

# Çocukluk astımı makaleleri

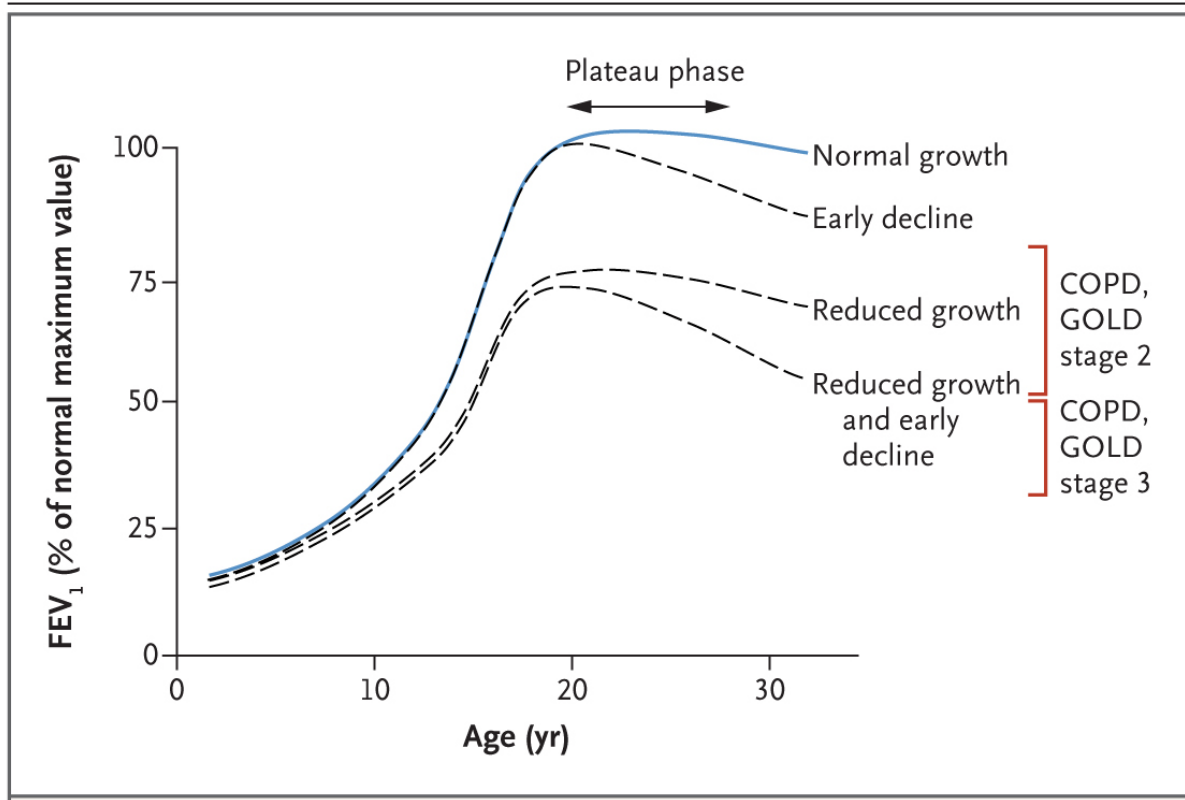
Prof Dr Elif Dađlı

# Konuları

- Hastalık seyri
- Hastalık oluşumu

- Hastalık seyri

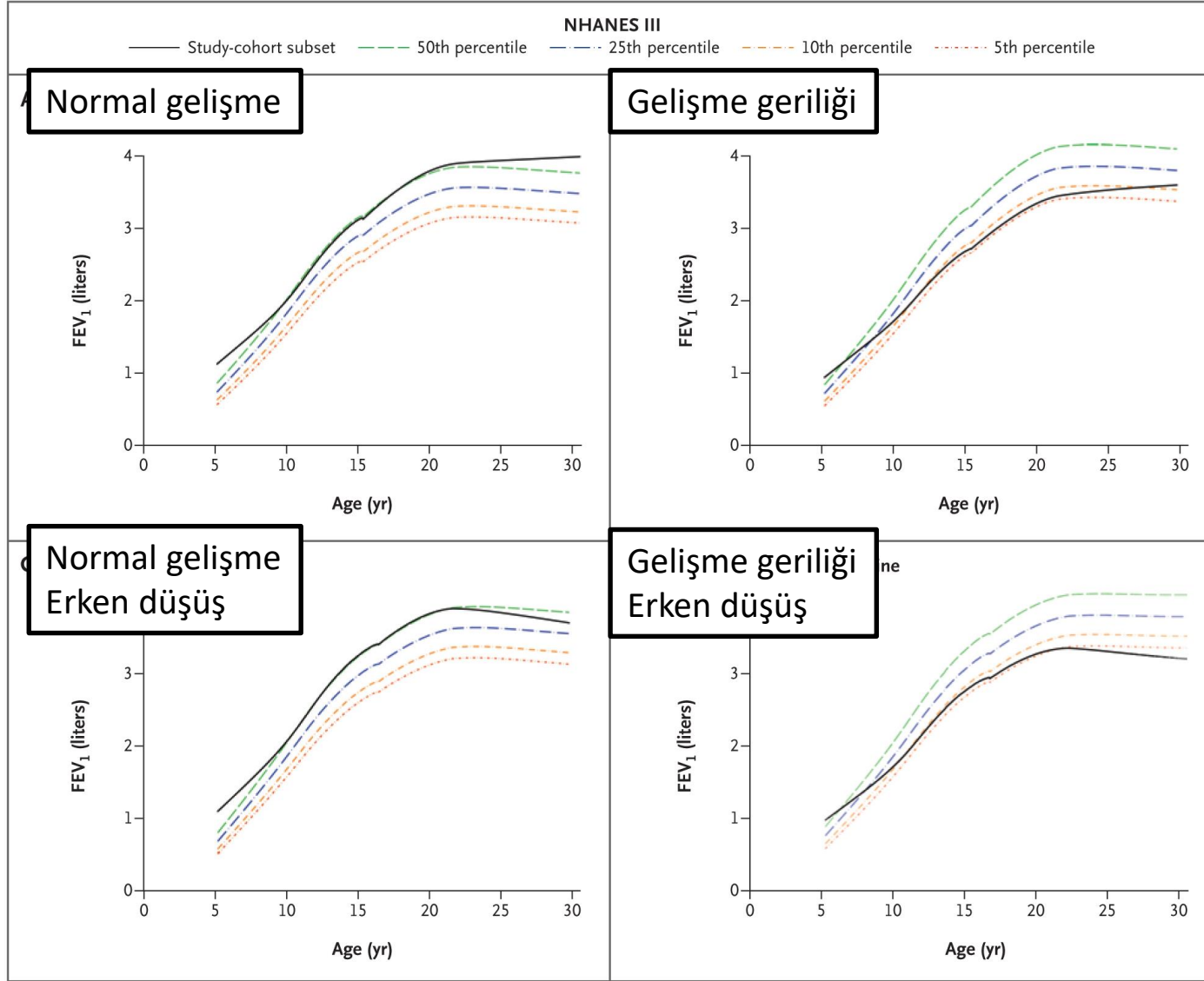
# Persistan çocuk astımında solunum işlevinin seyri



Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma

M.J. McGeachie, K.P. Yates et al CAMP Research Group N Engl J Med 2016;374:1842-52.

