

Mesleki Astım

Occupational Asthma

Dr. Özlem GÖKSEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Astım ve Allerjik Hastalıklar Ünitesi, İzmir

ÖZET

Mesleki astım (MA) iş dışı nedenler ile değil, sadece spesifik/özel bir iş ortamına atfedilen nedenler ya da durumlar dolayısı ile ortaya çıkan değişken hava yolu kısıtlanması ve/veya aşırı duyarlılığı ve/veya inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Allerjik ya da immünolojik MA ve iritanlar nedeni ile oluşan MA olmak üzere başlıca 2 gruba ayrılır. Fenotipik özelliklerinin iyi bilinmesi iyi tanımlanmasını ve yönetilmesini sağlar. Henüz altın standart tanı yöntemi olmayan bu hastalıkta deri testleri, solunum fonksiyon testleri, non-spesifik (NSBPT) ve spesifik bronş provokasyon testleri (SBPT), indükte balgam ve ekshale soluk havası analizleri tanıda birbirini tamamlayan tetkiklerdir. MA tanısında esas temel "objektif kanıt" sahibi olmaktır. Bu nedenle MA ön tanılı hasta, tanı için kesin kanıt elde edilene kadar uygun tedavi ve izlem altında işte tutulmalıdır. Tedavide asıl önemli unsur nedensel maruziyetin kesilmesi/azaltılmasıdır. Klasik astım tedavisinin yanı sıra bazı uygun vakalarda Anti-IgE ve allerjen spesifik immünoterapi ile yüz güldüren sonuçlar bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesleki astım, iş ilişkili astım, allerjik/immünolojik mesleki astım, iritanla indüklenen astım, spesifik bronş provokasyon testleri

SUMMARY

Occupational asthma (OA) is a disease characterized by variable airway limitation and/or hyper-responsiveness and/or inflammation due to causes and conditions attributable to a particular occupational environment and not to stimuli encountered outside the workplace. OA mainly divided into two groups; OA caused by workplace sensitizers: allergic or immunologic OA; OA caused by irritants: non-allergic or non-immunological OA, irritant-induced asthma and to distinguish them based on their phenotypic characteristics ensures better recognition and well management of the disease. Since there is no gold standard test for the diagnosis of OA yet; Skin tests, pulmonary function tests, non-specific (NSBPT), specific bronchial provocation tests (SBPT), induced sputum and exhaled breath air analysis are the tests that complement each other for certain diagnosis. It is essential to have "objective evidence" for the diagnosis of occupational asthma. Therefore, any suspected case of OA must be kept under her/him work circumstances during diagnostic work with proper treatment and should be monitored closely till certain diagnosis. Discontinuation/reducing the causal exposure are corner stones of the treatment. Along with classical treatment of asthma with inhaled corticosteroids and bronchodilators, further treatments with anti-IgE and allergen-specific immunotherapy look promising for some cases.

Keywords: Occupational asthma, work-related asthma, allergic/immunological occupational asthma, irritant-induced asthma, specific bronchial provocation tests

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Özlem GÖKSEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Astım ve Allerjik Hastalıklar Ünitesi, İzmir

e-posta: goksel.ozlem@gmail.com, ozlem.goksel@ege.edu.tr

DOI: 10.5152/gghs.2015.053

TANIM VE GENEL SINIFLAMA

Astım tanımı zaman içerisinde elde edilen bilimsel verilerin eşliğinde değişkenlik göstermektedir. Tanımlamalar aynı zamanda hangi amaç için kullanılacak ise amaca göre de değişkenlik gösterebilir; epidemiyoloji, sürveyans programları, klinik görünüm/fenotipik özelliklerine göre sınıflama ve medikolegal alanlarda farklı astım tanımlarına ihtiyaç duyulabilir. Ancak hastalık hakkında daha fazla sayıda araştırma yapılabilmesi ve hastalığın daha iyi yönetilebilmesi için kesin, net ve günlük hayata uygulanabilir tanımlara ihtiyaç şarttır. Mesleki astım (MA) tanımlaması en güncel olarak konusunda uzman isimlerin vardıkları ortak görüş birliği ile şu şekilde yapılmıştır; “Mesleki astım iş dışı nedenler ile değil, sadece spesifik/özel bir iş ortamına atfedilen nedenler ya da durumlar dolayısıyla ortaya çıkan değişken hava yolu kısıtlanması ve/veya aşırı duyarlılığı ve/veya inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır”⁽¹⁾.

