

BÖLÜM 1.2 RİSK FAKTÖRLERİ

ANAHTAR NOKTALAR

Astım gelişiminde, kişisel (genetik, obezite, cinsiyet) ve çevresel faktörler (allerjenler, enfeksiyonlar, mesleki duyarlaştırıcılar, sigara, ev içi ve ev dışı hava kirliliği) etkileşerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olur.

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörler yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır. (Tablo 1.2.1) (1).

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir (2). Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (3).

KİŞİSEL FAKTÖRLER

Genetik:

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk % 60-70'e ulaşmaktadır.

Astımın patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır (3,4). Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- Alerjene spesifik antikor üretimi (IgE yapısında),
- Havayolu aşırı cevaplılığında etkili olan genler;
- İnflamatuar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri);
- Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) (5).

Tablo 1.2.1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri

KİŞİSEL ETKENLER

Genetik:

- atopi
- bronş hiperreaktivitesi

Cinsiyet

Obezite

ÇEVRESEL ETKENLER

Allerjenler

- İç ortam: Eviçi akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları
- Dış ortam: Polenler ve küf mantarları

İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler

Mesleki duyarlaştırıcılar

Sigara: Hem aktif hem de pasif içiciler

Hava kirliliği: İç ve dış ortam hava kirliliği

Diyet

Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmiş de (örneğin 5. kromozomda hava yolu aşırı cevaplılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen bir arada bulunmaktadır), astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (3). Bundan başka, astımda β_2 agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir (1,6,7).

Obezite: Obezite de astım için risk faktörü olarak bulunmuştur (1). Leptin gibi belli mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir (1,8).

Cinsiyet: Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur (1,8). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (1). Bundan başka cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir (10).

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Astımın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler, aynı zamanda hastalık semptomlarının artmasına yol açmaktadır. Diğer yandan, hava kirliliği ve bazı allerjenler astım semptomlarına neden olmakla beraber, astım gelişimindeki rolleri yeterince açık değildir (1).

Allerjenler: İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen (1,11,12), astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (1). Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillus'un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (1,13). Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken (14-16), diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (17). Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (15,18,19). Kedi ve köpeklerin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (20), diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (21,22). Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur (1,23,24). Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (25).

İnfeksiyonlar:

İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virus (RSV) ve parainfluenza virusu bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir (26-28). Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında hisiltinin devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir (26). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV enfeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine

karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (29,30). Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde infeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini "nonallerjik" yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (1). Bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmekle birlikte, bu yaklaşım aile büyüklüğü, doğumdaki sıralama, kreşe devam etmenin astım riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardım edebilir. Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda infeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (1). Diğer yandan, atopi ve viral infeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (31). Atopik durum, alt solunum yollarının viral infeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral infeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral infeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır.

Meslek astımına neden olan faktörler:

Üç yüzden fazla maddenin mesleki astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1,32,33). Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (Tablo 1.2.2).

Astım endüstrilemiş ülkelerdeki en yaygın mesleki solunum sistemi hastalığı olup (32,34), mesleki duyarlılaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık 10'da birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir (35).

Mesleki astım oluşumunda, çoğunlukla immüno-lojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücreli) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır (36). Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen "irritanların neden olduğu astım"a yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (36).

Tablo 1.2.2. Meslek Astımına Yol Açan Ajanlar

Meslek/mesleki alan	Ajan
	Hayvan ve bitkisel proteinler
Fırıncılar	Un, amilaz
Mandıracılar	Depolama akarları
Deterjan üretimi	<i>Bacillus subtilis</i> enzimleri
Elektrik solderin (bak)	Çam reçinesi
Çiftçiler	Soya tozu
Balık ürünleri imalatı	parazitler
Gıda işleme	Kahve tozu, et işleme, koruyucu, çay, amilaz, yumurta proteinleri, pankreatik enzimler, papain
Tahıl işçileri	Depo akarları, aspergillus, iç ortam bitkileri, çayır
Sağlık çalışanları	Psyllium, lateks
Kanatlı yetiştiricileri	Kanatlı akarları, dışkı, tüy
Araştırmacılar, veterinerler	Böcek, tüy, idrar proteinleri,
Hızarıcılar, marangozlar	Odun tozları, sedir, meşe, çınar vs)
Gemi yüklemede çalışanlar	Tahıl tozları (mantar, insekt, tahıl)
İpek işletmeciliği	İpek böceği güvesi ve larvası
	İnorganik kimyasallar
Güzellik salon çalışanları	Persülfat
Kaplamacılar	Nikel tuzları
Rafineri işçileri	Platinum tuzları, vanadium
	Organik kimyasallar
Otomobil boyama	Etonolamin, dissosiyanatlar
Hastane çalışanları	Dezenfektanlar (sülfatiazol, kloramin, formaldehit, glutaraldehit), lateks
İmalat	Antibiyotikler, piperazin, metildopa, salbutamol, simetidin
Sünger işleme	Formaldehit, etilendiamin, ftalik anhidrit
Plastik endüstrisi	Toluen dissosiyanat, heksametildissosiyanat, defenilmetil izosiyanat, ftalik anhidrit, trietilen tetramin, trimellitik anhidrit, heksametil tetramin, akrilatlar

Sigara:

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astım-lılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır (1,9). Bundan başka, tütün dumanı inhaler tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (1,37). Gerek prenatal, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dahil, bir dizi zarara yol açmaktadır (1,28,38). Yine de annenin sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında hisli geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı bildirilmektedir (1,39).

Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği:

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır (40). Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir (1,41). Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu bir çok çalışmada gözlenmiştir (1,42,43). İç ortamdaki hava kirlleticileri (gaz ve 'biomass'dan kaynaklanan duman ve buharlar, küf ve hamam böceği) ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (1).

Diyet:

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hisli ortaya çıktığını bulmuşlardır (44,45). Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (44).

KAYNAKLAR

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (update). www.ginasthma.org.
- Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:274-8.
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
- Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005;60:1485-92.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
- Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
- Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
- Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-77.
- Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
- Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 5:451-5.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
- Mungan D, Celik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
- Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* 2005;33:15-9.
- Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
- Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
- Uzel A, Capan N, Canbakan S, et al. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-7.
- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
- Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
- Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
- Celik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;38:3-90.
- Kurt E, Metintaş S, Başyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
- Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.

27. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
28. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
29. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
30. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
31. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1008-16.
32. Çimrın AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 87-89.
33. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585-90.
34. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.
35. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
36. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
37. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
38. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.
39. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
40. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-73.
41. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
42. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006;54:80-89.
43. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
44. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
45. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.