# 684 hafif-orta astımlı çocuğun bronkodilatör öncesi FEV1 izlemi



# Sonuç

Hafif-orta astımlı çocukların % 75inde akciğer büyüme geriliği ve erken erişkinlikte solunum testleri düşüklüğü izlendi.

**Akciğer gelişme geriliği için risk faktörleri:**

- Hamilelikte annenin sigara içmesi
- Başlangıçta düşük solunum testleri
- Artmış havayolu aşırı duyarlılığı

# Çocuklukta düşük solunum fonksiyonu ve KOAH

**SONUÇ: Astım, havayolu tıkanıklığı devam ettiğinde  
KOAH için risk faktörüdür.**

CAMP çalışmasındaki çocukların % 11'i,  
akciğer büyüme geriliği gösteren çocukların % 18'i  
30 yaşında KOAH kriterlerine uyan solunum testleri gösterdi.

# Çocukluk astımı ve vizing 50 yıllık kohort

Astımlı çocuklara sonunda ne olur ?

Aberdeen WHEASE

(What Happens Eventually to Asthmatic children  
Sociologically and Epidemiologically)



**Outcomes of Childhood Asthma and Wheezy Bronchitis****A 50-Year Cohort Study**

Nara Tagiyeva<sup>1</sup>, Graham Devereux<sup>1</sup>, Shona Fielding<sup>1</sup>, Stephen Turner<sup>1</sup>, and Graham Douglas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, United Kingdom; and <sup>2</sup>Respiratory Unit, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Scotland, United Kingdom

<b>YIL</b>	<b>YAŞ</b>	<b>N</b>	<b>Astım</b>	<b>Vizing</b>	<b>Erişkin Vizingi</b>	<b>Kontrol</b>	<b>SFT</b>
1964	10-15 yaş	2511	121	167	-	223	288
1989	35-40 yaş	360	97	132	-	131	272
1995	41-46	1542	-	-	177	1365	312
2001	47-52	381	46	65	57	270	381
2014	58-64	330	38	53	57	239	329

# Vizingden 7 dekad sonra

	FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7 [Adjusted OR* (95% CI)]	FEV <sub>1</sub> /FVC < LLN [Adjusted OR* (95% CI)]
1964 wheeze groups		
Childhood controls, n = 239	1.00	1.00
Childhood asthma, n = 38	4.39 (1.98–9.73)	5.29 (2.46–11.4)
Childhood WB/VAW, n = 53	1.36 (0.71–2.63)	1.39 (0.67–2.89)
2001 wheeze groups		
Childhood controls, n = 182	1.00	1.00
Childhood asthma, n = 38	4.90 (2.18–11.0)	6.42 (2.90–14.2)
Childhood WB/VAW, n = 53	1.52 (0.77–2.99)	1.67 (0.79–3.60)
Adult-onset wheeze (16–45 yr), n = 57	1.56 (0.82–2.96)	1.97 (1.00–3.91)

Çocuklukta vizingli bronşit/ Virus ile vizing

- KOAH için artmış risk
- 5. dekad- düşük FEV1
- Intrauterin veya erken bebeklikte başlar
- Tedavide erken önlemler gerekir

Çocukluk astımı KOAH için artmış risk faktörüdür

Erişkinde başlayan vizing ventilasyon işlevinin erken düşmesine neden olur

# Astım oluş mekanizmaları ve tetikleyiciler

# The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children

C.I. Vardavas<sup>1,2</sup>, C. Hohmann<sup>3,4</sup>, E. Patelarou<sup>1,5</sup>, D. Martinez<sup>6,7,8</sup>,  
A.J. Henderson<sup>9</sup>, R. Granell<sup>9</sup>, J. Sunyer<sup>6,7,8,10</sup>, M. Torrent<sup>6,11</sup>, M.P. Fantini<sup>12</sup>,  
D. Gori<sup>12</sup>, I. Annesi-Maesano<sup>13,14</sup>, R. Slama<sup>15</sup>, L. Duijts<sup>16,17,18</sup>, J.C. de Jongste<sup>16</sup>  
J.J. Aurrekoetxea<sup>19,20,21</sup>, M. Basterrechea<sup>7,20,21</sup>, E. Morales<sup>6,7,22</sup>,  
F. Ballester<sup>7,23</sup>, M. Murcia<sup>7,23</sup>, C. Thijs<sup>24</sup>, M. Mommers<sup>24</sup>, C.E. Kuehni<sup>25</sup>,  
E.A. Gaillard<sup>26</sup>, C. Tischer<sup>27</sup>, J. Heinrich<sup>27,28</sup>, C. Pizzi<sup>29</sup>, D. Zugna<sup>29</sup>,  
U. Gehring<sup>30</sup>, A. Wijga<sup>31</sup>, L. Chatzi<sup>1</sup>, M. Vassilaki<sup>1</sup>, A. Bergström<sup>32</sup>, E. Eller<sup>33</sup>,  
S. Lau<sup>34</sup>, T. Keil<sup>3,35</sup>, M. Nieuwenhuijsen<sup>6,7,8</sup> and M. Kogevinas<sup>6,7,8,10</sup>

**Hamilelikte pasif tütün dumanı maruziyeti bebekte  
2 yaşına kadar astım için bağımsız risk faktörüdür.**

Eur Respir J 2016; 48: 115–124

| DOI: 10.1183/13993003.01016-2015

1990–2008 arası 15 kohort çalışması-  
toplam 37459 anne-çocuk çifti analizi  
27993 ikinci el sigara dumanı ve vizing ilişkisi izlemi

