

Astmada Tanı Yöntemleri

Yavuz S. DEMİREL*

*Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Astma; değişen derecelerde dispne, öksürük, hırıltılı solunum atakları ile seyreden, trakeabronş sisteminin çeşitli uyarılara karşı artmış duyarlılığı ile karakterize enflamatuar bir hastalıktır. Astmada oluşan hava yolu obstrüksiyonunun derecesi spontan değişiklikler göstermekte, bronkodilatör veya kortikosteroidler ile düzelebilmekte veya birtakım uyarılar ile artabilmektedir (1,2,6,7).

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de bronş astmasına yeterince tanı konamamaktadır. Bunun belli başlı iki nedeni vardır, bunlardan birincisi hasta tarafından gelip geçici yakınmalara önem verilmemesi, sağlık kurumuna başvuruyu geciktirmekte ve tanıda gecikmelere neden olmaktadır. İkincisi ise yanlış tanının konmasıdır; hekimler tarafından astmaya özgü yakınmalar genellikle bronşit olarak değerlendirilmektedir.

Bronş astmasında tanı yakınmalarının değerlendirilmesi ve öykü ile konur. Solunum fonksiyon testleri tanıyı güçlendirir. Astma tanısında anamnez çok önemlidir, diğer tüm yöntemler tanıya yardımcıdır. Anamnezde çocuklukta başlangıç, atopi öyküsü yada ailede atopi olabilir. Astmada karakteristik yakınmalar, zaman zaman ortaya çıkan öksürük, göğüste tutukluk hissi, nefes darlığı ve hışırtılı solunumdur. Öksürük; genellikle kurudur, balgam; yapışkandır, hasta kıvamlı bir balgam çıkardığında rahatlar. Nefes darlığı yakınması gece ve sabaha karşı daha şiddetlidir, tekrarlayıcıdır, nöbetler halinde gelir. Astma atakları allergenler, iritan maddeler, egzersiz ve virus enfeksiyonları ile tetiklenir. Yakınmaların spontan olarak veya bronkodilatörler ve antiinflamatuvar tedavi ile düzelmesi tanıyı kuvvetlendiren noktalar. Yakınmaların mevsimsel özellik göstermesi, ailede astma öyküsü, tanıda yol gösterici unsurlardır (3,6).

Geliş Tarihi: 25.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz S. DEMİREL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Astma olgularında atak dışında fizik muayene bulguları normaldir. Bulguların normal olması astma tanısını ekarte ettirmez. Atak anında fizik muayene bulguları tanıyı destekler. Hiperenflasyon bulguları, vizing ve ronküsler saptanabilir. Ön arka çapta artma, her iki taraflı hemitoraksın ekspansiyonunda azalma ve iki taraflı hipersonarite saptanır. Atak şiddetlendikçe bronşlara giren hava akım hızı azalacağından solunum sesleri azalır bu hava yollarında obstrüksiyonun önemli bir bulgusudur. Siyanoz, şuur bulanıklığı, konuşmada güçlük, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve retraksiyon ağır atak bulgularıdır. Astma atağı sırasında pulsus paradoksus ortaya çıkar (5).

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testi değerlendirmeleri, Zorlu vital kapasite (FVC), Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye (FEV1), Zorlu ekspiratuvar akım hızları (FEF25,50, FEF25-75 ile yapılabilir ve bu parametrelerin değerleri astmada düşüktür. PEF metre ile PEFR ölçümleri de yapılabilir. Astmada Spesifik hava yolları akım hızı (sGaw) ve direnci (sRaw) azalır, rezidüel volüm (RV) artar (5,6).

FEV1, hava yolu obstrüksiyonunu en iyi değerlendiren yöntemdir, bronş çapı ile çok iyi korelasyon gösterir. Tekrarlanabilir. Kısa zaman içinde tekrarlanırsa normal bireylerde değişkenlik %3-5 arasında değişir. Beklenen değer %20'si düşük değerlerde normal olarak değerlendirildiğinden kişinin FEV1 değerini farklı zamanlarda tesbit ile takip daha iyi yöntemdir. Hastanın en iyi FEV1 değerini tesbit edip, FEV1 deki düşüklüklerin buna göre saptanmasında yarar vardır (5,6).

