

ASTIMDA EPİDEMİYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ

ÖZET

Bronşiyal astım tekrarlayan öksürük, hışıltı (vizing) atakları ve değişik derecelerde hava akımında azalmayla seyreden, tedaviyle veya tedavisiz düzelebilen ve çoğu kez bronş hiperreaktivitesinin eşlik ettiği, eozinofil ve mast hücrelerinin ön planda olduğu hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Astım prevalansı son on yılda yaklaşık iki kat artış göstermiştir. Yörelere arası astım prevalansı değişmekle birlikte çocukluk yaş grubunda % 10, erişkinde % 5 oranındadır (1,2,3). Çocukluk çağında astım tedavisinin en önde gelen ve en önemli amaçlarından biri astımın gelişmesini önlemek olmalıdır (4,5).

Bu nedenle astım patogeneğinde ve tedavisinde genetik faktörlerle birlikte önlenabilir çevresel etmenlerin ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Sigara ve allerjene maruziyet, viral enfeksiyonlar, diyet, hava kirliliği, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğumunun engellenmesi gibi önlenabilir etmenleri gözönüne alarak potansiyel risk faktörlerini daha net ortaya koyup, erken tanı, etkili tedavi ve korunma önlemleri geliştirilmelidir. Anahtar kelimeler:

Bronşiyal astım, risk faktörleri.

SUMMARY

Bronchial asthma is a disease characterized by recurrent cough, wheezing, hyperreactivity of the airway to a variety of stimuli, a high degree of reversibility of the obstructive process which may occur either spontaneously or as a result of treatment and chronic inflammation which mast cells and eosinophils have key roles. Prevalence of asthma of nearly % 10 in Turkey among children, prevalence of asthma of nearly % 5 among adults. The basic aim of the asthma therapy is to prevent its causes. A genetic predisposition combined with environmental factors may explain most cases of childhood asthma. Risk factors for the occurrence of asthma include birthweight less than 2500 gr, exposure to smoking, allergenic exposure in infancy, diet, air pollution and viral infections must be considered for early diagnosis, prevention and effective therapy.

Key words: Bronchial asthma, risk factors.

Bronşiyal astım; 1) Allerjik astım (ekstresek astım), 2) Non allerjik astım (intrinsek astım), 3) Mikst astım (allerjik ve non allerjik birlikte) şeklinde sınıflandırılır. Ayrıca ilaca (aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) bağlı, egzersize bağlı ve mesleki astım gibi şekilleri de bulun-

maktadır. Çocukluk çağı astımının % 90'ı allerjik kökenlidir. Astıma neden olan allerjik etkenler arasında polenler, mantar sporları, mite'ler, hayvan deri tüy ve döküntüleri gibi allerjenler sayılabilir. Ayrıca yakınlmalar sigara, parfüm gibi iritan kokular, mesleksel allerjenler, hava kirliliği, soğuk hava solunması, solunum yolu enfeksiyonları ile ortaya çıkabilir. Emosyonel faktörler de (gülme, ağlama, stres gibi) astımı tetikler. Erken tanı ve etkili tedavi ile birlikte korunma tedbirlerinin zamanında alınabilmesi için genetik faktörler de gözönünde bulundurularak çocukluk çağı astımında çevresel önenebilir faktörlerin iyi belirlenip astım etiopatogenezi ile ilişkisi ortaya konmalıdır.

Astım gelişimini etkileyen faktörler:

1. Genetik yatkınlık: Astım multifaktöriyel-poli-genik geçiş gösteren hastalıklar grubuna girer. Şimdiye kadar yapılan genetik araştırmalar astım ve atopinin gelişmesinde bazı genlerin rolü olduğunu göstermiştir. Kromozom 11q13 bölgesinde atopi geninin, kromozom 5q31 bölgesinde sitokin gen kümesinin kodlandığı bilinmektedir. Bunların dışında kromozom 7,14 üzerindeki bazı genlerin de astım ve atopik hastalıklarla ilişkili olduğuna ait çalışmalar vardır (6). Ailede astım olması, çocukta astım gelişimi için en kuvvetli risk faktörlerinden biridir. Anne ve babada atopik hastalık olması bebekte sadece atopik hastalık insidansını değil, hastalığın tipi ve başlangıç yaşını da etkiler. Anne veya babasında ekstresek astım olmayan çocuklarda astım prevalansı %8, bir ebeveynde astım varsa %25, her ikisinde de astım varsa %50'dir (6). İkizlerde yapılan çalışmalarda, tek yumurta ikizlerinden birinde astım olduğunda diğesinde görülme riski %17.9 kat fazla iken, çift yumurta ikizlerinde %8.7 kat fazladır. Genetik yapının astım için risk faktörü taşıma bakımından çok önemli bir yeri olduğu kesindir (6).

