

Astımın Nedenleri: Verilere Farklı Bir Bakış Açısının Gereği

*THE CAUSES OF ASTHMA:
THE NEED TO LOOK AT THE DATA WITH DIFFERENT EYES*

Josep M. ANTÓ^a

^aRespiratory and Environmental Health Research Unit, Municipal Institute of Medical Research (IMIM-IMAS), Barcelona, SPAIN

© Antó JM. *The Causes of Asthma: The Need to Look at the Data with Different Eyes. Allergy 2004;59:121-123.*

Coen Kardeşler'in son filmlerinden birinde astımlı profesyonel bir katil olan Joe, büyük bir karmaşanın ortasında kaldığında kurbanını inhaleleri ile vururken kurşunu içine çekerek kendini öldürüyordu.¹ Yoksa bu, bazı temel konuların açıklanmasındaki zorluk, birbiriyle uyuşmayan bulgular ve spekülatif teorilerin bolluğu nedeniyle benzer bir ölüm riskinde astımın kökenleri üzerine bir araştırma mıydı? Belki de.

Son 10 yıllarda prevalansındaki geniş yayımlı artışa paralel olarak, astımın etiyojisi üzerine yapılan araştırmalarda epidemik bir artış görüyoruz. 1950'lerdeki modern epidemiyoloji araştırmaları Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da akciğer kanserindeki epidemikten beslenmekteydi.² Bununla birlikte, akciğer kanseri üzerine araştırmalar bu kanserin temel olarak astımla ilgisi olmayan sigara içiminden kaynaklandığına dair tartışmasız kanıtlara doğru yol alırken; yaklaşık 20 yıllık kesin araştırmalar da astımın kökeni hakkında ne güçlü kanıtlar ne de geniş çapta kabul edilen cevaplar sağladılar. Allerji'nin bu sayısı, astımın farklı alanlarına odaklanan derlemelerin dikkate değer bir bölümünü sunmaktadır.³⁻⁶ Bu dört derleme astımın determinantları hakkında son bilgiler üzerine önemli bir güncelleme olanağı

de göstermektedir. Peki neden? Çünkü nedensellik bilimsel bilginin tam da kalbinde yer alan bir kavramdır. Modern tıbbın dönüm noktalarından biri de Koch'un ilkeleri ve çeşitli adaptasyonlarıyla Hill'in kriterlerini temel alarak nedensellik ilkesinin anlaşılması için mantık sisteminin geliştirilmesidir.⁷ Uygulamalı, klinik ve epidemiyolojik araştırmalara dayanarak ve bu yorumlayıcı sistemleri kullanarak; kanser, aterosklerozis ve enfeksiyon hastalıkları gibi ölümlerin temel bazı nedenlerinin çeşitli ilişkili determinantlarını belirlemek de mümkün olabilir. Ancak, diğer hastalıklarda oldukça başarılı olan bu araştırma yöntemleri neden astım söz konusu olduğunda o kadar başarılı olmuyor? Çünkü muhtemelen en azından 3 tane çözülemez zorlukla karşı karşıyayız: (i) insidansın risk faktörlerinden bunların prevalansını ayırt etmek, (ii) kompleks zaman seyrini anlamak, (iii) hastalığın operatif ve geçerli bir tanımını geliştirmek.

