

**T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
HAFA SULTAN HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA  
SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARI  
VE VASKÜLER EPİTEL ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bertan KARABOĞA**

**Tez Danışmanı:  
Prof. Dr. Şenol COŞKUN**

**MANİSA 2013**

## TEŞEKKÜR

*Tezimin oluşmasında çok değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımtan danışmanım Prof. Dr. Şenol COŞKUN'a ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Hasan YÜKSEL'e, öğretim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde katkıda bulunan, destek ve yakınlığını hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. H Erhun Kasırga'ya ve Doç. Dr. Özge Yılmaz'a ve de tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,*

*Uzm. Dr. Münevver Yılmaz ve Uzm. Dr. Mecnun Çetin'e tezimin yapılmasında desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ve saygılarımı sunarım.*

*Klinik Biyokimya Ana Bilim dalından sayın Prof. Dr. Cevval Ulman'a ve Dr. Sezen IRMAK'a tezimin biyokimyasal analizlerinin çalışılması ve değerlendirilmesi aşamasındaki değerli katkılarından dolayı teşekkür ve saygılarımı sunarım.*

*Mensubu olmaktan büyük onur duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm uzman, asistan ve hemşirelerine*

*Destekleri ve güvenleri ile hep yanımda olan bu konumda olmamamın tek sebebi olan sevgili eşim Naciye Aygün Karaboğa'ya , annem, babam,ve kardeşlerime,*

**TEŞEKKÜR EDER, SAYGILARIMI SUNARIM.**

Dr. Bertan KARABOĞA

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	iv
TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER .....	vii
A. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
B. GENEL BİLGİLER .....	2
i. Astım bronşiale .....	2
ii. Astım bronşiale tanısı.....	6
iii Ekshale Hava. ....	11
iv Astım bronşiale tedavisi.....	13
v Akciğer hastalarında kardiyak fonksiyonlarda etkilenme.....	15
vi Doku Doppler Ekokardiyografi.....	19
C. HASTALAR VE YÖNTEM .....	24
D. BULGULAR .....	36
E. TARTIŞMA .....	44
F. SONUÇLAR .....	54
G. ÖZET .....	56
ABSTRACT .....	57
H. KAYNAKLAR.....	58

## **KISALTMALAR**

<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>DDE</b>	: Doku doppler ekokardiyografi
<b>PDDD</b>	: Pulsed dalga doku doppler
<b>ICT</b>	: İzovolemik kontraksiyon zamanı
<b>IRT</b>	: İzovolemik relaksasyon zamanı
<b>MPI</b>	: Miyokard performans indeksi
<b>ET</b>	: Ejeksiyon zamanı
<b>DT</b>	: Deselerasyon zamanı
<b>S</b>	: Sistolik dalga
<b>E</b>	: Erken diastolik dalga
<b>A</b>	: Geç diastolik dalga
<b>LV</b>	: Sol ventrikül
<b>İVS</b>	: İnterventriküler septum
<b>LVAD</b>	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
<b>LA</b>	: Sol atriyum
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>FS</b>	: Fraksiyonel kısalma
<b>LVK</b>	: Sol ventrikül kitlesi
<b>LVKİ</b>	: Sol ventrikül kitle indeksi
<b>MPI</b>	: Miyokard performans indeksi
<b>PH</b>	: Pulmoner hipertansiyon
<b>PAB</b>	: Pulmoner Arter Basıncı
<b>PAT</b>	: Pulmoner akselasyon zamanı
<b>KOAH</b>	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>FEV1</b>	: Bir saniye içindeki zorlu ekspiratuar akım
<b>PEF</b>	: Zirve ekspiratuar akım hızı
<b>TAPSE</b>	: Triküspit anuler plan esneme mesafesi
<b>TST</b>	: Toplam sistolik süre
<b>EBC</b>	: Yoğunlaştırılmış nefes havası (Ekshaled breath condensate)
<b>GINA</b>	: Global initiative for Asthma

<b>PDGF</b>	:	Platelet derived growth factör
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>PAF</b>	:	Platelet activating factor
<b>BAL</b>	:	Bronkoalveoler lavaj
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	:	Transforming growth faktör- $\beta$
<b>FGF</b>	:	Fibroblast büyüme faktörü
<b>IgE</b>	:	İmmünglobülin E
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	:	Tümör nekrotizan faktör-alfa
<b>MMP</b>	:	Matriks metalloproteinazlar
<b>MBP</b>	:	Major basic protein
<b>BHR</b>	:	Bronş hiperreaktivitesi

## **TABLolar**

Tablo-1 Astımın ortaya çıkışı ve gelişimi için risk faktörleri

Tablo-2 Astımın şiddetine göre sınıflanması.

Tablo-3 Astım atağı ağırlığının kriterleri

Tablo-4 Grupların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, sistolik ve diyastolik kanbasıncı verileri

Tablo-5 Gruplar arasında M-mode ekokardiyografik değerlendirmelere ait sonuçlar

Tablo-6 Astım atak ağırlığı E dalga değişikliği

Tablo-7 Astım atak ağırlığı A dalga değişikliği

Tablo-8 Astım atak ağırlığı E/A dalga değişikliği

Tablo-9 Astım atak ağırlığı myokard performans indeksi değişikliği

Tablo-10 Astım atak ağırlığı PAP değişikliği

Tablo-11 Astım atak ağırlığı PAT değişikliği

Tablo-12 Astım atak ağırlığı

Tablo-13 Astım atak ağırlığı TAPSE değişikliği

Tablo-14 Astım atak şiddeti Endotelin-1 PDGF-BB değişikliği

## ŞEKİLLER

- Şekil 1 Doppler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızının dalga şekli
- Şekil 2 Pulmoner arter akselasyon zamanından(PAT) ortalama pulmoner arter basıncının hesaplanması
- Şekil 3 Konvansiyonel ekokardiyografide miyokard performans indeksinin hesaplanması
- Şekil 4 Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü
- Şekil 5 Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografide miyokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü
- Şekil 6 Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği
- Şekil 7 Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği
- Şekil 8 Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile Sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği
- Şekil 9 Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile Sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği
- Şekil 10 Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografide izovolemik kasılma zamanı(ICT), Izovolemik relaksasyon zamanı (IRT) ve Ejeksiyon zamanı(ET) ölçümleri

## A. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı, havayollarının birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörlerini etkileyen kronik inflamatuvar toplumda sık görülen bir hastalıktır. (1).

Çocuk acil servislerine akut astım atağı sık başvuru nedenidir. Akut astım atağı sırasında meydana gelen bronkospazm başta olmak üzere akciğerlerde, kalpte ve tüm vücudu etkilebilecek çok önemli değişiklikler olmaktadır. (1,2).

Akut astım atağı sürecinde meydana gelen en önemli değişikliklerinden birisi hipoksidir. Oluşan hipoksinin pulmoner vazokonstriksiyon yaparak sağ ventrikül yükünü artırmakta ve direkt myokard fonksiyonlarını bozucu etkisi ortaya çıkmaktadır. Atak sırasındaki diğer önemli değişiklikler ise inflamasyon sırasında mediatörlerin artışı ve bu mediatörlerin pulmoner yatak ve myokard üzerine olan etkileridir.(2) Atak sırasında havayolu ve vasküler epitelde daralmaya neden olan sitokinlerin başında endotelin ve PDGF gelmektedir. (3)

Astım kontrolü klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testi ile yapılır. Havayolu inflamasyonunu değerlendirmek için birçok invaziv teknik vardır. Ancak astımlı hastalarda akciğer inflamasyonunu göstermek için noninvazif metodlarda eksiklik vardır. Hastalar için uygulanabilir non invaziv bir yöntem olarak yoğunlaştırılmış nefes havası /Exhaled breath condensate (EBC) soğutulan nefes havasının toplanmasıdır. EBC birçok farklı çalışmada çocuklardaki solunum yolu hastalıklarına özgü göstergelerin değerlendirilmesi için kullanılmış ve güvenilirliği gösterilmiştir. (4).

Endotelin ve PDGF (platelet derived growth factor) düzeylerinin yoğunlaştırılmış nefes havasında bakılması oluşan hasarın değerlendirilmesi için kullanılabilecek etkili mediatörler olduğu için tercih edilmiş ve klinik olarak değerli yöntemlerdir.(3,6)

Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için doku dopler ekokardiyografi ulaşılabilir, non-invazif ve diğer ekokardiyografi tekniklerine göre daha yeni bir yöntemdir (5).

Çalışmamızda akut astım atağının ciddiyeti ile korele olarak myokard fonksiyonlarında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirme sağ ventrikül doku dopler sonuçları ile akut astım atağı sırasında artan (endotelin, PDGF) mediatörlerin karşılaştırılması ile yapılacaktır.



## **B. GENEL BİLGİLER**

### **i. Astım Bronşiale ;**

#### **Tanım :**

Astım bronşiale reversible hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize solunum yollarının en sık görülen, kronik inflamatuvar hastalığıdır (1) özellikle gelişmiş ülkelerde en yaygın hastalıklardan biri haline gelmiştir.

1995 yılında Global Initiative in Asthma tanımına göre, astım, pek çok hücrenin rol oynadığı bir kronik inflamatuvar solunum yolları hastalığıdır. Yatkın bireylerde bu inflamasyon tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olur. Bu semptomlar, kendiliğinden veya tedaviyle geriye, en azından kısmen dönebilen yaygın ancak değişken solunum yolu obstrüksiyonu ile birliktedir. Solunum yollarındaki bu inflamasyon değişik uyarılara karşı artmış hava yolu cevaplılığına neden olur (1).

#### **Epidemiyoloji:**

Dünya’da Astım prevalansı %4-8 olarak bildirilirken, son çalışmalar çocuklarda astım prevalansının %13.9 olarak bildirmektedir (7,8). Astım prevalansı çocukluk çağında erkeklerde kızlardan daha yüksektir ancak adolesan dönemde cinsiyet farkı değişir, adult dönemde ise astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olur (9,10). Son yıllarda, prevalans çalışmalarında standardizasyonu sağlamak amacıyla, ISAAC protokolü geliştirilmiştir. Astım ve Alerjik hastalıkların epidemiyolojik özelliklerini standardize yöntemlerle araştıran, Uluslar arası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar çalışmasında (ISAAC) çocuklarda astım prevalansı %1,6–36,8 arasında bulunmuştur (8) . Bu çalışmada astım ve diğer alerjik hastalık semptomlarının prevalans değerleri açısından merkezler arasında 20-60 kat farklılıklar saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalar farklı sonuçlar bildirmekle beraber, astım prevalansının çocuklarda %8, yetişkinlerde % 5-7 oranında olduğu saptanmıştır (11,12). Astım prevalansı ile ilgili veriler ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Pek çok çalışmada astım prevalansının arttığı gösterilmişken birkaç

çalışmada da prevalansın değişmediği ya da azaldığı bildirilmiştir Bu, farklı yöntemlerin kullanılmasına, tanı farklılıklarına ve/veya semptomların farkındalığının artmasına ve doktorların astım tanısı koyma isteklerine bağlı olabilir (12).

### **Etiyoloji ve risk faktörleri :**

Allerjik hastalıklar ve astım genetik faktörlerle çevresel faktörler arasındaki ilişki sonucu ortaya çıkan ve prevalansında son yıllarda artış gözlenen, etiyojisi tam olarak ortaya konmamış bir hastalıktır.(13,14)

**Tablo 1.** Astımın ortaya çıkışı ve gelişimi için risk faktörleri

<b>KİŞİSEL ETKENLER</b>	Genetik: Atopi Bronş hiperreaktivitesi (BHR)
	Cinsiyet
	Obezite
	Allerjenler: İç ortam Dış ortam
<b>ÇEVRESEL ETKENLER</b>	İnfeksiyonlar
	Mesleki duyarlılaştırıcılar
	Sigara
	Hava kirliliği: İç ortam Dış ortam
	Diyet

Çevresel faktörlerle astım ve allerjinin artan prevalansı arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülen görüşlerden birisi ‘hijyen hipotezi’ dir (kırmızı 39).

Bu hipotezin temelini geliştirmekte olan ülkelerde hayat koşullarındaki gelişmeler ve mikropla olan temasın azalması ve florada ortaya çıkan farklılıklar nedeniyle yaygın enfeksiyon sıklığında azalma ortaya çıkmıştır. (1)

Risk faktörlerinin en önemlisi genetik yatkınlıktır. Aile içindeki bireylerde astım olması durumunda risk artmakta, anne veya babanın astım olması durumunda risk % 20-30'lara yükselmekte iken her ikisinde astım olması durumunda ise % 60-70'lere yükselmektedir (15,16).

İkizlerde yapılan çalışmalarda monozigotlarda, dizigotlara göre çok daha yüksek oranlarda astım görüldüğü bildirilmektedir. Gözlemler, astımın kalıtsal özelliği olduğunu göstermekle birlikte, kalıtım şekli kesin olarak belirlenememistir. Klasik bağlantılı genom taramaları ve haritalama yaklaşımları astıma duyarlılığın orta derecede etkili çok sayıda gen tarafından belirlendiğini düşündürmektedir(13,17,18).

Atopi, allerjenlere karşı artmış IgE yanıtı olarak tanımlanır ve astım gelişiminde kalıtsal geçisin, birden fazla gene bağlı oluşu tanımlanmış en önemli etkendir (19)

Yapılan çok merkezli birçok çalışmada astım hastalığı ile ilişkili 20'den fazla kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Çalışmalarda en sık olarak 6p,5q, 12q, 13q 14q, 7q, 20p, 2q, 16q, 10q kromozomlarında anormallikler saptanmıştır (20-24).

Çocukluk yaş grubunda astım etiyolojisinde başlıca sorumlu etken çevresel allerjenlerdir. Çevresel faktörler de astım etyolojisinde rol oynayabilirler .Çocukluk çağında pasif sigara maruziyetinin ve anne ve babanın sigara içtiği durumlarda astımın riskinin ve etkilerinin arttığı gösterilmiştir.(25-26)

Beslenme alışkanlıklarının değişmesinin ve vücutta kronik enflamasyonu arttırıcı katkı maddeli hazır gıdaların daha çok miktarlarda tüketilmesinin de astım gelişimde rol oynadığı düşünülmektedir. (27).

Sanayileşmenin arttığı toplumlarda kırsal alanlarda yaşayan kişilerle karşılaştırıldığında astım prevalansının arttığı görülmektedir. Hava kirliliğinin artması bronş aşırı duyarlılığı ve hiperreaktivitesine neden olmaktadır. (27-28).Bunun dışında geçirilen viral enfeksiyonlar, kullanılan irritan maddeler, gastroözofageal reflü (GÖR), ilaçlar (aspirin, diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, B-antagonistler) astım prevalansını etkileyebilmektedir. (26,29).

## **PATOGENEZ:**

Astım, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile farklı fenotipik özellikleri, patolojik bulguları ve tedavi yanıtlarını içinde barındıran bir grup hastalığın genel ismidir. Havayolu daralması astımda fizyolojik değişikliklere ve bulgulara neden olan esas olaydır. Astımda birçok hücre ve salgıladıkları mediyatörler kronik enflamatuvar havayolu hastalığının gelişmesinde rol alır (1,30).

Başlıca küçük bronş ve bronşöllerin etkilendiği, goblet hücrelerinde hipertrofi, epitelde incelme, bazal membranda kollajen birikimi ve lamina propriada CD4 T lenfosit, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu sonucu kalınlaşma görülmektedir. Bronş düz kaslarında hipertrofi, submüköz bezlerde hiperplazi ve mukus salgılanmasında artma izlenir. Hava yollarının lümeninde mukus, ödem sıvısı, eozinofiller, Charcot-Leyden Kristalleri ve Churschman spiralleri içeren salgularla dolmaktadır. (31). Oluşan bu patofizyolojik değişiklikler sonucunda havayolu çapında azalma olmakta hastalarda hışıltı, nefes almakta zorlanma, öksürük ve nefes darlığı gibi şikayetlerle karşımıza çıkmaktadırlar (26,32).

Maruz kalınan alerjenler, viral enfeksiyonlar nedeniyle havayollarında bronkokonstrüksiyon meydana gelmektedir. Bu durum bronşial hiperreaktivite olarak tanımlanmaktadır(26).

Sitokinler hücre-hücre sinyalleşmesi, hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonu, kemotaksiste, immünmodülasyon gibi bir çok inflamatuvar olayda rol oynayan küçük glikosilatlı proteinlerdir. Sitokinler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki spesifik sitokin reseptörleri aracılığıyla yaparlar. Son dönemlere kadar T lenfositler ve eozinofiller sitokinlerin ana kaynağı olarak kabul ediliyordu fakat epitel, endotel, havayolu düz kas hücresi ve fibroblastları da içeren yapısal hücrelerden de salındığı gösterilmiştir(33,34).

Bronş düz kas kasılmasına neden olduğu bilinen faktörler içinde mast hücre kaynaklı mediyatörler ve birçok nörohormon yer almaktadır. Histamin, lökotrienler (LT; LTC4, LTD4, LTE4), prostoglandinler (PGF2\_, PGD2, PGG2),tromboxan A2, bradikinin ve trombosit aktive edici faktör (PAF), platelet derived growth factor (PDGF) gibi mediatörlerin salgılanmasıyla bronş mukozasında vazodilatasyon, ödem, mukus hipersekresyonu ve hava yollarında diffüz bronkokonstrüksiyon oluşur. Histamin, düz kas üzerine etki ederek (H1 reseptörler üzerinden)ve aynı zamanda vagus siniri tarafından kontrol edilen refleks parasempatik hareketleri başlatarak kasılmaya neden olur.(siyah 43)

Eozinofiller IL-5 ile aktive olduklarında bazı sisteinil medyatörler, sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-16), kemokinler (RANTES) ve büyüme faktörleri (transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , PDGF- $\beta$ , GM-CSF) salarak inflamasyonun artmasına katkı da bulunurlar (35)

## **ii. Astım Bronşiale Tanısı:**

Astım tanısı konulurken, hışıltı, öksürük, solunum sıkıntısı, nefes darlığı gibi bazı kardinal semptomların varlığına dikkat edilmelidir. Hastalar ataklar arasında genellikle asemptomatiktir ve akciğer fonksiyonları normaldir. Ataklar kendiliğinden (özellikle geceleri ve sabah uykudan kalkınca), egzersiz sonrası ya da tetik çeken faktörler ile temastan kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. Hastada mutlaka nonspesifik (soğuk hava, pasif sigara, duygusal değişimler gibi) ve spesifik (saman nezlesinin varlığı, evde hayvan gibi) tetik çekici faktörler sorgulanmalıdır. Ayrıca semptomların mevsimsel değişimi, atakların sıklığı ve şiddeti de öğrenilmelidir. Fizik muayene bulguları olmayan hastalarda tanı; ayrıntılı anamnez, evde sabah akşam PEF metre ölçümleri ya da provokasyon testleri ile bronş hiperreaktivitesi gösterilerek konulur (36,37).

## **Solunum fonksiyon testleri**

Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitiyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur. Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı ve izlemi/kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle havayollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen “dispne algılaması” düşük hasta larda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir (1-30). Hastanın değerleri cinsiyet, yaş ve boya göre belirlenmiş normal değerler ile karşılaştırılır. Spirometrik inceleme 4 yaş ve üstü çocuklara önerilmesine rağmen, kişinin solunum eforunu gösterebilmesi ve komutlara kooperasyon gerektirmesi nedeniyle çocukların çoğunda 6 yaşından sonra yapabilmektedir (1-30).

