
Mesleki Astım

Ferda ÖNER*, Numan NUMANOĞLU*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

İş yeri ortamı çalışanlarda solunum sistemi problemlerine yol açabilecek pek çok maddenin bulunduğu bir ortamdır. Bu ortam içerisinde mesleki astım, mesleki akciğer hastalıkları içinde en sık görülenidir. Bu makalede mesleki astımın epidemiyolojisi, mesleki astım için predispozan faktörler, mesleki astıma yol açan ajanların bazıları ve tanı yöntemleri irdelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Mesleki astım, tanı.

SUMMARY

Occupational Asthma

In the work places the worker may be exposed to environmental materials and substances that in some cases trigger respiratory problems. In this ambience, asthma is a common occupational problem that far exceeds other causes of occupational pulmonary disease. The epidemiology and the predisposing factors of occupational asthma, some of agents that causes occupational asthma, and the diagnosis of the disease will be reviewed in this brief discussion.

Key Words: Occupational asthma, diagnosis.

Mesleki astım, ilk kez 1713 yılında Rammazzini tarafından "DeMorbis Atrificum (işçilerin hastalıkları)" adlı kitapta çiftçilerde ve fırıncılarda tanımlanmıştır (1-5). Bu uzun öyküye rağmen iş yeri ve astım ilişkisi ciddi anlamda ancak 1960'lı yıllarda incelenmiştir. Bu hastalığın mesleki hastalıklar kategorisine girmesi ise ancak 1990'lı yıllarda olmuştur (1,2).

TANIM

Astımın kendisinde olduğu gibi mesleki astımda da bir tanım kargaşası yaşanmaktadır. Hastalığın

epidemiyolojik, klinik ve medikolegal ihtiyaçları karşılayacak şekilde tanımlanması gerekir (6).

Brooks, Newman-Taylor, Bernstein mesleki astımı, "iş yerinde çalışanın direkt olarak uyarıcı maddeye maruziyeti sonucunda ortaya çıkan, sıklıkla reversibl hava yolu darlığı" olarak tanımlarlar (1,5,7,8). Bu tanım günümüzde mesleki astım olarak kabul edilmeyen birçok durumu da kapsadığından, İngiltere'de "Industrial Injuries Advisory Council" mesleki astım tanımına latent periyod varlığını da ekleyerek, mesleki astımı;

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ferda ÖNER, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Cebeci, ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: onerferda@hotmail.com

“iş yerinde sensitize edici ajana belli bir süre maruziyetten sonra ortaya çıkan astım” olarak tanımlanmıştır (1).

Sensitizasyon süresinin varlığını ön planda tutan tanımlamalar ise latent periyodun olmadığı ve nonallerjik faktörlerin ön planda olduğu mesleki astımın tanımlanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, mesleki astım immünolojik ve nonimmünolojik olmak üzere iki grupta incelenmelidir (1,5).

İmmünolojik mesleki astımı iş yerinde maruz kalan maddeye karşı sensitizasyon periyodunun ve iş yeri ile ilişkili şekilde reversibl hava yolu darlığının olduğu, spesifik ve nonspesifik hava yolu hiperreaktivitesi ile seyreden gruptur (1,5). Nonimmünolojik mesleki astım ise iş yerinde ciddi iritan maruziyetine bağlı oluşur, latent periyod gerektirmez ve devamlı nonspesifik hava yolu hiperreaktivitesi varlığı ile tanımlanır. İki durumun birbirinden ayırımını sağlayan anahtar kelimeler latent dönem ve spesifik hava yolu reaktivitesidir (1,5).

Mesleki astımı bu şekilde iki gruba ayırmak tanımlamadaki tüm sorunları çözmemiştir. Halen mesleki astımla karışan ve tam olarak nasıl sınıflanacağı tartışmalı hastalıklar vardır. Örneğin; Bernstein ve Chan-Yeung reaktif hava yolu disfonksiyon sendromu (RADS)’nda sensitizasyon için latent periyodun olmaması ve bu şahısların suçlanan maddeye sensitivitesinin tespit edilememesi nedeni ile RADS’yi mesleki astım grubuna almamaktadır (1,7-9). Bazı yayınlarda ise RADS mesleki astımın bir alt grubu olarak ele alınır (6). Fakat akılda tutulması gereken nokta şudur; RADS’de maruziyet akut, yüksek konsantrasyonda ve bir defalıktır, fakat mesleki astımda maruziyet daha uzun süreli ve konsantrasyonu daha düşüktür (1).

Pamuk tozu maruziyeti (bisinozis) ve hububat tozu maruziyeti reversibl hava yolu darlığının varlığı nedeniyle mesleki astım ile karışabilir. Ancak günümüzde bu iki durum nonspesifik hava yolu hiperreaktivitesi ile seyretmemesi ve bu işlerde çalışan insanların büyük çoğunluğunda benzer yakınmaların varlığı nedeniyle mesleki astım olarak kabul edilmemektedir, mesleki hava yolu bozukluğu veya astım benzeri sendrom olarak adlandırılmaktadır (1).

Diğer bir zorluk da daha önce astımı olan hastalarda yaşanmaktadır. Bronş hiperreaktivitesi olan şahısların iş yerinde bulunan kimyasal, fiziksel, farmakolojik ajanları normal popülasyona göre daha az tolere etmeleri normaldir. Bu, mesleki astımdan çok daha önce var olan durumun akut alevlenmesi olarak düşünülmelidir. Fakat bu hastaların, yeni allerjenlerle karşılaştıklarında bu allerjene karşı sensitize olmaları da mümkündür. Yani daha öncesinde astım tanısı almış olmak, mesleki astım tanısını ekarte etmez (1,5,7).

EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde mesleki astım, meslek hastalıkları içerisinde en sık rastlanılardan biridir (1,3,5-7,9-11). Son 10 yılda pnömokonyozların sayısı azalırken, mesleki astım hastalarının sayısı artmaktadır (1,6,7,9,10).

Bir ülkedeki mesleki astım prevalansı; endüstri tipi, sensitize edici maddelere maruz kalan insan sayısı, maruziyet miktarı ve ırksal duyarlılık gibi birçok faktöre bağlıdır (1,8,12). Buna dayanarak insidans ve prevalans, risk altındaki kişi sayısı göz önüne alınarak hesaplanmalıdır. Fakat her madde için hastalık oluşturacak maruziyet miktarı bilinmediğinden risk altında bulunan toplumu tanımlamak kolay değildir. Genelde düzenli olarak bir maddeye maruz kalan kişiler bu gruba dahil edilmiştir (12).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere’de bütün astım hastalarının %2’sini mesleki astım hastalarının oluşturduğunu, Japonya’da ise yetişkinlerdeki astımın %15’inin mesleğe bağlı olduğu düşünülmektedir (1,8,9).

İngiltere’de 1989 yılında kurulan “Surveillance for Work-Related and Occupational Respiratory Diseases (SWORD)” adlı kuruluşun verilerine göre, mesleğe bağlı olduğu bildirilen akciğer hastalıklarının %26’sını mesleki astım oluşturmaktadır (5).

Ülkemizde de mesleki astım çalışmalarına 1990’lı yıllardan sonra hız verilmiştir. Ülkemizde yapılan mesleki astım araştırmalarının sonuçları Tablo 1’de özetlenmiştir (13).

