

Meslek Astımı

Arif ÇİMRİN*

*Doç.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, İZMİR

Tanım

Bronş astımı en sık görülen kronik solunumsal hastalıklardan birisi olduğu için, klinisyenlerin çalışma yaşamları süresince astım gelişen yada astımları şiddetlenen hastalarla karşılaşmaları sürpriz değildir. İşte bu durumlarda, kişinin yaptığı işin, astım gelişimi ile nedensel olarak ilişkili olup olmadığı belirlenmesi de önemlidir. Çünkü meslek astımı (MA) iş yeri dışında karşılaşılan stimuluslarla ilişkili olmayıp, sadece özel bir iş çevresinde karşılaşılan etken veya etkenlere bağlı olarak gelişen değişken hava yolu obstrüksiyonu ve/veya bronşial hiperreaktivite ile karakterli bir hastalıktır (1). Bu tanımın iki elemanı önemlidir; a.) belirlensin yada belirlenmesin sorumlu etkenler işyerine spesifik olmalıdır, b.) bu etkenler hastalıkla nedensel olarak ilişkili olmalıdır. Daha önce astım öyküsünün olmasının meslek astımı tanısını engellemediği de unutulmamalıdır.

Epidemiyoloji

MA'nın toplumda hangi sıklıkta görüldüğü tam olarak bilinmemektedir. Herhangibir popülasyonda MA'nın sıklığı, solunumsal sensitizasyona yatkınlık, çalışılan işin özellikleri, sorumlu ajanla karşılaşan insan sayısı, maruziyet düzeyi gibi bir çok faktörden etkilenmektedir. Kayıt sistemlerinin güvenilirliği de bir diğer önemli faktördür. İngiltere'de erişkin astımlıların ancak %2-6 gibi küçük bir oranının MA olduğu söylenmektedir. Hastalık insidansı açısından bakıldığında Finlandiya'da her bir milyon kişiden 140'ı her yıl etkilenmekte iken daha sınırlı bilgilerle İngiltere'de bu oran yaklaşık 50/1000000'dir. Bu değerlerin az gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (2,3).

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Arif ÇİMRİN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD, İZMİR

MA, gelişmiş ülkelerde mesleki akciğer hastalıklarının en sık bildirilen formu olmaya başlamıştır. MA'nın İngiltere ve Kanada'da bildirimlerinin sırası ile %26 ve %52'nden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu oranlar endüstriyel gelişimini tamamlamış ülkelerde pnömokonyozu oranını aşmaktadır (1,4). Çevresel maruziyetlerin, astım nedenlerinin %40'ından sorumlu olduğu, tüm astımlıların %15'inin hastalıklarının mesleki maruziyetle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (5,6). Türkiye ile ilgili ilk veriler biraz daha düşük düzeydedir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta da işyerinde karşılaşılan maddelerin ve maruziyet düzeylerinin astım prevalansı üzerindeki belirleyici etkisidir. Bu nedenle bazı iş kollarında astım prevalansı %50'ye çıkarken bazılarında da %5-10 gibi oranlarda olabilmektedir (7). Ancak tanı konulan olguların tüm MA'lıların küçük bir kısmını temsil ettiği kabul edilmektedir. Çünkü astım nedeni olabilecek maddelerin çokluğu, astmatik hava yolu reaksiyonlarının farklılığı, semptomların değişken olması, özgün tanılmalara gerek duyulması gibi bir çok nedenle tanı sıklıkla zordur.

Sınıflama

İş yerinde astımlı bir olgu ile karşılaşıldığında;

1) İş yerine özgü bir maddeye maruziyetle ortaya çıkan astım, "meslek astımı"dır ve iki farklı şekilde ortaya çıkabilir;

a. İş yerindeki maruziyetin başlamasından sonra astım ortaya çıkıncaya kadar latent bir periyod vardır.

b. İş yerindeki maruziyetin başlaması ile astımın ortaya çıkması arasında latent bir periyod yoktur. En iyi örneği iritasyon etki ile gelişen astım yani "reactive airway dysfunction syndrome (RADS)"dir. Bazen iritasyon ile immunolojik mekanizmaların bir arada bulunabileceği de unutulmamalıdır.

2) İş yerinde karşılaşılan maddelerle şiddetlenen astım, "iş ile şiddetlenen astım" söz konusu olabilir. Mevcut astım iş yerindeki nontoksik iritasyonlarla veya fiziksel stimuluslarla kötüleşebilir.

Ancak kişide önceden astımının bulunması, yeterli bir mesleki maruziyet sonrasında MA gelişme olasılığını ortadan kaldırmaz.

Etiyolojik Etkenler

Bugüne kadar MA'na yol açtığı bildirilmiş 200'ün üzerinde etken vardır (8). Bu etkenler immunolojik ve non immunolojik yolla hastalığa neden olanlar olarak iki grupta incelenmektedir. İmmunolojik yolla hastalığa neden olanlar ise immunglobulin E (IgE) bağımlı ve IgE bağımlı olmadan MA'a yol açanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bu son grupta allerjik reaksiyonla uyumlu bir tablo olsa da MA'dan sorumlu, etkene özgü IgE bulunamaz.

İmmunolojik Mekanizmalarla Astmaya Neden Olan Etkenler

Mesleksel etkene maruziyetin başlangıcı ile astım gelişmesi arasında latent süre vardır ve etkene karşı sensitizasyon geliştiğinden kişi aynı etkenin çok küçük miktarıyla yeniden karşılaştığında astımın tekrarlaması immunolojik yolun en önemli kanıtıdır.

IgE bağımlı etkenler

Yıllardır yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin veya polisakkaridlerin IgE oluşumuna yol açarak astıma neden oldukları bilinmektedir. Son yıllarda bazı düşük molekül ağırlıklı maddelerin de bir vücut proteini ile birleşip hapten-protein konjugatı oluşturarak spesifik IgE oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum genellikle atopik kişileri etkiler. Duyarlı kişilerde sorumlu ajanla yapılan inhalasyon provokasyon testinde erken veya bifazik hava yolu reaksiyonu yanında zaman zaman geç reaksiyon da gözlenebilir.

