

# Meslek Astımı Etyopatogenezi

Ülkü BAYINDIR\*, Duygu ÖZOL\*\*

\* Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Öğr.Üy.,

\*\* Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,Uzmanlık Öğrencisi, İZMİR

Yirmibirinci yüzyıla yaklaştığımız günlerde, işyeri ortamlarına sürekli olarak giren yeni üretim yöntemleri ve malzemeler, insanoğlunun eskiden beri maruz kaldığı mesleki ajanlara sürekli olarak yenilerini eklemektedir. Bu maruziyetin, çalışanların bir kısmında bronş astımına yol açtığını bilmekteyiz. Gerçek prevalans bilinmemekle birlikte, meslek astımının gelişmiş ülkelerde, tüm erişkin astımlıların %10-20'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (1-3).

Meslek astımı "Belirli bir iş ortamındaki ajanlara ve koşullara bağlı olarak gelişen, hava akım hızı azalması ve hava yolu aşırı duyarlılığı" olarak tarif edilmektedir (4).Endüstrileşmiş ülkelerde en sık rastlanan mesleki akciğer sorunu olup önlenemez bir hastalık olmasına karşın çok kez kronikleşmekte ve bazen maluliyet de yaparak milyonlarca insanı etkilemekte, ciddi kişisel ve sosyal maliyetlere neden olmaktadır (5). Solunum yollarında aşırı duyarlılık oluşturarak meslek astımına yol açan 300 dolayında iş yeri ajanı bildirilmiştir (6).

## Prevalans

Meslek astımının (MA) gerçek riski en iyi şekilde, spesifik bir endüstri alanında çalışan kişiler arasındaki MA prevalansı ile tayin edilir. Fırıncılarda, unda bulunan tahıl proteinleri veya bökrek bulaşlarının %10-20 oranında astım oluşturduğu bildirilmiştir (7). Laboratuvar çalışanları arasında küçük hayvanlara maruziyetle oluşan MA'

sı prevalansı %8 ile12 arasında değişmektedir (8). Çeşitli imalat dallarında, izosiyanata maruz kalan işçilerin %1-10'unda MA görüldüğü bildirilmektedir (7). Deniz ürünleri ile uğraşanlarda %9-36 arasında MA'sı bildirilmiştir (9).

## Meslek astımına neden olan maddeler

Bunlar iki ana grupta toplanırlar.

A- Bu grupta immunolojik mekanizmalarla etkili ajanlar yer alır. MA'nın çoğunluğunu bu grup oluşturur. Hastalığa neden olan ajanla karşılaştıktan sonra, semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen latent bir dönem vardır. Bir-üç yıl süren bu latent dönem sırasında allerjik duyarlılık oluşur.

İmmunolojik mekanizmalarla etkili olan MA nedenleri aşağıdaki şekilde gruplanabilir.

1- IgE 'ye bağımlı mekanizmalarla etkili olan nedenler:

-Yüksek molekül ağırlıklı bileşikler: Hayvan ürünleri, bitkisel proteinler, farmasötik ürünler, balık ve deniz ürünleri

- Düşük molekül ağırlıklı bileşikler: Asid anhidritler, metaller

2- IgE 'ye bağımlı olmayan mekanizmalarla etkili olan nedenler:

-Düşük molekül ağırlıklı bileşikler: Diizosiyanatlar, kırmızı sedir ağacı, aminler, reçineler

Yukarıdaki örnekler en sık karşılaşılan ajanları kapsamaktadır. Bunları kısaca inceleyelim:

**Hayvan ürünleri:** Genellikle ilaç endüstrisinde, üniversitelerde araştırma merkezlerinde ve hayvanları yetiştiren kurumlarda maruz kalınır. En sık

---

**Yazışma Adresi:** Dr.Ülkü BAYINDIR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD, İZMİR

astım nedeni sıçanlar, fareler ve tavşanlardır. Sıçan ve farelerde major antijen kaynağı idrar proteininin alfa-2 globulin yahut prealbumin kısmıdır (10). Erkek sıçanların puberteden sonra idrarlarında allerjenik protein oluşur, senilite ile birlikte kaybolur. Kobaylarda allerjenler idrar, serum, salya ve deridedir. Tavşan allerjenleri ile ilgili çalışma azdır. Hayvanlarla temasta olanların 1/3'ünde allerjik rinit, ürtiker gibi allerjik semptomlar vardır. Astım semptomları %10'unda bulunur (7). Çalışanlarda işe başladıktan 1 yıl sonra sıçan idrar proteinlerine spesifik antikorlar %28 oranında, 2 yıl sonra %37 oranında bulunur, ilerleyen yıllarda %10'a düşer. Bu düşüş çalışanlarda pratik becerinin ve kişisel korunma önlemlerinin artmasına bağlanmaktadır. Klinik olarak allerjik semptomlar maruziyetin 2-3. yılında ortaya çıkar. Astım bulguları diğer semptomların ortaya çıkışından aylar sonra meydana gelir. Hastaların çoğu atopik kişilerden oluşur (7).

