

TÜTÜN VE ASTIM İLE ALERJİK AKCİĞER HASTALIKLARI

9. BÖLÜM

Vehbi AYHAN¹

Giriş

Astım sık görülen kronik bir hastalıktır. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi' (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)'ne göre, küresel olarak 300 milyondan fazla kişi etkilenmektedir ve bu sayının 2025 yılından önce 400 milyon olması beklenmektedir (1). Alerjik astım erken yaşlarda başlar. Noninfeksiyöz çevresel antijenlere anormal T helper (Th) hücre tepkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Astım semptomları solunum yollarında aktif Th2 sitokin (interlökin-4,5,13- [IL-4, IL-5 ve IL-13]) üreten hücrelerin ve eozinofillerin varlığı ile ilişkilidir. Astımda, hava yollarında hiperreaktivite (HHR), mukus hipersekresyonu ve düz kas remodelingi oluşur (2-6). Çeşitli çevresel tetikleyicilere maruz kalmak astım riskini artırmaktadır; ancak bu faktörler tek başlarına astım nedeni olarak görülmemektedir (7). Astım, çevresel maruziyetlerin ve genetik yatkınlığın etkileşiminden kaynaklandığı düşünülen karmaşık bir hastalıktır. Bu nedenle, önlenabilir faktörlerin ve astımı şiddetlendiren altta yatan mekanizmaların keşfi bu hastalığın sağlık yükünü hafifletmek için önemlidir.

Sigara içmenin solunum sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir.

Çevresel tütün dumanına (ÇTD) maruz kalmak çocukluk çağında astım gelişme riskini arttırmaktadır (8). Mevcut ve eski sigara içicilerin akciğer fonksiyonları düşmekte (9,10) ve bronşiyal aşırı duyarlılıkları gelişmektedir (11). Aktif sigara kullanımı astım şiddetini arttırmaktadır (12). Aktif tütün kullanımı, duyarlı bir popülasyonda astım riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (13). Sigara içmek astım hastalarının solunum fonksiyonlarını ve semptomlarını kötüleştirmekte, astım kontrolünü zorlaştırmaktadır (14).

Sağlık sistemlerinde sigara kullanımını önlemek için ciddi kaynaklar ayrılmaktadır ve hamile kadınlar bu tür uygulamaların önde gelen bir hedefidir. Hamilelikte sigara içen annelerin çocuklarında astım ve astım benzeri semptomların arttığı yaygın olarak kabul edilmektedir (15,16). Prenatal ve perinatal dönemlerde nikotin maruziyetinin akciğerlerin gelişimini kalıcı olarak etkilediği, akciğerlerin nihai yapı ve işlevleri üzerinde olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir (17). Bu maruziyetler, yaşamın ilerleyen dönemlerinde astım riskini artırabilir ve yaşlanma ile akciğer fonksiyonlarının azalmasını hızlandırabilir.

Aktif sigara kullanımının yetişkin astımının başlanmasındaki rolünü araştıran bazı çalışmalarda sigara kullanımı, yetişkin astımının başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir (18,19). Ancak bazı

¹ Uzm. Dr. Vehbi AYHAN, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH drvehbiayhan@gmail.com

tı gelişecek ve bunlara astım tanısı konulacaktır (77).Çocukluk çağında bebeklik döneminin ötesinde kalıcı semptomları öngören risk faktörleri, erkek cinsiyet, atopi varlığı (özellikle atopik dermatit), ÇTD maruziyeti ve ebeveyn (anne> baba) astım öyküsü olarak belirlenmiştir (78).

Sonuç:

Birçok epidemiyolojik ve deneysel çalışma, doğum öncesi tütün dumanı maruziyetleri ile astım sıklığı veya şiddeti arasında ilişki olduğunu bulmuştur. Epigenetik regülasyon, erken maruziyetleri daha sonraki hastalıklarla ilişkilendiren moleküler olayların bazıları için gen-çevre etkileşimlerine ek olarak makul bir mekanik açıklama sunar. Annenin perinatal sigara içmesi utero maruziyete neden olarak, alerjik astıma bağlı genlerin epigenetik programlamasını değiştirebilmekte ve böylece alerjik hastalıklara duyarlılığı artırabilmektedir.

Aktif tütün içimi ile genetik yatkınlık arasındaki etkileşimin anlaşılması, yetişkin başlangıçlı astımın etiolojisi hakkında daha fazla gelişme ve astımın önlenmesi için etkili stratejilerin geliştirilmesi için çok önemlidir. Aktif sigara ve tütün kullanımı astım şiddetinde artış, duyarlı bir popülasyonda astım riskinde artış ve kötü astım kontrolü ile ilişkilendirilmiştir. ÇTD maruziyeti, özellikle erken yaşta, astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Utero ÇTD maruziyeti gelişimsel plastisiteyi etkileyebilmekte ve değişmiş epigenetik programlamaya yol açarak astıma yatkınlığın artmasına neden olabilmektedir. Çok sayıda çalışma ÇTD maruziyetinin hava yolu aşırı duyarlılığı, astım insidansı, semptomları, alevlenmeleri ve akciğer fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Buna rağmen ebeveynler ve bakıcılar sigara içmeye devam edebilir. Sigara bırakma kaynakları ve duman maruziyetinden kaçınma eğitimi düzenli olarak ele alınmalıdır.