Spirometrik değerlendirmede ekspiryumun 1.saniyesindeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu ekspiratuvar kapasite (FVC), tepe ekspiratuvar akım (PEF), FVC'nin %25, %50, %75 ve %25 ila %75'i arasındaki zorlu ekspiratuvar akım (FEF25, FEF50, FEF75,

FEF25-75) parametreleri ölçülür. Ölçülen değerler aynı yaş ve boydaki sağlıklı kişilerin değerleri ile karşılaştırılır ve yüzde olarak sonuç elde edilir (38).

**Reversibilite** FEV1 veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade eder. Kısa etkili inhaler  $\beta$ 2-agonist (salbutamol 200-400 mg) alımının hemen sonrasında veya inhaler kortikosteroid gibi etkili astım ilaçları kullanımı ile günler veya haftalar içinde FEV1 veya PEF'deki artışa bakılarak yapılan bir değerlendirmedir.

**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 kriteridir.

#### **a. Spirometre**

Bronkodilatör alımı sonrasında FEV1'de %12 (veya >200ml) ve FEF25-75 değerinde %25'lik artış reversibilitateyi gösterir. Birçok astımlı hastada spirometrede reversibilite gösterilemeyebilir, bu nedenle farklı zamanlarda tekrar ölçümlerle reversibilite varlığı araştırılmalıdır. Birçok hastalıkta azalmış FEV1 değerleri ölçüldüğünden astıma ait havayolu darlığını göstermede en güvenilir ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0.90, erişkinlerde ise >0.75'dir. Daha düşük olması havayollarında obstrüksiyona işaret eder (38)

Klinik uygulamalarda solunum yolları labilitatesini gösteren en iyi yöntemin bir hafta boyunca sabah bronkodilatör öncesi yapılan en düşük PEF ölçümünün en yakın zamanda ve en iyi PEF ölçümüne oranlanarak elde edilen PEF indeksi olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada günde tek ölçüm yapıldığı için PEF variabilitesine göre daha kolay bir methoddur. Astım tanısında reversibilitateyi göstermede en iyi yöntem spirometre olsa da PEFmetrede bronkodilatör sonrası 60 L/dak (veya bronkodilatör öncesi ölçüme göre %20 artış) veya gün içi variabilitenin/değişkenliğin > %20 olması astım tanısı koydurur (1,30,39) Astımlı hastaların evdeki takip ve tedavilerinde PEF ölçümlerinden yararlanır. Ancak farklı PEF metre cihazları ile ölçümlerde çok değişken sonuçlar elde edilebildiğinden referans değerlerinin sınırları çok geniştir. Bu nedenle PEF ölçümlerinde en uygun yöntem, hastanın semptomlu dönemlerdeki ölçüm değerlerini gene kendine ait en iyi ölçüm değerleri ile kıyaslamaktır. Hastanın semptomsuz iyi bir döneminde elde edilen ölçümleri kaydedilir ve daha sonra karşılaştırma için "en iyi" ölçüm değerlerinden yararlanır. PEF genelde günde iki kez ölçülür. Genellikle sabah (herhangi bir ilaç almadan) ve akşam PEF ölçümü yapılması

yeterli olur. Çoğunlukla sabahları en düşük, akşam ise en yüksek değerler kaydedilir. Gün içinde PEF değişkenliği hesaplanırken en yüksek, en düşük ve ortalama PEF değerlerinden yararlanır.

$$\text{PEF Değişkenliği: } \frac{\text{En yüksek PEF değeri} - \text{En düşük PEF değeri}}{\frac{1}{2} \times (\text{En yüksek PEF değeri} + \text{En düşük PEF değeri})} \times 100$$

Klinik uygulamalarda solunum yolları labilitesini gösteren en iyi yöntemin bir hafta boyunca sabah bronkodilatör öncesi yapılan en düşük PEF ölçümünün en yakın zamanda ve en iyi PEF ölçümüne oranlanarak elde edilen PEF indeksi olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada günde tek ölçüm yapıldığı için PEF variabilitesine göre daha kolay bir methodur. Astım tanısında reversibilitayı göstermede en iyi yöntem spirometre olsa da PEFmetrede bronkodilatör sonrası 60 L/dak (veya bronkodilatör öncesi ölçüme göre %20 artış) veya gün içi variabilitenin/değişkenliğin > %20 olması astım tanısı koydurur (1-30).

### **Bronş Provokasyon Testleri (BPT)**

Havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için uygulanan testlerde metakolin, histamin, mannitol ve ezgersiz gibi nonspesifik veya allerjen gibi spesifik uyarılar kullanılır (1,39). Bu test tanı koymak amacıyla rutin olarak yapılmamalıdır. BPT'nin astım için duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Klinik pratikte daha çok, astım benzeri semptom tanımlamasına karşın solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için kullanılırlar. Havayolu duyarlılığını ölçen testler astım semptomlarından sorumlu olabilecek tetikleyicilerle karşılaşıldığında havayollarının verdiği bronkospazm yanıtını ölçer. Bu testlerin sonucunda genellikle FEV1'de %20 düşmeye neden olan metakolin veya başka bir uyarının dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) belirlenmiş olur ve bu değer ne kadar düşükse, havayolu aşırı duyarlılığı o kadar fazla anlamı taşır.

Hastalarda atopinin araştırılması için IgE, spIgE, RAST ve deri testleri yapılmaktadır. Tedaviye cevap vermeyen persistan yada şiddetli vakalarda akciğer direkt grafisi, sinus grafisi, üst hava yollarının incelenmesi gerekmektedir (37). Yukarıda tanımlanan kriterler genelde 3 yaşın üstündeki çocuklarda tanıya gitmede yardımcı olmaktadır. Tanı kriterleri 0-3

yaş grubundaki çocuklarda tam netleşmemiş, farklı kriterler önerilmiştir. Martinez'in belirlediği major ve minör kriterler 0-3 yaş grubu çocuklarda tanı için kullanışlıdır(40-42).

Major kriterler: 1)Anne veya babada astım tanısı,  
2) Hastada atopik dermatit tanısı,  
3) İnhalen allerjenlere karşı spesifik IgE pozitifliği.

Minör kriterler: 1) Hastada allerjik rinit tanısı,  
2) Soğuk algınlığı dışında hışıltı,  
3) Eozinofili >%4,  
4) Gıdaya karşı spesifik IgE pozitifliği.

Bu kriterlere göre astım tanısı için; zayıf indekse göre erken hışıltı + 1 major veya 2 minör kriter, güçlü indekse göre ise erken sık hışıltı + 1 major veya 2 minör kriter tanı için yeterli olmaktadır (40-42).

Astım, çeşitli ajanlar tarafından tetiklenen heterojen bir hastalık olduğundan dünyaca kabul görmüş basit bir sınıflaması yoktur (43,44).

### **Etiyolojik sınıflama:**

1. Solunumsal nedenlerle oluşan astım
2. Egzersiz ile oluşan astım.
3. Mesleki etkenlerle oluşan astım.
4. İlaçlar ile oluşan astım.
5. Latent astım.



**Patolojik sınıflama:**

- 1) Ekstresek astım: Bir antijen ile temas sonrası Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşması sonucu astım nöbeti başlar. Üç tip ekstresek astım tipi tanımlanmıştır: Atopik astım, mesleki astım ve allerjik bronkopulmoner asperjillozis. En sık atopik astım görülmekte ve klinik bulgular genellikle ilk beş yaşta ortaya çıkmaktadır(43-45).
- 2) İntrensek astım: Bu tip astımda tetiği çeken mekanizma immün olay değildir. Sağlıklı bireylerde çok az veya hiç etkisi olmayan çok sayıda uyaran bronkospazma sebep olabilir. Aspirin, egzersiz, hava kirliliği, psikolojik stres, üst veya alt solunum yolu enfeksiyonları (özellikle virüsler) ve soğuk hava bu uyaranlar arasında yer alır. Bu etkenler hem sağlıklı hem de astımlı hastaların havayollarında aşırı cevaba neden olurlar. Bununla beraber astım hastalarında bronşiyal cevap çok daha şiddetli ve devamlı olup, spazmla kendini gösterir(43-45).
- 3) Mikst astım: Trakeobronşiyal hiperaktivitenin esas kusur olması nedeniyle ekstresek astımı olan birçok hastanın yukarıdaki maddelerden herhangi biri ile karşılaşınca astım nöbeti başlayabildiğinden, birçok vakada ekstresek ve intrensek astım arasında ayırım yapılamamaktadır(43-45).

Astım bronşialenin ağırlık derecesine göre gruplandırılması, günlük semptom sıklığı, gece semptom sıklığı ve solunum fonksiyon testi parametreleriyle yapılabilir (Tablo I)

**Tablo 2.** Astımın şiddetine göre sınıflanması.

	<b>İntermitan</b>	<b>Hafif persistan</b>	<b>Orta persistan</b>	<b>Ağır persistan</b>
<b>Semptomlar</b>	Haftada birden az	Haftada birden fazla günde birden az	Hergün	Hergün
<b>Alevlenmeler</b>	Hafif, kısa	Günlük aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Günlük aktivite ve uykuyu etkileyebilir.	Sık
<b>Gece semptomları</b>	Ayda ikiden az	Ayda ikiden fazla	Haftada birden fazla	Sık
<b>Solunum fonksiyon testleri</b>	FEV1 veya PEF $\geq$ % 80	FEV1 veya PEF $\geq$ 80%	Günlük inhale kısa etkili $\beta$ 2 agonist kullanımı	Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma
	PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20	PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20 – 30	FEV1 veya PEF % 60-80 PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30	FEV1 veya PEF $\leq$ %60 PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30

### **Solunum yolu inflamasyonunu gösteren noninvaziv testler ve belirteçler**

Astımda inflamasyon akciğerlerde özellikle de bronşlarda kendini gösterir. Hastalardan gerek kendiliğinden gerekse hipertonic tuzlu su ile toplanan balgamda eozinofilik ve nötrofilik inflamasyon araştırılabilir. Ayrıca astımlı hastalardan toplanan ekshale havada nitrik oksid (FeNO) ve karbonmonoksid (FeCO) düzeyleri artmış olarak görülür (46-48).

### **iii. Yoğunlaştırılmış nefes havası (Exhaled breath condensate-EBC)**

EBC dışarıya verilen nefes havasının soğutulup yoğunlaştırılarak toplanmasıdır. EBC' de ekshale nitrik oksid, karbonmonoksid ve allerjik inflamasyonda rol alan sitokin, lökotrien, kemokinlerin ölçümü yapılabilmektedir. EBC toplanması havayolu fonksiyonu veya

inflamasyonunu değiştirmeyiz ve kck çocuklarda bile kolayca uygulanabilir (49). EBC' de inspire edilen hava solunum sisteminde nemlendirilir ve ısıtılır ve ekshale edilir. Tidal solunun sırasında verilen nefes havasının her mililitresinde ortalama 0.3 µm çapında 0,1-4 damla su buharı bulunur. Bu dışarı verilen sıcak hava soğuk yoğuşmalı bir cihaza iletildiğinde damlacıklar halinde okntye uğrar. Bu okeltinin aerolize havayolu yüzey sıvısının da kck katkısıyla esas olarak % 99 dan fazlasını su buharını oluşturmaktadır Bu damlaların analiziyle akciğerlerdeki fizyolojik ve inflamatuvar durumlar non-invaziv olarak gösterilebilir (49,50). EBC dışarıya verilen nefes havasının soğutulması veya dondurulması ile toplanır. EBC ile yapılan ilk alışmalar Rusya'da 1980'lerde EBC'de bulunan pulmoner sürfaktanı tanımlayan çalışmalardır. Günümüzde EBC'de çeşitli inflamatuvar mediatörler, oksidanlar ve iyonlar tanımlanmıştır. EBC kimyasındaki ve dışarıya verilen belirteçlerdeki anomaliler inflamasyon ve oksidatif stres tarafından oluşturulan hava yolu sınırlayıcı sıvısının intrensek anomalilerini yansıtır ve akciğer hastalıklarının kıymetli bir izlem aracı olabilir. 1-3 ml EBC elde edilmesi için 10-15 dakikalık nefes alıp verme gereklidir ve ağır hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar ve çocuklar tarafından kolayca tolere edilebilir (51). EBC hacmi hem solunum tidal volümü hem de dakika volümü ile anlamlı olarak koreledir. Güncel rehberler herhengi bir rezistans olmadan tidal solunum ile EBC toplanmasını önermektedirler (50).

Astımın takibi klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testi ile yapılır. Ancak havayolu inflamasyonunu göstermede kullanılan yöntemlerden çok azı noninvazivdir (49). Ayrıca plazma ve idrarda ölçülen inflamatuvar mediatörler akciğerden çok sistemik inflamasyonu yansıtır. Oysa ki inflamatuvar mediatörlerin EBC' de ölçülmesi tamamen noninvazivdir ve solunum yollarındaki inflamasyonu yansıtır. EBC' deki inflamatuvar belirteç düzeyi tayinlerinin atopik çocuklarda st ve alt havayollarındaki inflamasyonu, hastalık şiddetini ve yeni tedavilerin etkinliğini değerlendirmede ve izlemede kullanışlı invaziv olmayan bir yöntem olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (52).

### **Diğer tanısal tetkikler**

Total IgE yüksekliği ve eozinofili varlığı astımı desteklemekle birlikte astım açısından tanı koydurucu değildir. Diğer taraftan, bu tetkiklerin normal olması da astımı ekarte ettirmez (48)

#### iv. Astım Bronşiale Tedavisi:

Astım atağı öksürük, nefes darlığı, hışıltı veya göğüs ağrısı gibi yakınmaların tek veya kombine olarak hızlı, progresif olarak bir hastada artışıdır. Solunum sıkıntısı belirgindir ve solunum fonksiyon testlerinde ekspiratuvar akımlarda düşme ile karakterizedir.

Astım atakları, viral enfeksiyonlar veya allerjenler gibi tetikleyen bir faktörün ardından başlayan hafif-orta ve ağır olmak üzere ağırlığına göre üç dereceye ayrılan, dakikalar saatler ve günler içinde ilerleyen klinik tablolardır. Atakların oluşumunda uzun-süreli izlem yetersizliğinin de etkili olabileceği unutulmamalıdır(44,53). Astım ataklarının primer tedavisi inhale hızlı-etkili  $\beta$ 2-agonistlerin tekrarlanan dozlar şeklinde verilmesi, erken sistemik glukokortikosteroid ve oksijen desteği şeklindedir. Tedavinin amacı mümkün olduğunca çabuk şekilde hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksiyi iyileştirmek ve rölapsları engellemektir.

Hastanın yakın klinik izlemi (semptom, nabız, solunum sayısı) ve SFT'lerinin seri ölçümleri ile tedaviye yanıt izlenmelidir (44). Tedavinin programlanmasında atak ağırlığının bilinmesi önemlidir (Tablo II). Tedavi sırasında ağırlık göstergeleri olan ekspiratuvar tepe akım hızı (PEF), nabız, solunum sayısı ve pulse oksimetre özellikle çocuk hastalarda iyi izlenmelidir(44,53,54).

**Tablo 3:** Astım atağı ağırlığının kriterleri

	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ağır</b>
<b>Nefes darlığı</b>	Yürürken(Yatabiliyor)	Konuşurken	İstirahatte(Ortopneik)
<b>Konuşma</b>	Cümleler	Birkaç kelime	Kelime
<b>Ajitasyon</b>	Yok	Var	Var
<b>Yardımcı solunum kasları</b>	Katılmıyor	Katılıyor	Katılıyor
<b>Hışıltılı solunum</b>	Hafif	Aşırı	Aşırı
<b>Solunum sayısı</b>	<20	20-30	>30
<b>Nabız</b>	<100	100-120	>120
<b>Pulsus Paradoksus</b>	<10 mmHg	10-25 mmHg	>25 mmHg
<b>PEF</b>	>%80	%60-80	<%60
<b>PaO2</b>	Normal	>60 mmHg	<60 mmHg
<b>PaCO2</b>	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg
<b>O2 saturasyonu</b>	>%95	%91-95	<%90

### **Astım tedavisinde amaç:**

1. Atakların önlenmesi, şiddetinin ve sıklığının azaltılması.
2. Hastaneye yatış ve acil servislere başvuruların azaltılması.
3. Günlük normal etkinliklerin sağlanması.
4. İlaçlara gereksinimin en aza indirilmesi.
5. Normal veya normale yakın solunum fonksiyon testleri.
6. En az yan etki ile en uygun ilaç tedavisinin sağlanması.
7. Hastalığın kronikleşmesinin engellenmesi.
8. Astım bulguları nedeni ile devamsızlığın (okul ve diğer etkinlikler) önlenmesi.

### **Çocuklarda astım tedavisi:**

1. Çevresel önlemler: Astıma neden olan maddenin hasta çevresinden uzaklaştırılması en kesin ve kolay tedavi yoludur (45).
2. Farmakolojik tedavi : Beta adrenerjik ajanlar, teofilin, mast hücre stabilizatörleri, kortikosteroidler, nedokromil, lökotrien antagonistleri, antikolinergik ajanlar ataklarda veya profilakside kullanılmaktadır(45,55-59).
3. İmmünoterapi.
4. Fizik tedavi.
5. Psikolojik tedavi.

Bunların yanında eğer hastanın öyküsünde veya deri testinde alerjen saptanabiliyorsa, allerjenin uzaklaştırılması gerekmektedir.Mümkünse elektronik hava temizleyici cihazlı bir odada bulunmalıdırlar. Astım hastaları nemli ve soğuk ortamlardan uzak durmalı ve her türlü (kedi, köpek, bitki,toz, saç spreyi, boya, egzoz ve alev dumanı vb.) nonspesifik irritandan korunmalıdırlar (60). Fazla hareket etmekten sakınmalı ve hava kirliliği çok artarsa çevreden geçici olarak uzaklaşmalıdırlar (60).

## v. Akciğer Hastalıklarında Kardiyak Fonksiyonlarda Etkilenme

Akciğer hastalıklarının pulmoner dolaşım üzerine olan sonuçlarının daha iyi anlaşılması 1940'lı yıllarda insanlarda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun ilk kez ortaya konulması ve sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hemodinamiklerin ölçülmesi ile mümkün hale gelmiştir. Bu çalışmalarda ilk ortaya çıkan kavram; şiddetli kronik AC hastalığının alveolar hipoksiye yol açmasıdır. Bu olay pulmoner vasküler direnç yükselmesi ve pulmoner hipertansiyona neden olarak sağ kalp yetmezliğine, hipertrofisine ve dilatasyonuna neden olabilmektedir (61). Bazı yazarlar, kronik hipokseminde de olduğu gibi günde iki saatlik alveolar hipoksinin kardiyak etkileri çıkarmak için yeterli olduğunu belirtmektedirler (62).

Alveolar hipoksi özellikle oluşan pulmoner vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıkmakta ve eşlik eden asidozda buna katkı sağlamaktadır. Alveolar hipoksi nedeniyle pulmoner arteriollerde direkt etkiyle vazokonstriksiyona neden olur ve mitokondriyel fonksiyonları etkileyerek adenosin trifosfat kullanım hızını artırarak, kalsiyumun hücre içine geçişini artırır ve buda endotele bağımlı kasılma faktörlerini (EDCF-endotelin-1) etkileyerek vazokonstriksiyona yol açar. Kronik hipoksi ile birlikte hiperkarbi ve asidoz intima kalınlaşmasını hızlandırır.(63)

Astım gibi hastalıkların patogeneğinde havayolu düz kas hücreleri başlıca rol oynamaktadır. Havayolu düz kas hücreleri birçok sitokin salgılanmasında ve ayrıca ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretilmesinde başlıca role sahiptir. Ekstrasellüler matriks proteinleri (ECM) hücre proliferasyonu ve havayolu remodelinginin potansiyel nedenidir.Havayolu düz kas hücrelerinin gelişiminde ise platelet-derived growth factor (PDGF), bFGF, büyüme inhibisyonunda ise IL-4 gibi çeşitli sitokinler rol oynamaktadır(64,65).