Tablo 1. Ülkemizde yapılan mesleki astım araştırmaları.

Araştırma grubu	n	Astım prevalansı (%)	Kaynak
Bayan kuaförü	184	13.6	Akpınar M
Afyon alkaloidleri fabrikası	43	11.6	Ardıç S
Oto ve mobilya boyacıları	312	9.6	Uçgun I
Bayan kuaförü	151	6.0	Fişekçi F
Fırın işçileri	158	5.7	Kılıçaslan Z
Mobilyacı ve marangoz	163	2.5	Erdoğan S
Halicilik öğrencileri	143	0.7	Görgüner M
Yün halı fabrikası işçileri	197	0.5	Güven K

MEDİKOLEGAL SORUNLAR

Mesleki astım tanısı birçok insanın mesleğini değiştirmesine veya işini kaybetmesine neden olacağından, tanı dikkatli olarak konulmalıdır. Hastalığın genç ve aktif popülasyonu etkiliyor olması önemlidir.

Ameille ve arkadaşlarının mesleki astıma bağlı iş gücü kaybı ve değiştirme sıklığını araştırdıkları bir çalışmada, oldukça çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir. İkiyüzdokuz mesleki astım hastasının dört yıllık takibi sonucunda, işçilerin %44'ünün iş yerlerinden ayrıldığı, aynı iş yerinde çalışmaya devam edenlerin ise ancak %10'unun aynı işte çalıştığı ortaya çıkmıştır. Hastaların %25'i işsiz, %3'ü emekli olmuştur. Tüm grubun %46'sı maaşlarında azalma olduğunu belirtmektedir (11).

Hastaların bir kısmında iş bırakıldıktan sonra yakınmalar kaybolurken, bir grupta ise maruziyet süresine bağlı olarak irreversibl hal alma olasılığının varlığı ve yakınmaların iş bırakıldıktan sonra da devam ettiği gösterilmiştir (6,12,14-16).

Örneğin; Lemiere ve arkadaşları bir çalışmada, 15 mesleki astımlı hastayı ele almışlardır. Bu kişiler en az iki yıldır suçlanan ajandan uzak çalışmaktadır. Bu 15 olguya tekrar spesifik provokasyon yapıldığında, 11 olgunun provokasyonu pozitif bulunmuştur. Spesifik provokasyonu negatif çıkan dört olgudan üçünde spesifik provokasyon sonrası yapılan nonspesifik provokasyon testi; bazal nonspesifik provokasyon testine göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur ve bu olgularda da sensitizasyonun devam ettiğine karar verilmiştir. Yani 15 olgudan ancak birinde sensitizasyon tamamen ortadan kalkmıştır (17).

Tablo 2'de yakınmaların irreversibl hal alma yüzdeleri ile ilgili yapılan değişik çalışmaların sonuçları özetlenmiştir.

Bu problemin yanı sıra mesleki astım ölümcül olabilmektedir. Toluen diizosiyanata (TDI), difenilmetan izosiyanata (MDI) ve fırıncı astımına bağlı status astmatikus sonucu kaybedilen olgular bildirilmiştir (18-20).

Tablo 2. Seçilmiş çalışmalarda kalıcı yakınma yüzdeleri.

Kaynak	Ajan	n	Takip (yıl)	Kalıcı semptomlar
Paggiaro et al, 1990	İzosiyanat	12	> 2	67
Losewicz et al, 1987	İzosiyanat	50	> 4	82
Chan-Yeung et al, 1987	Kırmızı sedir	75	1-9	49
Burge et al, 1982	"Colophony"	20	1-4	90
Venables et al, 1987	Tetrakolorofitalik anhidrat	7	4-5	100
Hudson et al, 1985	Yengeç (snow crab)	31	4-6	100

PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Aynı ortamda çalışılan kişilerin bazılarında görü- lüp, bazılarında görülmemesi, akla predispozan faktörlerin varlığını getirmektedir. Daha önceden astım varlığı, sigara içimi, atopi mesleki astım için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (8,9,12).

Atopi normal popülasyonda %20 oranında görü- lür. Mesleki astımın bazı tipleri ile özellikle yük- sek moleküler ağırlıklı ajanlarla oluşan mesleki astımla, atopi arasında ilişki vardır. Fakat atopi olmaması mesleki astımı ekarte ettirmezken, atopi olması da astım tanısı koymak için yeterli değildir. Ayrıca, atopi ile ilişkisi gösterilen mes- leki astım grubunda dahi atopi çok yüksek oran- da bulunmaz (9,12).

Sigara içimi ile mesleki astım arasında ilişkiler bildirilmiştir (9,12). Sigara içiminin dolaşımdaki IgE düzeyini arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (9,21). Mekanizmanın sigaranın bronş mukozası üzerine irrite edici etkisi ile inhale edilen allerjen-

lerin submukozal immünkompetan hücrelerle olan etkileşimini arttırması olduğu düşünülme- ktedir (21).

Hem düşük molekül ağırlıklı hem de yüksek mo- lekül ağırlıklı ajanlarla oluşan mesleki astımda; HLA Class II alelleri ilke astıma duyarlılık veya direnç arasında ilişkiler tespit edilmiştir. Kırmızı sedir ağacına bağlı mesleki astım ile DQB1*0302, latekse bağlı astım ile HLADR1 ve DR4 ve izosiyanaata bağlı astım ile DQB1*1503 ve DQB1*1501 alelleri arasında ilişki olabilece- ğinden bahsedilmektedir (22).

NEDENLER

Her ne kadar mesleki astım için 200'den fazla ajan bildirilmişse de bunların ancak birkaç tane- si ciddi olarak incelenmiştir (1,5,9). Ajanlardan en çok çalışılanları Tablo 3'te özetlenmiştir (9).

Ajanlar yüksek moleküler ağırlıklı (> 1000 dal- ton) ve düşük moleküler ağırlıklı olanlar olarak sınıflanabilir (1,5,9,10).

Tablo 3. En sık mesleki astıma yol açan ajanlar.

Mesleki astıma yol açan ajanlar

Hayvansal ürünler	"Arachnids" (ev tozu akarları) Laboratuvar hayvanları Deniz ürünleri (yengeç, karides)
Bitkisel ürünler	Soya fasulyesi "Colophony" Un Odun tozları
Mikrobiyal ajanlar	Basillus subtilis enzimleri
Farmakolojik ajanlar	Simetidin Sefalosporinler Metildopa Pankreas ekstreleri Penisilinler
Kimyasal ajanlar	Asit anhidridler Alüminyum Diizosiyanatlar Nikel Persülfatlar Platin tozları

Yüksek molekül ağırlıklı ajanların birçoğunu proteinler, polisakkaridler ve hayvansal, bitkisel, bakteriyel orjinli peptidler oluşturur (1,5,9,10). Bu maddeler kompleks allerjenlerdir ve sıklıkla IgE bağımlı sensitizasyona neden olurlar. Maruziyet derecesine bağlı olarak, bu ürünler ile temasta yüksek oranda astım oluşur. Atopi predispozan faktördür, fakat her zaman bulunmaz. Etkin madde ile yapılan cilt testleri pozitif olabilir ve serolojik olarak IgE tespit edilebilir (1,5,9,10). Karakteristik olarak yüksek molekül ağırlıklı ajanlarla erken veya dual yanıt oluşur (1,5).

