

MESLEKİ ETKENLER SOLUNUM SİSTEMİNDE NASIL ETKİLİ OLURLAR? MESLEKİ ÇEVREDE KARŞILAŞILAN İNHALE EDİLEBİLİR ETKENLERİN SAĞLIK SORUNU OLUŞTURABİLMELERİNİ BELİRLEYEN KİŞİSEL FAKTÖRLER

Sibel ATIŞ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN

Mesleki çevrede karşılaşılan inhale edilebilir etkenlerin çeşitli solunum sistemi hastalıkları gelişiminde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Hipersensitivite pnömonileri, metallere ilişkili akciğer hastalıkları, silikoz, asbestoz ve kömür işçileri pnömokonyozu gibi mesleki çevrede karşılaşılan etkenlerin oluşturduğu pek çok interstisyel akciğer hastalığında ve mesleki astımda maruz kalınan etkenler çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bu hastalıkların ortaya çıkışını ve hastalığın ağırlık derecesini belirleyen kişisel faktörler hakkında daha az bilgiler mevcuttur.

Mesleki çevrede hastalık oluşumunda kişilere ait hangi faktörlerin rol oynadığının bilinmesi, mesleki solunum sistemi hastalığı gelişen kişilerde hastalığın yönetimini kolaylaştıracak ve bu kişilerin prognozunu etkileyebilecektir.

Mesleki solunum sistemi hastalıkları oluşumunda temel prensiplerden biri şudur: Solunum sistemi hastalıklarının çoğunda olduğu gibi mesleki solunum sistemi hastalıklarında da etyoloji multifaktöriyeldir. Mesleki çevredeki etkenlerle kişisel faktörler etkileşime girerek solunum sistemi hastalıklarının ortaya çıkışında rol oynarlar⁽¹⁾.

Mesleki astım, çevresel maruziyet ve kişisel risk faktörlerinin birlikteliğinde gelişen mesleki hastalıkların en tipik örneklerindedir. Yapılan kohort çalışmalarda mesleki astımın insidensi ve prevalansı, işçinin maruz kaldığı ajana ve maruziyet seviyesine göre değişmekle birlikte kişisel faktörler (genetik predispozisyon, atopi ve sigara gibi) de önemli rol oynamaktadır⁽²⁾.

Mesleki solunum sistemi hastalıkları oluşumunda bir diğer temel özellik de şudur: Mesleki çevrede karşılaşılan inhale edilebilir etkenlere duyarlılıkta kişisel farklılıklar mevcuttur. Bazı bireylerde maruz kalınan etken hastalık oluştururken benzer maruziyeti olan diğerlerinde önemli bir sağlık sorunu görülmemektedir. Mesleki çevrede karşılaşılan etkenlere karşı duyarlılık gelişimini belirleyen kişisel faktörler hakkındaki bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte, muhtemelen kişisel risk faktörlerinden hem kalıtsal (genetik özellikler, atopi gibi) faktörler hem de edinsel faktörler (sigara, diyet, diğer akciğer hastalıklarının ve diğer maruziyetlerin varlığı gibi) mesleki çevrede karşılaşılan inhale edilebilir etkenlerin sağlık sorunu oluşturabilmelerinde rol oynamaktadır (Tablo I)^(1,3,4).

Tablo I: Mesleki çevrede karşılaşılan etkenlerin hastalık oluşturmalarında rol oynayan kişisel risk faktörleri

I. Kalıtsal faktörler	Genetik yatkınlık (gen polimorfizmi, HLA ilişkisi) Atopi Bronş hiperreaktivitesi Yaş
II. Edinsel faktörler	Tütün kullanımı Solunumsal sağlık durumu (Diğer akciğer hastalıklarının varlığı) Diğer maruziyetlerin varlığı Diyet Sosyoekonomik düzey Diğer sosyal faktörler