Reverzibilite

Astma tanısında reverzibilite önemli bir yöntemdir. bronkodilatöre bağlı reverzibilite bazal FEV1'e göre, FEV1'deki değişiklik (artış) %12'den fazla ise (200 ml den fazla artış varsa) pozitif olarak değerlendirilir. Bu teste erken reverzibilite adı verilir. Pozitif test bazal ha-

va yolu obstruksiyonu olan asemptomatik bir hastada astma lehine değerlendirilir. Negatif test ise tanı olarak yardımcı değildir. En belirgin yanıt, orta dereceli obstruksiyonu olan olgularda elde edilir. Ciddi obstruksiyonu olanlarda hava yollarında ödem ve sekresyonlar nedeni ile reverzibilite orta dereceli astmada olduğu gibi fazla değildir.

Reverzibilite testinde FEV1'de paradoks düşme (bronkodilatatörle) görülebilir. Efora bağlı intratorasik gaz kompresyonuna bağlıdır.

Astma düşünülen ama reverzibilitesi menfi olan olgularda 2-6 hafta süre inhale yada sistemik kortikosteroid ile tedaviden sonra FEV1 ve FVC değerlerinde başlangıca göre en az %15 düzelmeye oluyorsa buna geç reverzibilite adı verilir (5,6).

Ayaktan PEF Takibi

PEF, FVC manevrasının ilk saniyesinin ilk %10 unda oluşur.

PEF; - Üst solunum yolları ve ana hava yolları çapı
- Ekspirasyon kasları kuvvetine bağlıdır.

Ayaktan PEF takibi astma tanısında yardımcıdır, özellikle mesleki astma tanısında yol göstericidir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede, gelecek astma atağını uyarma ve bilgi vermede yararlıdır. Ayrıca hastaya astmanın takip ve tedavisinde sorumluluk yükler.

PEF değişkenliği, solunum yakınmaları ve hava yolu duyarlılığı ile korelasyon gösterir. Avantajları; kontrendikasyonu yoktur, acil durumlarda değerlendirilebilir, ucuzdur; dezavantajları, uyumsuz hastalarda takip zordur, yine asemptomatik dönemlerde ve çocuklarda takip zordur, zamanla ilgi ve takip azalır, submaksimal efor yanlış sonuçlara neden olur. Sadece PEF'e fikse olma, fizik bulgu ve yakınmaların algılanmasını bozabilir. PEF astmatiklerde bronkomotör tonusu FEV1'e göre daha duyarlı olarak ölçer, sirkadian ritimlere daha duyarlıdır.

*Diümal varyasyon: PEF metre ile sabah-akşam ölçümleri yapılır;

$$\text{Günlük PEF değişkenliği} = \frac{\text{PEF(akşam)} - \text{PEF(sabah)}}{1/2 \times (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$$

formülü ile hesaplanır. Günlük değişkenlik oranı bronkodilatatör ilaç kullanmayan hastada >%20, kullanan hastada >%10 ise astma lehine kabul edilir (5-7).

Bronkoprovokasyon Testleri

Astmada bronşial aşırı duyarlılığın kaynağı ve mekanizması halen bilinmemektedir. Genellikle ast-

mayı düşündüren yakınma ve oyküsü olan hastalar yakınmaları ve hava yolu obstruksiyonu düzeldikten sonra doktora başvururlar. Objektif bulgu elde etmek için 3 alternatif vardır.

1- Nefes darlığı hissettiği zaman, SFT ölçümü için hastaya bir sağlık kurumuna müracaatını önermek.

2- Hastanın doğal ortamında, hava yolu değişikliklerini saptamak için, günde birkaç defa PEF ölçümlerinin yapılması

3- Hava yolu obstruksiyonu yaratacak bir stimulus uygulanması ile yanıtın değerlendirilmesi