- Yüksek molekül ağırlıklı maddeler
 - Hayvansal maddeler
 - Bitkisel proteinler, polisakkaridler
 - Un
- Farmasötik ürünler
 - Zamklar
 - Enzimler
 - Balık ve deniz ürünü proteinleri
- Düşük molekül ağırlıklı maddeler
 - Asid anhidritler
 - Metaller
 - Farmasötik ürünler

Non-IgE bağımlı etkenler

Astım oluşumuna yol açtığı gösterilen düşük molekül ağırlıklı maddelerin büyük bir kısmına karşı spesifik IgE gösterilememiştir. Klinik tablo allerjik hastalığa benzer ve çoğunlukla izole geç reaksiyon

görüldürken bazen bifazik ya da atipik reaksiyonlar söz konusudur. Çoğunlukla nonatopik ve sigara içmeyen kişilerde görülmektedir.

- Diisosiyanatlar
- Batı kızıl sediri
- Aminler
- Reçine
- Farmasötik ürünler

Nonimmünolojik Mekanizmalarla Astıma Neden Olan Etkenler

Nonimmünolojik MA da, mesleksel etken ya da etkenlere maruziyetten sonra bir latent periyod olabilir, olmayabilir. İmmunolojik sensitizasyon gösterilemez. İmmunolojik mekanizma ile ortaya çıkan MA dan en önemli farkı hastaların büyük kısmında, sorumlu etkenin küçük miktarları ile karşılaşıldığında semptomların ortaya çıkmamasıdır.

- RADS
- Dökümcü astımı
- Makina yağları
- Formaldehid

Etiyopatogenez

MA'nın ortaya çıkmasında kesin nedensel mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak immunolojik, farmakolojik, genetik ve nörojenik mekanizmaları kapsayan bir çok teori ileri sürülmüştür. Birden fazla mekanizma rol oynayabileceği gibi halen bilinmeyen başka mekanizmalar da rol oynayabilir. Ancak mevcut bilgiler ışığında immunolojik yol anahtar rol oynamaktadır (9).

İmmunolojik mekanizma

Kompleks bir hücrel ve moleküler etkileşim hava yolu inflamasyonuna yol açar. İnflamatuar reaksiyonun tipi endotel hücreleri ve kan lökositlerinin spesifik adhezyon moleküllerinin aktivitesi ile hücrelerin dokuya migrasyonunu sağlayan kemotaktik faktörlerin salınımı da dahil olmak üzere bir çok spesifik olaya bağlıdır.

İmmun yanıtın oluşması için ilk aşama, antijeni sunan hücrelerin (APC) aracılığı ile antijeni tanıyan T lenfositlerin aktive olmasıdır. Sunulan antijen, T lenfositlerin yüzeyindeki major histocompatibility complex (MHC) I ve II molekülüne bağlanır ve bu lenfosit serisi sunulan antijene duyarlı hale gelir. APC'ler, T lenfositleri uyaran IL-1 salgırlar, aynı zamanda bir inflamatuvar stimulusun varlığında epitelde yüzey integrinlerinin de artmasını sağlarlar.

Helper CD4+ olarak isimlendirilen T lenfositler MHC II moleküllerine, CD8+ lenfositler ise MHC I

moleküllerine bağlanan antijenleri tanırlar. Antijenin aktive etmesi ile T lenfositler diğer lökositlerin büyüme ve gelişimini sağlayan bir dizi lenfokinler üretirler. T helper-1 lenfositler dominant olarak IL-2 ve interferon- γ (IFN- γ) salgımlarken, T helper-2 lenfositler IL-4 ve IL-5, T helper-1 ve 2 lenfositlerin her ikisi de IL-3 ve granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktörleri (GM-CSF) salgımlar. Ayrıca diğer hücrelerin de bu sitokinleri yapabildikleri gösterilmiştir. GM-CSF eozinofil gelişimi ve aktivasyonunda rol alırken IL-5 eozinofillerin gelişim, adhezyon ve aktivasyonunu artırır.

Aktive T hücreleri hava yolundaki allerjik inflamasyonu başlatır, yayabilir ve astımın alevlenme dönemlerinden sorumlu olayların içinde direkt olarak rol alır. Astmada farklı mekanizmalar rol oynasa da T lenfositlerin aktivasyonu ve hava yollarında aktive eozinofil birikimine dair giderek artan kanıtlar söz konusudur.

Antikorun aracılık ettiği immünite: Antijen olarak davranan bazı mesleksel etkenlere karşı spesifik IgE antikorları yapılır. Allerjen ile IgE arasındaki reaksiyonla başlayan bir dizi olay yangısal hücre aktivasyonuna, yangısal mediatör salınımına ve sonuçta bronş duvarında inflamasyona yol açar. Bazen mesleksel etkenler otolog veya heterolog proteinlerle birleşerek de antijenik yapı kazanırlar.

Hücrenin aracılık ettiği immünite: B lenfositlerin IgE sentezini uyarma ve baskılama etkileri yanında, T lenfositler diğer inflamatuvar hücrelerin migrasyonu ve aktivasyonunda da rol oynarlar. Hücrenin aracılık ettiği immünite meslek astımında tam olarak araştırılmamış olmakla birlikte aktif ve sayısal olarak artmış CD4+ lenfositler ve aktive eozinofiller etiyojoloji ne olursa olsun mesleksel veya mesleksel olmayan astımda benzer bir özellik olarak artmıştır.

Nikele bağlı astımlı olgularda nikel spesifik T lenfosit klonlarının olması, yine ağır metalin neden olduğu astımda etken spesifik lenfosit proliferasyonunun gösterilmesi, bronş biopsi örneklerinde IL-5 sentezleyen CD8+ T lenfositlerin rolünü gösteren bulgular T hücrelerin aracılık ettiği immüniteyi desteklemektedir.