Havayolu yenilenmesinde Endotelin-1' in rol aldığı, havayolu düz kas hücreleri ve fibroblastlar için mitojenik olduğu ve de kollojen sentezinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Yine yapılan çalışmalarda atak sırasında alınan bronkoalveolar lavajda endotelin-1'in artmış olduğu gözlenmiştir. Endotelin-1 tüm düz kaslarda olduğu gibi pulmoner arterde de vazokonstriksiyona neden olur ve atak sırasındaki kardiyak etkilerde rol oynar(66-68).

Yapılan çalışmalarda kronik havayolu hastalığı olan kişilerde sağ ventrikül yetmezliğinin, pulmoner hipertansiyonun nihayi bir sonucu olduğu, pulmoner hipertansiyonun

ise hipoksik vazokonstriksiyonla ilişkili olduğu ve bununda çeşitli toksik etkiler ve üretilen sitokinlere bağlı olduğu bildirilmiş ve örnek olarak ekshale hava ve arteriyel endotelin-1 düzeylerinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bunun tespitinin kritik hastalığın ortaya çıkmadan tanının konulmasında ve tedavinin başlatılmasında yardımcı bir yöntem olabileceğine değinilmiştir(69).

Pulmoner arteriyel direncin artması düz kas hücrelerinin proliferasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bununla ilgili birçok mekanizma tanımlanmaktadır bunlardan bazıları endothelin-1, prostasiklin, ve nitrik oksit üzerine yapılmaktadır. Son yıllarda ise büyüme hormonu ailesi üzerinde durulmakta ve bu faktörlerden PDGF 'in yeni bir tedavi hedefi olduğu bildirilmektedir.PDGF birçok alt tipten oluşmaktadır. PDGF-A, PDGF-B,ve son zamanlarda tanımlanan PDGF-C,ve-D polipeptidleri tanımlanmıştır.

PDGF düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinden ve makrofajlardan sentezlenebilmekte, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır. Akciğer fibrozisi, ateroskleroz ve pulmoner hipertansiyon gibi fibroproliferatif hastaların prognozunda anahtar mediatör olarak tanımlanmaktadır. Hayvan modellerinde ve bazı sınırlı vakalarda PDGF antikorları pulmoner hipertansiyonun tedavisinde de denenmektedir(70-79).

Oluşan hipokseminin varlığı ve artışı ile birlikte endotel hücesinden NO sentezi ve salınımı azalır. Endotel hücesinin NO yardımı ile kontrol ettiği bronş düz kaslarında, NO eksikliğinde bronkokonstrüksiyon gelişir. NO bronş düz kaslarında kasılmayı etkilediği gibi hiperplazi ve hipertrofiyi de kontrol eder. Kronik hipoksidede pulmoner kapillerde izlenen proliferasyondan NO azlığı sorumlu olabilir(63).

Havayolu remodellingi olan hastalarda oluşan subklinik miyokardiyal değişiklikleri, sistolik ve diastolik disfonksiyonu saptamak oldukça zordur.Doku doppler ekokardiyografi (TDİ) ile miyokard performans indeksi ölçülerek miyokardiyal disfonksiyon saptanabilir ve buda önemli bir prognostik göstergedir.

Astımlı hastalar ile normal hastalar karşılaştırıldığında sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu anlamlı olarak yüksek değerlendirilmiş ve astımlı hastalar hastalığın ağırlığına göre ayrıldığında MPI ve diastolik disfonksiyon gibi ölçümlerin hastalık şiddeti ile orantılı olarak anlamlı farklılıklar yarattığı belirtilmiştir(80).

Kronik akciğer hastalığı olan olgularda doğal sürecin seyrinde PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg ve altına düşmesi ile birlikte pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül basınç artışıyla başlayan hipertrofiye kadar giden kötü prognozun işareti olabilir. Pulmoner hipertansiyon (PH), kronik akciğer hastalarında görülen, önemli bir kardiyovasküler komplikasyondur. Ağır kronik akciğer hastalarında ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) sıklıkla, sağlıklı bireylerdeki istirahatteki ortalama PAB'ından yüksektir. Bu olgularda sistolik pulmoner arter basıncı sistemik arter basıncının diyastolik düzeyine kadar yükselebilir. Kronik akciğer hastalarında gelişen PH'nin son evresinde kor pulmonale gelişir ve mortalitede majör rol oynar.

Oluşan hipertansiyon prekapiller tiptedir (81,82). Kronik bronşit ve amfizemde, PH'nin gelişimi ve derecesi değişkenlik gösterir. Kronik bronşitte PH ve kor pulmonale sık oluşurken, amfizemde başlangıçta çoğu kez PAB normaldir, gelişen PH'nin derecesi kronik bronşitten daha azdır ve kor pulmonale daha seyrek görülür. Sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları kor pulmonale gelişimine ve PAB yükselmesine sebep olur.

Hiperkarbinin eşlik ettiği kronik hipoksemili olgularda sağ ventrikül hipertrofisi daha sık görülür. Arter kan gazlarındaki normalden sapmaların yanında kronik akciğer hastalığında izlenen akciğer mekaniğine ait değişiklikler, pulmoner arter yatağının anatomik kaybı, kalp atım hacmindeki artış, endotel fonksiyonlarındaki değişiklikler sağ ventrikül hipertrofisinin oluşmasında birlikte etkilidir. Kronik hipoksinin olduğu akciğer hastalarında hiperkarbi ile birlikte periferik ödem ve artan dispnenin varlığı, stabil döneme göre yükselen pulmoner arter basıncına ve kor pulmonaleye işaret eder. Sağ ventrikül diyastol sonu basıncının artması ile birlikte sağ ventrikül kontraktibilitesinin azalması periferik ödeme sebep olur.

Astım hastalarında oluşan hava hapsine bağlı olarak intratorasik basınçta artma meydana gelir ve buda sağ ventrikül yükünü arttırarak pulmoner hipertansiyon oluşumuna neden olmaktadır.(83-85)

Astım hastalığında kullanılan  $\beta_2$  adreno reseptör agonistlerinin bronşiyal astımlı hastalarda artmış mortalite oranları ile birlikte olduğu daha önceki birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (86,87). Hirono ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uzun etkili  $\beta_2$  adreno reseptör agonist kullanan hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve Fraksiyonel kısalmada azalma tespit edilmiş. Bu hastalarda  $\beta_2$  agonistlerin kesilmesinden iki hafta sonra fonksiyonların tekrar iyileştiği, tekrar bazal değerlere döndüğü görülmüş ve bu



olayın plazma katekolamin seviyeleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.  $\beta$ -adrenoreseptör stimülasyonunun sol ventrikül gevşemesinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bu çalışmada oral uzun etkili  $\beta_2$  agonistlerinin sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna neden olması intrinsek sempatik aktivitenin baskılanmasına bağlanmış ve geri dönebilir olduğu gösterilmiştir (86).

Ağır progresif astımda bronşiyal obstrüksiyona, hipoksemiye, sağ ventrikül dilatasyonuna/hipertrofisine ve değişken diyastolik doluma bağlı olarak sol ventrikül diyastolik gevşemesinin de bozulduğu gösterilmiştir. Progresif astımda bozulmuş transmitral akım oluşumunda, bozulmuş sağ ve sol ventrikül etkilesimi ve pulmoner hemodinamiklerin tekrar yapılanması rol oynar(88).

Akut atığın, anjiyografik olarak normal koronerlere sahip bireylerde dahi geçici miyokardiyal iskemiye neden olabileceği bildirilmiştir(89). Miyokardiyal disfonksiyonda katekolamin artışının rol oynadığı düşünülmekte olup, feokromasitomalı hastalardaki benzer bulgular bunu desteklemektedir. Aynı şekilde özellikle alerjik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan histaminin miyokardiyal depresyon yaptığı, anafilaksili hastalarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.

Akut astımın transmitral ve transtriküspit akımlarında değişikliğe, erken dolum oranında yavaşlamaya, atriyal sistol dolum oranında hızlanmaya, E/A oranında değişikliğe neden olduğu daha önceki bir çalışmada gösterilmiştir. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonu, sağ ventrikül hipertrofisine ve total pulmoner basınç rezistansına bağlı iken, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sağ ventrikül ard-yükü ile ilişkilidir(90).

Ağır akut astımda, pulsus paradokus varlığında inspirasyon sırasında sol ventrikül doluşunda ve son-diyastolik hacimde azalma meydana gelir(91).

Astımda yaygın obstrüksiyon nedeniyle bozulan dinamik komplians ve ventilasyon/perfüzyon oranı SFT’de olduğu gibi arteriyal kanın yeterince oksijen ile satüre edilememesi kardiyopulmoner sistemde etkisini göstererek geri dönebilen elektrokardiyografik anormalliklerine neden olur. Sinüzal tasikardi, P-pulmonale, “clock-wise” rotasyon, sağ ventrikül hipertrofisi, aritmiler görülebilen EKG değişikliklerindedir(92).

Çocuklarda akut astım atağı sırasında yapılan bir çalışmada; orta siddetteki atakta sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarının, ağır atakta ise bunlarla birlikte sol ventrikül fonksiyonlarının da bozulduğu gösterilmiştir(93).

Artmış solunum çabası intratorasik basıncı arttırarak sağ ventrikül ardyükünde artışa neden olabilir. Ayrıca Akciğerlerdeki hiperinflasyon ve yüksek havayolu direnci bu patolojik bulguların oluşumunda rol oynar(94). Plevral basınçtaki değişiklikler ve dalgalanmalar, belirgin olarak artmış Akciğer fonksiyonel rezidüel kapasitesi ve soluk alma çabası özellikle sag ventrikül fonksiyonlarını etkiler(16).

Atakta olusan kardiyak patolojiler özellikle intratorasik basınç artısına bağlı kalp boşluklarının ve damarların baskı altında kalması, dolum ve transmural basıncın artmasına ve olusan hipoksemiye ikincil gelisen patolojilere baglanabilir(62).

## **vi. DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI (DDE)**

Doku doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniğı, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan yeni geliştirilmiş bir yöntemdir(95-98).

Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları (99) tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve arkadaşları (100) tarafından klinik kullanıma koyulmuştur. Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif olarak mümkün hale gelmiştir.

Doku doppler görüntülemesi konvansiyonel dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder. Konvansiyonel doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (98-103).

Doku doppler görüntüleme ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verir.

Temelde aynı prensip olmasına rağmen DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli Doku Doppler (RDD): Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de m-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar.

Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı-sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir(104).

2. Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD): Örnek volüm, miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diastolde örnek olarak alınan miyokard duvar segmentinin hareket yönüne göre pozitif ve negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir.

Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (98-105).

### **Pulsed Dalga Doku Doppler Paterni**

PDDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diastolik dalgalar elde edilir. Hareketin yönü ile doppler sinyalleri arasındaki açı diğer doppler tekniklerinde olduğu gibi PDDD'de önemlidir.

Fakat bu teknik açığa daha az bağımlıdır. PDDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemesinde, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve trikuspit anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde

yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (106). Tipik PDDD kaydında, sistol sırasında ventrikül merkezine doğru yönelmiş bir sinyal vardır (Sd). Diyastolde ise ventrikül merkezinden uzaklaşan iki ayrı sinyal vardır (Ed ve Ad) (Şekil 1). Bunlardan Ed; erken diyastolde, atriyoventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır.

İzovolümik gevşemeyi takiben başlar. Elektrokardiyografide T dalgasından sonra kaydedilir.

PDDD'de ilk dominant negatif dalgadır. Ed sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PDDD ile herhangi bir dalga elde edilemez. Ad ise geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PDDD ile ikinci negatif dalga olarak görülür. Ad dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelir.

İzovolemik kontraksiyon zamanı (IVCTd): EKG'deki Q dalgasından doku doppler görüntülemesindeki Sd dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRTd): Sistolik hareketin sonunda başlar ve erken diyastolik akım öncesinde sonlanır.

Miyokard performans indeksi (MPI= Tei İndeksi): Sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını kullanarak global olarak ventrikül performansını değerlendirir (Şekil 1).

Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar, izovolemik kontraksiyon zamanında uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma oluşturur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin birlikte bozulması ise miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak izovolemik relaksasyon süresini uzatır. Miyokard performans indeksi klinik uygulamalarda yeni kullanılmaya başlanmıştır. Dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidoz, konjenital kalp hastalığı gibi birçok hastalıkta ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (107,108).

## **Klinik Kullanım Alanları**

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır.

DDE ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardial tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir. Garcia ve arkadaşları (109) koroner arter hastalığında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce DDE ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde Ed ve Ed/Ad'nin küçüldüğü, bölgesel İVRT'nin uzadığı gösterilmiştir.

Ed dalgası ön yükten etkilenmez ve miyokardiyal gevşemenin güvenilir bir göstergesidir. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun bir parametredir.

Yaşlanma ile birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için Ed dalgasının tek başına değerlendirilmesinden ziyade, Ed/Ad oranına bakılması daha doğrudur. Sağlıklı genç bireylerde Ed/Ad oranı daima 1'den büyüktür. Yaşlanma ile birlikte Ed ve Ed/Ad'nin küçüldüğü, bölgesel İVRT'nin uzadığı gösterilmiştir (110). Lateral anulüste Ed dalgasının hızı septumdan daha yüksektir. Bu da gevşeme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Miyokardiyal liflerin anatomik yerleşiminden dolayı apikal bölgede Ed dalgasının hızı düşüktür (111).

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen Sd değerleri segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. DDE ile iskemik kalp hastalığındaki infarkt alanlarında Sd hızı düşük bulunmuştur (112). Yine dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati, kapak hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da Sd değerleri düşük bulunmuştur. Rekstriktif kardiyomyopati ile konstriktif perikarditin ayırıcı tanısında DDE oldukça faydalı bulunmuştur. Transmitral akım örneği her iki hastalıkta da var olan diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak benzer değişiklikler gösterir. Ancak rekstriktif kardiyomyopatide diyastolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal gevşeme bozukluğuna bağlı olduğu için Ed küçülmüş, Ed/Ad oranı 1'in altına inmiştir. Konstriktif perikarditte ise Ed normal, hatta artmış olarak bulunur (113).

Sol ventrikül hipertrofinde diyastolik disfonksiyon geliştiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, DDE ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametrelerinin sol ventrikül kitle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (114). Bu sonuç, sol ventrikül hipertrofisine bağlı diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespitinde DDE'nin klasik yöntemlere göre daha üstün olduğunu göstermektedir. DDE, transmitral akım ile birlikte kullanıldığında, sol ventrikül diyastol basıncı hesaplanabilmektedir. E/Ed oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgülükle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur (115,116). DDE, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

Trikuspit anulustan elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan yeni parametrelerdir.

DDE'nin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen DDE, geniş kullanım alanları olan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.

Astımlı çocuklarda, ventrikül fonksiyonlarını, doku doppler ekokardiyografi ile değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Araştırmamızda, amacımız astımlı çocukların atak ağırlıkları değerlendirilerek, doku doppler ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek; doku doppler ekokardiyografinin subklinik dönemde ventrikül fonksiyonlarındaki erken bozulmanın saptanmasındaki yerini, hastalığın derecesi ile doku doppler parametreleri arasındaki ilişki olup olmadığını ve atak ağırlıkları ile korale olarak Endotelin ve PDGF-BB gibi mediatörlerin etkilenimlerini değerlendirmektir.

## **HASTALAR ve YÖNTEM :**

Bu çalışma, Eylül 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Solunum-Allerji Polikliniğinde akut astım atağı ile başvuran ve takibinde Uluslararası Astım Tanı ve Tedavi Rehberine (GINA) göre astım tanısı ile izleme alınan çocuklarda yapıldı. Yaşları 6-15 arasında olan, eşlik eden kardiyak patolojisi veya başka kronik hastalığı olmayan, akut astım atağında olan astım tanılı 80 çocuk çalışma grubu olarak alındı.

Astımlı olguların değerlendirmelerinin yapıldığı gün solunum fonksiyon testleri yapılarak, fizik muayene bulguları, solunum sayısı, nabız ve saturasyon gibi kriterler değerlendirilerek atak ağırlıkları değerlendirildi.

Çalışma grubu için, klinik ve laboratuvar verileri astım bronşiale tanısı konulması

6-15 yaşları arasında olmak,

Kardiyovasküler sistem patolojisinin olmaması (Ekokardiyografi ile yapısal veya fonksiyonel kardiyovasküler sistem patolojisinin saptanmaması)

Arteriyel kan basıncı düzeylerinin yaşa göre normal sınırlarda olması,

Ailenin çalışma yapılmasına izin vermesi.

### **Çalışma dışı bırakma kriterleri**

Ekokardiyografi ile yapısal veya fonksiyonel kardiyovasküler sistem patolojisinin saptanması

Major sistemik hastalığının olması

Sigara içme alışkanlığının olması

Hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü olması

Ailenin çalışmaya onay vermemesi

## **Çalışma Düzeni:**

Bu kesitsel çalışmada, çalışmaya alınan tüm olgulardan anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri alındı. İzlem dosyalarından ve anamnezle alınan bilgilerle, astım tanılı çalışma hastaların yıllık atak sayısı, astıma eşlik eden atopik dermatit, alerjik rinit, egzema gibi alerjik hastalıkları olup olmadığı, spesifik IgE pozitifliği sorgulandı. Tüm olguların ayrıntılı fizik bakıları yapıldı; Ağırlık, boy ve arterial kan basıncı ölçümleri yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ile ilgili bilgileri, antropometrik ölçümleri, arteriyel kan basıncı ölçümleri ile tüm laboratuvar bulguları tarih sırasına göre daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi.

Hastalara akut atak anında solunum fonksiyon testleri yapıldı. Spirometrik değerlendirmeler Spirobank G (Roma, İTALYA) solunum fonksiyon testi cihazı ile yapıldı. SFT cihazıyla ölçümler, oturur pozisyonda, oda ısısında, burun mandalla kapatılarak yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanılarak en iyi değerler seçildi. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi (117). Spirometrik değerlendirmelerden 1. saniye zorlu ekspiryum volümü (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ekspiryum zirve akımı (PEF) ve 1. saniye zorlu ekspiryum volümü/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) değerleri çalışmada kullanıldı. Fakat hastaların kooperasyonu düşük olduğu için anlamlı spirometrik değerler elde edilemedi buda çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

## **Yoğunlaştırılmış Nefes Havaasının Elde Edilmesi ve Çalışılması**

80 astımlı hastanın yoğunlaştırılmış nefes havaları Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında bulunan yoğunlaştırılmış nefes havası kondensatı (Ecoscreen; Jaeger, Hoechberg, Almanya) cihazı ile hastaların 10 dakika süre ile burun maşası kullanılmadan cihaza normal nefes alıp verme şeklinde üflemleri ile nefesin sıvı volümü toplandı. EBC ölçümleri ERS/ATS önerilerine göre uygulandı (4). 2 saat açlık sonrasında hastalar ağızlarını çalkaladıktan sonra işleme başlandı. Bu yöntem ile nefesin sıvı volümü toplandı. Toplanan havanın biriken sıvı kısmı 130µL' lik yarı saydam polipropilenden üretilen Eppendorf tüplere konarak örnekler analiz edilene kadar -80°C sıcaklıkta saklandı. Çalışmanın sonunda EBC sıvısında Endotelin-1 ve PDGF-BB çalışıldı. Serum PDGF-BB düzeyi ticari kit ile (Human PDGF-BB Platinum, Vienna,Austria) ELİSA metoduyla çalışılmıştır.