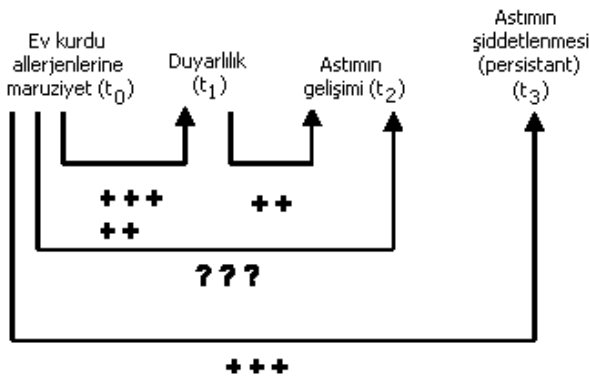
Insidansın risk faktörleri ile onların prevalansı arasında ayırım yapabilme zorluğu, yazarların mevcut kanıtlara karşı nedenselliğin Hill kriterlerini yazarların değerlendirdiği astım ve ev tozu kurtlarına maruz kalma arasındaki nedensel ilişki hakkında bir makalenin dikkatli okumasıyla tamamen anlaşılabilir.⁸ Yazarlar karşılaşılan ilgili tüm kriterlere göre ev tozu kurtlarına maruz kalmanın astımın önemli bir nedeni olduğu yolundaki teoriyi kuvvetle destekleyen inandırıcı bir kanıt olduğu sonucuna ulaşıtlarsa da yaptıkları analizlerin insidans ile prevalansı birbirine karıştırmak ve astmatikler üzerinde yapılan uygulamalı çalışmalara

Yazışma Adresi/Correspondence: Joseph M. ANTÓ
Respiratory and Environmental Health Research Unit
Municipal Institute of Medical Research
(IMIM-IMAS)
Universitat Pompeu Fabra
Barcelona, SPAIN

sağladığı gibi ispatlanabilir cevapların eksikliğini

rın sonuçlarını ev tozu kurtlarına maruziyeti astımın önemli bir faktörü olarak gören teoriyi destekleyen bir kanıt olarak yorumlamak gibi önemli eksiklikleri vardı. Çünkü bu araştırmalar astmatikler üzerinde yapılmıştı ve bize sadece hastalığın gelişimi hakkında bilgi verebilirdi; kökenleri hakkında değil. Bu sonuçlara karşılık, ABD ve Almanya'da yenidoğan kohortlar üzerindeki prospektif çalışmalardan elde edilen yeni sonuçlar; doğumda ve hayatın ilk yılı boyunca ev kurdu allerjenlerine maruz kalmanın astımın yerine geçen hırıltı oluşumuyla ilgili olmadığını kurt allerjenlere maruz kalmanın duyarlılaşmayla ve bu duyarlılaşmanın da hırıltıyla ilişkili olduğunu varsayan sezgisel olmayan bir bulgu da göstermektedir.^{9,10} Gen-çevre etkileşimi, doz-cevap paternleri, gizli nedenler ve olumsuz karışıklıkların varlığı gibi diğer olasılıklar arasından böyle bir bağın olabileceği resmi olarak ilan edilmemesine rağmen bu durum muhtemelen ilişkide bir hat kaybı olabilir (Şekil 1). Astımın gelişiminde epigenetik mekanizmaların potansiyel önemleri üzerine Bousquet ve arkadaşları tarafından yapılan derleme, gen-çevre etkileşiminin nasıl kompleks olabileceğini ve astımın anlaşılmasında epidemiyolojik ve klinik yaklaşımla genomikler hakkında gittikçe artan bilgilerin bütünsel hale getirilmesinin önemini göstermektedir.³ Bu derlemede atıfta bulunulan epigenetik mekanizmalar 'in utero' bir rol oynayabilirken Barker'den sonra gelen birçok epidemiyolojiste oldukça yakın gelen bir nosyon olan belki de doğum öncesi oluşan gen-çevre etkileşimini anlamının önemine işaret etmektedir.¹¹

Epidemiyolojik teori, hastalıktan (insidans)



Şekil 1. Astım etyolojisinde hat kaybı.