Sigara içmek İKS'nin etkinliğini de azaltmaktadır. Astım semptomlarının ve hava yolu yeniden şekillenmesinin ilerlemesini önlemek için sigaranın bırakılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bloemen K, Verstraelen S, Van Den Heuvel R, et al. The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol Lett* 2007;113:6–18.
2. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298–304.
3. Kay AB, Barata L, Meng Q, et al. 1997. Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 113:196–199.
4. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD. 1998. Interleukin-13: Central mediator of allergic asthma. *Science* 282:2258–2261.
5. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:123–131.
6. Mitchell C, Provost K, Niu N, et al. IFN-gamma acts on the airway epithelium to inhibit local and systemic pathology in allergic airway disease. *J Immunol* 2011;187:3815–3820.
7. Karmaus W, Ziyab AH, Everson T, Holloway JW. Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:63–69
8. Scholtens S, Postma DS, Moffatt MF, et al. Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):885–888. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.049.
9. Burchfiel CM, Marcus EB, Curb JD, et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1778–1785. doi: 10.1164/ajrccm.151.6.7767520.
10. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998; 339(17):1194–1200. doi: 10.1056/NEJM199810223391703
11. Curjuric I, Zemp E, Dratva J, et al. Determinants of change in airway reactivity over 11 years in the SAPALDIA population study. *Eur Respir J*. 2011; 37(3):492–500. doi: 10.1183/09031936.00188609.
12. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. epidemiological study on the genetics and environment of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15(3):470–477.
13. Vonk JM, Scholtens S, Postma DS, et al. (2017) Adult onset asthma and interaction between genes and active tobacco smoking: The GABRIEL consortium. *PLoS ONE* 12(3): e0172716. doi:10.1371/journal.pone.0172716
14. Althuis MD, Sexton M, and Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 36:257–264, 1999
15. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136–40
16. Li YF, Langholz B, Salam MT. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232–41.
17. Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:875–98.

18. Vogelberg C, Hirsch T, Radon K, et al. Leisure time activity and new onset of wheezing during adolescence. *Eur Respir J*. 2007; 30(4):672–676. doi: 10.1183/09031936.00152906.PMID:17596269
19. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national british cohort. *BMJ*. 1996; 312(7040):1195–1199. PMID: 8634562
20. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEEA study. epidemiological study on the genetics and environment of asthma. *Eur Respir J*. 2000; 15(3):470477.
21. McWhorter WP, Polis MA, Kaslow RA. Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139(3):721–724. doi:10.1164/ajrccm/139.3.721.
22. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults. *Thorax*. 1988; 43(7):534–539.
23. Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, et al. Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyper-responsiveness, and atopy (EGEEA). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt 1):1241–1246. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.9905027.
24. Yang IA, Savarimuthu S, Kim ST, et al. Geneenvironmental interaction in asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2007;7:75-82.
25. Holloway JW, Francis SS, Fong KM, Yang IA. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology* 2012;17(4):590-600.
26. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985-94
27. Liu M, Rogers L, Cheng Q, et al. Genetic variants of TSLP and asthma in an admixed urban population. *PLoS One*. 2011; 6(9):e25099. doi: 10.1371/journal.pone.0025099.
28. Berg ND, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Interaction between filaggrin null mutations and tobacco smoking in relation to asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):374–80, 380.e1–2. doi:10.1016/j.jaci.2011.08.045.
29. Curjuric I, Imboden M, Nadif R, et al. Different genes interact with particulate matter and tobacco smoke exposure in affecting lung function decline in the general population. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40175. doi:10.1371/journal.pone.0040175.
30. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortiumbased genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363(13):1211–1221. doi: 10.1056/NEJMoa0906312
31. Christensen S, Jaffar Z, Cole E, Porter V et al. Prenatal Environmental Tobacco Smoke Exposure Increases Allergic Asthma Risk With Methylation Changes in Mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 00:00-00 (2017). DOI 10.1002/em.22097
32. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol* 2007;23:297–307.
33. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 45365.
34. US Department of Health and Human Services (USDHHS). The health effects of active smoking: a report of the Surgeon General. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 2004.
35. US Department of Health and Human Services (USDHHS). The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. DHHS publication no. 90-8416. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1990.
36. Mcleish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma* 2010;47:345-61.
37. Papathanasiou E, Bakakos P, Hillas G et al. Diagnostic accuracy of T2 biomarkers for the prediction of airway eosinophilia in treated smoking asthmatic patients with loss of asthma contro American Academy of Allergy, Asthma & Immunology <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.052>.
38. Wagener AH, Nijs SB, Lutter R et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115–120. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
39. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *European Respiratory Journal* 2015 46: 688-696; DOI: 10.1183/09031936.00012415.
40. Tsiolianni Z, Hillas G, Bakakos P, et al. Sputum interleukin-13 as a biomarker for the evaluation of asthma control. *Clin Exp Allergy* 2016; 46:923–31. doi: 10.1111/cea.12825.
41. Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. Influence of cigarette smoking on airway inflammation and inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:e50 –e58, 2016; doi: 10.2500/aap.2016.37.3944.
42. Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, and LipworthBJ. Fluticasone/Salmeterol Combination Confers Benefits in People With Asthma Who Smoke. *Chest* 2012; 141(2):330–338.
43. Zheng X, Guan W, Zheng J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: A metaanalysis. *Curr Med Res Opin* 28:1791–1798, 2012.
44. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 175:783–790, 2007.
45. US Department of Health and Human Services (USDHHS). The health effects of involuntary exposure to tobacco smoke. Rockville, Md.: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention;2006.
46. Samet JM, Wang SS. Environmental tobacco smoke. In: Lippmann M, editor. *Environmental toxicants: human exposures and their health effects*. New York: Van Nostrand Reinhold; 2000. p. 319-75.
47. Centers for Disease Control and Prvention (CDC). Preliminary data: exposure of persons aged ≥ 4 years to tobacco smoke—United States, 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:37-9.