Kalıtsal faktörler

Genler mesleki etkenlere karşı kişisel duyarlılıkta büyük oranda rol oynamakta ve bu etkenlerin sağlık

sorunu oluşturabilmelerine katkıda bulunmaktadır. Bazı hastalıklarda (kimyasal toksik pnömonitis, silikoz, asbestoz ve kömür işçileri pnömokonyozu gibi immün sensitizasyonla ilişkili olmayan, direkt toksisite ile ilişkili hastalıklarda) akciğer hastalığı gelişme riski büyük oranda mesleki çevrede karşılaşılan inhale edilebilir etkenlerin dozuyla ilişkilidir. Bununla birlikte, hatta bu dozla yakın ilişkili hastalıklarda bile, sıklıkla benzer etkene benzer maruziyet dereceleri olan kişilerin aynı şekilde yanıt vermedikleri görülür^(1,4). Dolayısıyla şöyle bir soru akla gelmektedir: Bazı bireylerin maruz kalınan etkene karşı yüksek duyarlılık göstermesine karşın benzer maruziyeti olan diğerlerinin önemli bir akciğer hastalığı geliştirmemesini belirleyen mekanizmalar nelerdir?

Bunlar dışındaki diğer mesleki hastalıklardan özellikle immün sensitizasyonla ilişkili (Hipersensitivite pnömonileri, kronik berilyum hastalığı veya düşük molekül ağırlıklı mesleki astım gibi) hastalıklarda ise kümülatif doz daha az önemliken, kişisel duyarlılık çok daha önemlidir. Bu hastalıklar, düşük maruziyet seviyelerinde bile ortaya çıkabilir veya ilerleme gösterebilirler. Bununla birlikte, immün sensitizasyonla ilişkili hastalıklarda maruziyet yoğunluğu sensitizasyon gelişme riskini artırmakta ve hastalığın kronikleşmesinde ve progresyonunda rol oynamaktadır^(1,4). Bu durumda şu sorular akla gelmektedir:

1. Neden bazı bireylerde duyarlılık gelişmektedir, bunun nedenleri nelerdir?
2. İmmünojen sensitizasyon ile hastalığın ortaya çıkış şekli arasında nasıl bir bağlantı vardır?

Akciğer hasarı oluşturan mesleki çevredeki etkenlere karşı kişisel duyarlılıkların farklılıkları hakkında 4 ana mekanizma ileri sürülmüştür⁽⁴⁾:

1. Toksikokinetik faktörler (Toksik ajanın hedef organa ulaşması ve orada devamlılığı)
2. Biyokimyasal defans mekanizmaları
3. İmmünojen sensitizasyon
4. İnflamasyon ve fibrojeniz

Toksikokinetik faktörler

Mesleki çevredeki etkenlere kişisel duyarlılığının bir

mekanizması, toksik ajanın akciğere ulaşmasındaki ve/veya akciğerde kalıcılığındaki farklılıklar olabilir. İn hale partikül ve liflerin solunum sisteminde depozisyonu ve solunum sisteminden temizlenmesi solunum sisteminde doğumsal olarak görülen anatomik ve fizyolojik özelliklere veya nazal hastalıklar ve sigara gibi nedenlerle oluşan edinsel değişikliklere bağlı olarak bireysel farklılıklar gösterebilir⁽⁴⁾.

Solunum sisteminde çeşitli tip ksenobiyotik-metabolizasyon yapan sitokrom P450 (CYP) ve konjugasyon enzimlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Ksenogenlerden özellikle mikrozomal epoxide hidrolaz, akciğerdeki detoksifikasyon işleminde anahtar bir rol oynamaktadır. Akciğerde bu enzimlerin ekspresyonlarında belirgin farklılıklar gösterdikleri kabul edilmektedir. Bu farklılıklarda genetik ve genetik dışı faktörlerin rolü hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Bazı çalışmalarda pulmoner biyotransformasyon enzimlerinin ekspresyonunda genetik polimorfizm ve/veya çevresel faktörlerin (diyet, çevre kirleticilerle etkileşim v.s) neden olduğu bireyler arası farklılıkların özellikle organik kimyasallara bağlı (dikloretilen, metilen klorid vs) akciğer kanseri ve amfizem/KOAH gelişimine yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^(5,6).

