortak hasar verici faktörlerin varlığına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda FEV1 ile IRT ve ET'nin pozitif korele oldukları bildirilmiş (107,121), yine PEF ile IRT arasında negatif korelasyon olduğu ortaya koyulmuştur (6,148). Başka bir çalışmada, FEV1 değerinin diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite belirteci olduğu savunulmuştur (77). Hatta dikkat çekici olarak, ılımlı bir FEV1 düşüklüğünün dahi kardiyak mortaliteyi 5 kat artırdığı belirtilmiştir. Çalışmamızda bu korelasyonun saptanmamasının nedeni ise çalışmaya

alınan hastaların hafif persistan grupta olmaları ve normal FEV1 değerlerine sahip olmalarıdır.

Çalışmamızdaki atopik hastalar nonatopik grupla karşılaştırıldığında, atopik grupta hastalık süresi daha uzun, periferik eozinofil sayısı, yüzdesi ve total IgE seviyesi daha yüksek saptanmıştır. Yine atopik hastaların pulmoner fonksiyon testleri, nonatopik gruba göre farklılık göstermiş; FEV1(L) , FVC(L,%), FEV1/FVC ve PEF(L) değerlerinin nonatopik gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Atopik astım ile nonatopik astım arasında kronik enflamasyonun şekli bakımından da farklılıklar mevcuttur. Çalışmamızda bu enflamasyon farklılığının subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyonlar üzerinde etkileri araştırılmış, atopi durumunun, varsa tipinin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde fark oluşturup oluşturmayacağına bakılmış, ancak tüm açılardan fark saptanmamıştır. Yine sadece astımlı hastalar ile en az bir eşlik eden atopik hastalığa sahip hastalar karşılaştırıldığında da ne subklinik ateroskleroz ne de kardiyovasküler fonksiyonlar açısından herhangi bir fark bulunamamıştır.

Yakın zamana kadar atopi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş olup yapılan çoğu çalışma atopik dermatit(AD) ile ilgilidir. ABD ve Taiwan'dan yapılan çalışmalar, atopik dermatit ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (149, 150,151). Özellikle kısıtlı fiziksel aktivitede bulunan veya obez atopik dermatitli hastalarda kardiyovasküler riskin kronik enflamasyon derecesine göre arttığı belirtilmektedir. Ancak negatif hayat standartlarına sahip olmayan atopik dermatit'li hastalarda kardiyovasküler riskin beklenenin aksine artmadığı saptanmıştır (152). Başka bir çalışmada da atopik dermatitin major kardiyovasküler risk oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır (153). Bu çalışmaların çoğu erişkin çalışmalar olup, AD şiddetinin artışı ile KVH riskinin artıp artmayacağı bilinmemektedir. Alerjik rinit ile ilgili yapılmış bir çalışmada ise, koroner kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu Kim ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (154). Bizim çalışmamızda atopi durumu, tipi ve eşlik eden atopik hastalık varlığı hem subklinik ateroskleroz, hem kardiyak fonksiyon parametreleri üzerinde herhangi bir fark veya negatif etki oluşturmamıştır. Bu farkın çalışmamızda saptanamama nedeni vaka sayısının az olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yanı kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocukların solunum fonksiyonlarının değerlendirilmemesidir. Bir diğer kısıtlayıcı yönü astımlı hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda sistemik enflamasyon belirteci olarak sadece CRP ölçülmüş daha duyarlı olabilecek oksidatif stres ve diğer enflamatuvar belirteçlere bakılmamıştır. Aynı zamanda çalışmanın teknik olarak da bazı kısıtlamaları mevcuttur. TDI'nın geniş kullanım alanı olsa da başlıca kısıtlaması, hedef miyokard segment hızının, komşu miyokard segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesi yani açı bağımlı olmasıdır. Ayrıca her ne kadar konvansiyonel EKO ile ekolusen alanların karotid arterden tayini ateroskleroz riskini gösterse de hala sensitivitesi intravasküler US kadar değerli değildir. Özellikle strain ölçümü için direk intravasküler ultrasonografik (sonomikrometre) ölçümlerin veya açı bağımsız ölçümlerin yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