“İş ile şiddetlenen” astım ise MA tanımının dışında tutulur, daha önceden mevcut olan astımın çalışma ortamında kötüleşmesi ya da “ko-insidans” yani eş zamanlı rastlantısal olarak iş yerindeki çevresel maruziyet sonrasında ortaya çıkması anlamına gelmektedir⁽²⁾. Prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte erişkin dönemde başlayan tüm astım vakalarının yaklaşık %10-15’inin çalışma ortamı ile ilişkili olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir⁽³⁾. Bu oran hem MA’ya, hem de “iş ile şiddetlenen astım”ı birlikte içermektedir.

Mesleki astım, gelişmesine atfedilen spesifik işte çalışmaya başladıktan sonra ortaya çıkış süresine göre başlıca 2 ana gruba ayrılır:

1. Çalışma ortamındaki duyarlandırıncılar nedeni ile meydana gelen MA / allerjik ya da immünolojik MA:

Bu grup MA, iş ile ilişkili astımın belli bir bekleme periyodu sonrasında ortaya çıkması ve genellikle IgE aracılı duyarlanmaya yol açan yüksek molekül ağırlıklı ajanlar (YMAA) ve yine IgE aracılı duyarlanma yaptığı doğrulanmış bazı düşük molekül ağırlıklı ajanlar (DMAA) nedeniyle meydana gelmesi ile karakterizedir. Ek olarak allerjik ya da immünolojik mekanizmaları tam olarak gösterilemeyen, net tanımlanmamış bazı spesifik mesleki ajanlar da (örn; kırmızı sedir) bu grubun üyesi olabilir.

2. İrritanlar nedeni ile oluşan MA / non-allerjik ya da non-immünolojik, irritan ile indüklenen astım:

Bu kategori non-spesifik irritan maddelere bir kez ya da birden çok kere, yüksek dozlarda maruz kalınması sonucu meydana gelebilen RADS’ı (reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu) kapsar. Daha önceden var olan astımın kötüleşmesi, non-toksik irritanlar ile, ya

da işyerinde normalde bulunan fiziksel stimülasyonlar ile meydana gelen astım bu tanımlamanın dışında tutulur (bkz. “İş ile şiddetlenen astım”).

İş ile Şiddetlenen Astım

Work-Exacerbated; iş ile alevlenen, tetiklenen, agra ve olan, kötüleşen yani bir şekilde ağırlığı artan, şiddetlenen astım, adından anlaşılacağı üzere daha önceden var olan astımın iş ortamında şiddetlenmesini ya da kişide işe girdikten sonra eş zamanlı olarak ortaya çıkan astımın, iş ortamının etkisi ile kötüleşmesini tarif eden bir tanımlamadır. İş ortamında semptomların sıklığı ve şiddetinin yanı sıra hastalığı kontrol edebilmek için ihtiyaç duyulan astım ilaçlarının miktarı da artar. Bu klinik özellikler MA’ya benzemekle birlikte çok sayıda klinik çalışmada bu olguların şüphelenilen ajanlar ile ilişkileri yakından izlenerek incelenmiş, ancak ne işyerinde, ne de laboratuvar koşullarında bu ajanlar ile astım kötüleşmesi arasında objektif bir ilişki kurulamamıştır. Bunun üzerine ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. MA ve iş ile şiddetlenen astım birbirini dışlayan tanılardır, ancak nadiren birlikte de bulunabilirler.

İŞ YERİNDE ASTIMIN FENOTİPİK SINIFLAMASI

Kişinin çalıştığı ortam astımını başlatabilir ya da var olan astımını kötüleştirebilir (Resim 1). Astım oldukça heterojenite gösteren bir hastalıktır ve kendisini farklı kişilerde, farklı ortamlarda, farklı klinik görünümde/fenotiplerde sergileyebilir. Astım ile ilişkili geniş hastalık spektrumları, suçlanan ajana maruz kalma süresi, miktarı, hastalığın klinik ve objektif özellikleri ve/veya patofizyolojik mekanizmalarına göre sınıflandırılabilirler (Tablo 1).

Tanısal ve Epidemiyolojik Amaçlı Sınıflama

İş yeri ilişkili astım olarak refere edilen olgular öncelikli MA olarak kabul edilmelidir. Ancak kesin tanıda iş ile astım arasındaki ilişkiyi kurabilecek çok daha zaman alıcı, pahalı ve invaziv tanısal yöntemlere ihtiyaç vardır. Klinisyenin temel hedefi işyerinde gelişen astımın doğasını anlayabilmek ve buna göre sınıflama yapabilmektir. Epidemiyologlar ve meslek hastalıkları uzmanları ise saha çalışmalarında öncelikli olarak hastalığa yatkınlık oluşturan faktörleri incelemek ve sürveyans programları aracılığı ile hastalığın erken dönemde tespiti ile ilgilenmektedirler. Bundan dolayı hastalığın uygun sınıflaması amaca göre değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik uygulamalarda kullanmak üzere American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen uzman görüş raporu uygun iken (Tablo 2)⁽⁴⁾, epidemiyolojik çalışmalarda ya da sürve-

Tablo 1. Çalışma ortamındaki astımın genel sınıflaması.