48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National report on human exposure to environmental chemicals.results. NHANES IV. CAS no.486-56-6. Available at http://www.cdc.gov/biomonitoring/Cotinine_Biomonitoring_Summary.html (accessed May 15, 2013).
49. US Department of Health and Human Services (USDHHS). The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. DHHS publication no. 87-8398. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1986.
50. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2006.
51. Kobayashi J, Kihira Y, Kitamura S. Effects of cigarette smoking on blood levels of leukotrienes and plasma levels of complements C3a and C5a in healthy volunteers. *Arch Environ Health*.1988;43:371-4.
52. Fauler J, Frolich JC. Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. *Eur J Clin Invest*.1997;27:43-7.
53. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway.*N.Engl.J. Med*1999;340:197-206.
54. Rahal PS, Wright RA. Transdermal nicotine and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1995;90:919-21.
55. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990;31:4-10.
56. Coultas DB, Samet JM, McCarthy JF, Spengler JD. Variability of measures of exposure to environmental tobacco smoke in the home. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:602-6
57. Jones SC, Travers MJ, Hahn EJ, et al. Second-hand smoke and indoor public spaces in Paducah, Kentucky. *J Ky Med Assoc* 2006;104:2818.
58. Rabinovitch N., Strand M. Potency of Low Level Co-Exposures to Ambient and Tobacco SmokeDerived Particles in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A1166.
59. Singh SP, Barrett EG, Kalra R, et al. Prenatal cigarette smoke decreases lung cAMP and increases airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:342-347.
60. Singh SP, Gundavarapu S, Pena-Philippides JC, et al. Prenatal secondhand cigarette smoke promotes Th2 polarization and impairs goblet cell differentiation and airway mucus formation. *J Immunol* 2011;187:4542-4552.
61. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
62. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. 2002. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: A birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 166:827-832.
63. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipschultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: Prenatal period through adolescence. *Pediatrics* 2004;113:1058-1069.
64. Selgrade MK, Blain RB, Fedak KM, Cawley MA. Potential risk of asthma associated with in utero exposure to xenobiotics. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013;99:1-13.
65. Leung CY, Leung GM, Schooling CM. 2015. Early second-hand smoke exposure and child and adolescent mental health: Evidence from Hong Kong's 'Children of 1997' birth cohort. *Addiction* 110:1811-1824.
66. Patil VK, Holloway JW, Zhang H, Soto-Ramirez N, Ewart S, Arshad SH, Karmaus W. 2013. Interaction of prenatal maternal smoking, interleukin 13 genetic variants and DNA methylation influencing airflow and airway reactivity. *Clin Epigenetics* 5:22.
67. Breton CV, Siegmund KD, Joubert BR, et al. Prenatal tobacco smoke exposure is associated with childhood DNA CpG methylation. *PLoS One* 2014;9:e99716.
68. Maccani JZ, Maccani MA. Altered placental DNA methylation patterns associated with maternal smoking: Current perspectives. *Adv Genomics Genet* 2015:205-214.
69. Lee JW, Jaffar Z, Pinkerton KE, et al. Alterations in DNA methylation and airway hyperreactivity in response to in utero exposure to environmental tobacco smoke. *Inhal Toxicol* 2015;27:724-730.
70. Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991;324: 1168-73
71. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1129-35.
72. Lazic T, Sow FB, van Geelen A, et al. Exposure to ethanol during the last trimester of pregnancy alters the maturation and immunity of the fetal lung. *Alcohol* 2011;45:673-80.
73. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348: 1060-4.
74. Latzin P, Roosli M, Huss A, et al. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *Eur Respir J* 2009;33:594-603.
75. Henderson J, Sherriff A, Farrow A, Ayres JG. Household chemicals, persistent wheezing and lung function: effect modification by atopy? *Eur Respir J* 2008;31:547-54
76. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129: 735-44.
77. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
78. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992;39: 1185-203.