## **5.2. SONUÇ**

Çalışma sonuçlarımız yeni tanı, steroid naif, hafif persistan astımlı hastalarda subklinik ateroskleroz ve subklinik kardiyak disfonksiyon varlığını ortaya koymuştur. Özellikle astımlı hastalarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde konvansiyonel EKO yerine TDI tekniğinin daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler disfonksiyon riski taşıyan astımlı hastaların TDI ile taranması önem arz etmektedir. Hastalık süresi hem subklinik ateroskleroz hem de subklinik kardiyak disfonksiyon gelişiminde önemlidir. Astımlı çocukların tanı anında bile subklinik bulgulara sahip olabileceği hastaların izleminde unutulmamalı ve subklinik ateroskleroz ve kardiyak disfonksiyon üzerine, başta İKS olmak üzere antienflamatuvar tedavilerin olası etkileri yapılacak prospektif uzun dönem çalışmalarla ortaya konmalıdır.



---

## Kaynaklar

---

1. Global strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Astma
2. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG, The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in Asthma. *Chest* 2012;142: 86-93
3. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure, C. Iribarren, I. V. Tolstykh, M. K. Miller, E. Sobel M. D. Eisner, *Am. J. of Epidemiol.* Vol 176, Issue 11, 1 December 2012, Pages 1014–1024
4. Sun WX, Jin D, Li Y, Wang RT. Increased arterial stiffness in stable and severe Asthma. *Respir Med.* 2014;108(1):57-62
5. Weiler Z, Zeldin Y, Magen E, Zamir D, Kidon MI. Pulmonary Function correlates with arterial stiffness in asthmatic patients. *Respir Med.*2010;104(2):197-203
6. Soad A. Shedeed Right Ventricular Function in Children with Bronchial Asthma: A Tissue Doppler Echocardiographic Study. *Pediatr Cardiol* (2010) 31:1008–1015
7. Bousquet, J, Mantzouranis, E, Cruz, A.A, Ait-Khaled, N.Baena-Cagnani, C.E., Bleecker, E.R. et al. (2010) Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*126, 926–938
8. Weis ST: Asthma Epidemiology risk factors and natural history in: Bierman CW. Peartman DS (eds). *Allergy, asthma and immunology from infancy adulthood.* W. B. Saunders. Company, Philadelphia 1995; 6th ed. p: 472-484

9. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 75(5):859-868.
10. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3):133-138.
11. Tomaç N, Saraçlar Y. Astım epidemiyolojisi. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Allerji Özel Sayısı 2*, 2003;3:6-16
12. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13-to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6):579-585
13. Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5:45-49
14. Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005; 60:283-292
15. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF, et al. Prevalence of asthma and wheezing in Turkish Children. *World Asthma Meeting. Eur Respir J* 1998;12:525
16. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985; 54(1):31-34.
17. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46
18. Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:504-511
19. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis, *Arch Dis Child*, 1992;67; 1018-1022

20. Moffatt, M.F, Gut, I.G., Demenais, F, Strachan D.P., Bouzigon E., Heath S. et al.(2010) A large-scale, consortium-based genome wide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 363, 1211–1221
21. Ramasamy, A., Kuokkanen, M., Vedantam, S., Gajdos, Z.K., Couto Alves, A., Lyon, H.N. et al. (2012) Genome-wide association studies of asthma in population-based cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. *PLoS ONE* 7, e44008
22. Simpson A, Maniatis N, Jury F, Cakebread J.A., Lowe LA, Holgate ST, Woodcock A, Ollier WE, Collins A, Custovic A et al. 2005. Polymorphism in a disintegrin and metalloproteinase33 (ADAMS33) predict impaired early life lung function. *Am J. Respir. Crit Care Med.* 172,55-60
23. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax* 2000;55:2-10
24. Bayram I, Guneser Kendirli S, Yilmaz M. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004; 46:221-225
25. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, et al. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-420
26. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health.* 2004;94:136-140
27. Cherrerhes-Panta P, Popa M, Jacob D, et al. In Process Citation. *Pneumologia* 2003;52:134-140
28. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: The influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *A J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):403-410
29. Streereenberg PA, Van Amsterdam GC, Vandebriel RJ, et al. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the

- prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1304-1330.
30. Anderson SD, Daviskas E, Smith CM. Exercise induced asthma: Asthma difference insidans opinion regarding the stimulus. *Allergy Proc* 1989;10:215-226
31. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12(2):93-104
32. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6):1238-1248
33. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1109-1117.
34. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the etiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:615-627.
35. Karaatmaca B, Sekerel BE. Astim. In Sekerel BE (ed). *Çocukluk Çağında Alerji Astim İmmunoloji*, 1st ed. Ankara: Ada Basın Yayın, 2015: 411-444
36. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung disease(rewiev) *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:456-468
37. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, et al. Epithelial-Mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Aller Clin Immunol* 2000;105:193-204
38. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and copd. *J clin invest.*2008;118(11):3546-3556
39. Bissonnate EY, Befus AD. Mast cells in Asthma. *Canadian Resp J* 1998;5:23-4
40. Nouri-Aria KT, İrani AM, Jacobson MR, et al. Bsophil recruitment and IL-4 production during human allergen induced late Asthma. *J Aller Clin immunol* 2001;108:205-11

41. Shaver J, O'Connor J, Pollice M, et al. Pulmonary inflammation after segmental ragweed challenge in allergic asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J respir Crit Care Med* 1995;92:75-91
42. Leckie MJ, ten Brinke A, Knan J, et al. Effects of an IL-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8
43. Woodruff PG, Fahy JV, A role of neutrophils in asthma? *Am J Med* 2002;112:498-500
44. Nocker RE, Out TA, Weller FR, et al. Influx of neutrophils into the airway lumen at 4 h after segmental allergen challenge in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;156: 4422-8
45. Green, R.H., Brightling, C.E., Woltmann, G., Parker, D., Wardlaw, A.J. and Pavord, I.D. (2002) Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 57, 875–879
46. Kulkarni, N.S., Hollins, F., Sutcliffe, A., Saunders, R., Shah, S., Siddiqui, S. et al. (2010) Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126, 61.e3–9.e3
47. Green, R.H., Brightling, C.E., Woltmann, G., Parker, D., Wardlaw, A.J. and Pavord, I.D. (2002) Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 57, 875–879
48. Robbe P, Draijer C, Borg TR, et al. Distinct macrophage phenotypes in allergic and nonallergic lung inflammation *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308:358-67
49. Polito AJ, Proud D. Epithelia cells as regulators of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:714-8
50. C.N.Serhan, J.Savill, Resolution of Inflammation; the beginning programs the end, *Nat Immunol* 6 (2005) 1191-1197

51. J.R.Murdoch, C.M. Lloyd, Mutation Research , Chronic inflammation and asthma; 690 (2010)24-39
52. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. Nat Rev Immunol 2002;2:787-795
53. Tillie Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. Allergy 2005; 60(1):23-29
54. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in The airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest 2003; 123(3 Suppl):356362
55. Busse W,Elias J,Sheppard D, et al.Airway remodelling and Repair.Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1035-42
56. Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrasutstructure of airways in children with asthma.Histopathology 1978;2:4017-21
57. Chu HW, Halliday JL, Martin RJ et al. Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1936-44
58. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P.Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. BMJ 1994; 308:572-4.
59. Martinez FD, W.AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life N. Eng J Med 1995;332:133-40
60. The Childhood Asthma Management Program Research Group, Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Eng J Med 2000;343:1054
61. Ng D,Salvio F, Hicks G. AntiLeukotreine agents compared to inhaled steroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane database Syst Rewiev 2004
62. Frederick J Schhoen MD, PhD Boston, Cardiac pathology in asthma , Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol: 80 No:3 part 2

Department of Pathology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.

63. Lida W, Shuyan G, Mingdong Y, Zhixin S, Wei T. Association of Asthma with Coronary heart disease, A meta analysis of 11 trials, Published online 2017 Jun 13
64. Finkelstein MM, Chapman KR, McIvor RA, Sears MR. Mortality among subjects with chronic obstructive pulmonary disease or asthma at two respirator disease clinics in Ontario, Canadian Respir J. 2011;18:3232
65. Toren K, Lindholm NB. Do patients with severe asthma run an increased risk from ischaemic heart disease? Int J Epidemiol 1996;25:617-20
66. Cong Lin Liu, Jing Ying Zhang, Guo-Ping Shi, Interaction between allergic asthma and atherosclerosis, Translational Research, Vol 174 Agu 2016;5-22
67. Hoppers JJ, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS, Weiss ST. Eosinophilia and positive skin tests predict cardiovascular mortality in a general population sample followed for 30 years. Am J Epidemiol 1999;150:482-91
68. Leckie MJ, ten Brinke A, Knan J, et al. Effects of an IL-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. Lancet 2000;356:2144-8
69. Jenny NS, Tracy Rp, Ogg MS et al. In an elderly, IL-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:2066-71
70. Halasz A, Cserhati E, Magyar R, Kovacs M, Cseh K. Role of TNF alpha and its 55 and 75kDa receptors in bronchial hyperreactivity. Respir Med 2002;96:262-267
71. Yao X, Fredriksson K, Yu ZX, et al. Apolipoprotein E negatively regulates house dust mite induced asthma via a low-density lipoprotein receptor-mediated pathway. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182:1228-38.