İzosiyanat, ağaç tozları, boyalar, anhidridler, kimyasallar ve metaller düşük molekül ağırlıklı ajanları oluşturur (1,5,9). Düşük molekül ağırlıklı ajanlara maruziyette astım prevalansı düşüktür. Atopi predispozan faktör değildir. Bu ajanların yapısı çok küçük olduğundan, kendi başlarına allerjen özelliği taşımazlar. Proteinlerle birleşerek allerjen özellik kazanırlar ve immünojen mekanizmaları tetiklerler (1). Düşük molekül ağırlıklı moleküllerle oluşan mesleki astımda IgE bağımlı yanıt genellikle tespit edilmez (1,9). Cilt testleri faydalı değildir ve spesifik IgE semptomatik olguların ancak küçük bir kısmında tespit edilir (1,9). Düşük molekül ağırlıklı ajanlarla oluşan mesleki astım mekanizmasını açıklamak kolay değildir. Patogenezde sıklıkla IgE'den bağımsız alternatif mekanizmaların bulunduğu düşünülmektedir (1,5,9). Ancak bazı düşük molekül ağırlıklı ajanlarla IgE bağımlı mekanizma ile mesleki astım oluştuğu gösterilmiştir. Asit anhidridler bunlara örnektir. Asit anhidrid ve protein konjugatlara karşı, spesifik IgE tespit edilmiştir. Yine izosiyanatlarında benzer şekilde IgE veya IgG oluşturan haptentik yapıları mevcuttur (5). Düşük molekül ağırlıklı ajanlarla daha çok izole geç reaksiyon görülür (1,5).

BAZI ÖZEL ALLERJENLER

Ağaç Tozları

Birçok ağaç tozu mesleki astıma neden olabilir. En iyi çalışılmış olanı kırmızı sedirdir (thuja plicata). Allerjenin "plicatic" asit olduğu düşünülmektedir (1,9,23). Bu iş grubunda çalışanların %4.1-13.5'inde mesleki astım gelişir. Kuzey Batı Pasifik'te bu ajana maruziyetin fazla olması

nedeni ile prevalans daha yüksektir. Örneğin; Kolombiya'da, mesleki astım olgularının %70'inden kırmızı sedir ağacı sorumludur (23).

Diğer düşük molekül ağırlıklı ajanlarla oluşan astımdaki gibi, etkilenenlerin birçoğu atopik değildir (1,23). Yine benzer şekilde sigara içimi ile prevalans arasında ilişki bulunmamıştır (23).

Patogenezde immünojenik ve nonimmünojenik mekanizmaların her ikisi de önemlidir. Kırmızı sedir ekstraktlarının akciğer dokusundan, direkt histamin salınımına neden olduğu gösterilmiştir. "Plicatic" asit serum albumini ile birleşerek allerjen özelliği kazanabilir. Semptomatik işçilerin %20-40'ında spesifik IgE bulunmuştur (1,23).

"Plicatic" asit ve ağaç tozları ile yapılan cilt testleri faydalı değildir (23).

Diğer ağaç tozları ile ilişkilendirilen mesleki astım hastaları olgu sunumları şeklindedir. Örneğin; Jean-Luc Malo ve arkadaşları meşe tozu ile oluşan üç mesleki astım hastası bildirmişlerdir (24).

"Colophony"

"Colophony" majör içeriği "abeteic", "dihydroabeitic" ve "primaric" asit olan çam ağacı reçinesidir. "Colophony"ye bağlı mesleki astım, elektronik endüstrisinde çalışan lehim işçilerinde görülür. Maruziyetin derecesine göre bu işçilerde prevalans %4-21 arasında değişir (1,9).

İlk kez 1976 yılında Fawcett ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Fakat bugüne kadar, mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (1,25). Cilt testlerinde ve in vitro çalışmalarda immünojenik sensitizasyonu açıklayacak deliller yoktur. Ancak diğer bazı düşük molekül ağırlıklı ajanlarda görüldüğü gibi, immünojenik mekanizmaların olaya katkısı olduğu düşünülmektedir (1,2).

Diizosiyanatlar

Diizosiyanatlar; poliüretan, yapıştırıcı ve plastik sanayisinde kullanılmaktadır. TDI, heksametilen diizosiyanat (HDI), difenilmetan diizosiyanat (NDI) astıma yol açabilir. İçlerinde en iyi TDI incelenmiştir (1,5,9,26). Astım oluşma sıklığı %5-10 arasındadır (1,5,9).

Düşük molekül ağırlıklı bir ajan olmasına rağmen izosiyanata bağlı mesleki astımda immünojenik ve

nonimmünolojik mekanizmaların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Latent periyodun varlığı, yapılan bronş biyopsilerinde eozinofil ve T-hücre aktivasyonunun olması, hem erken hem de geç yanıtın görülmesi immünolojik mekanizmaların da işin içinde olduğunu düşündürür (26). Hastaların büyük çoğunluğu nonatopiktir ve ne yazık ki çok az bir kısmında IgE yanıtı ortaya çıkar (1,26). Butcher ve arkadaşları, TDI astımlı hastaların ancak %15-18'inde spesifik IgE tespit edebilmişlerdir (1). Ayrıca, spesifik IgE tespit edilmesi spesifik olmakla birlikte yeterince sensitif değildir. Benzer şekilde bu olgularda IgG de tespit edilebilir, ancak izosiyanata bağlı astım için sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (26).

İzosiyanat maruziyetine bağlı birkaç kişide klinik olarak hipersensitivite pnömonisini andırır şekilde antijenlere karşı oluşan serum presipite edici antikorlar ve pulmoner infiltrata rastlanmıştır (5).

Metalik Tozlar

Nikel, krom, platin gibi ağır metal tozlarına maruz kalan hastalarda da astım bilinmektedir. Bu üç metal için allerjik sensitizasyon ve IgE bağımlı allerjik reaksiyon söz konusudur (1). Deri testlerinde ve in vitro RAST'la heksakloroplatin-protein konjugatlarına karşı IgE'lerin tespit edilmesi immünolojik mekanizmaları destekler (1,27). Ayrıca, platin tozları ile başarılı hiposensitizasyon yapılmış olguların bulunması da immünolojik mekanizmaları desteklemektedir (1).

En çok platin tozları ile oluşan mesleki astım çalışılmıştır. Sensitizasyon 17 gün gibi kısa bir sürede oluşabilir ve çalışanların %75'inde astım gelişir (9).

Krom, kontakt dermatite en sık neden sanayi allerjenidir. İlk kez 1869 yılında krom ile astım bildirilmiştir. 1930'lu yıllardan itibaren kroma bağlı astım olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bright ve arkadaşları da kroma bağlı olduğu spesifik provokasyon testi ile kanıtlanmış, yedi mesleki astım olgusu bildirmişlerdir. Bu çalışmada atopi ile kroma karşı cilt testi pozitifliği arasında ilişki bulunmamıştır. Bütün olguların sigara içiyor olması, sigaranın bir predispozan olduğunu düşündürmektedir (21).