Biyokimyasal defans mekanizmaları

Mesleki etkenlere karşı kişisel duyarlılık mekanizmalarından ikincisi inhale edilen zararlı mesleki etkenlere karşı gelişen pulmoner sellüler defans sistemindeki değişkenliklerle ilişkilidir. Oksidatif strese karşı hücreleri ve dokuları koruyan çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri mevcuttur ve bu sistemlerdeki genetik ve edinsel değişiklikler oksidatif strese cevaptaki bireyler arası farklılıklardan sorumludurlar. Oksidatif stres partiküller, lifler ve metaller gibi çeşitli mesleki etkenlerin neden olduğu interstisyel akciğer hastalıklarının patogeneğinde sıklıkla rol almaktadır⁽⁴⁾. Toksik oksijen ürünlerine karşı sellüler savunmada rol alan enzimler süperoksid dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidazdır. Bunlar dışında akciğerde bulunan ve antioksidan özelliği bulunan en önemli proteinler glutatyon-S- transferaz, hem-oksijenaz ve tioredoksin redüktaz sistemidir. Bunlar dışında, ayrıca akciğerde çeşitli enzimatik

olmayan antioksidanlar da mevcuttur. Oksidatif stres karşısında akciğerdeki bu antioksidan sistemlerde meydana gelen değişiklikler henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Mesleki etkenlerin (inhale partikül, toz ve lifler) neden olduğu oksidatif strese karşı akciğer cevabını değerlendiren pek çok çalışma yürütülmüştür: Bu çalışmalarda çeşitli etkenlere cevapta kişisel farklılıklar saptanmış ve bunun genetik bağlantıları araştırılmıştır^(4,7).

Sigara içenlerde BAL'da yüksek glutatyon seviyeleri saptanmış olup, bunun sigaranın neden olduğu oksidatif strese karşı defans olarak geliştiği düşünülmüştür. Eksojen toksik maddelere cevap olarak glutatyon seviyelerini regüle eden mekanizmalardaki kişisel farklılıklar hastalığın ortaya çıkışıyla ilgili olabilir⁽⁴⁾. Bununla birlikte bu patofizyolojik bağlantı henüz tartışmalı bir konudur.

Mesleki etkenlerden partiküller (örn:kuartz) ve liflerin (örn:asbest, silika) ve de mesleki çevredeki hava partiküllerinin toksisitesinin ya bu lif ve partiküllerin direkt etkisiyle ya da makrofaq ve PNL gibi inflamatuvar hücreleri aktive etmesiyle indirekt olarak toksik oksijen radikalleri oluşturmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kömür işçileri pnömokonyozu gelişen ve gelişmeyen kömür işçilerinde yapılan antioksidan enzimlerin değerlendirildiği çalışmalarda glutatyona bağlı enzimlerin aşırı regülasyonu gösterilmiş, ayrıca hipersensitivite pnömonilerinde alveoler makrofajlarda ve granülomlarda SOD enziminin manganez içeren tipinin (MnSOD) aşırı regüle olduğu, ancak bakır ve çinko içeren (CuZnSOD) tipinde bu aşırı regülasyonun olmadığı gösterilmiş, ayrıca insan akciğeri fibrotik alanlarında MnSOD tipinin regülasyonunda artış izlenmediği bildirilmiş. Bu sonuçlar, akciğerde glutatyon dengesinin düzenlenmesinin kişilerin kömür işçileri pnömokonyozu ve çiftçi akciğerinde akut ataklar gelişimine yakınlıklarını belirleyen kişisel faktörlerden biri olabileceğini göstermektedir⁽⁴⁾.

İmmünolojik sensitizasyon

Bir bireyde immünolojik sensitizasyonun ortaya çıkmasını belirleyen faktörler tam anlaşılammış bir konudur. Bununla birlikte, immünolojik (allerjik) sensitizasyonun ortaya çıkması hem genetik hem çevresel faktörlere bağlıdır. İmmünolojik sensitizasyonla