	Mesleki Astım (MA)		İş ile Şiddetlenen Astım
	Allerjik	Non-allerjik (Akut, İrritanla İndüklenen Astım)	
Etyoloji	Tüm YMAA, bazı DMAA	Mevcut ajana yüksek konsantrasyonlarda maruz kalmak	İrritan özelliklere sahip ajanlar
Mekanizma	Tüm YMAA ve bazı DMAA lar için IgE aracılı mekanizma; hücre sel immünite	Bronşların akut irritant etki ile hasarlanması	Muhtemelen iş dışı nedenler ile meydana gelen bronş aşırı duyarlılığı
Karakteristik özellikler	Maruziyet sonrası semptomlar ortaya çıkana kadar belli bir bekleme süresinin geçmesi, duyarlanma	Ani başlangıç. Bekleme süresi yok.	Çalışma ortamı ile ilişkili astım semptomları
Suçlanan ajan ile nedensel ilişkinin kanıtı	Deri testleri ya da <i>in vitro</i> yöntemler ile IgE'nin gösterilmesi	Ajana yüksek dozlarda maruz kalınması ile nazal ve/veya alt solunum yolu semptomların hızla başlaması arasındaki geçici ilişki	MA'nın dışlanması
Kullanılan objektif tanısal yöntemler	Hem işte hem de iş dışında hava yolu obstrüksiyonunun, aşırı duyarlılığının ve inflamasyonunun değerlendirilmesi Seri PEF ölçümleri, SBPT	Beklenmedik ani maruziyet(ler) sonrası havayolu obstrüksiyonunun ve duyarlılığının değerlendirilmesi	Hava yolu obstrüksiyonunun, duyarlılığının ve inflamasyonunun hem işte, hem de iş dışında değerlendirilmesi
Sonuçlar	Maruziyetin ortadan kaldırılması ile düzelme, sıklıkla kalıcı havayolu aşırı duyarlılığı	Maruziyetin ortadan kaldırılması ile düzelme, sıklıkla kalıcı hava yolu aşırı duyarlılığı	Billinmiyor

IgE: immünglobulin E; YMAA: yüksek molekül ağırlıklı ajan; DMAA: düşük molekül ağırlıklı ajan; PEF: zirve akım hızı; SBPT: spesifik bronş provokasyon testleri

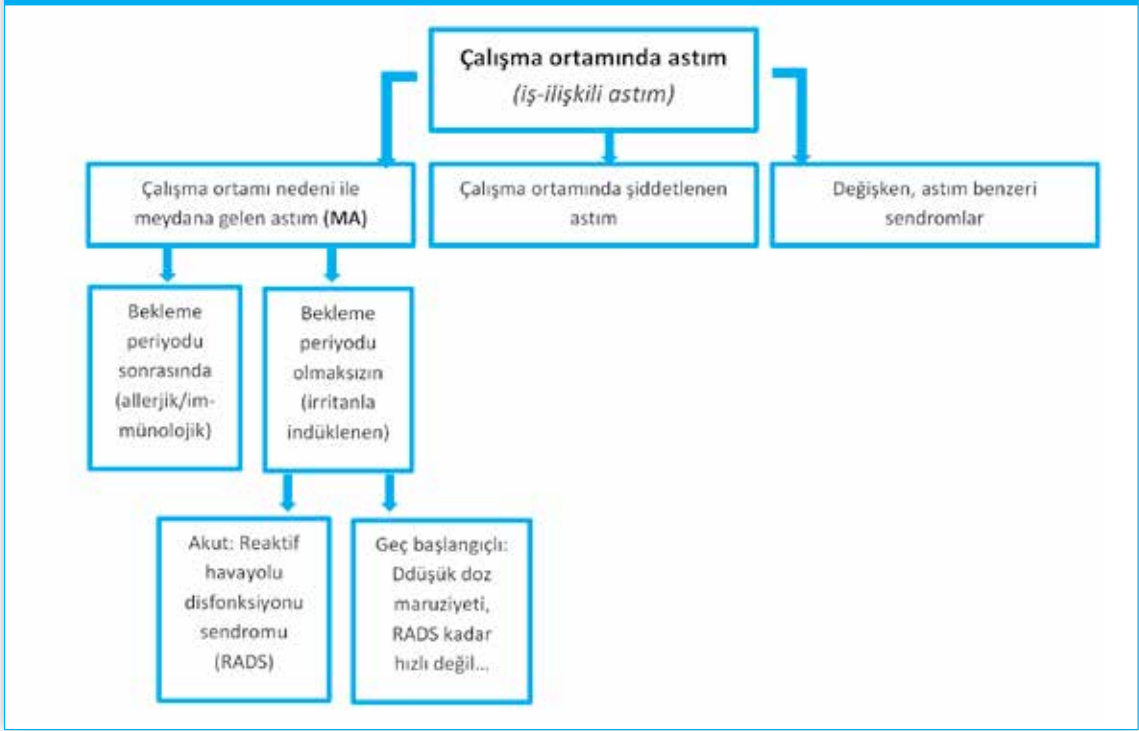
yans programlarında National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) tarafından önerilen sınıflamanın kullanılması daha uygun görünmektedir (Tablo 3)⁽⁵⁾.