**Bitkisel proteinler, polisakkaritler:** Bazı ülkelerde MA'nın en sık rastlanan tipi olan fırıncı astımı bu gruba örnektir (7). Bu hastaların çoğu buğday ve çavdar ununa karşı duyarlılık gösterir. Bu iki madde arasında ve diğer tahıllarla aralarında çapraz reaktivite vardır. Kırk farklı allerjen saptanmış olmasına karşı, major allerjenler globülin, gliadin ve glütenin fraksiyonlarındadır. Tahmini total maruziyet ve günlük un tozu maruziyet düzeyleri ile, non-spesifik bronşial aşırı yanıt derecesi, solunum fonksiyonları ve antijenlere karşı deri testi reaktivitesi arasında korelasyon vardır. Latent dönem birkaç aydan birkaç yıla kadar değişebilir (11), hastaların hemen tamamı atopik yapıda kişilerdir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda, İstanbul'da fırın işçilerinde MA %4 oranında bildirilmiştir (12). Yine İstanbul da, fırın işçilerinde FVC, FEV1 ve PEF değerleri kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (13). Van'da tandır yapan kadınlarda astım ile ilgili belirtiler kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (14).

**Farmösetik ürünler:** Bazıları protein tabiatlıdır. En iyi örnek ipeka yahut lif natürlü maddelerdir. En çok psylliuma bağlı MA üzerinde çalışılmıştır. Bu alanda çalışmalar arasında sensitizasyon prevalansı %28-44 arasında belirtilmiş olmasına karşın astım %4 oranında bulunmuştur (15). Uzun süreli yoğun bakım yerlerinde çalışan

hemşirelerde psylliuma karşı %4 oranında MA saptanmıştır (16).

**Asid anhidritler:** Örnek olarak trimellik anhidrit, tetraklorofitalik anhidrit, fitalik anhidrit verilebilir. Bazı düşük molekül ağırlıklı bileşikler hapten olarak fonksiyon görüp hapten ve protein konjugatına karşı oluşan spesifik IgE aracılığıyla MA'na yol açmaktadırlar (17). Bunların başında anhidritler gelmektedir. Bunlar alkid veya epoksi reçineleri halinde kullanılırlar. Boya, vernik, plastik, yapıştırıcı, döküm, kaplamada kullanılırlar. Fitalik anhidritin 1939'dan beri astım ve rinit yaptığı bilinmektedir. Tetraklorofitalat anhidrite (TCPA) bağlı MA olanlarda, maruziyetten ayrıldıktan sonra spesifik IgE antikorlarının seviyesinde düzenli bir düşüş saptanmış ve bu antikorların yarılama zamanının bir yıl olduğu belirlenmiştir (18). TCPA ya maruz kalan 276 işçide %18 oranında spesifik IgE gösterilmiş olup bunların %12'si atopik kişilerdir. Eğer işçi hem sigara içiyor, hem de atopik ise hastalık oranı artmaktadır (19).

**Metaller:** Bunlar ile maruziyet sadece madenlerde ve metalurji endüstrisinde olmaz, kaynakçılık, lehimcilik, plastik ve boya sanayisi gibi bir çok başka mesleklerde de olur. Nikel ile çalışanlarda kontakt dermatitle kıyaslanırsa MA daha nadirdir. Nikele bağlı astımda lenfosit transformasyonu da gösterilmiş olup, patogeneze kısmen hücrel hipersensitivitenin de sorumlu olacağı düşünülmektedir (20). Krom astımı için de aynı şey geçerlidir. Platin tuzları, diğer metal tuzlarından daha potent astım yapıcıdır. Tip I immun yanıt tarzında allerjik reaksiyon yaparlar. Bu meslekte çalışanlarda atopi prevalansı, platin tuzlarına karşı deri testlerinde pozitif ve negatif reaksiyon olanlarda eşit bulunmuş ve atopinin astım gelişmesinde rolü olmadığı düşünülmüştür. Ancak sigara tiryakiliği ile kuvvetli bir ilişki bildirilmiştir (21,22). Ankara'da kaynakçılar üzerinde yapılan bir araştırmada MA saptanmamıştır (23).

**Diizosiyanatlar:** Üzerinde en çok çalışılmış olan maddelerdir. Poliüretanı oluştururlar. Rijid ve fleksibl köpükler, elektrik kablolarınının kaplanması, otomobil boyaları, ayakkabı sanayii gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadırlar. Toluen diizosiyonat (TDI) %5-10 oranında astıma yol açmaktadır (24). Ülkemizde Eskişehir'de 312 oto ve mobilya boyacısı işçi üzerinde yapılan araştırmada

%9.6 oranında MA saptanmış ve bu hastalığın sigara içen işçilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (25). 138 işçiyi kapsayan ayrı bir çalışmada %11 işçide nonspesifik hava yolu hiperreaktivitesi saptanmıştır (26). Bir çok olguda yüksek dozda maruziyetten sonra, örneğin bu maddenin kaza sonucu dökülmesi, etrafa saçılması ile hastalık ortaya çıkmıştır. Bu olgularda reaktif havayolu disfonksiyonu sendromu (RADS) tipi bir meslek astımı ekarte edilemez. TDI astımının oluşması için bu maddeye ne dozda ve ne kadar sürede maruz kalınması gerektiği bilinmemektedir. Küçük bir grup hastada spesifik IgE saptanmakta diğerlerinde ise spesifik lenfosit blastojenik aktivite ve TDI ye karşı lenfokin lökosit inhibitör faktör yanıtı saptanmakta ve bu da reaksiyonlardan kısmen hücre sel hipersensivite reaksiyonunun sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca beta adrenerjik blokaj, nöropeptid salgılanmasının stimülasyonu ve nötral endopeptidazların inhibisyonu da diğer etki mekanizmaları arasındadır. Mekanizması ne olursa olsun bu hastalarda hava yolu inflamasyonu vardır ve atak sonucu ölen hastaların akciğer patolojileri aynen status astmatikustan ölen hastalarinki gibidir.

**Kırmızı sedir ağacı tozu:** Kuzeybatı pasifikte ve Kanada da en sık rastlanan MA olup bu bölgelerde tüm tazminat taleplerinin %70'ini oluşturmaktadır (7). Bu ağaç, dayanıklılığı nedeniyle ev içi ve dışı konstrüksiyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde, Kastamonu civarında küçük bir bölge dışında bu ağaç yetişmemektedir, ancak ithal edilmektedir. Diğer ağaçlardan farklılığı, içinde yüksek konsantrasyonda kimyasal madde bulundurmasıdır. Plikatik asit bunlardan birisidir. Sadece bu ağaçta bulunur ve kırmızı sedir astımından sorumludur. Maruz kalanların %4-14'ünde astım görülür (27). Atopi ve sigara içimi ile ilişkili değildir. Kliniği TDI astımına çok benzer, latent bir dönemi vardır. Hastalık başladığında iş gününün sonunda öksürük ve nefes darlığı oluşurken, maruziyetin devamı ile hastalık ilerlediğinde, günün ilk temasları ile semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Yine başlangıçta hafta sonu ve diğer tatillerde remisyon olurken sonradan remisyon ortadan kalkar. İş yeri ortamından ayrılrsa dahi hastaların %60'ında yıllar sonra semptomlar devam etmektedir. Düşük dozda spesifik IgE saptanmış ise de bunların astmatik tablodan sorumlu olmadıkları düşünülmektedir. Kırmızı sedir ağacı astımı üze-

rinde yapılacak araştırmaların nonatopik yahut intrensek astım patogenezini anlamaya yardım edeceği umulmaktadır.

**Lateks:** Lateks kauçuk ağacının (Hevea Brasiliensis) öz suyudur. Günümüzde kırkbin kadar tüketim maddesi lateks içermektedir. Lateksten yapılan biberonlar, emzikler, eldivenler, ayakkabılar bunlar arasındadır. Lateks ürünleri ile oluşan hipersensivite reaksiyonları siktir ve ilk olarak kontakt dermatit şeklinde bildirilmiştir. Son yıllarda enfeksiyon ajanlarından korunmak için (Hepatitis C, B) alınan önlemler sonucu, lateks eldivenlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Lateks ile oluşan erken tip reaksiyonlar, antilateks IgE antikorları aracılığıyla olur. Lateks proteinlerinin vücutta girişi deri, solunum, mukozal ve seröz membranlar yolu ile olabilmektedir. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddelerin otolog proteinlerine bağlanarak oluşturdukları haptenerle lenfositlerin duyarlaşması sonucu olur. Hastane çalışanlarında %2.5 oranında latekse bağlı MA gösterilmiştir (28).

Yukardaki maddeler dışında, ülkemizde yapılan çeşitli incelemelerde farklı iş kollarında MA'na yol açabilecek maruziyetler araştırılmıştır; İstanbul'da deterjan fabrikası işçilerinde %8 olguda MA ile uyumlu bulgular saptanmıştır (29). Kuaförler üzerinde yapılan araştırmalarda, İzmir'de %13.6 oranında MA saptanmıştır (30). Malatya'da kayısı kükürtleme görevi yapan işçilerin tümünde, kontrollere kıyasla FVC, FEV1 ve FEF25-75'in anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (31).

B- Bu grupta ise non immunolojik mekanizmalarla etkili olan ajanlar yer alır. Burada latent dönem yoktur veya çok kısadır. Ajan toksik bir solunum yolu irritanı olup yüksek düzeyde maruz kalındığında, 24 saat içinde irritana bağlı astım, diğer bir deyişle RADS ortaya çıkar. İlk defa Brooks ve ark. tarafından tarif edilmiştir (32). Bir defada ve genellikle kaza sonucu yüksek doz irritan buhar, sis veya dumana maruz kalmakla oluşur. Respiratuar semptomlar ve nonspesifik bronş hiperreaktivitesi yıllarca devam eder. Maruziyet ve semptomlar arasında dakikalar yahut saatler vardır. Bronşial biyopsiler tipik astım histopatolojisini göstermektedir. Sorumlu ajanlar; çeşitli asitler,

dezenfeksiyon buharları, duman inhalasyonu, TDI ve amonyak dumanı gibi irritanlardır.

Hastalarda aşırı duyarlık karakteristiktir. Ancak aynı ajanlarla düşük dozda tekrar karşılaşma semptomları başlatmadığı için tanı, anamnezdeki bilgilerle yönlendirilir. Prevelans ve kişisel risk faktörleri bilinmemektedir. Kanada'da yapılan bir çalışma MA'nın %17'sinin irritanlara maruz kalmakla oluştuğunu göstermiştir; yani çok da nadir değildir. Ancak bu kişilerin kazadan evvel nonspesifik bronş hiperreaktivitesine sahip olup olmadıklarına ait bilgiler çok net değildir.

Ülkemizde, Kayseri'de fiberoptik kablo sanayinde çalışan ve sıklıkla klor gazı kaçaklarına maruz kalan üretim hattı işçilerinde FEV1/FVC'nin istatiki açıdan anlamlı olmamakla birlikte, kontrollere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (33).

### Patogenez

Mesleki astım patogenezi, neden olan maddelerin etki mekanizmalarına paralel olarak aşağıdaki şekilde gruplanabilir.

#### 1-İmmünolojik mekanizmalar

- Ig E' ye bağımlı
- Ig E' den bağımsız

#### 2- Nonimmünolojik mekanizma-RADS

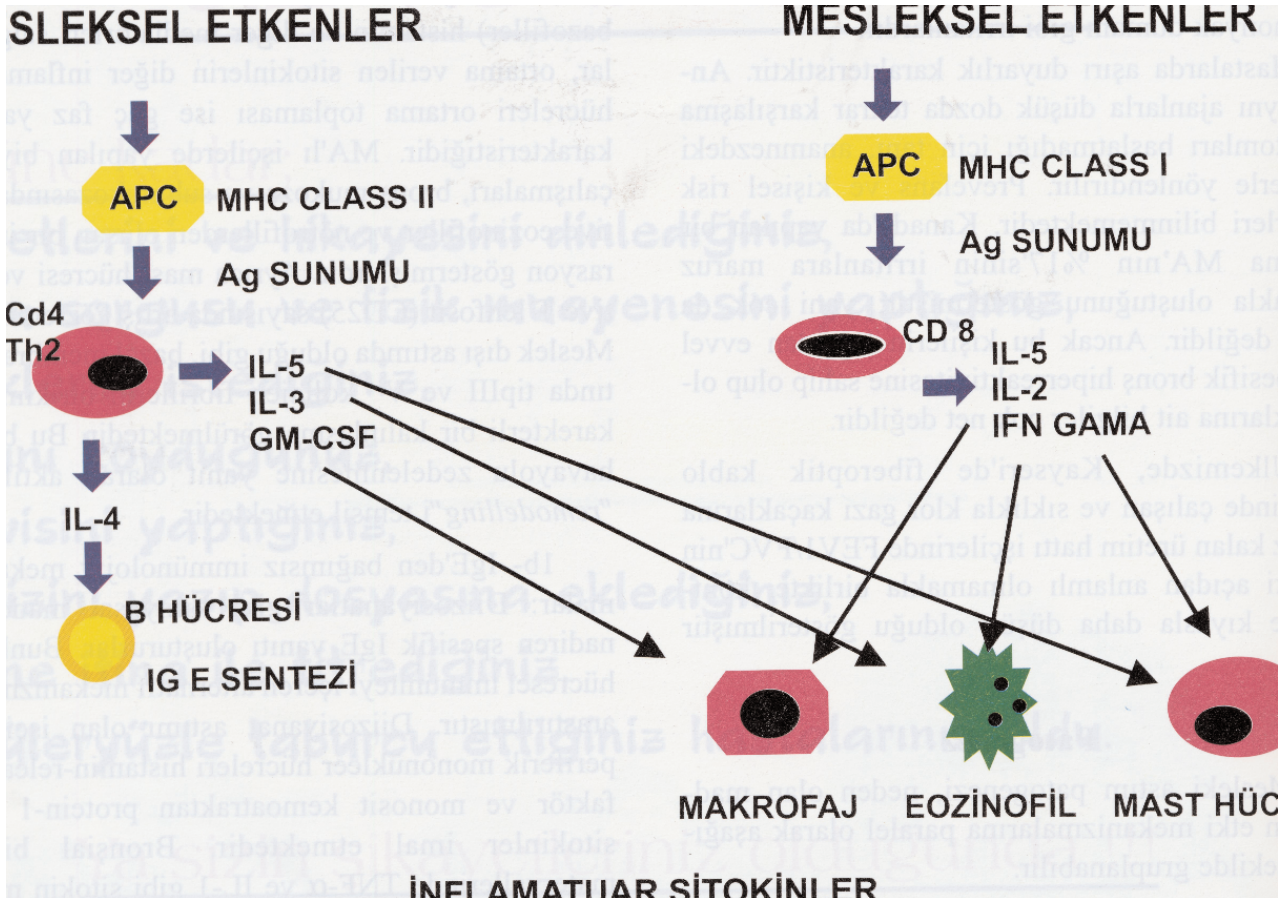
1a- IgE'ye bağımlı immünolojik mekanizmalar: MA formlarının çoğunluğunun patogenezi bu gruba girmektedir. İş yeri ortamında doğal kaynaklı birçok yüksek molekül ağırlıklı protein, glikoproteinler yahut polisakkaridler bulunmaktadır. Bunlar mast hücresi ve bazofillerin yüzeyindeki spesifik Ig E molekülleri ile birleşip allerjik mediatörlerin salınımını tetikleyebilecek nitelikte 'multivalan antijenlerdir'. Ek olarak bazı reaktif kimyasal maddeler de (asid anhidrid bileşikleri gibi) hapten görevi görerek proteinlere bağlanırlar ve allerjenik epitoplara oluştururlar. Antijeni işleme tabi tutan aksesuar hücreler, dendritik hücreler, makrofajlar antijeni T hücrelerine takdim ederler (Şekil 1). Aktive T hücreleri (Th 2), B hücrelerini spesifik Ig E antikorları yapmak üzere stimüle eder, sitokinler (örn:IL-4) imal ederler. Respiratuar duyarlılık oluştuktan sonra, tekrar antijenle karşılaştığında astımın klinik belirtileri ortaya çıkar (34).

Erken allerjik reaksiyonda mast hücreleri (ve bazofiller) histamin ve diğer mediatörleri salgırlar, ortama verilen sitokinlerin diğer inflamatuvar hücreleri ortama toplaması ise geç faz yanıtın karakteristiğidir. MA'lı işçilerde yapılan biyopsi çalışmaları, bronş mukoza ve submukozasında aktive eozinofiller ve nötrofillerden oluşan bir infiltrasyon göstermişlerdir. Ayrıca mast hücresi ve aktive T lenfosit (CD25) sayısında artış gözlenmiştir. Meslek dışı astımda olduğu gibi, bazal membran altında tipIII ve V kollajen fibrillerin birikimi ile karakterli bir kalınlaşma görülmektedir. Bu bulgu havayolu zedelenmesine yanıt olarak aktif bir "remodelling"i temsil etmektedir.

1b- IgE'den bağımsız immünolojik mekanizmalar: Diizosiyanatlar gibi kimyasal maddeler nadiren spesifik IgE yanıtı oluştururlar. Bunlarda hücresele immüniteyi içeren alternatif mekanizmalar araştırılmıştır. Diizosiyanat astımı olan işçilerin periferik mononükleer hücreleri histamin-releasing faktör ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokinler imal etmektedir. Bronşial biopsi materyallerinde TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokin mediatörleri saptanmıştır. Toluen diizosiyanata karşı astmatik reaksiyonu olan işçilerde periferik mononükleer hücreler TNF- $\alpha$  yapmaktadır. Bu bilgiler, MA'nın bazı formlarında immün sellüler aktivasyonun hava yollarında inflamasyonu başlattığını ve arttırdığını düşündürmektedir.

Mesleki astımın patogenezi irdelerken genetik faktörlerin giderek önem kazandığını da vurgulamak zorundayız. İmmün genetik belirleyiciler MA'na karşı duyarlılığı etkileyebilirler. Çok önemli bir risk faktörü olan atopi, bir çok gen tarafından belirlenmektedir. Diizosiyanata bağlı astımı olan işçilerdeki HLA klasII allel sıklığı araştırmalarında, bir allelik kombinasyonun (DQB1\*0503 ve QB1\*0201/0301) MA ile anlamlı ilişkide olduğu gösterilmiştir(8). Trimellitik anhidrite maruz kalan kimyasal endüstri işçilerinde, trimellitik anhidrid- insan serum albumin antijenine karşı artan serum spesifik IgE yanıtları, HLA DR3 allelinin varlığı ile anlamlı ilişki içinde bulunmuştur (8).

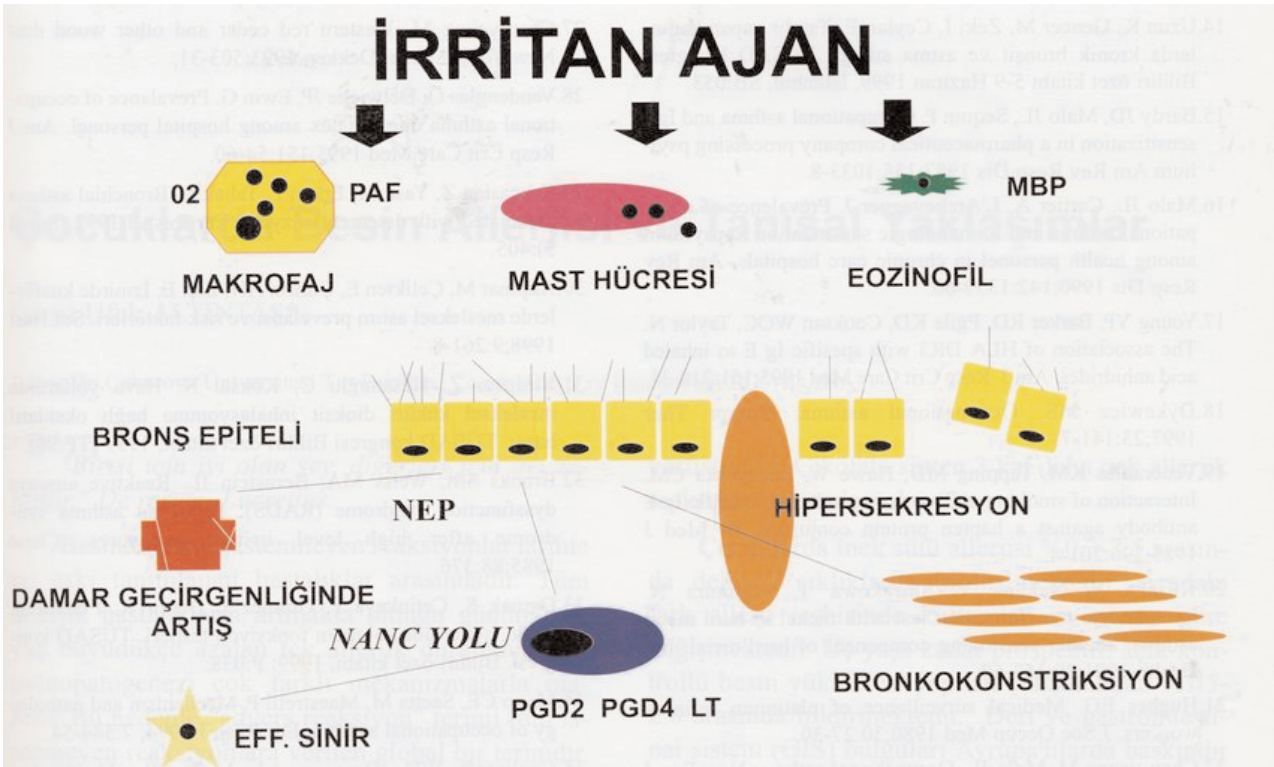
2- Non immunolojik mekanizma-RADS Hava yolu zedelenmesi, yüksek düzeyde irritana maruz kalmakla ortaya çıkabilir (Şekil 2). Burada, irrite



Şekil 1. Meslek astımında rol oynayan immünolojik mekanizmalar  
(Mop CE, Saetta M, Maestrelli P. Eur Resp J 1994;7:544-54'den alınmıştır.)