önce gelen (zaman sırası) ve hastalığı neden olan (yönelim) çevresel maruziyetlerle ilgili etyolojiyi vurgular ve sonuç olarak daha sonra düzenli olarak izlenen hasta olmayan kişilerde ilk maruziyetin yeri üzerine yapılan çalışmalarda insidansın risk faktörlerini belirlemek adına büyük çaba harcanmaktadır. Bu yaklaşım koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi kronik hastalıklarda oldukça başarılı görünmektedir. Astımda da neden olmasın? Farklı çalışmalarla astımın, aralıklı semptomatik periyotlarla 1. ayın ya da 1. yılın içindeki çocukların büyük çoğunluğunda sık görülen predominant semptom hırlamayla birlikte daha yaygın patern oluşturduğu kompleks bir seyir sergilediği gösterilmiştir.^{12,13} Hırlamanın astımın yerine geçebildiğini varsaysak bile bu zaman paterninin iki önemli sonucu vardır. İlk olarak, astım oluşumu ile allerjenler ve diğer çevresel faktörlere maruz kalma arasındaki zaman sıralamasını belirlemek için fırsat penceresini daraltır. İkinci olarak, belirli bir zamanda astımı olmayanların geçmişe dönük değerlendirmesinde muhtemelen rapor edilmemiş önceden gelen astımı olmadığına dair varsayımı da olanaksız hale getirir. Böyle bir patern, yetişkinlerde mesleğe bağlı astımın en iyi model olduğuna dair geleneksel inançta bile sorunludur. Kompleks zaman paterninin bu tipi için epidemiyoloji hatta belki de konsept bile muhtemelen ne son sözlük (predispozan, kolaylaştırıcı, hızlandırıcı ve güçlendirici faktörler) ne de GINA (predispozan, yol açan, katılan, şiddetlendirici) tarafından sağlanmayan nedensellik ile ilgili koşulların bölümlerinin karıştırılmasıyla görünen araçlara ihtiyaç duyar.^{14,15} Hastalık tanımlı konsepti kullanmak yerine ihtiyacımız olan şey insidansı etkileyen risk faktörlerini prevalanstan sorumlu olanlardan izole etmek ve sonra da gerileme, nüks etme ve devamlılıkla ilgili olanlar arasında ayırım yapmaktır. Bu da kalan metotlar ve mevcut konseptlerle yapılabilir.

Son olarak astımın çalışır ve geçerli bir tanımına ihtiyaç duyuyoruz. Bazı örneklerde tıp bilimlerinin astımda mümkün olmayan umulmadık önemli ajanlarına göre hastalığı tanımlayarak nedenselliği es geçmiş olmasına rağmen astımı tanımlama 10 yıllar boyunca ihtilafli bir konuydu ve hala da öyle. Astımın önemli bir oranının çocukluk

süresince başlaması beklendiği için astım epidemiyoloji artan oranda yaşamın ilk yılların odaklanmakta ve birçok araştırma hırıltının (wheezing) astımın belirtisi olduğuna dayanmaktadır. Çünkü hırıltının kullanımı astımın fenotipik heterojenitesini ayırmanın temel bir zorluk olduğu büyük oranda yanlış sınıflandırmalar içerir. Akciğer hastalıklarının hücrel mekanizmalarını anlamada bazı gelişmeler görülüyor ve bu gelişmelerin astımın yeniden tanımlanmasıyla sonuçlanabileceği olasılığı akla uygun bir umut.

Bu önemli gözlemler astımın kökenlerini anlamada pesimiz için bir neden olabilir mi? Evet ve de hayır. Astım prevalansı hastalığın yayılımı için önemli bir temel ve araştırma için astım insidansından daha iyi bir başlangıç noktasıdır. Yaygın astımın çevresel ve genetik determinantlarını anlamak ilk kaynağı ne olursa olsun astımın neden tekrarlandığı ya da inatçı hale geldiğine dair nedenler hakkında birçok şeyi açığa çıkarabilir. Gerçekten de astım prevalansının risk faktörleri üzerine bilimiz son yıllarda sürekli olarak artmaktadır. Ne yazık ki önleyici amaçlarla, ikincil ya da üçüncül önlemlerin amaç edindiklerinden ayırabilmek önemini hala korumaktadır. Allerji'nin bu sayısında Gore ve Custovic'in yazılarında allerjiler ve astım için önleyici deneylerin iyi bir değerlendirmesi sunulmaktadır.⁴ Özellikle, MASS çalışmanın ön sonuçlarıyla birlikte Isle of Wight deneyinin sonuçları astım gelişimi ile inhale allerjenlere maruz kalma arasındaki nedensellik bağımlı destekleyen bir kanıt olarak görülebilir. Bir kohort çalışmasından elde edilen son kanıt da hamamböceği allerjenine maruz kalmanın küçük çocuklarda hırıltı oluşumunda bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.¹⁰ Primer önleyici deneyler gibi doğuştan kohortlar üzerine devam eden iki çalışmanın da astım gelişiminin nedenleri üzerine yeni ve güçlü kanıtlar sağlaması bekleniyor.

