

# Mesleki Astım

## Occupational Asthma

### Öz

Mesleki Astım tanısında en önemli adım anamnez almaktır. İşe bağlı semptomların sorgulanması mesleki astım tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir. Semptomlar işe gittiği günlerde artarken, tatillerde azalır veya kaybolur. Astımlı hasta astıma neden olan bir iş kolunda çalışıyorsa aksi kanıtlanıncaya kadar MA olarak kabul edilmeli ve bu yönde araştırılması önerilmelidir. Alerjik ya da immunolojik mesleki astım da hastalığın ortaya çıkması için bir latent dönem gerekirken Non-alerjik ya da nonimmunolojik mesleki astımda Latent dönem yoktur. Tanı yöntemlerinden Pefmetre kullanarak PEF varyabilitesini tespit 1 aylık izlem şeklinde (10 günlük iş dışı periyodlar içinde) ve günde en az dört kez yapılmalıdır. Ayrıca tanıda spesifik ve nonspesifik bronşprovokasyon testleri ve immunolojik testler kullanılır. İmmunolojik testlerden deri prick testleri intradermal testler spesifik IgE testleri tanıda önemli iken Total IgE'nin tanısız değeri yoktur. Koruma yöntemlerinden birincil koruma etkenle teması önleme yöntemleri, ikincil koruma işten ve sorumlu ajandan uzaklaştırma ve üçüncül korumanın hedefleri ise semptomları kontrol altında tutmak, atakları önlemek, ilaç tedavisidir.

### Abstract

The most important step in Occupational Asthma(OA) disease is to take anamnesis. Questioning of work-related symptoms has high sensitivity to OA. Symptoms increase on the days when they go to work, but they decrease or disappear at the holidays. If the asthmatic patient is working in a workplace causing asthma, it should be considered as OA until otherwise is proven and it should be recommended to investigate this. Allergic or immunological occupational asthma requires a latent period to determine the disease, while non-allergic or non-immunological occupational asthma has no Latent period. By using the Pefmeter from the diagnostic methods, the PEF variability determination should be in the form of a 1-month follow-up (within 10 days of non-work periods) and at least four times a day. In addition, specific and nonspecific bronchial provocation tests and immunological tests are used. Skin prick tests, intradermal tests, specific IgE tests are important in immunologic tests, whereas Total IgE has no diagnostic value. The primary method of protection is methods of preventing contact with factors; The secondary method of protection is removal of the responsible agent and the targets of tertiary protection are to control symptoms, to prevent attacks and to treat medications.

### Tarihçe

İlk olarak Paracelsus (1493-1541) Avusturya'daki madenleri anlattığı kitabında 'Altın gümüş demir gibi değerli madenleri elde etmek istiyorsak önümüze çıkacak güçlükler karşısında yaşamımızı ve bedenimizi tehlikeye atmalıyız' demiştir. Paracelsus dok-

**Uzm. Dr. Hikmet ÇOBAN<sup>1</sup>,**  
**Uzm. Dr. Kadriye TERZİOĞLU<sup>2</sup>**  
**Yrd. Doç. Dr. Ahmet NALBANT<sup>3</sup>**  
<sup>1</sup> Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları  
<sup>2</sup> Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi  
Allerji İmmunoloji Kliniği  
<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim dalı

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**

**Uzm. Dr. Hikmet ÇOBAN**  
Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Kliniği/Sakarya

**Tel/phone:** +90 264 295 66 30  
**E-mail:** hikmetcoban04@gmail.com

### Anahtar Kelimeler:

Mesleki astım,  
immunolojik test,  
pefmetre

### Keywords:

Occupational asthma,  
immunological test,  
peakflowmetre

**Geliş Tarihi - Received**  
13/01/2017  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
10/02/2017

tor ve aynı zamanda madenciydi. İkinci olarak Bernardino-Ramazzini (1633-1714) iş hekimliğinin öncülerindedir. Ne iş yapıyorsun sorusunun ilk kez karşılaşılan hastaya sorulması gerektiğini önermiştir. Hekimlerin hastalığın nedenini bulabilmek için bu soruyu sormaları gerekmektedir fakat hekimlerin bunu dikkate almadıklarını söylemiştir. Ayrıntılı meslek hastalıkları anamnezi almak çok önemlidir, kesin tanıya varmayı kolaylaştırır (1).