edici kimyasal maddelerin, afferent sensor reseptörleri etkileyerek birbirine bitişik epitelyal hücrelerin, intersellüler bağlantılarını tahrib ettiği düşünülmektedir (35). İrritan etkiler, reaktif kimyasal maddelere karşı oluşan allerjik sensitizasyonu potansiyalize edebilmektedir. Epitelyal barrierin tahribi kimyasal antijenlerin, submukozanın lamina propriasına penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır. İrritan-induced astım yahut RADS mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Aynı koşullarda olayı tekrarlatmak çok zor ve hayvan araştırmaları da yeterli düzeyde olmadığından patofizyolojisi hipotetiktir. Öyle sanılmaktadır ki, önce yüksek doz maruziyet masif hava yolu zedelenmesi yapmakta bunu akson refleksi yoluyla nonadrenerjik, nonkolinerjik (NANC) yolun aktivasyonu izlemekte ve nörojenik inflamasyon başlamaktadır (36). Bu arada nonspesifik makrofaq aktivasyonu ve mast hücresi degranülasyonu da olabilmektedir. Bunlar

proinflammatuar mediatörleri salgılamakta ve zedelenme sahasına inflamasyon hücrelerini çekmektedirler. RADS da meydana gelen patolojik değişiklikler diğer MA na benzemekle beraber, RADS da farklı olarak bronş duvarında belirgin fibrozis vardır. Ayrıca T lenfositlerinin daha az sayıda olması, immünolojik mekanizmaların yokluğunu düşündürmektedir. Bronş epitelyalinin rejenerasyonuna bağlı olarak NANC sistemin aktivitesi azalır ve nötral endopeptidaz aktivitesindeki iyileşme, inflamasyon reaksiyonunda azalmaya yol açar. Brooks ve arkadaşları tarafından, bronş epitelyal deskuamasyonun ve inflammatuar yanıtın yıllarca devam edebileceği de gösterilmiştir (32, 37). Bunu önceden tahmin etmemize yardımcı olabilecek faktörler net değildir. Bazı vakalarda epitel rejenerasyonu tam olabilirken, bazı durumlarda hasar birkaç yıl devam edebilmektedir. Akut olarak maruz kalınan ajanın miktarı ve erken kortikosteroid tedavisi



Şekil 2. RADS patofizyolojisinin hipotezi (27)

(Cockcroft WD, Dosmann AJ. Med Clin North Am 1996; 8:749-73'den alınmıştır.)

bu inflamatuvar yanıtının derecesi için önemli olabilir (38).

MA'nın etyopatogenezine ilişkin bilgiler bu hastalığın tanısı için gerekli incelemeleri de yönlendirmektedir. Ancak günümüzde, MA'nın varlığını doğrulamak için kullanılan çeşitli fonksiyonel ve immunolojik tanı yöntemlerinin hiçbirisi gerçek fizyopatolojik mekanizma basamaklarını doğrudan hedeflememektedir (39). Mekanizmalara ait bilgilerimiz geliştikçe doğru tanıyı koyabilme olanağımız da artacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Kogevinas M, Maria Anto J, Sunyer J, Tobias A. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. Lancet 1999;353:1750-54.
2. Blanc P, Eisner M, Israel L, Yelin E. The association between occupation and asthma in general medical practice. Chest 1999;115:1259-64.
3. Venables KM, Chang-Yeung M. Occupational asthma. Lancet 1997;349:1465-69.
4. Bernstein DI. Asthma in the workplace. New York:Marcel Dekker, 1993:1-4.
5. Gassert TH, Hu H, Kelsey KT, Christian DC. Long term health and employment outcomes of occupational asthma and their determinants. J Occup Environ Med 1998; 40:481-91.
6. Cullinan P, Newman Taylor AJ. Aetiology of occupational asthma Clin Exp Allergy 1997;27 (Suppl 1):41-6.
7. Chan-Yeung M, Malo J. Aetiological agents in occupational asthma. Eur Resp J 1994; 7:346-71.
8. Bernstein DI. Allergic reactions to workplace allergens. JAMA 1997;10;278:1907-13.
9. Cartier A J, Malo JL, Forest F, Lafrance M. Occupational asthma in snow crab process workers J Allergy Clin Immunol 1984;74:261-9.
10. Slovak AJM, Hill RN. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy? A comparison of different concepts of atopy. Br J Ind Med 1987;44:129-32.
11. Malo JL, Ghezzi H, D'Agora C, L'Archeveque J, Cartier A. Natural history of occupational asthma, relevance of type of agents and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. J Allergy Clin Immunol 1992;90:937-44.
12. Kılıçaslan Z, Erkan F, Ece T, Çavdar T. Bakers asthma and flour sensitization in a modern bakery. Eur Resp J 1991 (Suppl 4):729.
13. Fıstıkçı H, Müsellim B, Erk M, Mutlu B. Fırın çalışanlarında solunumsal problemlerin değerlendirilmesi. TUSAD Bildiri özet kitabı 5-9 Haziran 1999, İstanbul, SB:045.