Serum Endotelin-1 düzeyi ticari kit ile (Enzyme Immunoassay for the Quantitative determination of human endothelin-1, Vienna, Austria) ELİSA metoduyla çalışılmıştır.

Hastalara takibinde standart ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile elde edilen veriler ise ekokardiyografi formlarına kaydedildi ve hastalara atak tedavisi sonrasında kontrol standart ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi çekildi. Tüm olguların, arteriyel kan basıncı ölçümü, elektrokardiyografi, standart ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmeleri aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı.

### **Antropometrik Ölçümler**

- **Ağırlık ölçümü:** 100 gr. aralıkla ölçüm yapabilen, Soehnle (CMS Weighing equipment LTD, Germany) marka tartı ile kilogram cinsinden ölçüldü.
- **Boy ölçümü:** 0.1mm aralıkla ölçüm yapabilen, Ravel Harpenden stadiometre ile ölçülerek metre cinsinden kaydedildi.

### **Arteriyel kan basıncı ölçümü:**

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

## Standart Ekokardiyografik Çalışma

Ekokardiyografik çalışmalar GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason,Horten, Norway) Eko cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. İnceleme esnasında hastalar sırtı üstü yatar veya sol lateral pozisyonda idi. Hiçbir hastaya sedatif verilmedi. Her hastanın incelemesi yaklaşık 20 dakika sürdü. İlk 5 dakika hastanın sakinleşmesi beklendi. Tüm olgulara standart ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik değerlendirme; 2-D (iki boyutlu), pulsed-doppler, renkli akım doppler ve m-mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı (118).

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin m-mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı (119). M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ucundaki seviyede yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları (İVSd) (LVADd), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs) parasternal uzun eksende yapıldı. Aort çapı ve sol atriyum boyutunun ölçümü parasternal uzun eksende aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi. (120-122):

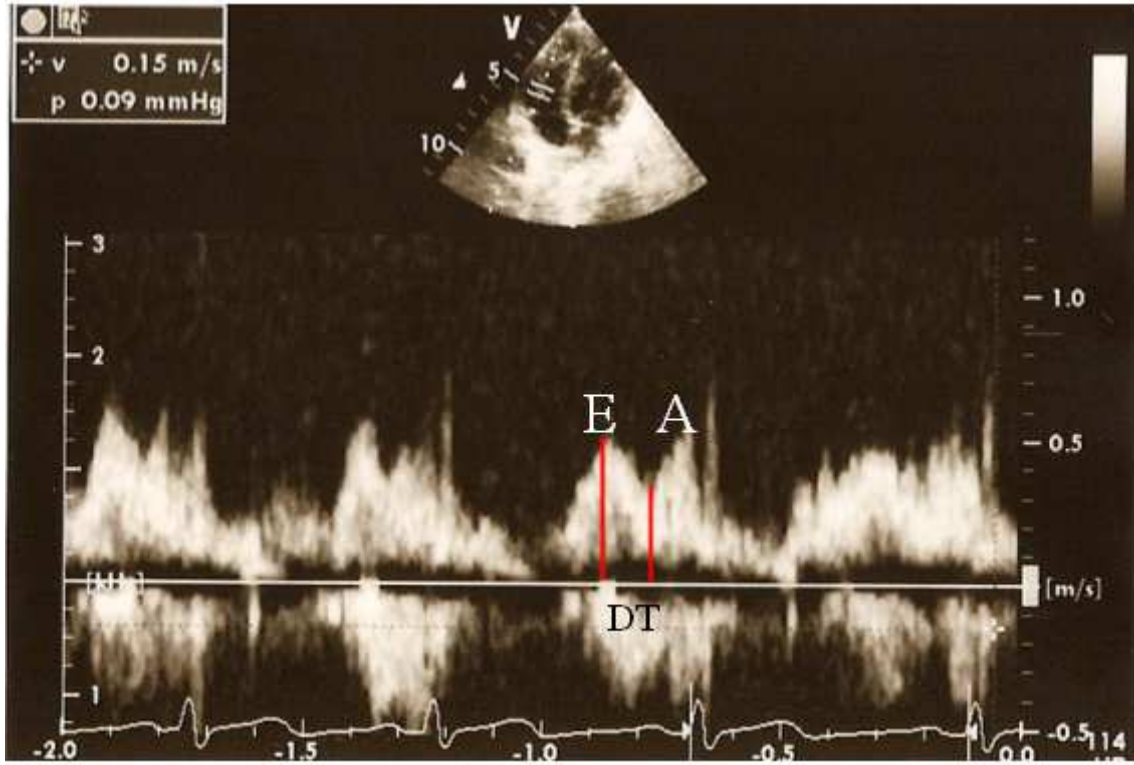
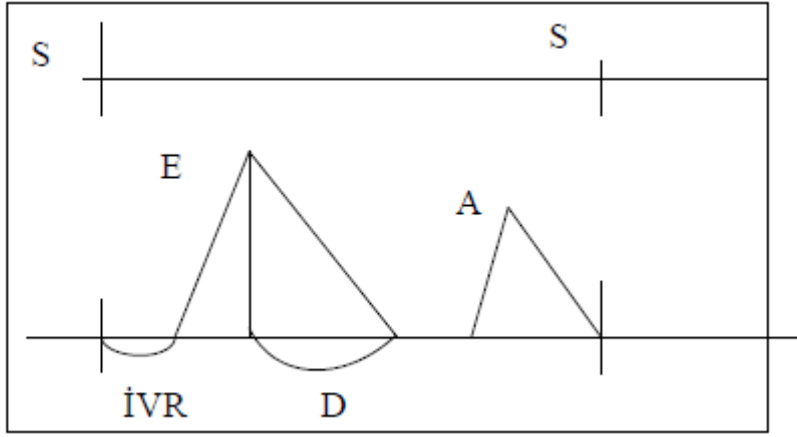
Standart pulsed doppler akım ölçümleri mitral ve trikuspid kapak seviyesinden yapıldı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. Diyastolik mitral kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak yaprakçıklarının uç kısımları arasından;

Mitral kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş

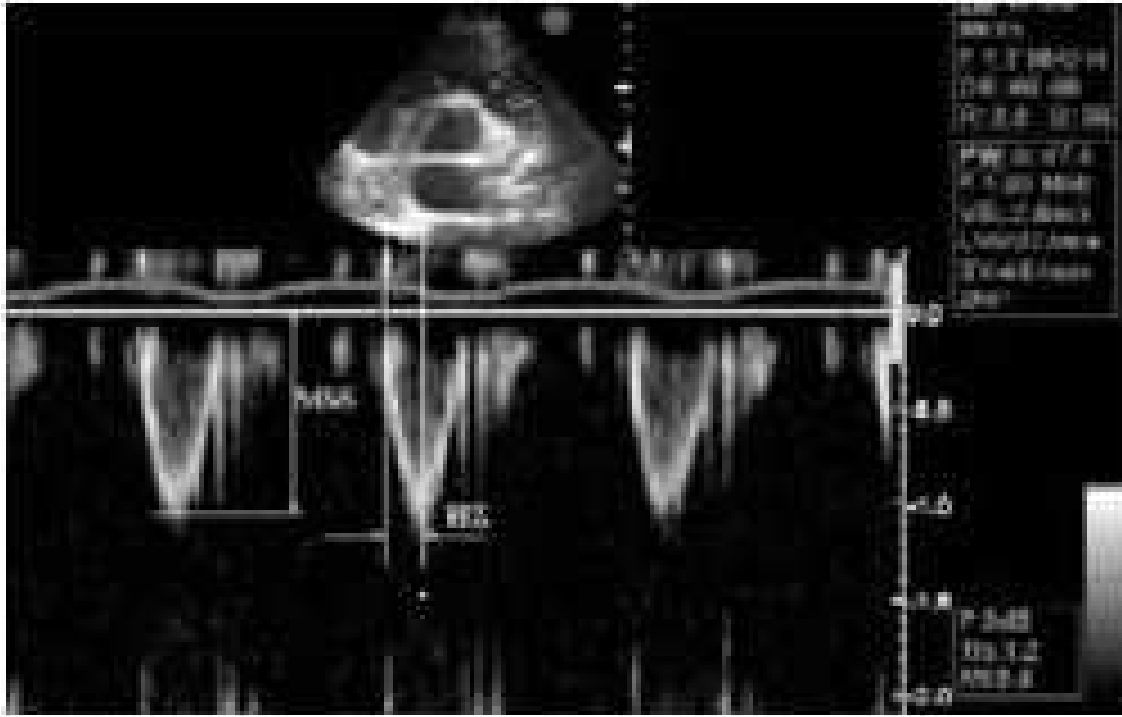
Mitral kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş

E/A oranı İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRT): Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre (Şekil 1-2).

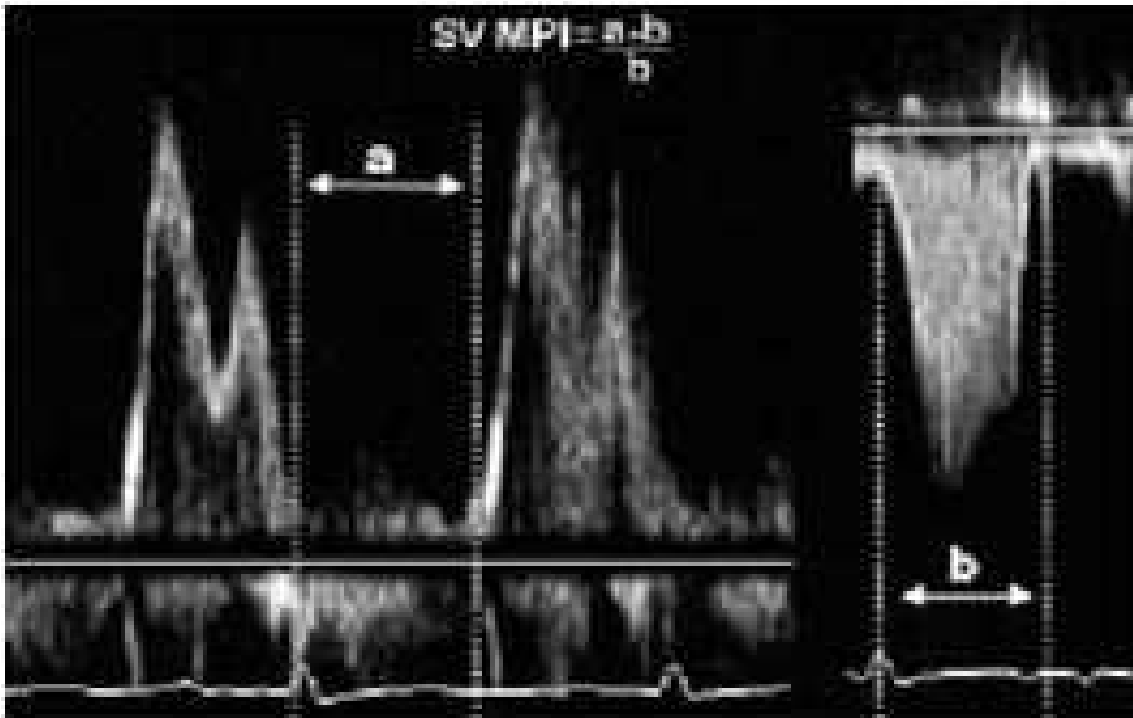
Pulmoner arterin doppler trasesinden pulmoner akselasyon zamanı (PAT) ölçüldü ve PAT'den ortalama pulmoner arter basıncı hesaplandı ( $Ort PAP=79-0.45(PAT)$ ), (Şekil- 3).



**Şekil 1-2:** Doppler ekokardiyografi ile belirlenen normal mitral akım hızınının dalga şekli. S1: Birinci kalp sesi, S2: İkinci kalp sesi. A: Mitral A dalgası, E: Mitral E dalgası, İVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı



**Şekil-3:** Pulmoner arter akselasyon zamanından(PAT) ortalama pulmoner arter basıncının hesaplanması Ort PAP=79-0.45(PAT)



**Şekil-4:** Konvansiyonel ekokardiyografide miyokard performans indeksinin hesaplanması MPI=a-b/b

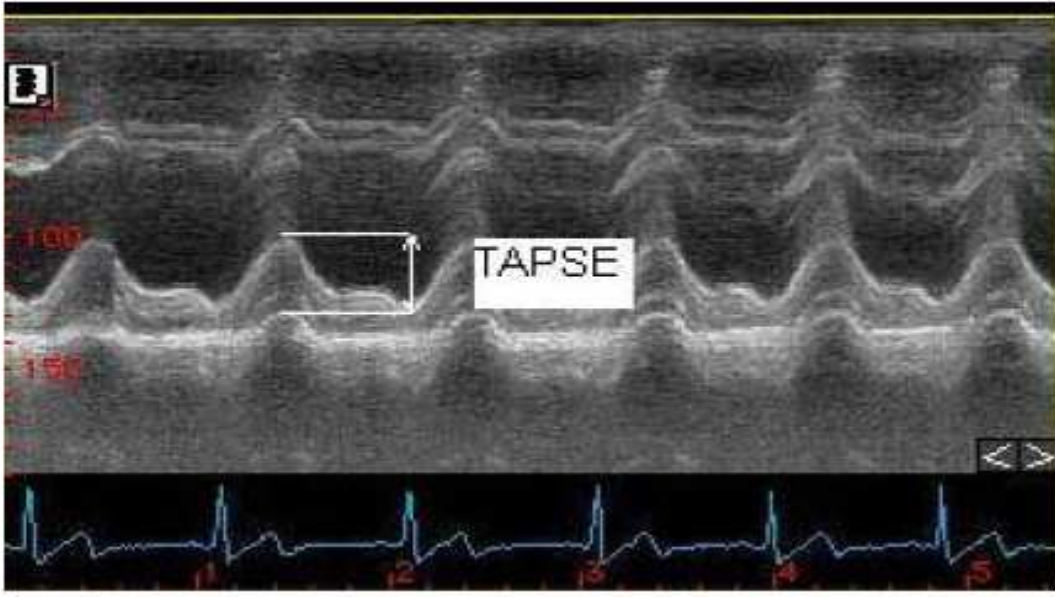
## **Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) ölçümü**

Sağ ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE (triküspit anüler düzlem sistolik hareket) standart sağ ventrikül ölçümlerinden birisidir. Ventrikül uzun aksı boyunca olan uzunlamasına/aksiyal hareketin en kuvvetli olması nedeni ile en hareketli kısmı bazallerdir ve global fonksiyonlarına büyük katkı sağlarlar. Kalp siklusu boyunca kalbin sirküler hareketinin az, rotasyonunun minimal ve apeksin relatif sabit oluşunu kabul edersek kalbin uzun aks fonksiyonunu değerlendirmede atriyoventriküler kapak anulus hareketleri önem kazanır (123).

Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket anulusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdü olup atriyum sistolüne aittir.

Yani diyastolik periyodu yansıtır. Triküspit anulusun ileri itmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal seviye olarak alırsak bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir (Şekil 5:)

Sağ ventrikül hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun eksende annüler düzlem apeks arasında meydana gelen triküspit annülüs hareketinin global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine (124) dayanan bu ölçümün sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği ve RVEF ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir (125). Uygulanması kolay, hızlı, hataya açık olmayan bu parametre, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlar açısından diğer iki boyutlu parametrelere göre daha çok tercih edilmektedir.

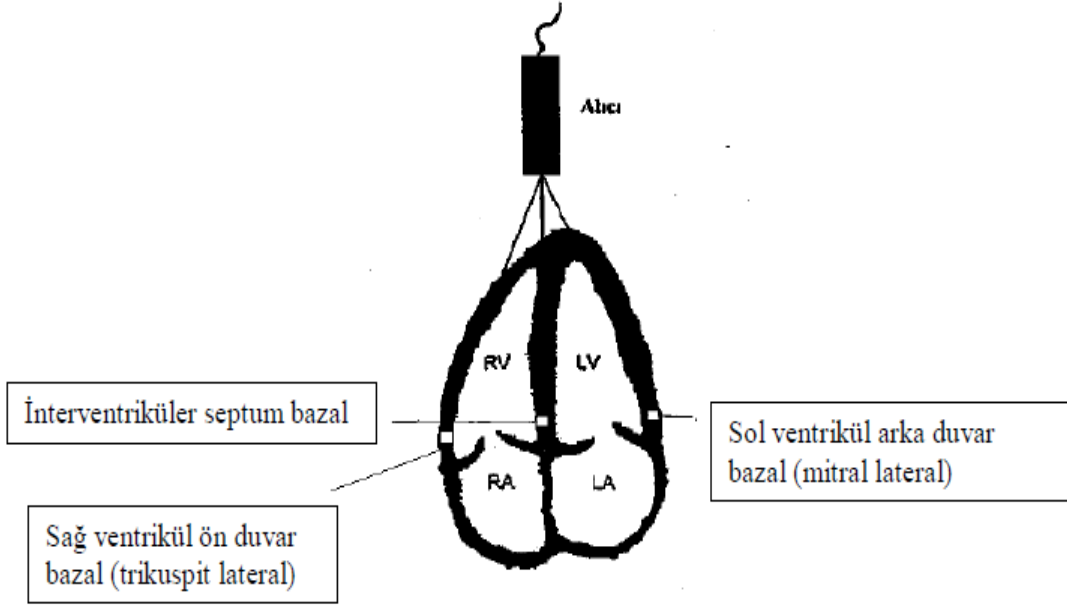


**Şekil 5:** Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü

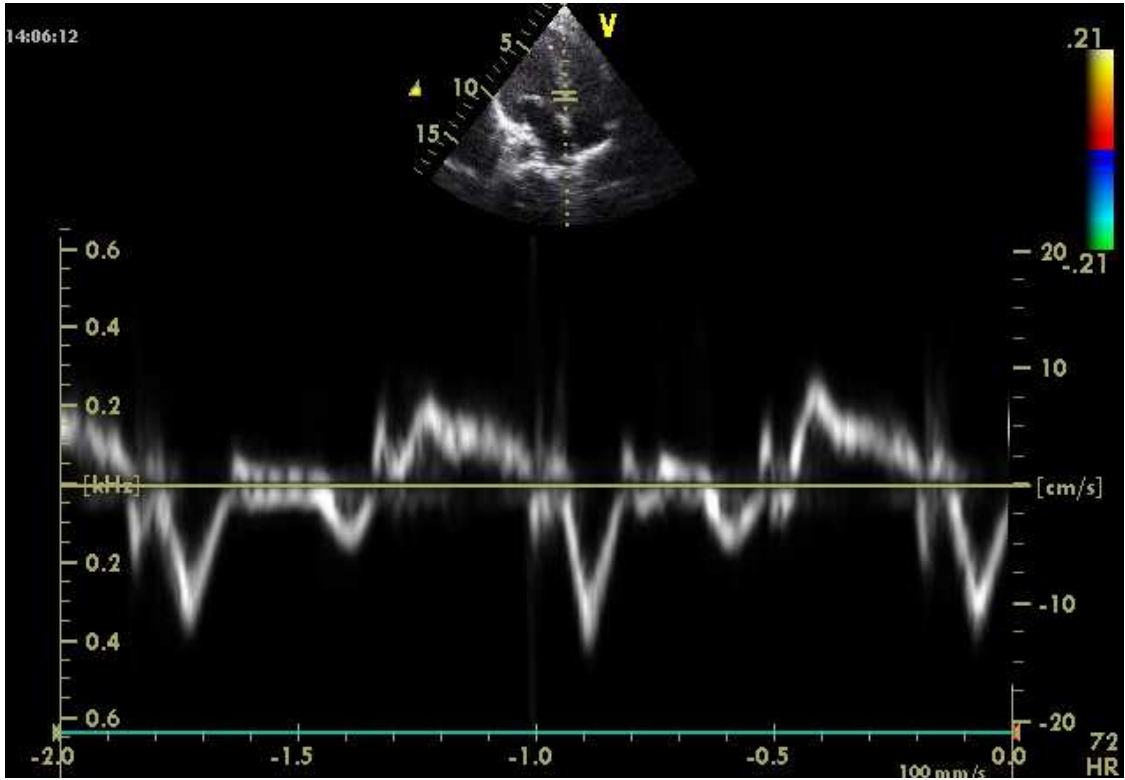
### **Doku Doppler Ekokardiyografik Çalışma**

Standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku doppler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku doppler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden yapıldı. Sol ventrikül arka duvarı, interventriküler septum ve sağ ventrikül ön duvarında üç miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde Pulsed dalga doku doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi (Şekil 6). Doppler dalgalarının sağlıklı elde edilebilmesi için her bir miyokardiyal duvar hareketine mümkün olduğu kadar paralel olunmaya çalışıldı.