karakterize başlıca hastalıklar, hipersensitivite pnömonileri, kronik berilyum hastalığı ve mesleki astımdır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, spesifik mesleki etkenlerden toluene diisocyanate veya trimellitic anhydride nedeniyle oluşan mesleki astım ile genler arasında veya "major histocompatibilite (MHC) class II" allelleri arasında ilişkiler gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Kronik berilyum hastalığında immünolojik sensitizasyonun ortaya çıkışı genetik faktörlerle oldukça ilişkilidir. Çalışmalar, berilyoz gelişimine duyarlılık ile HLA-DPB1 genetik belirleyicisi arasında oldukça güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu genin aminoasit varyantı HLA-DP Glu 69 molekülünün berilyumun T hücrelerine sunulması ile ilişkili olmasından dolayı bu genetik özelliği olanlarda berilyoz gelişimine duyarlılığın daha fazla olduğu düşünülüyor. Ayrıca TNF-alfa allel varyantının berilyuma hipersensitivite gelişimi ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Berilyum maruziyeti ile genetik faktörler arasındaki etkileşimin hastalık ortaya çıkış riskini belirlemedeki rolünü araştıran bir çalışmada, genetik predispozisyonun hastalık riskini belirlemede major rol oynadığı ve maruziyet yoğunluğunun üstüne additif /kat kat arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada HLA-DPB1 Glu69 marker pozitif olanlarda hastalık gelişme riski aynı maruziyeti olmasına rağmen HLA-DPB1 Glu69 marker negatif olanlara göre 8-10 kat daha fazla bulunmuş^(9,10).

Hipersensitivite pnömonileri için de aynı şekilde genetik faktörlerin inhale antijenlere karşı immün cevabı yönettiklerini gösteren kanıtlar mevcuttur.

Hipersensitivite pnömonilerinde sitokin gen polimorfizminin değerlendirildiği çalışmalarda "high response" TNF-alfa genotipinin çiftçi akciğeri ortaya çıkışı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, çevresel faktörler de hipersensitivite pnömonilerindeki immün cevabı etkileyebilmektedir. Örneğin sigara, koruyucu rol oynarken eşlik eden viral veya Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonları, adjuvan rol oynamaktadır^(11,12). Sonuç olarak, çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, hipersensitivite pnömonisi gelişmesine yakınlığın hem genetik hem çevresel faktörlerle ilişkili kompleks bir olay olduğunu göstermektedir.

İnflamasyon ve fibrojeniz

Mesleki etkenlere bağı hastalık oluşumuna kişisel yatkınlık oluşturan bir diğer mekanizma inflamasyon ve fibrojenizin regülasyonu ve rezolüsyonudur. Mesleki etkenin yol açtığı sellüler hasar ve immünolojik sensitizasyon sonucunda değişik tip doku reaksiyonları gelişebilir. Normal tamir prosesi olduğunda komplet rezolüsyon veya minimal rezidüel hasar oluşur. Ancak, eğer etkenin solunum sisteminde mevcudiyeti devam ederse veya tekrarlırsa veya normal tamir mekanizmaları işlemezse inflamasyon ve/veya fibroz gibi daha hasar yapan olaylar harekete geçer. Bireylerde granülom ve/veya fibroz gibi bazı özel inflamasyon tiplerinin gelişmesine yatkınlık muhtemelen genetik ve çevresel kontrol altındadır⁽⁴⁾.

Çeşitli mesleki toz partikülleri ve liflerin neden olduğu kömür işçileri pnömokonyozu, silikoz veya asbestoz gibi interstisyel akciğer hastalıklarına kişisel yatkınlık-taki farklılıklar şunlara bağlıdır⁽⁴⁾:

- Bireyin inflamatuvar cevabı ve inflamasyonun süregenliği,
- Bireyin Th2 immün cevap kapasitesi

Toz partiküllerinin neden olduğu inflamasyon ve fibrojenizin sitokin ağı ve büyüme faktörleri gibi genetik faktörlerce belirlendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sitokin ağı ve büyüme faktörleri toz klirensini regüle ederek kümülatif akciğer yükünü belirlerler ve fibrojenize yol açan olaylar zincirini düzenler. Böylece toz partiküllerinin neden olduğu hastalıklara yatkınlık bakımından kişisel farklılıklar ortaya çıkar. Ayrıca sitokin fenotipi açısından TNF-alfa, TGF ve IL6'nın özellikle kömür işçileri pnömokonyozu gibi toz partiküllerinin neden olduğu hastalıkların başlamasında ve progresyonunda önemli rol oynadıkları gösterilmiştir⁽¹³⁾. Bireyde immün cevabın Th2 yönünde farklılaşması hem mesleki etkenlerin yol açtığı astımda hem de interstisyel akciğer hastalıklarında oldukça önemlidir. IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerin tümü toz partiküllerinin neden olduğu interstisyel akciğer hastalıklarında hastaların akciğer dokusunda ekspresyon olur. Hastalığın ağırlık derecesinin bu sitokinlerin ekspresyon derecesi ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur⁽¹³⁾.