- 14.Uzun K, Gencer M, Zeki İ, Ceylan E. Tandır yapan kadınlarda kronik bronşit ve astma sıklığı. TÜSAD Kongresi Bildiri özet kitabı 5-9 Haziran 1999, İstanbul, SB:053.
- 15.Bardy JD, Malo JL, Sequin P. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing psyllium Am Rev Resp Dis 1987;135:1033-8.
- 16.Malo JL, Cartier A, L'Archeveguer J. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to psyllium among health personel in chronic care hospitals. Am Rev Resp Dis 1990;142:1359-66.
- 17.Young YP, Barker RD, Pğile KD, Cooksan WOC, Taylor N. The association of HLA DR3 with spesific Ig E to inhaled acid anhidrides. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:219-31.
- 18.Dykewicz MS. Occupational asthma. Compr Ther 1997;23:141-7.
- 19.Venerables KM, Tapping MD, Hawe W, Luczynska CM. Interaction of smoking and atopy in producing spesific Ig E antibody against a hapten protein conjugate. Br Med J 1985;290:201-4.
- 20.Kusaka Y, Nakana Y, Shirakowa T, Fujimura N. Lymphocyte transformation test with nickel in hard metal asthma; another sensitizing component of hard metal. Ind Health 1991;29:153-60.
- 21.Hughes EG. Medical surveillance of platinum refinery workers. J Soc Occup Med 1980;30:27-30.
- 22.Chan-yeung M, Mola JL. Occupational asthma. New Eng J Med 1995;333:107-12.
- 23.Akkurt İ, Keleşoğlu A, CebraİL Ş. Kaynakçılarda havayolu aşırı duyarlılığının incelenmesi. Sol Hast 1996;7:169-78.
- 24.Vandenplas O, Malo JL, Saetla M, Mopp CE. Occupational asthma and extrensek alveolitis due to isocyanates; current status and perspectives. Br J Ind Med 1993;50:213-28.
- 25.Uçgun I, Özdemir N, Metintaş S. Prevalence of occupational asthma among automobile and furniture painters in the center of Eskişehir: the effect of atopy and smoking habits on occupational asthma. Allergy 1998;53:1096-100.
- 26.Fişekçi F, Kılıçaslan Z, Cuhadaroğlu Ç. Mobilya cila ve boya atölyelerinde çalışan işçilerin solunum yakınmaları ve prick testi bulguları. Sol Hast 1998;9:143-5.
- 27.Chan-yeung M. Western red cedar and other wood dust New York: Marcel Dekker, 1993:503-31.
- 28.Vandenglas O, Delwiche JP, Ewin G. Prevalance of occupational asthma due to latex among hospital personel. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:54-60.
- 29.Kılıçaslan Z, Yasa M, Erkan F, Tabak L. Bronchial asthma associated with detergent enzyme. Eur Resp J 1992 (Suppl 5):405.
- 30.Akpınar M, Çelikten E, Çımrın AH, Elçi E. İzmirde kuaförlerde mesleksel astım prevalansı ve risk faktörleri. Sol Hast 1998;9:261-8.
- 31.Yıldırım Z, Hasanoğlu C, Köksal N. Hava yollarında mesleksel kükürt dioksit inhalasyonuna bağlı oksidatif hasar. TÜSAD kongresi Bildiri özet kitabı, 1999 (TP:96).
- 32.Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reaktive airways dyssfunction syndrome (RADS): Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest 1985;88:376.
- 33.Oymak S, Çetinkaya F, Gülmez İ, Demir R. Fiberoptik kablo işçilerinde solunum fonksiyon testleri. TÜSAD kongresi. Bildiri özet kitabı, 1999: P:038.
- 34.Mopp CE, Saetta M, Maestrelli P. Mechanism and pathology of occupational asthma. Eur Resp J 1994; 7:544-54.
- 35.Cockcroft WD, Dosman AJ. Med Clin North Am 1996;80:749-73.
- 36.Barnes PJ. Neuropeptides and asthma. Am Rev Resp Dis 1991;143:28.
- 37.Gautrin D, Boulet LP, Boutet M. Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? J Allergy Clin Immunol 1994;93:12
- 38.Chester EH, Kaimal J, Payne CB . Pulmonary injury following exposure to chlorine gas:possible beneficial effects of streoid treatment. Chest 1977;72:247.
- 39.Mola JL, The case for confirming occupational asthma: Why, How much, How far? revisited. Eur Resp J 1999;13:477-8.