MESLEK ASTIMINA NEDEN OLAN ETYOLOJİK AJANLAR VE TANISAL YÖNTEMLER

Mesleki astım tanısı çalışma ortamı ile iş dışı ortam arasında ya da laboratuvar ortamında suçlanan ajana maruziyet sonrasında solunum fonksiyon testlerinde belirgin değişikliğin gösterilmesi esasına dayanır. Ancak solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde zorlukların yaşandığı, sonuçlara güvenilemeyen bazı durumlar yaşanabilir. Bu durumda MA tanısını doğrulamak için duyarlanmayı doğrulayan, yanı sıra ajana maruziyet sonucu gelişen inflamatuvar deği-

şiklikleri gösteren ek yöntemler çok yardımcı olabilir. Bunların başında deri prick testleri (DPT) gelmektedir. DPT'leri duyarlı olunan ajan IgE aracılı immüno lojik duyarlanmayı gösteren noninvaziv, rölatif olarak güvenilir, ekonomik, hızlı sonuç veren testlerdir. Ancak, mesleki ajanlar ile yapılan deri testlerinde en önemli sorun standardize allerjenlerin olmamasıdır. Özellikle düşük molekül ağırlıklı kimyasal ajanların antijenleri ticari olarak ulaşılabılır değildir. Test solüsyonları çoğunlukla araştırma merkezlerinin kendi laboratuvarlarında hazırlanmaktadır. Referans antijenler ile standardize ticari allerjen ekstraktlarının üretilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Çoğunluğu insan kaynaklı olmayan proteinlerden oluşan YMAA'lar (örn; bitkisel, hayvansal proteinler, buğday unu, lateks proteinleri ya da mikrobiyal kaynaklı enzimler) ile yapılan DPT'leri bu grubun IgE aracılı duyarlanmaya yol açması nedeniyle çoğunlukla yararlı,

Şekil 1. Çalışma ortamında astımın fenotipik özellikleri.

Tablo 2. ACCP Tarafından Önerilen MA Tanımlama Kriterleri⁽⁴⁾.

- A. Astım tanısı
- B. Astım semptomlarının çalışma ortamına girdikten sonra başlamış olması
- C. Astım semptomları ile yapılan iş arasında ilişki olması
- D. Takip eden kriterlerden bir ya da daha fazlasının olması
 1. Çalışma ortamında MA'ya neden olduğu bilinen bir ajana ya da bir işlem sürecine maruz kalması
 2. FEV₁ ya da PEF akım hızında iş ile ilişkili belirgin değişikliklerin olması
 3. Nonspesifik havayolu aşırı duyarlılığında iş ile ilişkili belirgin değişikliklerin olması
 4. Kişinin çalışma ortamında maruz kaldığı bir ajan ile pozitif SBPT'ye sahip olması
 5. Astım semptomlarının başlaması ile işyerindeki irritant bir ajana semptomatik maruziyet arasında açık ilişki olması (RADS)

Tanıyı koyduran koşullar...

- MA
 - o Sürveyans vaka tanımlaması: A+B+C+D1 ya da D2 ya da D3 ya da D4 ya da D5
 - o Tıbbi vaka tanımlaması: A+B+C+D2 ya da D3 ya da D4 ya da D5
- Yüksek olasılıkla MA
 - o A+B+C+D1
- İş ile şiddetlenen astım
 - o A+C

MA: mesleki astım; FEV₁: 1.saniye zorlu ekspiratuvar akım hızı; PEF: zirve akım hızı; RADS: reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu; SBPT: spesifik bronş provokasyon testleri

Tablo 3. Mesleki riskler için başlangıç vakası uyarı sistemi (SENSOR)'ne göre MA sürveyans vaka tanımı⁽⁵⁾.