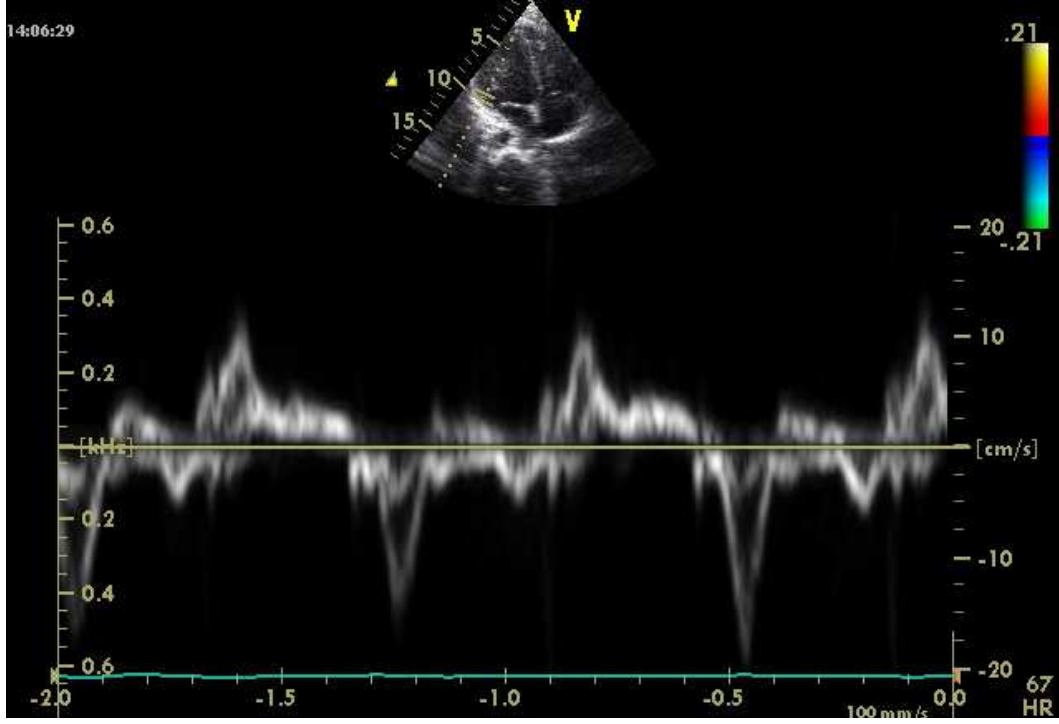
Miyokardiyal hareketin hızları alıcıya yaklaşıyorsa pozitif, alıcıdan uzaklaşıyorsa negatif olarak belirlendi. Sistol süresince alıcıya doğru hareket eden bir pozitif ve diyastol süresince alıcıdan uzaklaşan iki negatif dalga kaydedildi. Sistol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız  $S_d$ , erken diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız  $E_d$  ve geç diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız  $A_d$  olarak kaydedildi (Şekil 7-9).



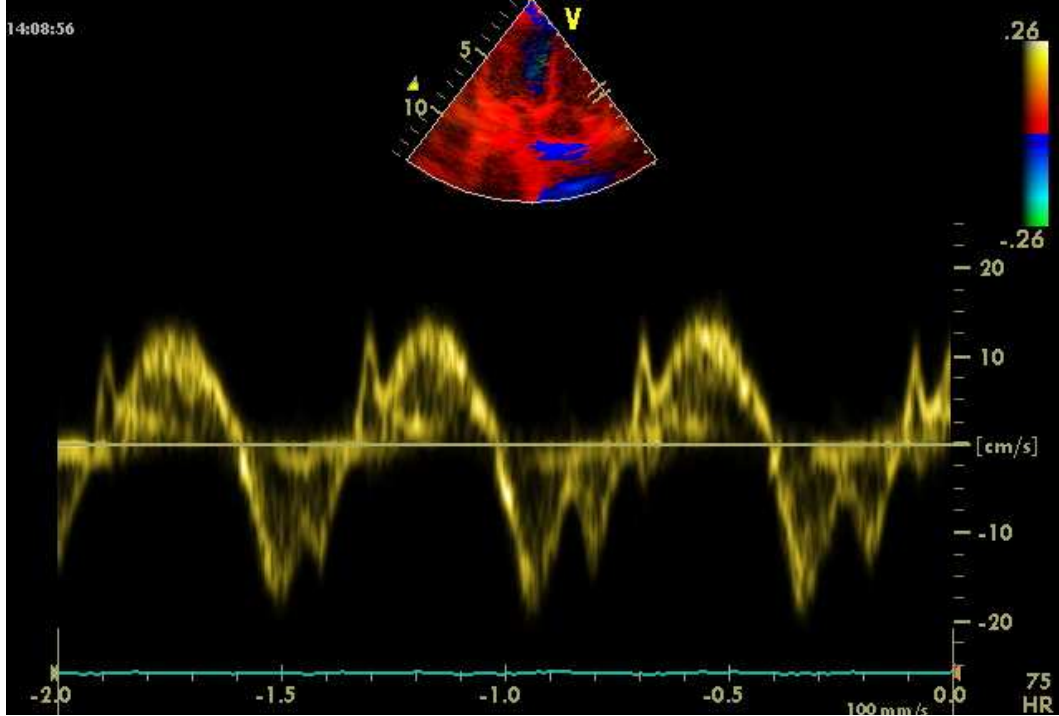
**Şekil 6:** Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografide myokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü (RA:Sağ atriyum, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül)



**Şekil 7:** Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sdi:İnterventriküler septum sistolik dalga, Edi: İnterventriküler septum erken diyastolik dalga, Adi: İnterventriküler septum geç diyastolik dalga).



**Şekil 8:** Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile Sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sdm:Mitral sistolik dalga, Edm:Mitral erken diyastolik dalga, Adm:Mitral geç diyastolik dalga).

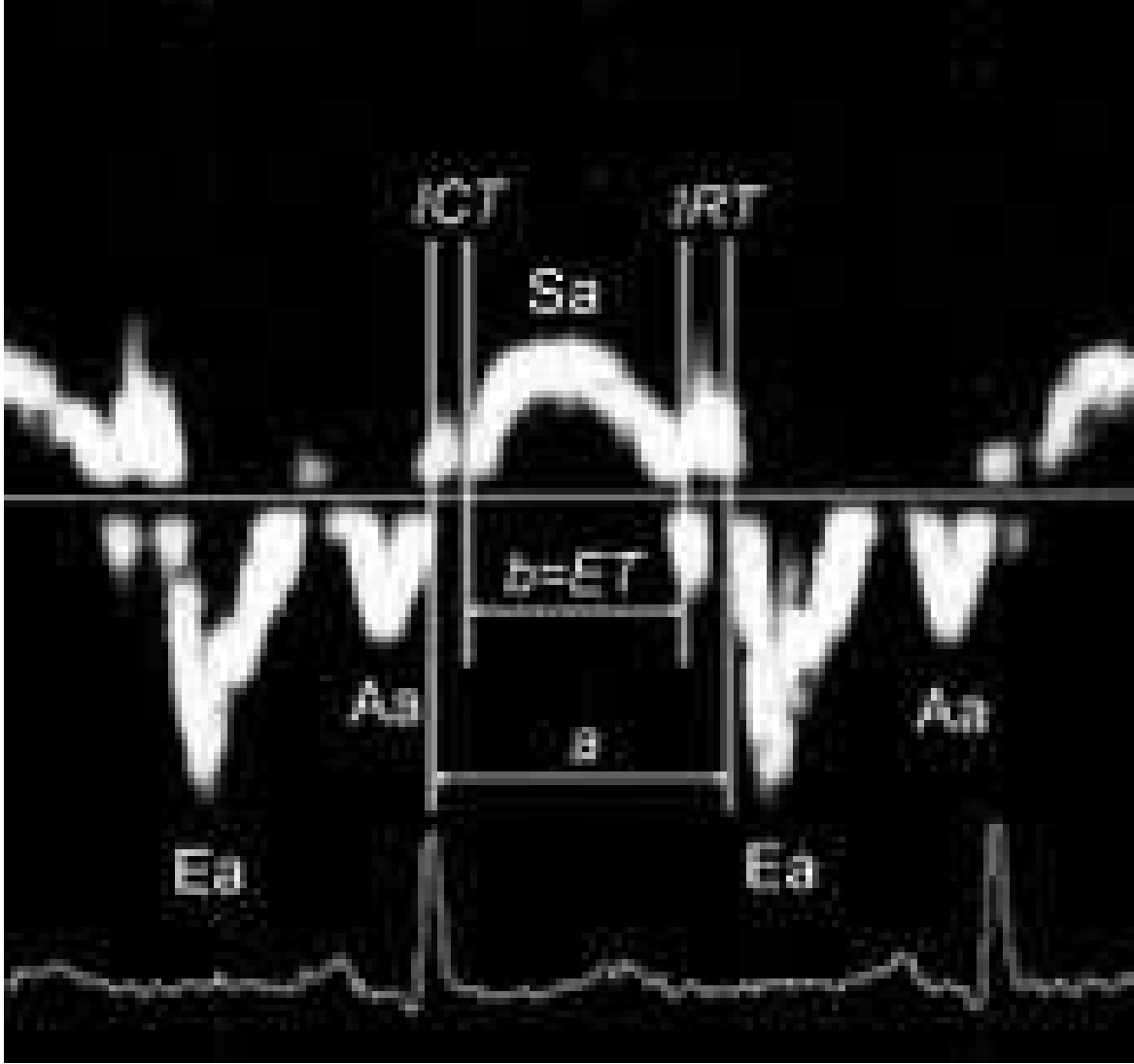


**Şekil 9:** Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografi ile Sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sdt:Trikuspit sistolik dalga, Edt:Trikuspit erken diyastolik dalga, Adt:Trikuspit geç diyastolik dalga).



Şekil-10'da gösterildiği şekilde Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografide izovolemik kasılma zamanı(ICT), Izovolemik relaksasyon zamanı (IRT) ve Ejeksiyon zamanı(ET) ölçümleri yapıldı ve bu ölçümler kullanılarak, miyokard performans indeksi(MPI) hesaplandı.

$$MPI=(ICT+IRT)/ET.$$



**Şekil-10:** Pulsed dalga doku doppler ekokardiyografide izovolemik kasılma zamanı(ICT), Izovolemik relaksasyon zamanı (IRT) ve Ejeksiyon zamanı(ET) ölçümleri Çalışmaya alınan tüm çocuklara ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onay formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce hastane ilaç dışı etik kurulundan onay alındı.

## **İstatiksel analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS 15.0) paket programından yararlanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde sosyodemografik değişkenler ve hastalıkla ilgili değişkenlerde sayı yüzde dağılımı, ortalama standart sapma şeklinde değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerin çözümlenmesinde ki-kare testi, bağımsız iki grubun ortalamaları arasındaki farkın anlamlığı için students t testi, bağımsız üç grubun ortalamalarının farkı tek yölü varyans çözümlenmesi One-Way ANOVA testi yapıldı. Farkı yaratan grup için post hoc tukey testi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Eşleştirilmiş gruplarda Paired t testi uygulanmıştır.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

## D. BULGULAR

Çalışmamıza 28'i (%35) hafif astım atağında olan 26'ı (%32,5) orta ve 26'da (%32,5) ağır astım atağında olan toplam 80 çocuk dahil edildi. Astımlı hastaların %57,5'si erkek (n:46) ve %42,5'i kız (n:34) idi.

Hafif astım atağı geçiren hastaların % 16,25'u erkek (n:13) ve % 18,75'i kız (n:15) ortalama yaşları 10,57 idi.

Orta astım atağı geçiren hastaların %17,5 'u erkek (n:14) ve % 15'i kız (n:12) ortalama yaşları 8,58 idi.

Ağır astım atağı geçiren hastaların %23,75'u erkek (n:19) ve %8,75'i kız (n:7) ortalama yaşları 9,88 idi.

Astım tanısı alan 80 hastanın 18'i ortalama tanı süresi  $4\pm 1.5$  yıl (2-8 yıl), ortalama izlem süresi ise  $3.2\pm 2.1$  yıl (1-9 yıl)'dı. Astım tanısı konulan ve çalışmaya alınan 62 hasta ise yeni takibe alınan hastalardan oluşmakta idi.

Astım tanısı ile çalışmaya alınan hastaların hiçbiri çalışma esnasında inhale steroid, sistemik steroid yada lökotrien reseptör antagonisti kullanmıyordu.

Hafif astım ataklı olguların grubunda vucut ağırlığı ortalama  $34,1\pm 12,5$  kg, boy ortalama  $124,6\pm 16,6$  cm, Orta astım ataklı olguların grubunda vucut ağırlığı ortalama  $33,5\pm 17,9$  kg, boy ortalama  $122,1\pm 14,5$  cm, Ağır astım ataklı olguların grubunda vucut ağırlığı ortalama  $39,4\pm 19,8$  kg, boy ortalama  $125,3\pm 17,2$  cm, Hafif astım ataklı grubunda sistolik kan basıncı ortalama  $102,6\pm 11,8$  mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama  $69,2\pm 9,7$  mmHg ve kalp hızı  $78\pm 11$ /dk iken, Orta astım ataklı grubunda sistolik kan basıncı ortalama  $107,6\pm 11,1$  mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama  $66,7\pm 10,8$  mmHg ve kalp hızı  $84\pm 8$ /dk iken, Ağır astım ataklı grubunda sistolik kan basıncı ortalama  $108,7\pm 12,5$  mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama  $73,1\pm 8,0$  mmHg ve kalp hızı  $88\pm 24$ /dk gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ )(Tablo:4)

**Tablo 4:** Grupların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, sistolik ve diyastolik kanbasıncı verileri (ort ± SD).

	Hafif	Orta	Ağır	<i>P</i> *
<b>Yaş (yıl)</b>	10,57	8,58	9,88	>0.05
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	34,1±12,5	33,5±17,9	39,4±19,8	>0.05
<b>Boy (cm)</b>	124.6±16.6	122.1±14.5	125.3±17,2	>0.05
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	102.6±11.8	107.6±11.1	108.7±12.5	>0.05
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	69.2±9.7	66.7±10.8	73.1±8.0	>0.05
<b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>	78±11	84±8	88±24	>0.05

\* Oneway Annova testi

Hastaların semptomları olduğu dönemde solunum fonksiyon testleri yapıldı ancak M-mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede; hafif astım ataklı, orta astım ataklı olgular ile ağır astım ataklı olgularda interventriküler septumun diyastol sonu kalınlığı (İVSd) atak anında ve tedavi sonrasında yapılan ölçümlerinde gruplar arasında ve grupların kendi içlerindeki sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı(p>0.05).

M-mode ölçümlerinden elde edilen veriler ile hesaplanan sistolik fonksiyonları değerlendiren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (FS) ve değerlendirildiğinde; gruplar arasında farklılık saptanmadı(p>0.05).

Hafif astım ataklı grupta tedavi öncesi EF ve FS sırası ile % 64 ±4, %34±2,7 tedavi sonrasında EF ve FS sırası ile %64,5 ±4, %34±3, Orta astım ataklı grupta tedavi öncesi EF ve FS sırası ile % 64 ±3, %34±2 tedavi sonrasında EF ve FS sırası ile % 64±3,6 - %33±2,1 ve ağır astım ataklı grupta tedavi öncesi EF ve FS sırası ile % 62 ±3,6 - %33±2,3 tedavi sonrasında EF ve FS sırası ile % 63±3,6 - %33±2,5 olarak bulundu ve gruplar arasında ve grupların kendi tedavi öncesi / sonrası sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo:5)(p>0.05).

Hafif astım ataklı grupta tedavi öncesi RVd ve RVs çapları sırası ile 23 ±3,6 / 16±1,8mm tedavi sonrasında RVd ve RVs çapları sırası ile 22 ±4 / 17±3mm, Orta astım ataklı grupta tedavi öncesi RVd ve RVs çapları sırası ile 22 ±3,3 / 15±2mm tedavi sonrasında RVd ve RVs sırası ile 21±4,4 / 16±3,2mm ve Ağır astım ataklı grupta tedavi öncesi RVd ve RVs çapları sırası ile 23±3,6 / 16±2,8mm tedavi sonrasında RVd ve RVs sırası ile 23±4,4 /

17±2,4mm olarak bulundu ve gruplar arasında ve grupların kendi içlerindeki sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı(p>0.05).Gruplar arasında ve grupların kendi içlerindeki sonuçlar arasında LVd ve LVs değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo:5)(p>0.05).

**Tablo 5:** Gruplar arasında M-mode ekokardiyografik değerlendirmelere ait sonuçlar (ort±SD).

	Hafif	Orta	Ağır	P*
	Tedavi öncesi/ sonrası	Tedavi öncesi/ sonrası	Tedavi öncesi/ sonrası	
<b>LV EF (%)</b>	64 ±4 / 64,5 ±4	64 ±3 / 64±3,6	62 ±3,6 / 63±3,6	>0.05
<b>LV FS (%)</b>	34±2,7 / 34±3	34±2 / 33±2,1	33±2,3 / 33±2,5	>0.05
<b>LVd (mm)</b>	40±5 / 39±5,9	36±4,2 / 37±4,5	40±6 / 40±6,7	>0.05
<b>LVs (mm)</b>	26±3,8 / 25±4,5	22±3,5 / 24±3,5	26±4,1 / 26±4,6	>0.05
<b>RVd (mm)</b>	23 ±3,6 / 22 ±4	22 ±3,3 / 21±4,4	23±3,6 / 23±4,4	>0.05
<b>RVs (mm)</b>	16±1,8 / 17±3	15±2 / 16±3,2	16±2,8 / 17±2,4	>0.05
<b>İVS (mm)</b>	4,8±1 / 4,8±0,7	4,6±0,7 / 4,7±0,9	4,6±0,9 / 4,8±1,1	>0.05

\* Oneway Annova

Standart pulsed doppler ekokardiyografi ile hafif astım ataklı grupta tedavi öncesi trikuspit kapak maksimum E dalga velositesi 17±2,7 maksimum A dalga velositesi 11,4±3,3 tedavi sonrası maksimum E dalga velositesi 16,7 ±2,4 maksimum A dalga velositesi 10,8 ±2,2, Orta astım ataklı grupta tedavi öncesi trikuspit kapak maksimum E dalga velositesi 18,4±4 maksimum A dalga velositesi 12,1±3,7 tedavi sonrası maksimum E dalga velositesi 16,1±3,2 maksimum A dalga velositesi 10,9±2,6, Ağır astım ataklı grupta tedavi öncesi trikuspit kapak maksimum E dalga velositesi 16,5±3,1 maksimum A dalga velositesi 12,3±4,2 tedavi sonrası maksimum E dalga velositesi 15,7±3 maksimum A dalga velositesi 11,6±3,7 olarak saptandı ve gruplar arasında ve tedavi öncesi ile sonrası arasındaki değerlerde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(Tablo:6-8)(p>0.05).