Genetik mekanizma

Bu güne kadar yapılan araştırmalarda astımdan sorumlu genler ya direkt olarak ya da astımlı kişilerde hastalığın oluşumundan sorumlu sitokinler ve benzeri faktörlerden yararlanarak indirekt yolla araştırılmıştır.

Yüksek IgE düzeylerini belirleyen major bir genin resesif geçişine dair kanıtlar elde edilmiştir ancak çok az ailede böyle bir durum söz konusu gibi görünmektedir.

Spesifik immün yanıtın gelişebilmesi için; antijenin kromozom 6p de lokalize MHC class IV genlerinin kod-

ladığı HLA II molekülleri ile T lenfositlere sunulması gerekmektedir. HLA grup II moleküllerindeki kişisel farklılıklar moleküllerin peptidlere bağlanabilme yeteneğini değiştirerek T hücre fonksiyonlarını değiştirebilirler. Günümüzde ekstrasellüler kaynaklardan köken alan antijenleri CD4+ T hücrelerinin, HLA grup II molekülleri aracılığı ile tanıdığına dair bilgiler giderek artmaktadır. Allerjenlere reaksiyon verme yeteneğini düzenleyen genetik faktörlerin allerjene maruziyetin sıklığı ve yoğunluğundan etkilenme olasılığı da yüksektir.

Son zamanlarda isosiyanatların neden olduğu astıma yatkınlık ya da direnç gelişiminde özgün HLA grup II allellerinin rol oynadığı, bu tür düşük molekül ağırlıklı maddelerle ortaya çıkan astımda oluşan reaksiyonların HLA grup II molekülleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak HLA grup II allelleri ve haplotiplerinin astım gelişiminde farklılıklar gösterebileceği de unutulmalıdır.

Farmakolojik mekanizma

Asetilkolinesteraz inhibitörü olan organofosfat inhalasyonu astmatik semptomlara yol açmaktadır. İsosiyanatlar ve plikatik asid gibi bazı kimyasalların da farmakolojik mekanizma ile etkili olduğu ileri sürülmüştür. İsosiyanatlar beta 2 reseptör blokerleri gibi davranabilir ve plikatik asid de komplemanı aktive edebilir. Bu maddelerle karşılaşan kişilerin küçük bir bölümünde astım geliştiği için farmakolojik mekanizma tek başına meslek astımı gelişimini izah etmez, ancak immunolojik olayları potansiyalize edebilir.

Nörojenik inflamasyon

İnsan hava yollarında kolinerjik, adrenerjik ve non-adrenerjik nonkolinerjik mekanizmalara ek olarak duysal sinirleri kapsayan nöral yollar vardır. Bu nöral ağ hava yolu inflamasyonu gelişmesinde rol oynayan nöropeptidler içerir. Tozlar, kimyasal maddeler ve diğer iritanlar duysal lifleri uyarak nöropeptidlerin salınmasına neden olurlar. Gerçekten son bir çalışmada ağır astımlı kişilerin hava yollarında bronş mukozasının kontrol olgulardan farklı olarak vazoaaktif intestinal peptid içermediği gösterilmiştir (10). Bu peptidin yokluğu konstrüktör ajanların etkisinin güçlenmesine yol açabilir. Ayrıca başka bir çalışmada da substans P ye duyarlı sinir liflerinde de artma gösterilmiştir (11).

Taşikininlerin hava yolundaki birçok hücreyi etkileyebilme ve öksürük, mukus sekresyonu, düz kas kontraksiyonu, eksüdasyon ve nötrofil adhezyonu gibi birçok reaksiyona yol açabilme yetenekleri vardır. Tüm bu etkilere nöral inflamasyon denilmektedir.

Sinir sisteminin immün reaksiyonlara katıldığına dair bazı kanıtlar vardır (12). Mast hücreleri ve sinirlerin

birbirlerine yakın olabilirler ve bu durum biyolojik olarak önemlidir. Ayrıca tüm yangısal hücreler direkt ya da indirekt olarak nöropeptidlerden etkilenebilirler.

Nötral endopeptidaz, nöropeptidler için reseptör içeren tüm akciğer hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir enzimdir. Bu enzim hücre yüzeyindeki reseptörlere ulaşan nöropeptid düzeyinin sınırlanmasında rol oynar. Bu olay organizmayı koruyucu bir mekanizmadır ancak nötral endopeptidaz enzimi spesifik inhibitörler ya da sigara, solunumsal viral enfeksiyonlar, kimyasal madde inhalasyonu gibi nedenlerle inhibe edildiğinde nöral inflamasyon şiddetlenir.

Tanı

MA tanısı, astım tanısı yanında astımın iş ile ilişkisini de içermelidir. İş yeri ve astım arasındaki ilişkiyi düşündüren öykü dışında; 1. Reversibl bronş obstrüksiyonu, 2. Bronkospazm olmasa da nonspesifik bronş hiperreaktivitesinin varlığı, 3. Objektif olarak astımın iş ile ilişkisinin gösterilmesi gereklidir. Bu özelliklerden hangilerinin tanı için gerekli olduğu, yapılan araştırmanın hedefine yani medikal veya toplumsal değerlendirmelerden hangisinin öncelikli olduğuna bağlıdır.

Populasyon Araştırmalarında Olgunun Tanımlanması (13);

A. Astım tanısı, B. Astımın işe girdikten sonra başlaması, C. Astım semptomları ve iş arasında ilişki, D. Aşağıda belirtilen kriterlerden bir ya da daha fazlasının bulunması:

1. Astım yol açtığı bilinen bir ajana iş yerinde maruz kalınması,
2. PEF veya FEV1 de iş ile ilişkili değişiklikler,
3. Bronş reaktivitesinde iş ile ilişkili değişiklikler olması,
4. Spesifik inhalasyon provokasyon testine pozitif yanıt,
5. İş yerinde iritan bir ajana maruz kalma ile beliren semptomlarla beraber başlayan astımın varlığı.