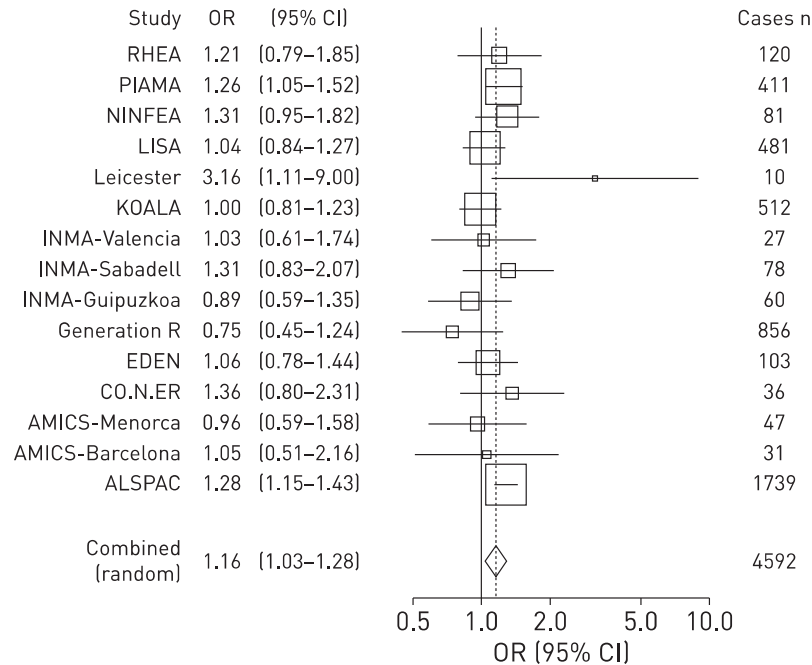
- Hamileliğin her hangi bir döneminde aktif sigara içimi % 22.5 , pasif maruziyet % 64.5, çocuğun postnatal maruziyeti % 41.2
- Çocukların ancak % 27.1 prenatal ve postnatal dönemde aktif veya pasif sigara dumanı maruziyeti olmamış.
- Prenatal aktif ve pasif maruziyet ve postnatal pasif maruziyet % 16.5%

# Maruziyetin zamanı ile vizing riski ilişkisi

TABLE 2 The role of different combinations of timeframes of exposure to active and passive smoking on the development of wheeze before the age of 2 years among 15 European birth cohorts

	Cases/noncases <sup>#</sup>	Prenatal maternal active smoking	Prenatal maternal passive smoking	Postnatal infant passive smoking	Unadjusted OR (95% CI) <sup>¶</sup>	Adjusted OR (95% CI) <sup>*</sup>
<b>Nonsmoking mothers, mothers/infants not exposed to passive smoking</b>						
1) Unexposed	2195/5380	No	No	No	1.00	1.00
<b>Nonsmoking mothers, mothers/infants exposed to SHS</b>						
2) Prenatal passive smoking	2531/5217	No	Yes	No	1.03 (0.95–1.11)	1.11 (1.03–1.20)
3) Postnatal passive smoking	448/1055	No	No	Yes	1.03 (0.90–1.18)	1.06 (0.93–1.20)
4) Prenatal passive smoking + postnatal passive smoking	1613/3246	No	Yes	Yes	1.19 (1.09–1.30)	1.29 (1.19–1.40)
<b>Active smoking mothers<sup>¶</sup></b>						
5) Prenatal active smoking, no prenatal or postnatal passive smoking	100/214	Yes	No	No	1.16 (0.90–1.51)	1.33 (1.03–1.71)
6) Prenatal active smoking + prenatal passive smoking	329/500	Yes	Yes	No	1.38 (1.16–1.65)	1.51 (1.29–1.77)
7) Prenatal active smoking + postnatal passive smoking	217/333	Yes	No	Yes	1.56 (1.27–1.91)	1.74 (1.45–2.09)
8) Prenatal active smoking + prenatal passive smoking + postnatal passive smoking	1876/2739	Yes	Yes	Yes	1.63 (1.50–1.78)	1.73 (1.59–1.88)

# Sigara içmeyen anneler pasif maruziyeti olan ve olmayan anne/ bebek ve vizing riski



## Bebekte vizing riski

Prenatal maternal maruziyet (OR 1.11, 95% CI 1.03–1.20)

Prenatal ve postnatal maternal pasif maruziyet (OR 1.29, 95% CI 1.19–1.40)

## Maternal aktif sigara içimi ile 2 yaşında vizing riski (95% CI )

- Prenatal maternal aktif + pasif sigara içimi  
OR 1.51,(1.29–1.77)
- Prenatal aktif + postnatal pasif maruziyet  
OR 1.74 ( 1.44–2.09)
- Prenatal aktif+pasif,postnatal pasif  
OR 1.73 (1.59–1.88)



## Ailede atopi öyküsü ile artan vizing riski

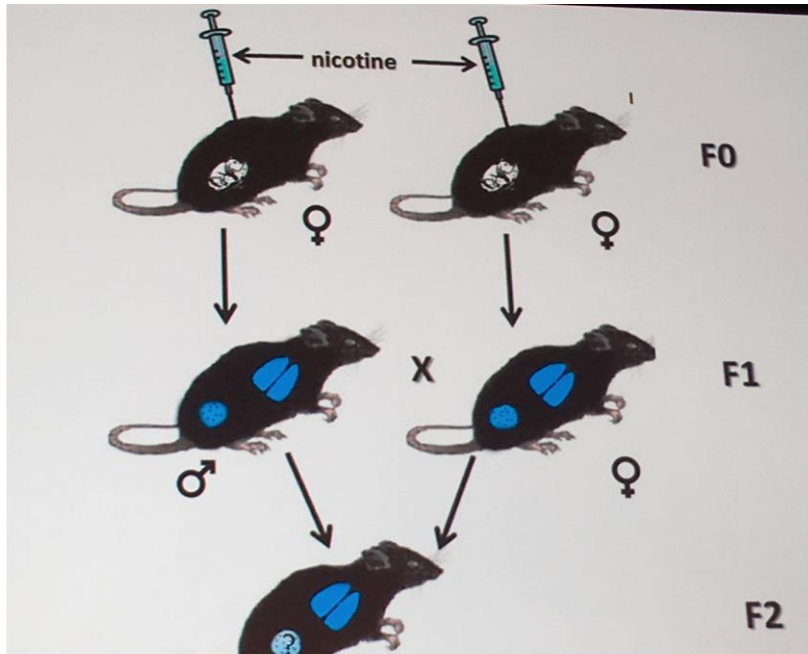
- Ailede alerji öyküsü var + prenatal aktif sigara içimi (OR 2.25, 1.99–2.54)
- Ailede alerji öyküsü yok+ prenatal aktif sigara içimi (OR 1.28, 1.09–1.50)  
p =0.011)

# SONUÇ

- Hamilelerin aktif ve pasif sigara dumanından korunması elzemdir.
- Maternal pasif sigara dumanı maruziyeti 2 yaşındaki çocukta vizing için bağımsız risk faktörüdür.

**Vardavas CI . Eur Respir J 2016; 48: 115–124**

# Anneannenin sigara içmesi torunda astım riskini arttırıyor.



## Granny's cigs can cause grandchild's asthma

October 21, 2015 - 05:26

A Swedish study indicates that the risk of childhood asthma increases if a child's maternal grandmother smoked while pregnant.