72. Fredriksson K, Mishra A, Lam JK, et al. The very low density lipoprotein receptor attenuates house dust mite-induced airway inflammation by suppressing dendritic cell-mediated adaptive immune responses. *J Immunol.* 2014; 192:4497–509.
73. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Saez AMO, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002; 20(12):2407–14.
74. Sun WX, Jin D, Li Y, Wang RT. Increased arterial stiffness in stable and severe asthma. *Respir Med.* 2014;108(1):57–62.
75. Weiler Z, Zeldin Y, Magen E, Zamir D, Kidon MI. Pulmonary function correlates with arterial stiffness in asthmatic patients. *Respir Med.* 2010; 104(2):197–203.
76. Ayer JG, Belousova EG, Harmer JA, Toelle B, Celermajer DS, Marks GB. Lung function is associated with arterial stiffness in children. *Plos One.* 2011;6(10):e26303.
77. Don D. Sin, LieLing Wu, S.F. Paul Man; The relationship between reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality *Chest* 2005;127:1952-1959
78. Zülal Ülger, Figen Gülen, Arif Ruhi Özyürek abdominal aortic stiffness as a marker of atherosclerosis in childhood-onset asthma: a case-control study *Cardiovasc J Afr* 2015; 26: 8–12
79. Esra Akyüz Özkan, Hashem E. Khosroshahi Evaluation of the left and right ventricular systolic and diastolic function in asthmatic children *BMC Cardiovascular Disorders* (2016) 16:145
80. Skytjoti M, Søvik S, Elstad M. Respiratory pump maintains cardiac stroke volume during hypovolemia in young, healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2018 May 1;124(5):1319-1325
81. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular Interdependence; Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998 Jan-Feb;40(4):289-308



82. Scharf SM. Mechanical cardiopulmonary interactions with Asthma. Clin Rev Allergy 1985;3:487-500
83. Soad A. Shedeed. Right Ventricular Function in Children with Bronchial Asthma: A Tissue Doppler Echocardiographic Study. Pediatr Cardiol (2010) 31:1008–1015
84. Murat Ciftel, Osman Yılmaz , Firat Kardelen , Hasan Kahveci. Assessment of Atrial Electromechanical Delay Using Tissue Doppler Echocardiography in Children with Asthma Pediatr Cardiol. 2014 Jun; 35(5):857-62.
85. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. The New England J of Med 1979;301:453-9
86. Cuttica MJ, Colangelo LA, Shah SJ, et al. Loss of lung health from young adulthood and cardiac phenotypes in middle age. Am J of Respir and Crit Med. 2015 192:76-85
87. Millar EA, Angus RM, Hulks G, Morton JJ, Connell JM, Thomson NJ. Activity of Renin Angiotensin system in acute severe asthma and the effect of Ang II on Lung function, Thorax 1994; 49:492-5
88. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. J Allergy Clin Immunol, 2015; 135:721-8
89. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7: 441-58.
90. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. Am J Cardiol 1997; 79: 921-8
91. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. J Am Soc Echocardiogr. Sep 1998;11(9):849-856

92. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. 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.* Jan 2011;100(1):67-75
93. Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol.* Sep 15 1995;76(8):589-594.)
94. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 403–409
95. Grisham MB, Jourdeuil D, Wink DA. Chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 3–9
96. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183–98.
97. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart.* 2006;92(4):441–4
98. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves A, Cardim N, Gonçalves L. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Mar; 17(3):233-46
99. Sanderson MJ, Delmotte P, Bai Y, Perez-Zogbhi JF. Regulation of airway smooth muscle cell contractility by Ca<sup>2+</sup> signaling and sensitivity. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(1):23e31.
100. Bentley JK, Hershenson MB. Airway smooth muscle growth in asthma: proliferation, hypertrophy, and migration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(1):89e96
101. Moore LE, Bhutani M, Petersen SR, McMurtry MS, Byers BW, Tedjasaputra V, Stickland MK. Physical activity, fitness, and vascular