Bronşial hiperreaktivite (bronş aşırı duyarlılığı); histamin metakolin, serotonin, LTD4, PGF2alfa gibi farmakolojik, egzersiz, soğuk kuru hava gibi fizik uyarıların bronkokonstriktör etkisine karşı solunum yollarının aşırı duyarlılığını tanımlamakta kullanılır. Bronş aşırı duyarlılığı astmanın temel özelliği olmakla birlikte kronik bronşit, amfizem gibi başka klinik tablolarda da görülebilmektedir. Astmada; hastalığın şiddeti, beta 2 agonistlere bronkodilatatör cevap ve semptomları kontrol etmek için gereken optimal ilaç ihtiyacı ile bronş aşırı duyarlılığı(BAD) arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Nonspesifik BAD altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır ancak pekçok faktörün bir arada rol oynadığı kompleks bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bronş epitel, kimyasal mediatörler, otonom sinir sistemi, düz kaslar ve bronkokonstruksiyona karşı koyan mekanik güçler ile nonspesifik BAD arasında oldukça yakın ilişkiler olduğu öne sürülmektedir. Hava yolu çapı, çevresel antijenlere aşırı duyarlılık, yaş, heredite ve sigara içiminin kişinin bronş cevaplılık derecesini etkilediği bilinmektedir (6,8).

Hava yolu duyarlılığını ölçen testlerin geçerliliği hastalıkta "gold standart" olmadığı için zordur. Metakolin testi sonuçları, hava yolu inflamasyonunun sellüler markırları, allerji deri testleri, serum IgE sonuçları, semptomlar ve astma tanısı ile çok iyi korelasyon göstermektedir.

Metakolin testinin astma tanısındaki duyarlılığı yüksektir. Astma tanısı konan olguların % 95 inde müsbettir. Allerjik rinit, sigara içimi, konjestif kalb yetmezliği, KOAH'da bazen test müsbet çıkabilir.

Bronkoprovokasyonda kullanılan histamin veya metakolin için nebülizörden giderek artan dozlarda inhalasyon yaptırılır ve her doz sonrasında FEV1(Zorlu Vital Kapasite 1. saniye) ölçümleri yapılarak, FEV1'i bazal veya salin solüsyon sonrası değere göre %20 daha fazla düşüren metakolin veya histamin konsantrasyonu logaritmik doz cevap eğrisinden hesap edilir. Provokatif konsantrasyon olarak belirtilir (PC20).

Güvenilir bir testtir, tekrarlanabilir. PC20 2 mg/ml üstünde olan olgular asemptomatiktir. PC20'si

16 mg/ml üstünde olan olgular-----	normal
8-16 mg/ml	sınırdaki olgular
2-8 mg/ml	hafif şiddette
0.25-2 mg/ml	orta şiddette
0.25 mg/ml altında	ciddi

bronşial hiperreaktivite olarak sınıflandırılır.

Egzersiz ve soğuk hava gibi provokasyon testleri, ilaç uygulamasına göre daha doğaldır. Bazen fiziksel ajanlarla olan testler astma spesifitesini artırır. Bu testlerin metodlarının standardizasyonu iyi değildir. Fiziksel stimulus sonuçları metakolin testi ile orta derecede korelasyon gösterir.

Antijen ile bronkoprovokasyon testleri kıymetli olmakla birlikte, ancak araştırma amacı ile kullanılmaktadır. Spesifik provokasyon testlerinin en büyük avantajı, özellikle fazla sayıda deri testi müsbetliği bulunan olgularda klinik olarak önemli allerjenlerin ortaya konmasıdır. Antijenle deri testi müsbet olan olgularda aynı antijenle provokasyon testinin menfi bulunması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur, buna karşılık negatif deri testleri ile pozitif provokasyon çok nadirdir. Antijen provokasyon testlerinde anafilaksi ve geç reaksiyon sonucu şiddetli bronkospazm gibi yan etkiler mevcuttur.

Olgularda şüpheli yakınmaların olması durumunda, astma tanısına destek olan solunum fonksiyon değerlendirmeleri tanıyı destekleyene kadar tekrar tekrar yapılmalıdır. Şüpheli olgularda lokal etkili inhaler kortikosteroid ve beta2 agonistler verilerek, PEF ölçümleri ile hasta takip edilebilir.

Metakolin provokasyon testi sigara içenlerde, KOAH'lı hastalarda, konjestif kalp yetmezliği ve allerjik nezle gibi durumlarda da pozitif olabilir.

Deri Testleri

Deri testleri ile allerjen spesifik IgE ve serumda spesifik IgE antikorlarının gösterilmesi astmanın sınıflandırmasına yardımcı olabilir ama bu testlerin tanı değeri düşüktür.

100 yıldan bu yana deri testleri astma ve allerjik hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. IgE, burun, akciğer, gastrointestinal sistem gibi şok organlarda mast hücrelerine bağlanırken, derideki mast hücrelerinde de bulunmaktadır. Kişide belli antijene duyarlılık varsa, o antijenin deriye uygulanması ve erken tip (Tip I) immun reaksiyon sonucu, derideki mast hücrelerine bağlı IgE'ye antijeninde bağlanması ile, histamin gibi kimyasal mediatörler açığa çıkar ve 15-20 dak içinde deride ödem (wheal) ve çevresinde eritem görülür. Ödem

çapının 3 mm üzerinde olması antijene duyarlılığı gösterir. Klinik allerjide en çok kullanılan testler, epikutan (prik) ve intradermal testlerdir. Prik yöntemi lancet veya iğne ucu ile deriye damlatılan allerjen ekstresinin deriye sızması prensibine dayanır. Prik test daha spesifik olarak değerlendirilirken intradermal test daha sensitiftir. Prik test intradermal teste göre daha basittir, hızlı uygulanır, yanlış pozitif reaksiyonları azdır, fakat yanlış negatif reaksiyonları fazladır, çocuklara daha kolay uygulanır.

Allerji deri testleri yanıtı değiştirebilecek pekçok faktörden etkilenmektedir. Antihistaminikler (setirizin, loratadin, terfenadin 3-10 gün, astemizol 60 gün deri reaksiyonlarını baskılamaktadır), deri duyarlılığının kişiden kişiye değişmesi, allerjen standardizasyonunun tam olarak sağlanamaması, allerjen ekstraktlarının konsantrasyonu, sonuçları değerlendirmede farklı kriterlerin kullanılması, günün saati, testin yapıldığı deri bölgesi, kişiden kişiye değişen subjektif değerlendirme, sonuçları etkilemektedir.

Hangi allerjenlerin testte kullanılması gerektiği klinik öykü, yaş, çevresel maruziyete bağlı olarak değişebilmektedir. Random usulü seçilmiş antijenler nasıl uygun değilse, çok fazla sayıda antijenle yapılan testlerde önerilmemektedir. Nadiren 40'dan fazla antijene gerek duyulabilir.

Pozitif deri testi, kullanılan antijene karşı spesifik IgE antikorlarının varlığını ortaya koyar. Semptomların oluşabilmesi için duyarlı bir şok organının; (hiperreaktif hava yolları gibi) bulunması gerekir. Semptomatik bir olguda allerjik öykü ve çevresel faktörleri tam olarak değerlendirmeden, spesifik IgE varlığının tekbaşına ortaya konması ve sorumlu tutulması bizi yanlış sonuçlara götürebilir.

Yapılan araştırmalarda, rastgele bir toplumda olguların ortalama %15 inde pozitif allerjik deri testleri saptanırken, bu bireylerin yarısında allerjik yakınmalar tesbit edilmiş, diğer yarısının tamamen normal olduğu bulunmuştur.

Atopik bir olguda pozitif deri testinin varlığı;

1- Mevcut olan bir allerjinin göstergesidir; veya

2- Daha sonra klinik yakınmaların ortaya çıkabileceğinin bir belirtisidir; ya da,

3- Halen klinik olarak belirgin olmasada daha önce mevcut olan bir duyarlılığın göstergesidir (5,7,9).

İnvitro Testler

Eozinofili: perifer kandaki lökositlerin %10-90 ının eozinofillerden oluşması demektir; allerjik hastalıklar yanısıra parazitozlarda, malignitelerde, ilaç duyarlılığında, radyoterapide, konjenital kalb hastalığında, periton dializi, siroz, periarteritis nodoza, dermatitis herpeti-

formis de ortaya çıkar. Allerjik olsun olmasın astmalı olgularda eozinofilik yüksektir. Astma şiddeti arttıkça eozinofilide yükselir.

Total Eozinofil sayısı: Milimetreküp kandaki eozinofil sayısını periferik yaymadan tahmin etmek mümkün olmakla birlikte eritrositlerin hemolize uğratılması ve sadece eozinofillerin boyanması ve sayılması ile erişkinlerde 0-450 hücre/mm³, çocuklarda 50-700 hücre/mm³ arasında değişir. Bu limitlerin üzerinde bulunan değerler yüksek olarak kabul edilir (9).

Akciğer Grafisi: Kriz dışında normaldir., kriz sırasında amfizem toraks görünümü (diafragma iki taraflı düşük pozisyonda, kot aralığında genişleme, yan grafide retrosternal ve retrokardiyak saydımlıkta artış) olur. Akciğer grafisi diğer hastalıkların ekarte edilmesini sağlar (5,6).

Kan Gazları

Hipoksi, astma atağında başlangıçta hiperpne nedeniyle hipokapni ve respiratuar alkaloz, ileri dönemde, ağır astmada, hiperkapni ve respiratuar asidoz gelişir (5,6).

Balgam

Balgam, astmalı olguların balgamlarında 1- Curchmann spiralleri, 2- Charcot-Leyden kristalleri, 3- Creola cisimcikleri saptanabilir. Balgamda ve burun sekresyonlarının yaymasında kümeler halinde eozinofillerin bulunması astma tanısını destekler (5,6).

Astmada Ayırıcı Tanı

Akut semptomlarla seyreden solunum hastalıkları akut astma atağından, kronik yada uzamış solunum semptomları da kronik astma dan ayırdedilmelidir.

A- Akut Başlangıç

1- Solunum yolu enfeksiyonları: Bronşit, bronşiolit, krup, epiglottit, tonsillit, peritonsiller abse, akut solunum sıkıntısı ve wheezing yapabilir. Bebeklerde bronşiolit, çocuklarda ise wheezing ile birlikte üst solunum yolu enfeksiyonu sıktır. Virus ve mikoplazma etkenlerinin yol açtığı akut bronşitler alt solunum yollarını tutarak öksürük ve wheezing yapabilirler. Semptomlar akut evreden sonra hafiflemekle birlikte 3 aya kadar sürebilir. Yakınmaların tekrarlayıcı olmaması nedeniyle astmadan ayrılabilir.

2- Sol ventrikül yetmezliği; özellikle pulmoner ödem geliştiğinde akut solunum sıkıntısı ve wheezing oluşabilir (kardiyak astma).

3- Aspirasyon; yabancı cisim aspirasyonu lobar yada segmenter tikanıklık yaparak wheezing yol açabilir.

Anamnez, akciğer grafisi ve bronkoskopi ile tanı ve tedavi yapılabilir.

4- Üst solunum yolları obstruksiyonu; hipertrofik tonsiller ve adenoidler, aspire edilen yabancı cisim, epiglottit, larenks enfeksiyonları, larengeal disfonksiyon, astma semptomlarına yol açabilir.

5- Hiperventilasyon; genellikle anksiyete ile birlikte. Histerik kişilerde olabilir. Astmalılarda da görülebilir.

6- Pnömotoraks; dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ve akciğer grafisi ile astmadan ayrılabilir.

7- Pulmoner emboli; bazen wheezing bulunabilir, dikkatli bir anamnez, muayene, grafi ve diğer ileri yöntemlerle astmadan ayrılabilir.

B- Kronik gidiş

1- KOAH; kronik bronşit ve amfizem astmayı taklit ederler.

2- Bronşektazi

3- Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ve hipersensitivite pnömonileri.

4- Kronik üst solunum yolu obstruksiyonları; hipertrofik tonsiller, adenoidler, subglottik stenoz, trakeobronkomalazi, trakeal tümörler astma benzeri semptomlara yol açabilir. Bunlarda genellikle inspiratuar güçlük ve stridor vardır.

5- Karsinoid sendrom; astmaya benzer ataklar sırasında dispne ve wheezing vardır. Tanı paroksizmal flushing, diare ve idrarda 5 hidroksi indol asetik asit bulunması ile konur.

6- Kistik fibrozis; genellikle çocuklarda tekrarlayıcı öksürük, wheezing ve enfeksiyonlar olur. Malabsorbsiyon vardır.

7- α -1 antitripsin yetmezliği; genetik olarak otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genç erişkinlerde panasiner amfizem yapar. Heterozigotlarda da olabilir. Tanı serumda α -1 antitripsin tayini ve proteaz inhibitör kapasitesi ölçümü ile konabilir.

8- Kronik öksürük; bazen astmanın tek belirtisi olabilir (öksürük variant astma), kronik öksürüğün diğer nedenleri gastroözefageal reflü, perennial rinit ve/veya sinüzite eşlik eden postnazal akıntı ve ACE inhibitörü kullanımı olabilir (5-7).

Astmada Komplikasyonlar

1- İnfeksiyonlar, viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları ve pnömoniler

2- Atektaziler; oluşan mukoid tıkaçlar segment atelektazilerine yol açabilir.

3- Pnömotoraks

4- Bronşektazi

5- Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

6- Kardiyovasküler komplikasyonlar

- Aritmiler, ventriküler prematüre atak; özellikle astma tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı oluşur.

- Sağ kalp yetmezliği

7- Status astmatikus, astma seyri sırasında görülebilen başlıca komplikasyonlardır (5).

Değişik Astma Türleri

Mesleksi astma: İşyeri koşullarındaki bir etkene maruziyet sebebiyle oluşan astmadır. Semptomlar işyerine girdikten sonra başlar yada artar. Tatil günlerinde şikayetler hafifler yada kaybolur, aynı iş yerinde çalışan birden fazla kişide şikayetler görülebilir. İşyerinde FEV1 ölçülmesi, işe başlamadan önceki değerin çalışma sırasında ya da sonrasında %20'den fazla azalması, yine iş yerinde PEF takibi ve tatil dönemleri ile karşılaştırılması ile tanı konur. Nonspesifik ve spesifik provokasyon testleri tanıda yardımcıdır.

Aspirin Duyarlı Astma; Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuarlar ile astma ataklarının başlatılmasıdır. Astmalıların %10'unda görülür ve 3. ve 4. dekatta daha çok bayanlarda ortaya çıkar. Rinit yakınmaları, sinüzit eşlik eder. Fizik muayenede nazal polipler saptanır: İlaç alımından sonra 1 saat içinde yakınmalar belirir.

Sülfit Duyarlı Astma; bazı besinlere eklenen koruyucu maddeler (sülfit, tartrazin, benzoat) yendiğinde astma atağı ortaya çıkabilir, özellikle çocuklarda olur. Sülfitler, patates cipsleri, çin yemekleri, bira ve şaraplarda, kuru yemişlerde katkı maddesi olarak bulunabilmektedirler.

Egzersiz ve Astma; Egzersizde ortaya çıkan bronkospazm, hava yollarının soğumasına bağlı vagal refleks mekanizma ile oluşur. Bronş aşırı duyarlılığının bir sonucudur ve özel bir astma şekli olmaktan ziyade hastalığın kontrol altına alınamamış olduğunun bir belirtisidir.

Noktürnal Astma; astmalı hastalarda gece gelen atakların başlıca nedenleri şunlardır;

- Ev tozu akar duyarlılığı

- Gece parasempatik sistemin hakim olması (diürnal varyasyon)

- İlaç etkisinin gece boyu sürmemesi

- Gastroözefageal reflü

- Mukosilier klirensin uykuda azalması

- Gün boyu karşılaşılan allerjenlere karşı geç astma cevabıdır.

Uzun etkili β_2 agonistler, uzun etkili teofilinler, tedavide etkili olabilir (4-8).

KAYNAKLAR

1. Abromson MS. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991; 28:129-39.
2. Marks GB. An evaluation of an asthma quality of life. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1103-111.
3. Burrows B, et al. Association of asthma with serum IgG levels. *N Engl J Med* 1989; 320:271-7.
4. Bousquet J et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
5. British Thoracic Society et al. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48 (suppl 2):S1-S24.
6. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma NHLBI/WHO Workshop Report. January 1995.
7. Howell J. Asthma, in *Asthma and Rhinitis*. Blackwell 1995:3-6.
8. Sterk PJ, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl 16):53-83.
9. Burrow B, et al. Association of asthma with serum IgG levels. *N Engl J Med* 1989; 320:271-7.