Medikal Olarak Olgunun Tanımlanması

MA, tam olarak A+B+C+D2 veya D3 veya D4 veya D5 ile tanımlanabilir, ancak A+B+C+yalnızca D1 in varlığı ile olası meslek astımı denilebilir. Bu kombinasyonun pozitif prediktif değeri %64 olarak bildirilmiştir (14). A+C'nin olması işin şiddetlendirdiği astımı destekler, bu olgularda sorumlu etkenden önce astımın varlığı ve iş ile birlikte semptomların şiddetlenmesi söz konusudur.

RADS işin şiddetlendirdiği astımın iyi bir örneğidir. Daha önceden solunumsal yakınmaların olma-

ması, bir kaza sonucu iritan maddeye maruz kaldıktan sonra semptomların ortaya çıkması, iritan maddenin yüksek konsantrasyonlarda gaz, toz, buhar, duman şekillerinde olması, öksürük, dispne, hırıltı gibi astımı taklit eden semptomların olması, bronkospazm bulgularının solunum fonksiyon testlerinde gösterilmiş olması, non-spesifik bronş hiperreaktivitesinin olması, diğer solunumsal hastalıkların bulunmaması temel tanısal kriterlerdir (15, 16).

Öykü ve Fizik Bakı

Astımın kardinal belirtileri öksürük, göğüste şişkinlik hissi, hırıltı ve nefes darlığıdır. Bu yakınmaları içeren öykü klinik değerlendirmenin temel elemanıdır. Çünkü astımı düşündüren yakınmalar ve klinik seyir yanında astımın iş ile ilişkisi konusunda da önemli ipuçları sağlar. Bu nedenle öykü mesleki astımda tanısal olmaktan çok reddetmede yararlıdır. Öykünün pozitif prediktif değeri %64 iken negatif prediktif değeri (yani mesleki astım yoktur) %83 olarak bildirilmiştir (14).

Öykü ve fizik bakı ayrıca tanısal testlerin uygulanma önceliğinin belirlenmesi ve sorumlu etkenin bulunmasına katkıda bulunabilir. Fizik bakımın tanısal değeri çok azdır. Tabloda MA düşünülen bir olguda başlangıçta alınması gereken öykünün içeriği özetlenmiştir;

A. Mevcut Hastalık Öyküsü

1. Hastalığın nasıl başladığının detaylı olarak anlaşılması
2. Hastalığın alevlenme ve tekrarlayan maruziyet dönemleri arasındaki düzenli ilişki
3. Hava yolu hastalığının seyri
4. Başlangıç değerlendirmesi sırasında hastalığın şiddeti

B. Tıbbi öykü

4. Hastalıktan önceki tıbbi öykü

3. Birlikteki semptomlar ve eşlik eden hastalıklar

C. Mesleki ve çevresel öykü

Hastalığın başlangıcındaki klinik durumun tam olarak anlaşılmasında hastalığın başladığı sıradaki maruziyetleri tahmin etmek önemlidir. Örneğin hayvan laboratuvarında çalışan işçi sadece bir antijene maruz kalırken kimya sektöründeki işçi binlerce maddeyle karşılaşabilmektedir. Bu nedenle hastalık başladığında karşılaşılan kimyasal madde karışımı öğrenilebilirse sorumlu etkenler listesinde ilk sırayı bu maddeler almalıdır.

Bazen sorumlu etken iş çevresinde kaza eseri karşılaşılan maddeler olabilir. Kaza ile ilgili tüm detaylar kaydedilmelidir (maddeye uzaklık, odanın büyük-

lülü, havalandırma durumu, maruziyet süresi, korunma sistemlerinin varlığı, yeterliliği gibi). Deneyimler, meslek astımının daha çok korunma tedbirlerinin yetersiz olduğu bölümlerde ortaya çıktığını göstermiştir. Çünkü spreylere maruz kalan bir kişi koruyucu önlem alırken hemen yanındaki bölgede başka bir iş yapan kişi bu maddelere maruz kalabilmektedir.

Hekim, astım semptomlarının başlangıcı ile iş çalışma dönemleri ve tatil dönemleri arasındaki ilişkileri ortaya koyabilmelidir. Bazı kişilerde iş ile dakikalar içinde hava yolu obstrüksiyonu gelişirken bazen de semptomlar 6, 12 hatta 24 saat sonra ortaya çıkabilmekte, erken ve geç reaksiyona ait değişik kombinasyonlar gözlenebilmektedir. Semptomlar ve maruziyet arasındaki ilişki nadiren meslek astımı tanısı koydurur. Bu ilişki genellikle sorumlu etkenin izolasyonu ve ek tanısallık testleri açısından yararlıdır. Hastalığın başlangıcında ön plandaki rinite ait semptomlar dikkat çekici olmayabilir.

Semptomlar ve çalışma günleri arasındaki düzenli ilişkinin ortaya konması gereklidir. Tersine tatil dönemlerinde de semptomlarda düzelme veya düzelme eğilimi gözlenebilir.

Tanısal araştırmalar sonuçlanana kadar kişinin sorumlu etkenden uzaklaşması gerektiği belirtilmemelidir.

Kişinin öz geçmişi sorgulanmalıdır. Çocukluk çağında astım öyküsü meslek astımını reddettirmez, aksine mesleki ajanlarla yeni bir sensitizasyon, mevcut astımın nedeni olabilir. Mevcut hava yolu hastalığı için birer risk faktörü olduklarından sigara ve atopi yönünden değerlendirilmelidir. Başka nedenlerle de olsa kullanıldığı ilaçlar kaydedilmelidir. Mevcut hava yolu hastalığına bağlı psikolojik problemler yanında iş çevresine bağlı inhale irritanlarla astmatik problemlerin şiddetlenmesi söz konusu olabilir. Ayrıca okulerinokonjunktivit ve nörotoksik semptomlar dikkatle gözden geçirilmelidir.