Platin, nikel ve krom en çok çalışılan metaller olmakla birlikte, çinko ile oluşan mesleki astım da

bildirilmiştir (27). Weir ve arkadaşlarının çinkoya bağlı olduğunu düşündükleri iki olguda, spesifik provokasyonla bu tanıları destekleyemezken, Malo ve arkadaşlarının bildirdikleri olguda ise spesifik provokasyon pozitif bulunmuştur (27).

Fırıncı Astımı

Fırıncılarda astım olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. İlk kez 1713 yılında Rammazzini tarafından tanımlanmıştır. Prevalansı değişik çalışmalarda %10-30 olarak bildirilmiştir (28).

Unun kendisi, depo akarları, kullanılan enzimler ve enzimler içinde de özellikle amilaz en çok suçlanan allerjenlerdir (5,9,28,29).

Yukarıda belirtilen allerjenlerin yanı sıra Lavaud ve arkadaşları, fırıncılıkta kullanılan soya fasulyesi lesitininin de astıma yol açabildiğini göstermişlerdir (28).

Lateks

Lateks (cis-1'4-polyisoprene), kauçuk ağacının sütünden elde edilir ve günümüzde yapıştırıcıdan eldivene kadar pek çok kullanım alanı vardır.

Latekse bağlı allerjik olaylar ilk kez Stern tarafından 1927'li yıllarda tanımlanmıştır, fakat 1980'li yıllarda tıbbi eldivenlerin kullanımının artması ile hızla yaygınlaşmıştır. Latekse bağlı mesleki astım birçok çalışmada bildirilmiştir (30-32). Yakınma oluşumu farklı serilerde %2-17 arasında bildirilmektedir (30-32).

Latekse bağlı reaksiyonların IgE bağımlı mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir. Lateks allerjenleri ile yapılan cilt testlerinin sensitivitesinin %90, spesifitesinin ise %100 olduğu düşünülmektedir. Spesifik IgE'lerin tespit edilme yüzdesi RAST testi ile %14-87 arasında değişmektedir. Kontakt dermatit en sık görülen yakınmayken, konjunktivit anjiyoödem, astım ve anafilaksi dehi bildirilmiştir (30).

TANI

Mesleki astım tanısı basamak yöntemi ile konulur. İlk olarak değişken hava yolu obstrüksiyonunun, ikinci olarak etken madde maruziyetinin ve daha sonra bunlar arasındaki ilişkinin gösterilmesi gerekir.

“United States National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)” mesleki astım

tanısı için iki majör, dört minör kriter belirlemiştir (12). Bu kriterler Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tanı konulurken bir algoritma izlenmesi, tanının konulmasını kolaylaştıracak ve tanı yöntemini standardize edecektir (Şekil 1) (7,10,33).

Öykü ve Fizik Muayene

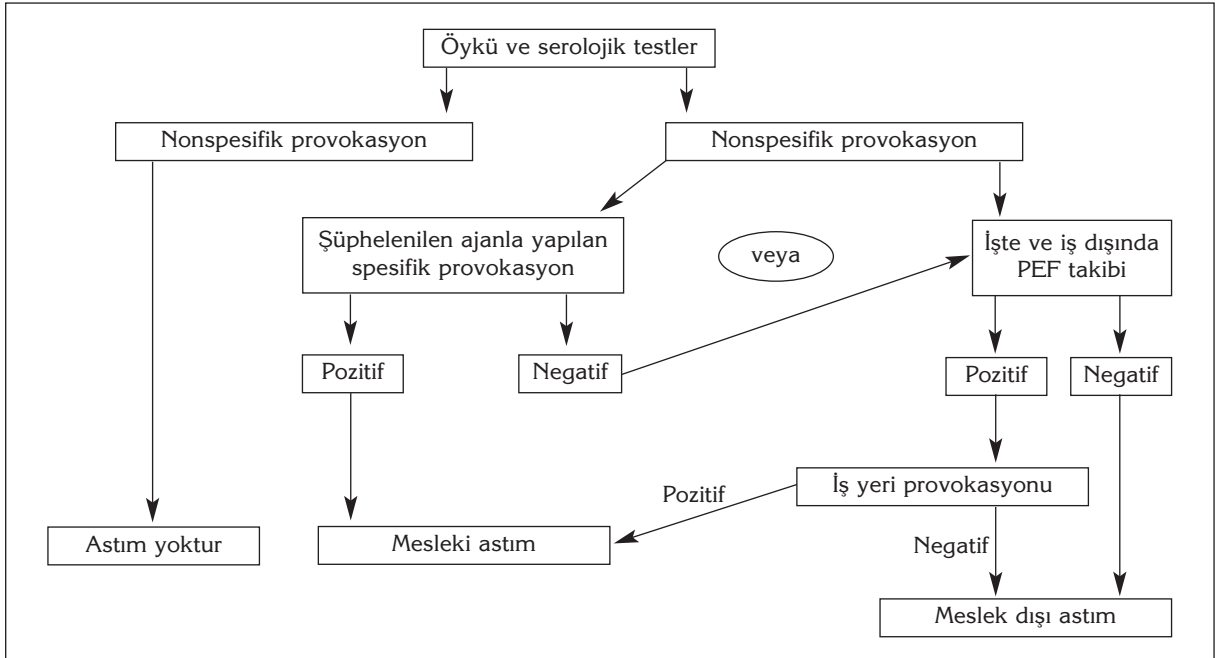
Mesleki astım tanısında en önemli nokta öyküdür. Mesleki astım hastalarında öksürük, hırıltı hışırtı hissi, dispne gibi astım için tipik yakınmalar bulunur. Öksürük ilk yakınma olabilir. Balgam sıklıkla öksürüğe eşlik eder ve bu hastalar birçok defalar kronik veya akut bronşit olarak tanı alırlar (1,5,8,9).

İş yeri ile ilişkili olarak rinit, konjunktivit, deri döküntüsü, özellikle yüksek molekül ağırlıklı ajanlara maruz kalanlarda olabilir (5,7,9). Bu nedenle bu yakınmaların da sorgulanması önemlidir. Chan-Yeung ve arkadaşları sedir ağacına bağlı ortaya çıkan rinitin mesleki astım gelişmesinde predispozan olduğunu göstermişlerdir (7).

Klasik mesleki astım öyküsünde beklenen, iş yerinde yakınmaların ortaya çıkması, işten uzaklaşınca ve hafta sonunda yakınmaların azalmasıdır. Fakat her zaman yakınmalar ve iş yeri ilişkisi net olarak tespit edilemeyebilir. Bazı durumlarda yakınmalar gece veya mesai saati sonrasında ortaya çıkar. Bunun nedeninin geç reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir (1,7,9).

Tablo 4. NIOSH kriterlerine göre mesleki astım tanımı.

- Klinisyen tarafından astım tanısı konulması
- Astım yakınmalarının iş yeri ile ilişkili olması
- Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması
 - Mesleki astıma yol açtığı bilinen bir ajanla iş yerinde temas öyküsü
 - İş yerinde FEV₁'de veya PEF'te anlamlı düşüş olması
 - İş yerinde uygulanan nonspesifik provokasyonda anlamlı farklılık olması
 - İş yerinde maruz kalınan bir ajanla pozitif provokasyon testi



Şekil 1. Mesleki astım tanısında algoritma.