2. Atopi-Allerji: Atopi, ev tozu akarı (mite), hamam böceği, polen, hayvan epitel ve döküntüleri, mantar sporları gibi bazı antijenlere karşı IgE grubundan antikor sentezlenmesi ile meydana gelmektedir (7). Allerjene duyarlanma, allerjik bir hastalık gelişimi için en kuvvetli risk faktörüdür ve astım riskini 10-20 kat artırır. Hayatın erken döneminde allerjenle temas daha sonra atopik hastalık gelişimi için kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. İlk iki yılda atopi ile kronik ya da tekrarlayan vizing arasında doğrudan ilişki gösterilemezken, okul çağındaki çocuklarda astım şiddeti ile duyarlılık saptanan inhaler allerjen sayısı arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (8,9,10,11,12).

Atopi gelişmesinde genetik yatkınlık dışında rol oynayan başka risk faktörleri de vardır;

a) Allerjenler ile temas: Geçmiş yıllarda allerjene duyarlanmanın, doğumdan sonra başladığı zannediliyordu. Bugün için atopinin intrauterin dönemde başladığına dair ipuçları elde edilmiştir (13,15). Genetik yatkınlığı olan bebeklerde yaşamın ilk haftalarında çevresel allerjenlerle karşılaşma, sonradan atopik hastalık ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilir. Doğum ayı bu konuda verilen en iyi örnektir. Atmosferde polen konsantrasyonunun artmış olduğu aylarda doğan çocuklarda astım insidansı artmış bulunmuştur (7). Yeni doğan bebeklerde, ilk haftalarda immün tolerans mekanizmalarının göreceli yetersizliği nedeniyle, yüksek oranda o allerjenleri tanıyan spesifik T memory lenfositleri (hafıza hücreleri) ortaya çıkmakta ve bunlar yaşam boyu devam etmektedir. Atopik bünyeli olmayan bebekler de, çok düşük miktarda bile olsa allerjenle karşılaşmalarında IgE antikorı sentezlerler. Ancak immün tolerans mekanizmaları ile bu olay sınırlanmaktadır. Atopik bünyeli bebeklerde tekrarlayan antijen temaslarına tolerans gelişebilmesi için antijen dozu 1000-10000 kat daha fazla olmalıdır. Az miktarda antijen teması tolerans yerine sensitizasyona neden olmaktadır (7,15).

b) Anne sütü ve annenin diyeti: Bazı çalışmalar

İç ortamda ise soba, yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve şöminelerden, mobilyalardan, evdeki böcek, akar, kemirici ve evcil hayvanlardan kaynaklanan kirleticiler mevcuttur. Bu etkenlerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır (19,26,27,28, 29,30).

3. Anatmik gelişme: Solunum yollarının çapının dar ve elastik dokunun az olması, düz kas ve ana bronşlarda artmış mukus sekresyonu ve mukus bez hiperplazisi tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonuna predispozisyon oluşturur (31). Erken çocukluk çağında tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonu geçiren çocukların pek çoğunda 4 -5 yaş civarında gözlenen klinik iyileşmenin nedeni, muhtemelen solunum yolu çapının artışı ve elastik doku gelişimidir (31). Küçük çocuklarda azalmış bronşiyoler düz kas ve ana bronşlarda artmış mukus sekresyonu ve mukus bez hiperplazisi de solunum yolu obstrüksiyonuna eğilim yaratır. Yumuşak kosta kafesi, azalmış kolateral ventilasyon, diyafragma kaslarının çabuk yorulması veya yorgunluğa duyarlı oluşu gibi özel durumlar infantlarda obstrüktif solunum yolu hastalığı için mevcut olan dezavantajlardır.

4. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı: Prematürelerde vizingde birlikte görülen kronik akciğer hastalığı daha sık olmakla birlikte, atopi açısından miadında doğan bebeklerden farklı olmadıkları görülmüştür (25). Yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığının, erken dönemde ortaya çıkan epizodik alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı gelişen vizingde risk faktörü olduğunu göstermektedir (25). Orantısız fetal büyüme (başın büyük, gövdenin küçük olması) ve sıklıkla beraber görülen düşük doğum ağırlığı (< 2500 g) çocukluk çağı ve adolesan döneminde astma gelişmesi için risk faktörü olabilir. Bunun mekanizması bilinmemektedir ancak beslenme bozukluklarının veya viral etkenlerin immünolojik mekanizmalar üzerine olumsuz etkisinin olabileceği dü-

şünülmektedir. Prematüritenin ve düşük doğum ağırlığına yol açan diğer nedenlerin önlenmesi astma gelişmesinin önlenmesinde yararlı olabilir (7,8,21,32).

5. Ev içi ortam: Küçük çocuklar zamanın büyük bölümünü ev içinde ve anneleri ile birlikte geçirirler. Genetik bakımdan risk grubunu oluşturan bebeklerin ev içi allerjenlere erken dönemde ve yoğun olarak maruz kalmalarının astım prevalansındaki artışla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu allerjenler arasında en önemlileri ev tozu akarları, mantarlar, kedi ve hamamböceği gibi hayvan kökenli olanlardır. Daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara gereksinim olmakla birlikte ev içi allerjenlerle karşılaşmanın azaltılması astımın önlenmesi için en yararlı ve gerekli önlem olarak görülmektedir (26,33,34).

6. Cins ve ırk: Pek çok çalışmada puberteden önceki dönemlerde astım insidansı erkek çocuklarda kız çocuklara oranla iki katı bulunmuştur. Bu yüksek insidansın nedeni tam bilinmemekle birlikte erkeklerde düşük ekspiratuar akım hızlarının olması ve daha sık üst - alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinin rolü üzerinde durulmaktadır (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan son çalışmalar astım prevalansının siyah ırkta 2.5 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur. Artmış deri test cevaplılığı ve spesifik IgE düzeylerindeki gibi biyolojik farklılıkların bu ırk için artmış astım riskinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (11).

7. Pasif sigara içiciliği: Gebelikte içilen sigaranın özellikle son trimesterde, annenin immün fonksiyonlarını baskıladığı, bebeğin solunum fonksiyonlarını azalttığı ve kord kanı IgE düzeylerini yükselttiği ortaya çıkmıştır. Postnatal dönemde pasif içiciliğin, özellikle annenin içtiği sigaranın hem geçici vizing hem de astım için önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (31). Sigara dumanına pasif maruziyet astımın ciddiyetini artırıcı bir faktör olarak görülmektedir. Evde sigara içilmesi acil servise başvuruları, atak sayıla-

rını, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını artırmaktadır. Ancak aktif sigara içen erişkinlerde astıma yol açma noktasında sigara güçlü bir risk faktörüdür (11,12,18).

8. Coğrafi bölge: Çocukluk ve genç erişkin astımının şehirlerde daha sık olduğu ancak erişkin astım prevalansı için yerleşim yerinin önemli olmadığı gösterilmiştir. Şehirlerin ekonomik güçlükler ve yetersiz sağlık sistemleri içindeki bölgelerinde yaşayan azınlıklarda hem astım prevalansı hem de astım mortalitesi yüksek oranda bulunmuştur. Ancak, kentlerde kırsal kesimlerden alerjik hastalık prevalansının daha yüksek olmasının nedeni, batı tarzı yaşam biçimine geçmenin, yeni allerjenlerle karşılaşma olasılığını ve allerji prevalansını artırdığı düşünülmektedir (31).

Sonuç olarak; atopik hastalıklar hakkında bilgi birikimi, erken tanı ve tedavi olanakları artmasına rağmen astım prevalansı ve insidansı artmaktadır. Astımın ortaya çıkışında pek çok risk faktörü rol oynar. Astım patogenezi içindeki son görüşler genetik ve çevresel faktörlerin ilişkisi üzerinde durmaktadır. Gelecekte yapılacak epidemiyolojik çalışmalarda astım gelişmesi açısından genetik olarak risk altında olanların saptanması hedeflenmelidir. Bu gruplar belirlendiğinde çalışmalar astımı başlatan veya olayı ilerleten önlenemez çevresel faktörler üzerinde yoğunlaşmalıdır. Bu nedenle potansiyel risk faktörlerini daha net ortaya koyacak ve buna göre erken tanı, etkin tedavi ve koruma önlemleri geliştirme noktasında yol gösterici çalışmalara ağırlık verilmelidir.