Maruziyet öyküsünden önce işyerinde çalışılan bölümler, çevre koşulları, burada çalışan insanlardaki benzer semptomlar araştırılmalıdır. Böylece sorumlu ajanlar daha sağlıklı bir şekilde araştırılabilir.

Ayrıca riskli maddelerle karşılaşma olasılığı nedeni ile güncel ve eskiden çalışılan işler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Potansiyel risk kaynakları belirlendikten sonra maruziyet süre ve yoğunluğu anlaşılmalı, çalışılmalı, iş yerindeki kontrol tedbirleri gözden geçirilmeli, işyeri dışındaki çevre (ev koşulları, hayvan besleme, hobileri gibi) sorgulanmalıdır.

Olgu değerlendirmesinde son olarak kişinin sağlık kayıtları gözden geçirilmeli ve fizik muayenesi yapılarak tüm bulgular kapsamlı bir şekilde kaydedilmelidir.

PEF İzlemi

MA tanısı, iş maruziyeti ile bronş obstrüksiyonu ve/veya bronş hiperreaktivitesi arasındaki ilişkinin objektif olarak gösterilmesini gerektirir. Malonun düzenlediği bir anket formunun epidemiyolojik araştırmalarda meslek astımının belirlenmesinde sensitif ancak spesifik olmadığı, ankette meslek astımı olabileceği düşünülen kişilerin spesifik provokasyon testi ile ancak %8 ile %52'sinin MA olduğu gösterilmiştir (14). Ancak özel merkezlerde özel olanaklar gerektirmekte, yanlış pozitif ve negatif sonuçlar da gözlenebilmektedir.

İş günü veya haftasında işe başlarken ve iş bittiğinde yapılan fonksiyonel değerlendirmelerle saptanan değişiklikler meslek astımını ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle belirli bir periyod boyunca PEF izlemi yapılması önerilmiştir. Cote ve arkadaşları iki hafta iş, 7-10 gün iş dışı dönemi kapsayan PEF izleminde 2 saatlik aralarla ölçüm yapmışlar, izlem sonunda da spesifik provokasyon testini gold standard olarak kullanmışlardır. Bu çalışmada PEF izleminin tanısal sensitivitesini ve spesifitesini sırası ile %86 ve %89 olarak bulmuşlardır (17).

PEF izlem endikasyonları

MA olduğundan kuşku edilen hastada yeni bir etkenin sorumlu ajan olduğundan kuşku edilirse ilk araştırma yöntemi olarak kullanılabilir; spesifik provokasyon testi yapmak mümkün değilse, veya yapıp negatif bulunmuş ancak öykü MA' nı kuvvetle destekliyor; astımın iş ile şiddetlendiğini göstermek için; iş çevresinin hasta için güvenli olup olmadığını belirlemek için yapılabilir.

PEF izlem yöntemi

Hasta semptomlarının baskılanıp, astımın stabil olacağı düzeyde minimum miktarda ilaç almalı, PEFmetreyi nasıl kullanacağı, günlük kart kaydını nasıl tutacağı öğretilmelidir.

PEF ölçümlerinin iş ve iş dışı dönemi içine alacak şekilde günde 4-9 defa yapılması ve her ölçümün en az 3 defa tekrarlanması, en iyi iki değer arasındaki farkın maksimum 20lt/dak olması önerilmiştir (18). Ancak günde 4 defa (uyanınca, öğleyin, işten sonra, yatmadan önce) PEF kaydı yapmanın, 2 saatte bir ölçüm yapmak kadar sensitif ve spesifik olduğu da gösterilmiştir (19). Özellikle tatil günlerinde sabah uyanıldığı halde yataktan daha geç kalkılabilmektedir. PEF izleminde uyanır uyanmaz ölçüm yapılmalıdır.

PEF izleminin ne kadar süre olması gerektiği belli değildir. Ancak MA'nın şiddeti, astım veya KOAH'a bağlı bir bronş obstrüksiyonunun olması, sorumlu ajanla iş yerinde karşılaşma sıklığı ve maruziyet ile hava yolu yanıtı gelişme süresi izlem süresini belirleyen temel fak-

törlerdir. İş dışı dönemin süresi de hastaya bağlıdır. Bazı olgularda fonksiyonel düzelme birkaç haftayı alırken bazılarında bir hafta sonu yeterli olabilmektedir. En ideal süre bir kaç tatil dönemini kapsayan 4 haftalık bir izlem dönemidir. Mümkünse 2 haftalık bir tatil döneminin başında ya da sonunda işyeri çalışma döneminde izlemin sürdürülmesidir. Daha uzun izlemler genellikle astımı stabil olmayan, bir çok faktörden etkilendiğini düşündüğümüz kuşkulu olguların değerlendirilmesi için gereklidir. İki haftalık PEF izleminde; PEF normal sınırlarda ise, diüurnal değişim %10 dan az ise, iş günleri ve en az 4 günlük tatil günleri arasında değişiklik oluyorsa MA olasılıkla ekarte edilebilir. İş yerinde ciddi reaksiyon öyküsü veren kişilerde ise iş yeri izlemi çok dikkatli olarak kısa bir süre içinde gerçekleştirilmelidir (20).

Her akım hızı ölçümünde üç ölçüm yapılmalı, bunlar arasında 20lt/dak dan fazla fark olmamalıdır. Her üç ölçüm de kaydedilmeli ancak analiz sırasında en iyi olanı kullanılmalıdır.

Antiastmatik bronkodilatör ve antienflamatuvarlar, işin hastalık üzerindeki etkisini azaltırlar. Araştırılan kişiden değerlendirme süresince ilaçları aynı dozda kullanmasını istemek önemlidir. Kullanılan ilaçlar da izlem süresince kaydedilmelidir.

PEF kayıtlarının şematize edilmesi

Astımın şiddetinin izlenmesinde kullanılan geleneksel yöntem yanında özellikle iş ve tatil günleri ayrı ayrı değerlendirildiği günlük maksimum, ortalama ve minimum PEF değerleri MA tanısında yararlıdır. Bir gün 5mm ve 20 lt/dak PEF: 1 cm olarak sabit bir skalada işaretlenir. Her gün işteki ilk okuma ile başlar ve sonraki günün işten önceki okuması ile sürer. Böylece uyanma ile elde edilen veri önceki günün verisi ile analiz edilir. Bu ayrıntılı değerlendirme özellikle gece vardiyasında çalışanlarda uzun süren iş etkisini ayırt etmek açısından çok yararlıdır, ayrıca iş ve tatil günlerinin değerlendirilmesi ve küçük değişikliklerinin gösterilmesi mümkün olabilir.

PEF kayıtlarının analizi

İzlem kayıtlarının analizinde işin etkisini ortaya çıkartabilmek için tedavinin tüm izlem boyunca değişmemesi yararlıdır. Bronkodilatörlerin etkilerini azaltmak için PEF ölçümleri mutlaka bronkodilatör kullanımından önce yapılmalıdır. Steroid kullanılan ve kullanılmayan dönemler ayrı ayrı analiz edilmelidir. Solunum yolu enfeksiyonları da izlem sonuçlarını etkileyebilir. İş yerinde günlük maruziyet düzeylerindeki değişim kişinin solunumsal yanıtın etkileyebilir.

Görsel değerlendirme yönteminde en az üç yada dört iş haftası bozulma ve en az üç yada dört tatil haftası

da düzelme izlenmesi gereklidir. Düzelme için uzun süreye gereksinimi (3 günden fazla) olanlar için iki periyod bozulma ve bir periyod düzelme ya da tersi olması pozitif kayıt kriteri olarak kabul edilmiştir. Bu değerlendirme 3 farklı okuyucu tarafından değerlendirildiğinde tanısal değer yükselmektedir. 3 farklı kişinin görsel değerlendirmede fikir birliği oranı %80-100 arasında bildirilmiştir (19).

Önerilen kantitatif yöntemlerden birisinde; 1. %20 ve üzerinde diüurnal varyasyon astım tanısını koydurur, 2. İş günlerindeki PEF değişiklikleri, tatil günlerindeki değişikliklerden daha siktir, 3. %20 yada üzerinde bir PEF değişikliği sadece bir kere meydana geldi ise veya değişik zamanlarda oldu ise belirsiz olarak kabul edilir. MA tanısını koymada sensitivite %93, spesifite %90 bulunmuştur (21).

Sorunlar

PEF kayıtlarının güvenli olabilmesi tamamen hastanın uyumuna bağlıdır. Bazı araştırmacılar iş ve tatil dönemlerinin sonunda nonspesifik bronş hiperreaktivitesi araştırmışlar ve iş dönemi sonunda reaktivitede artma göstermişlerdir, ancak bu yöntemin PEF izlem yönteminin tanısal sensitivite ve spesifitesini arttırmadığına dair sonuçlar da vardır.

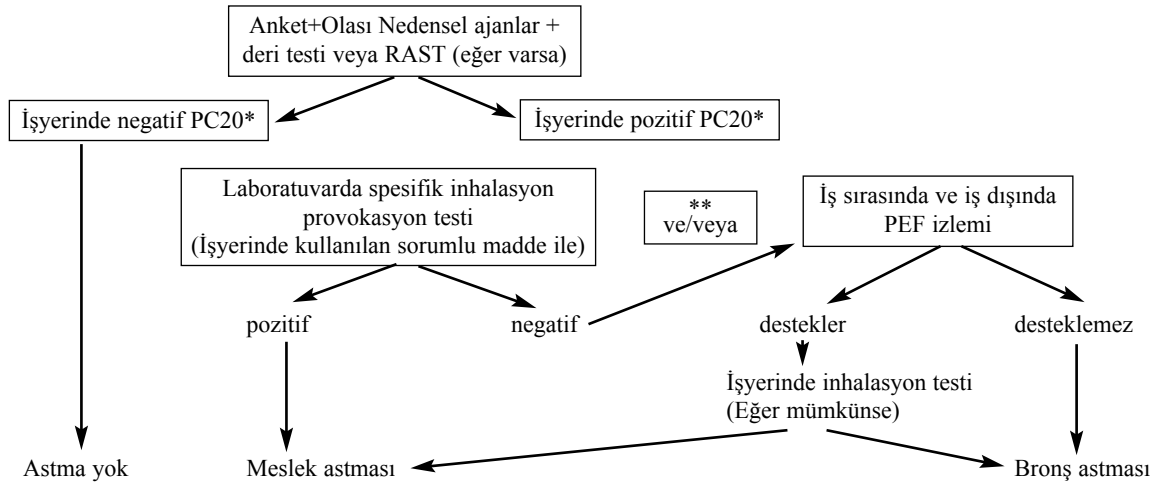
Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi

Bronş hiperreaktivitesi (BH) astımın karakteristik özelliğidir ancak astımı olmayan asemptomatik kişilerde de %10'a varan oranlarda görülebilir ve bronkokonstrüktör ajanın inhale edilmesi ve ortaya çıkan yanıtın ölçülmesi ile belirlenir. Bu amaçla klinik pratikte en fazla kullanılan ajanlar histamin ve metakolindir. Bu ajanlarla gösterilen hiperreaktif yanıt nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (NSBH) olarak isimlendirilir.

MA'nda da NSBH karakteristik özelliiktir ancak maruziyet sona erdikten sonra kaybolabildiğinden NSBH nin olmaması tanıyı reddetmez. Maruziyet önlendikten sonra NSBH nin normale dönüp dönmeyeceği maruziyet süresine, var olan bronkospazmın düzeyine ve tanı sırasında mevcut NSBH nin derecesine bağlıdır. Bu nedenle tanı ne kadar erken konursa geri dönüş olasılığı da o kadar yüksektir. Maruziyet sonlandıktan sonra NSBH inde meydana gelen azalmanın gösterilmesi için 10-14 gün gibi yeterli bir süre geçmesinde yarar vardır.

Genellikle NSBH arttıkça semptomlar daha belirgin ve şiddetli olduğundan klinik seyri değerlendirmede ya da spesifik provokasyon testi yapılmadan önce başlangıç dozunun belirlenmesinde yararlanılabilir.

Nonspesifik provokasyon testi için değişik yöntemler uygulanmaktadır (22).



Şekil. Meslek astımında önerilen tanısal algoritim

(*) : En az 2 haftalık iş döneminden sonra ve bir iş gününün sonunda yapılır

(**): Eğer olanaklı ise ve sorumlu etkeni kesinleştirme gereksinimi varsa

Laboratuvar ve İşyeri Provokasyon Testleri

Spesifik provokasyon testi iş yerinde klinisyenin seri ölçümler yapması esasına dayanırken, aynı madde laboratuvar koşullarında giderek artan konsantrasyonlarda inhale ettirilerek de yapılabilir.

Öykü MA ile uyumlu ise sorumlu etkenle spesifik provokasyon testi veya PEF izlemi yapılabilir. Ek olarak eğer sorumlu tutulan madde ile ilk kez bir astım olgusu tanımlanıyorsa spesifik provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer kişi hastalığı nedeni ile iş yerini terk etti ise laboratuvarında spesifik provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer sorumlu ajan suda çözünen bir allerjen ise, NSBH nin gösterilmesi ve allerjene karşı allerjik deri testinde pozitif yanıt alınması tanı koydurucu olarak kabul edilebilir. Böyle bir madde ile yapılacak spesifik provokasyon testinin %80 pozitif sonuçlanma şansı olduğu gösterilmiştir. Spesifik provokasyon testinin belirgin bronkospazm varlığında veya hastalık kontrol altına alınmadan yapılması sakıncalıdır.

İmmunolojik Değerlendirme

MA'ndan sorumlu olan bronş enflamasyonu büyük ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin tetiklediği immunolojik mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Primer immun yanıt çeşitli sitokinlerin artma veya azalması ile sonuçlanan, antijeni sunan hücreler (B lenfositler, makrofajlar) ve T lenfositlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar (9). İmmun reaksiyon tetiklendikten sonra spesifik ajanla takip eden karşılaşmalarda daha hızlı ve yoğun reaksiyonlar gelişir.

Büyük molekül ağırlıklı ajanlara karşı spesifik antikor gelişimi astmatik tablodan sorumlu mekanizma olarak bilinmektedir. Bu nedenle antijenik determinantların belirlenmesi tanısal araştırmalar için antijen hazırlamak açısından önem kazanmaktadır.

Herhangi bir allerjene karşı allerjik deri testleri ile reaktivite veya in vitro olarak artmış spesifik IgE ya da IgG antikorları gösterilirse bu durum maruziyeti ve/veya duyarlılaşmayı gösterir ancak ortaya çıkan astımın kesin nedeni olduğunu göstermez. Diğer yandan özellikle hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen yüksek molekül ağırlıklı etkenlerle yapılan testlerin negatif olması da dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü bu durumda işçi başka bir maddeye veya suçlanan maddenin diğer bir komponentine karşı duyarlılık kazanmış olabilir.

Düşük molekül ağırlıklı ajanlara karşı ortaya çıkan yanıtın araştırılmasında önemli problemler söz konusudur. Allerjik deri testleri ve spesifik antikor araştırmasının negatif olması tanıyı reddettirmemelidir (23).

MA'da önerilen tanısal algoritim Şekil de özetlenmiştir.

Prognoz

MA, iş yerindeki maddelerle nedensel olarak ilişkili olan bir hastalık olduğu için kişi iş yerinden ayrıldıktan sonra hastalığın düzelmesi beklenir.

İş yeri maruziyeti ortadan kalktıktan aylarca sonra olguların yaklaşık %50'sinde semptomlarda azalma ve

bronş aşırı duyarlılığında düzelme görülür. Ancak yapılan takip çalışmalarının çoğunda semptomlarda ve solunum fonksiyon testlerinde bir düzelme olsa da bronş hiperreaktivitesinin sürdüğü gösterilmiştir. Maruziyet sürerse semptomlarda ve bronş aşırı duyarlılığında ek artma olur (24).

Tanı konulduktan sonra prognozu belirleyen faktörler klinik, immunolojik ya da morfolojik olabilir. Astma ortaya çıkmadan önce sorumlu etkene maruziyet süresinin uzunluğu, semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı konulana dek geçen sürenin uzunluğu, tanı konulduğunda solunum fonksiyon parametrelerindeki düşüklüğün düzeyi, maruziyet önlendikten sonra bile spesifik IgE nin uzun süre yüksek düzeylerde kalması, bronş duvarında yangısal reaksiyonun sebat etmesi ve bu reaksiyonun şiddeti kötü prognozu belirleyen olası faktörler gibi görünmektedir. Bu nedenle erken tanı ve maruziyetin erkenden sonlandırılması prognozu iyi yönde etkileyen temel faktörlerdir.

Nonspesifik bronş hiperreaktivitesi hastalığın başlangıcında semptomlarla paralellik gösterse de hastalık tam olarak ortaya çıktığında semptomlar ve sorumlu etkene karşı bronş duyarlılığından bağımsız özellik gösterir. Nonspesifik bronş hiperreaktivitesi, sorumlu etkene maruziyet önlenirse azalma eğilimine girer. Ancak maruziyet önlendikten sonra nonspesifik bronş hiperreaktivitesinin sürmesi kronik hava yolu hasarını gösterir ve steroid tedavisine yanıtızsızlığı açıklayabilir (25).