**Tablo 6:**

Astım atak ağırlığı E dalga değışikliği			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Hafif	17±2,7	16,7±2,4	>0.05
Orta	18,4±4	16,1±3,2	>0.05
Ağır	16,5±3,1	15,7±3	>0.05

\*paired t testi

**Tablo7:**

Astım atak ağırlığı A dalga değışikliği			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Hafif	11,4±3,3	10,8±2,2	>0.05
Orta	12,1±3,7	10,9±2,6	>0.05
Ağır	12,3±4,2	11,6±3,7	>0.05

\*paired t testi

**Tablo 8:**

	Hafif	Orta	Ağır	P
	Tedavi öncesi	Tedavi öncesi	Tedavi öncesi	
<b>E (cm/sn)</b>	17±2,7	18,4±4	16,5±3,1	>0.05
<b>A (cm/sn)</b>	11,4±3,3	12,1±3,7	12,3±4,2	>0.05

Hafif astım ataklı olgularda atak anında trikuspit lateral duvarından yapılan doku doppler değeriendirilmesinde, izovolemik kasılma zamanı (ICT) ve izovolemik gevşeme zamanı (IRT) değeri, orta ve ağır astım ataklı grupla karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sağ ventrikül myokard performans indeksi (RVMPI) hafif astım atağı olan grupta tedavi öncesi  $0,41\pm0,06$  iken tedavi sonrasında  $0,40\pm0,06$  olarak bulundu.

Orta astım ataklı grupta myokard performans indeksi (RVMPI) tedavi öncesi  $0,38\pm0,08$  iken tedavi sonrasında  $0,38\pm0,04$  olarak bulundu,

Ağır astım ataklı grupta myokard performans indeksi (RVMPI) tedavi öncesi  $0,39\pm0,07$  iken tedavi sonrasında  $0,38\pm0,04$  olarak bulundu ve gruplar arasında ve tedavi öncesi ile sonrası arasındaki değerlerde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı( $p>0.05$ )(Tablo:9).

**Tablo 9:**

Astım atak ağırlığı myokard performans indeksi değişikliği			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Hafif	$0,41\pm0,06$	$0,40\pm0,06$	$>0.05$
Orta	$0,38\pm0,08$	$0,38\pm0,04$	$>0.05$
Ağır	$0,39\pm0,07$	$0,38\pm0,04$	$>0.05$

\*paired t testi

Pulmoner arter akselasyon zamanı (PAT) hafif astım atağı olan grupta tedavi öncesi ( $127,4\pm16,2$ msn) iken tedavi sonrasında ( $128,2\pm16,2$ msn) olarak bulundu. PAT'dan hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı (Ort.PAP) tedavi öncesi ( $21,6\pm7,3$ mmHg) iken tedavi sonrasında ( $21,3\pm7,3$ mmHg) olarak bulundu ve hafif astım ataklı grupta PAT ve ortalama PAP değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı( $p>0.05$ , Tablo9-10).

Pulmoner arter akselasyon zamanı (PAT) Orta astım atağı olan grupta tedavi öncesi ( $108,4\pm21,9$ msn) iken tedavi sonrasında ( $119,1\pm10,5$ msn) olarak bulundu. PAT'dan hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı (Ort.PAP) tedavi öncesi ( $30,1\pm9,8$ mmHg) iken tedavi sonrasında ( $25,3\pm4,7$ mmHg) olarak bulundu ve orta astım ataklı grupta PAT ve ortalama PAP değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.031$  Tablo: 9-10)

Pulmoner arter akselasyon zamanı (PAT) Ağır astım atağı olan grupta tedavi öncesi (102,8±17,4msn) iken tedavi sonrasında (124,3±15,3msn) olarak bulundu. PAT'dan hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı (Ort.PAP) tedavi öncesi (32,7±7,8mmHg) iken tedavi sonrasında (23±6,8mmHg) olarak bulundu ve ağır astım ataklı grupta PAT ve ortalama PAP değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0.000, Tablo: 9-11)

**Tablo 10:**

Astım atak ağırlığı PAP değışikliğı			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Hafif	21,6 (±7,3)	21,3 (±7,3)	0,86
Orta	30,1 (±9,8)	25,3 (±4,7)	0,03*
Ağır	32,7 (±7,8)	23 (±6,8)	0,000**

\* T test göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama pulmoner arter basıncı orta astım atak ağırlığı olan grupta sırasıyla 30,1 ve 25,3 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0.03)

\*\* T test göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama pulmoner arter basıncı ağır astım atak ağırlığı olan grupta sırasıyla 32,7 ve 23 olarak bulundu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulundu. (p<0.000)

**Tablo 11:**

Astım atak ağırlığı PAT değışikliğı			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Hafif	(127,4±16,2msn)	(128,2±16,2msn)	0,86
Orta	(108,4 ±21,9msn)	(119,1±10,5msn)	0,031*
Ağır	(102,8±17,4msn)	(124,3±15,3msn)	0,000**

\* T test göre tedavi öncesi Pulmoner arter akselasyon zamanı orta astım atak ağırlığı olan grupta sırasıyla 108,4 ve 119,1 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,031)

\*\* T test göre tedavi öncesi ve sonrasında Pulmoner arter akselasyon zamanı arasında ağır astım atak ağırlığı olan grupta sırasıyla 102,8 ve 124,3 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0.000)



Ortalama pulmoner arter basıncı (Ort.PAP) tedavi öncesi değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında hafif astım ataklı grupta ( $21,6 \pm 7,3$  mmHg) iken Orta astım ataklı grupta ( $30,1 \pm 9,8$  mmHg) ve Ağır astım ataklı grupta ( $32,7 \pm 7,8$  mmHg) olarak bulundu ve Hafif astım ataklı grup sırası ile Orta astım ataklı grup ve Ağır astım ataklı grup ile karşılaştırıldığında değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0.01$ ) ve ( $p < 0.000$ ) (Tablo:12) Orta ve Ağır astım ataklı grup bir biriyle kıyaslandığında ise sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0.521$ , Tablo:12)

**Tablo 12:**

	Astım atak şiddeti		
	Hafif	Orta *	Ağır **
PAP (mmHg)	$21,6 \pm 7,3$	$30,1 \pm 9,8$	$32,7 \pm 7,8$

\* Hafif astım ataklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

\*\* Hafif astım ataklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi (TAPSE) hafif astım atağı olan grupta tedavi öncesi  $2,1 \pm 0,37$  iken tedavi sonrasında  $2,2 \pm 0,29$  olarak bulundu. Orta astım ataklı grupta Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi (TAPSE) tedavi öncesi  $2,06 \pm 0,31$  iken tedavi sonrasında  $2,11 \pm 0,26$  olarak bulundu, Ağır astım ataklı grupta Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi (TAPSE) tedavi öncesi  $2,11 \pm 0,33$  iken tedavi sonrasında  $2,16 \pm 0,21$  olarak bulundu ve gruplar arasında ve tedavi öncesi değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (tablo:13).

**Tablo13:**

Astım atak ağırlığı TAPSE değişikliği			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Hafif	$2,1 \pm 0,37$	$2,2 \pm 0,29$	$> 0.05$
Orta	$2,06 \pm 0,31$	$2,11 \pm 0,26$	$> 0.05$
Ağır	$2,11 \pm 0,33$	$2,16 \pm 0,21$	$> 0.05$

\*Paired t testi

Astım atak ağırlığına göre hastalardan alınan EBC'deki Endotelin-1 ve PDGF-BB değerleri tabloda verilmiştir.

Hafif astım atak ağırlıklı grupta Endotelin değeri 0,50 ( $\pm 0,15$ ) Orta astım ataklı grupta 0,58 ( $\pm 0,30$ ) ve ağır astımlı grupta 0,80 ( $\pm 0,42$ ) olarak saptandı, Ağır astım ataklı grupta Endotelin-1 düzeyleri Hafif ve Orta astım ataklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı( $p < 0,002$ )

Hafif astım atak ağırlıklı grupta PDGF-BB değeri 135 ( $\pm 74$ ) Orta astım ataklı grupta 167 ( $\pm 148$ ) ve ağır astımlı grupta 281 ( $\pm 253$ ) olarak saptandı

Ağır astım ataklı grupta PDGF-BB düzeyleri Hafif astım ataklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı( $p < 0,008$ ).

Ağır astım ataklı grupta PDGF-BB düzeyleri Orta astım ataklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı fakat değer sınırda saptandı ( $p: 0,051$ )(Tablo:14)

**Tablo 14:**

	Astım atak şiddeti			P*
	Hafif	Orta	Ağır	
Endotelin	0,50 ( $\pm 0,15$ )	0,58 ( $\pm 0,30$ )	0,80** ( $\pm 0,42$ )	0,002
PDGF-BB	135 ( $\pm 74$ )	167 ( $\pm 148$ )	281** ( $\pm 253$ )	0,008

\* One-way ANOVA testi

\*\* Post hoc Tukey göre farkı yaratan grup

## E. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda yoğunlaştırılmış nefes havasında kardiyak etkilenmeye neden olabilecek, astım atağı esnasında ortaya salınan sitokinlerin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlamak için Endotelin-1 düzeylerine bakılmış ve ağır astım ataklı grupta diğer gruplara göre yüksek oranda bulunmuştur. Benzer şekilde yoğunlaştırılmış nefes havasında PDGF-BB düzeylerine bakılmış ve ağır astım ataklı grupta hafif astım ataklı gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur. PDGF-BB düzeyleri ağır ve orta astım ataklı gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark sınırda fakat anlamsız bulunmuştur.

Solunum yolu hastalıklarının patolojik ve biyolojik süreçlerinin tanımlanması hem tanı hem de tedavi açısından gelişmelere imkan sağlayacağı için önem taşımaktadır (126).

Çocukluk çağında bu daha fazla anlam taşır çünkü mevcut tanı yöntemlerinin bir çoğu hastanın kooperasyonunu gerektirmesi, diğer bazıları ise invazif olmaları nedeni ile etkin kullanılamamaktadır. Göğüs hastalıkları açısından sıklıkla kullanılan tanısal yöntemlerden biri olan akciğer fonksiyonu ölçümü küçük çocuklarda etkin işbirliği gerektiği için değerlendirilememekte, havayolu inflamasyonunu değerlendirmede kullanılan bronş biopsisi ve BAL gibi mevcut yöntemler ise invazif olmaları nedeni ile rutin kullanımlarında sıkıntılar ortaya çıkmaktadır (128-130)

Bu nedenle son yıllarda özellikle hastalıkların izleminde kullanılacak noninvazif yöntemler üzerinde gelişmeler sürmektedir. Bu yöntemlerden biri olan EBC toplanması patofizyolojik mekanizmalara yaklaşım açısından noninvaziv bir araştırma aracı olarak kullanılan gelişmekte olan bir teknolojidir (127). EBC de inflamatuvar ürünlerin analiz edilmesi hastanın minimum kooperasyonunu gerektirdiği için küçük çocuklarda dahi uygulanabilirlik açısından umut vericidir (130). EBC nin tanısal gücü Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ATS / ERS) nin ortak raporunda kabul edilmektedir (4). EBC nin epitel yüzey sıvısı içeriğini temsil ettiğine inanılmakta ve havayolu inflamasyonuna değişik açıdan bakmamızı sağlayacak çalışmalar için çeşitli belirteçler sunmaktadır (126,130). İnvaziv tekniklerden çekinildiği için noninvaziv bir yöntem olan EBC de inflamatuvar belirteçlerin ölçümüne ilgi artmaktadır (129). Bu bileşiklerin rölatif olarak volatilizasyonu onların havayolu yüzeyindeki konsantrasyonu, moleküler yapısı ve kimyasal özellikleri, nefes hızı ve derinliği, ekshale havanın sıcaklığı ve tarkeobronşial ağacın yaratmış olduğu türbülans ile değişmektedir. Merkezi ve periferik havayolları (örneğin,

prostaglandinler ve sitokinler olarak) yanı sıra, alveoler membran (örneğin yüzey aktif proteinleri gibi) biyomoleküllerin EBC tespit edilmiş olmakla beraber, havayolu bölümlerinin katkısı tam olarak bilinmemektedir. EBC hücre içermemekle beraber ekshale DNA mutasyonları EBC örneklerinde başarıyla çalışılmıştır (126). Bu nedenle bu çalışmada EBC yöntemi kullanılarak astım hastalarında atak ağırlıklarına göre kardiyak etkileniminin değerlendirilmesi incelenmeye çalışılmıştır. Özellikle EBC lokal patogenetik mekanizmalar açısından fikir vereceği için önem taşımaktadır.

Bu amaçla çalışmamızda pulmoner hipertansiyon patogenezinde, kollojen sentezinin artmasında ve akciğer düz kas hücrelerinin gelişiminde ve fibroproliferatif süreçlerde etkili olan Endotelin ve PDGF-BB in EBC deki düzeyleri incelenmiş bu sitokinlerin kardiyak doku üzerine olabilecek direkt etkilerini araştırmak ve doku doppler ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarını değerlendirerek; Doku dopplerin subklinik dönemde ventrikül fonksiyonlarındaki erken bozulmanın saptanması, hastalığın derecesi ile doku doppler parametreleri arasında ilişki olup olmadığı ve elde edilen sonuçlarla bu değişiklikleri birbiriyle ilişkilendirmek amaçlanmıştır.

Astım, patogenezi ve tedavisindeki gelişmelere rağmen dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik hastalıktır. Farklı patolojik fenotipleri olan heterojen bir hastalıktır, sonuçta farklı patofizyolojik yollar astım kliniğinde farklılıklara neden olur. Havayolu inflamasyonu ve havayolu remodellingi astımın şiddeti klinik olarak hafif olsa bile hastalığın karakteristik özellikleridir.

Literatürde, bronşial astımlı olgularda, kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulma olduğunu gösteren bazı yayınlar bulunmaktadır(131,132). Tuchinda ve arkadaşlarının, yaşları 3 ve 12 arasında değişen 105 astımlı çocukta yaptığı araştırmada, bu hastaların elektrokardiyografilerinde sağ atriyal ve sağ ventriküler yüklenmeyi düşündürecek bulgular saptandığı bildirilmektedir(131).Chicherina EN ve arkadaşlarının 70 astım bronşiale tanılı olguda yaptıkları araştırmada, %47 oranında miyokardiyal iskemi bulgusu tespit edilmiştir (132).

Yine yapılan bir çalışmada Eniseeva ES ve arkadaşları, 90 astım bronşiale tanılı olguyu, doppler ekokardiyografi ile ventrikül diastolik disfonksiyon açısından değerlendirmişler; Orta ve ağır astımlı grupta hem sağ ventrikülde hem de sol ventrikülde diastolik fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır.

Mitral ve trikuspit kapak doppler akımlarından erken diastolik dalganın(E) azaldığı, geç diastolik dalganın(A) arttığı ve E/A oranının azaldığı gösterilmiştir.(133).

Astımlı olgularda, en erken hemodinamik değişiklik, sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarda bozulmadır. Sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikül hipertrofisine ve pulmoner dirence bağlıdır. Astımın şiddeti arttıkça, sağ ventrikülde hipertrofi-dilatasyon, sol ventrikülde diastolik disfonksiyon gözlenmektedir(133)

Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar.

Konvansiyonel doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (134).

Doku doppler ekokardiyografi, sağ ventrikülü değerlendirmedeki en önemli avantajı, ölçümlerin ventrikül geometrisinden bağımsız olmasıdır. Aynı zamanda, ölçümlerde, önyük ve arkayükün etkisi mümkün olduğu kadar aza indirgenmiştir.

Doku doppler ekokardiyografinin, konvansiyonel ekokardiyografiye göre özellikle diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde üstünlükleri bulunmaktadır: Diastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak, transmitral akımla yapılan diastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda 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 değildir.

Erken diastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E'), apikal incelemede negatiftir. İzovolemik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide, T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E' dalgası, erken diastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E' dalgası

direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağılı olup, önyükten kısmen bağımsızdır (135-138). Sağlıklı kalpte, erken diastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde Pulse dalga doku doppler ekokardiyografi (PDDD) ile kaydedilen E' dalgası, transmitral erken diastolik E dalgasından daha önce başlar. Geç diastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A') oluşur.

Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (139). A' dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu nedenle pulse dalga doku doppler ekokardiyografi ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Erişkinlerde yapılan birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda  $10.6 \pm 2.3$  cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda  $9.2 \pm 1.8$  cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S' değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde  $14.3 \pm 3.6$  cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve  $11.5 \pm 2.6$  cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. Aç hızı bazal segmentlerde  $11.6 \pm 2.6$  cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve  $9.5 \pm 2.4$  cm/sn ile septumda en düşüktür. .

Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da tanı, tedavi ve prognostik tahminde değerli rolü olan, diastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir (140,141). Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografinin(PDDD) bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden önemli ölçüde daha düşüktür. E' hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (142). E'/A' oranı da sol ventrikül diastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif

olarak küçülür. diyastolik fonksiyonların,transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir (140,141). Pulsed wave doku Doppler(PDDD) ekokardiyografinin bu kısıtlamalar yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda E' normalden önemli ölçüde daha düşüktür. E' hızı, transmitral akımdan farklı olarak yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (142). E'/A' oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür.

Literatürde, kistik fibrozis, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon gibi kronik akciğer hastalıklarında, doku doppler ekokardiyografinin rolünü araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır(143-145). Vitarelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik obstruktif akciğer hastalığı olan olgularda, sağ ventrikül duvar velositeleri, konvansiyonel ekokardiyografi indeksleri ile karşılaştırılmış; Doku doppler ekokardiyografi indekslerinin, sağ ventrikül disfonksiyonlarını saptamada, konvansiyonel ekokardiyografiden daha üstün olduğu ve pulmoner hipertansiyon ve solunum fonksiyon testleri ile korrelasyon gösterdiği saptanmıştır(144).

Ionescu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kistik fibrozisli hastalarda, sağ ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları çalışılmış; Klinik olarak dengede olan olgularda bile doku dopler ekokardiyografide, sağ ventrikül disfonksiyonu gösterilmiştir(143).

Hirono ve arkadaşlarının, erişkin astımlı olgularda konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılan yaptığı bir çalışmada, uzun dönem beta-2 agonisti alan olgularda sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu saptandığı, ilaç tedavisi kesildikten sonra ise bu fonksiyon bozukluğunun gerilediği tespit edilmiştir(147).