- A. Doktor tanıli astım
- B. Semptomlar ile iş ilişkisi
- C. Takip eden kriterlerden bir ya da bir kaçının varlığı
 1. Daha önceden astımı olan ve yeni çalışma ortamına girmeden önceki 2 yıl içerisinde semptomatik olan ya da astım ilaçları ile tedavi gören bir hastanın işe girince hem astım semptomlarının hem de ilaç kullanım ihtiyacının artması (iş ile şiddetlenen astım)
 2. Çalışma ortamında irritant bir gaz, duman, sigara dumanı ya da buhar gibi maddeye bir seferde yüksek dozda maruz kalmayı takiben 24 saat içerisinde yeni astım semptomlarının ortaya çıkması ve bu semptomların en az 3 ay persistan hal alması (RADS)
 3. Daha önceden MA ile ilişkili bir ajan ya da bir işlem/üretim vb. sürecine iş yerinde maruz kalmak
 4. Seri FEV₁ ve PEF ölçümlerinde belirgin iş-ilişkili düşüş izlenmesi
 5. Seri non-spesifik bronş aşırı duyarlılığı ölçümlerinde belirgin iş-ilişkili düşüş izlenmesi
 6. Kişinin çalışma ortamında maruz kaldığı bir ajan ile yapılan SBPT'ye karşı pozitif yanıtın izlenmesi

MA: mesleki astım; FEV₁: 1.saniye zorlu ekspiratuvar akım hızı; PEF: zirve akım hızı; RADS: reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu; SBPT: spesifik bronş provokasyon testleri

güvenilir pozitif sonuç verirler. Söz konusu DMAA'lı ajanlar olduğu zaman ise, bu grubun ancak bir kısmının IgE aracılı reaksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu şekilde duyarlanmaya yol açan DMAA'ların prototipleri asit anhidritler ve metakrilatlardır. Negatif DPT'lerini intradermal testler (IDT) takip etmelidir. SPT'ler göre daha duyarlı ancak çok daha az spesifik, yalnızca pozitiflik oranları yüksek, yorumlanmaları uzmanlık gerektiren testlerdir, sistemik reaksiyon riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Total IgE ölçümünün MA tanısında yeri yoktur. Serum spesifik IgE ölçümü deri testi pozitifliğine de yol açan IgE aracılı duyarlanma gelişmiş olgularda önemli bir biyomarkerdir. YMAA lardan buğday ununa karşı gelişmiş serum spesifik IgE'nin fırıncı astımının erken tanısında önemli bir potansiyel biyomarker olduğu bildirilmiştir. Yanı sıra serum buğday spesifik IgG1 ve G4 antikorlarının varlığının tespitinin de suçlanan ajana maruziyeti objektif olarak kanıtladığı ve bunun yanında artmış maruziyet düzeyi ile korele olarak bu antikorların serum yoğunluklarının da arttığı gösterilmiştir. DMAA'lara göre daha az olmakla birlikte platinyum tuzları, reaktif boyalar, izosiyanatlar ve antibiyotik tozları ile gelişen MA'da da suçlanan ajana karşı serum spesifik IgE'ler gösterilmiştir. Serum spesifik IgE tespiti MA'nın fenotipinin belirlenmesinin yanı sıra, suçlanan ajana maruz kalan ancak henüz asemptomatik olan, ancak hastalık gelişimi açısından riskli kabul edilen bireylerin saptamasında da önemli bir rol oynamaktadır. Serum spesifik antikor içinde DPT'leri için geçerli olan aynı sorun söz konusudur, az sayıda ajana karşı ulaşılabilir ticari kit mevcuttur.

Hava yolu inflamasyonu belirteçleri içerisinde balgamda eozinofili aranması ve ekshale havada nitrik oksit (NO) ölçümü tanıya yardımcı diğer testlerdir. Suçlanan ajanla yapılan spesifik bronş provokasyon testleri sonrasında bazale göre %3'lük artış gösteren balgam eozinofili değeri, belirgin yükselen NO değeri pozitif bir SBPT'yi destekleyebilir^(6, 7).