Keywords: Asthma, pregnancy, Smoking

By: Ulla Gjeset Schjelberg

[Send](#) [PDF](#) [Print](#)

Smoking during pregnancy can have detrimental effects on the smoker's children and perhaps even grandchildren. (Illustrative photo: Microstock)

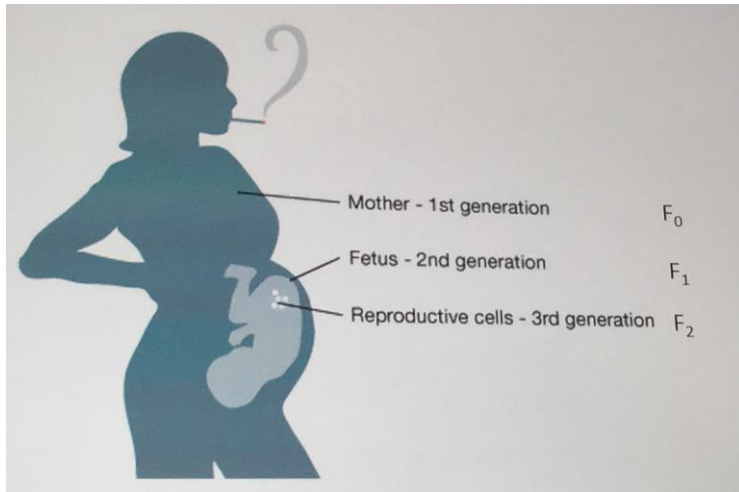
The possible link between smoking and child asthma is widely known. But it could be that this connection stretches further back in the asthmatic child's lineage.

# Büyükannenin sigara içimi ve torunda astım

Yazar	N	Ölçüm	Çocuk astım riski
2005 Li et al	691	Retrospektif	Anne içici OR 2.6, anne içici değil OR 1.8
2014 Miller et al	6881	Retrospektif	Maternal kalıtımda ilişki yok
2015 Magnus et al	5618236 haftalık, 26659 7 yaş	Retrospektif	36 ayda RR 1.15 7 yaşta RR 1.21

# ERS 2016 [OA3301] Childhood asthma in relation to maternal and paternal preconceptional nicotine exposures

*Lennart Braback Caroline Lodge, Adrian Lowe, Shyamali Dharmage, David Olsson, Bertil Forsberg  
Umeå University, Umeå, Sweden , School of Population Health, University of Melbourne, Murdoch Children's  
Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia*



Ebeveyn cinsiyeti  
konsepsiyon öncesi  
nikotin etkisinde önemli mi?

- İsveç sağlık kayıt sisteminden üç nesil verileri sağlanmış.
- Hamilelikte sigara içme bilgisi 1982 yılından itibaren kayıt edilmiş.
- 2013 yılı öncesi doğan çocuklar çalışmaya alınmış.
- Ebeveynlerden biri 1982-1986 yıllarında doğmuş olma koşulu var.
- 10 734 çocuk 6 yaşına kadar izlenmiş.

# Büyük annenin sigara içmesi ve torunda astım fenotipi (Kaba OR) (N=10 734)

	Erken geçisi	Erken persistan	Geç başlangıç
	496	1093	442
Babaanne	1.14(0.95-1.37)	0.96 (0.84-1.09)	0.91 (0.74-1.10)
Anneanne	1.02 (0.85-1.23)	<b>1.27 (1.12-1.45)</b>	0.99 (0.81-1.21)
Anne	1.31 (1.04-1.65)	1.12 (0.94-1.32)	1.06 (0.81-1.38)

# 6 yaşında astım ilacı kullanma ile büyükanne sigara içmesi

	1-9 sigara/gün	> 9 sigara/gün	N=12078
Babanne	0.97 (0.81-1.15)	0.85(0.69-1.04)	
Anneanne	1.15 (0.97-1.37)	<b>1.21 (1.00-1.47)</b>	
Anne	1.01 (0.82-1.24)	1.01 (0.66-1.54)	



# Sonuç

- **Torunda astım gelişmesinde babaannenın içtiği sigaradan çok , anneannenın içtiği önemlidir.**
- Anne ve babaanne sigara içmediği halde anneannenın sigara içmesi torunda erken persistan astım gelişmesinde risk faktörüdür. (OR 1.38, 1.15-1.65)
- **Anneannenın sigara içmesi torun astımı için risktir.**
- **Babanın anne karnında nikotine maruz kalması çocuğuna aktardığı bir etkilenme değildir.**

**DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis.**

[Joubert BR, Felix JF, Yousefi P et al Am J Hum Genet. 2016 Apr 7;98\(4\):680-96](#)

- Annenin sigara içmesinin epigenetik etkilerini araştıran “hamilelik ve çocuk epigenetik konsorsuyumu Pregnancy And Childhood Epigenetics (PACE)
- 6685 çocuğu kapsayan 13 kohort çalışmanın metaanalizini yaptı.

# DNA metilasyonu

- 450,000 CpG bölge taraması
- Annenin sigara içmesine ilişkin 6,000 CpGs metilasyonu
- 2017 gende yeni 2,965 CpGs bölgesi tanımlanması
- Bazı genler annenin sigara içmesi ve astım, damak yarığı ile ilişkili olabilir.

# Sonuç

- Metilasyon verisi metaanalizinde hamilelikte sigara içilmesine bağlı ve çocuklarda uzun süre devam eden metilasyon bölgeleri saptanmıştır.

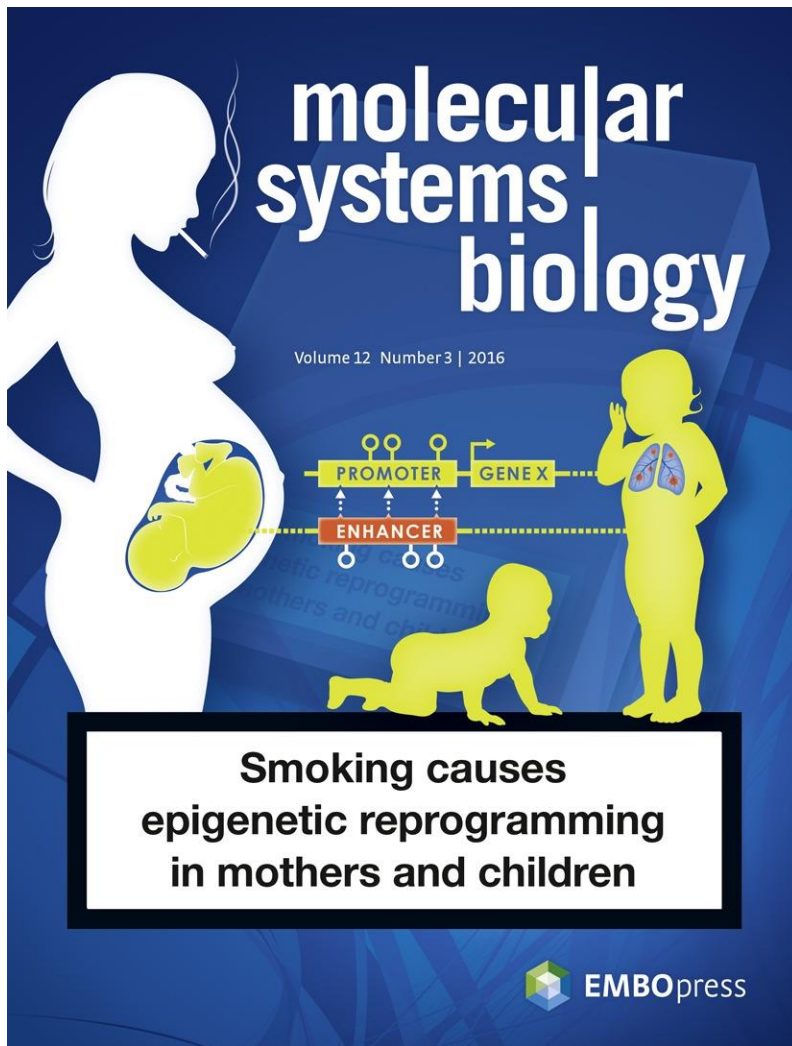
**DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis.**

**[Joubert BR, Felix JF, Yousefi P et al Am J Hum Genet. 2016](#)**

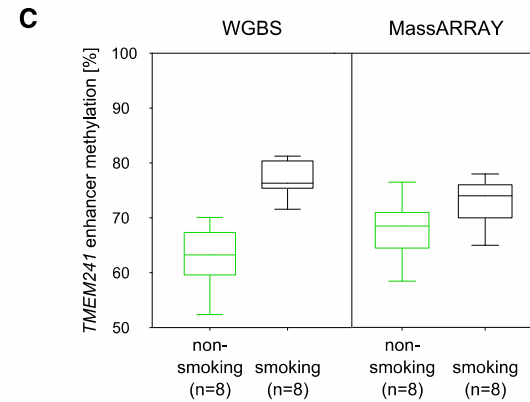
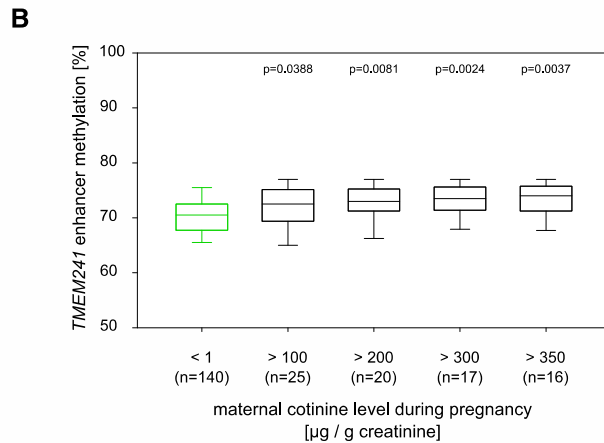
**7;98(4):680-96**

# Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children

Tobias Bauer , Saskia Trump et al. Mol Syst Biol. (2016) 12: 861

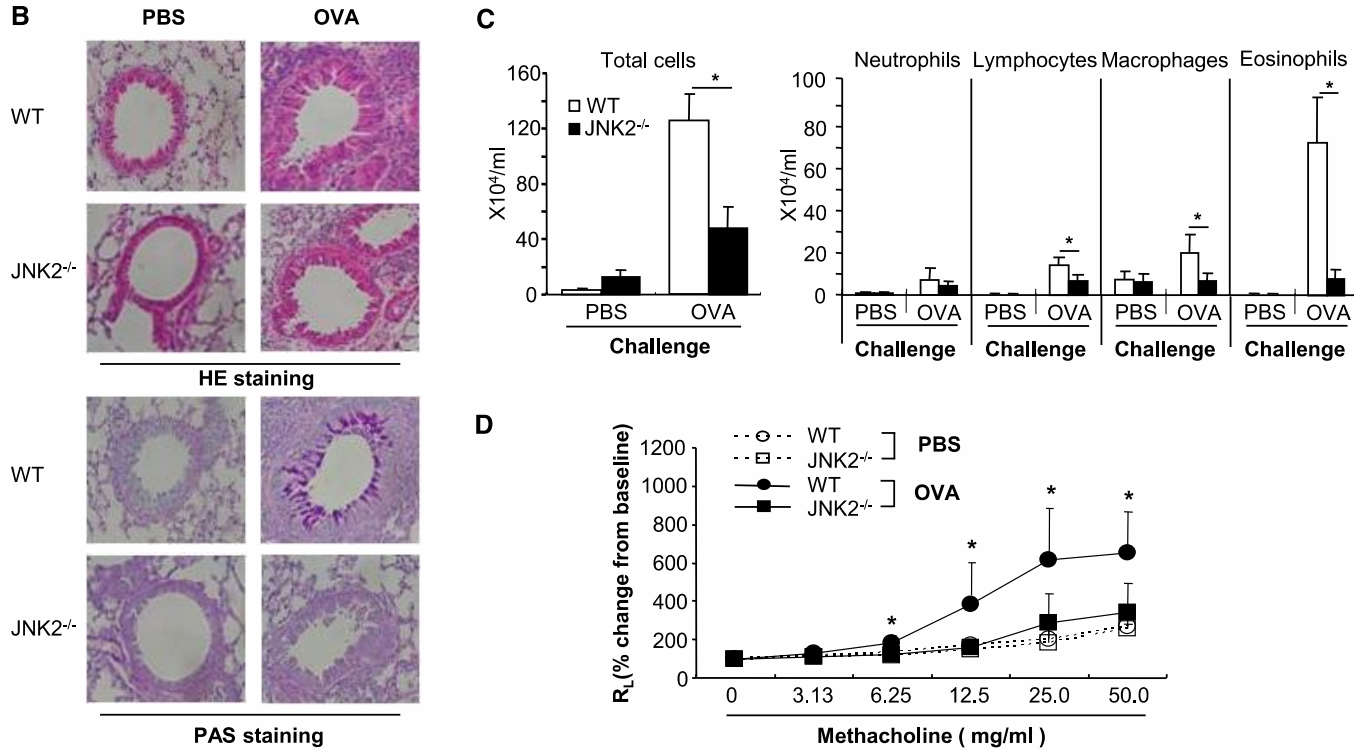


Tüm genom bilsülfid sekansı  
annenin sigara içmesi ile DNA metilasyonu olduğunu ve  
bu değişikliğin uzun yıllar devam ettiğini göstermiştir.



JNK2 akciğer hastalığı ile ilişkilidir.

JNK2 enhancer DNA metilasyonu 4 yaşında vizing için riski arttırır



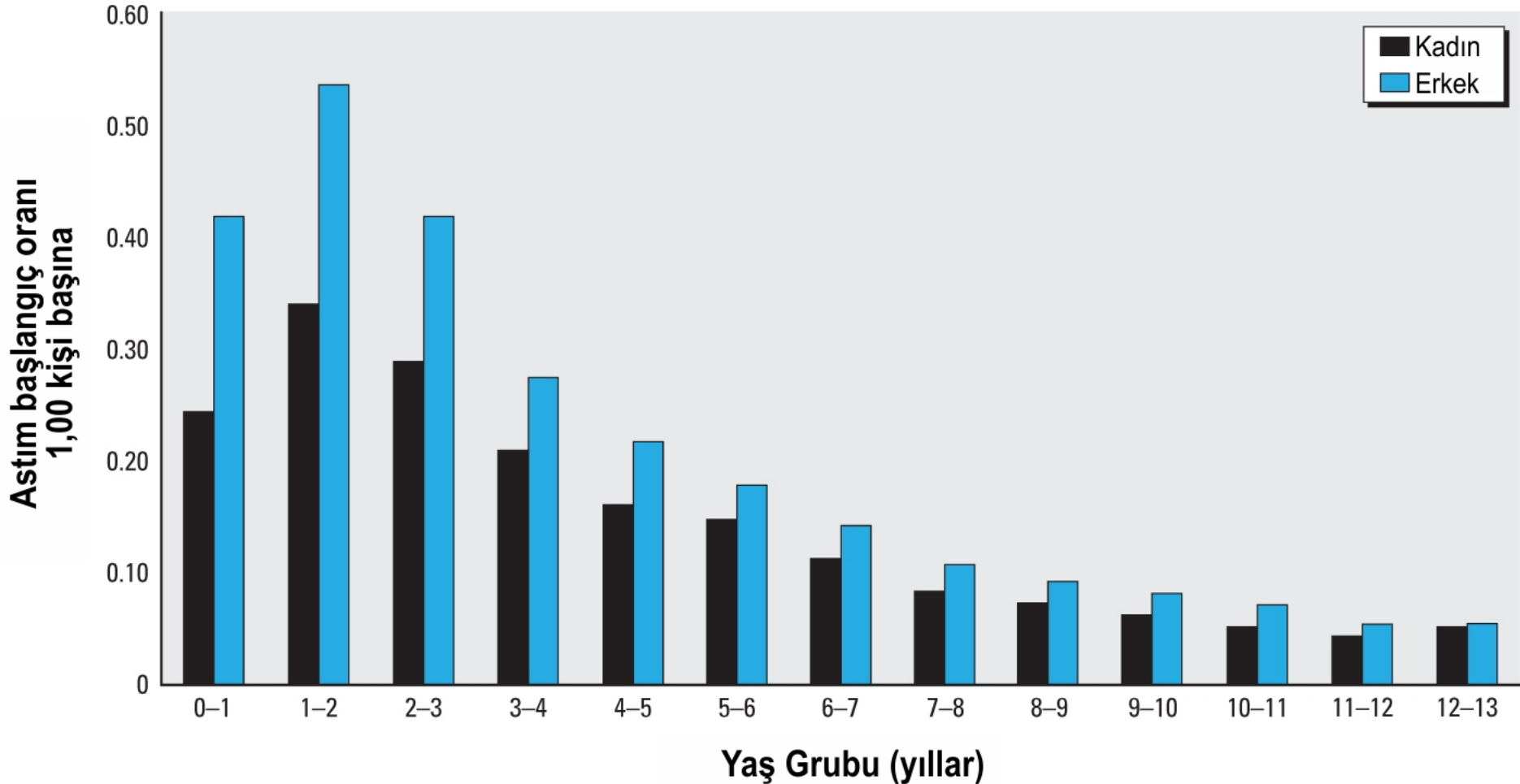
JNK2 knock out farelerde uyarı ile hücre infiltrasyonu oluşmaz.

enhancer targeting c-Jun N-terminal kinase 2 (JNK2)

# Çocukların hava kirliliği maruziyeti ve astım başlangıcı: Quebec kohort çalışması

Tétreault LF, Doucet M, et al.

Environ Health Perspect 2016. 124:1276–1282





# Kanada Quebec kohortu

- Astım tanımı: astım teşhisi ile hastane yatışı veya 2 yıl içinde 2 kez doktor astım tanısı
- 1999-2010 doğum yerine göre Ozon ( O<sub>3</sub> ) tahmini
- 1996-2006 nitrojen oksit tahmini (NO<sub>2</sub>)
- 1996-2011 ikametgah bölgesine göre uydu hava partikül kayıtları (PM<sub>2.5</sub>) 10 km × 10 km rezolusyonda
- Hasar oranı ( Hazards ratio HR) Cox modeline göre
- Pasif sigara dumanına göre indirekt uyarılama

# Astım başlangıcı yaşam bölgesindeki PM2.5, O3, NO2 maruziyeti ile ilişkili bulundu.

1,183,865 çocuk

7,752,083 insan-yıl izlemi

162,752 astım tanısı

**Table 5.** Associations between asthma onset and time-varying air pollutant levels, per interquartile range increase in pollutant levels at the residential address.<sup>a</sup>

Pollutant	Sample size	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)		
			Crude	Model 1 <sup>b</sup>	Model 2 <sup>c</sup>
NO <sub>2</sub> <sup>d</sup>	216,746	5.27 ppb	1.10 (1.08–1.12)*	1.07 (1.05–1.09)*	1.04 (1.03–1.06)*
O <sub>3</sub> <sup>e</sup>	829,277	3.26 ppb	1.10 (1.09–1.11)*	1.13 (1.11–1.14)*	1.07 (1.06–1.08)*
PM <sub>2.5</sub> <sup>f</sup>	1,133,938	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.31 (1.30–1.33)*	1.32 (1.31–1.33)*	1.33 (1.31–1.34)*

# Prenatal NO<sub>2</sub> hava kirliliğine maruz kalan çocuklarda Epigenom Metilasyon Metaanalizi

Olena Gruzieva, Cheng-Jian Xu et al. *Environ Health Perspect* DOI: 10.1289/EHP36

- Hava kirliliği belirteci- NO<sub>2</sub>
- Kord kanında epigenom boyu DNA metilasyonu araştırması
- 4 Avrupa ve Kuzey Amerika kentinde
- n=1,508 çocuk
- 4 (n=733) ve 8 (n=786) yaşlarda izlem
- candidate antioksidan ve antiinflamatuvar gen
- Kan hücrelerinde NO<sub>2</sub> maruziyetinde mRNA ekspresyonu 4 yaş (n=111) ve 16-yaşta (n=239).

# Prenatal NO<sub>2</sub> maruziyeti ile DNA metilasyonu ilişkili bulundu

3 CpG mitokondri ilişkili genlerde metilasyon

cg12283362 (*LONP1*),

cg24172570 (*HIBADH*),

cg08973675 (*SLC25A28*).

cg08973675 metilasyonu büyük çocuklarda devam ediyor.

# Prenatal NO2 maruziyeti ile kordon kanı oksidatif stres gen metilasyonu

Chr	Position (build 37)	CpG	Mapped gene	Gene group	Coef	SE	P-value	Direction
11	34460856	cg03728580	<i>CAT</i> <sup>FDR</sup>	Body	0.003	0.001	<b>0.00001</b>	++++
11	34461028	cg17034036	<i>CAT</i> <sup>FDR</sup>	Body	0.002	0.001	<b>0.0001</b>	++++
2	1482597	cg01385533	<i>TPO</i> <sup>FDR</sup>	Body	-0.003	0.001	<b>0.0004</b>	-?--
1	226023590	cg05935800	<i>EPHX1</i>	Body	-0.002	0.001	<b>0.002</b>	----
20	33539306	cg13607138	<i>GSS</i>	Body	-0.003	0.001	<b>0.003</b>	--?-
8	107642385	cg17526936	<i>OXRI</i>	Body	-0.002	0.001	<b>0.004</b>	--?-
2	1544120	cg19407717	<i>TPO</i>	Body	-0.002	0.001	<b>0.004</b>	----
2	1479523	cg13703866	<i>TPO</i>	Body	-0.001	0.000	0.005	----
11	34460336	cg07768201	<i>CAT</i>	TSS200	0.003	0.001	0.006	++++
1	226012507	cg03337430	<i>EPHX1</i>	TSS1500;5'UTR	0.001	0.000	0.006	+--+

NO2 maruziyeti antioksidan savunma yolu genlerinin metilasyonu ile ilişkili bulundu

# Hava Kirliliği

- Astım nedenidir
- DNA metilasyonu yaparak genlerin davranışını değiştirir



# Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma

Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C et al .

PLoS ONE 11(3): e0151705. doi:10.1371

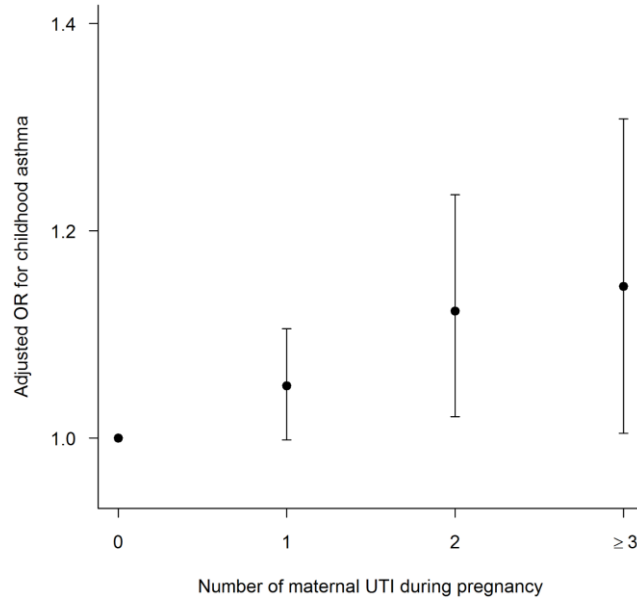
- Enfeksiyon- Mikrobiyom-Antibiyotik rolü

1995 – 2003 arası doğan çocuklar ve anneleri PRIMA kohortunda (Prevention of RSV: Impact on Morbidity and Asthma) cohort

# Hamilenin üriner enfeksiyonu

- 136,098 bebekten, % 13.29% u astım geliřtirdi.
- Prenatal her üriner enfeksiyon bebekte astım riskini % 20 arttırdı. (OR 1.20, 95%CI 1.18, 1.25).

Doz-cevap ilişkisi



**Fig 1. Adjusted odds ratio (AOR) for childhood asthma in relation to the number of maternal UTIs during pregnancy.** Infants of mothers who did not have a UTI during pregnancy served as the reference group.



# Antibiyotik

- İlk bir yılda en az bir antibiyotik almak astım için risk faktörü (OR 2.06, 95%CI 1.98, 2.15).
- Her antibiyotik kürü ek olarak riski % 21 arttırdı. (OR 1.21, 95%CI 1.20, 1.22).

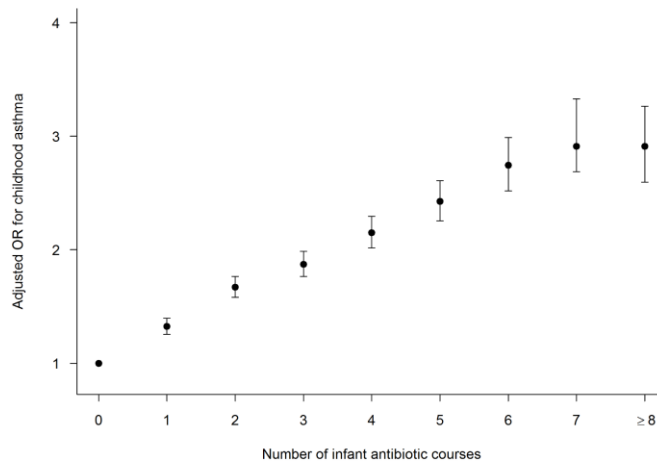
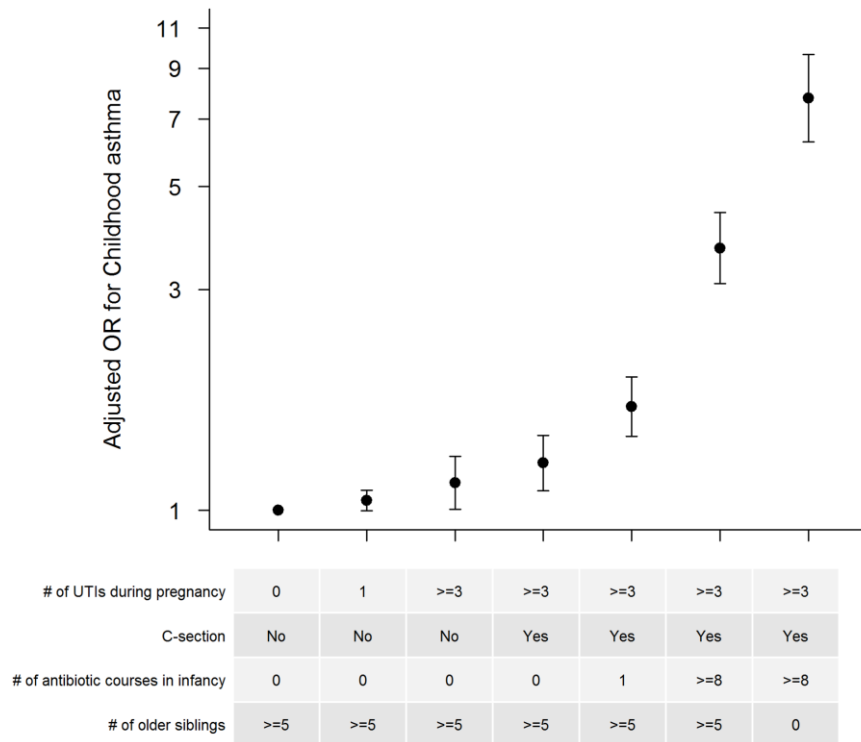


Fig 2. Adjusted odds ratio (AOR) for childhood asthma in relation to the number of antibiotic courses used during infancy. Infants who received no antibiotics during their first 12 months of life served as the reference group.

Annesi üriner enfeksiyon geçirmeyen, vajinal doğan, evde 5 kardeşi bulunan, bebeklikte antibiyotik kullanmayanların astım geliştirme riski daha düşük



# Sonuç

- Annenin antibiyotik kullanması
- Annenin üriner enfeksiyonu
- Doğum şekli
- Büyük kardeş sayısı
- Süt çocukluğunda antibiyotik kullanmak
- Çevresel maruziyetler

Kümülatif şekilde doz-cevap ilişkisi göstererek astım riskini arttırıyor.

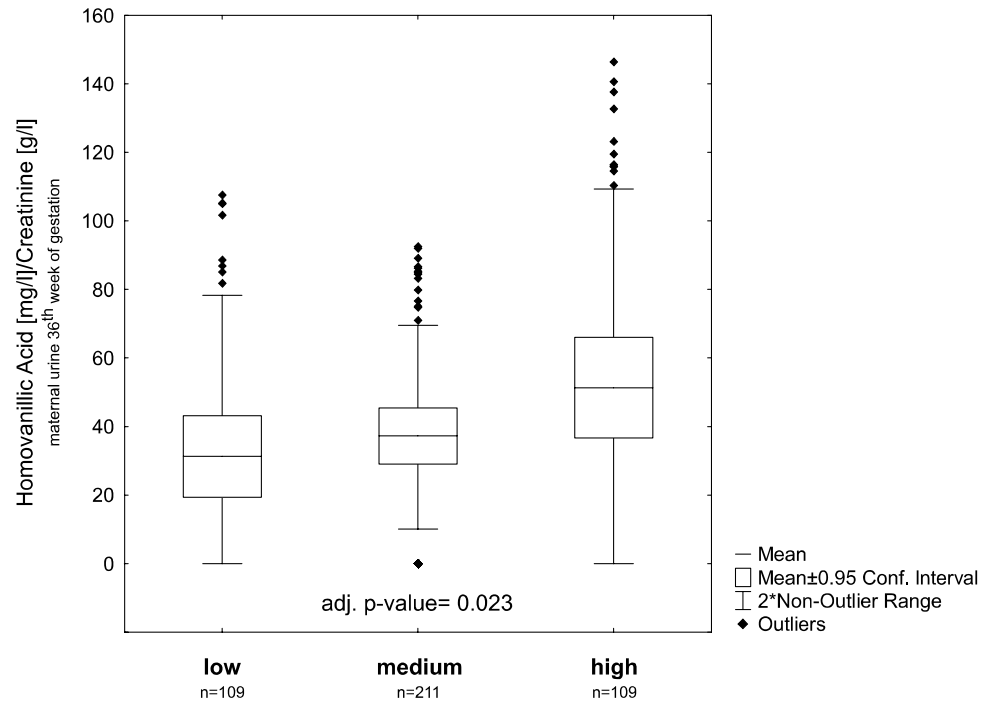
**Prenatal maternal stress and wheeze in children:  
novel insights into epigenetic regulation  
Saskia Trump, Matthias Bieg Scientific Reports 6:28616**

- Hamilelikte stres bebekte vizing, astım, hava yolu aşırı duyarlılığına neden olur.
- Maternal stres etkisini araştırmak üzere genomik bölgelerde metilasyon araştırması
- 443 anne-bebek araştırması

# LINA (Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborns Allergy risk) kohortu

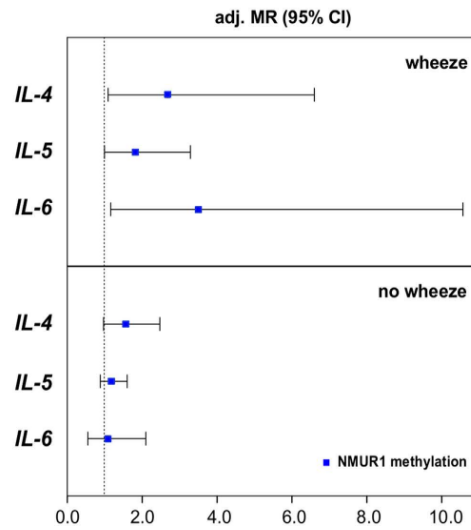
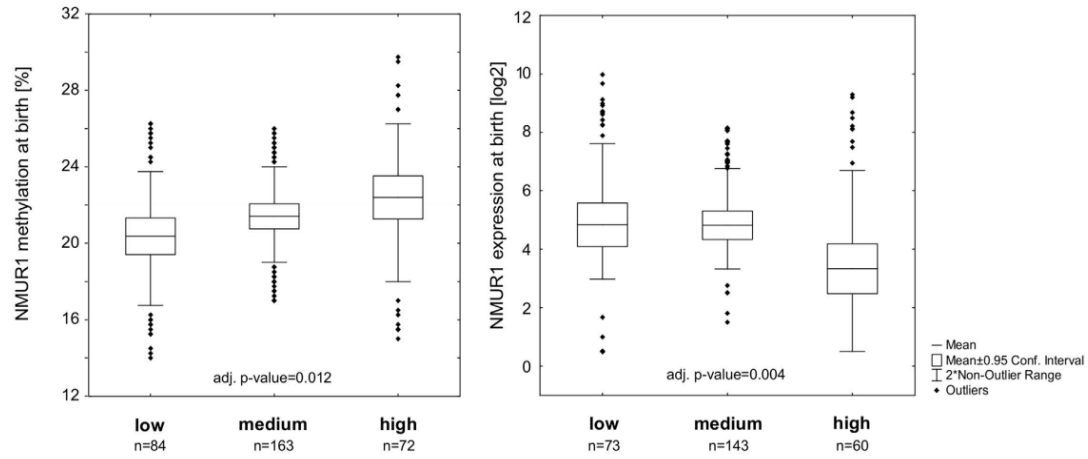
- Annelere algılanan stres anketi (PSQ)
- Skorlar persentillere ayrıldı. % 25 altı en düşük, % 75 üzeri en yüksek tanımlandı
- 36. haftada idrarda stres göstergesi homovalinik asit ölçüldü.
- 5 düşük stres, 5 yüksek stresli anne-bebek karşılaştırıldı
- 36. haftada kordon kanından bisülfid genom sekansına bakıldı

# Stres skorları ve homovalinik asit ölçümü



# Anne stresi ile 5 yaşına kadar vizing

Maternal stress <sup>#</sup>	% (n/N)	Persistent Wheeze	
		Raw OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Low	9.1% (10/110)	1.00	1.00
Medium	12.2% (27/221)	1.39 (0.65–3.00)	1.39 (0.61–3.15)
High	19.6% (22/112)	2.44 (1.09–5.46)	2.73 (1.13–6.55)





# Sonuç

- Yüksek maternal stres 5 yaşına kadar persistan vizing ile ilişkili bulundu.
- Hem annede hem çocukta DNA metilasyonu saptandı.