- health in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):809–11
102. Steinmann M, Abbas C, Singer F et al: Arterial stiffness is increased in asthmatic children. *Eur J Pediatr*, 2015; 174: 519–23
103. de Korte CL, Hansen HH, van der Steen AF. Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging. *Interface Focus.* 2011 Aug 6;1(4):565-75.
104. Cakmak A, Zeyrek D, Cece H, Erel O. The relationship between carotid intima-media thickness and oxidative stress in asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28: 256–261.
105. Mikola H, Pahkala K, Rönnemaa T et al: Distensibility of the aorta and carotid artery and left ventricular mass from childhood to early adulthood. *Hypertension*, 2015; 65: 146–52
106. Okubo M, Ino T, Tkahashi K, Kishiro M, Akimoto K, Yamashiro Y. Age dependency of stiffness of the abdominal aorta and the mechanical properties of the aorta in Kawasaki disease in children. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 198–203.
107. Arterial Stiffness, Distensibility, and Strain in Asthmatic Children Esra Akyüz Özkan Halil İbrahim Serin Hashem E. Khosroshahi Mahmut Kılıç Meral Ekim Perihan Beysel U. Aliye Geçit Esra Domur *Med Sci Monit*, 2016; 22: 251-257
108. Varas-Lorenzo C, Rodriguez LA, Maguire A et al: Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2007; 192: 376–83
109. Otsuki M, Miyatake A, Fujita K et al: Reduced carotid atherosclerosis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*, 2010; 36: 503
110. Suissa S, Assimes T, Brassard P, Ernst P: Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med*, 2003; 115: 377–81
111. Su-A Kim Seong-Mi Park Mi-Na Kim Yong-Hyun Kim Dong-Hyuk ChoChul-Min Ahn Soon Jun Hong Do-Sun Lim Wan Joo Shim The

- relationship between mechanical properties of carotid artery and coronary artery disease *European Journal of Echocardiography*, Volume 13, Issue 7, 1 January 2013, Pages 568–573
112. Kawasaki T, Fukuda S, Shimada S. Direct measurement of wall stiffness for carotid arteries by US strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1389-95.
113. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol* 2004; 33: 743–748.
114. Leonardo Silva Augusto , Grazielle Caroline Silva , José Felipe Pinho , Rosária Dias Aires , Virgínia Soares Lemos , Lidiana Fátima Correa Ramalho , Nulma Souto Jentsch and Maria Glória Rodrigues-Machado. Vascular function in asthmatic children and adolescents. Augusto et al. *Respiratory Research* (2017) 18:17
115. Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6):1264e71
116. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1171e81
117. Dogra S, Arden CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007;44(10):849e54
118. Schanen JG, Iribarren C, Shahar E, Punjabi NM, Rich SS, Sorlie PD, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Thorax* 2005;60(8):633e8.
119. Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2007;195(1):129e37.

120. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, Holguin F, McClellan WM, Vaccarino LV. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol* 2008;101(9):1247e52
121. C. zeybek, Y. yalcin , A. erdem, T.b. polat ,A Cigdem aktuglu-zeybek , V. Bayoglu , C. akdeniz, A. celebi, Tissue Doppler echocardiographic assessment of cardiac function in children with bronchial asthma: *Pediatrics International* (2007) 49, 911–917
122. Caso P, Galderisi M, Cicala S et al . Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease:Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2001; 14: 970-77
123. Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1212- 18
124. Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N et al. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc. Ultrasound* 2005; 29: 3-23
125. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 611-16
126. Pichon A, de Bisschop C, Diaz V, et al: Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge. *Chest* 2005;127:23– 29
127. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2015;148:17–33.
128. Rodrigues-Machado MG, Magalhaes GS, Cardoso JA, Kangussu LM, Murari A, Caliarì MV, Oliveira ML, Cara DC, Noviello ML, Marques FD, et al. AVE 0991, a non-peptide mimic of angiotensin-(1-7) effects, attenuates pulmonary remodelling in a model of chronic asthma. *Br J Pharmacol.* 2013;170(4):835–46.