Astımlı olgularda daha önce ekokardiyografiyle yapılan çalışmalarda, özellikle ağır olgularda, sol ve sağ ventrikülde diastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği tespit edilmiştir(132,133). Sağ ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğunun, sağ ventrikül hipertrofisine ve total pulmoner resistansa bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Sol ventrikülde saptanan diastolik fonksiyon bozukluğunun ise sağ ventrikül yüklenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Konvansiyonel doppler ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada, orta dereceli astımı olan çocukların sağ ventrikül diastolik parametreleri, inhale steroid tedavisinden önce ve

sonra değerlendirilmiş; Tedaviden sonra çocuklarda sağ ventrikül diastolik dolum parametrelerinde belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir (148)

Araştırmamızda, astımlı çocuklarda atak ağırlıklarına göre karşılaştırıldıklarında konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede M-mod ölçümlerinde herhangi bir fark saptanmadı. Aynı şekilde M-mode ölçümleri ile hesaplanan ve kalbin sistolik fonksiyonlarını gösteren ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısılma(FS) ölçümleri de gruplar arasında farklılık göstermedi. Pulse dalga doku doppler (PDDD) ile trikuspit lateral duvarından yapılan ölçümlerde Mitral ve triküspit kapaklarda ölçülen erken diastolik dolum (E), geç diastolik dolum (A) değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı. Doku doppler ekokardiyografi astımlı hastalarda klinik bulgular olmadan da oluşabilecek diastolik fonksiyon bozukluğunu saptayabileceği bildiren çalışmalar bulunmaktadır.(beyaz tez kendisi). Bu çalışmada akut atak anında oluşan solunum sıkıntısı değerlendirilmiştir, bu dönemde bulunan sonuçlar arasında fark olmaması hastaların ortalama takip süresinin kısa olması ve ortalama yaşlarının küçük olması nedeniyle astımın kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin ortaya çıkmamış olmasına bağlı olabilir.

Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi (TAPSE) ölçümlerinde hafif astım ataklı grup ile orta ve ağır astım ataklı grup karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı. TAPSE'nin sağ ventrikül yetmezliğinin gösterilmesinde yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğunu ve 1,8cm'in altında saptanan değerlerde sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun ortaya çıktığını gösteren literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (149,150). Bu çalışmanın sonuçlarında bulunan değerlerde sağ ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilecek düzeyde değişiklik bulunmamıştır.

Bu çalışmada, pulse doku doppler ekokardiyografi ile trikuspit lateral duvarından yapılan değerlendirmede, izovolemik kasılma(ICT) ve izovolemik gevşeme zamanları (IRT) ölçülmüş ve hafif astımlı grupta orta ve ağır astım ataklı grupla karşılaştırıldığında (ICT) ve (IRT) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bagnato ve arkadaşlarının astımlı erişkinlerle sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları çalışmada IVRT değerlendirilmiş olup, iki grup arasında fark bulunamamışlardır (siyah5). İzovolemik kasılma(ICT) ve izovolemik gevşeme zamanları (IRT) kalbin global sistolik ve diastolik fonksiyonlarını değerlendiren Miyokard Performans İndeksi(MPI)'nin hesaplanmasında kullanılmıştır. (ICT+IRT/ET). Yapılan ölçümlerde Miyokard Performans İndeksi(MPI)'i değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı.



Pulmoner arter akselasyon zamanı (PAT) ve ortalama pulmoner arter basıncı (Ort.PAP) değerleri hafif astımlı grup ile karşılaştırıldığında orta ve ağır astım ataklı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.Bagnato ve arkadaşlarının daha önce yayınlanmış oldukları bir çalışmada da belirtildiği gibi akselasyon zamanındaki kısalma sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun diyastolik disfonksiyon gelismeden önceki erken bulgusu olabilir (62). Pulmoner arteriyal hipertansiyon patogenezinde rol oynayan ana faktör sağ ventrikülün hipertrofisi ve/veya dilatasyonu ile birlikte olabilen kronik hipoksiye ikincil gelisen pulmoner dolasımındaki dirençtir. Bychkovskaya ve ark. (151) inhale steroid ve  $\beta$ -2 agonist tedavisi alan 28şiddetli sürekli astım hastası olan çocukta yaptıkları çalışmada, hastaları iyi kontrollü (n:17) ve kontrolsüz (n:11) astım bulguları bulunan iki grupta toplamışlardır. Her iki grupta da PAP'da ve sağ ventrikül kas kitlesinde artma ve sağ ventrikül diyastolik işlevlerinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Astım bulguları kontrolsüz gruptaki hastalarda PAP'ın daha yüksek ve sağ ventrikül diyastolik işlevlerindeki bozulmanın daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Astımda atak şiddeti arttıkça pulmoner arteriyal basınçta artış ta beklenen bir sonuçtur.çalışmamızda artış gösteren pulmoner arter basıncı değişikliğine E ve A dalgası ve IRT gibi değerlerinde etkilenmesi beklenirdi; fakat bu değerlerde çalışmamızda anlamlı bir fark saptamadık bu hastaların çalışmaya alındığı zamanın solunum yolu şikayetleri nedeniyle başvurdukları anda yapılması ve bu hastaların daha önce sık atak geirmemesine bağlı olabilir.

Konjenital kalp gelişimi birçok büyüme faktörünün ve spesifik reseptörlerinin etkisi altında olmaktadır. Bu konuda üzerinde durulan faktörlerden biri de PDGF'dir.

PDGF'in aktif formlarını PDGF-A ve PDGF-B zincirleri oluşturmakta ve PDGF-AA ve PDGF-BB homodimerleri olarak yada PDGF-AB heterodimerleri olarak tanımlanmaktadır. PDGF reseptörlerinin ilişkili olduğu hücreye göre mitogenez, hücre g, kemotaksis ve diferansiyasyon gibi cevaplar ortaya çıkmaktadır. PDGF in kardiyak miyositler üzerindeki spesifik rolü hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Yapılan esitli çalışmalar göstermiştir ki PDGF reseptör yada ligantlarında oluşan bozulmalar ya da oluşturulan blokaj sonucunda kardiyak gelişimde ağır defektler (septal gelişim ve sarkomeryal gelişim) ve neonatal kayıp ortaya çıkmıştır(152).Gelişimde oluşan bu sonuçların daha çok PDGF-BB zinciri mutasyonu sonucu ortaya çıktığı PDGF-BB'nın 50ng/ml uygulanmasıyla kalpte total protein seviyelerinde artma ve sol ventrikül genişliğinde ve boyutlarında artma saptanmış ve myokardiyal gelişimde artış gösterilmiş ve PDGF-BB'nın

PDGF-AA'dan farklı olarak hem alfa hem de beta reseptörleri üzerindeki etkisinin bu sonuca yol açabileceği belirtilmiştir(152).

PDGF ile literatürde olan çalışmaların çoğu hayvan modellerinde çalışılmış ve vasküler düz kas hücreleri üzerine olan proliferasyon ve de fibrozis üzerinde de durulmuştur. Fibroblastların kardiyak hipertrofide önemli bir rol oynayan hyalüronik asitin primer kaynağı olduğu bilinmekte ve PDGF-BB düzeyleri ile hyalüronik asit düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir.(153,154)

Büyüme ilişkili intrasellüler mekanizmalar kardiyak miyositlerde hipertrofinin ortaya çıkmasından sonra tartışılmıştır. Mekanik gerilmenin, norepinefrinin ve de endotelin-1'in de myokardiyal hipertrofiyi provoke ettiği gösterilmiştir(155). Sol ventrikül disfonksiyonu sırasında ET-1 seviyelerinin dolaşımında yükselişi saptanmış ve kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Aktive olmuş ET reseptörleri vasküler tonus, büyüme ve myokardiyal kontraksiyon fonksiyonlarını etkilemektedir. Endotelin-1 düzeyinin azaltılmasının kontraktıl fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olmaktadır(153,154), buda in vivo yapılan birçok çalışmada saptanmıştır(152,156). Sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma da Endotelin antagonistleri uygulanarak düzeltilebilmiştir buda endotelinin sağlıklı doku da kardiyak fonksiyonları desteklediği yetmezlikte ise kardiyak fonksiyonları kötüleştirdiği sonucuna varılmıştır (155).

Endotelinler vucutta doğal olarak oluşan ve bilinen en güçlü vazokonstriktör moleküllerdir. Endotelin salınımında bir çok faktör etkili olduğu gibi hipoksi de bu faktörlerden biridir.Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda Endotelin-1 infüzyonu yapıldığında ventrikül fonksiyon bozukluğu, myokard infarktüsü ve aritmi oluşumuyla sonuçlanmıştır.Yine ratlarda yapılan benzer bir çalışmada deneysel miyokard infarktüsünden sonra Endotelin-1 artışı gösterilmiş ve Endotelin reseptör antagonisti kullanılmasının infarktüs alanı küçülttüğü gösterilmiş.(157-159).

Ekshale hava ve arteriyel endotelin-1 düzeylerinin pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bunun tespitinin kritik hastalığın ortaya çıkmadan tanının konulmasında ve tedavinin başlatılmasında yardımcı bir yöntem olabileceğine değinilmiştir. (161-166) Endotelinler pulmoner dolaşımında güçlü ve devamlı vazokonstriksiyon oluştururlar, literatürde insanlarda plazma Oksijen düzeyleri ile endotelin

arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Oksijen uygulanması ile oluşan pulmoner arter basıncındaki düşüş plazma endotelin düşüşü ile birlikte olduğu bildirilmiştir(160).

Çalışmamızda EBC örneklerinden alınan Endotelin-1 düzeylerinin ağır astım ataklı grupta hafif ve orta ataklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Yine çalışmamızda EBC örneklerinden alınan PDGF-BB düzeylerinin ağır astım ataklı grupta hafif ve orta ataklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Astım hastalarında oluşan hipoksinin derecesine bağlı olarak dokularda inflamatuvar yanıt ortaya çıkmakta ve yanıtın ciddiyetiyle orantılı olarak doku hasarı meydana gelmektedir. İnflame dokuda çalışmamızda literatürde de gösterildiği gibi hasarlı dokuda PDGF-BB ve Endotelin-1 düzeylerinin yükseldiği atak ağırlığının artışıyla doğru orantılı olarak saptandı. Dokuların hem embriyolojik gelişiminde hemde oluşan patolojik süreçlerde rol olan bu sitokinlerin popülasyonda sık olarak görülen astım hastalığının kronik ve akut etkilerine maruz kalan çocuklarda değerlendirilmesi önemli bir prognostik gösterge olabilir. Sağlıklı popülasyonlarda yapılan değerlendirmelerde anlamlı Endotelin-1 düzeyleri tespit edilememiştir. Akut astım atağı sırasında oluşan hipoksi pulmoner arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olmaktadır, bu süreçte ortaya çıkan sitokinler astım patogenezinde ve kardiyovasküler etkilerinde rol oynamaktadırlar. Çalışmamızda atak ağırlığına göre değerlendirildiğinde sitokin düzeyleri ile orantılı olarak ortalama pulmoner arter basınçları yüksek oranda saptanmıştır. Atak ağırlığı ile sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarında bozulma ve PAP basıncında artış olduğu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak saptanmıştır ve sitokinlerin de paralel olarak yüksek olması bu süreçte kardiyak etkilenmenin ortaya çıkmasında ve PAP artışında rol oynayabileceklerini değerlendirmek için anlamlı göstergelerdir. Astım atağında ortaya çıkan sitokinlerin kalp üzerine direkt olarak etkilerini değerlendiren literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Akut astım atağı esnasında geçici miyokardiyal iskemi ortaya çıkabilmektedir bu etkilenme sırasında ortamda bulunan Endotelin ve PDGF-BB'nin yüksek düzeyde olmasının oluşan hasarı arttırabileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir(89). Bu da etkinin ortaya çıkmasında sitokinlerin dolaylı pulmoner arteriyoler etkileniminin kalp üzerine oluşturduğu yükten dolayı olduğu tezinin yanı sıra sitokinler myokard dokusunda oluşan hasarı direk etkiyle kötüleştirebileceğini bize düşündürmektedir.

Bu noktadan hareket edilerek klinik değerlendirme yapılırken bu etkilenim, insidansı ve prevalansı çok yüksek olan astım hastalığının prognozunun tahmininde ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasında yeni seçenekleri ortaya çıkarabilmek umuduyla bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda akut astım atağı esnasında non-invaziv olarak PAP'ın ekokardiyografi ile takip edilmesinin klinik olarak anlamlı bir yöntem olduğunu ve alınan sitokin değeri yüksekliğinin literatür ile uyumlu olarak artan Pulmoner arter basıncı ile korele olduğu gösterdik. Doppler ekokardiyografi ile bakılan diastolik fonksiyonları gösteren parametreleri normal olarak saptadık. Ekshale havada bakılan endotelin-1 ve PDGF-BB yüksekliği ile diastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmadığını saptadık. Bu sonuçlar çalışmaya alınan hastalarda afterload artışının kronik olmaması, hastaların çoğunluğunun çalışmaya alındığı andan itibaren polikliniğimizde takibe alınan olgular olması ve astımın karakteristik özelliği olan akut ataklara kronik maruziyet sayısını az olan hastalardan olması bu sonuçların ortaya çıkmasındaki etkenler olabilir. Yine bu hastaların geçirilen astım ataklarının uygulanan tedaviye yanıtının, hastaların büyük bir çoğunluğunda başarılı olarak kontrollerinde saptanmış olması da kalp üzerinde diastolik fonksiyon bozukluğu yaratacak bir iş gücü artışı ve etkilenime maruz kalmadığını göstermektedir.

Çalışma yapılırken örneklerin toplanmasında ve etkilerinin değerlendirilmesinde non invaziv yöntemlerin kullanılması hasta konforunun ve uyumunun sağlanmasında hem de klinik bilgilerin elde edilmesinde avantaj sağlayacaktır. Çocuklarda etik nedenlerden dolayı invaziv çalışmalar yapmak oldukça zor olmaktadır. Biz çalışmamızda astımlı çocuklarda atak anında kardiyak etkilenmenin değerlendirilmesinde inflamasyon belirteçlerini gösterme açısından klasik invazif yöntemlere alternatif olarak noninvaziv bir yöntemlerin kullanılabileceğini gösterdik.

## F. SONUÇLAR

1. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, kan basıncı, kalp hızı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Astım tanısı alan 80 hastanın 18'i ortalama tanı süresi  $4\pm 1.5$  yıl (2-8 yıl) NHLBI(NationalHeart,LUNG and Blood Institute) tarafından kabul edilen 2002 kriterleriyle yapılan astım ağırlık derecesi sınıflandırıldığında 28 hasta hafif, 26 hasta orta, 26 hasta ağır persistan gruptaydı.
3. Gruplar arasında FVC, FEV1, FEV1/FVC ve PEF ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.
4. M-mode ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede, LVPWd, İVSD, LVd, LVs, LA ve AA ölçümleri açısından, çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sağ ventrikül diastol ve sistol sonu çapının ölçümleri açısından, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı( $p>0.05$ ).
5. Standart pulsed doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral kapak maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi, E/A oranı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).
6. Standart pulsed doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral kapak izovolemik relaksasyon zamanı (İVRT) ve deselerasyon zamanı (DT) açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.
7. Standart pulsed doppler ekokardiyografi ile ölçülen, LVET ve LVMPI ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.
8. Standart pulsed doppler ekokardiyografi ile bakılan trikuspit kapak maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi ve E/A oranı açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı.
9. Sağ ventrikül myokard performans indeksi (RVMPI) ölçümleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.
10. Pulmoner arter akselasyon zamanı (PAT) ağır ve orta astım atak grubunda, hafif ataklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunurken; PAT'dan hesaplanan

ortalama pulmoner arter basıncı (Ort.PAP)'da ağır ve orta astım atak grubunda, hafif ataklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

11. Ekshale hava ölçümlerinde bakılan Endotelin-1 düzeyi Ağır astım ataklı grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

12. Ekshale hava ölçümlerinde bakılan Endotelin-1 düzeyi Ağır astım ataklı grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

## G. ÖZET

### **Astımlı çocuklarda sağ ventrikül fonksiyonları ve vasküler epitelyum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

Astım, havayollarının birçok inflamatuvar hücre ve medyatörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıdır.

Astımlı hastalarda salgılanan sitokinler ve değişik mediatörler nedeniyle pulmoner vazokonstrüksiyon, bronkokonstrüksiyon gelişmekte, havayolu ve vasküler epitelde proliferasyon ortaya çıkmaktadır. Bu hasara neden olan sitokinlerin başında endotelin ve PDGF gelmektedir. Sonuç olarak astımlı hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kardiyak fonksiyonlarda etkilenmeler ortaya çıkabilmektedir. Akut astım atağı sırasında sağ ventrikül disfonksiyonu atağın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Akut astım atağında doku doppler ekokardiyografi yapılması ile hastalarda ventrikül fonksiyonunda meydana gelebilecek değişikliklerin saptanması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada toplam 80 hasta incelendi. Ağır ve orta astım atağı olan hastaların ortalama pulmoner arter basınçları hafif astımlı gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi. Ekshalasyon hava örneklerinde değerlendirilen Endotelin-1 ve PDGF-BB ağır astım ataklı grupta diğer gruplara göre yüksek oranda saptandı. Ortalama pulmoner arter basıncı artması ile inflamatuvar sitokinlerin astım atağı ile doğru orantılı olarak yüksek olduğunu ve noninvaziv yöntemler ekokardiyografi, doppler ekokardiyografi ve yoğunlaştırılmış nefes havasının kullanılabileceği gösterilmiştir.

## **ABSTRACT**

### **Evaluate the relationship between vascular epithelium and right ventricular function in children with asthma**

Asthma is a chronic inflammatory disease of airways in which numerous inflammatory cells and mediators have some role.

In Asthmatic patients secreted cytokines and various mediators due to pulmonary vasoconstriction, bronchoconstriction in developing airway epithelium and vascular proliferation occurs. Endothelin and PDGF plays an important role in the tissue damage. As a result of pulmonary hypertension and cardiac function weakening may occur in patients with asthma.

The tissue Doppler echocardiographic study showed right ventricular dysfunction that is positively correlated with the severity of asthma. Acute asthma attack may occur in ventricular function in patients with tissue Dopplerechocardiography done is to detect changes.

In this study includes 80 asthmatic children. Patients with severe and moderate asthma attacks mean pulmonary artery pressures were higher in the group with mild asthma. Exhaled air samples evaluated endothelin-1 and PDGF-BB compared with the group with severe asthma exacerbations was higher than the other groups. Mean pulmonary artery pressure in direct proportion with the increase in inflammatory cytokines were significantly higher asthma attacks and Echocardiography, Doppler echocardiography end EBC can be used as a noninvasive alternative to the invasive procedures. It can also be used in the future studies.