### **Tanı**

İşyeri ortamı havasında bulunan allerjen, gaz, toz, duman ve kimyasal maddelerin neden olduğu astıma Mesleki Astım (MA) denir (2). MA “iş ile ilişkili astım”dır, ‘işin ağırlaştırdığı astım’dan ayırt edilmelidir. Meslek hastalıkları, iş yerinde maruz kalınan fiziksel, kimyasal, biyolojik ve psikolojik etkenlere ve bunlara maruz kalan kişinin özelliklerine bağlı olarak gelişir. Bu etkenlerin başlıca hedefi solunum sistemidir ve rinit, astım, aşırı duyarlılık pnömonisi gibi solunum hastalıkları gelişir. Hastalık, iki tür klinik gidiş gösterir; ya uzun süreli temas boyunca sessiz kalıp sonradan ortaya çıkar ya da bazı maddelerle, iş kazası ya da ihmal nedeniyle yoğun karşılaşmayı izleyerek birden gelişir. Solunan ajanın fiziksel ve kimyasal özellikleri, düzeyi, temasın süresi ve yoğunluğu, ajanla karşılaşan (soluyan) kişinin özellikleri, endüstriyel hijyen uygulamaları mesleki astım gelişimini etkilemektedir.

MA tanısında en önemli adım anamnez almaktır. İşe bağlı semptomların sorgulanması mesleki astım tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir (3). Ancak yine de tıbbi öykünün spesifitesi düşüktür ve ek incelemeler yapılmazsa olguların %25’inde yanlış tanıya yol açar (4). Semptomlar işe gittiği günlerde artarken, tatillerde azalır veya kaybolur. Ancak bu tip klinik özellik hastalığın erken dönemlerinde görülebilir. Hastaların çoğunda tatillerde bu reversibilitenin olmaması, bu yüzden işten uzak kaldığı günlerde azalmayan hastalarda MA yoktur dememek gerekir(5). Böyle bir yanlış hastanın etkenle karşılaşmaya devam etmesine ve sonuçta hastalığın ağırlaşmasına, prognozun kötüleşmesine neden olur. Eğer astımlı hasta astıma neden olan bir işkolunda çalışıyorsa aksi kanıtlanıncaya kadar MA olarak kabul edilmeli ve bu yönde araştırılması önerilmelidir. Çocukluk çağında astım öyküsü MA’ı reddettirmez, aksine mesleki ajanlarla yeni bir sensitizasyon mevcut astımın nedeni olabilir.

### **Sınıflandırma Alerjik ya da İmmünolojik Mesleki Astım**

Sorumlu etkene karşı immünolojik duyarlılık gelişmesi için bir latent dönemin geçmesi gerekir. IgE aracılı duyarlanma molekül ağırlığı >1 kDa olan yüksek molekül ağırlıklı ajanlar (YMAA) ve IgE aracılı duyarlanma yaptığı doğ-

rulanmış ve molekül ağırlığı <1 kDa düşük molekül ağırlıklı ajanlar (DMAA) nedeniyle meydana gelmesi ile karakterizedir. Yüksek molekül ağırlıklı maddeler immün yanıtı doğrudan uyarırlarken, düşük molekül ağırlıklı maddeler hapten gibi davranırlar ve hava yolu proteinleriyle birleşerek immünojenik yapılar oluştururlar (6).

### **Non-Alerjik ya da Nonimmünolojik Mesleki Astım**

Latent dönemi yoktur, Non-spesifik iritan maddelere bir kez ya da birden çok kere, yüksek dozlarda maruz kalınması sonucu meydana gelen astımdır. İrritanla İndüklenen Astım olarak da denir ve en tipik formu Reaktif Havayolu Disfonksiyonu Sendromu (RADS) dur (6).

Erişkin dönemde başlayan tüm astımlıların %10-15’inin mesleki astım olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran hem mesleki astımı, hem de “işin ağırlaştırdığı astım”ı birlikte içermektedir (7). “İşin ağırlaştırdığı” astım ise mesleki astım tanımının dışında tutulur, önceden varolan veya eşlik eden astımın çalışma ortamında kötüleşmesi ya da eş zamanlı rastlantısal olarak iş yerindeki çevresel maruziyet sonrasında ortaya çıkması anlamına gelmektedir (8). MA farklı serilerde daha büyük rakamlar verilsede Tarlo ve arkadaşları tüm astım olgularının %5 i olarak bildirmiştir(8), Bardana ise astımlı popülasyonun 2-6 sınıma MA olduğunu bildirmiştir (9). İzosiyyanatlara bağlı MA prevalansı %15 olarak bulunurken değişik iş kollarında farklı MA oranları yayınlanmıştır (10). Verilerin sağlıklı şekilde toplanmadığımerkezi arşivin bulunmadığı ülkemizde sorunun boyutları tam olarak bilinmemekle birlikte doküman sektöründe bu oran 14.2 düzeyinde bulunmuştur (11). MA sprey boyacıları arasında %10 (12), kuaförlerde %1.72-13.6 (13, 14), orman ürünleri çalışanlarında %2.5 (15), sağlık çalışanlarında lateks e bağlı olarak %14, toz morfin işçilerinde %11.6 (17),deterjan işçilerinde %7 (18), cam süsleme işçilerinde %7.3 (19) oranında görülür.

Mesleki astım tanısını koymak için, klinisyenin amacı uygun sınıflamayı yapabilmektir. American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen uzman görüş raporu klinik uygulamalardaki sınıflama için daha uygun iken (20), epidemiyolojik çalışmalarda ya da sörveyans programlarında da National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) tarafından önerilen sınıflamanın kullanılması daha uygun görünmektedir (21).

### **ACCP Tarafından Önerilen Mesleki Astım Tanımlama Kriterleri**

- A. Astım tanısı
- B. Astım semptomlarının çalışma ortamına girdikten sonra başlamış olması
- C. Astım semptomları ile yapılan iş arasında ilişki olması

- D. Takip eden kriterlerden bir ya da daha fazlasının olması
1. Yüksek riskli işkolunda mesleki astıma neden olduğu bilinen bir ajana ya da bir işlem sürecine maruziyet.
  2. FEV1 ya da PEF akım hızında iş ile ilişkili belirgin değişikliklerin olması
  3. Havayolu aşırı duyarlılığında iş ile ortaya çıkan belirti-niş ile ilişkili Rinit, konjunktivit, dermatit ve ürtiker gibi diğer sistem bulgularının olması.
  4. Çalışanın, çalışma alanındamaruz kaldığı madde ile spesifik bronş provakasyon testinin pozitif çıkması
  5. Astım semptomlarının ortaya çıkması ile işyerindeki iritan maddeye maruziyet arasında açık ilişki olması (RADS)

### **Zirve Ekspiratuar Akım (Peak Expiratory Flow: PEF) Takibi ve Solunum Fonksiyon Testleri:**

Seri PEF takiplerinin işte ve işten uzaktaki sürelerde yapılması uygundur. Ancak PEF takipleri doğrudan gözlem altında yapılmadığı için çalışanların kayıtlarının güvenilirliği düşüktür. PEF izlemleri 1 aylık izlem şeklinde (10 günlük iş dışı periyodlar içinde) ve günde en az dört kez yapılmalıdır. Seri PEF takiplerinin spesifitesi %92, sensitivitesi ise %78'e ulaşabilmektedir (22). Solunum fonksiyon testleri ve reversibilite testi astım tanısının konulması için gerekir. Yapılan vardiya öncesi ve sonrası ölçümlerinin ise değeri sınırlıdır (23).

### **Nonspesifik Bronş Provakasyon Testleri**

Nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının metakolin/histamin ile değerlendirilmesinin mesleki astım tanısındaki yeri, klasik astımda olduğu gibidir. Bronş aşırı duyarlılığının bulunmaması mesleki astımı dışlamak için gereklidir. Ancak bronş provokasyon sonrası PC20/PD20 değerlerinde bazale göre >2-3 katı bulan azalma değerleri ciddi artmış nonspesifik bronş aşırı duyarlılığını gösterir ve mesleki astım tanısını dışlamak için ek provokasyon testlerine ihtiyaç olduğuna işaret eder(24).

### **Spesifik Bronş Provokasyon Testleri**

İşyeri ortamı havası laboratuvarında aynen oluşturularak yada doğrudan işyerinde yapılır. MA tanısında güvenilirliği en yüksek tanı yöntemidir. Ancak rutin olarak kullanılmaz. Genellikle meslek öyküsü, semptomların iş ile olan ilişkisi ve PEF takibi ile MA tanısı konur. SBPT bilimsel araştırmalar MA'a neden olabilen yeni maddelerin bulunması amacıyla yapılır. İritan maddelerin neden olduğu MA'da SBPT'nin yeri yoktur (25, 26). Test sırasında ya da testi takiben en az 24 saatlik süre içerisinde şüphelenilen ajanın bireyde tipik astım özelliklerine yol açtığı gösterilmesi ve testi takiben en az 6-8 saatlik ölçümlerde FEV1'de provokas-

yon öncesi değere göre  $\geq 15\%$ 'in üzerinde uzamış düşüş pozitif test lehinedir. Test mutlaka plasebo kontrollü olmalı, testten ayrı bir günde uygulanan, 6-8 saat süren bir spirometrik izlem kontrol günü mutlaka yapılmalıdır. Kontrol gününde FEV1'de izlenen değişiklikler %10'u aşmamalıdır.

### **İmmunolojik Testler**

Deri prick testleri, göreceli olarak güvenilir, ekonomik hızlı sonuç alınan, testlerdir, fakat maruz kalman mesleki ajanların standardize edilememesi sorunu vardır. Yüksek molekül ağırlıklı maddelere ve bazı düşük molekül ağırlıklı maddelere karşı IgE aracılı duyarlanmayı saptar. Deri prick testleri yüksek molekül ağırlıklı maddelerle gelişen mesleki astım tablolarının çoğunda ve bazı düşük molekül ağırlıklı maddelerle gelişen grupta yüksek sensitiviteye sahiptir. Deri prick testlerini intradermal testler takip etmelidir.

### **Serum spesifik IgE Ölçümü**

Total IgE ölçümünün mesleki astım tanısında yeri yoktur, fakat deri prick deri testi pozitifliğine de yol açan IgE aracılı duyarlanma gelişmiş olgularda önemli bir biyomarkerdir. Burada da deri prick testlerinde olduğu gibi az sayıda ajana karşı ulaşılabilir ticari kit mevcuttur. Serum spesifik IgE testleri daha asemptomatik dönemde tespit yapılarak riskli bireylerin bu iş kollarında çalışarak maruziyetlerinin önüne geçilmiş olur. Grammar ve arkadaşları tarafından trimellitik anhidrite karşı spesifik IgE antikorları ELİSA yöntemiyle tespit edilmiştir. Fırıncı astımında buğday ununa karşı da çalışılmaktadır (27).

### **Diğer Testler**

İnflamatuvar belirteçleri içerisinde ekshale havada nitrikoksit (NO) ve indükte balgamda eozinofil düzeylerinin tanısız değerleri henüz araştırılmaktadır. Suçlanan ajanla yapılan spesifik bronş provokasyon testleri sonrasında bazale göre %3'lük artış gösteren balgam eozinofili değeri, belirgin yükselen NO değeri pozitif bir spesifik bronş provokasyon testini destekleyebilir (28-30).

### **İzlem**

Mesleki astımın erken tanısı oldukça önemlidir. Çünkü etken madde ile temasın kesilmesi iyileşmede temel rolü oynamaktadır. Mesleki astımda ERS tarafından önerilerinde; Hastalar, doktorlar ve işverenler sorumlu tutulan etkene olan maruziyetin devamının astım semptomlarında artışa yol açabileceği hakkında bilgilendirilmelidirler, en yüksek iyileşme olasılığı maruziyetin tam kesilmesiyle olur, fakat tam düzelme olmayabilir. Sorumlu etken maruziyeti tamamen kesilemede, maruziyetin azaltılması önerilmeli, yakın ile izlem astım semptomları erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir.

## Koruyucu Önlemler

Astımlı hastaların önemli bir kısmının mesleki astım olduğu düşünüldüğünde, özellikle koruyucu önlemler ve tanı aşamasında taşıdığı özellikler açısından konuyu ele almanın önemi daha iyi anlaşılır (31).

## Birincil Koruma

Hastalığın ortaya çıkması temasın azaltılması ile gerçekleşir. Çünkü iş ortamları gerek mesleki astımın ortaya çıkmasını gerekse kişide daha önceden var olan astımın alevlenmesini sağlayan çok sayıda duyarlılaştırıcı ve iritan madde içermektedir. Koruyucu sağlık hizmetleri, diğer sağlık sorunlarında olduğu gibi mesleki astım için de öncelik taşır. Bunun için zararlı etkenlerden koruyucu maske, ortam havalandırmasının iyi yapılması gibi işyerinin özelliğine göre önlemler belirlenip temas azaltılmalıdır. Sigara içimi kimyasal ajanlarla birlikte değerlendirildiğinde ilave bir risk faktörüdür bu da engellenmelidir.

## İkincil Koruma

Mesleki astımın erken tanısı işten veya sorumlu ajandan uzaklaştırma ile hastalığın şiddetini ve süresini azaltma uzun süreli prognoza en önemli katkıyı yapar. Mesleki astımı olanların %60'ında, işten ayrılmakla sorumlu ajana karşı bronş aşırı duyarlılığında azalma gözlenmektedir. İş yeri hekimlerinin düzenli olarak yaptıkları sağlık taramaları da erken tanı için kullanılabilir önemli bir uygulamadır.

## Üçüncül Koruma

Hastalığın kötüleşmesini önlemek ve komplikasyonları engellemek (tıbbi bakım ve tedavi) yer alır. Mesleki astımın tedavi yöntemi genel astım tedavi yöntemleriyle aynıdır. Semptomları kontrol altında tutmak, atakları önlemek, ilaç tedavisi başlıca hedefleridir.

## Kaynaklar

1. Akbulut T. İşçi Sağlığı Prensipleri ve Uygulamaları, Sistem Yayıncılık, İstanbul 1994 Sayfa 25-26
2. Türkteş H. Mesleki Astım. Türkteş H. Türkteş İ. Astım. Ankara Bozkır Matbaacılık 1998 160-168
3. Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528-32.
4. Stenton SC. Occupational asthma. *Chronic Respiratory Disease* 2010; 7(1): 35-46.
5. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(3): 280-305
6. Asthma in the Workplace. Indefinition and classification of asthma in the workplace. Ed. Malo JL, Cahn-Yeung M, Bernstein DI. CRC Press, Taylor & Francis Group, US, FL 2013
7. Toren K, Blanc P. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009; 29, 9: 7.
8. Tarlo SM, Balmes J, Balkisssoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. ACCP Consensus Statement: diagnosis and management of

work-related asthma. *Chest* 2008; 134: 1-41.

9. Bardana EJ Jr - Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb; 121(2 Suppl): S408-11 doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.005. 10.
10. Tarlo SM, Leung K, Broder I, Silverman F, Holness DL. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest*. 2000 Nov; 118(5): 1309-14.
11. Altın R, Özkurt S, Fisekçi F, Cimrin AH, Zencir M, Sevinc C. Prevalence of byssinosis and respiratory symptoms among cotton mill workers. *(Respiration)*. 2002; 69(1): 52-6.
12. Özkurt S, Zencir M, Hacıoğlu M ve ark. Oto boyacılarında mesleki astım sıklığı *Solumum dergisi* 2003; 5: 49-53
13. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 585-90
14. Gülmez I, Çetinkaya F, Oymak FS, et al. Occupational asthma among hairdressers apprentices [abstracts]. *Eur Respir J* 1998; 28(Suppl): 333-4
15. Erdoğan S, Gülmez Y, Ünlühızarcı K, ve ark. Odun Tozuna Maruz Kalan İşçilerde Solumum Fonksiyonları ve Meslek Astma Prevalansı. *Solumum*. 1995; 19: 127-34.
16. Çuhadaroğlu Ç, Kılıçaslan Z, Alzafer S, ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi Çalışanlarında Lateks Eldiven Allerjisi. *Solumum*. 1995; 19: 147-50.
17. Ardıç S, Özdemir N, Cingi M, ve ark. Toz Morfine Bağlı Yeni Bir Mesleki Astım. *Solumum Hastalıkları* 1990; 1: 37-50.
18. Kılıçaslan Z, Yaşa M. Bronchial Asthma associated with detergent enzyme. *European Respiratory Journal*. 1992; 5(suppl 15): 405s.
19. Demirel M, Gülmez Y, Oymak S, Demir R, Özemi M. Cam İşçilerinde mesleki astım. *Türkiye Solumum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi, İstanbul. Özet Kitabı: SB 044.*
20. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108(4): 1084-117.
21. Matte TD, Hoffman RE, Ronsenman KD, Stanbury M. Surveillance of work-related asthma in selected U.S. states using surveillance guidelines for state health departments, California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey 1993-1995, *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1999; 48: 1-20.
22. Burge S. Recent developments in occupational asthma. *Swiss-Med Wkly* 2010; 140 (9-10): 128-132.
23. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge PS, Boyle C. Occupational asthma: Prevention, identification & management: Systematic review & recommendations. *British Occupational Health Research Foundation London*. 2010.
24. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Novalbos A, De Las Heras M, Cuesta J, Quirce S. Need of monitoring non-specific bronchial hyperresponsiveness before and after Isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123(4): 1276-9. 1276-9.
25. Malo JL, Cahn-Yeung M, Bernstein DI. Asthma in the Workplace. Indefinition and classification of asthma in the workplace. Ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, US, FL 2013.
26. Nicholson PJ, Cullinan P, Newman Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62(5): 290-9.
27. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol Practice Guideline* 2008; 100 (3): 1-148.
28. Maniscalco M, Grieco L, Galdi A, et al. Increase in exhaled nitric oxide in shoe and leather workers at the end of the work-shift. *Occup Med (Lond)* 2004; 54: 404-7.
29. Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J, Jamart J, Thimont J, Haux F et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents *Allergy* 2009; 64(5): 754-61.
30. Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers *Occup Environ Med* 2000; 57: 274-8
31. Quirce S, Sastre J. Occupational Asthma. *Allergy* 1998; 53: 633-641