Allerji ve astımın coğrafik paterni ve son epidemik artışını açıklamak için yaygın heyecan devam edecek ve yeni hipotezleri uyaracaktır. Wjst tarafından bu sayıda sunulanlardan birinde; hem TH1 maturasyon defektli çocuklarda artan hayatta kalım oranlarının hem de TH1 çevresel tetikleyici eksikliğinin astım ve allerjinin artan trendlerinde

rolü olabileceği söylenmektedir. Allerji'nin bu sayısındaki von Hertzen ve Haatela'nın kapsamlı derlemesinde astımın determinantları üzerine kaç tane potansiyel ilgili hipotezin araştırılmakta olduğu örneklerle açıklanmaktadır.⁶ Onlara göre, her şey atopik (ve otoimmün) hastalıkların gelişimine karşı korunma gücüne sahip zengin toplumlarımızdan kaynaklanan sağlık ve zenginliğin dünya üzerindeki adil olmayan mevcut dağılımının bir paradoksu gibidir. Şüphesiz ki yeni hipotezler daima iyidir özellikle de test edilebiliyorsa. Ancak, ispatlanmış cevaplara ulaşmadan astımın kökenleri üzerine yapılan iki 10 yıllık intensif araştırmalardan sonra belki de derin bir nefes alıp mevcut verilere farklı gözlemlerle bakmanın zamanı gelmiştir. Diğer taraftan, dar çalışma alanımıza her gün daha fazla veri sokarak, Marx Kardeşler'in küçük bir kabinde kalabalıklaşan insanları anlattıkları 'Operada Bir Gece'yi oynamaya başlayacağız.¹⁶ İlişkinin nedenleri anlaşılmalı beklemekle birlikte kardeşler ile atopi arasında popüler bir ilişki var.¹⁷

KAYNAKLAR

1. Coen J. Intolerable Cruelty. USA: Universal Pictures and Imagine Entertainment, 2003.
2. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Br Med J 1952;2:1271-86.
3. Bousquet J, Jacot W, Yseel H, Vignola AM, Humbert M. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. Allergy 2004;59:138-47.
4. Gore C, Custovic A. Can we prevent allergy? Allergy 2004;59:151-61.
5. Wjst M. Is the increase in allergic asthma associated with an inborn Th1 maturation or with an environmental Th1 trigger defect? Allergy 2004;59:148-50.
6. von Hertzen LC, Haatela T. Asthma and atopy – the price of affluence? Allergy 2004;59:124-37.
7. Susser M. What is a cause and how do we know one? Am J Epidemiol 1991;133:635-48.
8. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as cause of asthma. Clin Exp Allergy 1992; 22:897-906.
9. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Exposure to house dust mite and cat allergens and the development of asthma: a cohort study. Lancet 2000;356:1392-7.
10. Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. J Allergy Clin Immunol 2002;110:736-42.

11. Barker DJ. Rise and fall of western disease. Nature 1989;338:371-2.
12. Strachan DP, et al. The evolution of wheezing from childhood to adulthood. Br Med J 1996;312:1195-9.
13. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WL. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Eng J Med 1995;332:133-8.
14. Last LM. A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press, 1988.
15. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. USA: National Institutes of Health, 1995.
16. Wood S and National Institutes of Health. Marx Brothers. A Night in the Opera. USA: 1935.

17. Sunyer J, Anto JM, Harris J, Torrent M, Vall O, Cullinan P, Newman-Taylor A. AMICS study. Asthma multi-centre infants cohort study. Maternal asthma and parity. Clin Exp Allergy 2001;31:1335-7.

Orjinal İngilizce şekli Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd. To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.