Görüldüğü gibi, genler, solunum sisteminin nasıl yapılanacağını, akciğerlerde depoze olan istenmeyen maddelerden akciğerlerin nasıl temizleneceğini, oksidatif atağa karşı nasıl savunulacağını, bireyin tipik bir immünolojik cevap geliştirip geliştirmeyeceğini ve hangi sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin aktive olacağını büyük oranda belirler. Genler mesleki etkenlere karşı kişisel duyarlılıkta büyük oranda rol oynamakla birlikte solunumsal sağlık durumu ve hastalıkların oluşumunda tek belirleyici değildir. Çevresel faktörler kişisel duyarlılığın şekillenmesinde genler kadar önemli olabilmektedir.

Atopi ve bronş hiperreaktivitesi

Atopi, IgE antikorları aracılığıyla oluşan mesleki astım için önemli bir risk faktörüdür. Atopinin, özellikle yüksek molekül ağırlıklı mesleki aeroallerjenlere (un, lateks, laboratuvar hayvanları gibi) karşı gelişen IgE aracılı sensitizasyonda önemli bir risk faktörüdür⁽⁸⁾. Bu sensitizasyonun, mesleki astım (örn: fırıncı astımı veya laboratuvar hayvanları çalışanları) gelişiminde belirleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Düşük molekül ağırlıklı alerjenlerden anhidridler gibi bazı etkenler tip 1 IgE aracılı immün mekanizmayla astıma yol açtığından atopinin bu durumda da risk faktörü olduğu, bunun yanında diizosiyanat gibi diğer düşük molekül ağırlıklı etkenlerin neden olduğu astımda atopinin önemli bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir⁽⁸⁾.

Gautrin ve ark., okulların hayvan sağlığı teknolojisi bölümünde çıraklığa yeni başlayan, henüz işle ilişkili aeroallerjen maruziyeti olmayan 417 çırak üzerinde yürüttükleri prospektif kohort tipi bir çalışmada (44 ay takip), olası mesleki astım insidensini ve maruziyet öncesi konakçı faktörlerin (atopi ve BHR) olası mesleki astım gelişimindeki rolünü araştırmışlardır: Sonuç olarak, kişinin başlangıçta evcil hayvanlara pozitif deri yanıtının olması, atopi ve metakolin BHR testi müspetliği olası meslek astımı gelişiminde en önemli belirleyiciler olarak saptanmış^(15,16).

Yaş

Yaş, mesleksel hastalıklardan özellikle KOAH'da önemli bir risk faktörüdür. Yaş artışı ile birlikte mesleksel KOAH olgularında artış izlenirken, tersine yaş artışıyla mesleksel astım oranları düşmektedir.

Edinsel faktörler

Tütün kullanımı

Mesleki ve çevresel etkenlerin oluşturduğu solunumsal sağlık sorunlarına tütün kullanımının etkisi, araştırmalara konu olan ve ilgi çeken önemli noktalardan biridir. Genellikle, sigaranın mesleki etkenlerin yol açtığı solunum sistemi rahatsızlıklarını arttırdığı kabul edilir. Sigara ile nedensel ilişkisi olan solunum sistemi hastalıklarının başlıcaları akciğer kanseri ve KOAH'dır. Sigara dumanı hepsi de hücre proliferasyonunda değişimlere, kromozomal hasara ve onkogenlerin aktivasyonuna yol açabilecek nitelikte olan oldukça toksik bileşimler (irritanlar, reaktif oksijen radikalleri gibi mutajenik ve karsinojenik maddeler gibi) içermektedir⁽¹⁷⁾. Mesleki çevredeki etkenlerle sigaranın etkileşerek solunumsal sağlık sorunu oluşturmalarına tipik bir örnek asbest maruziyeti ve sigara birlikteliği için verilebilir. Hem asbest maruziyeti olan hem sigara içen işçilerde, akciğer kanseri gelişme riski asbest maruziyeti olan ancak sigara içmeyen işçilere göre ya da tek başına sigara içen kişilere göre 50-60 kat daha yüksektir⁽¹⁾. Epidemiyolojik çalışmalar, mesleki etkenlerden asbest, radon, nikel, arsenik ve silikanın akciğer kanseri riskini arttıran etkenler olduğunu ve bu maruziyetlerin her birinin sigara ile sinerjistik etki gösterip akciğer kanseri riskini çok önemli derecede artırdığını göstermiştir⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Hem asbest maruziyetinin hem sigaranın p53 tümör supresör geninde mutasyonlara yol açtığı ve böylece bu iki maruziyetin birliğinde sinerjistik etki ile akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Mesleki etkenlere maruziyetle birlikte sigara içimi KOAH için de major belirleyici faktördür. Çeşitli çalışmalar, sigaranın mesleki etkenlerle etkileşebileceğini göstermiştir. Bu yüzden sigaranın mesleki etkenlere maruziyet ile KOAH arasındaki ilişkiyi daha da kötüleştirici bir faktör olduğunu söylemek mümkündür.