Referanslar:

1. Tinkelman D, Conner B. Diagnosis and management of asthma in the young child. *J Asthma* 1994; 314: 19-25.
2. Weiss ST. Asthma Epidemiology. In: (Fishman AP (Ed)). *Fishman's pulmonary diseases and di-*

sorders (3rd edition). Mc Graw-Hill, New York. 1998; 735-755.

3. Fraenkel DJ, Holgate ST. Etiology of asthma: Pathology and mediators. In: Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (Eds). *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood* (3rd edition). WB Saunders Company, Philadelphia. 1996; 443-472.

4. Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J. Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5953 infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 719-26.

5. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide WC. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339:1493-7.

6. Bellast F. Genetics and allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998; 26 (3): 83-86.

7. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 415-420.

8. Becklake M, Ernst P. Environmental factors in asthma. *Lancet* 1997; 350 (Supp-2): 10-13.

9. Kaufman HS, Frick OL. The development of allergy in infants of allergic patients: A prospective study concerning the role of heredity. *Ann Allergy* 1976; 37: 410-415.

10. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (2): 3-10.

11. Nimmagadda SR, Evans R. Allergy: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999; 20 (4): 111-5.

12. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.

13. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. *Allergy Principles and Practice*. (4rd edition). St.Louis: Mosby-Yearbook Inc. 1993.

14. Tinkelman DG, Naspitz CK. *Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment* (second edition). New York, Marcel Dekker Inc. 1993.
15. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA. The Prevalence of and Risk Factors for Atopy in Early Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1998 May; 101(5): 587-593.
16. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K et al. Breast milk-immunomodulatory Signals Against Allergic Diseases. *Allergy* 2001 Apr; 56 Suppl 67: 23-26.
17. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal Avoidance of Eggs, Cow's Milk and Fish During Lactation: Effect on Allergic Manifestations, Skin Prick Tests and Specific IgE Antibodies in Children at age 4 years. *Pediatrics* 1992 Apr; 89: 735-739.
18. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233-52.
19. Steerenberg PA, Van Amsterdam GC, Vandebriel RJ, Vos JG, Van Bree L, Van Loveren H. Environmental and lifestyle factors may act in concert to increase the prevalence of respiratory allergy including asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1304-30.
20. Welliver RC. Immunologic Mechanism of Virus-Induced Wheezing and Asthma. *J Pediatr* 1999 Aug; 135: 14-20.
21. Lewis S, Richards D, Bynner J. Prospective Study of Risk Factors for Early and Persistent Wheezing in Childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-356.
22. Van Asperan PP, Kemp AS. The Natural History of IgE Sensitization and Atopic Disease in Early Childhood. *Acta Paediatr Scand* 1987; 78: 239-245.
23. Shabeen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and Atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
24. Shirakawa T, Enomoto T, Shimaru S. The Inverse Association Between Tuberculin Response and Atopic Disorders. *Science* 1997; 275: 77-79.
25. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE. Risk Factors for Acute Wheezing in Infants and Children. Viruses, Passive Smoke and IgE Antibody in Inhalant Allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
26. Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology and natural history of asthma. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger JW, Busse WW eds. *Allergy: Principles and Practice*. USA: Mosby - Year Book 1998; 799-815.
27. Salvi S, Frew A, Holgate ST. Is diesel exhaust a cause of increasing allergies? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 4-8.
28. Pierson WE, Koenig JQ. Respiratory effects of air pollution on allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 557-66.
29. Pope CA. Respiratory disease associated with community air pollution and astill mill, Utah Valley. *Am J Public Health* 1989; 79: 623-8.
30. Pierson WE, Coverts DS, Koenig JQ. Air pollutants, bronchial hyperreactivity and exercise. *J. Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 717-21.
31. Robert H, Schwart MD. Pediatric Asthma, Immunology and Clinics of North America. 1998; 18:(1): 1-235.
32. Balfour-Lyn IM. Why do viruses make infants wheezy? *Arch Dis Child* 1996; 74: 251-259.
33. Von Mutius E. Environmental factors and rising time trends in prevalence and severity. In Holgate ST, Boushy HA, Fabbri LM eds. *Difficult asthma UK*: Martin Dunitz Ltd 199; 53-69.
34. Strachan DP. The epidemiology of childhood asthma. *Allergy* 1999; 57: 7-11.