Önde gelen mesleki ajanlar ile yapılabilen deri testleri, olası pozitiflik beklentileri ve diğer tanı yöntemleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ (BPT)

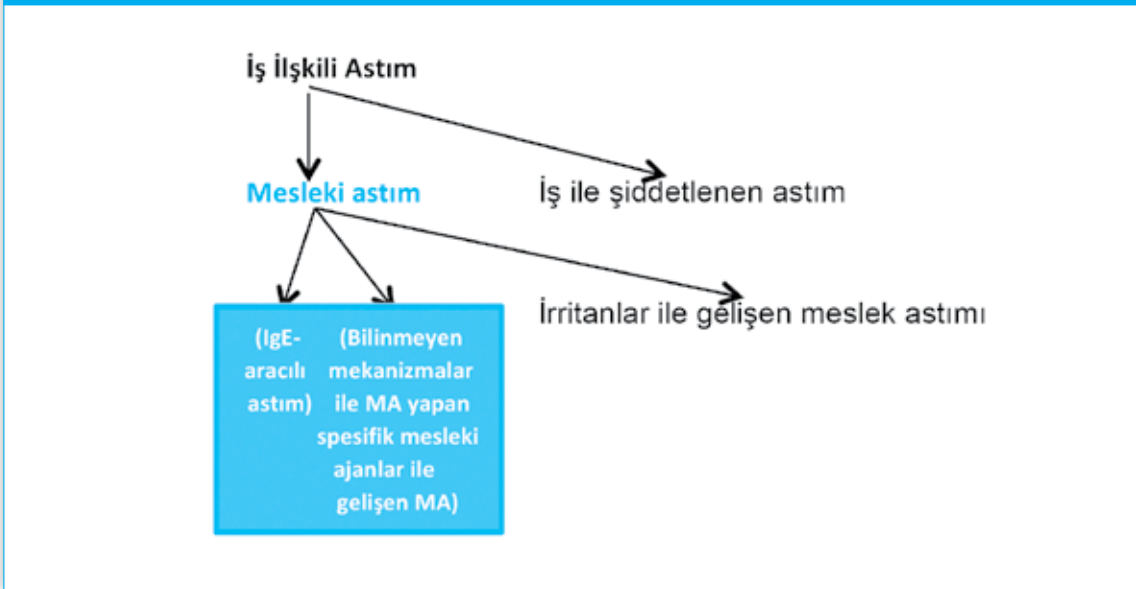
Nonspesifik Bronş Provokasyon Testleri (NSBPT)

Nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının metakolin/histamin ile değerlendirilmesinin MA tanısındaki yeri, klasik astımda olduğu gibidir. Ancak duyarlanma yolu ile oluşan MA'da "referans standart" testler olarak kabul edilen spesifik inhalasyon provokasyon (SBPT) testleri ile korele kullanılmalarının tanıya özel bir katkısı vardır. NSBPT'nin SBPT'nin başında ve sonunda en az bir kere ölçülmesi önerilir. Provokasyon sonrası PC₂₀/PD₂₀ değerlerinde bazale göre >2-3 katı bulan azalma değerleri ciddi artmış nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının işaret eder^(8, 9). Bu durum FEV₁'deki değişikliklerin anlamlı sonuç vermediği durumlarda pozitif yanıt destekler ve MA tanısını dışlamak için ek provokasyon testlerine ihtiyaç olduğuna işaret eder.

Tablo 4. Mesleki astımda etyolojik ajan örnekleri⁽¹⁾.

Ajan	Tanı yöntemleri		
	Deri testi	İmmünoassay	Bronş provokasyon
Eklem bacaklılar	+	+	+
Basillus subtilis enzimleri	+	+	+
Esmer buğday	+	+	+
Kırmızı boya	+	+	+
Sellüloz	+	+	+
Kloramin-T	+	+	+
Kromat	+	+	+
İstiridye	+	+	+
Kahve çekirdeği	+	+	+
Kışniş	+	+	+
Yengeç	+	+	+
Deterjan enzimleri	+	+	+
Dimetiletanolamin	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	+
Tekstil boyaları	+	+	+
Yumurta	+	+	+
Rezene tohumu	+	+	+
Sarımsak	+	+	+
Çekirge	+	+	+
Arap sakızı	+	+	+
Hekzametilen diizosiyanat	Tanımlanmamış	+	+
Hekzahidrofitalik anhidrat	+	+	Tanımlanmamış
Laboratuvar hayvanları	+	+	Tanımlanmamış
Lateks	+	+	+
Un kurdu	+	+	+
Difenilmetan diizosiyanat	+	+	+
Akarlar	+	+	+
Nikel	+	+	+
Papain	+	+	+
Penisilin	+	Tanımlanmamış	+
Penisilamin	+	+	+
Persülfat tuzları	+	+	+
Fitalik anhidrat, tetraklorafitalik anhidrat	+	+	+
Fitalik anhidrat	+	+	+
Platinyum	+	+	+
Proteaz bromelain	+	+	+
Rodonyum tuzları	+	+	+
Sinameki	+	+	+
Karides	+	+	+
Soya fasülyesi unu	+	+	+
Spiramisin	+	+	+
Toluene diizosiyanat	Tanımlanmamış	+	+
Trimellitik anhidrat	+	+	+
Buğday ununun komponentleri	+	+	+
Ağaç odunu tozu	+	+	+

Şekil 2. SBPT'lerin endike olduğu iş ilişkili astım grubu (Çerçeve içerisinde gösterilmiştir).



Spesifik Bronş Provokasyon Testleri (SBPT)

Bir hastanın çalışma ortamında karşılaştığı ajana, laboratuvar koşullarında kontrollü olarak maruz bırakılması esasına dayanan bu testlerde temel hedef, mesleki ajanlara karşı hava yollarında gelişen spesifik yanıtın ampirik olarak değerlendirilmesidir. Doğru uygulanan bir SBPT bazı ajanlar ile meydana gelen meslek astımının tanısında neredeyse altın standarttır ancak negatif bir testin tanıyı dışlaması için elimizdeki veriler henüz yeterli değildir⁽¹⁰⁾. Elimizde MA tanısını kesin olarak koyduracak bir test henüz mevcut olmadığı için SBPT'lerini altın standart yerine "referans standart" olarak tanımlamak daha doğrudur⁽¹¹⁾. Başlıca endikasyonları;

- Tanının şüpheli ya da nedensel ajanın belirsiz olduğu/bulunamadığı durumlar,
- Diğer objektif tanı kriterlerinin bir şekilde uygulanmadığı, daha az yeterli bulunduğu ya da denenip sonuç elde edilemediği durumlar,
- MA için yeni/daha önceden tanımlanmamış/spesifik bir nedensel ajanının tanımlanması amacı ile ve,
- İş-ilişkili astımın mekanizmalarını anlamak için araştırma amaçlı durumlardır^(12,13).

Spesifik Bronş Provokasyon Testleri özellikli; etkin olarak uygulandıkları zaman, kesin tanıdan emin olunması gereken durumlarda, kişinin işte artık sorumlu ajana maruz kalmadığı durumlarda, spesifik bir ajanın tanımlanması gereken ya da tanımlanmamış bir nedensel ajanın arandığı durumlarda faydalıdır. MA gelişimi ile ilgili mekanizmalar söz konusu olduğunda hangi grup MA'da SBPT'lerinin endike olduğu Şekil 2'de incelenebilir.

İŞ-İLİŞKİLİ ASTIM

Pozitif SBPT diyebilmek için, şüphelenilen nedensel ajanın test sırasında ya da testi takiben en az 24 saatlik süre içerisinde kişide tipik astım özelliklerine yol açtığına gösterilmesi gerekir. FEV₁ fizyolojik değişikliklerin saptanmasında primer ölçüt olmalıdır. Test mutlaka plasebo kontrollü olmalı, testten ayrı bir günde uygulanan, 6-8 saat süren bir spirometrik izlem kontrol günü mutlaka yapılmalıdır. Kontrol gününde FEV₁'de izlenen değişiklikler %10'u aşmamalıdır. Test sırasında ve testi takiben en az 6-8 saatlik ölçümlerde FEV₁'de provokasyon öncesi değere göre \geq %15'in üzerinde uzamış düşüş pozitif test lehinedir.

İş yerinde gerçekte MA'ya neden olan ajanla provokasyon yapılmamış olması, ilgili ajanın miktarının ya da formunun yetersiz ya da uygunsuz olması, maruziyetin kesilme zamanının uzunluğu yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. FEV₁'de anlamlı düşüş saptanmadığı zaman NSBHR'nin düzeyinin belirlenmesi ve/veya balgamda eozinofili araştırılması önerilir.

MA tedavi ve takip ilkeleri

Mesleki astım tanısında esas temel "Objektif Kanıt" sahibi olmaktır. Bu nedenle MA ön tanılı hasta, tanı için kesin kanıt elde edilene kadar uygun tedavi ve izlem altında işte tutulmalıdır. Hastalığın tam teşhisi konulmadan işten uzaklaşan olgularda geriye dönük olarak tanı koymak zaman içerisinde giderek zorlaşmaktadır. Tedavi ilkeleri standart astım tedavisi ile aynıdır. Ancak ideal olan kontrol edicilerden, uzun etkili bronkodilatörler, lökotrien reseptör antagonistlerinden kesin tanı konulana kadar mümkün olduğunca

kaçınılmasıdır. İlaçlar tanı konulana kadar minimum dozda ve sabit tutulmalı, izlemde doz modifikasyonlarından kaçınılmalıdır.

Mesleki astımda tedavinin asıl önemli unsurunun, nedensel maruziyetin kısmen ya da tamamen ortadan kaldırılması olduğu iyi bilinmektedir. Bu konu son yıllarda yayınlanan çok kapsamlı derlemelerden elde edilen verilerin ışığında European Respiratory Society (ERS) tarafından yayınlanan klavuzda şu üç temel öneri ile özetlenmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

1. Hastalar, doktorlar ve işverenler nedensel ajana maruziyetin devamının astım semptomlarında ve hava yolu obstrüksiyonunda bozulmalar ile sonuçlanabileceği hakkında bilgilendirilmelidirler, maruziyetin tam kesilmesinin iyileşme olasılığını arttıran en güçlü faktör olduğu bilinmeli, ancak yine de astımın tam olarak düzelenemeyeceğinden haberdar olunmalıdır (güçlü öneri, orta düzey kalitede kanıt)
2. Nedensel ajana maruziyetin tamamen kesilemediği durumlarda azaltılması, sosyoekonomik sorunları azaltabilmek için alternatif olarak önerilebilir ama ilk sırada tedavi seçeneği olarak önermek için yeterli bilgi yoktur. Bu yaklaşım kullanılacak olursa yakın izlem astım semptomlarındaki bozulmaları erken tanımak ve müdahale etmek için mutlaka önerilir (zayıf öneri, düşük kalitede kanıt)
3. Kişisel koruyucu ekipman (PPE) kullanımı MA için güvenilir bir yaklaşım olarak görülmemelidir. Özellikle uzun dönemde ve daha ağır astımı olan olgular için risk devam etmektedir. (güçlü öneri, düşük kalitede kanıt)

Mesleki astımda güncel tedavi yöntemlerinde kısaca bahsetmek gerekirse, IgE aracılı immünolojik MA'da maruziyetin kesilemediği durumlarda Omalizumab (Anti-IgE monoklonal antikor) son yıllarda umut veren bir tedavi yöntemidir^(17, 18). Subkutan allerjen spesifik immünoterapi IgE aracılı immünolojik MA'da yüksek molekül ağırlıklı allerjenler (örn: Buğday unu, akçağaç odunu tozu, bazı deniz canlıları ve sıçan, fare epitelleri) ile devam eden çalışmalar vardır. Lateks ile SLIT'in (Sublingual allerjen spesifik immunoterapi) maruziyetin engellenmediği vakalarda sonuçları umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. *Asthma in the Workplace. In definition and classification of asthma in the workplace.* Ed. Malo JL, Cahn-Yeung M, Bernstein DI. CRC Press, Taylor&Francis Group, US, FL 2013.
2. Tarlo SM, Balmes J, Balkisssoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. ACCP Consensus Statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest* 2008; 134: 1-41.

3. Toren K, Blanc P. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 7.
4. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084-117.
5. Matte TD, Hoffman RE, Ronsenman KD, Stanbury M. Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments, California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey 1993-1995, *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1999; 48: 1-20.
6. Berstein IL, Li JT, Berstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol Practice Guideline* 2008; 100: 1-148.
7. Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J, Jamart J, Thim-pont J, Huaux F, et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy* 2009; 64: 754-61.
8. Vandenplas O, Jamart J, Van de Weyer R. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996; 51: 472-8.
9. Sastre J, Fernández-Nieto M, Novalbos A, De Las Heras M, Cuesta J, Quirce S. Need of monitoring non-specific bronchial hyperresponsiveness before and after Isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123: 1276-9.
10. Nicholson PJ, Cullinan P, Newman Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62: 290-9.
11. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007; 131: 569-78.
12. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al; ERS Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 43: 1573-87.
13. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014; 370: 640-9.
14. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J* 2011; 38: 804-11.
15. Vandenplas O. What is the optimal management of occupational asthma? *Eur Respir Rev* 2012; 21: 97-104.
16. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al; ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. ERS TASK FORCE REPORT. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39: 529-45.
17. Oliveri M, Biscardo CA, Turri S, Perbellini L. Omalizumab treatment in a baker with occupational asthma. *J Investig Allergol Immunol* 2008; 63: 790-1.
18. Pérez Pimiento A, Bueso Fernández A, García Loria J, Rodríguez Cabrerros MI, Mosquera MR, García Cubero A. Effect of omalizumab treatment in a baker with occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 490-1.