Sigara, mesleki hastalıklardan asbestoz patogeneğinde asbest maruziyetine ek faktör olarak önemli rol oynamaktadır⁽²²⁾. Sigaranın asbest maruziyeti olan işçilerde asbestoz progresyonunu artırdığını gösteren önemli kanıtlar mevcuttur. Deneysel çalışmalarda sigaranın lif klirensini etkileyerek lif retansiyonunu arttırdığı gösterilmiştir⁽²³⁾. Böylece akciğere ulaşan efektif lif dozu artar. Bu mekanizma yoluyla sigaranın

asbest maruziyetinin yol açtığı asbestoz riskini daha da arttırdığı düşünülmektedir. Sigaranın uzun liflerden çok kısa liflerin birikimine neden olduğu ve böylece kısa liflerin daha az fibrojenik olmasına rağmen sigara içenlerde aşırı kısa lif yükü nedeniyle fibrogenezde rol oynadıkları öne sürülmüştür^(24, 25).

Pek çok çalışmada sigaranın mesleki astım riskini artıran bir faktör olduğu bildirilmektedir^(3,8). Sigara daha çok IgE antikorları aracılığıyla oluşan mesleki astım riskini artıran önemli bir faktördür. Sigara her ne kadar bu konudaki veriler sınırlı olsa da atopi ile etkileşerek de bu riski daha da artırmaktadır⁽⁸⁾. Venables ve ark.⁽²⁶⁾, platin endüstrisinde sigara ile mesleki astım ve allerji ilişkisini araştırmışlar ve mesleki astım için sigaranın atopiden daha yüksek bir riski olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte batı kırmızı sedir (western red cedar) işçilerinde sigaranın mesleki astım için koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Sonuç olarak, meslek astımı modelini genel olarak ele aldığımızda sigaranın astımı genel olarak kötüleştirdiği, çok küçük bir grup vakada sigara bırakılmasının mesleki hastalıkları kötüleştirdiği ya da hastalığın başlamasına neden olduğu söylenebilir. Sigaranın koruyucu etkisi olduğu gösterilen mesleki hastalıklardan biri ekstresek alerjik alveolittir. Çiftçi akciğerinde (ekstresek alerjik alveolit) sigara içmeyenlerde hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmiştir^(28,29). Sigara ile hipersensitivite pnömonilerinin her tipinde daha düşük prevalans ilişkisi saptanmıştır. Bunun muhtemel nedeni, inhale antijene karşı gelişen immün yanıtın çeşitli komponentleri üzerine sigaranın kompleks etkisidir⁽²⁹⁾. Örneğin sigaranın makrofajlar-dan sitokin serbestleşmesini azalttığı, IL-6 seviyelerini baskıladığı ve inhale antijene karşı antikor yanıtını suprese ettiği gösterilmiştir⁽³⁰⁾.