129. Magalhaes GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, Silva AR, Caliari MV, Prata LO, Abreu SC, Rocco PR, Barcelos LS, Santos RA, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol.* 2015;172(9):2330–42.
130. Ozdemir O, Ceylan Y, Razi CH, Ceylan O, Andiran N. Assessment of ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in children with asthma. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34:553–9.
131. Cheyne WS, Williams AM, Harper MI, Eves ND. Heart-lung interaction in a model of COPD: importance of lung volume and direct ventricular interaction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2016; 311(6):H1367–74.
132. Chicherina EN, Shipitsyna VV. The cardiovascular system in patients with bronchial asthma of varying severity. *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.* 2003; 8: 25- 8
133. Uyan AP, Uyan C, Ozyurek H. Assessment of right ventricular diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. *Pediatr. Int.* 2003; 45: 263- 7
134. Bardsley P, Evely R, Howard P. Hypoxic cor pulmonale: A review *Herz* 1986; 1: 155-68 .
135. Mohamed E. Abdalla, Hamdy Abd El Azeem. Echocardiographic evaluation of ventricular function in young adults with bronchial asthma. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62: 27-31.
136. Massoud MN, El-Nawawy AA, Abou El-Nazar SY et al (2000) Tumour necrosis factor-alpha concentration in severely asthmatic children. *East Mediterr Health J* 6:432–436
137. Peng SM, Sun P, Zeng J, Deng XM. Cardiac function of children with bronchial asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2006;8:388–90.
138. A history of Asthma from childhood and Left Ventricular Mass in asymptomatic Young Adults: the Bogalusa Heart Study Dianjianyi

- Sun Tiange Wang, Yoriko Heianza, Jun Lv, Liyuan Han, Felicia Rabito, Tanika Kelly, Shengxu Li, Jiang He, Lydia Bazzano, Wei Chen, PhD, and Lu Qi, *JACC Heart Fail.* 2017 Jul; 5(7): 497
139. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 970-7.
140. MacNee W (1994) Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150:833–852) (Panidis IP, Ren JF, Holsclaw DS et al (1985) Cardiac function in patients with cystic fibrosis: evaluation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 6:701–706
141. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: multiethnic study of atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and Vascular Biology.*2015;35: 1520-5
142. Higgins MW, Keller JB. Predictors of mortality in the adult population of Tecumseh. *Arch Environ Health* 1970; 21:418 – 424
143. Beaty TH, Newill CA, Cohen BH, et al. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985; 38:703–710
144. Marcus EB, Curb JD, MacLean CJ, et al. Pulmonary function as a predictor of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1989; 129:97–104
145. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118:656 – 664
146. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:251–260
147. Lange P, Nyboe J, Jensen G, et al. Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J* 1991; 4:1080 – 1087

148. Nathaniel MH, Mark CP, Pardeep SJ et al (2009) Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Failure* 11:130–139
149. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:721–8
150. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population based studies. *Allergy* 2015; 70:2300–8
151. Su VY, Chen TJ, Yeh CM, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Ann Med* 2014; 46:84–9
152. Standl M, Tesch F, Baurecht H, et al. Association of atopic dermatitis with cardiovascular risk factors and diseases. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1074–81
153. Drucker A,M. Qureshi A.A,Dummer, T.J.B, Parker, L. Li,W.Atopic dermatitis and risk of hypertension type 2 diabetes myocardial infarction and stroke in cross sectional analysis from canadian partnership for tomorrow Project Br *J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):1043-1051
154. Kim J, Purushottam B, Chae YK, Chebrolu L, Amanullah A. Relation between common allergic symptoms and coronary heart disease among NHANES III participants. *Am J Cardiol* 2010; 106:984-7



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 12.06.2018		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Altı Yaş Üstü Yeni Tanı Astımlı Çocuklarda Subklinik Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mustafa Arga		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>		
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>		
	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0244	Tarih: 12.06.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 12.06.2018
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Altı Yaş Üstü Yeni Tanı Astımlı Çocuklarda Subklinik Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mustafa Arga			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik çalışması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Retrospektif		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0244	Tarih: 12.06.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan  
İmza: