

## **Okul Öncesi Çocukta Astım – Perinatal Risk Faktörleri**

**Prof Dr Duygu Erge**

**Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Aydın**

Perinatal dönem hamileliğin 22. gestasyonel haftasının bitiminden doğum sonrası yedinci güne dek devam eden süreyi içermektedir. Perinatal dönemdeki pek çok olayın okul öncesi çocuklarda astım gelişimini etkileyebileceği bildirilmektedir. Hamilelikte annenin yaşadığı psikososyal stres, kullanılan ilaçlar, geçirilen enfeksiyonlar, annenin beslenmesi, annenin hava kirliliği ve sigaraya maruz kalması, çocuğun doğum haftası, doğum kilosu ve doğum şekli gibi pek çok faktör çocukta astım gelişimini etkileyebilmektedir.

Prenatal maternal stres ve çocukta atopik hastalıkların araştırıldığı bir metaanalizde 25 çalışma değerlendirilmiş ve bunların 21 tanesine göre annenin hamilelikte yaşadığı stresin çocukta astım ve hışiltıyı arttırdığı gösterilmiştir (1). Prenatal maternal stres ve çocukta astım gelişiminin değerlendirildiği 22 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise annenin hamilelikte strese maruziyetinin çocukta hışiltı riskini 1.34 kat, astım riskini 1.15 kat arttırdığı saptanmıştır. Özellikle annenin anksiyete ve depresyonunun ve üçüncü trimesterde yaşanan stresin hışiltı ve astım gelişiminde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (2).

Prenatal sigara maruziyeti ile astım ve hışiltı gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştıran 29 doğum kohortu ve 43 makaleyi alan bir metaanalizde hamilelikte sigara içmenin altı yaş altında hışiltı riskini %36 arttırdığı saptanmıştır (3). Annenin hamilelikte sigara içmesi ve çocuklarda astım gelişimini değerlendiren 79 prospektif çalışmanın katıldığı bir metaanaliz sonucuna göre annenin hamilelikte sigara içmesinin hem iki yaş ve altı çocuklarda, hem de üç-dört yaş arası çocuklarda astım gelişimini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (4). Prenatal ve postnatal sigara maruziyeti ve çocukta hışiltı gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen 15 Avrupa Doğum kohortunun katıldığı, 27933 anne ve çocuğun değerlendirildiği bir metaanalizde hem prenatal hem de postnatal sigara maruziyetinin iki yaşta hışiltı gelişimini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. Hem annenin hamilelikte aktif sigara içicisi olduğu ve hem de çocuğun postnatal sigaraya maruz kaldığı durumda hışiltı riski en fazla bulunmuştur (5). Beş Avrupa Doğum Kohort çalışmasından 10860 çocuğun alındığı bir çalışmada ise annenin hamilelikte sigara içmesinin özellikle erken transient astımı 1.79 kat arttırdığı, günde 10 taneden fazla içmesinin ise persistan astımı 1.66 kat arttırdığı gösterilmiştir (6).

Hamilelikte hava kirliliğine maruziyetin çocukta astım gelişimi üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalar da yürütülmüştür. Perinatal hava kirliliğine maruziyet ile altı yaş altı çocuklarda astım gelişimi 761.172 anne ve çocuğun dahil edildiği bir çalışma ile araştırılmıştır. İkinci trimesterde solunabilir partiküler maddeler PM 2,5 ve nitrojen dioksit maruziyeti olan annelerin çocuklarında ilk altı yaşta astım gelişimi sırası ile 1.07 ve 1.06 kat artmış olarak bulunmuştur (7). Hava kirliliğinin çocuklarda astım üzerine etkisinin cinsiyet, maruziyet dozu, zamanlama ile değişebileceği, psikososyal stresin bu etkiyi modifiye edebileceği bildirilmektedir. Hava kirliliği ve maternal stresin astım gelişimi üzerindeki etkisi 752 anne ve çocukta değerlendirilmiştir. Hamilelikte günlük ortama ait nitrik oksit maruziyeti ve maternal stres ölçülerek altı yaşta astım varlığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre 7-19 ve 33-40 gestasyonel haftada artmış nitrik oksit maruziyetinin özellikle anneleri yüksek prenatal stres yaşayan erkek çocuklarında astım riskini arttırdığı gösterilmiştir (8).

Hamilelikte antibiyotik kullanımı ve çocukta astım gelişimini değerlendiren 301 anne ve çocuğun katıldığı bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde kullanılan antibiyotiğin üçüncü yaşta astım riskini 3.3 kat arttırdığı gösterilmiştir (9). Hamilelikte antibiyotik kullanımı ile hışiltı-astım gelişim riskinin değerlendirildiği on çalışmanın alındığı bir metaanalizde özellikle üçüncü trimesterde daha fazla olmak üzere tüm trimesterlerde antibiyotik kullanımının hışiltı ve astım gelişimini arttırdığı saptanmıştır (10). Prenatal antibiyotik kullanımı ve çocukta hışiltı gelişimini araştıran 4421 anne ve çocuğun değerlendirildiği doğum kohort çalışmasında özellikle üçüncü trimesterde annenin antibiyotik kullanımının 18. ayda çocukta hışiltı riskini 1.12 kat, tekrarlayan hışiltı riskini 2.09 kat arttırdığı gösterilmiştir (11).

Hamilelikte annenin geçirdiği enfeksiyon ile çocukta astım gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren 299830 kişinin dahil edildiği 10 çalışmanın alındığı bir metaanalizde hamilelikte geçirilen maternal enfeksiyonun çocukta astım riskini 1.55 kat arttırdığı saptanmıştır (12). Yine 526 çocuğun doğumdan beş yaşa dek izlendiği bir çalışmada annenin hamilelikte tekrarlayan soğuk algınlığı atakları geçirmesinin çocukta beş yaşında astım riskini 2.31 kat arttırdığı gösterilmiştir (13).

Prenatal parasetamol kullanımı ile çocukta astım riskini değerlendiren 1.043.109 kişinin dahil edildiği, 13 çalışmanın alındığı bir metaanalizde, hamileliğin her üç trimesterinde de alınan parasetamolün çocukta astım riskini anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır (14). Hamilelikte parasetamol alan annelerin 2.5-7 yaşlarındaki çocuklarında hışiltı riskini değerlendiren altı çalışmanın katıldığı bir metaanalizde de hamilelikte parasetamol kullanımının çocuklarda hışiltı riskini %21 oranında arttırdığı gösterilmiştir (15).

Hamilelikte beslenme ve çocukta astım ve hışılı gelişiminin değerdendirildiğı bir metaanalizde 32 çalışma, 29 doğum kohortu alınmıştır. Hamilelikte Vitamin D, Vitamin E ve çinko alımının çocukluk çağında hışılı gelişimini azalttığı saptanmıştır. Vitamin A, vitamin C, folik asit, kalsiyum, bakır, magnezyum, selenyum, sebze, meyve, balık, et, süt ürünleri, yağ, şekerli ürünler, akdeniz tipi diyet ile astım ve hışılı gelişmesi arasında ilişki saptanmamıştır (16). İki metaanaliz sonucuna göre hamilelikte omega 3 kullanımı çocukta astım ve hışılı gelişimini azaltmamaktadır (17,18). Bisgaard ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise 24. gestasyonel haftadan itibaren 695 hamileye yüksek doz omega 3 yağ asidi (2.4g/gün) veya plasebo verilmiş, yüksek doz omega 3 alan grupta üçüncü yaşta persistan hışılı veya astım riskinde %30.7'lik anlamlı bir azalma saptanmıştır (19). Kord kanı veya maternal kandan alınan vitamin D düzeyi ile çocukta astım ve hışılı ilişkisinin araştırıldığı 16 doğum kohortunun alındığı bir metaanalizde intrauterin dönemdeki artmış D vitamini maruziyetinin çocukta astım riskini azalttığı gösterilmiştir (20). Hamilelikte vitaminlerin alımı ile çocukta tekrarlayan hışılı gelişimi arasındaki ilişkiyi değerdendiren beş randomize kontrollü çalışma ve 2456 çocuğun dahil edildiğı bir metaanalizde ise hamilelikte Vitamin D alımının çocukta tekrarlayan hışılı riskini azalttığı, diğer vitaminlerin ise bir faydalarının olmadığı belirtilmiştir (21).

Preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğumun astım gelişimine etkisi de araştırılmıştır. Otuz bir doğum kohort çalışmasının katıldığı 147.252 çocuğun dahil edildiğı bir metaanalizde preterm doğumun okul öncesi hışılıyı anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (22). Yirmi dört doğum kohort çalışmasındaki 24.938 çocuğun alındığı bir metanalizde doğum haftası ve kilosu ile çocukta astım gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre preterm doğumun çocukta astım riskini 1.34 kat, düşük doğum ağırlığının ise 1.32 kat arttırdığı saptanmıştır (23). Yirmi altı çalışma ve 1.500.916 çocuğun alındığı bir metaanalizde preterm doğumun vizingle giden hastalıkları 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle 32 haftanın altında doğanlarda riskin üç kat arttığı saptanmıştır (24).

Doğum yöntemi ve 5-9 yaştaki astım ilişkisinin araştırıldığı dokuz Avrupa Doğum Kohortuna katılan 67613 ocuk alındığında elektif sezeryanın özellikte term çocuklarda astım riskini anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır (25). Sezeryanla doğumun astım üzerindeki etkisini değerdendiren 23 çalışmanın katıldığı bir metaanalizde de sezeryanla doğumun çocuklarda astımı %20 oranında arttığı belirtilmiştir (26).

## **Kaynaklar:**

1. Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schlünssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy*. 2016;71(1):15-26.
2. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(4):403-414.
3. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):353-62.
4. 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(4):735-44.
5. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):115-24.
6. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis - a MeDALL Project. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):047005.
7. Lavigne É, Bélair MA, Rodriguez Duque D, et al. Effect modification of perinatal exposure to air pollution and childhood asthma incidence. *Eur Respir J*. 2018;51:1701884.
8. Bose S, Chiu YM, Hsu HL, et al. Prenatal Nitrate Exposure and Childhood Asthma. Influence of Maternal Prenatal Stress and Fetal Sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1396-1403.
9. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(3):203-7.
10. Zhao D, Su H, Cheng J, Wang X, Xie M, Li K, Wen L, Yang H. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):756-64.
11. Popovic M, Rusconi F, Zugna D, et al. Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy: a birth cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(3):810-7.

12. Zhu T, Zhang L, Qu Y, Mu D. Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4671.
13. Illi S, Weber J, Zutavern A, et al. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):132-139.
14. Fan G, Wang B, Liu C, Li D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(6):528-533.
15. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011 Apr;41(4):482-9.
16. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015 ;70(12):1588-604.
17. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):128-43
18. Gunaratne AW1, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 22;(7):CD010085.
19. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2530-9.
20. Feng H, Xun P, Pike K, et al. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1508-1517.
21. Vahdaninia M, Mackenzie H, Helps S, Dean T. Prenatal Intake of Vitamins and Allergic Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):771-778.
22. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1317-29.

23. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1026-1035.
24. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001596.
25. Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, et al. Mode of Delivery and Asthma at School Age in 9 European Birth Cohorts. *Am J Epidemiol*. 2017;185(6):465-473.
26. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-33.