Diyet

Daha önce de değinildiği gibi mesleki etkenlerin önemli bir kısmı serbest oksijen radikallerini serbestleştirerek hastalıklar oluştururlar. İn hale partikül maruziyetinin akciğer üzerine olan etkilerini, antioksidanların modifiye edip etmedikleri konusundaki veriler ise henüz yetersizdir. Diyet üzerinde epidemiyolojik çalışma yapmak oldukça zor olduğundan kesin bir şey söylemek zor olmakla birlikte antioksidanlardan fakir diyet alımının mesleki etkenlerin neden olduğu hastalıklarda riski artırıcı etkisi

varmış gibi gözükmekte. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda vitamin C ve/veya E' den fakir diyet alanlarda alerjik hastalıklara ve astıma yatkınlık olduğu bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Solunumsal sağlık durumu (Diğer akciğer hastalıkları) Bazı hastalık durumları inhale partiküllerin akciğerdeki depozisyonlarını etkileyebilmektedir. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda kronik bronşit veya amfizem varlığında akciğerde depoze olan partikül miktarının ve pateminin değiştiğini göstermiştir⁽³²⁾. KOAH'lı hastaların solunum yollarında ve akciğerinde ince partikül depozisyon oranının kontroller ile karşılaştırıldığında 2,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁽³³⁾. Bu yüzden obstrüktif havayolu hastalıkları, inhale partikül depozisyon oranını artıran ve solunum sisteminde konsantr partikül formasyonu oluşumuna predispozisyon yaratan bir durum olarak düşünülmelidir. Ek olarak, alveollerden ve interstisyumdan insolubl partikül ve liflerin klirensinde bozulma, defektif siliyer disfonksiyon veya yetersiz lenfatik drenaj durumlarında da oluşabilir. Bu partikül depozisyonu da özellikle pnömokonyozların gelişimine yatkınlığı artırır⁽⁴⁾. Yapılan bazı çalışmalarda kişide önceden astımı olan bireylerin mesleki çevredeki etkenlere duyarlılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Michel ve arkadaşlarının çalışmasında⁽³⁴⁾ mesleki çevrede hava kaynaklı endotoksin maruziyetinin yol açtığı akciğer fonksiyon düşüklü-ğünün önceden astımı olanlarda normal bireylere göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Sosyoekonomik düzey

Montnemery ve ark. nın İsveç'te yaptığı bir çalışmada⁽³⁵⁾ obstrüktif akciğer hastalıklarının prevalansı ile çalışanların sosyoekonomik düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış. Bu çalışmada çalışanların sosyoekonomik düzeyleri işteki pozisyonlarına göre düşük ve orta/yüksek olarak gruplandırılmış. Bu grupta kalifiye veya kalifiye olmayan işçiler düşük sosyoekonomik düzey grubuna dahil edilmiş, ofis çalışanları ve yöneticiler orta/ yüksek düzey olarak kabul edilmiş. Yapılan analizlerde düşük sosyal pozisyon kronik bronşit/amfizem için önemli bir risk faktörü olarak bulunurken, astım için anlamlı bir sosyal risk faktörü saptanmamış. Düşük sosyal pozisyonu olan işçilerde kronik bronşit/amfizem prevalansı %5.1 iken, orta/yüksek sosyal pozisyonu olan çalışanlarda bu

oran %3.7, istatistiksel fark anlamlı bulunmuş. Bu çalışmada sosyoekonomik düzey, gelire göre değil de, işteki pozisyona göre sınıflandırıldığından, gözlenen bu farkın mesleki maruziyetten kaynaklandığı da söylenebilir, çünkü mesleki maruziyet, düşük sosyoekonomik düzeyi olanlarda daha fazlaymış gibi durmaktadır.

Diğer sosyal faktörler

Bazı iş kollarında meslek hastalıklarının ortaya çıkışında kişinin yaşadığı çevre gibi sosyal faktörler de rol oynamaktadır. Örneğin: diğer endüstri kolları ile karşılaştırıldığında çiftçilikte, kişinin yaşadığı çevre yine genellikle çiftlik olduğundan maruz kalınan potansiyel zararlı etken maruziyeti daha fazladır. Sonuç olarak, mesleki etkenlerin solunum sisteminde hastalık oluşturmalarında hem çevresel hem kişisel faktörler rol oynadığından mesleki çevrede karşılaşılan etkenlerin yol açtığı hastalıklarda oluşum mekanizmasına göre önleme stratejileri geliştirmek, erken tanı ve prognozu iyileştirmek için hem kişisel hem çevresel etkenler bilinmeli ve dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Redlich CA. Occupational Lung Disorders : General Principles and Approaches. In : Fishman AP, ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw Hill, New York, 1998,867-876.
2. Hendrick DJ. The world wide problem of occupational asthma. Clin Exp Allergy 2001;31:1-4.
3. Cullen MR, Redlich CA. Significance of individual sensitivity to chemicals:Elucidation of host susceptibility by use of biomarkers in environmental health research. Clin Chem 1995;1809-1813.
4. Nemery B, Bast A, Behr J, ve ark. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. Eur Respir J 2001;18:(suppl 32): 30s-42s.
5. Smith CAD, Cantlay A, Harrison DJ. Polymorphisms in xenogenes and susceptibility to obstructive lung disease. Toxicology Letters 1996;88:1001:1018.
6. Brockmoller J, Cascorbi L, Karb R, Roots L. Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition. Toxicol Lett 1998;95:9-10.
7. Kinnula VL, Crapo JD, Raivio KO. Generation and disposal of reactive oxygen metabolites in the lung. Lab Invest 1995;