Bu yüzden yakınmaların iş yerinde olup olmasına göre karar vermek bazı astım hastalarının atlanmasına neden olabilir. Burge ve arkadaşları, sorgulamanın “Şikayetleriniz iş yerinde mi ortaya çıkıyor” yerine “Şikayetleriniz tatil günlerinde azalıyor mu” şeklinde yapılmasının gerektiğini vurgulamaktadırlar (1).

Öyküde yakınmaların ne zaman başladığı sorgulanmalıdır. İşe ilk başlama süresi ile yakınmaların başlama süresi arasındaki ilişki latent periyod olarak adlandırılır. Bu süre haftalar veya yıllar olabilir. Örneğin; laboratuvar hayvanları ve platin tozları gibi potent sensitize edicilerle sensitizasyon aylar içinde ortaya çıkarken, izosiyanat için bu süre iki yıl, “colophony” için dört yıl ve bazı ajanlar için çok daha uzun olabilir. Latent periyod daha çok IgE ilişkili mekanizmalarla ortaya çıkan astımda mevcuttur (1,5,7,9).

Öyküde mesleki astıma yol açtığı bilinen bir ajanla maruziyet klinisyeni mesleki astım tanısına yaklaştırabilir. İş yerinde maruz kalınan ajanların listesi yapıp bunların içinde, bilinen mesleki astım yapıcı ajanın olup olmadığının araştırılması yararlıdır. Yalnız daha önceden bilinmeyen bir ajana bağlı mesleki astım oluşabileceği ya da astımın hobilere bağlı olarak ortaya çıkabileceği de akılda tutulmalıdır (5).

Daha öncesinde astım öyküsü olması, mesleki astımı ekarte ettirmez. İş ortamında yakınmaların artması veya medikasyon ihtiyacının artması mesleki astım lehinedir (1,5,7,8).

Öyküde risk faktörlerinin de incelenmesi önemlidir. Sigara içimi, ailede atopi öyküsü özellikle sorgulanmalıdır.

Öykü tanı koymakta oldukça önemli olmakla birlikte, mesleki astım tanısı koymak için yeterli değildir. Anketler sensitiv olmasına rağmen spesifik değildir (6,7,10). Malo ve arkadaşlarının mesleki astım olduğu düşünülen 162 olguda yaptıkları çalışmada, öykünün pozitif prediktif değeri %63 olarak tespit edilmiştir. Yani hastaların 1/3’ünde objektif testlerde mesleki astım tespit edilmezken, anket mesleki astım ile uyumlu görünmektedir. Negatif prediktif değer ise %83 olarak tespit edilmiştir (34).

İmmünolojik Testler (Deri Testleri ve Seroloji)

İmmünolojik testler, özellikle yüksek molekül ağırlıklı ajanlara maruz kalan olguların tanısında yararlıdır (1,6,9). Sık rastlanan allerjenlerle yapılan cilt testleri atopinin ortaya konulmasında önemlidir.

Bazı durumlarda mesleki astıma yol açtığı düşünülen ajanlarla da (özellikle yüksek moleküler ağırlıklı ajanlarla oluşan astımda) cilt testi yapılabilmektedir. Örneğin; un ve buğday ile yapılan deri testleri fırıncı astımlı olanlarda %96 sensitiv, %81 spesifik bulunmuştur (1,9). Lateks allerjenleri ile yapılan cilt testlerinin sensitivitesinin %90, spesifitesinin ise %100 olduğu düşünülmektedir (30). Cilt testleri ancak sensitizasyonun göstergesidir; astım tanısı koydurmaz. Test sonuçlarının negatif olması da tanıyı ekarte ettirmez (1,6,7).

Bright ve arkadaşlarının, kroma bağlı olarak oluştuğunu spesifik provokasyon testi ile gösterdikleri, yedi kişinin ancak iki tanesinde cilt testleri pozitif bulunmuştur. Görüldüğü gibi cilt testleri ile yakınmalar arasında birebir korelasyon yoktur (21).

Spesifik IgE antikorları bazı düşük ve yüksek molekül ağırlıklı ajanlar için ölçülebilir. Serolojik testler yüksek oranda spesifik olsa da, sensitivitesi cilt testleri kadar yüksek değildir (1,7,9).

Spesifik IgE’nin tespiti mesleki astım tanısında destek sağlamasına rağmen tanıyı kesinleştirmede gibi testin negatif olması da tanıyı ekarte ettirmez. Bu antikorların tespiti ancak maruziyeti ve/veya sensitizasyonu gösterir, hedef organ etkilenmesi hakkında bilgi vermez yani astım oluşumuna direkt olarak işaret edemez (1,5-7).

Nonspesifik Provokasyon Testi

Pulmoner fonksiyon testleri normal olan hastalarda nonspesifik provokasyon testi astım tanısı koymak için yapılmalıdır (1,5,9).

Test, her beş dakikada bir katlanan dozlarda bronkokonstrüktör maddeler olan, metakolin veya histamin verilerek yapılır. Bazal FEV₁’de %20’lik düşüş yapan metakolin düzeyi hesaplanır ve PC₂₀ olarak adlandırılır. PC₂₀’nin 8 mg/mL veya daha az olması testin pozitif olması anlamına gelir (5,9).

Nonspesifik provokasyon, spesifik provokasyon yapılması düşünülen olgularda allerjen dozunun ayarlanmasında ve spesifik provokasyon süresinin belirlenmesinde de yol gösterici olur (1,7).

İş Yeri ile Yakınma İlişkisinin Gösterilmesi

Bu aşamada iki yöntem gündeme gelir:

1. İş öncesi ve sonrasında FEV₁ ölçümleri,
2. İşte ve iş dışında PEF takibi yapılması.

İş öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testlerinin yapılması anlamlı olur. İki ölçüm arasında yakınmalarla da uyumlu olarak %10'luk bir düşüş olması anlamlıdır (1,5). Bu değer bazı gruplar tarafından %15 olarak kabul edilir (35). Bazı çalışmalarda, FEV₁ ölçümünün düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu söylenmektedir. Diürinal varyasyonun varlığı ve geç reaksiyonların bu yöntemle gösterilememesi bunun nedeni olabilir (1,5,7).

İş yerinde ve tatilde yapılan PEF takipleri mesleki astım tanısı koymada faydalıdır (1,5,7,9). Bu test ilk olarak Burge tarafından 1979 yılında "colophony" ve izosiyanata bağlı astımların tespitinde kullanılmıştır (7,36).

PEF takibi yönteminde kişiden, iki saat aralarla PEF takibi yapılması ve yakınması olup olmadığını not etmesi istenir. Hastalardan her ölçümde üç üfleme yapmaları ve en iyi olanı kaydetmeleri istenir. Bu işlem en az iki hafta işte ve iki hafta iş dışında yapılmalıdır (1,5,7,35). Eğer iki saatlik ölçümler yapılamıyorsa PEF ölçümleri günde en az dört kez olmalıdır ve günün periyodlarını kapsmalıdır (35,36). Test süresinin kısa olması hastanın daha çok teste adaptasyon süresini kapsamaması; uzun süre olması ise kooperasyonu bozması nedeni ile önerilmez. Ancak unstable astımı olanlar için, iki haftalık periyotlardan daha uzun süreler gerekliliği akıld tutulmalıdır (35).

Diürinal varyasyonun %20'den fazla olması, iş ile iş dışı zamanlarda PEF ölçümlerinde anlamlı fark bulunması tanıyı destekler (5,37,38).

PEF takibi yapıldığı dönemde hastalar ilaçlarını daha önceki dozlarında kullanabilirler; fakat olgulardan β_2 kullanımını en az düzeyde tutmaları istenir (9).

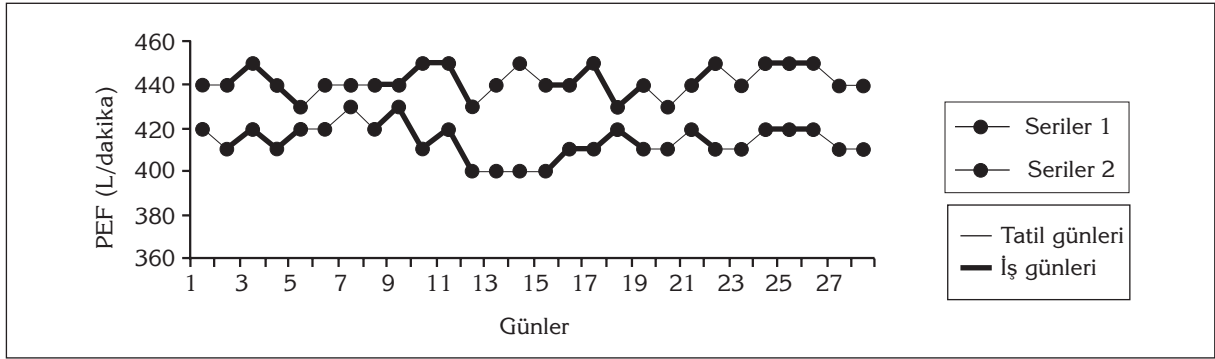
PEF takibi yüksek oranda sensitiv ve spesifiktir. Sensitivitesi ve spesifitesi değişik yayınlarda %81-89 ve %74-90 olarak bulunmuştur (5,7,10,36,38). Sensitivitesinin %100 olduğunu bildiren yayınlar da vardır (37). Cote ve Brig, dikkatli yapılmış bir PEF takibinde değerler normal sınırlarda ve gün içi değişkenlik %10 veya daha az ise spesifik provokasyona gerek kalmadan mesleki astım tanısının ekarte edilebileceğini söylemektedirler (35,38). Ayrıca, bu metodun kullanılabilirliğinin kolaylığı ve spesifik provokasyon yapılamayacak yerlerde kolay uygulanabilir olması önemlidir (36).

Bu bulguların aksine PEF takibinin yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabileceği ve hava yolu obstrüksiyonunun monitörizasyonunda FEV₁ kadar sensitif olmadığını belirten yayınlar da vardır (6,10).

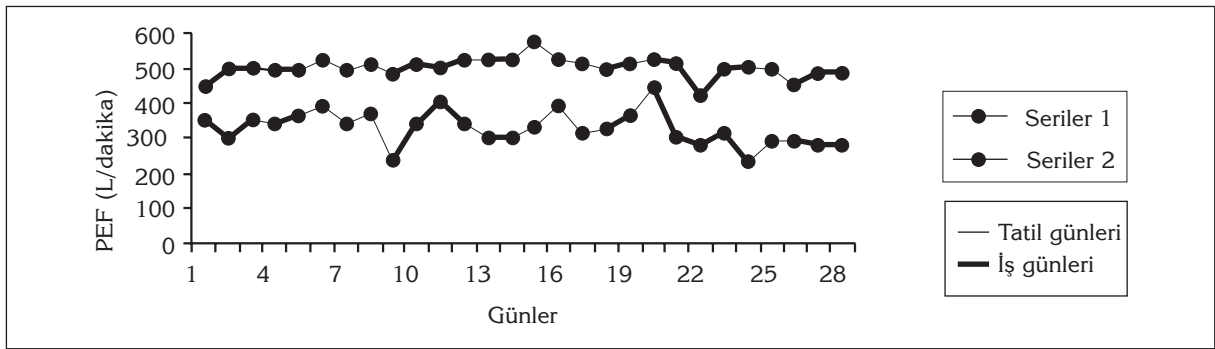
PEF takibi ile ilgili problem ise çok iyi hasta kooperasyonu gerektirmesidir (1,7,35). Bazı hastaların, iş günlerinde, tatillere göre daha iyi kayıt tuttukları gösterilmiştir (35). Aynı zamanda ikincil kazançları olabilecek olguların ve işini kaybetme kaygısı yaşayan olguların sonuçları şüpheli incelenmelidir (1,5,7).

Bu metotta ölçümün kaç kez yapılacağına kesin kurallarla belirli olmaması ve testi değerlendirmede kişiden kişiye göre değişiklik olabileceği gibi bazı sorunlar da vardır. Venabla ve arkadaşlarının çalışmalarında, dört otör tarafından okunan 61 PEF takibinde ancak %69 oranında birlik sağlanmıştı (36). Malo ve Cote'nin 74 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalar belli periyotlarla iki saatte bir, günde dört defa, günde üç defa ve sabah akşam PEF takibi yapmışlardır. Bu sonuçlar üç farklı merkezde üç otör tarafından değerlendirilmiş, ayrıca olguların 1/3'ünün ölçümleri bir hafta sonra aynı otöre tekrar gönderilmiştir. Her iki saatte bir yapılan ölçümde üç otör arasında pozitif testlerde %82 fikir birliği varken, ölçüm sayısı azaldıkça uyum %61-70 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Negatif testlerde ise %78-88 oranında fikir birliğine varılmıştır. Otörlerin kendi içinde uyumu ise %83-100 olarak bulunmuştur (36).

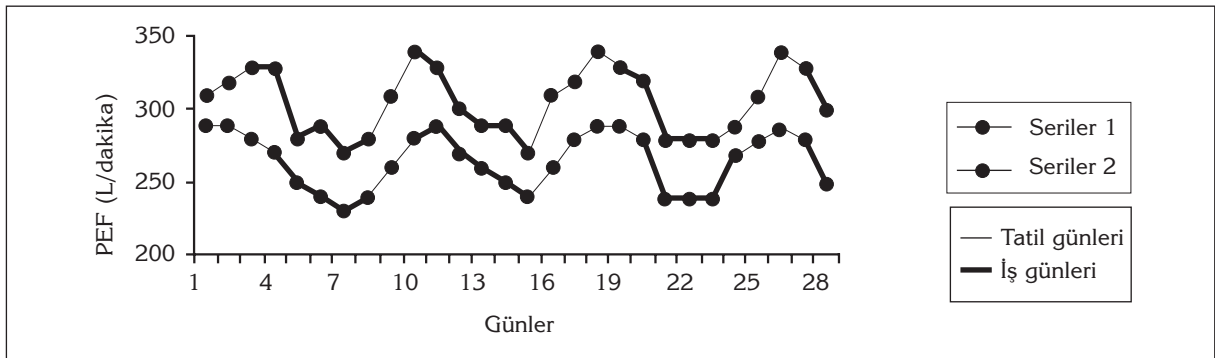
Şekil 2'de normal bir bireyin, Şekil 3'te mesleki dışı astımı olan bir olgunun ve Şekil 4'te mesleki astımı olan bir olgunun PEF takibi gösterilmiştir.



Şekil 2. Normal kişilerde PEF takibi sonuçları.



Şekil 3. Meslek dışı astımı olan kişilerde PEF takibi sonuçları.



Şekil 4. Mesleki astımlı kişilerde PEF takibi sonuçları.

Spesifik Provokasyon Testi

Mesleki astıma yol açtığı düşünülen ajanın inhalasyonu ile yapılan bu test mesleki astımda altın standarttır.

Spesifik provokasyon testinin amacı sensitize edici ajanın etkisini nonspesifik uyarıların (histamin, metakolin, soğuk hava, egzersiz) etkisinden ayırmaktır.

1873 yılında Charles Blackley polenlerle basit olarak spesifik provokasyon yapılabileceğini ortaya koymuştur ve bu yöntem 1970'li yıllardan itibaren mesleki astım tanısında kullanılmaktadır (33).

METOD

Şüphelenilen Ajana Maruz Bırakma

Ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabileceğinden bu konuda deneyimli kişilerce, hastane ortamında yapılmalıdır (1,6,7,9,10,33).

Protokolün standardizasyonu ve hasta monitörizasyonu önemlidir. Hasta geç reaksiyonun monitörizasyonu açısından en az yedi sekiz saat gözlem altında tutulmalıdır. Hasta hastaneden başlangıç FEV₁'inin %90'ına ulaşınca ayrılmalıdır (33).

Spesifik provokasyon ancak stabil dönemdeki hastalara yapılabilir. Bazal FEV₁ değeri beklenenin %60-70'i düzeyinde ve/veya > 2 L olmalıdır. Üç ay içinde kalp krizi geçirenler, daha önce se-rebrovasküler olay geçirenler, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olanlar ve hamilelere test uygulanamaz. İlaçla kontrol altına alınmış epilepsi rölatif olarak kontrendikasyon oluşturur (33,39).

Oral veya inhaler formdaki β_2 adrenerjik ajanlar, ipratropium bromid, teofilinler, antihistaminler, kromoglikat, nedokromil etki süreleri göz önüne alınarak kesilmelidir. İdeal olanı antiinflamatuvarların da testten önce kullanılmamasıdır. Fakat orta/ağır astımda spontan fluktuasyonların engellenmesine yönelik olarak inhaler, hatta oral steroidlere devam edilmesi yararlı olacaktır. Bu durumlarda steroidler testten 10 saat önce tek doz olarak kullanılmalıdır (7,33,39).

Şüphelenilen ajanla provokasyon öncesinde kontrol maddesi ile test yapmak faydalıdır. Spesifik provokasyonun yapılabilmesi için kontrol gününde FEV₁'deki düşüşün %10'un altında olması gerekir. Kontrol testi reaksiyonun nonspesifik irritanlarla ortaya çıkan astım olup olmadığını kanıtlamada da önemlidir (7,33). Kontrol maddesi şüphelenilen ajanın cinsine göre tespit edilir. Un ve ilaçlar için laktoz tozu, lateks eldivenler için vinil eldivenlerin kullanımı buna örnek olabilir (7,33).

Spesifik provokasyonda maruziyet süresi ajana göre değişir. Yüksek moleküler ağırlıklı ajanlar için maruziyet, doz artırılarak iki saate kadar sürdürülmelidir. Bu esnada her 10 dakikada bir FEV₁ ölçümü yapılmalıdır. FEV₁'de %20'lik düşüklük olması pozitif kabul edilir. Birçok olguda iki saat içinde reaksiyon görülürken, reaksiyon görülmeyen kişilerde testin dört saate kadar uzatılması güvenilirlik açısından yararlı gözük-mektedir (7,33).

Daha çok geç reaksiyonun görüldüğü izosiyanatlar gibi düşük moleküler ağırlıklı ajanlarla yapılan spesifik provokasyon testi birkaç güne yayılmalıdır ve maruziyet daha kademeli olmalıdır. İlk gün bir nefes, 15 saniye, 45 saniye ve iki dakika; ikinci gün 30 dakika, üçüncü gün iki saat madde maruziyeti gerçekleştirilir. Fakat ajanın cinsine ve hastanın durumuna göre bu süreler modifiye edilebilir. Eğer son gün FEV₁'de değişiklik olmaz ise gün sonunda nonspesifik provokasyon yapılır ve belirgin bozukluk oluşmaz ise test durdurulur. Eğer PC₂₀ anlamlı olarak düşüksen, teste dördüncü günde maruziyet dört saat olacak şekilde devam edilir (7,33).

Maruz bırakılan konsantrasyonu arttırmakta bir yöntem olabilir. İdeal olanı ortamdaki konsantrasyonu ölçerek madde miktarını irritan düzeyin altında tutmaktır. Örneğin; bu düzey izosiyanatlar için 20 ppm (parts per billion) düzeyindedir. Fakat her ajan için irrite edici sınırın bilinmemesi ve ajanların havadaki konsantrasyonunun ölçülmesi mümkün olmadığından, konsantrasyonu sabit tutmak irritasyonu önlemede yararlı olur (33).

Cevabın Değerlendirilmesi

FEV₁, PEF, maksimal midekspiratuvar akım hızı (MMEF) takibi kullanılabilecek yöntemlerdir (33).

Bu yöntemler içinde FEV₁ ölçümü bronş cevabını göstermede en iyi metod olarak düşünülmektedir. PEF FEV₁'e göre daha az sensitiv olmakla birlikte olguların hastaneden ayrıldıktan sonraki dönemlerini monitörize etmekte yararlı görünmektedir. MMEF küçük hava yollarını göstermekte yararlıdır, fakat tekrarlanabilirliği FEV₁'e göre zordur ve rutinde kullanılmamaktadır (33).

Spesifik provokasyon sonrası birinci saatte her 15 dakikada, ikinci saatte her 30 dakikada, daha sonra en az altı saat boyunca saatlik ölçümler yapılır. Gün boyunca ve gece ihtiyaç hissedilirse PEF ölçümleri yapılmalıdır (33,39,40).

Kontrol maddesine karşı anlamlı (> %10) FEV₁ değişikliği olmaksızın spesifik provokasyonla > %20 FEV₁ değişikliği olması anlamlı kabul edilir (33,39,40). Ayrıca, spesifik provokasyon sonrası nonspesifik provokasyonda PC₂₀'de bazal değere göre anlamlı düşme olması mesleki astım yönünde yorumlanmalıdır (33,39,40).