## H. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update).  
www.ginasthma.org.
2. Soad A. Shedeed ; Right Ventricular Function in Children with Bronchial Asthma:A Tissue Doppler Echocardiographic Study *Pediatr Cardiol* (2010) 31:1008–1015
3. Ting-Fan Leung, Gary W K Wong, Fanny W S Ko, Chung-Yi Li, Edmund Yung, Christopher W K Lam, Tai-Fai Fok Analysis of Growth Factors and Inflammatory Cytokines in Exhaled Breath Condensate from Asthmatic Children *International Archives of Allergy and Immunology* (2005) Volume: 137, Issue: 1, Pages: 66-72
4. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005; 26: 523-48.
5. cenap zeybek, yalim yalcın, abduallah erdem, tugcın bora polat, a . cıgdem aktuglu-zeybek, veysel bayoglu, celal akdenız and ahmet celebı, tissue doppler echocardiographic assessment of cardiac function in children with bronchial asthma *pediatrics international* (2007) 49, 911–917
6. Ziemowit Zietkowski\*, Roman Skiepkó, Maria M Tomasiak and Anna Bodzenta-Lukaszyk Endothelin-1 in exhaled breath condensate of allergic asthma patients with exercise-induced bronchoconstriction *Respiratory Research* 2007, 8:76
7. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma- State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-1765.
8. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic egzema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
9. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*. 2008; 63(1): 47-57.

10. Clough S. Gender and the hygiene hypothesis. *Soc Sci Med.* 2011; 72(4): 486-93.
11. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, Sapan N, Altıntaş DU, Yüksel H, Anlar FY, Orhan F, Cevit O, Cokuğras H, Boz AB, Yazicioğlu M, Tanaç R, Sekerel BE. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey--I: the cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Feb;20(1):72-80.
12. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy.* 2008; 63(1): 47-57.
13. Demaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, et al: Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1991; 84: 288–295.
14. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HM (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17. Ed. Philadelphia: WB Saunders 2004; 760–74.
15. Hertenstein LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma—still a matter of controversy? *QJM.* 1998 Nov; 91(11): 767–71.
16. Jardin F, Dubourg O, Margairaz A, Bourdarias JP. Inspiratory impairment in right ventricular performance during acute asthma. *Chest* 92/5 1987 Nov: 789–795.
17. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature.* 1996 Sep 19; 383 (6597): 247–50.
18. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genome wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997; 15: 389–92.
19. Türktas H. Etiyoloji ve Patogenez. In: Kalyoncu AF. Türktas H. *Ulusal verilerle Astma* Ankara: 1999: 39–89.
20. Weiss ST, Raby BA. Asthma genetics 2003. *Human Molecular Genetics*, 2004, Vol. 13, Review Issue 1, R 83-89.

21. Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, Triche E, Christiani DC, Leaderer BP. Genetic and Perinatal Risk Factors for Asthma Onset and Severity: A Review and Theoretical Analysis. *Oxford Journals Epidemiologic Reviews* Volume 24, Number 2, Pp. 176-189 (2002).
22. Tremblay K, Lemire M, Potvin C, Tremblay A, Hunninghake GM, Raby BA, et al. Genes to Diseases (G2D) Computational Method to Identify Asthma Candidate Genes. *PloS ONE* 3(8): e 2907.
23. Randolph AG, Lange C, Silverman EK, Lazarus R, Silverman ES, Raby B, et al. The IL-12B Gene Is Associated with Asthma. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 709-715, 2004.
24. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Palsson S, Adalsteinsdottir E, Gislason D, et al. A Major Susceptibility Gene for Asthma Maps to Chromosome 14q24. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 483-491, 2002.
25. Bavbek S. Astım Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Allerji-Astım. Astım Özel Sayısı* 2000;2: 57–66.
26. Türktas H, Türktas . Asthma. Ankara: Bozkır Matbaacılık, 1998: 1–5.
27. Casale TB. Lifestyle factors and pediatric asthma. 96th International Conference of the American Thoracic Society Day 1- May 5, 2000.
28. Wittig HJ, McLaughlin ET, Leifer KL, Belloit JD. Risk factors for the development of allergic disease: analysis of 2190 patient records. *Ann Allergy.* 1978; 41: 84-8.
29. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol AM et al. Racial, social and environmental risk factors of childhood asthma. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1189–94.
30. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
31. Kaliner MA. Pathogenesis of asthma. In: Rich RR (eds). *Clinical immunology and practice*. Mosby-Yearbook. 1996; 909–23.

32. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet*. 2002 Oct 26; 360 (9342): 1313–22.
33. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol*. 2009; 71: 489-507.
34. Wisniewski JA, Borish L. Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32(2): 83-94.
35. Mungan D. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Allerji Dergisi 41; 7-20.
36. Platts- Mills TAE, Pauwels RA, Holgate ST. Asthma. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM editors. *Allergy*. 2nd ed. London: Mosby, 2001:17-35.
37. Greenberger PA. Asthma. In: Gramer LC, Greenberger PA editors. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:445-513.
38. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *European Pediatric Asthma Group Allergy*. 2008; 63: 5-34.
39. Türk Toraks Derneği Astım tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: Ek 1
40. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics* Vol. 109, No. 2: 362-367, 2002.
41. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med*. 1995; 332: 133-138.
42. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DM. Childhood Asthma. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th Edition, 2007; Chapter 143: 953-970.
43. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
44. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Report; publication 02-3569 2002.

45. Tinkelman DG, Failliers CJ, Naspitz CK. Childhood Asthma Pathophysiology and Treatment, New York: Marcel Dekker, 1987; 5: 34-39.
46. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2163-73.
47. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest.* 2006; 130(5): 1541-6.
48. Simpson BM, Custovic A, Simpson A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, Campbell J, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31(3): 391-9.
49. Clinical and Technical Factors Affecting Ph and Other Biomarkers in Exhaled Breath Condensate. *Pediatric Pulmonology.* 2006; 41; 87-94.
50. Kazani S, Israel E. Exhaled breath condensates in asthma: diagnostic and therapeutic implications. *J Breath Res.* 2010; 4(4): 047001.
51. Sergei A, Kharitonov and Peter J Barnes: Exhaled markers of inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1;217-224.
52. Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, Riccobono L, Di Giorgi R, Bonanno A, Pace E, Bonsignore G, Bousquet J, Vignola AM, Gjomarkaj M. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:1068-1074.
53. Şekerel BE. Bronşial Astım: Akut atak tedavisi, *T Klin J Allergy- Asthma* 2000;2:82-9.
54. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO<sub>2</sub> as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23:1236-41.
55. Tunaoğlu FS, Türктаş İ, Olguntürk R, Demirsoy S . Cardiac side effects of long- acting beta-2 agonist salmeterol in asthmatic children. *Pediatrics Int.* 1999; 41: 28-31.
56. Barnes PJ. Drugs for Asthma. *British Journal of Pharmacology* (2006) 147, S297-S303.

57. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination Therapy with a Long-Acting Beta-Agonist and a Leukotriene Antagonist in Moderate Asthma. *Am J Crit Care Med*. 2007 February 1; 175(3): 228-234.
58. Carroll W, Lenney W. Drug therapy in the management of acute asthma. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice* 2007; 92: 82-86.
59. Belliveau PP. Omalizumab: A Monoclonal Anti-IgE Antibody. *MedGenMed*. 2005; 7(1): 27.
60. Sanders DL, Aronsky D. Biomedical Informatics Applications for Asthma Care: A Systemic Review. *J Am Med Inform Assoc*. 2006; 13: 418-427.
61. Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985; I: 369–72.
62. Bagnato GF, Mileto A, Gulli S, Piscioneri S, Romano C, Giacobbe O, De Pasquale R, Schiava A, Gangemi S, Forestieri A, Purello Ambrosio F. Non invasive assessment of cardiac function in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Allergol et Immunopathol* 1999; 27: 5–10.
63. Michael JR, Summer WR: Pulmonary hypertension. *Lung* 1995;163:65-82.
64. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):54–60.
65. Hawker KM, Johnson PRA, Hughes JM, Black JL. Interleukin-4 inhibits mitogen-induced proliferation of human airway smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998;275(3):L469– 77.)
66. Glassberg MK, Ergul A, Wanner A, Puett D. Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10(3):316–21
67. Takuwa N, Takuwa Y, Yanagisawa M, Yamashita K, Masaki T. A novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 1989;264(14):7856–61.

68. Springall DR, Howarth PH, Counihan H, Djukanovic R, Holgate ST, Polak JM. Endothelin immunoreactivity of airway epithelium in asthmatic patients. *Lancet* 1991;337(8743):697–701
69. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12, Suppl S):13S–24S.
70. Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, Phillips JA III, Newman J, Williams D, Galie N, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001;68:92–102.
71. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998;11:554–559.
72. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydykov A, Lai YJ, Weissmann N, Seeger W, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811–2821.
73. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;79:1283–1316.
74. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. *FEBS J* 2005;272:5723–5741. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:1412–1413.
75. Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, Farber HW. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006;145:152–153.
76. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006;61:736

77. Clinical Asthma Phenotypes: Is There an Impact on Myocardial Performance? Magdy Zedan, M.D.,\* Gehan Attia Alsawah, M.D.,† Mohamed M. El-Assmy, M.D.,Bothina Hasaneen, M.D.,‡ Mohamed M. Zedan, M.D.,‡ and Nehad Abdelsalam Nasef, M.D  
DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01635.
78. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endotelin antogonsim: Roles in cardiovascular health disease. *Am Heart J.* 1995;130:601-10.
79. Hirata Y. Endothelin peptides. *Current Opinion in Nephology and Hypertension.*1996;5:12-5
80. Karwatowska-Prokopczuk E, Wenmalm A. Effect of endothelin on coronary flow, mechanical performence, oxygene uptake, and formation of purines and outflow of prostacyclin inthe isolated rabbit heart. *Circ Res.* 1990;66:46-54
81. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W.Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988;94:1169-1174.
82. Salvaterra CG, Rubin LJ: İnvestigation and management of pulmonary hypertension in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1414-1417.
83. Karabıyıköğlü G:Pulmoner hipertansiyonda patogenez. *Solunum* 1998;21:31-43.
84. Karabıyıköğlü G:KOAHA'da pulmoner hemodinami. *Tüberküloz Toraks* 1993;41:17-32
85. MacNee W. Pathophysiology of COPD. *Am J Crit Care Med* 1994;150:833-852.
86. Hirono O, Kubota I, Minamihaba O, Fatema K, Kato S, Nakamura H, Tomoike H. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with longterm oral  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists. *American Heart Journal.* 2001. Volume 142, Number 6: 1–6.
87. Pearce N, Beasley R, Crane J, et al. End of the new zealandasthma mortality epidemic. *Lancet* 1995;345: 41–4.
88. Bobrov LL, Obrezan AG, Sereda VP. Left ventrikül diyastolik function in patients with bronchial asthma. *Klin Med (Mosk).* 2003;81(5): 35–40.
89. Myrianthefs MM, Zambartas CM. Acute, reversible myocardial ischemia in a patient with an asthmatic attack. *J Electrocardiol.* 1996 Oct; 29(4):337–9.



90. Eniseeva ES, Sizykh TP. The hemodynamic status and right ventricular diastolic function of bronchial asthma patients. *Ter Arkh.* 1995; 67(8):39–42.
91. Anno Y, Matsuzaki M, Sada K, Sasada T, Fukagawa K, Sasaki T, Ogawa H, Kusukawa R, Takahashi Y, Nakashima A. Echocardiographic findings of pulsus paradoxus: cardiovascular changes due to respiration. *J Cardiogr.* 1981 Mar; 11(1):147–60.
92. Turgut T, Muz MH, Bıçakoglu C, Tunç A. astım atgı siddeti ile solunum fonksiyon testleri, elektrokardiyografi ve arteryel kan gazları arasında ilişki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49(2): 203–208.
93. Peng SM, Sun P, Deng XM. Cardiac function of children with bronchial asthma. *Zhongguo dang dai er ka za zhi.* 2006 Oct; 8(5): 388–90.
94. Uyan AP, Uyan C, Özyürek H. assessment of right ventricular diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. *Pediatrics International* (2003) 45; 263–267.
95. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KWE, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KAA, McDicken WN. Color doppler myocardial imaging: a new technique for assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458
96. Naqvi TZ. Recent advances in echocardiography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:89-96
97. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-59
98. Ata N. Doku doppler görüntülemesi. *T Klin Kardiyol* 1999;12:152-155
99. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C: Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
100. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L: Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-654.

101. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KWE, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KAA, McDicken WN. Color doppler myocardial imaging: a new technique for assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458
102. Naqvi TZ. Recent advances in echocardiography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:89-96
103. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-59
104. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L: Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-654.
105. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-1152
106. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609-614
107. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-664
108. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P. Tissue doppler myocardial performance index. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:262-269
109. Garcia-Fernandez MA, Azvedo J, Moreno M, Bermejo J, Pérez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano JA, García E, Delcán JL. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999;20:496-505
110. Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP, Shaw TR, Fox KA, McDicken WN, Sutherland GR. Age-related transmural peak mean velocity and peak velocity

- gradient by doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996;17:940-950
111. Isaz K: What are we actually measuring by doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:897-899
112. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue doppler imaging. *J Am Soc Echocardiographr* 1998;11:841-848
113. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87:86-94
114. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir İ, Ergelen M, Akçay M, Alhan C, Çağlar N. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:173-180
115. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK, Kıranatlı B, Ünal Ş, Ergin E, Çetin S. Doku doppler görüntülemesi: Sol ventrikül diyastol sonu basıncın tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:82-87
116. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir İ, Ergelen M, Sağlam M, Yüce M, AlhanC, Çağlar N. Doku doppler görüntüleme ve renkli M-mode doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmini. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:501-508
117. Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, Lapin CD, Schramm CM. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr.* 2005; 147: 797–801.
118. Roge CL, Silverman NH, Hart PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978;57:285-290.

119. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
120. Daniels SR, Loggie JMH, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998;97:1907-1911.
121. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1997;55:613-618
122. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, De Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260
123. Slager CJ, Hooghoudt TE, Serruys PW et al: Quantitative assessment of regional left ventricular motion using endocardial landmarks. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:131-9
124. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1953;1(2):162-70.
125. Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-7.
126. Kazani S, Israel E. Exhaled breath condensates in asthma: diagnostic and therapeutic implications. *J Breath Res.* 2010; 4(4): 047001.
127. Bloemen K, Van Den Heuvel R, Govarts E, Hooyberghs J, Nelen V, Witters E, Desager K, Schoeters G. A new approach to study exhaled proteins as potential biomarkers for asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(3): 346-56.
128. Kim CK, Koh YY, Callaway Z. The validity of induced sputum and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. *J Asthma.* 2009 Mar;46(2):105-12.
129. van de Kant KD, Jansen MA, Klaassen EM, van der Grinten CP, Rijkers GT, Muris JW, van Schayck OC, Jöbsis Q, Dompeling E. Elevated inflammatory markers at preschool

- age precedepersistent wheezing at school age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(3): 259-64.
130. Zetterquist W, Marteus H, Hedlin G, Alving K. Increased exhaled nitrite in children with allergic asthma is not related to nitric oxide formation. *Clin Respir J.* 2008; 2(3): 166-74.
  131. Tuchinda M, Podhipeux P, Vichitbanda P, Habanananda S. Electrocardiographic study in asthmatic children. *Ann Allergy.* 1980;44:95-99.
  132. Chicherina EN, Shipitsyna VV. The cardiovascular system in patients with bronchial asthma of varying severity. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2003;8:25-28.
  133. Eniseeva ES, Sizykh TP. The hemodynamic status and right ventricular diastolic function of bronchial asthma patients. *Ter Arkh.* 1995;67:39-42.
  134. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458.
  135. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
  136. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.
  137. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:618-628.
  138. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002;87:336-339.
  139. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-614.

140. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 78:672-683.
141. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology*. *Circulation* 1991;84:977-999.
142. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-617.
143. Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N, Obieta-Fresnedo I, Fraser AG, Shale DJ. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1212-1218.
144. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G, Liccardo B, Martiniello AR, Mininni N. 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;14:970-977.
145. López-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Suffoletto M, Murali S, Gorcsan J, Edelman K. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;29:23.
146. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D'Orazio S, D'Angeli I, Nguyen BL, Padella V, Caranci F, Petroianni A, D'Antoni L, Terzano C. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:268-275.
147. Hirono O, Kubota I, Minamihaba O, Fatema K, Kato S, Nakamura H, Tomoiike H. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with longterm oral beta 2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J*. 2001;142:11.
148. Uyan AP, Uyan C, Ozyurek H. Assessment of right ventricular diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. *Pediatr Int*. 2003;45:263-267.

149. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2010 Apr;59(2):61-6. doi: 10.1016/j.ancard.2010.01.001. Epub 2010 Feb 12.[Interest of tricuspid annular displacement (TAD) in evaluation of right ventricular ejection fraction].[Article in French]Hugues T, Ducreux D, Bertora D, Berthier F, Lemoigne F, Padovani B, Gibelin P.)
150. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):1034-41. Epub 2006 Aug Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension.Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hennes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM.Source Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins Hospital, Asthma & Allergy Center, Baltimore, MD 21224, USA.
151. Dan Atkins, Donald Y. M. Leung. Diagnosis of Allergic Disease. In: Behrman RE,Kliegman RM, Jenson HM (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17. Ed. Philadelphia: WB Saunders 2004.
152. Onishi K, Ohno M, Little WC, and Cheng CP. Endogenous endothelin-1 depresses left ventricular systolic and diastolic performance in congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 1214–1222, 1999.
153. Fontaine ER, Viau S, Jasmin G, and Dumont L. Effects of phosphoramidon, BQ 788, and BQ 123 on coronary and cardiac dysfunctions of the failing hamster heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: 12–20, 1998.
154. Sakai S, Miyauchi T, Sakurai T, Kasuya Y, Ihara M, Yamaguchi I, Goto K, and Sugishita Y. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure Marked increase in endothelin-1 production in the failing heart. *Circulation* 93: 1214–1222, 1996.
155. Tatsuya Shimizua ,\*, Koh-ichiro Kinugawaa, Atsushi Yaoa,et all. Platelet-derived growth factor induces cellular growth in cultured chick ventricular myocytes *Cardiovascular Research* 41 (1999) 641–653
156. Peter MG and Davenport AP. Characterization of the endothelin receptor selective agonist, BQ3020 and antagonists BQ123, FR139317, BQ788, 50235, Ro462005 and bosentan in the heart. *Br J Pharmacol* 117:455–462, 1996.

157. Tamirisa P, Frishman WH, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: Roles in cardiovascular health disease. *Am Heart J.* 1995;130:601-10.
158. Hirata Y. Endothelin peptides. *Current Opinion in Nephology and Hypertension.* 1996;5:12-5
159. Karwatowska-Prokopczuk E, Wenmalm A. Effect of endothelin on coronary flow, mechanical performance, oxygen uptake, and formation of purines and outflow of prostacyclin in the isolated rabbit heart. *Circ Res.* 1990;66:46-54
160. Goerre S, Wenk M; Bartsch P, Lüscher TF, Nüromand F, et al. Endothelin-1 Pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation.* 1995;91:359-64.
161. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):54–60.
162. Hawker KM, Johnson PRA, Hughes JM, Black JL. Interleukin-4 inhibits mitogen-induced proliferation of human airway smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998;275(3):L469– 77.)
163. Glassberg MK, Ergul A, Wanner A, Puett D. Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10(3):316–21
164. Takuwa N, Takuwa Y, Yanagisawa M, Yamashita K, Masaki T. A novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 1989;264(14):7856–61.
165. Springall DR, Howarth PH, Counihan H, Djukanovic R, Holgate ST, Polak JM. Endothelin immunoreactivity of airway epithelium in asthmatic patients. *Lancet* 1991;337(8743):697–701
166. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension Pierluigi Carratu\*1, Cristina Scoditti1, Mauro Maniscalco2, Teresa Maria Seccia1, Giuseppe Di Gioia1, Felice Gadaleta1, Rosa Angela Cardone3, Silvano Dragonieri1, Paola Pierucci1, Antonio Spanevello4 and Onofrio Resta1