- 73:3-19.
8. Mapp C, Newman-Taylor A. Occupational asthma with latency (sensitizer-induced occupational asthma): Factors predisposing to sensitization, development and persistence of symptoms. In : American Thoracic Society Workshop. Proceedings of the First Jack Pepys Occupational Asthma Symposium . Am J Respir Crit Care Med 2003;167:450-471.
 9. Wang Z, White PS, Petrovic M, ve ark. Differential susceptibilities to chronic beryllium disease contributed by different Glu69 HLA-DPB1 and DPA1 alleles. J Immunol 1999;163:1647-1653.
 10. Lombardi G, Uren J, Jones-Williams W, ve ark. Molecular basis of HLA-DP associated susceptibility to beryllium disease. Human Immunol 1996;47:29.
 11. McGavin C. Farmer's lung after Mycoplasma pneumoniae infection. Thorax 1986;41:68-69.
 12. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, ve ark. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J 2001;18:(Suppl 32):81s-92s.
 13. Born PJA, Schins RPF. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. Eur Respir J 2001;18:(Suppl 32):127s-133s.
 14. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL . Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1220-1228.
 15. Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:899-904.
 16. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL . Host determinants for the development of allergy in apprentices exposed to laboratory animals. Eur Respir J 2002;19:96-103.
 17. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. Eur Respir Mon 2002;21:161-179.
 18. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. Occup Environ Med 2001; 58:145-153.
 19. Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. Occup Environ Med 1996;53:708-710.
 20. Jarup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers: a case-control study. Am J Epidemiol 1991;134:545-551.
 21. Wang X, Christiani D, Wiencke J, ve ark. Mutations in the p53 gene in lung cancer are associated with cigarette smoking and asbestos exposure. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1995; 4:543-548.
 22. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1666-1680.
 23. Tron V, Wright JL, Harrison N, ve ark. Cigarette smoke makes airway and early parenchymal asbestos-induced lung disease worse in the guinea pig. Am Rev Respir Dis 1987;136:271-275.
 24. Churg A, Tron V, Wright JL. Effects of cigarette smoke exposure on retention of asbestos fibers in various morphologic compartments of the guinea pig lung. Int J Exp Pathol 1992;73:287-297.
 25. Churg A, Stevens N. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1409-1411.
 26. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, ve ark. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. Br Med J 1989;299: 939-942.
 27. Chan-Yeung M, Lam S, Koener S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar. Am Rev Respir Dis 1982;72:411-415.
 28. Warren CPW. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. Thorax 1977;32:567-569.
 29. McSharry C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. Clin Allergy 1985;15:487-494.
 30. McCrea KA, Ensor JE, Nall K, ve ark. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:696-703.
 31. Seaton A. Might diet influence reactions to air pollution? Eur Respir Mon 2002;21:219-225.
 32. Sweeney TD, Skornik WA, Brain JD, ve ark. Chronic bronchitis alters the pattern of aerosol deposition in the lung. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:482-488.
 33. Bennet WD, Zeman KL, Kim C, ve ark. Enhanced deposition of fine particles in COPD patients spontaneously breathing at rest. Inhal Toxicol 1997;9:1-14.
 34. Michel O. Human challenge studies with endotoxins. Int J Occup Environ Health 1997;3:S18-S25.
 35. Montnemery P, Bengtsson P, Elliot A, ve ark. Prevalence of obstructive lung diseases and respiratory symptoms in relation to living environment and socio-economic group. Respir Med 2001;95:744-752.