Spesifik provokasyon sonrasında erken, geç ve dual yanıt ortaya çıkabilir. Yüksek moleküler ağırlıklı allerjenler genellikle erken reaksiyona neden olur. Olguların %50'sinde geç reaksiyon görülür. İzole geç reaksiyon nadirdir. Aksine düşük molekül ağırlıklı allerjenler %90 geç reaksiyon ile seyredir. Bu izole bir reaksiyon olabileceği gibi (%50), dual reaksiyonun da bir parçası olabilir (%50) (1,5,7). Erken yanıt bir iki dakika içerisinde oluşan, 10-20 dakikada FEV₁'de maksimal düşüşün gözlemlendiği, bir iki saat içinde gerileyen bronkospazm ile karakterizedir. Geç reaksiyon maruziyetten bir saat sonra başlar, dört-altı saatte maksimum düzeye ulaşır ve 12-24 saate kadar uzayabilir. Dual reaksiyon, iki olayın birlikte görülmesidir ve iki yanıt arasında FEV₁ başlangıç değerinin %90'ına dönüp tekrar bozulması esastır. Bu klasik reaksiyonların yanı sıra uzamış erken reaksiyon, progresif reaksiyon gibi atipik reaksiyonlar da görülebilir (1,2,7).

Spesifik provokasyon, tanıda altın standart olmasına rağmen, nadir olarak yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

Eğer test yanlış madde ile yapılıyorsa ve kişi uzun zamandır şüphelenilen ajan ile karşılaşmıyorsa test yanlış negatif çıkabilir (7,33). Negatif sonuçlar tanıyı tam olarak ekarte ettirmez. Maruziyet kesildikten sonra spesifik bronşiyal reaktivite azalır ve maruziyetle birlikte tekrar ortaya çıkabilir ve bu gibi durumların değerlendirilmesinde de spesifik provokasyon sonrası yapılan, nonspesifik provokasyonun yol gösterici olduğu bildirilmiştir (40). Spesifik provokasyon testinin negatif bulunduğu durumlarda kişi iş yerinde iken sıkı PEF takipleri yapılmalıdır (33). Yanlış pozitif sonuçlar ise irritasyona veya unstabil astıma bağlı olarak oluşur (15,33).

Tecrübeli kişiler tarafından yeterli monitörizasyon altında yapılan provokasyon testlerinde risk minimal iken, bilinçsiz yapılan provokasyon testleri ciddi sonuçlara yol açabilir. Olguların %5'inde iki üç gün astım semptomlarının kötüleşmesi görülür. Cilt reaksiyonları ve bazı serilerde anafilaksi bildirilmiştir (33).

Test ile ilgili etik açıdan bazı farklı görüşler olmasına karşın, daha çok kabul gören görüş iş yeri

maruziyetinin, spesifik provokasyonda ortaya çıkan maruziyetten çok daha ciddi olduğu yönündedir (33).

KAYNAKLAR

1. Albert M, Brooks S. *Advances in occupational asthma. Clin Chest Med* 1992; 13: 281-302.
2. Wills M. *Occupational asthma. Can Fam Physician* 1999; 45: 1401-3.
3. Mapp CE. "Occupational asthma": A matter of concern. *Eur Respir J* 1994; 7: 1.
4. Bernaola G, Echechipia S, Urrutia I, et al. *Occupational asthma and rhinoconjunctivitis from inhalation of dried cow's milk caused by sensitization to α lactalbumin. Allergy* 1994; 49: 189-91.
5. Bernstein D. *Occupational asthma. Med Clin North Am* 1992; 76: 917-34.
6. Dewitte JL, Chan-Yeung M, Malo JL. *Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. Eur Respir J* 1994; 7: 969-80.
7. Cartier A. *Definition and diagnosis of occupational asthma. Eur Respir J* 1994; 7: 153-60.
8. Meredith S, Nordman H. *Occupational asthma: Measures of frequency from four countries. Thorax* 1996; 51: 435-40.
9. Stenton S, Hendrick D. *Occupational asthma. Postgrad Med* 1991; 67: 271-7.
10. Malo JL. *The case for confirming occupational asthma: Why, how much, how far? J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 967-70.
11. Ameille J, Paireon JC, Bayeux MC, et al. *Consequences of occupational asthma on employment and financial status: A follow-up study. Eur Respir J* 1994; 10: 55-8.
12. Beckett WS. *The epidemiology of occupational asthma. Eur Respir J* 1994; 7: 161-4.
13. Kalyoncu F. *Epidemioloji. Buvbek S, Güç O, Kalpaklıoğlu F ve ark (editörler). Ulusal Verilerle Astma. Ankara* 1999: 8-38.
14. Burge PS. *Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes; follow-up of affected workers. Thorax* 1982; 37: 348-53.
15. Mapp CE, Corona PC, Febril M. *Persistent asthma due to isocyanates: A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate. Am Rev Respir Dis* 1998; 137: 1326-9
16. Tarlo S, Liss G. *Highlights of the Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. Can Fam Physician* 1541-4.
17. Lemiere C, Cartier J, Dolovich M, et al. *Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agent after*

- removal exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 329-33.
18. Fabri LM, Daniel D, Crscial S, et al. Fatal asthma in a toluene diisocyanate-sensitized subject. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1494-8.
 19. Carino M, Aliana M, Licitra C, et al. Death due to asthma at workplace in a diphenylmethane diisocyanate-sensitized subject. *Respiration* 1997; 64: 111-3.
 20. Ehrlich R. Fatal asthma in a baker: A case report. *Am J Ind Med* 1994; 26: 799-802.
 21. Bright P, Burge PS, O'Hickey SP, et al. Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax* 1997; 52: 28-32.
 22. Mapp C, Boschetto P, Miotto D, et al. Mechanism of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 645-64.
 23. Chan-Yeung M. Mechanism of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Ind Med* 1994; 25: 13-8.
 24. Malo JL, Cartier A, Desjardins A, et al. Occupational asthma caused by oak wood dust. *Chest* 1995; 108: 856-8.
 25. Cullen RT, Cherrie B, Soutar CA. Immune responses to colophony, an agent causing occupational asthma. *Thorax* 1992; 47: 1050-5.
 26. Bernstein D, Jolly A. Current diagnostic methods for diisocyanate induced occupational asthma. *Am J Ind Med* 1999; 36: 459-68.
 27. Malo JL, Cartier A. Occupational asthma due to zinc. *Eur Respir J* 1993; 6: 447-50.
 28. Lavaud F, Perdu D, Prevost A, et al. Baker's asthma related soybean lecithin exposure. *Allergy* 1994; 49: 159-62.
 29. Carmona B, Picon J, Sotillos G. Occupational asthma in bakeries caused by sensitivity to α -amylase. *Allergy* 1991; 46: 274-6.
 30. Ho A, Chan H, Tse KS, et al. Occupational asthma due to latex in health care workers. *Thorax* 1996; 51: 1280-2.
 31. Vandenplas O. Occupational asthma caused by natural rubber latex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1957-65.
 32. Lagier F, Veruloet D, Lhermet I, et al. Prevalence of latex allergy in operating nurse. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 319-22.
 33. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agent causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2612-29.
 34. Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528-32.
 35. Bright P, Burge PS. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* 1996; 51: 857-63.
 36. Malo JL, Cote J, Cartier A, et al. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993; 48: 1211-7.
 37. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100: 63-9.
 38. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC_{20} and peak expiratory flow rates in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592-8.
 39. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Air way responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Official statement of the European respiratory society. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 16): 53-83.
 40. Vandenplas O, Delwiche JP, Jamart J, Weyer V. Increase in nonspecific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agent during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996; 51: 472-8.