Tedavi

Maruziyet durduktan sonra hastaların semptomları genellikle tam olarak düzelmemektedir. Ancak maruziyet erken sonlandırılırsa prognoz daha iyi olduğu, maruziyet sürerse prognozun kötüleştiği gösterilmiştir. Hatta bu durumda ölüm bile söz konusu olabilir. Bu nedenle MA geliştiği saptanan iş kolunda yeni vakaların süratle tespit edilerek problemin büyüklüğü belirlenmelidir. Sorumlu madde kesinleştirildikten sonra maruziyetin önlenmesi için iş yerinde koruyucu önlemler alınmalıdır.

Hastalığa yol açan etkenlerin eliminasyonu, primer koruyucu önlemler olarak maruziyetin önlenmesinde en önemli yoldur. Eğer bu tam olarak mümkün değilse çalışan kişi sayısının en az düzeye getirilmesi, üretimde kullanılan yöntemin değiştirilerek daha güvenli bir ortam sağlanması gibi tedbirler uygulanabilir. Sekonder korunma ise astımı erkenden tanımaya yöneliktir, semptom anketleri, solunum fonksiyon testleri veya allerjik deri testleri kullanılmıştır. Semptom anketleri kullanımı kolay, güvenli ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak önerilmektedir, Bu yöntemle bozukluk tespit

edilen işçilerin değerlendirilmesi pratik bir yöntem olarak dikkate alınabilir. Tersiyer korunma ise tespit edilen hastaların tedavisi ve rehabilitasyonuna yöneliktir (26).

Hastalığa yol açan etkenden tamamen uzaklaşılması tedavinin temelini oluşturur. İlaç tedavisi ise astım tedavisinden farklı değildir. İnhal kortikosteroidler uzun süre kullanıldığında nonspesifik bronş hiperreaktivitesini azaltıcı etkileri vardır. Ancak astım nedeni olan mesleksi ajana karşı gelişen spesifik reaktivite üzerinde anlamlı bir etki göstermezler (27). Hastanın takibi, özellikle tedaviye uyum göstermeyenlerde ve aynı iş yerinde çalışmaya devam edenlerde önemlidir (28).

Meslek Astmasının Medikolegal Yönü

Hastalanan bir kişinin değerlendirilmesinde 3 farklı kavram söz konusudur. Bozukluk (impairment), geçici veya kalıcı bir medikal durumun yol açtığı fonksiyonel anormalliktir ve iş ile ilişkili olmayabilir. Maluliyet (disability), bozukluğun kişinin yaşamı üzerindeki total etkisini gösterir. Handikap hastalığın kişinin yaşamı üzerindeki toplam etkisini ifade eder, yaşam kalitesi anketleri ile belirlenebilir, genellikle medikal ve medikolegal değerlendirme içinde yer almaz.

Medikolegal değerlendirmede; tanı konulduğu anda geçici, maruziyet önlendikten 2 yıl sonra kalıcı bozukluk ve maluliyet değerlendirmesi yapılmalıdır. Bunun için klinik ve fonksiyonel parametreler dikkate alınarak hazırlanmış değişik skalalar mevcuttur (29).

KAYNAKLAR

1. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
2. Brooks SM. Bronchial asthma of occupational origin. *Scan J Work Environ Health* 1977; 3: 53-72.
3. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996; 51: 435-40.
4. Chan-Yeung M., Malo J-L. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 199 ; 107-12.
5. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D., et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1351-58.
6. Blanc P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 1987; 92: 613-7.
7. Mitchell CA, Gandevia B. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. *Am Rev Respir Dis*. 1971; 104: 1-12.
8. Chan Yeung M, Malo J-L. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J*. 1994; 7: 346-71.
9. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Di Stefano A, Chitano P, Boschetto P, Ciaccia A, Fabbrì LM. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J*. 1994; 7: 544-54.
10. Ollerenshaw SL, Jarvis D, Woolcock AJ, Sullivan CE, Scheibner T. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 1989; 320: 1244-48.

11. Ollerenshaw SL, Jarvis D, Sullivan CE, Woolcock AJ. Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and nonasthmatics. *Eur Respir J* 1991; 4: 673-82.
12. Stanisiz A, Scicchitano R, Stead R. Neuropeptides and immunity. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 48-51.
13. Matte TD, Hoffman RE, Rosenman KD. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest* 1990; 98(suppl): 173-8.
14. Malo J-L, Ghezzi H, L2 Archeveque J. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 528-32.
15. Lemiere C, Malo J-L, Gautrin D. Nonsensitizing causes of occupational asthma. *Medical Clinics of North America.* 1996; 80(4): 749-74.
16. Alberts WM, do Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1996; 109: 1618-26.
17. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity ve specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 592-8.
18. Paggiaro PL, Moscato G, Giannini D, di Pede F, Bertolotti R, Bacci E. The Italian Working Group on the use of peak expiratory flow rate (PEFR) in asthma. *Eur Respir Rev.* 1993; 3: 438-43.
19. Malo J-L, Cote J, Cartier A. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma. *Thorax* 1993; 48: 1211-17.
20. Bright P, Burge PS. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* 1996; 51: 857-63.
21. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100: 63-9.
22. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo J-L. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J.* 1993; 6(suppl.16): 53-83.
23. Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7: 153-60.
24. Dewitte J-D, Chan-Yeung M, Malo J-L. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir j.* 1994; 7: 969-80.
25. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Di Franco A, Giannini G, Dente FL, Giuntini C. Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 761-7.
26. Venables KM. Prevention of occupational asthma. *Eur Respir J,* 1994; 7: 768-78.
27. Maestrelli P, De Marzo N, Saetta M, Boscaro M, Fabbri LM, Mapp CE. Effects of inhaled beclomethasone on airway responsiveness in occupational asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 407-12.
28. Hendrick DJ. Management of occupational asthma. *Eur Respir J.* 1994; 7: 961-8.
29. Dewitte J-D, Chan-Yeung M, Malo J-L. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir j.* 1994; 7: 969-80.